

Aus der
Universitäts-Hautklinik Tübingen

**Retrospektive Datenanalyse zum Gesamtüberleben und
melanomspezifischen Überleben von Patienten mit
Melanomen im Kopf-Hals-Bereich**

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

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

vorgelegt von

Jasper, Sophie Johanna

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professorin Dr. A. Forschner
2. Berichterstatter: Professorin Dr. K. M. Thiel

Tag der Disputation: 01.08.2024

Gliederung

1. Einleitung	1
2. Methodik.....	11
2.1 Patientendaten	11
2.2 Statistische Auswertung.....	11
2.3 Einverständniserklärung.....	12
3. Ergebnisse	13
3.1. Histologische und klinische Charakteristika der Gesamtkohorte.....	13
3.2 Gesamtüberleben.....	15
3.2.1 Gesamtüberleben der Gesamtkohorte	17
3.2.2 Gesamtüberleben Tumordicke < 0.8 mm	18
3.2.3 Gesamtüberleben Tumordicke 0.8-1.0 mm.....	19
3.2.4 Gesamtüberleben Tumordicke 1.01-2.00 mm.....	20
3.2.5 Gesamtüberleben Tumordicke 2.01-4.00 mm.....	21
3.2.6 Gesamtüberleben Tumordicke > 4.0 mm	22
3.3 Melanomspezifisches Überleben.....	24
3.3.1 Melanomspezifisches Überleben der Gesamtkohorte	29
3.3.2 Melanomspezifisches Überleben Tumordicke < 0.8 mm	30
3.3.3 Melanomspezifisches Überleben Tumordicke 0.8-1.0 mm.....	31
3.3.4 Melanomspezifisches Überleben Tumordicke 1.01-2.00 mm.....	32
3.3.5 Melanomspezifisches Überleben Tumordicke 2.01-4.00 mm.....	33
3.3.6 Melanomspezifisches Überleben Tumordicke > 4.0 mm	34
3.3.7 Melanomspezifisches Überleben Stadium I-IV	35
3.3.8 Melanomspezifisches Überleben Stadium I.....	37
3.3.9 Melanomspezifisches Überleben Stadium II.....	39
3.3.10 Melanomspezifisches Überleben Stadium IIB/C	41

3.3.11 Melanomspezifisches Überleben Stadium III	43
3.3.12 Melanomspezifisches Überleben Stadium IV	45
4. Diskussion.....	47
5. Zusammenfassung	55
6. Literaturverzeichnis	57
7. Erklärung zum Eigenanteil.....	59
8. Veröffentlichungen	61
9. Danksagung	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Vergleich von LMM mit SSM/NM
Tabelle 2	Gesamtüberleben (GÜ)
Tabelle 3	Melanomspezifisches Überleben (MSÜ)
Tabelle 4	Progressionsfreies Überleben (PFÜ) Stadium I-IV
Tabelle 5	Metastasierungsmuster erste Metastase im Verlauf Stadium II und Stadium IIB/C

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	GÜ alle Tumordicken ($p= 0.02$)
Abbildung 2	GÜ Tumordicke < 0.8 mm ($p= 0.043$)
Abbildung 3	GÜ Tumordicke $0.8-1.00$ mm ($p=0.018$)
Abbildung 4	GÜ Tumordicke $1.01-2.00$ mm ($p=0,931$)
Abbildung 5	GÜ Tumordicke $2.01-4.00$ mm ($p=0.137$)
Abbildung 6	GÜ Tumordicke > 4.00 mm ($p=0.913$)
Abbildung 7	MSÜ aller Tumordicken ($p< 0.001$)
Abbildung 8	MSÜ Tumordicke < 0.8 mm ($p=0.446$)
Abbildung 9	MSÜ Tumordicke $0.8-1$ mm ($p=0.132$)
Abbildung 10	MSÜ Tumordicke $1.01-2.00$ mm ($p=0.462$)
Abbildung 11	MSÜ Tumordicke $2.01-4.00$ mm ($p=0.019$)
Abbildung 12	MSÜ Tumordicke >4.00 mm ($p=0.494$)
Abbildung 13	MSÜ Stadium I-IV ($p<0.001$)
Abbildung 14	PFÜ Stadium I-IV ($p<0.001$)
Abbildung 15	MSÜ Stadium I ($p=0.524$)
Abbildung 16	PFÜ Stadium I ($p=0.821$)
Abbildung 17	MSÜ Stadium II ($p=0.042$)
Abbildung 18	PFÜ Stadium II ($p=0.229$)
Abbildung 19	MSÜ Stadium IIB/C ($p=0.210$)
Abbildung 20	PFÜ Stadium IIB/C ($p=0.398$)
Abbildung 21.	MSÜ Stadium III ($p=0.536$)
Abbildung 22	PFÜ Stadium III ($p=0.104$)
Abbildung 23	MSÜ Stadium IV ($p=0.734$)
Abbildung 24	PFÜ Stadium IV

Abkürzungen

SSM:	Superfiziell spreitendes Melanom
NM:	Noduläres Melanom
LMM:	Lentigo-maligna-Melanom
UV:	Ultraviolett
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
HPV:	Humane Papillomaviren
CSD:	Cumulative sun damage
GÜ:	Gesamtüberleben
MSÜ:	Melanomspezifisches Überleben
PFÜ:	Progressionsfreies Überleben

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden unter meiner Erstautorenschaft mit den Co-Autoren Frau PD Dr. Andrea Forschner, Frau Dr. Ulrike Keim, Frau Prof. Dr. Ulrike Leiter, Frau Dr. Teresa Amaral und Herr Prof. Dr. Lukas Flatz im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft am 23. Juli 2023 veröffentlicht. Die bereits publizierten Abschnitte sind deutlich durch Zitationen gekennzeichnet.

1. Einleitung

Epidemiologie Hautkrebs

Hautkrebs zählt weltweit zu den häufigsten soliden Tumoren in der hellhäutigen Bevölkerung. Im Jahr 2018 erkrankten in Deutschland 94.200 Frauen und 105.230 Männer an einem nicht-melanozytären Hautkrebs sowie 10.880 Frauen und 12.010 Männer an einem Melanom. Während die Inzidenz, in den letzten Jahren stetig angestiegen ist, ist die Mortalität rückläufig¹⁻³.

Eine mögliche Ursache für die steigende Inzidenz wird zum einen in dem veränderten Freizeitverhalten der Bevölkerung mit zunehmender Sonnenexposition gesehen, zum anderen aber auch in der Einführung des Hautkrebsfrüherkennungsscreenings im Jahr 2008. Der Rückgang der Mortalität lässt sich möglicherweise auch durch das Hautkrebsscreening, das eine Erkennung des Hautkrebses in einem früheren Stadium ermöglicht, erklären, zum anderen aber auch durch den Fortschritt in der therapeutischen Versorgung der Hauttumore³.

Überblick über Hautkrebsformen

Die Unterscheidung zwischen einem malignen Melanom und einem nicht-melanozytären Hauttumor richtet sich nach der Ursprungszelle des Tumors. Während das maligne Melanom ein von den Pigmentzellen (Melanozyten) der Haut ausgehender Tumor ist, können die nicht-melanozytären Hauttumoren von allen anderen Zellen der Haut ausgehen⁴⁻⁶.

Innerhalb der jeweiligen Tumorentität können noch weitere Unterformen unterschieden werden. Zu den häufigsten nicht-melanozytären Hauttumoren zählen das Basalzellkarzinom und das Plattenepithelkarzinom^{7,8}.

In der Gruppe des malignen Melanoms werden in der Regel vier Haupttypen unterschieden: Das Superfiziell spreitende Melanom (SSM), das noduläre Melanom (NM), das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) und das akrolentiginöse Melanom. Letzteres kommt nur an den Akren vor⁹.

Risikofaktoren des Hautkrebses

Während sich das maligne Melanom von den nicht-melanozytären Hauttumoren im Hinblick auf den Ursprung unterscheidet, lassen sich durchaus Gemeinsamkeiten in Bezug auf die Risikofaktoren identifizieren. Der wichtigste gemeinsame exogene Risikofaktor beider Tumorgruppen ist die ultraviolette (UV) Strahlung. Hierbei spielen sowohl die solare als auch die künstliche UV-Belastung eine Rolle¹⁰⁻¹³.

Die UV-Strahlung kann in UVA-, UVB- und UVC-Strahlung unterteilt werden und deckt den Wellenlängenbereich von 100-400 nm des elektromagnetischen Spektrums ab. Im Zusammenhang mit der Hautkrebsentstehung spielen vor allem die solare UVA- und UVB-Strahlungen eine Rolle, da die solare UVC-Strahlung nahezu vollständig in der Stratosphäre absorbiert wird¹⁴.

Zahlreiche Arbeiten beschäftigen sich mit der Frage, über welche Reaktionswege die UV-Strahlung bei der Entstehung von Hauttumoren eine Rolle spielen. Die genaue Identifikation UV-induzierter Mutationswege und der damit verbundenen „UV-signature mutations“ hat es mittlerweile möglich gemacht UV-induzierte Schädigungen spezifisch nachzuweisen¹².

Grundsätzlich entstehen Tumore durch Veränderungen der für die Zellzyklusregulation und Zelldifferenzierung zuständigen Genabschnitte. Diese Genabschnitte sind die Proto-Onkogene, Tumorsuppressorgene und Apoptose-regulierende Gene. Zu einer Veränderung dieser Genabschnitte bzw. zu einer DNA (Desoxyribonukleinsäure)-Schädigung kann es durch verschiedene Faktoren kommen. Zu diesen Faktoren zählen vor allem onkogene Viren, chemische Noxen und physikalische Noxen wie UV-Strahlung¹⁵.

Die induzierten DNA-Schäden können zum Großteil durch zelleigene Reparaturmechanismen repariert werden, bei zunehmender Anzahl an Schädigungen kommen diese Mechanismen jedoch an Kapazitätsgrenzen. Zum einen können die entstanden Schäden nicht mehr vollständig korrigiert werden, zum anderen kann es durch die Überlastung der Reparaturmechanismen zu

Fehlern während der Reparatur kommen durch die Basenfehlpaarungen entstehen¹⁰.

Es sind unterschiedliche durch UV-Strahlung induzierte Reaktionswege bekannt, die durch Wechselwirkungen der UV-Strahlung mit unterschiedlichen Zellbestandteilen zu einer Schädigung der Zelle und letztendlich zur Tumorentstehung führen. Hierbei können direkte von indirekten Reaktionswegen unterschieden werden¹².

Ein möglicher direkter Reaktionsweg ist die durch UVB-Strahlung ausgelöste Dimerisierungsreaktion benachbarter Pyrimidine eines DNA-Strangs. Andererseits sind auch Reaktionswege beschrieben, bei denen es durch die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies indirekt zu einer Schädigung der DNA kommt¹².

Neben oben beschriebener DNA-schädigender Wirkungen der UV-Strahlung kann diese auch einen Zustand relativer kutaner Immunsuppression auslösen. Dieser Zustand erschwert das Erkennen und Abstoßen von entarteten Zellen zusätzlich. Diese relative Immunsuppression führt auch zu einer geringeren Abwehrkraft gegenüber diversen onkogenen Viren, wie beispielsweise den humanen Papillomviren (HPV), was das Entartungsrisiko weiter erhöht.

Während bei der Melanom-Entstehung vor allem die intermittierende starke UV-Exposition eine Rolle spielt, ist bei den nicht-melanozytären Tumoren vor allem die chronisch kumulative UV-Exposition relevant¹⁰.

Diese Tatsache spiegelt sich auch im Mutationsmuster der jeweiligen Hauttumorarten wider.

Generell haben Untersuchungen gezeigt, dass pädiatrische und hämatologische Tumore eine deutlich geringere Mutationsrate als charakteristischerweise durch exogene Faktoren getriggerte Tumore, wie beispielsweise das Bronchialkarzinom und diverse Hauttumoren, aufweisen¹⁰.

Melanome haben im Vergleich zu den nicht-melanozytären Hauttumoren eine deutlich geringere Mutationsrate. Die Tumormutationslast wird durch die Anzahl der Mutationen pro Megabase angegeben. Während das

Plattenepithelzellkarzinom zum Beispiel im Median 61 Mutationen pro Megabase aufweist, zeigte das Melanom in Untersuchungen im Median nur 13 Mutationen pro Megabase¹⁰.

In der Vergangenheit wurde der Zusammenhang zwischen der UV-Exposition und dem malignen Melanom mitunter angezweifelt. Diese Zweifel kommen teilweise dadurch zustande, dass maligne Melanome auch an nicht UV-exponierten Stellen auftreten können. Studien, die die Inzidenz von Melanomen am ganzen Körper und an nicht sonnenexponierten Stellen verglichen haben, lassen eine Abschätzung der Anzahl an durch Sonnenexposition verursachten Melanomen zu. Hierbei zeigte sich, dass in Australien bis zu 97% der Melanome bei Männern und 96% der Melanome bei Frauen durch Sonnenexposition verursacht wurden¹¹. 2010 konnte erstmalig das Gesamt- Genom eines Melanoms katalogisiert werden. Hierbei konnten die bereits beschriebenen „signature-mutations“ mehrfach detektiert werden, was die These eines Zusammenhangs zwischen UV-Exposition und Entstehung eines malignen Melanoms erneut bestärkt¹³.

Präventionsmaßnahmen gegen Hautkrebs

Die Tatsache, dass Hauttumore primär durch UV-Strahlung ausgelöst werden, impliziert, dass der Entstehung von Hauttumoren durch angemessene Schutzmaßnahmen effektiv entgegengewirkt werden kann.

Generell können verschieden Formen der Prävention unterschieden werden. Während sich die primäre Prävention an gesunde Menschen richtet und als Ziel das Verhindern des Neuauftretens einer Erkrankung hat, zielt die sekundäre Prävention vor allem darauf, Erkrankungen in einem frühen Stadium zu erkennen. Die tertiäre Prävention wiederum richtet sich an bereits erkrankte Menschen mit dem Ziel weitere Funktionseinbußen zu vermeiden oder zu lindern. Zuletzt ist die quartäre Prävention zu nennen, die als Ziel die Verhinderung und Vermeidung unnötiger medizinischer Interventionen hat^{14,16}.

Da die UV-Strahlung ein natürlicher Bestandteil der Sonnenstrahlung und auch eine wichtige Voraussetzung für die körpereigenen Vitamin D-Bildung ist, ist ein

vorsichtiger Umgang mit der Sonnenexposition unerlässlich. Das Ziel der Primärprävention ist es vor allem auf vermeidbare UV-Exposition zu verzichten. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass je nach Hauttyp eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber UV-Strahlung besteht. Ein wichtiger Ansatz dieser Primärprävention ist die individuelle Verhaltensweise. Die Haut soll durch das Tragen von geeigneter Kleidung, genereller Meidung von starker UV Exposition (vor allem zur Mittagszeit) und/oder der Anwendung von Sonnenschutzmitteln ausreichend geschützt werden¹⁴.

Als sekundärpräventive Maßnahme haben in Deutschland gesetzlich Versicherte Männer und Frauen ab 35 Jahren alle zwei Jahre den Anspruch auf ein Ganzkörperhautkrebsscreening¹⁷.

Da das maligne Melanom im Vergleich zu den andere Hauttumoren eine deutlich höhere Metastasierungsrate aufweist und für bis zu 90% der Sterblichkeit aller Hauttumoren verantwortlich ist, bedarf diese Tumorgruppe einer besonderen Aufmerksamkeit im präventiven aber auch therapeutischen Setting². Im weiteren Verlauf wird sich diese Arbeit auf das maligne Melanom, beziehungsweise die drei Subtypen LMM, SSM und NM, konzentrieren.

Diagnostik, Therapie und Nachsorge des malignen Melanoms

Besteht im Rahmen des Ganzkörperscreenings der klinische Verdacht auf ein malignes Melanom sollte die Läsion primär möglichst in sano exzidiert werden. Sollte sich in der histopathologischen Untersuchung der Verdacht auf ein malignes Melanom bestätigen, bedarf es je nach Tumordicke einer Nachexzision mit bis zu 2 cm Sicherheitsabstand¹⁷.

Nach der Diagnose eines malignen Melanoms richtet sich die weitere Diagnostik, Therapie und Nachsorge gemäß der aktuellen Leitlinie nach dem AJCC Stadium. Durch die AJCC-Klassifikation wird die anatomische Ausbreitung des malignen Melanoms beschrieben, was für eine angemessene Einordnung des Tumors unerlässlich ist. Anhand der TNM-Klassifikation, die die Tumordicke inklusive Ulzeration (T), die Anzahl der befallenen Lymphknoten inklusive des Vorhandenseins von Intransit-, Satelliten-, und/oder

Mikrosatellitenmetastasen (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) berücksichtigt, wird das maligne Melanom in Stadium IA, IB, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC, IIID und IV eingeteilt⁹.

In Stadium IA besteht keine Indikation für eine weitere Ausbreitungsdiagnostik. Ab Stadium IB und bis Stadium IIB ist als weitere Ausbreitungsdiagnostik eine lokoregionale Lymphknoten-Sonographie und regelmäßige Bestimmung des S100B-Werts zu empfehlen. Unter dem S100B-Wert versteht man die S100 Proteine, welche zu der Gruppe der kalziumbindenden Proteine zählen. Der S100B-Wert ist ein Tumormarker des malignen Melanoms^{9,17}.

Da Patienten in Stadium IIC ein hohes Rezidivrisiko ausweisen, sollten diese in Bezug auf die Ausbreitungsdiagnostik wie Patienten ab Stadium III behandelt werden. Bei diesen Patienten ist eine Ausbreitungsdiagnostik mit einem MRT-Schädel, Ganzkörper-CT, Lymphknoten-Sonographie, Tumormarker S100 und Tumormarker LDH empfohlen¹⁷.

Bei fehlendem Hinweis auf eine lokoregionäre oder Fernmetastasierung sollte ab einer Tumordicke von 1.0 mm eine Sentinel-Node-Biopsie durchgeführt werden. Bei zusätzlichen Risikofaktoren sollte eine Sentinel-Node-Biopsie auch bei einer Tumordicke zwischen 0.75 und 1.0 mm durchgeführt werden. Zu diesen Risikofaktoren zählen beispielsweise Ulzerationen und/oder erhöhte Mitoserate und/oder ein Lebensalter unter 40 Jahren¹⁷.

Nach der abgeschlossenen stadienadaptierten Ausbreitungsdiagnostik erfolgt die stadiengerechte Therapie. Bis Stadium IIA steht die Entfernung des Primärtumors inklusive Nachexzision in Vordergrund. Den Patienten wird eine regelmäßige Nachsorge empfohlen, um einen eventuellen Progress frühzeitig erkennen zu können¹⁷.

Ab Stadium IIB gibt es verschiedene Therapieoptionen. In Abhängigkeit vom Stadium und dem BRAF-Mutationsstatus können diverse Medikamente, wie beispielsweise BRAF- und MEK-Inhibitoren (zielgerichtete Therapie), PD-1-Inhibitoren und/oder CTLA-4-Inhibitoren (Immuntherapie) zur medikamentösen Therapie im adjuvanten und palliativen Setting eingesetzt werden¹⁷.

BRAF- und MEK-Inhibitoren können bei Tumoren mit einer Mutation (positiver Mutationsstatus) im BRAF-Gen zum Einsatz kommen. Diese Mutation führt zur Daueraktivierung in diesem Gen und damit zur Daueraktivierung der BRAF- bzw. MEK-Kinase. Diese Daueraktivität resultiert in einer ungehinderten Zellproliferation der Zelle. Durch eine Hemmung der BRAF- bzw. MEK-Kinasen kann diese Zellproliferation unterbunden werden. Zielstrukturen der BRAF- bzw. MEK-Inhibitoren sind die BRAF- bzw. MEK-Kinasen⁴.

PD-1-Inhibitoren und CTLA-4-Inhibitoren hingegen sind Immuncheckpoint-Inhibitoren. Sie enthemmen die Antitumor-Immunität, indem sie an T-Zell-Strukturen binden, die physiologischerweise eine hemmende Wirkung auf die T-Zellen haben, und somit deren hemmende Wirkung hemmen. Auf diese Weise wird die Aktivität der zytotoxischen T-Zell-Immunreaktion erhöht und die Toleranz des Immunsystems gegenüber entarteten Zellen gesenkt. Da die Toleranz ungezielt gesenkt wird, werden nicht nur Malignome zuverlässiger als körperfremd erkannt, sondern auch körpereigene Strukturen. Das Risiko von Auto-Immunreaktionen ist unter einer Therapie mit Immuncheckpoint Inhibitoren erhöht⁴.

Im Stadium IIB und IIC sind seit kurzem und ausschließlich die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab für die medikamentöse adjuvante Therapie zugelassen. BRAF- und MEK-Inhibitoren sowie CTLA-4-Inhibitoren sind in diesen Stadien nicht zugelassen^{17,18}.

Im Stadium III können bei positivem BRAF-Mutationsstatus BRAF- und MEK-Inhibitoren wie Dabrafenib und Trametinib adjuvant in einer Kombinationstherapie eingesetzt werden oder unabhängig von dem Mutationsstatus PD-1-Antikörper wie Nivolumab und Pembrolizumab. Im Stadium IV sind die aktuell zugelassenen medikamentösen Therapien von der Operabilität der Fernmetastase/n abhängig.

Im Stadium IV ist nach R0-Resektion, das heißt nach Entfernung der Metastase/n im Gesunden, ausschließlich eine adjuvante Therapie mit dem PD- 1-Antikörper Nivolumab zugelassen. Im palliativen Setting mit nicht- resezierbaren Metastasen im Stadium IV kommen je nach Mutationsstatus

diverse Therapieschemata in Frage. Bei einem positiven BRAF-Mutationsstatus können, wie in Stadium III, BRAF- und MEK-Inhibitoren wie Dabrafenib und Trametinib in einer Kombinationstherapie eingesetzt werden. Unabhängig von dem Mutationsstatus können in Stadium IV auch PD-1-Inhibitoren wie Nivolumab und Pembrolizumab als Monotherapie eingesetzt werden oder auch als Kombinationstherapie mit einem CTLA-4 Inhibitor wie Ipilimumab (Nivolumab+Ipilimumab). Falls eine Therapie mit Checkpointinhibitoren oder BRAF- und MEK-Inhibitoren nicht möglich ist, kann eine Chemotherapie erwogen werden¹⁷.

Abgesehen von den genannten medikamentösen Therapien können ab Stadium III, neben der Primär- und Nachexzision des Primarius, weitere operative Verfahren zum Einsatz kommen. Bei klinischem Nachweis einer lymphogenen Metastasierung ohne Hinweis auf eine Fernmetastasierung soll eine therapeutische Dissektion erfolgen. Bei einer positiven Sentinel-Node- Biopsie sollte bei einem maximalen Durchmesser der Metastase über 1mm ebenfalls eine Dissektion erwogen werden. Bei einem geringeren Durchmesser kann eine Dissektion unter Abwägung der Risikofaktoren erfolgen. Im Stadium IV kann eine Operation der Fernmetastase bzw. Fernmetastasen unter Berücksichtigungen der Risikofaktoren des Eingriffs in Betracht gezogen werden, sofern eine R0 Resektion möglich ist. Sollte keine komplette Entfernung der Metastase/n möglich sein im Stadium III/IV, besteht grundsätzlich die Indikation zur Systemtherapie, entweder im Rahmen von Studien oder im zugelassenen Setting in Form von BRAF- MEK Inhibition bzw. Immuncheckpoint Inhibition¹⁷.

Alle Melanom Patienten sollten über einem Zeitraum von 10 Jahren eine stadien- bzw. risikoadaptierte Nachsorge erhalten. Da 80% der Rezidive in den ersten 3 Jahren auftreten, sollten vor allem in diesem Zeitraum engmaschige Kontrollen erfolgen¹⁷.

Ziel dieser Arbeit

„Die Nachsorge und Therapie des Melanoms wird gemäß Leitlinien durchgeführt, die sich hauptsächlich auf die Tumordicke und das AJCC- Stadium stützen. Die histologischen Subtypen wie das superfiziell spreitende Melanom (SSM), das lentigo maligna Melanom (LMM) oder das noduläre Melanom (NM) haben hierbei keinen Einfluss auf die Nachsorge oder das Therapieschema. In der Literatur gibt es jedoch Hinweise darauf, dass es je nach histologischem Subtyp oder anatomischer Lokalisation Unterschiede in der Prognose geben kann.

So wurde zum Beispiel vermutet, dass das komplexe Lymph- und Gefäßsystem im Kopf-Hals-Bereich für eine höhere Rate an ulzerierten Tumoren und die Entwicklung von Metastasen verantwortlich sei. Tatsächlich haben mehrere Studien gezeigt, dass Patienten mit Melanomen im Kopf-Hals-Bereich im Vergleich zu Patienten mit Melanomen im Rumpfbereich ein deutlich schlechteres melanomspezifisches Überleben (MSÜ) hatten. Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit LMM im Vergleich zu NM- oder SSM-Patienten eine signifikant bessere 5-Jahres-MSÜ-Rate. Insbesondere LMM werden häufig im Kopf-Hals-Bereich beobachtet. Histopathologisch lassen sich Melanome in sonnenexponierten Hautbereichen nach dem Grad der kumulativen Sonnenschäden (CSD) in der den Tumor umgebenden Haut klassifizieren. Dabei kann zwischen niedrigem CSD und hohem CSD unterschieden werden. Während die NM nicht eindeutig einer dieser Kategorien zuzuordnen sind, gehören die SSM zu den Melanomen mit niedrigem CSD-Grad und die LMM zu den Melanomen mit hohem CSD-Grad. Sowohl die SSM als auch die LMM sind durch eine initiale horizontale Wachstumsphase mit erst späterem Übergang in eine vertikale Wachstumsphase gekennzeichnet, während die NM häufiger direkt vertikal wachsen. Dies führt möglicherweise zu einer höheren Tumordicke bzw. einem höheren Tumorstadium bei der Primärdiagnose.“¹⁹

Das Ziel dieser Arbeit war es, unter Berücksichtigung der oben aufgeführten Faktoren, wie vor allem dem Fakt, dass sich die Diagnostik, Therapie und Nachsorge bis dato vor allem nach der Tumordicke beziehungsweise dem

Tumorstadium richten, zu überprüfen, ob sich die LMM, SSM und NM bei gleicher Lokalisation, das heißt im Kopf-Hals-Bereich, und gleicher Tumordicke beziehungsweise gleichem Tumorstadium bei der Primärdiagnose, in ihrem klinischen Verlauf unterscheiden. Dies ist umso mehr von Bedeutung, als die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie immer einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Abwägung bedarf¹⁹.

2. Methodik

2.1 Patientendaten

„Die Daten wurden aus dem Zentralregister „malignes Melanom“ der Universitäts-Hautklinik Tübingen entnommen. Es wurden nur Patienten mit LMM, SSM oder NM des Kopf-Hals-Bereichs mit Erstdiagnose zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2019 für diese Auswertung berücksichtigt.“¹⁹

2.2 Statistische Auswertung

„Die folgenden Variablen wurden analysiert: Alter, Geschlecht, Stadium bei Erstdiagnose, Tumordicke, Lokalisation, Vorhandensein einer Ulzeration der Primärtumore, Metastasierungsmuster bei Erstdiagnose, Lokalisation und Zeitpunkt der ersten Metastasierung während der Nachbeobachtung, Todesursache, Datum der Erstdiagnose, Datum der letzten Beobachtung und Datum der ersten Metastasierung während der Nachbeobachtung.“¹⁹ Das Gesamtüberleben (GÜ) wurde definiert als die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Tod oder dem zuletzt erfassten Datum der Nachbeobachtung. „Das melanomspezifische Überleben (MSÜ) wurde definiert als die Zeit von der Erstdiagnose bis zum melanomspezifischen Tod oder dem letzten erfassten Datum der Nachbeobachtung. Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) wurde definiert als die Zeit von der Erstdiagnose bis zur ersten erfassten Metastase oder dem melanomspezifischen Tod oder dem letzten erfassten Datum der Nachbeobachtung.

Patienten mit unvollständigen Daten oder Nachbeobachtungszeiträumen < 3 Monaten wurden ausgeschlossen. Nach Berücksichtigung dieser Kriterien ergab sich eine Kohorte von 1506 Patienten.

Um die Größe der beiden Gruppen vergleichbar zu machen, wurden die SSM und NM zu einer Kohorte zusammengefasst und gemeinsam mit den LMM verglichen.“¹⁹ Diese beiden Gruppen wurden zunächst als Ganzes verglichen, im nächsten Schritt in den Untergruppen der Tumordicken <0.8 mm, 0.8-1.0 mm, 1.01-2.00 mm, 2.01-4.00 mm und > 4 mm. Im Anschluss wurden die

beiden Subtypen Gruppen in den Untergruppen der Stadien I, II, IIB/IIC, III und IV bei der Erstdiagnose verglichen. Alle vergleichenden Betrachtungen zwischen den beiden Subtypen Gruppen wurden mit χ^2 -Tests durchgeführt. Das GÜ, das MSÜ und das PFÜ wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und des Cox-Regressionsmodell untersucht. „Das Cox-Regressionsmodell wurde verwendet, um die Unabhängigkeit verschiedener prognostischer Faktoren zu überprüfen. Tumordicke, Ulzeration, Geschlecht, Lokalisation und die Subtypen LMM und SSM/NM wurden berücksichtigt, soweit sie einzeln einen signifikanten Einfluss auf das MSÜ hatten“. Zur Bewertung der Unterschiede in GÜ, MSÜ und PFÜ wurden Log-Rank-Tests durchgeführt. „Die Ergebnisse wurden als zweiseitige p-Werte mit 95%-Konfidenzintervallen (95% KI) angegeben. Die statistische Signifikanz wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Die statistische Datenanalyse wurde mit SPSS Version Statistics 28 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.“¹⁹

2.3 Einverständniserklärung

„Alle Patienten hatten ihre schriftliche Einwilligung zur Dokumentation im zentralen Melanomregister gegeben. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen unter der Nummer 650/2021BO2 genehmigt.“¹⁹

3. Ergebnisse

3.1. Histologische und klinische Charakteristika der Gesamtkohorte

„Insgesamt wurden 1506 Patienten ausgewertet. Die LMM-Gruppe umfasste 902 (59,9 %) Patienten und die SSM/NM-Gruppe 604 (40,1 %) Patienten (Tabelle 1).“¹⁹

	LMM N (%)	SSM/NM N (%)	P-Wert
Gesamt	902 (100)	604 (100)	
Alter			< 0.001
≤ 49	68 (7.5)	198 (32.8)	
50 - 69	319 (35.4)	214 (35.4)	
≥ 70	515 (57.1)	192 (31.8)	
Geschlecht			0.177
Männlich	515 (57.1)	366 (60.6)	
Weiblich	387 (42.9)	238 (39.4)	
Stadium bei Erstdiagnose			
IA	496 (55.0)	161 (26.7)	
IB	238 (26.4)	153 (25.3)	
IIA	86 (9.5)	86 (14.2)	
IIB	43 (4.8)	78 (12.9)	
IIC	6 (0.7)	42 (7.0)	
III	29 (3.3)	76 (12.6)	
IV	4 (0.4)	8 (1.3)	
Ausbreitung bei Erstdiagnose			< 0.001
Primärtumor	869 (96.3)	520 (86.1)	
Lokoregionale Metastase	29 (3.2)	76 (12.5)	
Fernmetastase	4 (0.4)	8 (1.3)	
Tumordicke			< 0.001
< 0.8 mm	504 (55.9)	161 (26.7)	
0.8 - 1.0 mm	108 (12.0)	61 (10.1)	
1.1 - 2.0 mm	149 (16.5)	131 (21.7)	
2.1 - 4.0 mm	109 (12.1)	148 (24.5)	
> 4mm	32 (3.5)	103 (17.1)	
Lokalisation			< 0.001
Gesicht	630 (69.8)	205 (33.9)	
Sonst Kopf/Nacken	272 (30.2)	399 (66.1)	

Ulzeration			< 0.001
Nein	825 (91.5)	456 (75.5)	
Ja	77 (8.5)	148 (24.5)	
Metastase im Verlauf			< 0.001
Nein	738 (81.8)	411 (68.0)	
Ja	164 (18.2)	193 (32.0)	
Erste Metastase im Verlauf			< 0.004
Lokoregional	131 (79.9)	128 (66.3)	
Fern	33 (20.1)	65 (33.7)	

Tabelle 1 Vergleich LMM und SSM/NM¹⁹

„Obwohl es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf die Geschlechterverteilung gab, konnten mehrere andere Unterschiede festgestellt werden. Das Durchschnittsalter in der LMM-Gruppe betrug 71 Jahre (IQR 63-78), in der SSM/NM-Gruppe lag es bei 61 Jahren (IQR 45-73). Im Vergleich zur SSM/NM-Gruppe umfasste die LMM-Gruppe signifikant (<0,001) ältere Patienten. Die Patienten der LMM-Gruppe befanden sich bei der Erstdiagnose in einem niedrigeren Stadium, mehr als die Hälfte von ihnen waren im Stadium IA, verglichen mit weniger als 30 % der SSM/NM- Kohorte. Diese Beobachtung wurde auch durch die Ausbreitung bei der Erstdiagnose und die Tumordicke bestätigt. Die mediane Tumordicke in der LMM-Gruppe betrug 0,60 mm (IQR 0,35-1,35), in der SSM/NM-Gruppe 1,55 mm (IQR 0,70-3,30). In der LMM-Gruppe war die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung bei der Erstdiagnose signifikant (<0,001) geringer als in der SSM/NM-Gruppe. Auch die Tumordicke war bei den LMM-Patienten signifikant (<0,001) geringer. Die Lokalisation des Melanoms unterschied sich ebenfalls zwischen den Gruppen. Während die LMM eher im Gesicht auftraten, traten die SSM/NM eher außerhalb des Gesichts im übrigen Kopf-Hals-Bereich auf. Was den Ulzerationsstatus betrifft, so waren die LMM signifikant (<0,001) seltener von Ulzerationen betroffen als die SSM/NM. Auch in Bezug auf die Metastasierung und das Metastasierungsmuster gab es Unterschiede. Zum einen metastasierten die LMM signifikant seltener als die SSM/NM, zum anderen war das Metastasierungsmuster unterschiedlich. Die LMM metastasierten primär lokoregional, die SSM/NM-Patienten signifikant (<0,004) häufiger in der Ferne im Verlauf der Erkrankung.“¹⁹

3.2 Gesamtüberleben

Das GÜ der LMM- und SSM/NM-Patienten wurde zunächst in der gesamten Kohorte und im Anschluss nach verschiedenen Tumordicken bei der Erstdiagnose verglichen. Die mediane Nachbeobachtungszeit für alle 1506 Patienten betrug 49 Monate. Tabelle 2 zeigt das mittlere GÜ nach 1 Jahr, 2 Jahren und 5 Jahren aller LMM- und SSM/NM-Patienten und im Anschluss gemäß verschiedener Tumordicken.

	LMM	SSM/NM	P-Wert
Alle Tumordicken			
Überlebenszeit in Jahren			0.002
Mittelwert (95 %- KI)	14.6 (13.7-15.6)	13.1 (12.2-14.0)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	98.0 (97.0-99.0)	98.0 (96.8-99.2)	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	96.1 (94.7-97.5)	93.1 (91.9-95.3)	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	87.9 (85.2-90.6)	82.4 (78.9-85.9)	
Tumordicke < 0.8 mm			
Überlebenszeit in Jahren			0.043
Mittelwert (95 %- KI)	16.3 (15.2-17.4)	14.0 (12.8-15.2)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	99.3 (98.5-100)	100.0	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	98.6 (97.4-99.8)	100.0	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	93.1 (90.2-96.0)	98.1 (95.5-100)	
Tumordicke von 0.8-1.0 mm			
Überlebenszeit in Jahren			0.018
Mittelwert (95 %- KI)	10.0 (8.9-11.1)	10.5 (10.0 -11.1)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	99.0 (97.0-100)	100.0	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	93.4 (88.4-98.4)	100.0	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	83.9 (75.3-92.5)	96.8 (90.5-100)	
Tumordicke 1.01-2.0 mm			
Überlebenszeit in Jahren			0.932
Mittelwert (95 %- KI)	13.0 (11.7-14.3)	14.0 (12.3-15.7)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	96.4 (93,3-99.5)	100.0	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	96.4 (93,3-99.5)	100.0	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	89.2 (83.3-95.1)	90.6 (94.7-96.5)	
Tumordicke 2.01-4.0 mm			
Überlebenszeit in Jahren			0.137
Mittelwert (95 %- KI)	10.6 (8.9-12.4)	9.9 (8.6-11.2)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	96.2 (92.5-99.9)	96.4 (93.3-99.5)	

2-Jahres-Überleben (95% KI)	91.0 (85.3-96.7)	91.1 (86.4-95.8)	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	72.9 (62.5-83.3)	66.8 (58.0-75.6)	
Tumordicke > 4mm			
Überlebenszeit in Jahren			0.913
Mittelwert (95 %- KI)	7.3 (5.5-9.2)	10.3 (8.5-12.1)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	89.4 (78.0-100)	93.6 (88.7-98.5)	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	85.5 (72.4-98.5)	80.9 (72.7-89.1)	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	71.8 (53.8-99.8)	62.4 (51.0-73.8)	

Tabelle 2 Gesamtüberleben (GÜ)

3.2.1 Gesamtüberleben der Gesamtkohorte

Die vergleichende Betrachtung aller 1506 LMM und SSM/NM-Patienten zeigte einen signifikanten Unterschied im Hinblick auf das GÜ. Die LMM-Patienten zeigten hierbei ein signifikant besseres Überleben als die SSM/NM-Patienten (Abbildung 1). So lag das 5-Jahres-Überleben in der LMM-Gruppe beispielsweise bei 87.9% und 82.4% in der SSM/NM-Gruppe. Der p-Wert lag mit 0.002 innerhalb des definierten Signifikanzniveaus von 0.05. Da sich, wie in Tabelle 1 gezeigt, signifikante Unterschiede im Hinblick auf die Tumordicke zwischen der LMM und SSM/NM-Gruppe zeigten, analysierten wir im Anschluss das GÜ nach der Tumordicke.

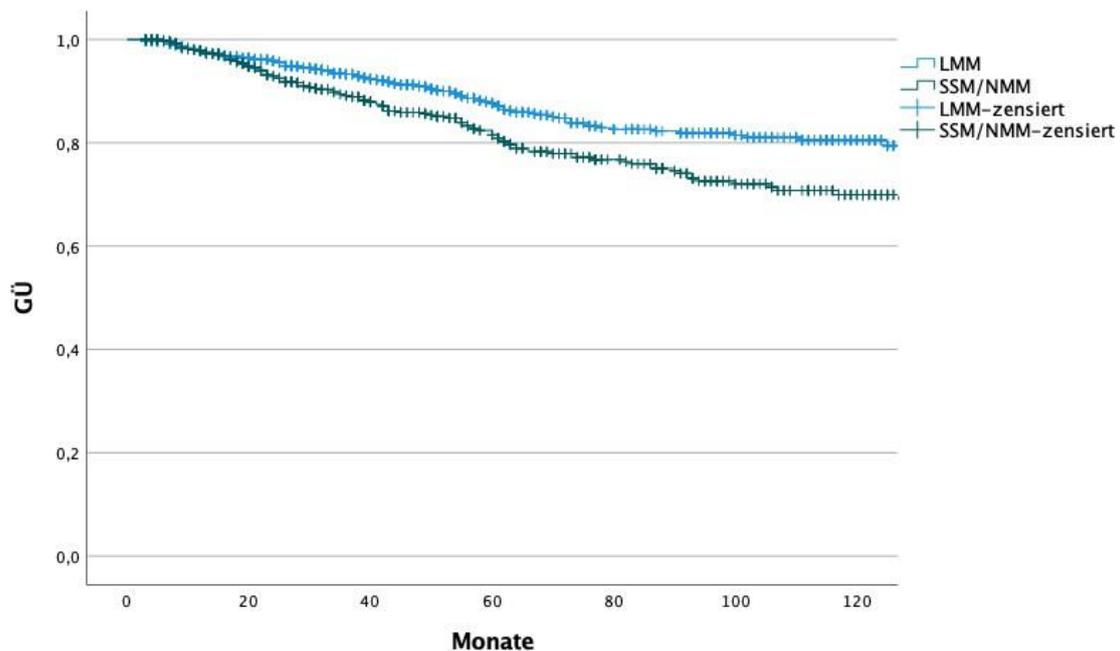


Abbildung 1 GÜ alle Tumordicken ($p=0.002$)

3.2.2 Gesamtüberleben Tumordicke < 0.8 mm

In der Kohorte mit den Patienten einer Tumordicke kleiner 0.8 mm zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p= 0.043$) zwischen der LMM- und SSM/NM- Gruppe (Abbildung 2). Die LMM-Gruppe wies hierbei ein signifikant schlechteres Überleben als die SSM/NM- Gruppe auf. Das 5-Jahres-Überleben in der LMM-Gruppe betrug 93.1%, während das 5-Jahres-Überleben in der SSM/NM mit 98.1% deutlich über dem der LMM-Gruppe lag.

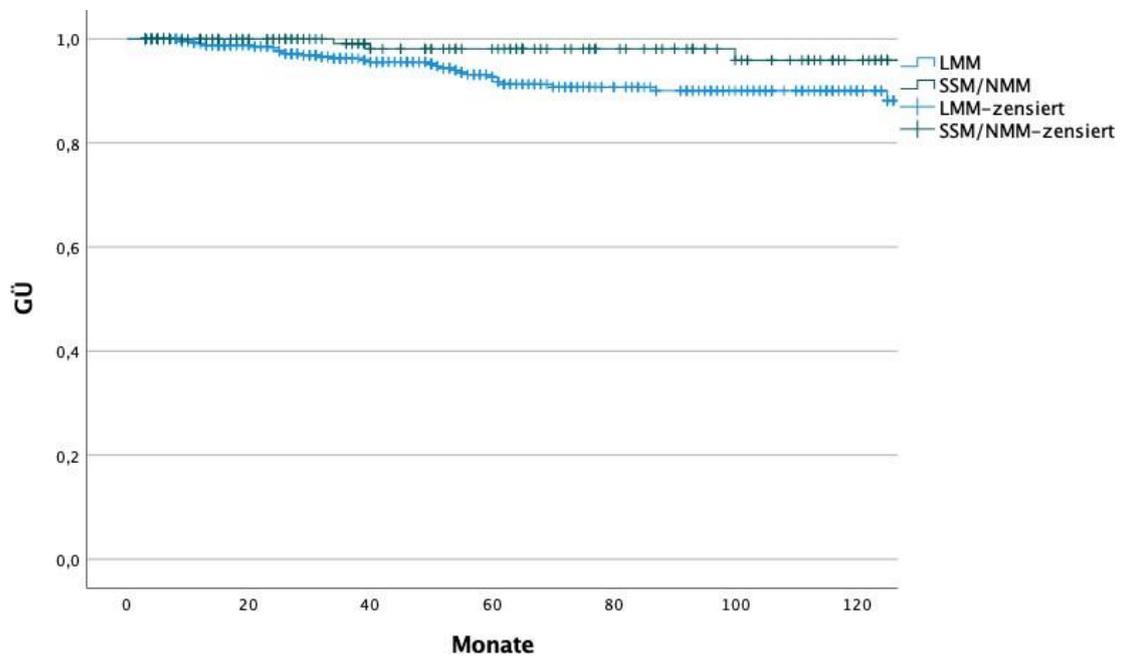


Abbildung 2 GÜ Tumordicke < 0.8 mm ($p=0.043$)

3.2.3 Gesamtüberleben Tumordicke 0.8-1.0 mm

Die Analyse der Kohorte mit einer Tumordicke von 0.8-1.0 mm zeigte ebenfalls eine Überlegenheit der SSM/NM-Gruppe im Vergleich zur LMM-Gruppe (Abbildung 3). Der p-Wert lag hier bei 0.018. Diese Überlegenheit bestätigte sich auch bei genauer Betrachtung des 5-Jahres-Überlebens. Während in der LMM-Gruppe das 5-Jahres-Überleben bei 83.9 % lag, lag das 5-Jahres-Überleben in der SSM/NM-Gruppe mit 96.8% mehr als 10 Prozentpunkte über dem der LMM-Gruppe.

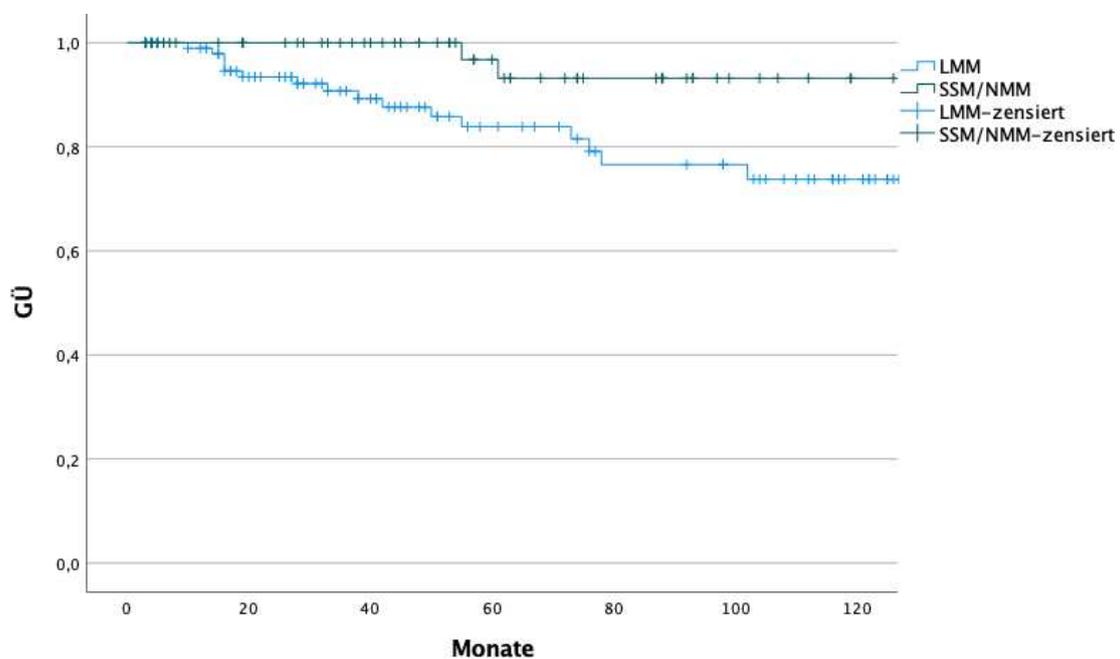


Abbildung 3 GÜ Tumordicke 0.8-1.00 mm ($p=0.018$)

3.2.4 Gesamtüberleben Tumordicke 1.01-2.00 mm

Im Anschluss untersuchten wir das GÜ in der 1.01-2.0 mm Kohorte. In dieser Gruppe zeigte sich kein Unterschied im Hinblick auf das GÜ zwischen der LMM- und SSM/NM-Gruppe (Abbildung 4). Der p-Wert lag in diesem Fall bei 0,932 und das 5-Jahres-Überleben der beiden Gruppen war mit 89.2 % (LMM) und 90.6 % (SSM/NM) sehr ähnlich.

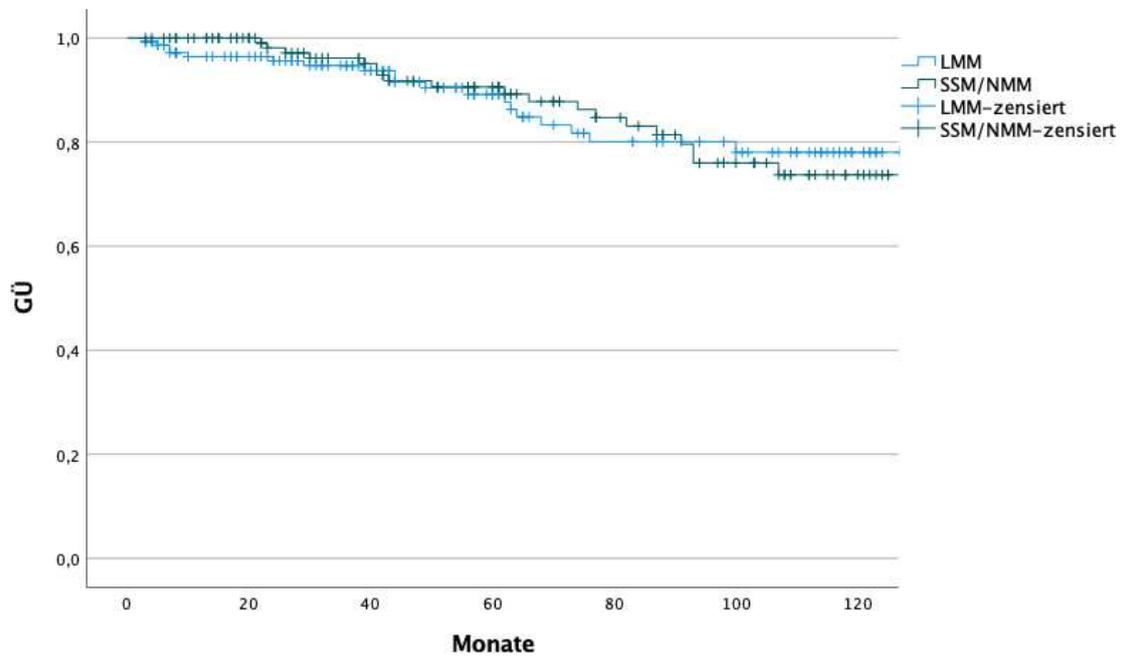


Abbildung 4 GÜ Tumordicke 1.01-2.00 mm (p=0.931)

3.2.5 Gesamtüberleben Tumordicke 2.01-4.00 mm

Untersuchungen des GÜ in der Tumordicke 2.01-4.0 mm Kohorte zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf das GÜ zwischen der LMM- und SSM/NM- Gruppe (Abbildung 5). Der p-Wert lag mit 0.137 ebenfalls außerhalb des definierten Signifikanzniveaus.

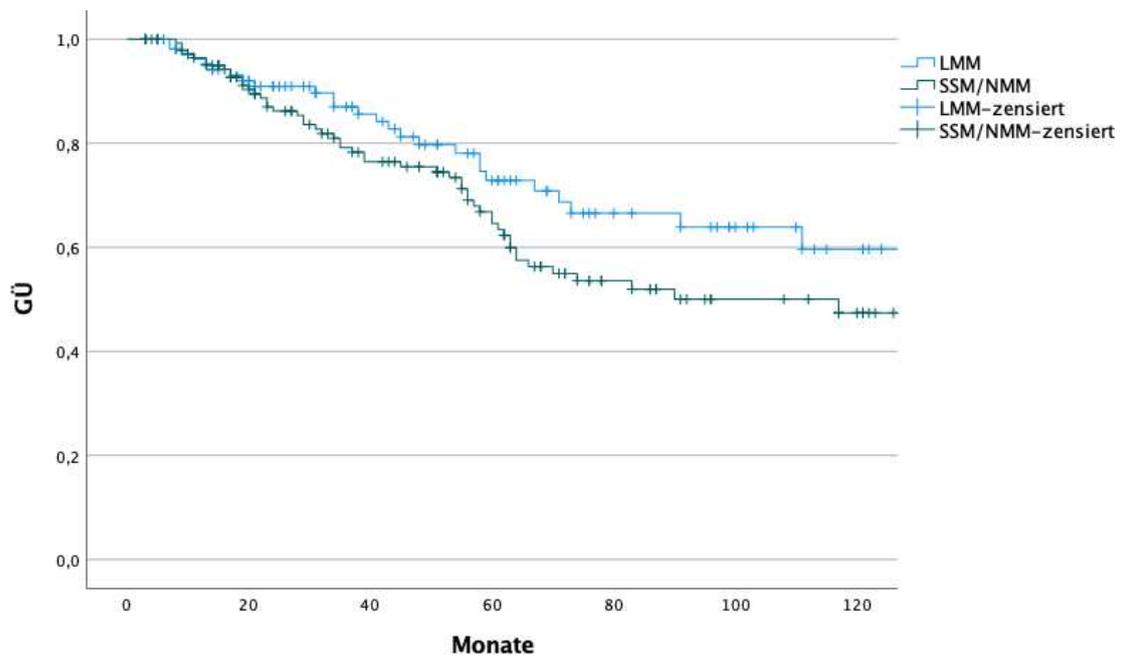


Abbildung 5 GÜ Tumordicke 2.01-4.00 mm (p=0.137)

3.2.6 Gesamtüberleben Tumordicke > 4.0 mm

Zuletzt wurde auch noch die > 4.0 mm Kohorte untersucht. Wie in den vorherig aufgeführten Kohorten mit Tumordicken über 1.00 mm, zeigten sich auch in dieser Kohorte keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf das GÜ zwischen der LMM- und SSM/NM- Gruppe (Abbildung 6). Der p-Wert lag mit einem Wert von 0.913 ebenfalls deutlich außerhalb des definierten Signifikanzniveaus.

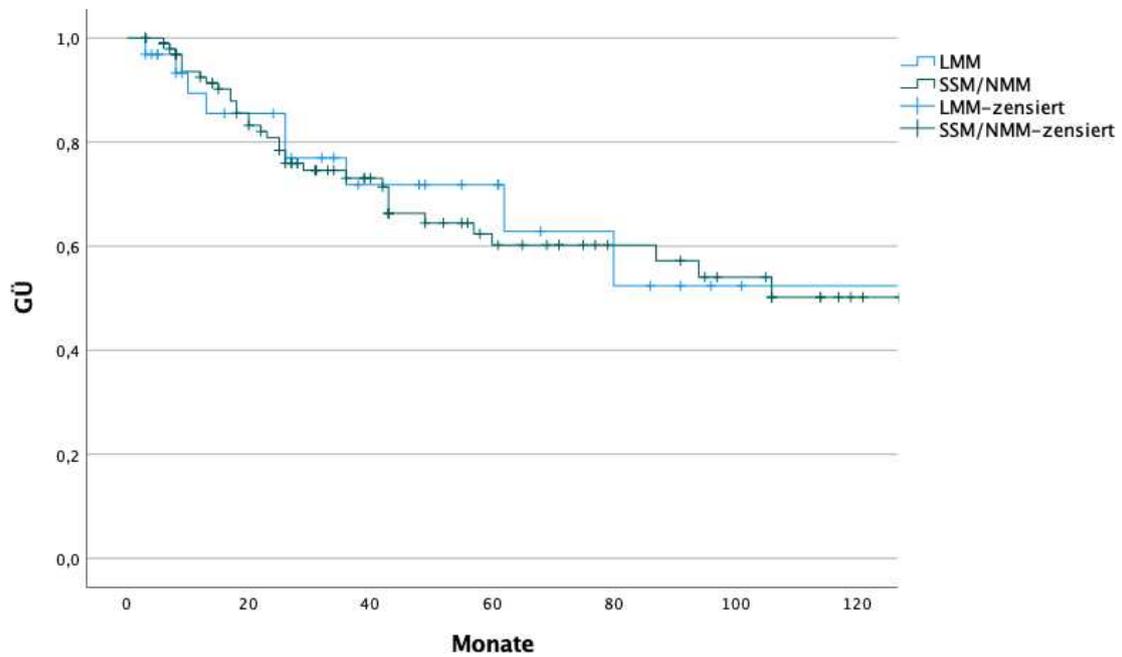


Abbildung 6 GÜ Tumordicke > 4.00 mm (p=0.913)

Die Untersuchungen des GÜ nach der Tumordicke bei der Erstdiagnose der jeweiligen Tumorsubtypgruppen zeigten, dass es vor allem bei den dünneren Tumoren (Tumordicke < 1.00 mm) einen signifikanten Unterschied im Hinblick auf das GÜ gab. Hierbei war das GÜ der SSM/NM-Gruppe der LMM-Gruppe überlegen. Bei genauer Betrachtung der Todesursache der Gesamtkohorte zeigte sich jedoch, dass es deutliche Unterschiede in Bezug auf die Todesursachen in der LMM- und SSM/NM- Gruppe gab. Von den insgesamt 219 verstorbenen LMM- und SSM/NM- Patienten starben insgesamt 135 (61.4 %) am Melanom. Während in der SSM/NM-Gruppe 85/113 (63.0%) am Melanom verstarben, verstarben in der LMM-Gruppe lediglich 50/106 (37.0%) am Melanom. Bei den restlichen Patienten war die Todesursache nicht im Zusammenhang mit der Melanom Erkrankung zu sehen. Nach dieser Feststellung schien es sinnvoll, neben dem GÜ auch das MSÜ genauer zu betrachten.

3.3 Melanomspezifisches Überleben

Da es signifikante Unterschiede zwischen den LMM- und SSM/NM-Patienten im Hinblick auf die Tumordicke bei der Erstdiagnose gab (Tabelle 1), analysierten wir erneut das Überleben nach der Tumordicke.

Neben dem signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Tumordicke, zeigten die Untersuchungen zu histologischen und klinischen Charakteristika der Gesamtkohorte, dass es auch einen signifikanten Unterschied im Hinblick auf das Stadium bei der Erstdiagnose zwischen den Tumorsubtypen gab (Tabelle 1). Da sich die Diagnostik, Therapie und Nachsorge nach dem Stadium bei Erstdiagnose, in dessen Einteilung neben der Tumordicke auch andere Faktoren berücksichtigt werden richten, haben wir im nächsten Schritt auch das MSÜ nach den Stadien bei der Erstdiagnose verglichen. Weitere Untersuchungen im Hinblick auf das PFÜ und Metastasierungsmuster wurden aufgrund der Tatsache, dass sich die Diagnostik, Therapie und Nachsorge nach dem Stadium bei der Erstdiagnose richten nur nach den Stadien bei Erstdiagnose durchgeführt.

Die mediane Nachbeobachtungszeit aller 1506 Patienten lag bei 49 Monaten. Tabelle 3 ist das mittlere MSÜ, das 1-Jahres-, 2-Jahres- und 5-Jahres- Überleben aller LMM- und SSM/NM-Patienten nach der Tumordicke sowie den Stadien bei Erstdiagnose zu entnehmen. Tabelle 4 zeigt das das mittlere PFÜ, das 1-Jahres-, 2-Jahres- und 5-Jahres-Überleben aller LMM- und SSM/NM- Patienten nach den Stadien bei Erstdiagnose. Tabelle 5 zeigt das Metastasierungsmuster der ersten Metastase im Verlauf nach den Stadien bei Erstdiagnose.

	LMM	SSM/NM	P-Wert
Alle Tumordicken			
Überlebenszeit in Jahren			< 0.001
Mittelwert (95 %- KI)	16.5 (15.6-17.4)	14.3 (13.4-15.1)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	99.1 (98,5-99,7)	98.6 (97.6-99.6)	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	98.4 (97.4-99.4)	94.0 (92.0-96.0)	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	94.1 (92.1-96.1)	85.5 (82.2-88.8)	
Tumordicke < 0.8 mm			
Überlebenszeit in Jahren			0.446
Mittelwert (95 %- KI)	17.6 (16.6-18.6)	14.0 (12.8-15.2)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	95.5 (94.9-96.1)	100.0	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	95.5 (94.9-96.1)	100.0	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	97.3 (95.3-99.3)	99.0 (97.0-100)	
Tumordicke von 0.8-1.0 mm			
Überlebenszeit in Jahren			0.132
Mittelwert (95 %- KI)	11.2 (10.3-12.0)	10.5 (10.0 -11.1)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	99.0 (97.0-100)	100.0	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	93.4 (88.4-98.4)	100.0	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	83.9 (75.3-92.5)	96.8 (90.5-100)	
Tumordicke 1.01-2.0 mm			
Überlebenszeit in Jahren			0.462
Mittelwert (95 %- KI)	14.5 (13.3-15.6)	15.8 (14.7-16.9)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	99.2 (97.6-100)	100	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	99.2 (97.6-100)	100	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	94.8 (90.3-99.3)	91.5 (85.8-97.2)	
Tumordicke 2.01-4.0 mm			
Überlebenszeit in Jahren			0.019
Mittelwert (95 %- KI)	13.3 (11.9-14.7)	11.2 (9.9-12.6)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	98.1 (95.4-100)	97.8 (93.3-99.2)	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	95.8 (91.7-99.9)	88.3 (82.8-93.9)	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	84.4 (75.6-83.2)	73.8 (65.4-82.2)	
Tumordicke > 4 mm			
Überlebenszeit in Jahren			0.494
Mittelwert (95 %- KI)	8.3 (6.5-10.07)	11.1 (9.4-12.9)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	93.3 (84.3-100)	94.6 (89.9-99.3)	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	93.3 (84.3-100)	83.8 (76.0-91.6)	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	84.0 (69.3-98.7)	65.8 (54.2-77.4)	
Stadium I-IV			
Überlebenszeit in Jahren			<0.001
Mittelwert (95 %- KI)	16.5 (15.6-17.4)	14.3 (13.4-15.1)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	99.1 (98,5-99,7)	98.6 (97.6-99.6)	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	98.4 (97.4-99.4)	94.0 (92.0-96.0)	

5-Jahres-Überleben (95% KI)	94.1 (92.1-96.1)	85.5 (82.2-88.8)	
Stadium I			
Überlebenszeit in Jahren			0.524
Mittelwert (95 %- KI)	16,8 (15.8-17.8)	16.5 (15.0-18.0)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	99.7 (99,3-100)	100	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	99.2 (98.4-100)	100	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	96.2 (94.4-98.0)	98.0 (96.0-100)	
Stadium II			
Überlebenszeit in Jahren			0.042
Mittelwert (95 %- KI)	13.7 (12,5-15,0)	12.5 (11.3-13.7)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	98.4 (96.2-100)	99.0 (97.6-100)	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	97.5 (94.8-100)	93.0 (89.1-96.9)	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	88.5 (81.4-95.6)	79.7 (72.8-86.6)	
Stadium IIB/C			
Überlebenszeit in Jahren			0.210
Mittelwert (95 %- KI)	11.4 (9.9-12.9)	12.1 (10.6-13.7)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	95.5 (89.4-100)	99.1 (97.3-100)	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	93.0 (85.4-100)	91.6 (85.9-97.3)	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	85.2 (72.5-97.9)	75.4 (65.4-85.4)	
Stadium III			
Überlebenszeit in Jahren			0.536
Mittelwert (95 %- KI)	7.5 (5.4-9.5)	10.0 (7.9-12.0)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	91.2 (79.6-100)	91.6 (85.1-100)	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	85.5 (70.0-100)	78.1 (68.3-77.9)	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	72.3 (51.1-93.5)	58.5 (45.4-71.6)	
Stadium IV			
Überlebenszeit in Jahren			0.734
Mittelwert (95 %- KI)	2.9 (0.8-5.0)	3.4 (1.5-5.3)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	75 (32.5-100)	100	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	75 (32.5-100)	58.3 (21.8-94.8)	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	0	14.6 (0-41.1)	

Tabelle 3 Melanomspezifisches Überleben (MSÜ)¹⁹

	LMM	SSM/NM	P-Wert
Stadium I-IV PFÜ in Jahren			<0.001
Mittelwert (95 %- KI)	12.1 (10.9-13.3)	10.4 (9.4-11.3)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	94.6 (93.0-96.2)	86.4 (83.7-89.1)	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	90.1 (97.9-92.3)	78.1 (74.6-81.6)	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	79.6 (76.5-82.7)	63.7 (59.2-68.2)	
Stadium I PFÜ in Jahren			0.821
Mittelwert (95 %- KI)	12.9 (11.5-14.3)	14.0 (13.2-14.8)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	97.2 (96.0-98.4)	96.4 (94.2-98.6)	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	93.5 (91.5-95.5)	93.0 (90.1-95.9)	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	84.7 (81.6-87.8)	83.6 (78,7-88.5)	
Stadium II PFÜ in Jahren			0.229
Mittelwert (95 %- KI)	7.5 (6.3-8.7)	7.4 (6.2-8.5)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	86.7 (80.8-92.6)	83.2 (77.9-88.5)	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	78.1 (70.8-85.4)	69.7 (63.0-76.4)	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	60.8 (51.0-70.6)	51.9 (43.9-59.9)	
Stadium IIB/C PFÜ in Jahren			0.398
Mittelwert (95 %- KI)	7.2 (5.3-9.1)	6.6 (5.4-7.8)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	84.6 (74.0-95.2)	82.2 (75.1-89.3)	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	77.1 (64.6-89.6)	68.0 (59.0-77.0)	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	58.0 (41.5-74.5)	49.1 (38.1-60.1)	
Stadium III PFÜ in Jahren			0.275
Mittelwert (95 %- KI)	4.7 (2.6-6.9)	4.0 (2.6-5.3)	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	66.4 (48.2-84.6)	56.6 (45.2-68.0)	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	59.7 (39.1-80.3)	44.4 (32.6-56.2)	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	35.8 (11.3-60.3)	20.9 (10.1-31.7)	
Stadium IV PFÜ in Jahren			0.104
Mittelwert (95 %- KI)	-	-	
1-Jahres-Überleben (95% KI)	100	65.2 (48.8-81.6)	
2-Jahres-Überleben (95% KI)	100	31.3 (0.0-66.2)	
5-Jahres-Überleben (95% KI)	100	0	

Tabelle 4 Progressionsfreies Überleben (PFÜ) Stadium I-IV¹⁹

	LMM	SSM/NM	P-Wert
	N (%)	N (%)	
Stadium I-IV Metastasierungsmuster	164 (100)	193 (100)	0.004
Lokoregional	131 (79.9)	128 (66.3)	
Fern	33 (20.1)	65 (33.7)	
Stadium I Metastasierungsmuster	101 (100)	46 (100)	0.311
Lokoregional	84 (83.2)	35 (76.1)	
Fern	17 (16.8)	11 (23.9)	
Stadium II Metastasierungsmuster	50 (100)	90 (100)	0.041
Lokoregional	39 (78.0)	55 (61.1)	
Fern	11 (22.0)	35 (38.9)	
Stadium IIB/C Metastasierungsmuster	19 (100)	52 (100)	0.219
Lokoregional	14 (73.7)	30 (57.7)	
Fern	5 (26.3)	22 (42.3)	
Stadium III Metastasierungsmuster	13 (100)	53 (100)	0.475
Lokoregional	8 (61.5)	38 (71.7)	
Fern	5 (38.5)	15 (28.3)	
Stadium IV Metastastasierungsmuster			-
Lokoregional	0	0	
Fern	0	4	

Tabelle 5 Metastasierungsmuster erste Metastase im Verlauf Stadium I-IV¹⁹

3.3.1 Melanomspezifisches Überleben der Gesamtkohorte

Die vergleichende Betrachtung des MSÜ aller Patienten, unabhängig von der Tumordicke, zeigte, wie bereits bei der Untersuchung des GÜ, einen signifikanten Unterschied zwischen der LMM- und der SSM/NMM-Gruppe. Der p-Wert betrug < 0.001 und war somit deutlich innerhalb des definierten Signifikanzniveaus. Das 5-Jahres-Überleben der LMM-Patienten lag mit 94.1% deutlich über dem 5-Jahres-Überleben der SSM/NM-Patienten. Diese zeigten ein 5-Jahres-Überleben von 85.5% (Abbildung 7).

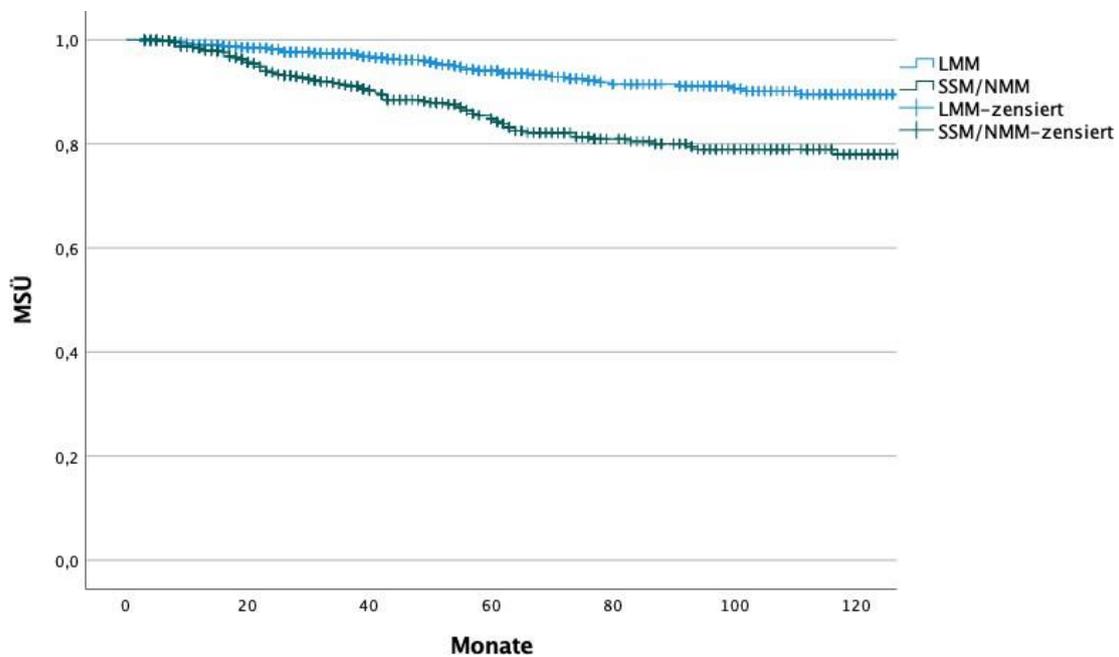


Abbildung 7 MSÜ aller Tumordicken ($p < 0.001$)

3.3.2 Melanomspezifisches Überleben Tumordicke < 0.8 mm

Untersuchungen im Hinblick auf das MSÜ in der Kohorte mit einer Tumordicke kleiner 0.8 mm zeigten, dass hier, anders als bei den Untersuchungen zu dem GÜ der Patienten mit einer Tumordicke kleiner 0.8 mm, kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den beiden Tumorsubtyp Gruppen bestand. Der p-Wert lag mit 0.446 außerhalb des definierten Bereichs. Abbildung 8 zeigt den Verlauf der Überlebenskurven.

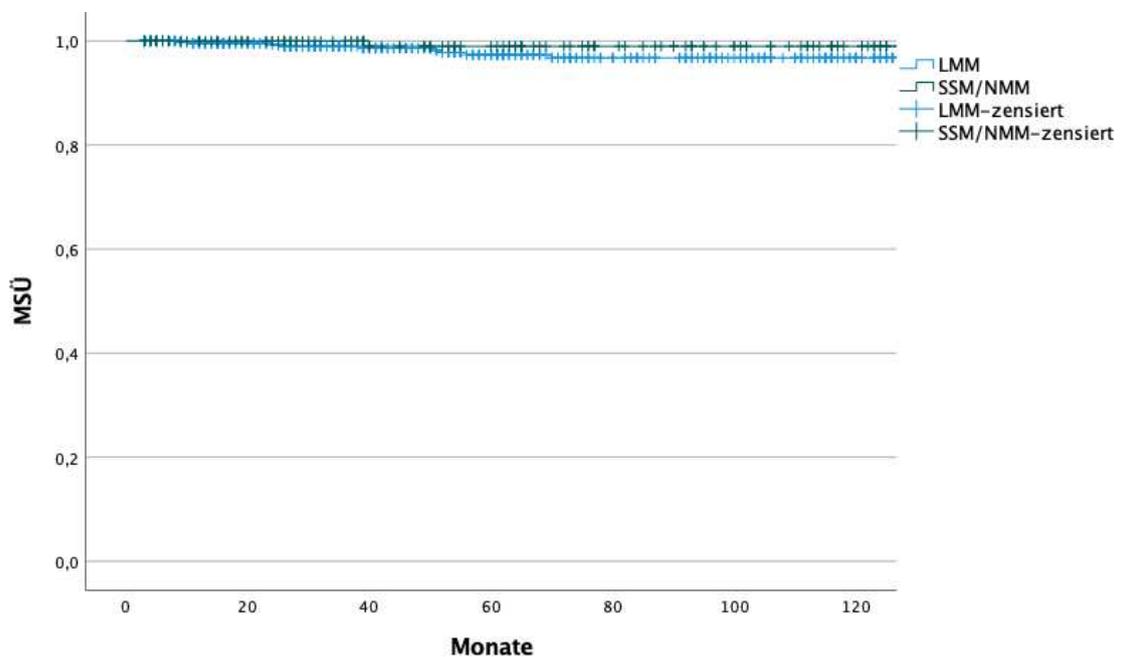


Abbildung 8 MSÜ Tumordicke < 0.8 mm (p=0.446)

3.3.3 Melanomspezifisches Überleben Tumordicke 0.8-1.0 mm

Die Auswertungen der Überlebenskurven zum MSÜ bei einer Tumordicke von 0.8-1.0mm zeigten, dass auch in dieser Kohorte in Bezug auf das MSÜ kein signifikanter Unterschied zwischen der LMM- und SSM/NM-Gruppe nachweisbar war (Abbildung 9). Der p-Wert lag auch in diesem Fall mit einem Wert von 0.132 außerhalb des definierten Bereichs von 0.05.

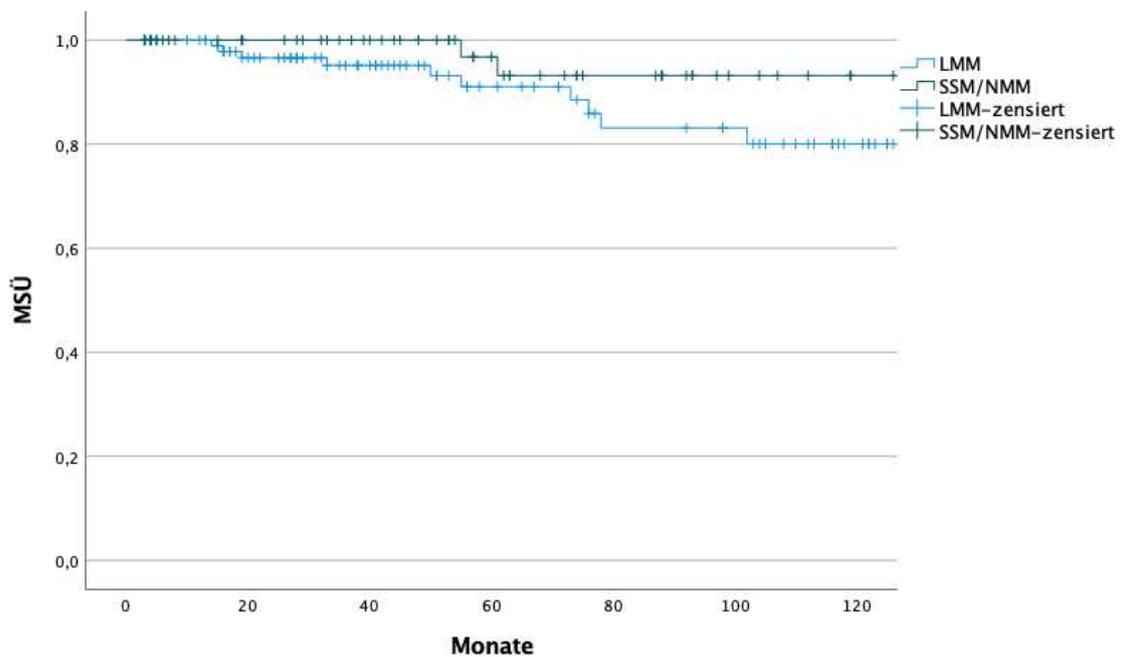


Abbildung 9 MSÜ Tumordicke 0.8 bis 1mm (p=0.132)

3.3.4 Melanomspezifisches Überleben Tumordicke 1.01-2.00

mm

Auch bei genauerer Betrachtung aller Patienten mit einer Tumordicke zwischen 1.01 und 2.00 mm war kein signifikanter Unterschied zwischen den Subtypgruppen im Hinblick auf das MSÜ zu erkennen (Abbildung 10). Das 5-Jahres-Überleben betrug 94.8% in der LMM-Gruppe und 91.5% in der SSM/NMM Gruppe. Der p-Wert war bei 0.462 und lag somit außerhalb unseres definierten Signifikanzniveaus.

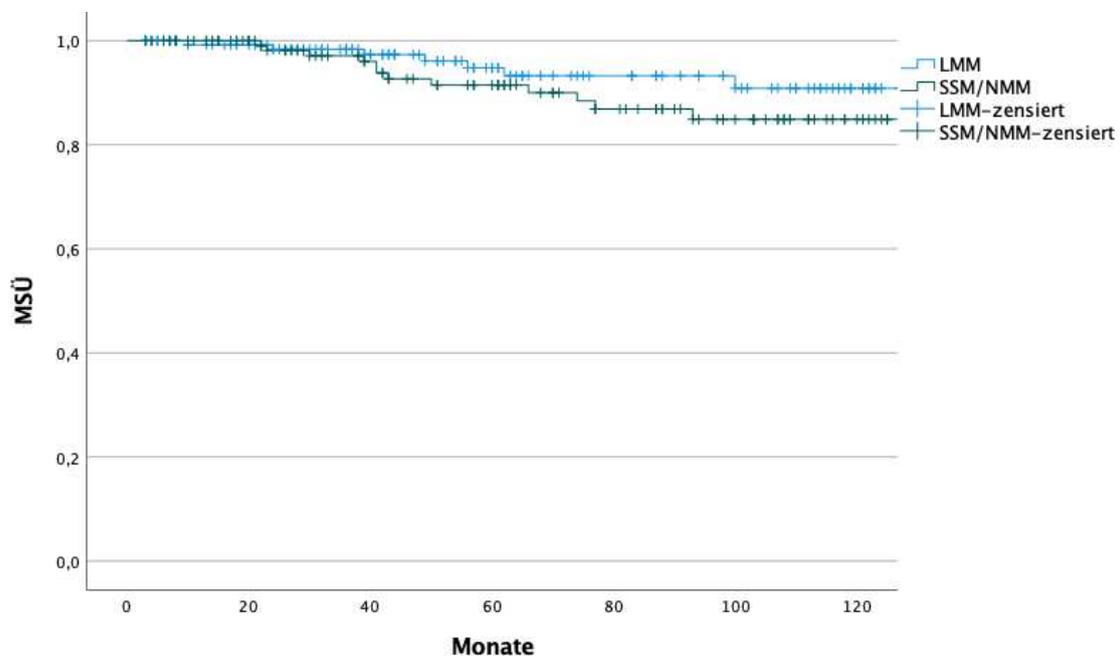


Abbildung 10 MSÜ Tumordicke 1.01-2.00 mm (p=0.462)

3.3.5 Melanomspezifisches Überleben Tumordicke 2.01-4.00

mm

Die vergleichende Betrachtung des MSÜ aller Patienten mit einer Tumordicke zwischen 2.01-4.00 mm zeigte interessanterweise einen signifikanten ($p= 0.019$) Unterschied im Test auf Gleichheit der Überlebensverteilung (Abbildung 11). Anders als bei den Untersuchungen zum GÜ, bei denen die LMM-Gruppe bei den Tumordicken < 1 mm ein signifikant schlechteres Überleben zeigte, ergab die Untersuchung des MSÜ, dass hier bei einer Tumordicke 2.01–4.0 mm die LMM-Patienten ein signifikant ($p=0.019$) besseres Überleben aufwiesen. Während das 1-Jahres-Überleben mit 98.1% in der LMM-Gruppe und 97.8% in der SSM/NM-Gruppe noch sehr ähnlich war, zeigte sich bei genauer Betrachtung des 5-Jahres-Überlebens ein deutlicher Unterschied. Hier lag das 5-Jahres-Überleben der LMM-Gruppe bei 84.4%, das der SSM/NM-Gruppe mit über 10% Unterschied bei 73.8%. Auch der Vergleich der Mittelwerte der Überlebenszeit in Jahren verdeutlichte den Unterschied. Diese unterschieden sich um mehr als 2 Jahre (LMM im Durchschnitt 13.3 Jahre und SSM/NM im Durchschnitt 11.2 Jahre).

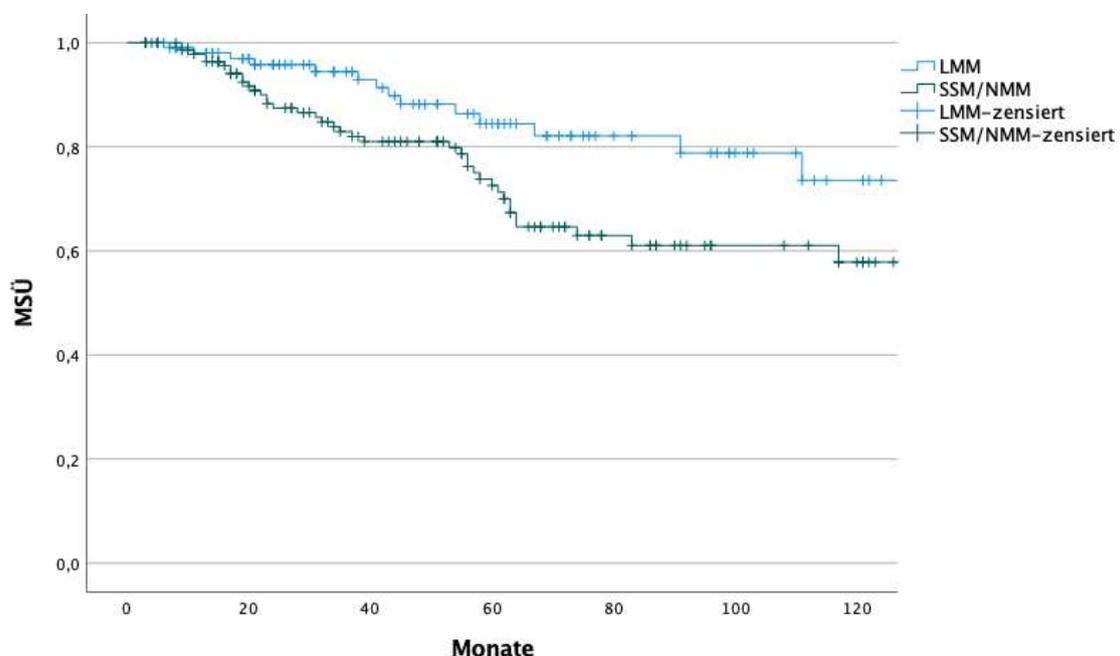


Abbildung 11 MSÜ Tumordicke 2.01-4.00 mm ($p=0.019$)

3.3.6 Melanomspezifisches Überleben Tumordicke > 4.0 mm

Untersuchungen zum MSÜ bei allen Patienten mit einer Tumordicke über 4 mm zeigten mit einem p-Wert von 0.494 keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf das MSÜ zwischen den beiden Subtypgruppen LMM und SSM/NM (Abbildung 12).

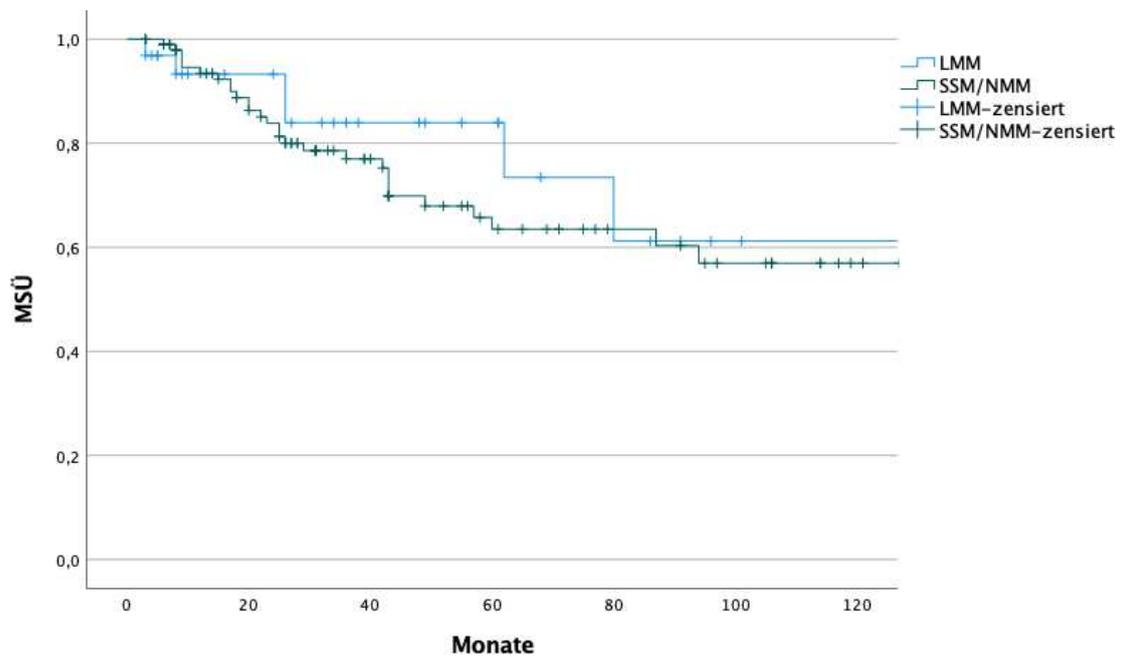


Abbildung 12 MSÜ Tumordicke > 4.00 mm ($p=0.494$)

3.3.7 Melanomspezifisches Überleben Stadium I-IV

„Die vergleichende Analyse der MSÜ aller Patienten in den Stadien I-IV zeigte deutliche Unterschiede zwischen den Subtypen LMM und SSM/NM“¹⁹ (Abbildung 13). „Der Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stadien der jeweiligen Subtypgruppen ergab, dass die LMM- Gruppe ein signifikant ($<0,001$) besseres Überleben hatte als die SSM/NM- Gruppe. So war beispielsweise das 5-Jahres-MSÜ in der LMM-Gruppe (94,1 %) signifikant besser als in der SSM/NM-Gruppe (85,5 %)“¹⁹ (Tabelle 3). Um zu überprüfen, ob der Unterschied zwischen den Subtypgruppen in Bezug auf das MSÜ im Zusammenhang mit einem unterschiedlichen PFÜ steht, wurde dieses untersucht. Das PFÜ der LMM-Gruppe war mit $p < 0.001$ signifikant besser als das der SSM/NM-Gruppe. Das 5-Jahres PFÜ der LMM-Gruppe lag bei 79.6% und das der SSM/NM-Gruppe bei 63.7% (Tabelle 4). Tabelle 1 ist zu entnehmen, dass es auch einen signifikanten ($p=0.004$) Unterschied im Hinblick auf das Metastasierungsmuster gab. LMM metastasierten signifikant häufiger lokoregional als die SSM/NM.

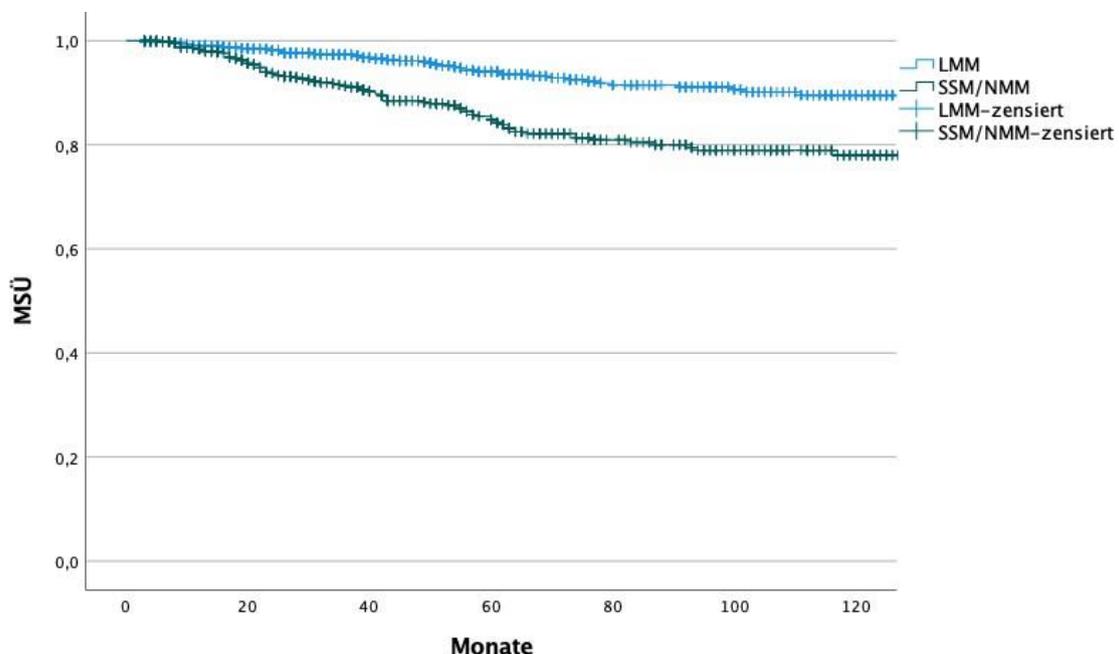


Abbildung 13 MSÜ Stadium I-IV ($p < 0.001$)

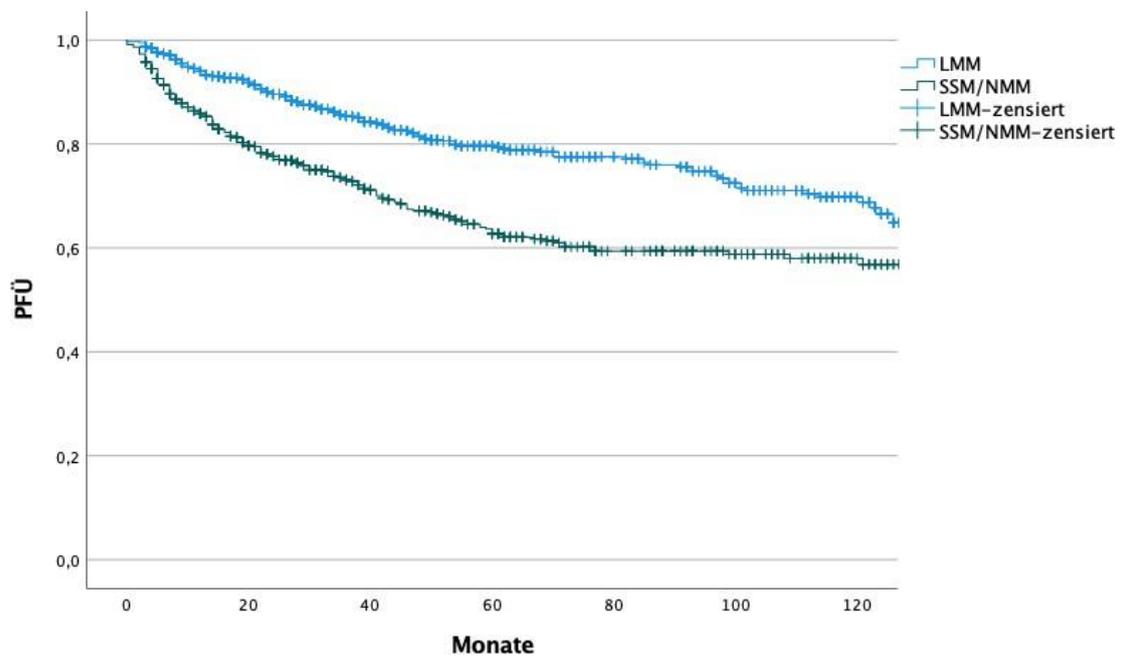


Abbildung 14 PFÜ Stadium I-IV ($p < 0.001$)¹⁹

3.3.8 Melanomspezifisches Überleben Stadium I

„Während die Betrachtung aller Stadien bei der Erstdiagnose einen deutlichen Unterschied in dem MSÜ zwischen den Subtypen ergab, war dies in der Stadium I bei der Erstdiagnose Gruppe allein nicht der Fall. Das 5-Jahres- Überleben unterschied sich nur geringfügig zwischen den Subtypgruppen LMM (96,2 %) und SSM/NM (98,0 %)“¹⁹ (Tabelle 3). „Der Test auf Gleichheit der Überlebensverteilung für die verschiedenen Stadien jeder Gruppe“¹⁹ (Abbildung 15) „zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf das MSÜ. Der p-Wert betrug 0.524 und lag damit außerhalb des definierten Signifikanz-Niveaus.“¹⁹ Auch im Hinblick auf das PFÜ und das Metastasierungsmuster gab es keinen signifikanten Unterschied (Abbildung 16 und Tabelle 4).

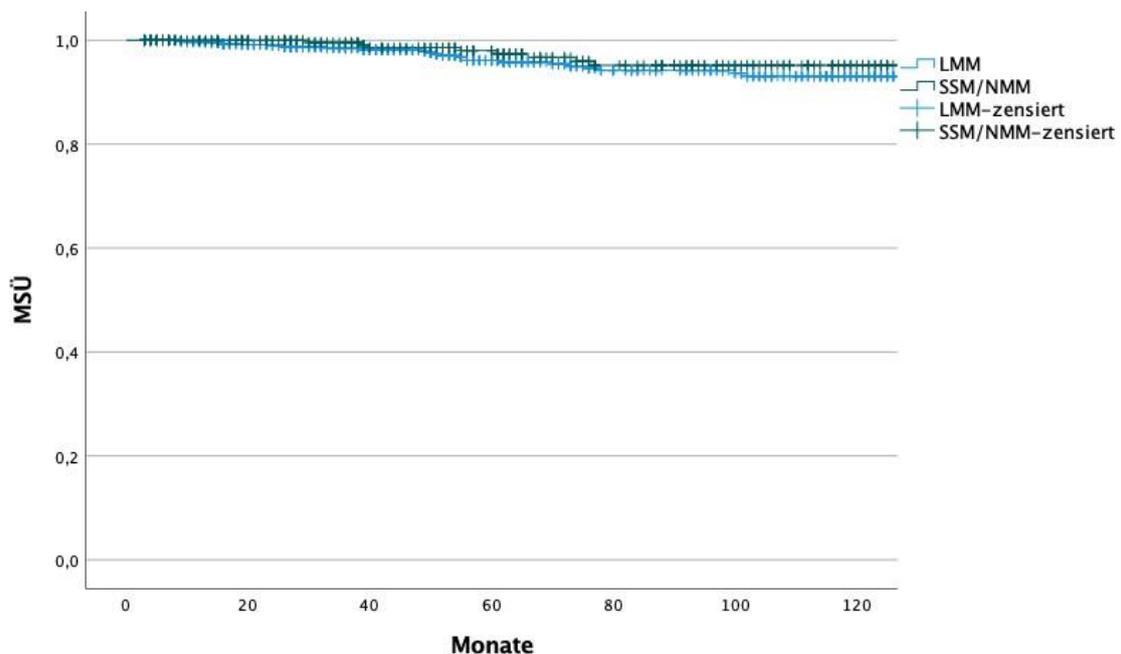


Abbildung 15 MSÜ Stadium I ($p=0.524$)¹⁹

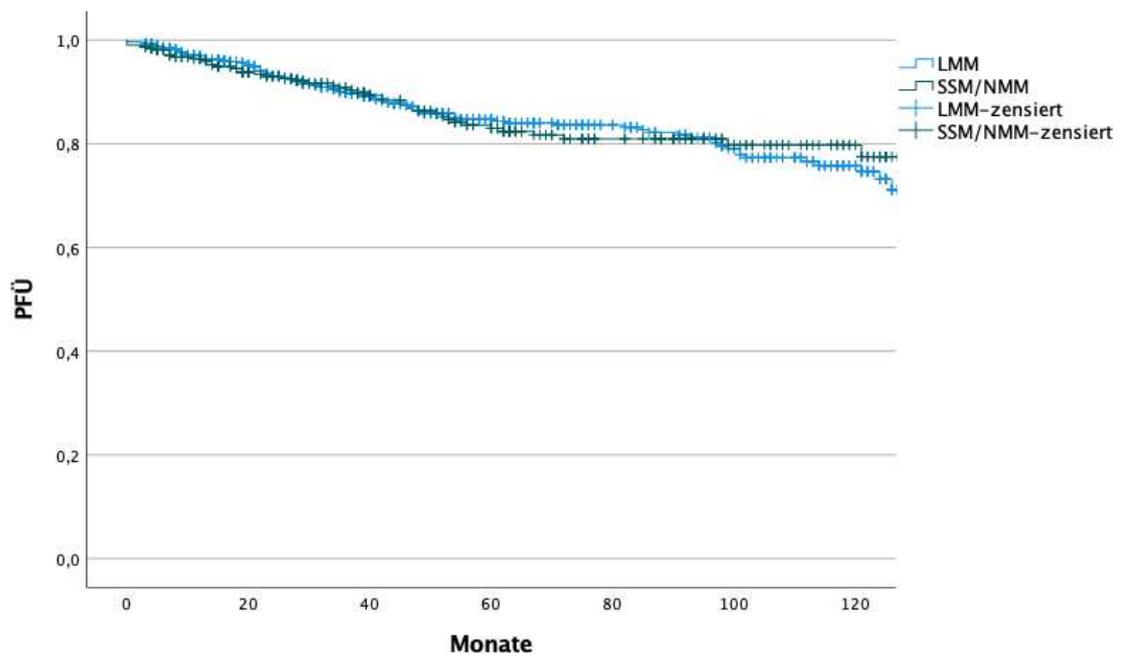


Abbildung 16 PFÜ Stadium I (p=0.821)

3.3.9 Melanomspezifisches Überleben Stadium II

„Als nächstes analysierten wir das MSÜ aller Patienten mit einem Melanom im Stadium II bei der Erstdiagnose. Hier fanden wir einen signifikanten Unterschied ($p=0,042$) zwischen der LMM- und SSM/NM-Gruppe“¹⁹ (Abbildung 17). „Das 5-Jahres-MSÜ betrug 88,5 % bei den LMM-Patienten und 79,7 % bei den SSM/NM-Patienten. Anschließend untersuchten wir, ob andere prognostische Faktoren wie die Tumordicke, die Ulzeration, die Lokalisation oder das Geschlecht ebenfalls einen Einfluss auf das MSÜ in der Kohorte im Stadium II haben. Es zeigte sich jedoch, dass keiner dieser Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das MSÜ hatte. Der Melanom-Subtyp war der einzige Faktor mit einem signifikanten ($p=0,042$) Einfluss auf das MSÜ bei Patienten mit einem Melanom im Stadium II.

Als nächstes wurde geprüft, ob es in der Kohorte im Stadium II bei Erstdiagnose auch einen signifikanten Unterschied im PFÜ gab“¹⁹ (Tabelle 4 und Abbildung 18). „Es wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt, jedoch wurde ein numerisch besseres PFÜ für die LMM-Gruppe beobachtet. Hinsichtlich der Lokalisation der ersten entwickelten Metastase konnten wir feststellen, dass die LMM signifikant ($p=0,041$) häufiger loko-regionale Metastasen entwickelten als die SSM/NM“¹⁹ (Tabelle 5). „Bei genauer Betrachtung der Art der loko-regionalen Metastasierung stellten wir fest, dass die LMM häufiger Lokalrezidive, Satelliten- oder Transitmetastasen als regionale Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Im Einzelnen ergab das loko-regionale Metastasierungsmuster der Patienten im Stadium II einen höheren Prozentsatz an Lymphknotenmetastasen in der SSM/NM-Gruppe (30/55; 55 %) im Vergleich zu 38 % regionalen Lymphknotenmetastasen in der LMM-Gruppe (15/39). Dementsprechend hatte die LMM-Gruppe einen höheren Prozentsatz an Lokalrezidiven, Satelliten- oder Transitmetastasen (24/39; 62 %) im Vergleich zur SSM/NM-Gruppe (25/55; 46 %).“¹⁹

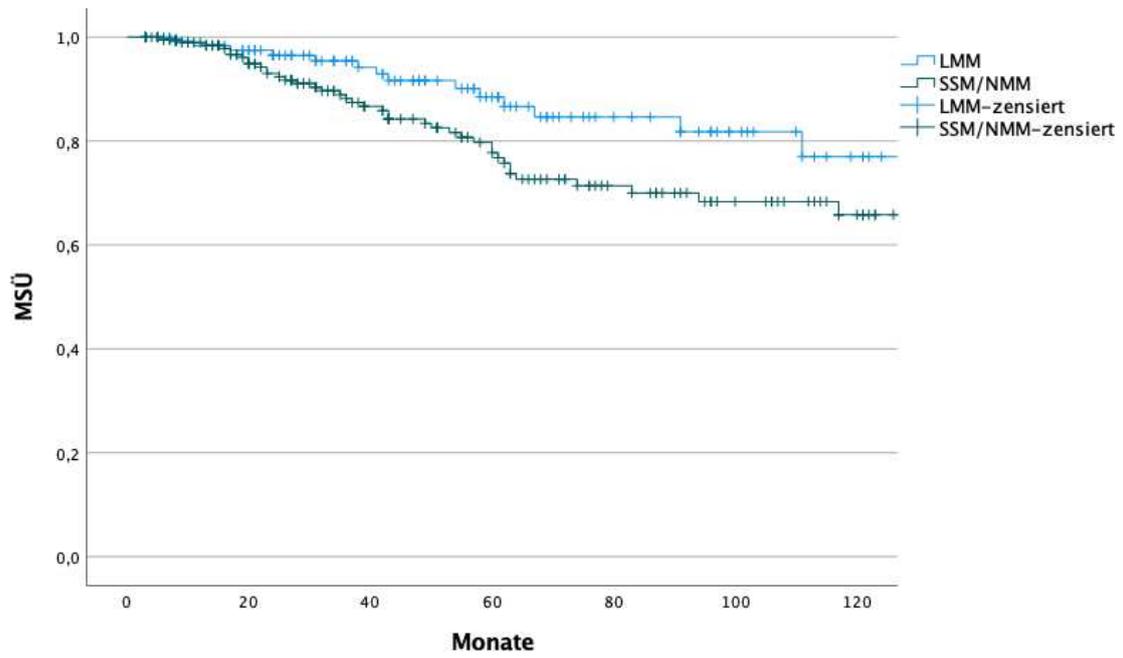


Abbildung 17 MSÜ Stadium II ($p=0.042$)¹⁹

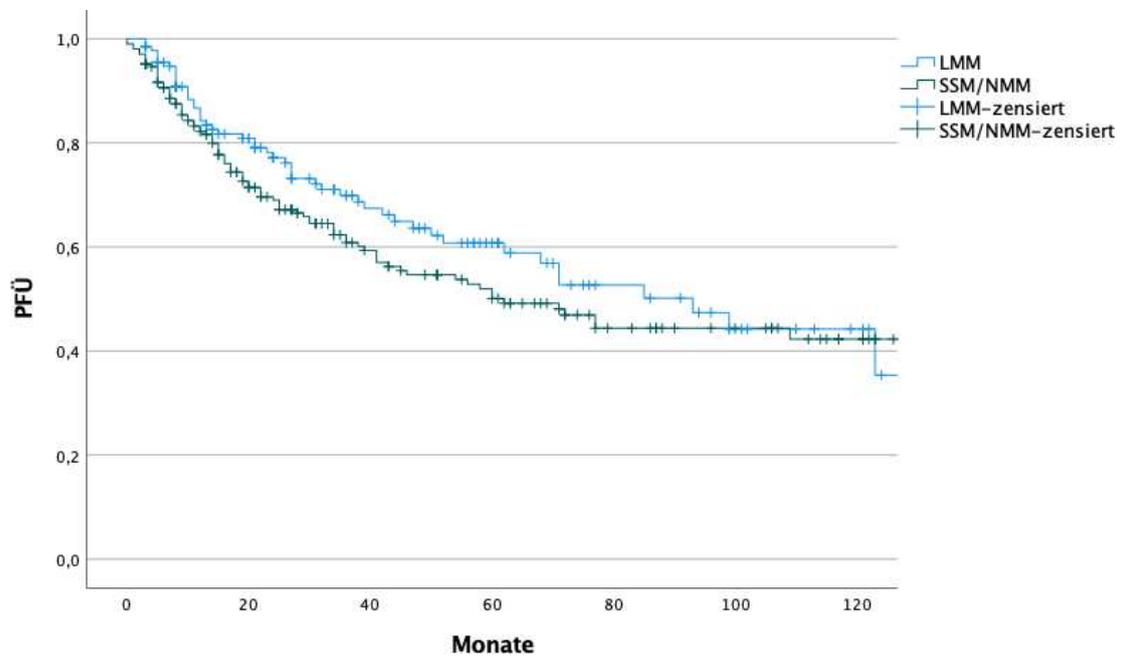


Abbildung 18 PFÜ Stadium II ($p=0.229$)¹⁹

3.3.10 Melanomspezifisches Überleben Stadium IIB/C

„Da für die Patienten in Stadium IIB/C Patienten kürzlich eine adjuvante Anti- PD-1-Therapie zugelassen wurde, überprüften wir, ob der in der Gesamtkohorte im Stadium II beobachtete Unterschied im MSÜ auch in der Untergruppe im Stadium IIB/C auftrat.

Vermutlich begründet durch die geringe Patientenzahl in den jeweiligen Gruppen war das MSÜ in der LMM-Gruppe nur numerisch, aber nicht signifikant ($p=0,210$) besser¹⁹ (Abbildung 19). „Das Gleiche galt für andere prognostische Faktoren (Tumordicke, Ulzeration, Lokalisation und Geschlecht). Keiner dieser Faktoren hatte einen signifikanten Einfluss auf das MSÜ in der Kohorte im Stadium IIB/C. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 85,2 % in der LMM-Gruppe und 75,4 % in der SSM/NM-Gruppe“¹⁹ (Tabelle 3). „Analog zu den Ergebnissen der gesamten Kohorte im Stadium II wies die Kohorte im Stadium IIB/C nur einen Trend, aber keine Signifikanz in Bezug auf ein besseres PFÜ für die LMM-Gruppe auf“¹⁹ (Tabelle 4 und Abbildung 20). „Auch hier traten die ersten Metastasen während der Nachbeobachtung in der LMM-Gruppe häufiger loko- regional auf als in der SSM/NM-Gruppe“¹⁹ (Tabelle 5). „Der Unterschied im Metastasierungsmuster war jedoch nur numerisch und mit einem p-Wert von 0,219 nicht signifikant.“¹⁹

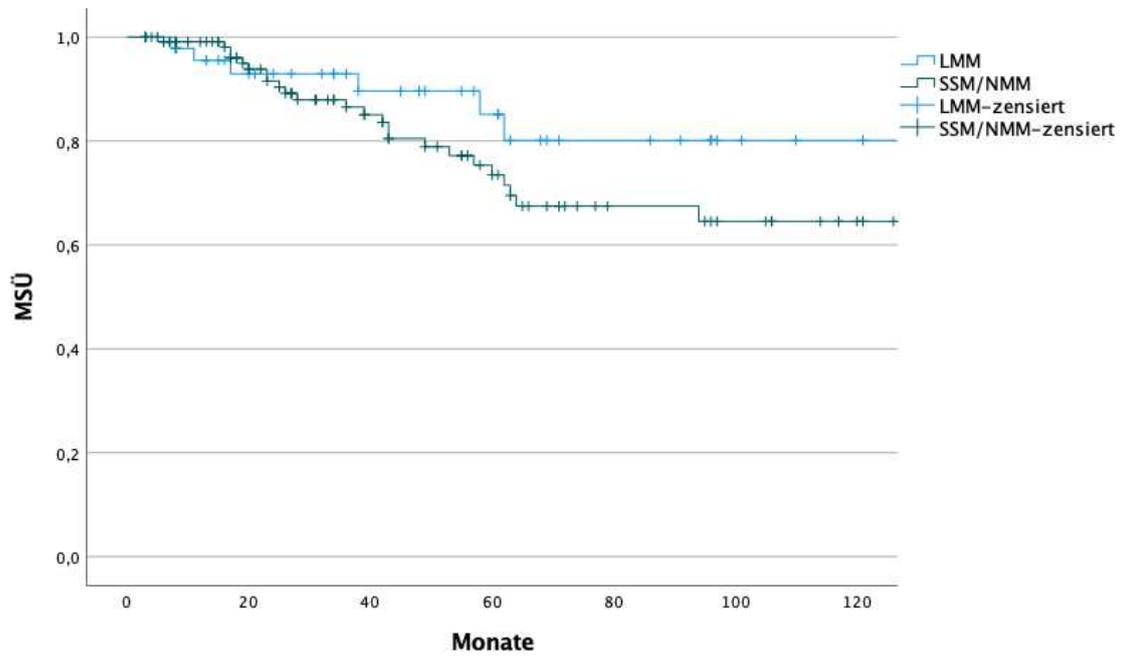


Abbildung 19 MSÜ Stadium IIB/C ($p=0.210$)¹⁹

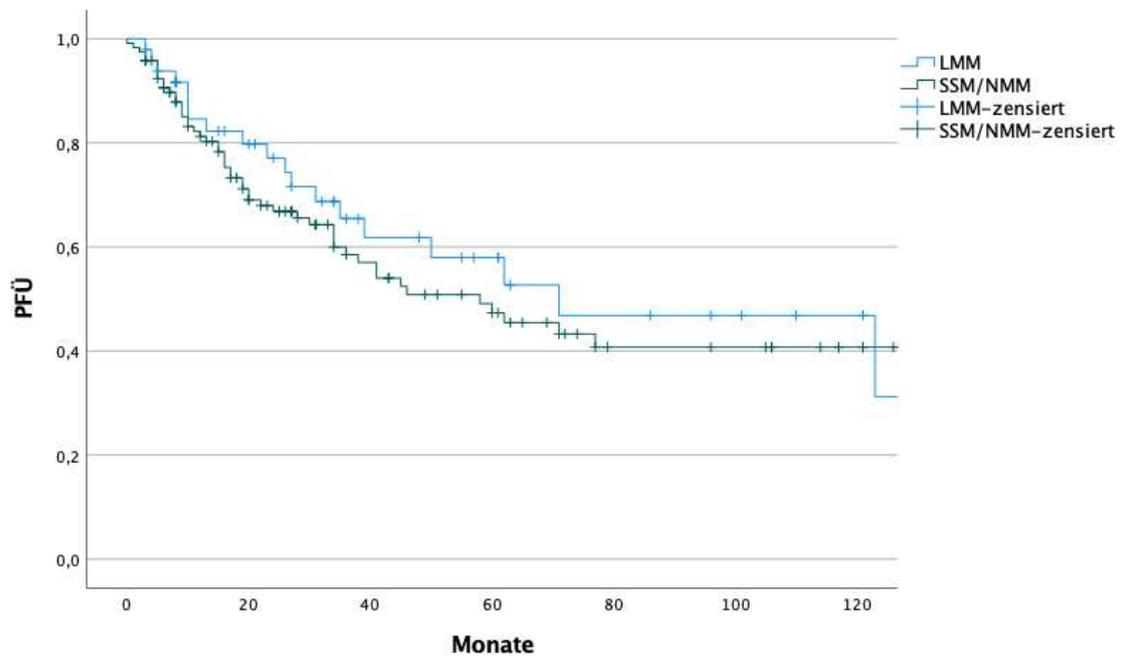


Abbildung 20 PFÜ Stadium IIB/C ($p=0.398$)¹⁹

3.3.11 Melanomspezifisches Überleben Stadium III

Während in der Stadium II und Stadium IIB/C Kohorte deutliche Unterschiede zwischen der LMM- und SSM/NM-Gruppe im Hinblick auf das MSÜ zu erkennen waren, war dies in der Stadium III Gruppe nicht mehr der Fall. In dieser Kohorte war kein signifikanter ($p=0.536$) Unterschied in der Verteilung der Überlebenszeiten festzustellen (Abbildung 21). Im Hinblick auf den Progress im Verlauf war weder ein Unterschied im PFÜ (Tabelle 4 und Abbildung 22) noch im Metastasierungsmuster zu erkennen (Tabelle 5).

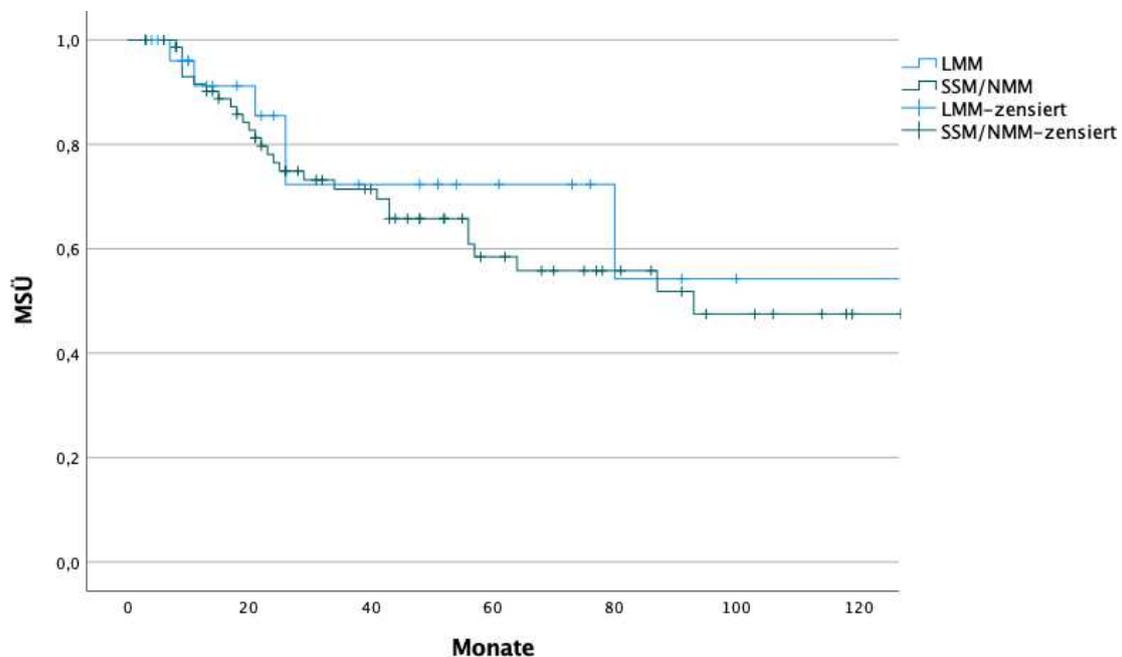


Abbildung 21 MSÜ Stadium III ($p=0.536$)

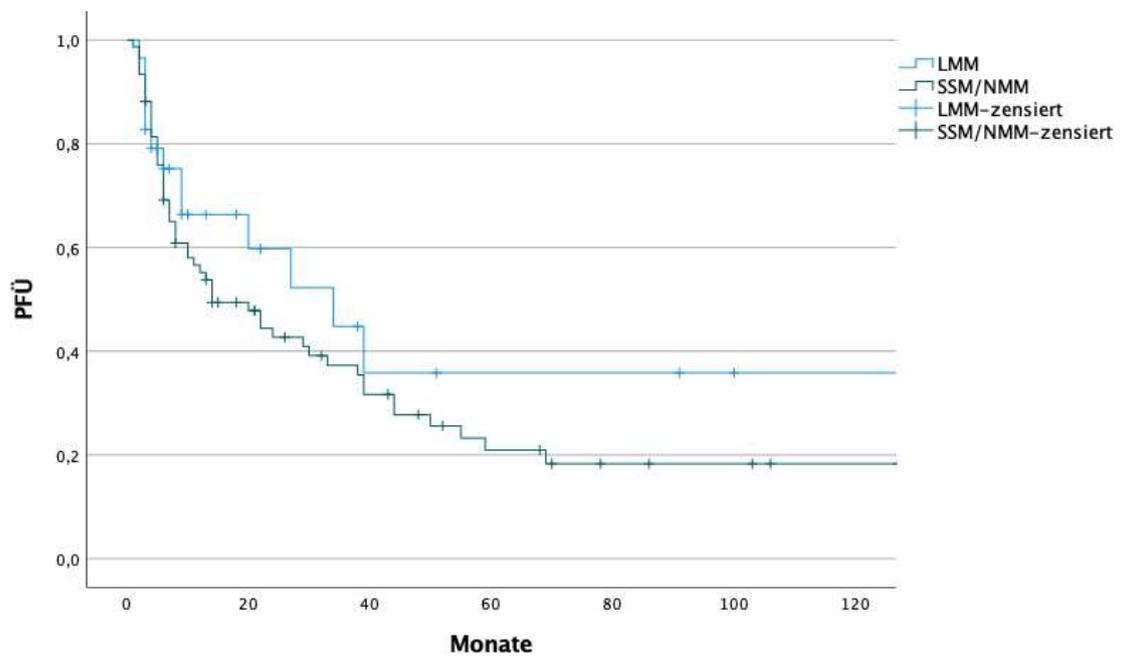


Abbildung 22 PFÜ Stadium III ($p=0.104$)

3.3.12 Melanomspezifisches Überleben Stadium IV

Vollständigkeitshalber haben wir im letzten Schritt auch die Stadium IV Kohorte untersucht. Diese Stadium IV Kohorte war mit 12 Patienten, LMM= 4 Patienten und SSM/NM= 8 Patienten, besonders klein. Auch in dieser Kohorte konnte im direkten Vergleich des melanomspezifischen Überlebens zwischen den beiden Subtyp Gruppen kein signifikanter ($p= 0.734$) Unterschied festgestellt werden (Abbildung 23). Da die LMM-Patienten keinen Progress in dem erfassten Zeitraum aufwiesen, konnte das PFÜ (Abbildung 24) und die Metastasierungsmuster dieser Kohorte nicht untersucht werden (Tabelle 4 und Tabelle 5).

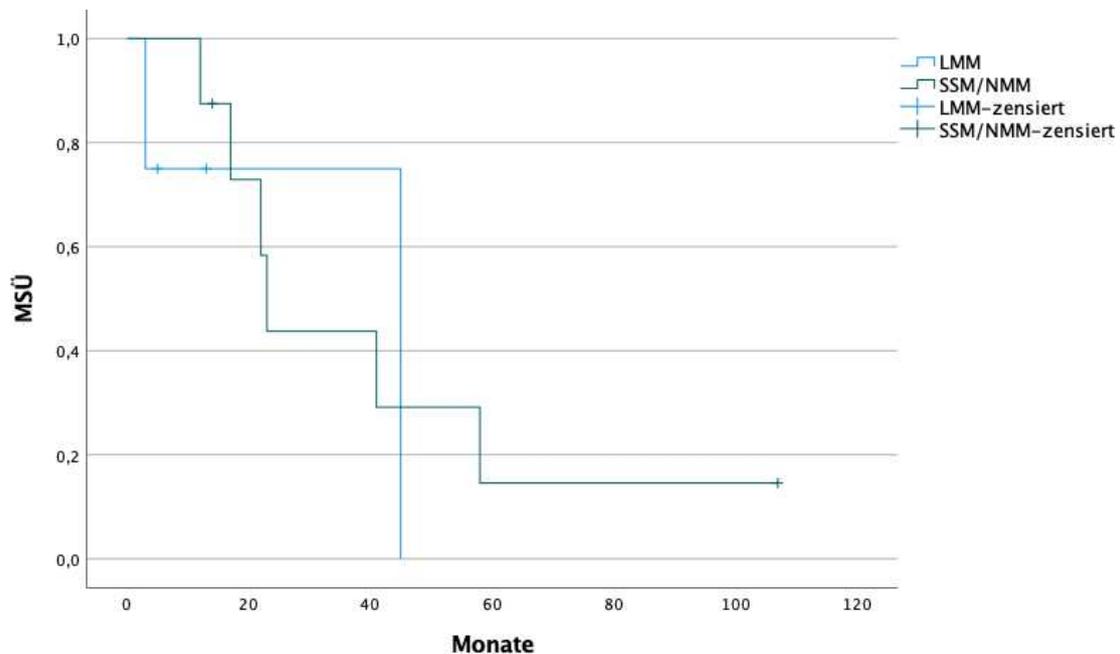


Abbildung 23 MSÜ Stadium IV ($p=0.734$)

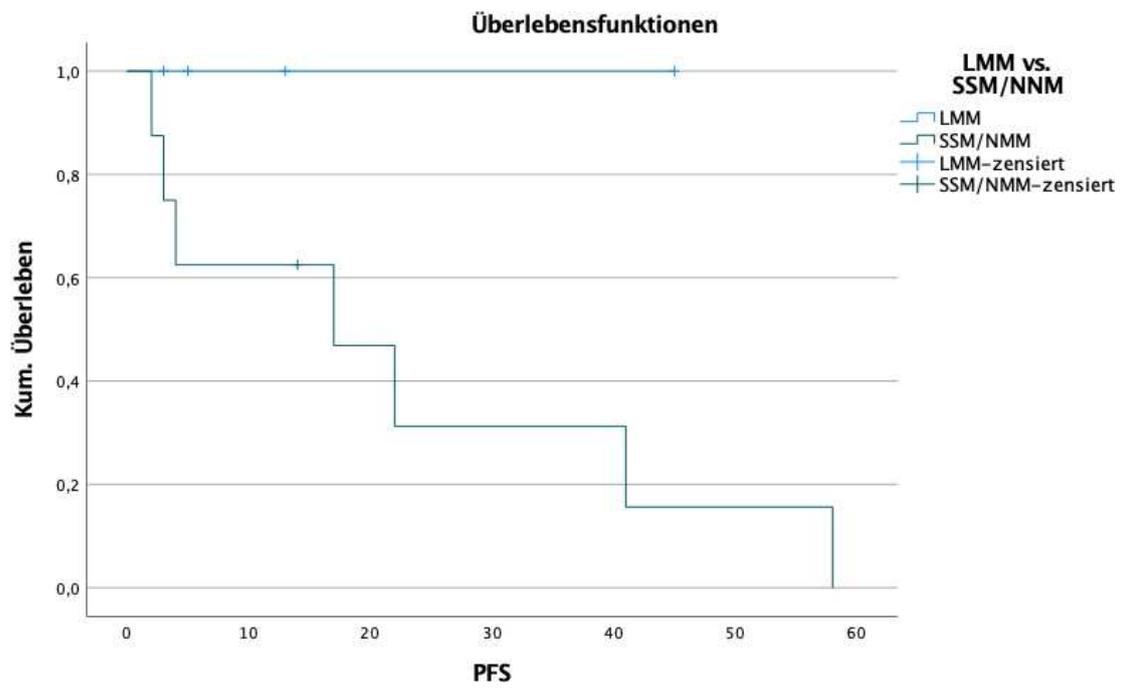


Abbildung 24 PFÜ Stadium IV

4. Diskussion

Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese Studie wurde an 1506 Patienten mit Melanomen im Kopf-Hals-Bereich, die an LMM oder SSM oder NM erkrankt waren, durchgeführt. Wir haben bei unserer Analyse relevante Ergebnisse erhalten. In der Gruppe der LMM- Patienten was das MSÜ im Stadium II signifikant besser als in der SSM/NM- Gruppe. Dies wurde bisher in der Literatur noch nicht berichtet.

Histopathologische und klinische Charakteristika der Gesamtkohorte

„Die Patienten mit LMM [...] hatten bei der Erstdiagnose dünnere und häufiger nicht-ulzerierte Tumore als Patienten mit SSM/NM und wiesen daher bei der Erstdiagnose niedrigere Stadien auf. Im Verlauf der Erkrankung war die Tendenz zur Bildung von Metastasen bei den LMM geringer. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Literatur. Interessanterweise traten die LMM signifikant ($p < 0,001$) häufiger im Gesichtsbereich auf, während die SSM und NM hauptsächlich an anderen Stellen des Kopfes und Halses zu finden waren. Da die LMM zu der Tumorgruppe mit hoher CSD gezählt werden, passt dieses Ergebnis gut zu der erhöhten Sonnenexposition des Gesichts. Der Gesichtsbereich ist in der Regel nicht von Haaren oder Kleidung bedeckt und daher der chronischen Sonneneinstrahlung besonders stark ausgesetzt. Daher ist es nicht überraschend, dass LMM hauptsächlich in diesem Bereich auftreten.“¹⁹

Es ist in diesem Zusammenhang auch nicht verwunderlich, dass die LMM-Patienten signifikant älter waren als die SSM/NM-Patienten. Mit zunehmendem Alter ist durch die längere Lebenszeit das Risiko chronischer Sonnenexposition im Vergleich zu einem jüngeren Lebensalter erhöht. Diese kausale Korrelation zwischen dem Auftreten von LMM und einem erhöhten Lebensalter ist bereits bekannt und in der Literatur auch mehrfach beschrieben⁴.

Auch bedingt durch den Klimawandel ist in den nächsten Jahren mit einem Anstieg der Sonnenexposition und damit der UV-Strahlenbelastung zu rechnen.

Die aktuellen klimatischen Veränderungen, die durch Treibhausgase zu einer globalen Erwärmung führen, gehen mit einer Veränderung und damit Verstärkung der UV-Strahlung einher. Auch das Verhalten der Menschen ändert sich durch den Klimawandel. Die erhöhten Temperaturen und die Abnahme der Bewölkung können zu längeren Aufenthaltszeiten im Freien und dadurch zu einer erhöhten Sonnenexposition führen. Da zwischen der DNA-Schädigung durch die UV-Strahlung und der Diagnose eines Hautkrebs Jahrzehnte liegen können, wird sich der Zusammenhang zwischen Klimawandel und erhöhter Prävalenz eines Hautkrebses erst in den nächsten Jahrzehnten beurteilen lassen. Es ist aber damit zu rechnen, dass der Klimawandel einen weiteren Beitrag dazu leistet und leisten wird, dass die Zahl an neu aufgetretenen Melanomen in den nächsten Jahren weiter steigen wird. Die adäquate Durchführung präventiver Maßnahmen wird daher in den kommenden Jahren wichtiger denn je sein¹⁴.

Gesamtüberleben

Zur Beurteilung der Unterschiede im Hinblick auf das Überleben zwischen den Tumorsubtypen LMM und SSM/NM haben wir zunächst das GÜ, unabhängig von der genauen Todesursache der Patienten, nach der Tumordicke untersucht. Diese Untersuchungen zu dem GÜ der Gesamtkohorte zeigten, dass die LMM-Patienten ein signifikant besseres GÜ hatten. Diese Erkenntnis war vor dem Hintergrund, dass die SSM/NM-Gruppe eine signifikant höhere Tumordicke bei der Erstdiagnose als die LMM-Gruppe hatten, nicht überraschend.

Interessanterweise zeigte sich bei der Betrachtung des GÜ nach der Tumordicke, dass in den Gruppen mit einer Tumordicke < 0.8 mm und 0.8-1.0 mm die SSM/NM-Gruppe ein signifikant besseres Überleben als die LMM-Gruppe hatte.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die LMM-Patienten im Durchschnitt ein deutlich höheres Alter als die SSM/NM-Patienten aufwiesen und aus diesem Grund der Tod zu einem Großteil nicht melanombezogen war, scheint das GÜ

zur Beurteilung der Unterschiede im Hinblick auf das Überleben zwischen den Tumorsubtypen nicht angemessen zu sein. Die Bewertung des MSÜ ist in diesem Zusammenhang der bessere Parameter und ist damit aussagekräftiger als die Beurteilung des GÜs.

Melanomspezifisches Überleben (MSÜ)

Bei den Untersuchungen zum MSÜ der Gesamtgruppe nach Tumordicke hatten die Patienten mit einem LMM ein signifikant besseres MSÜ als die SSM/NM-Patienten. Dieses Ergebnis war vor dem Hintergrund, dass die LMM-Gruppe eine signifikant niedrigere Tumordicke bei der Erstdiagnose hatte, nicht überraschend. Ein solcher Zusammenhang ist in dieser Form auch schon mehrfach in der Literatur beschrieben worden^{20 21}. Da sich die Diagnose, Therapie und Nachsorge aber nach dem Tumorstadium richten, verglichen wir das MSÜ im Anschluss in Abhängigkeit vom Stadium bei der Erstdiagnose.

„Während es bei der Auswertung von Patienten im Stadium I [, Stadium III und Stadium IV] bei der Erstdiagnose keinen Unterschied im MSÜ zwischen LMM und SSM/NM gab, war es interessant festzustellen, dass bei Patienten im Stadium II bei der Erstdiagnose der Subtyp ein wichtiger prognostischer Faktor war. Die Kohorte mit Patienten, die sich bei der Erstdiagnose im Stadium IIB/C befanden, zeigte einen ähnlichen Trend, auch wenn die Ergebnisse nicht mehr signifikant waren. Dies lässt sich vermutlich durch die geringe Fallzahl erklären.

Wir fanden in beiden Gruppen (Stadium II und Stadium IIB/C), dass die LMM-Patienten ein besseres 5-Jahres-MSÜ hatten als die SSM/NM-Patienten. In der Literatur wurde bereits beschrieben, dass neben der Tumordicke, der Ulzeration, dem Geschlecht und der Lokalisation auch der Subtyp ein wichtiger prognostischer Faktor ist. In diesen Studien wurden jedoch nicht die histopathologischen Subtypen innerhalb derselben Stadien bei Erstdiagnose verglichen, und außerdem gibt es bekannte Unterschiede je nach Lokalisation der Primärtumore am Körper. Eine vergleichende Analyse der histopathologischen Subtypen LMM vs. SSM/NM der gleichen Lokalisation

(Kopf und Hals) in den gleichen Stadien bei Erstdiagnose wurde unseres Wissens bisher nicht durchgeführt.“¹⁹

Da sich, wie auch in den Stadium I und III Gruppen, keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf das PFÜ in den Stadium II und Stadium IIB/C Gruppen zeigten, kann das schlechtere MSÜ nicht allein durch das Auftreten von Metastasen zu unterschiedlichen Zeitpunkten erklärt werden. Aus diesem Grund wurde im nächsten Schritt das Metastasierungsmuster im Detail analysiert und dabei festgestellt, dass die LMM-Patienten insbesondere in den Stadien II und IIB/C ein anderes Metastasierungsmuster aufwiesen als die SSM/NM-Patienten.

„Während die LMM-Patienten [mit Stadium II und IIB/C bei Erstdiagnose] im Verlauf ihrer Erkrankung hauptsächlich loko-regionale Metastasen bildeten, traten in der SSM/NM-Kohorte häufiger Fernmetastasen auf. Bei der Betrachtung der Art der loko-regionalen Metastasierung im Detail stellten wir außerdem fest, dass LMM häufiger Lokalrezidive, Satelliten- oder Transitmetastasen als regionale Lymphknotenmetastasen aufwiesen. In der SSM/NM-Gruppe war dies umgekehrt.

Die Schwierigkeiten bei der sicheren Identifizierung der Tumorgrenze von LMM sind hinlänglich bekannt. Der klinische Befund der LMM stimmt oft nicht mit dem histologischen Befund überein. Dies ist vor allem in der ästhetisch sensiblen Kopf-Hals-Region eine Herausforderung. Eine adäquate Resektion kann schwierig sein und die Rate der Lokalrezidive ist erhöht. Auf den ersten Blick scheint dies eine mögliche Erklärung für die erhöhte Rate an loko-regionalen Metastasen in der LMM-Kohorte zu sein. Die Anwendung der 3D-Histologie ist jedoch eine effektive Methode bei der chirurgischen Resektion von LMM, insbesondere im Kopf-Hals-Bereich. Dieses Verfahren kam auch bei den Patienten unserer Kohorte zum Einsatz. Dennoch hatte die LMM-Gruppe unserer Studie einen höheren Prozentsatz an Lokalrezidiven, Satelliten- oder Transitmetastasen (62 %) im Vergleich zu der SSM/NM-Gruppe (46 %).

Im Gegensatz zur Halsted-Hypothese, die davon ausging, dass Tumoren in erster Linie entlang von Lymphbahnen und Lymphknoten metastasieren, weiß

man heute, dass Melanome eher parallel statt seriell metastasieren. Dennoch neigen die LMM dazu, weniger aggressiv bzw. häufiger loko-regional zu metastasieren als SSM/NM. Dieses unterschiedliche Metastasierungsmuster könnte eine Erklärung für den Unterschied im MSÜ zwischen den Subtypen bei Patienten mit Stadium II und Stadium IIB/C bei Erstdiagnose sein.

Die Therapie und die Nachsorge gemäß Leitlinien basieren hauptsächlich auf der TNM-Klassifikation und der daraus resultierenden Stadieneinteilung von Melanompatienten. Die aktuelle Leitlinie berücksichtigt, dass das Rezidivrisiko mit zunehmendem Stadium steigt. Während im Stadium IA das Rezidivrisiko bei 5,3 % liegt, beträgt es im Stadium IIB 40,6 %, im Stadium IIC 44,3 % und im Stadium III 51 %. Im Stadium IIC ähnelt das Rezidivrisiko mehr und mehr dem der Stadium III Patienten. Dies lässt sich durch die Ulzeration und zunehmende Tumordicke in den höheren Stadien erklären. Im Hinblick auf die Nachsorge werden Patienten im Stadium IIC daher wie Patienten im Stadium III behandelt. Der spezifische Tumor-Subtyp LMM oder SSM/NM wird in diesem Zusammenhang bisher nicht berücksichtigt. In unserer Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass es selbst bei gleichermaßen festgestelltem Stadium II bei Erstdiagnose signifikante Unterschiede in der Prognose gibt, je nach histologischem Subtyp LMM oder SSM/NM.

In den letzten Jahren hat sich die Melanom Therapie erheblich verbessert. BRAF- und MEK-Inhibitoren bzw. Immuncheckpoint Inhibitoren hatten einen positiven Einfluss auf das PFÜ und das Gesamtüberleben von Melanom Patienten. Insbesondere Anti-PD-1-Antikörper wie Nivolumab oder Pembrolizumab haben sich auch in der adjuvanten Behandlung als wirksam erwiesen. Vor einigen Jahren wurden sie als adjuvante Therapie für Melanom- Patienten im Stadium III nach vollständiger Resektion zugelassen und vor kurzem wurde die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab auch für nicht- metastasierte Melanome im Stadium IIB/C zugelassen. Während die Studien zu Pembrolizumab in der adjuvanten Behandlung einerseits zwar ihre primären Endpunkte bei Patienten im Stadium III und IIB/C erreichten, so sind immunbedingte unerwünschte Ereignisse leider bei allen PD-1-Inhibitoren häufig.

Die immunvermittelten Nebenwirkungen können sehr vielfältig sein. Während die meisten dieser Nebenwirkungen weniger schwerwiegend sind, können auch lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten. Die häufigsten immunvermittelten Nebenwirkungen betreffen die Haut, den Magen-Darm-Trakt und die endokrinen Organe. Eine eher seltene, aber gefürchtete, immunvermittelte Nebenwirkung ist die kardiovaskuläre Toxizität. In diesem Zusammenhang ist die Myokarditis die am besten und am häufigsten beschriebene Nebenwirkung. Es hat sich gezeigt, dass bis zu 50 % der Myokarditis im Zusammenhang mit Checkpoint Inhibitoren tödlich verlaufen.

Aus diesem Grund haben einige Patienten und ihre Ärzte Schwierigkeiten, sich für oder gegen eine adjuvante Therapie zu entscheiden. Insbesondere Patienten, die Angst vor immunbedingten Nebenwirkungen haben oder älter sind, lehnen eine adjuvante Therapie häufiger ab. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass in niedrigeren AJCC Stadien entsprechend mehr Patienten behandelt werden müssen, bis ein Rezidiv verhindert werden kann und das unverminderte Risiko für Nebenwirkungen daher stärker ins Gewicht fällt. Da PD-1-Inhibitoren neben ihren potenziell positiven Therapieeffekten auch mit lebensbedrohlichen Nebenwirkungen verbunden sein können, ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei der Entscheidung für oder gegen eine Therapie wichtig.“¹⁹

In diesem Zusammenhang sind neben den Nutzen-Risiko-Abwägungen auch die Nutzen-Kosten-Abwägungen in Betracht zu ziehen. Bedingt durch den technischen und pharmakologischen Fortschritt unterliegen Diagnosemethoden und Behandlungsalternativen einer sich beschleunigenden Entwicklung die zunehmend individuelle, aber auch kostenintensive Therapien ermöglicht. Zu diesen kostenintensiven Therapien zählen auch die in der Melanom Therapie eingesetzten immuntherapeutischen und zielgerichteten Therapien. Studien aus den Niederlanden haben gezeigt, dass die Kosten für eine Therapie mit immuntherapeutischen und zielgerichteten Medikamenten im Jahr 2018 bis zu zwölfmal höher waren als die mit herkömmlichen Zytostatika²².

Deutschland ist, wie viele andere europäische Länder, von einem demographischen Alterungsprozess betroffen. Die zunehmende Anzahl hochbetagter Menschen in Deutschland hat ohnehin schon einen Einfluss auf die Gesamt-Gesundheitskosten, die von den sozialen Sicherungssystemen mitgetragen werden müssen²³. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Melanom Inzidenz in den nächsten Jahren weiter steigen wird und die Therapie sehr kostenintensiv ist, stellt eine Indikationserweiterung der immungerichteten Therapien auf das adjuvante Setting für die Stadien IIB- und IIC-Patienten somit potenziell eine zusätzliche Belastung für das Gesundheitssystem dar. Daher sind neben der Nutzen-Risiko-Abwägungen in diesem Kontext auch Nutzen- Kosten- Abwägungen unumgänglich. Dennoch sind Kosten-Nutzen- Abwägungen in der Medizin mit hochkomplexen und ethischen Fragestellungen verbunden. Der Versuch diese Fragestellungen genauer zu erörtern, würde den Umfang dieser Arbeit sprengen und über das Thema dieser Arbeit hinausragen.

Limitationen

„Eine wesentliche Einschränkung unserer Studie ist die geringe Anzahl von Patienten in der IIC-Kohorte. Da PD-1-Inhibitoren für Patienten in den Stadien IIB und IIC zugelassen sind, beschränken wir unsere Empfehlung, mit einer adjuvanten Anti-PD-1-Therapie bei LMM-Patienten vorsichtig zu sein, auf Patienten im Stadium IIB. Eine weitere Einschränkung könnte im Umstand begründet sein, dass wir die SSM und NM-Patienten in einer Kohorte zusammengefasst und gemeinsam mit der LMM-Kohorte verglichen haben. Man könnte argumentieren, dass die NM-Gruppe die Ergebnisse aufgrund der allgemein schlechteren Prognose verschlechtert haben könnte. Diesbezüglich können wir versichern, dass wir auch die SSM- und NM-Gruppe im Stadium II jeweils separat mit der LMM-Gruppe verglichen haben [...] und für die SSM-Patienten ein noch schlechteres 2-, 3- und 4-Jahres-MSÜ festgestellt haben. Daher haben wir uns entschlossen, diese beiden Gruppen zusammen darzustellen, da im Kopf-Hals-Bereich die Zahl der SSM und NM im Vergleich

zu der Zahl der LMM gering ist. Auf diese Weise konnten statistisch vergleichbare Gruppengrößen erzielt werden.

Als Stärke dieser Studie möchten wir erwähnen, dass wir eine vollständige Abfrage des Zentralregisters „malignes Melanom“ für diese Studie zur Verfügung hatten und eine große Anzahl von Patienten mit genau dokumentierten Nachbeobachtungsdaten einschließen konnten. Außerdem wurden alle Patienten an einem Zentrum und nach den gleichen Behandlungsstandards behandelt und nachbeobachtet.“¹⁹

Fazit

„Wir plädieren daher dafür, beim Melanom im Stadium II auch den histopathologischen Subtyp bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie zu berücksichtigen. Bei Patienten mit LMM im Stadium IIB scheint eine vorsichtiger Haltung bei der Entscheidung für eine adjuvante Anti- PD-1-Therapie als bei Patienten mit SSM/NM im Stadium IIB angebracht zu sein. Da unsere Studie nur wenige LMM-Patienten im Stadium IIC umfasst und die Prognose für Patienten im Stadium IIC im Allgemeinen schlechter ist als für Patienten im Stadium IIB, möchten wir unsere Empfehlungen auf Patienten im Stadium IIB beschränken, bis weitere Studien verfügbar sind.“¹⁹

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden histologische und klinische Charakteristika, das GÜ und das MSÜ von 1506 Patienten mit LMM, SSM oder NM im Kopf/Hals-Bereich untersucht und verglichen. Es konnten durch die Analyse der Daten zum einen bekannte Erkenntnisse bestätigt werden, zum anderen aber auch neue Erkenntnisse gewonnen werden

Im Hinblick auf histologische und klinische Charakteristika der Gesamtkohorte zeigte sich, dass die LMM-Patienten im Vergleich zu den SSM/NM-Patienten signifikant älter waren, signifikant dünnere Tumore aufwiesen, signifikant weniger ulzerierte Tumore aufwiesen und daher bei der Erstdiagnose auch ein signifikant niedrigeres Stadium hatten. Die LMM traten zusätzlich signifikant häufiger im Gesichtsbereich auf. Diese Ergebnisse decken sich mit der Literatur.

Untersuchungen zum GÜ wurden nach der Tumordicke bei der Erstdiagnose durchgeführt. Zur Beurteilung des GÜ wurde die Todesursache primär nicht berücksichtigt. Dieser Ansatz erwies sich im Verlauf als nicht korrekt, da die LMM-Patienten signifikant älter waren und daher häufiger an nicht melanombezogenen Ursachen verstarben.

Daher wurde im nächsten Schritt das MSÜ, bei dem nur der melanomspezifische Tod berücksichtigt wurde, zunächst nach der Tumordicke und im Anschluss nach den Stadien bei Erstdiagnose verglichen. Diese vergleichenden Untersuchungen nach dem Stadium bei der Erstdiagnose wurden durchgeführt, da sich die Therapie, Nachsorge und Diagnose letztendlich nach dem Stadium bei Erstdiagnose richten.

Es zeigte sich, dass LMM-Patienten mit einer Tumordicke zwischen 2.01- 4.0mm bzw. einem Stadium II ein deutlich besseres MSÜ als die SSM/NM- Patienten in gleichem Stadium aufwiesen. Dieser Unterschied war in den Gruppen mit Tumordicken unter 2.01 mm und über 4.0 mm bzw. den Patienten in Stadien I, III und IV nicht zu erkennen. Die vergleichende Betrachtung des PFÜ in den Stadien I, II, III und IV zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Subtypgruppen. Die Beurteilung des Metastasierungsmusters

zeigte jedoch, dass in der Stadium II Gruppe, anders als in den Stadium I-, III- und IV-Gruppen, ein signifikanter Unterschied zwischen den Subtypen bestand. Die LMM metastasierten in diesem Fall im Verlauf signifikant häufiger lokoregional als die SMM/NM, diese metastasierten im Vergleich häufiger fern.

„Vor allem angesichts der Zulassung von PD-1-Inhibitoren für Melanome im Stadium IIB/C sollte der histopathologische Subtyp bei der Beratung der Patienten für oder gegen eine Anti-PD-1-Therapie berücksichtigt werden. Möglicherweise fällt die Nutzen-Risiko-Bewertung bei Patienten mit einem LMM im Vergleich zu Patienten mit einem SSM/NM weniger günstig aus, da LMM-Patienten ein geringeres Risiko haben, an ihrem Melanom zu versterben. Aufgrund unserer Ergebnisse raten wir bei LMM-Patienten im Stadium IIB im Hinblick auf eine adjuvante Anti-PD-1-Therapie zur Zurückhaltung. Um unnötige Überbehandlungen, die mehr schaden als nutzen könnten, zu vermeiden, sind weitere Studien jedoch dringend erforderlich.“¹⁹

6. Literaturverzeichnis

1. Daten ZfK. Nicht-melanotischer Hautkrebs (heller Hautkrebs) (Zugangsdatum 15.07.2023). (https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Nicht-melanotischer-Hautkrebs/nicht-melanotischer-hautkrebs_node.html).
2. Daten ZfK. Malignes Melanom der Haut (Zugangsdatum 05.07.2023). (https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_node.html).
3. (Destatis) SB. Zahl der Woche: Zahl der stationären Hautkrebsbehandlungen binnen 20 Jahren um 75 % gestiegen (Zugangsdatum 12.08.2023). (https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/Zahl-der-Woche/2023/PD23_21_p002.html).
4. Malignes Melanom (Zugangsdatum 11.08.2023). (<https://www.amboss.com/de/wissen/malignes-melanom/>).
5. Basalzellkarzinom (Zugangsdatum 12.07.2023). (<https://next.amboss.com/de/article/rk0f6T?q=basalzellkarzinom#Z1ec5254615034273183546334da2c821>).
6. Plattenepithelkarzinom (Zugangsdatum 14.07.2023). (<https://next.amboss.com/de/article/lk0Y6T?q=plattenepithelkarzinom+de+r+haut#Zb0726dcd4473b05786feb78ac85bd4>).
7. Plattenepithelkarzinom der Haut (Zugangsdatum 14.07.2023). (<https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/plattenepithelkarzinom-der-haut-2036>).
8. S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut (Zugangsdatum 11.07.2023). (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-021>).
9. Melanom (Zugangsdatum 12.07.2023). (<https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/melanom-ubersicht-2410>).
10. Leiter U, Keim U, Garbe C. Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019. *Adv Exp Med Biol* 2020;1268:123-139. DOI: 10.1007/978-3-030-46227-7_6.
11. Armstrong BK, Kricger A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res* 1993;3(6):395-401. DOI: 10.1097/00008390-199311000-00002.
12. Ikehata H, Ono T. The mechanisms of UV mutagenesis. *J Radiat Res* 2011;52(2):115-25. DOI: 10.1269/jrr.10175.
13. Pleasance ED, Cheetham RK, Stephens PJ, et al. A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. *Nature* 2010;463(7278):191-6. DOI: 10.1038/nature08658.
14. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs, Langversion (Zugangsdatum 02.08.2023). (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hautkrebs-praevention/>).
15. Allgemeine Onkologie (Zugangsdatum 20.08.2023). (<https://next.amboss.com/de/article/WM0Png?q=allgemeine%20onkologie>).

16. Hurrelmann K, Klotz, T., & Haisch, J. ed.). Krankheitsprävention und Gesundheitsförderung (in Hurrelmann, Klaus; Klotz, Theodor; Haisch, Jochen (Hrsg.): Lehrbuch Prävention und Gesundheitsförderung, 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. 2010.
17. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3, 2020, AWMF. 2020.
18. EMA EMA. Keytruda.
(<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>).
19. Jasper S, Keim U, Leiter U, Amaral T, Flatz L, Forschner A. Prognosis in stage II melanoma of the head and neck depends on the histological subtype. J Dtsch Dermatol Ges 2023. DOI: 10.1111/ddg.15164.
20. Strudel M, Festino L, Vanella V, Beretta M, Marincola FM, Ascierto PA. Melanoma: Prognostic Factors and Factors Predictive of Response to Therapy. Curr Med Chem 2020;27(17):2792-2813. DOI: 10.2174/0929867326666191205160007.
21. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2001;19(16):3635-48. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.16.3635.
22. Leeneman B, Uyl-de Groot CA, Aarts MJB, et al. Healthcare Costs of Metastatic Cutaneous Melanoma in the Era of Immunotherapeutic and Targeted Drugs. Cancers (Basel) 2020;12(4). DOI: 10.3390/cancers12041003.
23. Welche Auswirkungen hat der demografische Wandel auf Gesundheit und Gesundheitsversorgung? (Zugangsdatum 12.08.2023).
(https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsGiD/2015/09_gesundheit_in_deutschland.pdf?__blob=publicationFile).

7. Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde in der Hautklinik Tübingen unter Betreuung von Frau PD Dr. Andrea Forschner durchgeführt.

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden unter meiner Erstautorenschaft mit den Co-Autoren Frau PD Dr. Andrea Forschner, Frau Dr. Ulrike Keim, Frau Prof. Dr. Ulrike Leiter, Frau Dr. Teresa Amaral und Herr Prof. Dr. Lukas Flatz im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft am 23. Juli 2023 veröffentlicht. Die bereits publizierten Abschnitte sind deutlich durch Zitationen gekennzeichnet.

Die Konzeption und Gestaltung der Dissertationsarbeit und der daraus entstandenen Publikation erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Andrea Forschner.

Die Entwicklung der Methodik dieser Dissertationsarbeit erfolgte durch mich mit Unterstützung von Frau PD Dr. Andrea Forschner, Frau Prof. Dr. Ulrike Leiter und Frau Dr. Ulrike Keim.

Die Erfassung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Andrea Forschner und Frau Prof. Dr. Ulrike Leiter durch mich.

Die Analyse und Interpretation der Daten der publizierten Ergebnisse erfolgte primär durch mich mit intensiver Diskussion mit allen genannten Co-Autoren. Die Analyse und Interpretation der über die publizierten Ergebnisse hinausgehenden Ergebnisse erfolgte unter Supervision meiner Betreuerin Frau PD Dr. Andrea Forschner eigenständig durch mich.

Die statistische Auswertung der Daten für die Publikation und Dissertationsarbeit erfolgte nach Beratung durch Frau Dr. Ulrike Keim und Frau PD Dr. Andrea Forschner durch mich.

Ich versichere, die Dissertationsarbeit und auch die daraus hervorgegangene Publikation selbständig nach Anleitung und unter Supervision von Frau PD Dr. Andrea Forschner verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 11.01.2024

8. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Sophie Jasper, Dr. Ulrike Keim, Prof. Dr. Ulrike Leiter, Dr. Teresa Amaral Prof. Dr. Lukas Flatz, PD Dr. Andrea Forschner - Die Prognose des Melanoms im Kopf-Hals-Bereich im Stadium II hängt vom histologischen Subtyp ab – Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft – Juli 2023

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich Frau PD Dr. Andrea Forschner für die hervorragende Betreuung und die Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei meinem besten Freund Marcus bedanken, ohne den diese Arbeit in der Form niemals zustande gekommen wäre. Marcus hat mich auf meinem gesamten Weg durch das Medizinstudium und diese Dissertation mit Rat, Anregungen und lieben Worten begleitet.

Des weiteren möchte ich meiner lieben Patentante Bettina Danke sagen, die meine Arbeit durch ihre Unterstützung mitgeprägt hat.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, im Besonderen meinen Eltern Susanne und Thomas, meinem Bruder Jonathan, meinen Opas Manfred und Uwe für ihre Geduld, Ermutigungen und Zusprüche während des gesamten Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation bedanken. Ohne sie wäre ich nicht da, wo ich heute bin.