

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Röcken

**Einfluss der Tumorlokalisation auf die
Prognose beim malignen Melanom**

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

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

**vorgelegt von
Tobias Daniel Ruoff**

**aus
Reutlingen**

2012

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. U. Leiter-Stöppke

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Möhle

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	3
1 EINLEITUNG.....	5
1.1 EPIDEMIOLOGIE UND KLINIK	5
1.2 STADIENEINTEILUNG DES MELANOMS	8
1.3 EINTEILUNG DER TUMOREN IN HISTOLOGISCHE SUBTYPEN	10
1.4 ABHÄNGIGKEIT DER PROGNOSE VON DER TUMORLOKALISATION	11
1.5 FRAGESTELLUNG	12
2 MATERIAL UND METHODIK.....	13
2.1 CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS	13
2.2 STATISTIK	15
3 ERGEBNISSE	17
3.1 CHARAKTERISIERUNG DES KOLLEKTIVS	17
3.2 ÜBERLEBEN NACH LOKALISATIONEN	23
4 DISKUSSION	37
4.1 VERSCHIEDENE EINFLUSSFAKTOREN AUF DAS GESAMTÜBERLEBEN	37
4.2 EINFLUSS DER LOKALISATION AUF DAS GESAMTÜBERLEBEN	39
4.2.1 Günstige Lokalisationen	39
4.2.2 Ungünstige Lokalisationen.....	41
4.3 MODELLE ZUR GRUPPIERUNG DER EINZELNEN KÖRPERAREALE	43
4.3.1 Das HMN Modell.....	43
4.3.2 Einteilung in vier Gruppen	44
4.3.3 Einteilung in fünf Gruppen	45
4.3.4 Dichotome Modelle	45

4.3.5	Das TANS Modell	47
4.3.6	Das THFNS Modell.....	47
4.4	VERGLEICH DER MODELLE.....	50
4.4.1	Univariate Berechnungen	50
4.4.2	Multivariate Berechnungen	51
5	ZUSAMMENFASSUNG	53
6	LITERATURVERZEICHNIS	LIV
	DANKSAGUNG.....	63

1 EINLEITUNG

1.1 EPIDEMIOLOGIE UND KLINIK

Das Melanom ist ein hochgradig maligner Tumor, der von den Melanozyten ausgeht und sich überwiegend an der Haut, seltener auch an Schleimhäuten manifestiert. Charakteristisch ist für Melanome die frühzeitig einsetzende sowohl lymphogene als auch hämatogene Metastasierung. Melanome haben von den Malignomen der Haut die schlechteste Prognose, so sind sie für etwa 90% der Mortalität an Hautkrebs verantwortlich (Brochez und Naeyaert, 2000; Rigel und Carucci, 2000). Hinzu kommt, dass in den letzten Jahrzehnten diese Tumor-Entität weltweit eine steigende Inzidenz aufwies (Garbe, 2000; Rigel et al., 1996).

Die Erkrankungshäufigkeit unterliegt allerdings starken geographischen Schwankungen (z.B. in Australien bis zu 60/100.000/Jahr) und nimmt insbesondere in stark sonnenexponierten hellhäutigen Bevölkerungsgruppen (Marks und Kopf 1995) zu, hat aber auch in der Gruppe dunkelhäutiger Personen eine bei zwar geringerer Inzidenz jedoch eine noch schlechtere Prognose (Lodder et al, 2010). Dabei wird bei hellhäutigen Patienten wiederholt eine höhere Inzidenz auf intermittierend sonnenexponierten Hautarealen berichtet, weiterhin scheinen schwere Sonnenbrände grade im Kindesalter einen bedeutenden Risikofaktor darzustellen, eine kontinuierliche Sonnenexposition hingegen erscheint sogar teilweise eher protektiv (Osterlind,1992), wobei andere Untersuchungen (Elwood,Gallagher,1998) zu dem Schluss kommen, dass ein erhöhtes Erkrankungsrisiko durch intermittierende UV-Exposition nur für jüngere Patienten unter 50 Jahren gilt, allerdings also immerhin in der Gruppe mit den größten Steigerungsraten an Fällen. So steige aber die Wahrscheinlichkeit, ein Melanom zu entwickeln in der Altersgruppe über 50 Jahren für Hautareale mit kontinuierlicher Sonnenbestrahlung stark an (Elwood, Gallagher, 1998), in Bezug auf die

Körperoberfläche sind auch im Kopfbereich relativ die meisten Melanome nachweisbar (Hoersch, Leiter, Garbe, 2006). In Deutschland traten ca. 5-7 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner und Jahr auf (Garbe et al., 1995; Garbe 1997). Im Verlauf der neunziger Jahre stieg diese Rate auf etwa 10-12 Fälle/100.000 Einwohner. Dies entspricht im weltweiten Vergleich einer mittleren Erkrankungsrate (Garbe, Blum 2001). Zeitgleich mit der Zunahme der Melanomerkrankungen insgesamt kam es auch so einer Verschiebung in der Geschlechterverteilung unter den Patienten. Vor wenigen Jahrzehnten dominierte das weibliche Geschlecht, nun ist liegt das Verhältnis fast ausgeglichen bei nahezu 1:1. In der Altersverteilung gab es keine nennenswerten Unterschiede, teilweise wird ein etwas höheres Lebensalter bei Diagnose für Männer beschrieben (Scoggins et al, 2006), der Altergipfel liegt nach wie vor zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (Garbe, Blum 2001). Allerdings sind diejenigen Melanome, die beim männlichen Geschlecht auftreten durchschnittlich dicker und sind häufiger ulzeriert, interessanterweise ohne dass sich dies auf die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen auswirken würde. Freilich ist die Prognose bei männlichen Patienten trotzdem insgesamt als ungünstiger einzuschätzen (u.a. Scoggins et al, 2006).

Die Ätiologie der malignen Transformation des Melanoms ist bis heute weitgehend ungeklärt. Menschen mit einer großen Zahl an Muttermalen (Nävuszellnävi, NZN), mit kongenitalen oder dysplastischen NZN haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Melanoms (Garbe et al., 1994a; Garbe et al., 1994b; Seykora und Elder, 1996). Eine genetische Disposition wurde durch Befunde zum atypischen Nävussyndrom und familiären Vorkommen von Melanomen belegt (5% aller Melanome; Haluska et al., 1998). Unter den exogenen Einflußgrößen gilt die Belastung der Haut mit UV-Strahlen als Risikofaktor (de Gruijl, 1999). Allerdings konnte die Tumorinduktion durch UV-Strahlung nur für eine Subgruppe, nämlich das Lentigo-Maligna-Melanom sicher nachgewiesen werden. Fallkontrollstudien zeigten, dass Sonnenbrände im Kindes- und Jugendalter das relative Risiko für die Entwicklung von Melanomen erhöhen (Akshen, 1994). Vor allem scheint eine intermittierende UV- Strahlenbelastung, die in gemäßigten Breiten mit distinkten Jahreszeiten

für den größten Teil der Bevölkerung sicherlich häufigste Form also- das Krebsrisiko bezüglich Melanomen deutlicher zu erhöhen als eine kontinuierliche; vor allem ist das Erkrankungsalter bei Melanomen der diskontinuierlich der Sonne ausgesetzten Regionen deutlich niedriger mit stärkerer Betonung dieses Effektes beim weiblichen Geschlecht. Bei älteren Patienten kommt das Gesamtausmaß der UV- Exposition als Risikofaktor wieder stärker zum Tragen (Bulliard, 2000). Gegen die vermehrte UV-Exposition als alleiniger Ursache für die erhöhte Melanominzidenz spricht, dass in den letzten Jahrzehnten auch die Zahl der Schleimhautmelanome zugenommen hat.

Klinisch sind nach der ABCDE-Regel die folgenden Kriterien verdächtig auf das Vorliegen eines Melanoms: Asymmetrie (A), unregelmäßige Begrenzung (B), innerhalb der Läsion variierendes Colorit (C), Durchmesser über 5 mm (D), Evolution = Wachstum, Juckreiz, Blutung (E). Bei klinischem und lichtmikroskopischem Verdacht auf das Vorliegen eines Melanoms erfolgt die Exzision der Hautveränderung mit 1 cm Sicherheitsabstand bei einer Tumordicke bis 2 mm, ansonsten 2 cm Sicherheitsabstand. Klinisch und histologisch werden 4 Typen des Melanoms voneinander abgegrenzt: Das superfiziell spreitende Melanom (SSM), das noduläre Melanom (NM), das Lentigo-Maligna-Melanom (LMM) und das akrolentiginöse Melanom (ALM). Einige Melanome lassen sich nicht klassifizieren und es gibt Sonderformen wie das amelanotische maligne Melanom (AMM). In 90% der Fälle manifestieren sich Melanome an der Haut, selten auch extrakutan an der Uvea des Auges, der Schleimhaut der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen, der Mundhöhle oder des Anorektums beziehungsweise als Metastasen bei unbekanntem Primärtumor.

Die überwiegende Anzahl der Melanome treten zwischen dem 30. und 70. Lebensjahr auf. Bei früherem Auftreten liegt häufig ein Syndrom der dysplastischen Nävi vor, jenseits des 60. Lebensjahres häufen sich dann die Lentigo-Maligna-Melanome (LMM).

Sowohl die Tumordicke nach Breslow als auch der Invasionslevel nach Clark sind beim Melanom wichtige prognostische Faktoren für die Zeit des

Überlebens der Patienten (Marghoob et al., 2000). So beträgt die 10 Jahres-Überlebensrate (10-JÜR) ca. 97% für Melanome der Tumordicke nach Breslow bis 0,75 mm, hingegen nur 50% bei über 4 mm. Insbesondere aufgrund der Tumordicke nach Breslow werden aktuell Patienten mit erhöhtem Metastasierungs-Risiko erkannt und einer adjuvanten Therapie mit Interferon (INF) zugeführt (Grob et al., 1998; Hauschild et al., 1998; Kirkwood et al., 1996 und 2000; Pehamberger et al., 1998).

Treten regionäre Lymphknoten-Metastasen auf, sinkt die 10-JÜR auf ca. 20-30%. Bei Fernmetastasierung, d.h. im Stadium IV nach den Kriterien des "American Joint Committee on Cancer" (AJCC, Balch et al., 2001) bzw. nach den Empfehlungen zur Klinischen Stadieneinteilung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), beträgt die mediane Überlebenszeit ohne Behandlung ca. 6-9 Monate.

Weiterhin sind ein höheres Alter (u.a. Macdonald et al;2011) und die Zugehörigkeit zum männlichen Geschlecht negative Prädiktoren (Neligan et al, 2007). Hier korreliert die höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit wiederum gut mit den weiter oben beschriebenen, als ungünstig gewerteten Expositionsmustern bezüglich UV Strahlung (Bulliard, 2000). Bei weiblichen Patienten kommt es insgesamt seltener zur Metastasierung, was letztlich in einem besseren Gesamtüberleben resultiert (Joosse et al, 2011).

1.2 STADIENEINTEILUNG DES MELANOMS

Die in unseren Untersuchungen verwendete TNM-Stadieneinteilung des Melanoms beschreibt die Ausdehnung der Tumorerkrankung anhand der Parameter Ausdehnung des Primärtumors, Befall von Lymphknoten sowie Vorhandensein von Fernmetastasen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Primärtumoren unterschiedlicher Dicke in das Stadium I und II eingeordnet werden. Die Grenze zwischen Stadium I und Stadium II liegt hierbei bei einer Eindringtiefe des Melanoms von 1,0 mm, wobei man bei einer Tumordicke bis 1,0 mm ohne Ulzeration von

Stadium Ia spricht und bei einer Dicke bis 1,0 mm mit Ulzeration sowie bei einer Dicke von 1,01 mm- 2,0 mm ohne Ulzeration von Stadium Ib. Bei einer Dicke von 1,01 mm -2,0 mm mit Ulzeration sowie bei einer Dicke von 2,01 mm- 4,0 mm ohne Ulzeration spricht man von Stadium IIa , bei 2,01 mm- 4,0 mm mit Ulzeration sowie > 4 mm ohne Ulzeration von Stadium IIb. Patienten mit einer Tumordicke > 4 mm mit Ulzeration werden dem Stadium II B zugeordnet. Erkrankungen mit regionalen oder in-transit Haut- und regionären Lymphknotenmetastasen im primären Abflussgebiet werden als Stadium III bezeichnet, abhängig vom Ausmaß der Lymphknotenbefalls beziehungsweise dem Vorhandensein oder Fehlen von In-Transit-Metastasen nochmals unterteilt in N1,N2a,N2b und N2c .Erwartungsgemäß ist die Anzahl der Lymphknotenmetastasen ein bedeutender unabhängiger prognostischer Faktor (Balch et al,2001) Patienten schließlich mit fernen Haut-, Lymphknoten- oder viszeralen Metastasen werden im Stadium IV eingeordnet. Hier ist ein deutlicher Unterschied in der Lebenserwartung zwischen viszeralem und nicht-viszeralem Befall zu erkennen, mit einer kürzeren Überlebenszeit auf Seiten der viszeral gelegenen Metastasen (Balch et al, 2001).

Eindringtiefe und Lymphknotenstatus, also letztlich das Stadium der Erkrankung, sind wichtige Faktoren mit vielfach belegter guter Aussagekraft bezüglich der Prognose einer Melanomerkrankung (Homsí et al, 2005). Die Prognosefaktoren ähneln sich bei älteren und jüngeren Patientin doch sehr, zusätzlich hervorzuheben ist der Mitoseindex, welcher bei hohen Werten mit einer schlechten Prognose einhergeht. (Tragos,Hieken, 2011). Insgesamt ist die Tumordicke als der wichtigste prognostische Faktor besonders hervorzuheben. Dies gilt auch für dünne Melanome bis zu einer Eindringtiefe von 1 mm. (Garbe, Leiter et al, 2004).

Die ebenfalls in der TNM Klassifikation enthaltene, bei Vorliegen als ungünstig eingestufte, Ulzeration ist auf der anderen Seite, insbesondere in der Subgruppe dünner, aber eben auch besonders tief eingedrungener Läsionen nicht unumstritten, da die Aussagekraft dieses Parameters als negativer

Prädiktor nur für die Stadien T2 und T3 belegt werden konnte, nicht aber bei T1 und auch T4 (Garbe, Leiter et al, 2004).

1.3 EINTEILUNG DER TUMOREN IN HISTOLOGISCHE SUBTYPEN

Das Melanom lässt sich nach klinischen und histologischen Gesichtspunkten in 4 Subtypen unterscheiden.

Superfiziell spreitendes Melanom (SSM): Dieser Typ zeichnet sich durch ein relativ langes horizontales Wachstum aus. Daraus erklärt sich auch die relativ gute Prognose dieses Melanoms.

Noduläres malignes Melanom (NM): imponiert als dunkler Knoten und neigt zu einem frühzeitigen Wachstum in die Tiefe mit daraus folgender ungünstigerer Prognose (Hazard- Ratio 1,61, Neligan et al 2007) Es wird diskutiert, ob dies allein mit der durchschnittlich größeren Eindringtiefe dieses Subtyps zusammenhängt (Balch et al, 1992) oder ob noch andere Faktoren existieren, die zur vergleichsweise schlechten Prognose beitragen (Garbe, Buttner, Bertz et al, 1995)

Lentigo-Maligna-Melanom (LMM): entsteht aus einer oft langjährigen, als Präkanzerose anzusehenden so genannten Lentigo maligna. Es zeigt ähnliche Charakteristika bezüglich des Wachstums wie das SSM und hat daher ebenfalls eine eher günstige Prognose. Es tritt bevorzugt im Gesicht auf (Elwood, Gallagher, 1998).

Akrolentiginöses malignes Melanom (ALM): ist das Entstehen an Handinnenflächen und Fußsohlen, aber auch im Übergangsbereich zu Schleimhäuten. Es zählt wiederum zu den aggressiveren Melanomformen mit einer eher ungünstigen Prognose.

Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Subtypen ist auch teilweise erheblichen Schwankungen in Abhängigkeit von der geografischen Herkunft unterworfen. So sind beispielsweise die nodulären Melanomen in Kreta viel

häufiger zu beobachten als in Süddeutschland (Lasithiotakis, Leiter, Garbe et al, 2006).

1.4 ABHÄNGIGKEIT DER PROGNOSE VON DER TUMORLOKALISATION

Wie bereits in verschiedenen Untersuchungen gezeigt, stellt die anatomische Lokalisation des Primärtumors beim kutanen malignen Melanom einen bedeutenden prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben dar. So sind beispielsweise Tumoren von Hals und behaartem Kopf als prognostisch deutlich ungünstiger einzustufen als Melanome anderer Körperregionen (76,2 % 10 Jahresüberleben vs 88,7 % 10 Jahresüberleben, Lachiewicz et al, 2008). Insbesondere Tumoren des Gesichts weisen eine bessere Überlebenschance auf (Neligan et al, 2007). Hierbei fällt auf, dass eben diese Melanome an Kopf und Hals häufiger eine große Eindringtiefe aufweisen (Chamberlain et al, 2002). Eine größere Eindringtiefe wiederum führt aus nachvollziehbaren Gründen zu einer erhöhten Metastasierungswahrscheinlichkeit. Ein metastasiertes Melanom zeigt bis heute eine sehr schlechte Prognose (Rubin, Lawrence, 2009). Ausgehend von diesen Erkenntnissen wurden immer wieder unterschiedliche Gruppierungen der Körperregionen, in denen die Tumoren lagen, vorgeschlagen und untersucht.

Erwähnt seien stellvertretend die im Folgenden vorgestellten TANS- und BANS-Modelle, von denen ersteres auch in der vorliegenden Arbeit mit den Zahlen aus unserer Datenbank überprüft wurden. (u.a. Bernengo et al, 1992) Zur Erklärung dieser Abkürzungen sei gesagt, dass sie sich aus den englischen Bezeichnungen der Körperpartien herleiten, die aufgrund der Analysen mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet waren und dem entsprechend zusammengefasst und den restlichen Regionen (z. B. no- TANS gegenüber TANS) gegenübergestellt wurden. Im Falle des TANS- Modells sind dies Thorax, Arm, Neck and Scalp, also Brustkorb, Arm, Hals und behaarter Kopf. Beim erwähnten BANS-Modell werden als ungünstige Regionen Back, Arm, Neck und Scalp zusammengefasst, wobei am Rücken nur der obere Teil und

bei den anderen Arealen lediglich der hintere Teil Eingang in die Subgruppe findet.

1.5 FRAGESTELLUNG

Wie schon von verschiedenen Studien gezeigt wurde (u. a. Garbe et al 1995), stellt die anatomische Lokalisation einen aussagekräftigen Prädiktor bei der Bewertung der Prognose beim malignen kutanen Melanom dar.

Ziel der vorliegenden Untersuchung soll es sein, diese anatomische Lokalisation als Prognoserelevanten Faktor anhand eines Datensatzes aus Tübingen mit invasiven kutanen Melanomen zu überprüfen und mit Hilfe der Resultate neue, sinnvolle Einteilungen und Zusammenfassungen der einzelnen Areale zu erarbeiten.

Hierzu sollte das Melanomspezifische Überleben für die einzelnen Lokalisationen und für die etablierten Zusammenfassungen dieser Einzelareale analysiert werden.

Im Anschluss sollten neue Vorschläge zur Zusammenfassung prognostisch ähnlich einzuschätzender Regionen erstellt und mittels univariater Analyse auf prognostische Relevanz überprüft werden.

Zuletzt sollte mittels multivariater Analysen analysiert werden, ob die neuen Modelle zur Einteilung der Lokalisationen signifikant unabhängige prognostische Faktoren darstellen.

2 MATERIAL UND METHODIK

2.1 CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS

In die retrospektive Studie wurden 5930 Patienten von insgesamt 6784 Patienten aus dem Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), die in der Hautklinik der Universität Tübingen betreut wurden, eingeschlossen. Die erhobenen Daten stammten aus dem Zeitraum zwischen Juli 1967 und Februar 2005. Das Zentralregister ist ein 1983 zur zuverlässigen Datengewinnung über das maligne Melanom und damit zu dessen besserer Erforschung gegründetes Register (die Daten aus der Zeit vor 1983 wurden retrospektiv gemeldet). Die in Tübingen erhobenen Daten stammen im Wesentlichen aus den zentralen Gebieten Baden-Württembergs.

Das Patientenkollektiv wurde hinsichtlich seiner Geschlechts- und Altersverteilung, Nachbeobachtungszeit, Tumorcharakteristika des Primärtumors und Verlaufsdaten analysiert. Alle erfassten Patienten hatten dabei ein Follow up von mindestens 3 Monaten.

Als für die Studie relevante Tumordaten des Primärtumors wurden erfasst:

- Tumordicke (bis 1,0 mm / 1,01-2,0 mm / 2,01-4,0 mm / >4 mm) [Balch et al. 2001]
- Invasionslevel nach Clark (II – V)
- histologischer Subtyp (superfiziell spreitendes Melanom (SSM), noduläres Melanom (NM), Lentigo maligna Melanom (LMM), akrolentiginöses Melanom (ALM), sonstige)
- eventuell vorliegende Ulzeration (die Ulzeration wurde histopathologisch festgestellt und ist definiert als das Fehlen intakter Epidermis auf dem größten Teil des Primärtumors).
- Ausbreitung der Erkrankung bei Erstdiagnose

Bei der statistischen Auswertung der Daten wurde mit fünf verschiedenen Einteilungen der anatomischen Lokalisation gearbeitet. In der Datenbank waren ursprünglich folgende 14 Areale unterschieden:

- „Gesicht“(Areal 1),
- „sonstiger Kopf“(Areal 2),
- „Hals“(Areal 3),
- „Brust/Oberbauch“(Areal 4),
- „Rücken“(Areal 5),
- „Unterbauch“(Areal 6),
- „Gesäß“(Areal 7),
- „äußeres Genitale“(Areal 8),
- „Oberarm“(Areal 9),
- „Unterarm“(Areal 10),
- „Hand“(Areal 11),
- „Oberschenkel“(Areal 12),
- „Unterschenkel“(Areal 13)
- „Fuß“(Areal 14).

Ausgehend von dieser Einteilung wurden die Areale nachfolgend zu Gruppen zusammengefasst.

Zunächst, anatomisch sinnvoll, in vier („Kopf und Hals“ (Areale 1,2,3)– „Rumpf“(Areale 4,5,6,7,8) – „Extremitäten“(Areale 9,10,12,13) – „Hand und Fuß“(Areale 11,14)) beziehungsweise fünf Gruppen („Kopf und Hals“(Areale 1,2,3) – „vorderer Rumpf“(Areale 4,6,8)– „hinterer Rumpf“(Areale 5,7) – „obere Extremität“(Areale 9,10,11) – „untere Extremität“(Areale 12,13,14)).

Anschließend wurden Berechnungen für dichotome Modelle durchgeführt werden. Dabei wurde zunächst das „TANS/ no- TANS“- Modell verwendet (Garbe und Büttner,1995), anschließend aufgrund der Ergebnisse der vorangegangenen Berechnungen ein weiteres Modell- als „THFNS/no- THFNS“ bezeichnet- erstellt. „TANS“ (**T**horax, **A**rm, **N**eck, **S**calp) bestand dabei aus den Arealen „Gesicht“, „sonstiger Kopf“, „Hals“, „Brust/Oberbauch“, „Rücken“ und „Oberarm“, entsprechend „no- TANS“ aus den Arealen „Unterbauch“, „Gesäß“,

„äußeres Genital“, „Unterarm“, „Hand“, „Oberschenkel“, „Unterschenkel“ und „Fuß“.

„THFNS“ (Thorax, Hand, Foot, Neck, Scalp) hingegen setzte sich aus den Arealen „sonstiger Kopf“, „Hals“, „Brust/Oberbauch“, „Rücken“, „Hand“ und „Fuß“ zusammen, „no- THFNS“ also aus den Arealen „Gesicht“, „Unterbauch“, „Gesäß“, „äußeres Genital“, „Oberarm“, „Unterarm“, „Oberschenkel“ und „Unterschenkel“.

Bei allen genannten Einteilungen wurden für jede Gruppe Häufigkeit, Median der Tumordicke sowie die 5- Jahres-Überlebensrate ermittelt.

2.2 STATISTIK

Alle Statistiken wurden mit der statistischen Software SPSS Version 13.0 SPSS 11,5 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Als signifikant angesehen wurde ein p-Wert von unter 0,05 ($p < 0,05$). Die Daten der Patienten wurden mit dem Computerprogramm MM-DOC Version 2.2 erfasst, die Angaben zu den folgenden Parametern enthielten:

- Allgemeine Patientendaten (Geburtsdatum, Geschlecht usw.)
- Tumordaten (erste Diagnose, Lokalisation, Metastasen usw.)
- Histologische Daten (Tumordicke, Invasionslevel, Ulzeration usw.)
- Therapiedaten (Datum der Erstoperation, systemische Behandlung, Vorgehen bei Progression usw.)
- Verlauf (Zeitpunkt und Art der Metastasierung, Tod)

Zunächst wurden univariate Berechnungen durchgeführt. Dabei wurde anhand von Kaplan-Meier-Überlebenskurven das 10- Jahresüberleben für die verschiedenen Lokalisationen berechnet, außerdem für jede Lokalisation separat die Überlebensrate in Abhängigkeit von der Tumordicke (Tumordicke größer beziehungsweise kleiner 2mm). Genauso wurde für die Modelle mit

Einteilung in vier beziehungsweise fünf Gruppen und die beiden dichotomen Modelle verfahren.

Anschließend wurden in Zusammenarbeit mit dem statistischen Institut multivariate Berechnungen mit dem Cox- Hazard- Modell erstellt, um den Einfluss der einzelnen Größen zu betrachten. Hierbei fanden die Variablen „Alter“, „Tumordicke“, „Geschlecht“, „Invasionslevel“, „Histologischer Subtyp“, „Ulzeration“ und die verschiedenen Klassifizierungen der Lokalisation Eingang in die Analyse. Des Weiteren wurde im Rahmen der multivariaten Berechnungen chi-square-Tests durchgeführt.

Die verwendeten Modelle für die Lokalisation waren hier die beiden dichotomen Modelle sowie die Einteilung in vier Gruppen (Kopf und Hals – Rumpf – Extremitäten – Hand und Fuß).

Bei der Kaplan-Meier-Methode handelt es sich um ein Modell zur Darstellung der Überlebenszeitverteilung. Hierfür wird zunächst für jedes Ereignis (z .B. Todesfall am Melanom) der genaue Zeitpunkt des Auftretens bestimmt. Danach kann rechnerisch für jeden Zeitpunkt, an dem ein Ereignis eingetreten ist, der Anteil derjenigen, die bis zu diesem Zeitpunkt überlebt haben, bestimmt werden. Es wird also für jeden Zeitpunkt die Wahrscheinlichkeit bestimmt, diesen Zeitpunkt zu überleben. Dies wird dann graphisch in den so genannten Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt. Solche Überlebenskurven wurden in der vorliegenden Untersuchung für das Gesamtüberleben erstellt. Zur Beurteilung der Signifikanz von Unterschieden zwischen den Überlebenskurven der einzelnen Lokalisationen wurde der Logrank-Tests herangezogen. Die Überlebenszeiten, das heißt das Melanom spezifische Überleben wurden vom Datum der Diagnosestellung ausgehend berechnet. Die Zeit zwischen der Diagnosestellung des histologisch gesicherten Primärtumors und dem Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung beziehungsweise dem Datum des Todes am Melanom wurde zur Berechnung der Nachbeobachtungszeit verwendet, die ihrerseits den Berechnungen der Überlebenszeiten zugrunde liegt. Das Zielereignis für die Kalkulation des Gesamtüberlebens stellt ausschließlich der durch das Melanom bedingte Tod

des Patienten dar, alle nicht Melanom-bedingten Todesfälle hingegen wurden zensiert (Melanomspezifisches Überleben).

Beim Cox Modell handelt es sich um ein multivariates Regressionsmodell, das gleichzeitig der Einfluss mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielvariable, z.B. die Überlebenszeit untersucht. Dabei wird vorausgesetzt, dass der Effekt der verschiedenen Einflussgrößen auf die Zielvariable über die Zeit konstant ist. Der entscheidende Punkt beim Cox Modell ist die Hazardfunktion. Dieses Konzept beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person, die zu Beginn eines begrenzten Zeitintervalls noch lebt, im Laufe dieses Intervalls verstirbt. Diese Hazardfunktion wird im Cox Modell in Abhängigkeit der Einflussvariablen betrachtet. Mithilfe der Hazard-Ratio kann der Einfluss zweier Ausprägungen eines Merkmals quantifiziert werden.

3 ERGEBNISSE

3.1 CHARAKTERISIERUNG DES KOLLEKTIVS

Von insgesamt 6784 Patienten aus dem Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), die in der Hautklinik der Universität Tübingen betreut wurden, wurden 179 Patienten mit extrakutanen Melanomen wie z.B. Schleimhautmelanomen, 609 Patienten mit primär metastasierten Tumoren sowie 66 Patienten mit in situ Melanomen (Invasionslevel I nach Clark) von der Analyse ausgeschlossen.

Unter den 5930 in die Studie aufgenommenen Patienten befanden sich 2628 Männer und 3302 Frauen. Der Mittelwert des Alters bei Diagnosestellung lag bei 51,25 Jahren, der Median bei 52,05 Jahren. Die Altersverteilung ist nachfolgend graphisch dargestellt.

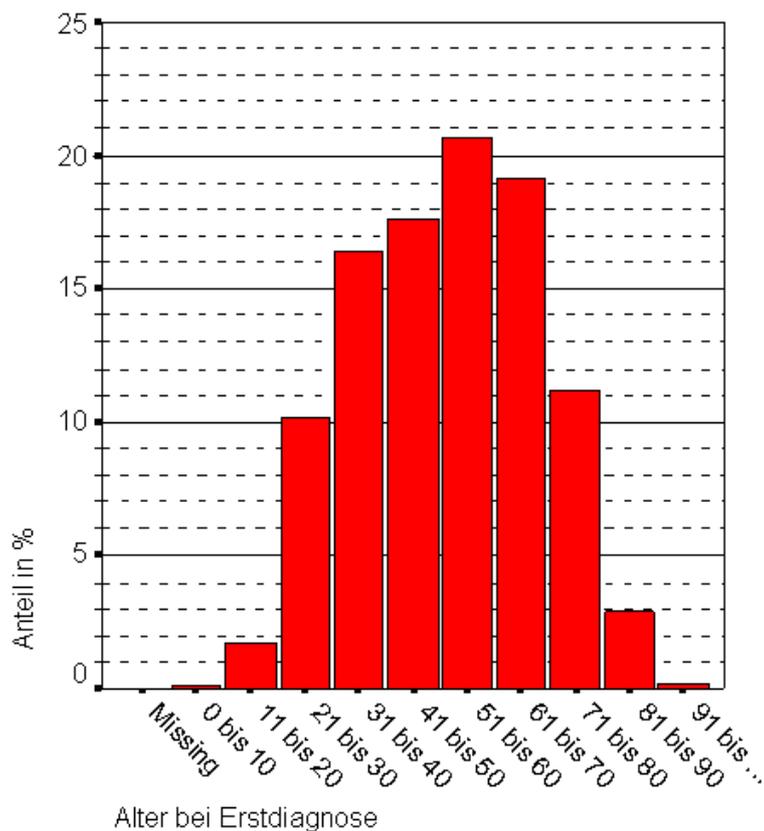


Abbildung 1: Darstellung der Erstdiagnose nach Altersgruppen

Hinsichtlich der Tumordicke zeigten über die Hälfte der Tumoren eine Eindringtiefe von einem Millimeter oder weniger, nämlich 3421. Lediglich 280 Tumore oder 4,7 % waren tiefer als 4 mm eingedrungen. Im Mittel betrug die Tumordicke 1,34 mm, der Median lag bei 0,80 mm (Tabelle 1).

Prognostischer Faktor		
Alter		
Median	52,05 Jahre	
Mittelwert	51,25 Jahre	
Weibliche Patienten	55.7%	n = 3302
Tumordicke		
Median (IQR)	0,80 mm	
Mittelwert (±SD)	1,33 mm	
≤ 1mm	57.7%	n = 3421
1.01 – 2.00 mm	21.1%	n = 1253
2.01 – 4.00 mm	12.8%	n = 761
> 4.00 mm	4.7%	n = 280
Fehlende Werte		n = 215
Invasionslevel		
II	21.1%	n = 1250
III	40.4%	n = 2396
IV	32.4%	n = 1766
V	2.3%	n = 136
nicht klassifizierbar	5,0%	n = 297
Fehlende Werte		n = 1191
Histologische Ulzeration	6.7%	n = 398
Histologischer Subtyp		
SSM	69.1%	n = 4099
NM	13.8%	n = 816
LMM	8.5%	n = 507
ALM	3.1%	n = 181
nicht klassifizierbar	5.2%	n = 303
Fehlende Werte		n = 1103
Einteilung der Stadien nach AJCC 2002		
I a	51,1 %	n = 3033
I b	25,4 %	n = 1507
II a	12,2 %	n = 721
II b	5,7 %	n = 339
II c	1,3 %	n = 75
Fehlende Werte		n = 255

Tabelle 1: Kollektivcharakterisierung nach Geschlecht, Alter und Tumordaten

Die meisten Tumoren, (N=2396, 40,4 %) wurden dem Invasionslevel III nach Clark zugeordnet, während eine nur sehr kleine Anzahl von 136 Tumoren-entsprechend 2,3 %- auf das Invasionslevel V entfielen. Die Level II und IV

lagen mit 21,1 % (n=1250) beziehungsweise 32, 4% (n=1766) mengenmäßig dazwischen.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wiesen 398 Patienten eine Ulzeration der Neoplasie auf, wobei hier fehlende Angaben in der Datenbank als fehlende Ulzeration gewertet wurden. Der hierbei möglicherweise entstehende Fehler wurde als sehr gering eingeschätzt, da bei Patienten mit positiver Ulzeration diese explizit in der Histologie angegeben wird.

Gut die Hälfte der erfassten Melanome war dem Stadium I a zuzuordnen, nochmals gut ein Viertel dem Stadium II b und nur etwa 20 % dem Stadium II insgesamt. Fernmetastasierte Melanome wurden, wie eingangs erwähnt, von der Analyse primär ausgeschlossen.

Beim histologischen Subtyp dominierte das superfiziell spreitende Melanom (SSM) mit einem Anteil von 69,1 %, gefolgt von primär nodulärem Melanom (NM) mit 13,8 %, Lentigo-maligna-Melanom (LMM) mit 8,5 % und akrolentiginösem Melanom (ALM) mit 3,1 %. Die restlichen 5,5 % konnten keiner der 4 Hauptgruppen zugeteilt werden (Tabelle 1).

Da bei der vorliegenden Arbeit vor allem der Einfluss der Tumorlokalisierung auf die Prognose untersucht werden sollte, wurde im Folgenden das Patientenkollektiv mit Hilfe der insgesamt fünf während der Studie verwendeten Modelle untersucht. Hierbei zeigten sich vor allem bei der ursprünglichen Version mit 14 Arealen deutliche Unterschiede in der Größe der einzelnen Untergruppen. So entfielen 1461 der Melanome auf die Lokalisation „Rücken“, entsprechend 24,6% aller erfassten Tumore. In absteigender Häufigkeit folgten „Unterschenkel“ mit 948 Melanomen oder 16,0%, „Oberschenkel“ (578 MM/ 9,7%), „Oberarm“(574 MM/ 9,7%), „Gesicht“ (550 MM/9,3%), „Brust/Oberbauch“ (516 MM/8,7%), „Fuß“ (325 MM/5,5%), „Unterarm“ (264 MM/4,5%), „sonstiger Kopf“ (223 MM/3,8%), „Unterbauch“ (167 MM/2,8%), „Hals“ (130 MM/2,2%), „Gesäß“ (93 MM/1,6%), „Hand“ (84 MM/1,4%) und „äußeres Genitale“ (17 MM/ 0,3%) (Tabelle 2).

Daraus folgte die Häufigkeitsverteilung den anatomischen Zusammenfassungen in vier beziehungsweise fünf Gruppen. So sind bei der Einteilung in vier Gruppen „Rumpf“ mit 2254 Melanomen oder 38,0% und „Extremitäten“ mit 2364 Melanomen oder 39,9 % deutlich größer als „Kopf und Hals“ (903 MM/15,2%) und „ Hand und Fuß“ (409 MM/6,9%). Bei fünf Gruppen war die Gruppe „untere Extremität“ mit 1851 Melanomen beziehungsweise 31,2% die größte, gefolgt von „hinterer Rumpf“ (1554 MM/26,2%), „obere Extremität“(922 MM/15,5%), „Kopf und Hals“ (903 MM/15,2%) und „vorderer Rumpf“(700 MM/11,8%).

Lokalisation (ausführlich)		
Gesicht	9,3 %	(n=550)
sonstiger Kopf	3,8 %	(n=223)
Hals	2,2 %	n = 130
Brust/Oberbauch	8,7 %	n = 516
Rücken	24,6 %	n = 1461
Unterbauch	2,8 %	n = 167
Gesäß	1,6 %	n = 93
äußeres Genital	0,3 %	n = 17
Oberarm	9,7 %	n = 574
Unterarm	4,5 %	n = 264
Hand	1,4 %	n = 84
Oberschenkel	9,7 %	n = 578
Unterschenkel	16,0 %	n = 948
Fuß	5,5 %	n = 325
Lokalisation (in 4 Gruppen)		
Kopf und Hals	15,2 %	n = 903
sonstiger Kopf	38,0 %	n = 2254
Hals	39,9 %	n = 2364
Brust/Oberbauch	6,9 %	n = 409
Lokalisation (in 5 Gruppen)		
Kopf und Hals	15,2 %	n = 903
Vorderer Rumpf	11,8 %	n = 700
Hinterer Rumpf	26,2 %	n = 1554
Obere Extremität	15,5 %	n = 922
Untere Extremität	31,2 %	n = 1851
Lokalisation (TANS/no-TANS)		
TANS-Regionen	58,2 %	n = 3454
no-TANS-Regionen	41,8 %	n = 2476
Lokalisation (THFNS/no-THFNS)		
THFNS-Regionen	46,2 %	n = 2739
No-THFNS-Regionen	53,8 %	n = 3191
TOTAL	100 %	N=5930

Tabelle 2: Kollektivcharakterisierung nach Lokalisation

Bei den dichotomen Modellen stehen zum einen die „TANS“ – Regionen mit 3454 Tumoren (58,2 %) den „no- TANS“-Regionen mit 2476 Tumoren (41,8%) gegenüber. Außerdem die „THFNS“- Regionen mit 2739 Melanomen (46,2%) den „no -THFNS“ - Regionen mit 3191 Melanomen (53,8%). (Tabelle 2)

Auf eine erneute Überprüfung des BANS Modells wurde auf Grund der mangelnden Aussagekraft, zumindest für dünnere Melanome (Moretti et al, 1992), welche den größeren Teil des untersuchten Materials ausmachten, verzichtet.

Aufgrund unserer Rechenmodelle erschienen uns andere Einteilungen aussagekräftiger, so dass sich im Laufe der Untersuchung ein neues Modell herauskristallisierte, dass - in Anlehnung an die oben genannten- THFNS-Modell getauft wurde. Hierbei wird die- in unserem Datensatz- in ihrer Gesamtheit prognostisch eher günstig einzustufende Lokalisation Arm durch die prognostisch deutlich schlechteren Gruppen Hand und Fuß ersetzt. Die schon mehrfach belegte schlechtere, für zukünftige Screeningprogramme und Empfehlungen zur Melanomprophylaxe relevante, Überlebensrate bei Befall von behaartem Kopf und Nacken (u.a. Lachiewicz et al, 2008) findet in allen dreien oben erwähnten, so auch im zuletzt genannten Modell ihren Niederschlag.

Weitere Berechnungen umfassten neben diesen dichotomen Vorschlägen einer Einteilung noch einige andere Gruppierungsmöglichkeiten. Die relevantesten sollen ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit vorgestellt werden.

3.2 ÜBERLEBEN NACH LOKALISATIONEN

Lokalisation	Häufigkeit	in %	Mediane Tumordicke mm	5-Jahres-Überleben %	10-Jahres-Überleben %
Gesicht	550	9,3	0,75	92,1	87,2
sonstiger Kopf	223	3,8	1,26	90,9	81,9
Hals	130	2,2	0,85	89,5	79,3
Brust/Oberbauch	516	8,7	0,68	92,3	85,6
Rücken	1461	24,6	0,80	90,8	83,5
Unterbauch	167	2,8	0,70	91,4	87,3
Gesäß	93	1,6	0,68	90,9	85,7
äußeres Genitale	17	0,3	1,98	84,6	84,6
Oberarm	574	9,7	0,84	95,1	91,4
Unterarm	264	4,5	0,75	94,8	91,7
Hand	84	1,4	1,19	81,7	78,4
Oberschenkel	578	9,7	0,72	97,0	94,3
Unterschenkel	948	16,0	0,90	93,5	87,9
Fuß	325	5,5	1,35	84,6	77,8
	5930	100,0			

Tabelle 3: Übersicht Lokalisationen

Es zeigen sich in der zu Beginn durchgeführten Analyse nach Einzellokalisationen teilweise deutliche Unterschiede in den 10 Jahres-Überlebensraten in den unterschiedlichen Körperregionen. Als solche Gebiete mit besonders günstiger Prognose sind dabei zum Beispiel der Arm (5 Jahresüberlebensrate 95,1 % für das Areal Oberarm und 94,8 % für den Unterarm, Tabelle 3) mit Ausnahme der Hand zu erwähnen, noch günstigere Werte konnte in unserer Untersuchung lediglich der Oberschenkel mit 97 % 5 Jahresüberleben (Tabelle 3) erreichen. Auf der anderen Seite gehen Tumore, die an Hand und Fuß lokalisiert sind, mit einer deutlich schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit einher.

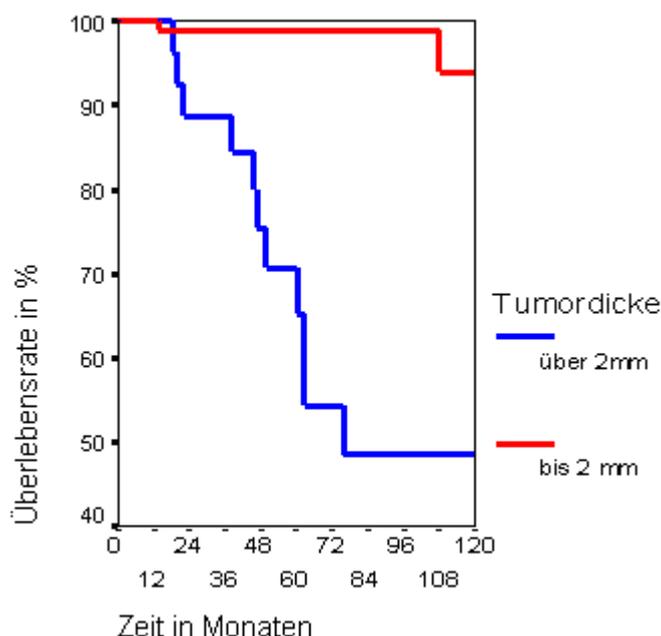
Lokalisation	10-Jahres- Überleben % (95%-KI)	P-Wert
Gesicht		
≤ 2 mm	91,1 (87,2-95,0)	<0,0001
> 2 mm	71,8 (65,8-77,8)	
sonstiger Kopf		
≤ 2 mm	90,2(84,4-96,0)	0,0005
> 2 mm	63,1(55,5-70,7)	
Hals		
≤ 2 mm	93,8(84,2-100)	<0,0001
> 2 mm	48,8(27,3-70,3)	
Brust/Oberbauch		
≤ 2 mm	90,9(87,0-94,8)	<0,0001
> 2 mm	52,3(33,7-70,9)	
Rücken		
≤ 2 mm	90,9(88,2-93,6)	<0,0001
> 2 mm	53,2(44,8-61,6)	
Unterbauch		
≤ 2 mm	96,1(92,3-99,9)	0,0011
> 2 mm	62,9(38,9-86,9)	
Gesäß		
≤ 2 mm	89,1(85,4-92,8)	0,0025
> 2 mm	62,9(39,0-86,9)	
Oberarm		
≤ 2 mm	97,3(95,4-99,2)	<0,0001
> 2 mm	71,4(59,2-83,6)	
Unterarm		
≤ 2 mm	93,1(88,2-98,0)	0,0821
> 2 mm	87,6(76,0-99,2)	
Hand		
≤ 2 mm	85,8(72,2-99,4)	0,0552
> 2 mm	72,2(51,4-93,0)	
Oberschenkel		
≤ 2 mm	96,1(93,7-98,5)	<0,0001
> 2 mm	80,0(77,7-92,3)	
Unterschenkel		
≤ 2 mm	94,1(91,9-96,3)	<0,0001
> 2 mm	67,4(58,2-76,6)	
Fuß		
≤ 2 mm	93,3(88,2-98,4)	<0,0001
> 2 mm	66,1(54,7-77,5)	

Tabelle 4: Überlebensraten in den einzelnen Lokalisationen, abhängig von der Tumordicke

Ausgehend von diesen ersten Ergebnissen wurde versucht , in der Folge sinnvolle Zusammenfassungen - ausgehend von den Überlebensraten , aber auch von der anatomischen Nähe der einzelnen Areale – dieser oben

aufgeführten Einzellokalisationen zu finden. Zuvor führten wir noch Berechnungen bezüglich der Abhängigkeit der Prognose von der Tumordicke in den Einzelarealen durch. Hierbei verglichen wir die Prognose von Tumoren mit einer Dicke bis 2 mm mit solchen, die über 2 mm Tiefenausdehnung aufwiesen.

Auch hier zeigten sich deutliche Unterschiede. Untenstehend sind zur Veranschaulichung Beispiele für Gebiete mit großem sowie geringem Einfluss grafisch dargestellt. (Abbildung 2+3) Besonders groß ist der Einfluss der Tumordicke bei Tumoren des Halses, eher gering an Unterarm und Oberschenkel, also Arealen mit auch insgesamt erheblich besserer Prognose als beispielsweise am Hals (Tabelle 4). Für die insgesamt relativ ungünstige Prognose für Neoplasien im Bereich des Halses scheinen also vor allem die Tumoren mit großer Tiefenausdehnung verantwortlich zu sein. Da die Signifikanz für den Unterschied bei dickeren beziehungsweise dünneren Tumoren für das Gebiet Unterarm eher gering ist, wurde als weiteres Beispiel eine Überlebenskurve für die Tumoren des Oberschenkels aufgeführt, hier zeigt der p-Wert eine wesentlich bessere Signifikanz an.



$P < 0,0001$

Abbildung 2: Prognostischer Einfluss der Tumordicke am Hals

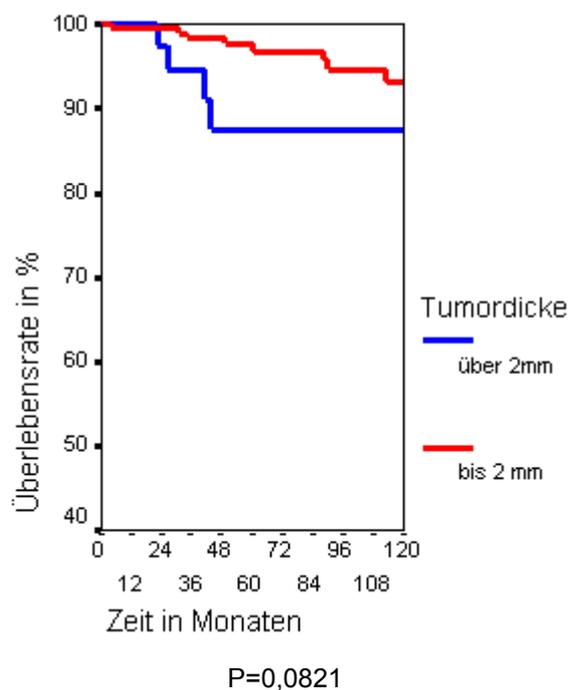


Abbildung 3: Prognostischer Einfluss der Tumordicke am Unterarm

Die Signifikanz ist hier schlechter als in anderen Arealen ($p=0,0821$), daher nachstehend ein weiteres Beispiel mit besserer Signifikanz ($p<0,0001$). (Abbildung 4)

Allerdings ist hier dann auch der Einfluss der Tumordicke wieder deutlicher ausgeprägt.

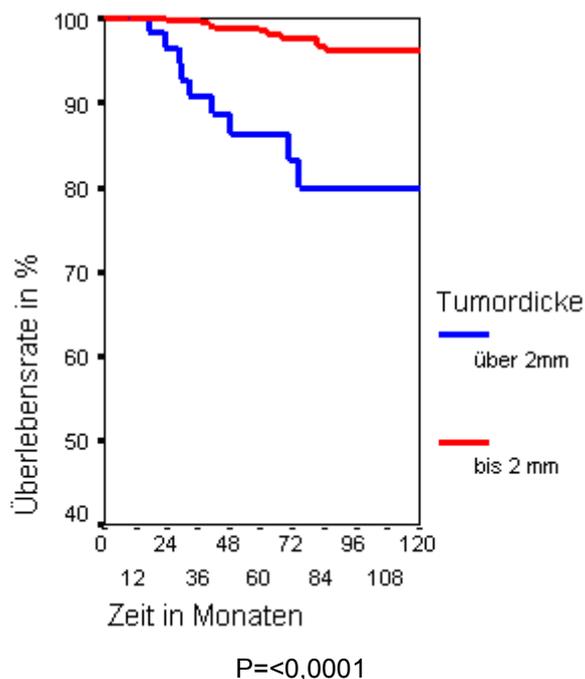


Abbildung 4: Prognostischer Einfluss der Tumordicke am Oberschenkel

Ausgehend von den Ergebnissen der oben beschriebenen Berechnungen, versuchten wir im Folgenden sinnvolle Zusammenfassungen der Einzellokalisationen zu finden. Zum einen war bei diesen Überlegungen die anatomischen Nähe von Arealen ein wichtiges Kriterium, aber auch ähnliche Überlebensraten bei den vorangegangenen Untersuchungen. Für diese Gruppierungen wurden dann ebenfalls Berechnungen zu den Überlebensraten durchgeführt, wiederum aufgeteilt für Tumoren größer beziehungsweise kleiner 2 mm in der Tiefenausdehnung durch. Nach umfangreichen Bewertungen unterschiedlicher Modelle fiel die Entscheidung für die im Folgenden tabellarisch Aufgeführten.

Lokalisation	10-Jahres-Überleben %	P-Wert
Hals und Kopf		
≤ 2 mm	91,1(87,2-95,0)	<0,0001
> 2 mm	63,8(53,9-73,7)	
Rumpf		
≤ 2 mm	91,0(89,0-93,0)	<0,0001
> 2 mm	54,9(47,8-62,0)	
Extremitäten		
≤ 2 mm	95,2(93,9-96,5)	<0,0001
> 2 mm	72,3(66,2-78,4)	
Hand und Fuß		
≤ 2 mm	89,5(84,6-94,4)	<0,0001
> 2 mm	66,8(56,5-77,1)	

Tabelle 5: Überlebensraten bei Einteilung der Lokalisation in vier Gruppen

Auffallend bei den Resultaten für die Einteilung in vier Untergruppen (Tabelle 5) ist vor allem die deutliche Diskrepanz in den Überlebensraten für dünne Melanome des Rumpfes einerseits und für dicke Melanome derselben Lokalisation andererseits. Zum anderen zeigte sich die insgesamt relativ schlechte Prognose bei Befall an den Händen und Füßen deutlich. Andererseits fiel bei Auswertung der Ergebnisse für die untenstehend tabellarisch dargestellte Einteilung in fünf Gruppen auf (Tabelle 6), dass die obere Extremität im Gegensatz dazu die insgesamt günstigste Prognose der fünf Regionen aufweist. Dies veranlasste die Einführung eines zum TANS-Modell alternativen Vorschlages einer dichotomen Einteilung. Hierfür wurde in den Berechnungen das mit einer günstigen Prognose einhergehende Gebiet Arm durch die prognostisch ungünstigen Areale Hand und Fuß ersetzt. In Anlehnung an das TANS Modell erhielt dieser Vorschlag den Namen **THFNS Modell**.

Lokalisation	10-Jahres-Überleben %	P-Wert
Hals und Kopf		
≤ 2 mm	91,1(87,2-95,0)	<0,0001
> 2 mm	63,8(53,9-73,7)	
Vorderer Rumpf		
≤ 2 mm	92,3(88,4-96,2)	<0,0001
> 2 mm	85,4(81,5-89,9)	
Hinterer Rumpf		
≤ 2 mm	90,3(87,4-93,2)	<0,0001
> 2 mm	53,7(46,9-60,5)	
Obere Extremität		
≤ 2 mm	95,2(89,8-100)	<0,0001
> 2 mm	75,2(63,4-87,0)	
Untere Extremität		
≤ 2 mm	94,2(91,5-96,9)	<0,0001
> 2 mm	68,9(59,1-78,7)	

Tabelle 6: Überlebensraten bei Einteilung der Lokalisation in fünf Gruppen

Dieses THFNS Modell stellten wir im Folgenden dem TANS Modell gegenüber, nachdem Einzelberechnungen für die beiden dichotomen Zusammenfassungen durchgeführt waren.

Wie unten ersichtlich, gehen Tumoren der so genannten no- TANS Regionen mit einer besseren Prognose einher als diejenigen Melanome, die in den so genannten TANS Regionen zu finden sind. Allerdings ist der Unterschied bei den Läsionen bis 2 Millimeter relativ gering, deutlichere Differenzen finden sich bei den größeren Neoplasien.(Tabelle7)

Lokalisation	10-Jahres-Überleben %	P-Wert
TANS		
≤ 2 mm	91,7(90,1-93,3)	<0,0001
> 2 mm	59,5(54,0-65,0)	
No-TANS		
≤ 2 mm	92,3(90,8-93,8)	<0,0001
> 2 mm	85,4(79,9-90,9)	

Tabelle 7: Überlebensraten beim TANS Modell

Beim neu vorgeschlagenen THFNS Modell sind diese Unterschiede in den Überlebensraten auf den ersten Blick etwas deutlicher ausgeprägt. Die Bedeutung der Tumordicke für das Überleben ist auch deutlich darstellbar, der Einfluss ist in beiden Modellen vergleichbar. Weiterhin ist er in der jeweils prognostisch ungünstigeren Entität, also TANS beziehungsweise THFNS größer als in den prognostisch günstigeren Bereichen no-TANS beziehungsweise no-THFNS. (Tabelle 8)

Lokalisation	10-Jahres-Überleben %	P-Wert
THFNS		
≤ 2 mm	90,5(88,6-92,4)	<0,0001
> 2 mm	57,5(51,8-63,2)	
No-THFNS		
≤ 2 mm	94,7(93,4-96,0)	<0,0001
> 2 mm	71,3(65,9-76,7)	

Tabelle 8: Überlebensraten beim THFNS Modell

Beim Vergleich der beiden Modell zeigte eine deutlich bessere Signifikanz bezüglich der Unterschiede in der Prognose von TANS zu no-TANS (p-Wert= 0,1358) und THFNS zu no-THFNS (p-Wert= 0,000) retrospektive. (Tabelle 9) Zudem ist auch ersichtlich, dass die no-THFNS Regionen prognostisch günstiger sind als die als prognostisch relativ günstig eingeschätzten no-TANS Regionen.

Lokalisation	10-Jahres-Überleben %	P-Wert
TANS	85,5(83,6-87,4)	0,1358
No-TANS	88,0(74,3-100)	
THFNS	83,0(81,1-84,9)	<0,0001
No-THFNS	89,9(88,4-91,4)	

Tabelle 9: Vergleich der dichotomen Modelle

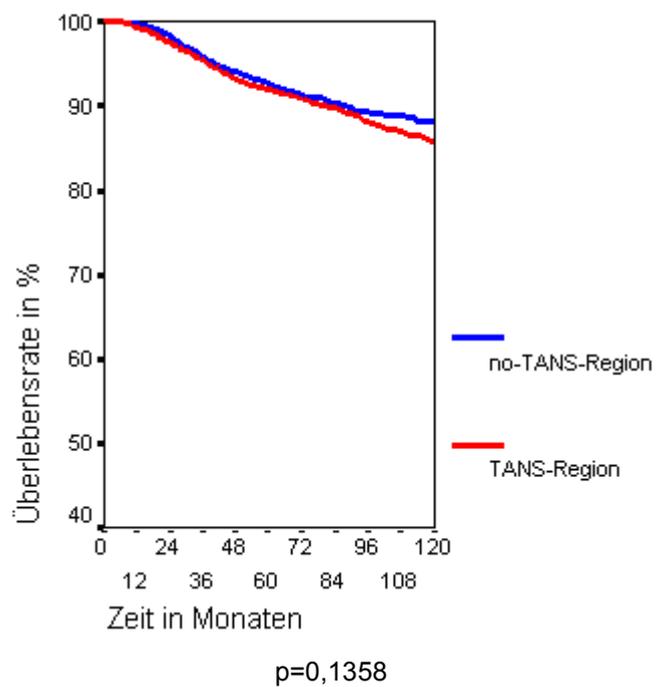


Abbildung 5: Überlebensrate nach TANS Modell

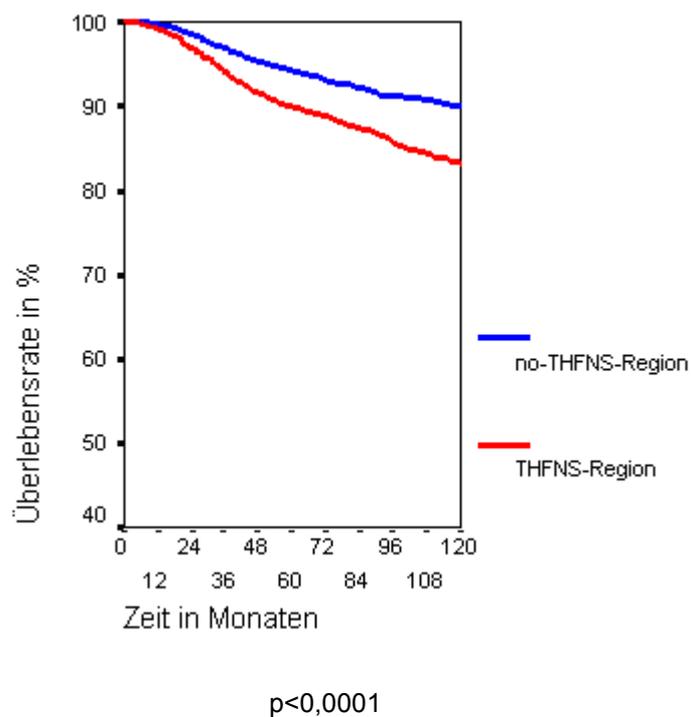


Abbildung 6: Überlebensrate nach THFNS Modell

Zur besseren Veranschaulichung sind obenstehend die Vergleiche der beiden unterschiedlichen Einteilungen nochmals grafisch als Überlebenskurven dargestellt. (Abbildung 5+6)

Abschließend unterzogen wir die beiden dichotomen Modelle multivariaten Analysen. In diesen multivariaten Analysen wurden im vorliegenden Fall Alter, Geschlecht, Tumordicke, Invasionslevel nach Clark, histologischer Subtyp, Ulzeration und Lokalisation als Einflussgrößen verwendet.

Hierbei sollen die nach Rücksprache mit dem statistischen Institut ausgewählten, aussagekräftigsten Rechenmodelle vorgestellt werden. In den Modellen wurde für die Variable Alter aus Gründen der Übersichtlichkeit die Variante der Einteilung in Altersgruppen (unter/über 50 Jahre) anstelle der kontinuierlichen Darstellung gewählt. Beim histologischen Subtyp floss die Unterteilung in die vier Haupttypen ein angegeben sind untenstehend die relativen Werte von SSM, NM sowie LMM in Bezug zum ungünstigsten histologischen Typ, dem ALM. Für die Lokalisation als für unsere Untersuchung wichtigstem Merkmal wurde bei den einzelnen Rechenvorgängen jeweils zwischen denen in den univariaten Berechnungen bereits verwandten Gruppierungen variiert. Die Ulzeration wurde binär (ja /nein) verwendet, ebenso das Invasionslevel in dem Sinne dass die Tumoren mit einem Level > 3 den weniger invasiven gegenübergestellt wurden und die Tumordicke mit dem Vergleich </> 2mm.

	Relatives Risiko	95,0% Konfidenzintervall		p-Wert
Alter				
Alter < 50 Jahre	1			
Alter > 50 Jahre	1,204	0,982	1,476	0,075
Tumordicke				
Tumordicke <2mm	1			
Tumordicke >2mm	1,245	1,203	1,289	<0,0001
Geschlecht				
Männlich	1			
Weiblich	0,716	0,584	0,877	0,001
Invasionslevel				
Invasionslevel <3	1			
Invasionslevel >3	1,210	1,112	1,317	<0,0001
Histologischer Subtyp				
ALM	1			
SSM	0,629	0,395	1,002	0,051
NM	0,990	0,622	1,574	0,965
LMM	0,717	0,400	1,285	0,264
Ulzeration				
Ulzeration	1			
Keine Ulzeration	0,504	0,383	0,664	<0,0001
Lokalisation				
No-TANS-Areale	1			
TANS-Areale	1,073	0,865	1,330	0,522

Tabelle 10: Multivariate Cox-Hazard Analyse bez. Prognostischer Faktoren im TANS Modell

Hier zeigt sich für die als TANS zusammengefassten Areale ein relatives Risiko von 1,073, das heißt die Wahrscheinlichkeit, in einem bestimmten Zeitraum an einem Melanom in diesen Regionen zu versterben, ist 1,073 mal höher als in den anderen Arealen, also den no-TANS-Regionen.(Tabelle 10) Allerdings schließt das 95 % Konfidenzintervall auch Werte deutlich kleiner 1 ein.

Weiterhin bestätigt sich eine erhöhte Sterblichkeit für größere Tumordicken (Relatives Risiko 1,245) und zunehmende Invasionslevel (Relatives Risiko 1,21). Im Vergleich zum akrolentiginösen Melanom sind zudem alle anderen histologischen Subtypen als prognostisch günstiger einzuschätzen: die Werte für das relative Risiko liegen zwischen 0,629 für das SSM und 0,99 für das NM. Zumindest bei letzterem reicht das Konfidenzintervall allerdings bis in deutlich höhere Bereiche. Schließlich erscheint auch in diesen Berechnungen die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht prognostisch günstig. Auch den prognostischen Vorteil einer nicht nachweisbaren Ulzeration des Tumors konnten wir in diesem Rahmen bestätigen. Ein Alter über 50 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist als eher ungünstig einzustufen im Vergleich zu einem Erkrankungsalter unter 50 Jahren. Mit zunehmender Tumordicke beziehungsweise mit zunehmendem Invasionslevel stieg auch das Risiko an der Erkrankung zu versterben signifikant an. Demgegenüber wurde nun die Berechnungen für das neu vorgeschlagene THFNS Modell gegenübergestellt.

	Relatives Risiko	95,0% Konfidenzintervall		p-Wert
Alter				
Alter < 50 Jahre	1			
Alter > 50 Jahre	1,239	1,010	1,519	0,039
Tumordicke				
Tumordicke<2mm	1			
Tumordicke>2mm	1,262	1,219	1,307	<0,0001
Geschlecht				
Männlich	1			
Weiblich	0,817	0,665	1,002	0,053
Invasionslevel				
Invasionslevel<3	1			
Invasionslevel>3	1,192	1,096	1,298	<0,0001
Histologischer Subtyp				
ALM	1			
SSM	0,820	0,520	1,295	0,395
NM	1,339	0,846	2,118	0,212
LMM	1,028	0,584	1,812	0,923
Ulzeration				
Ulzeration	1			
Keine Ulzeration	0,531	0,403	0,700	<0,0001
Lokalisation				
No-THFNS-Areale	1			
THFNS-Areale	1,602	1,298	1,976	<0,0001

Tabelle 11: Multivariate Cox-Hazard Analyse bez. Prognostischer Faktoren im THFNS Modell

Der protektive Einfluss des weiblichen Geschlechtes ist bei diesen Berechnungen bezüglich des THFNS Modells nicht so eindeutig ausgeprägt. So liegt das obere Ende des Konfidenzintervalls zumindest leicht oberhalb von eins. Die Ergebnisse für die histologischen Typen zeigen eine weniger eindeutige Tendenz, bleiben aber wie in der oben dargestellten Berechnung nicht signifikant.

Die tendenziell günstigere Prognose für Patienten unter 50 Jahren bestätigt sich auch hier, genau wie die günstigere Prognose bei fehlender histologischer

Ulzeration. Auch die geringere Überlebenswahrscheinlichkeit bei größerer Tumordicke bestätigte sich hier (Relatives Risiko 1,262).

Die Ergebnisse für die Berechnung nach Lokalisationen schließlich erbrachten hingegen einen deutlicheren Unterschied zwischen den beiden Gruppen als beim anderen, oben dargestellten dichotomen TANS Modell. Für die als ungünstiger beschriebenen THFNS Regionen ist Sterblichkeit demnach 1,6 mal höher als in den no – THFNS- Gebieten, das Konfidenzintervall liegt hier zwischen 1,298 und 1,976, also im signifikanten Bereich, (Tabelle 11) im Gegensatz zum alternativen Modell, wo auch Werte < 1 innerhalb des Konfidenzintervalls eingeschlossen sind. Die Zugehörigkeit zur Gruppe der THFNS Melanome ist demnach ein unabhängiger, negativer Prädiktor bezüglich des Überlebens beim malignen kutanen Melanom.

4 DISKUSSION

4.1 VERSCHIEDENE EINFLUSSFAKTOREN AUF DAS GESAMTÜBERLEBEN

In der Untersuchung der Lokalisationen zeigten sich erhebliche Unterschiede in der Prognose von Melanomen in verschiedenen Körperregionen. Dies hängt zum einen mit der Tatsache zusammen, dass Tumoren an manchen Stellen, wie zum Beispiel dem Unterarm einfacher und schneller entdeckt und somit einer frühzeitigeren, den Tumor in einem Stadium geringerer Eindringtiefe behandelnden Therapie zugeführt können als an anderen, schlecht einsehbaren wie dem behaarten Kopf. Dass dies zu einem besseren Gesamtüberleben führt ist ebenso einleuchtend wie gut belegt (u.a. Desmond, Soong, 2003). Die Bedeutung einer möglichst raschen und darüber hinaus umfassenden, dem jeweiligen Ausmaß und Subtyp der Erkrankung angepassten Therapie für das Gesamtüberleben zeigt sich eindrücklich in den deutlich besseren 10 Jahres-Überlebensraten in den neunziger Jahren verglichen mit den vorangegangenen Jahrzehnten (88,6% gegenüber 80,0% , Garbe et al 2007), gerade auch vor dem Hintergrund eines weiteren Anstiegs der Neuerkrankungen an Melanomen in den nächsten Jahren (Garbe, Leiter, 2009) Da in der vorliegenden Arbeit Daten aus einem Zeitraum von 30 Jahren verwendet wurden, sind vor diesem Hintergrund der zunehmend verbesserten Überlebenszeit bei Melanomerkranken die absoluten Überlebenszahlen logischerweise nicht mit jenen Quoten aus Untersuchungen aktuellerer, kürzerer Zeiträume ohne weiteres zu vergleichen. Auch die Zuordnung der untersuchten Melanome zu den einzelnen Lokalisationen beziehungsweise im nächsten Schritt die Zusammenfassung zu umfassenderen Gruppen wird aller Wahrscheinlichkeit nach nicht in allen mit dem Thema befassten Arbeitsgruppen und durch jeden in der Datenerfassung involvierten Mitarbeiter weltweit und über Jahrzehnte auf die exakt gleiche Art und Weise erfolgen. Allerdings lassen sich durch den ungewöhnlichen langen Zeitraum andererseits trotzdem allgemeingültige oder zumindest längerfristig gültige Trends, die durch

verbesserte Therapieoptionen nicht unmittelbar durchgreifend beeinflusst werden, eher besser erkennen und herausarbeiten.

In diesem Zusammenhang darf zum Beispiel nicht unerwähnt bleiben, dass die für weibliche Patienten global höhere Überlebenswahrscheinlichkeit bei älteren Frauen nicht belegt werden kann (Garbe, Leiter et al, 2008). Möglicherweise ist eben auch in dieser Gruppe das Bewusstsein für die Wichtigkeit von Früherkennungsmaßnahmen ähnlich gering ausgeprägt wie bei den Männern über 65 Jahren mit dann ebenfalls häufigerem Auftreten dickerer Melanome (Murray et al, 2005). Aus der Literatur ist insgesamt eine ungünstigere Prognose bei späterer Diagnosestellung zu erkennen (u.a. Rutkowski et al, 2010).

Abgesehen vom Fall des ALM, wo bereits die Zuordnung zu dieser Entität im Vergleich mit den anderen Subtypen mit einem deutlich schlechteren Gesamtüberleben korreliert (Bradford et al, 2009), könnte aber der Einfluss des histologischen Subtyps selbst auf die Prognose weit geringer sein, als angenommen. Zumindest für Tumoren des Gesichts konnte gezeigt werden, dass bei kontrollierter Auswertung bezüglich der Tumordicke keine signifikanten Unterschiede im Überleben von SSM, NM und LMM vorliegt (Cox et al, 1996). Die gefundenen Unterschiede in der Prognose beruhen auf der unterschiedlichen Verteilung von dickeren und dünneren Tumoren über die verschiedenen Subgruppen. Freilich finden in dieser Verteilung auch unterschiedliche Wachstumscharakteristika Niederschlag, welche natürlich ihrerseits als für die einzelnen histologischen Formen typisch gelten können.

Aus diesen Vorbemerkungen wird deutlich, welchen großen Einfluss auf das Gesamtüberleben die Lokalisation des primären Melanoms hat. Ausgehend hiervon soll dieser Aspekt im Folgenden genauer beleuchtet werden.

4.2 EINFLUSS DER LOKALISATION AUF DAS GESAMTÜBERLEBEN

4.2.1 GÜNSTIGE LOKALISATIONEN

Wie zuvor dargestellt, ist eine Lokalisation an gut sichtbaren Körperstellen einhergehend mit einer tendenziell früheren Entdeckung ein wichtiger Faktor bezüglich einer günstigen Prognose (Desmond, Soong, 2003).

Die bessere Sichtbarkeit von Veränderungen an Armen, welche in den letzten Jahrzehnten die größten Zuwachsraten bezüglich der Inzidenz aufwiesen (Garbe et al, 2006 und Bulliard, Cox 2000) und Beinen trägt hierbei mutmaßlich erheblich zu relativ günstigen Prognose bei Tumoren dieser Lokalisationen bei, ebenso einleuchtend erscheint dieser Zusammenhang bei im Gesicht befindlichen Neoplasien. Dem relativen Überwiegen der eher günstig einzuschätzenden Lentigo maligna Melanome (Elwood, Gallagher, 1998) dürfte auf Grund des in absoluten Zahlen doch verhältnismäßig geringen Vorkommens dieses histologischen Subtyps eine nur untergeordnete Bedeutung zukommen, da eben absolut SSM und NM die weit größere Rolle spielen. Zum anderen sind diese beiden Areale als intermittierend sonnenexponierte in größerer Zahl bei eher jungen Patienten zu finden (Bulliard 2000), die auf Grund einer höheren Sensibilität und einem vermehrten Bewusstsein für die Wichtigkeit einer frühzeitigen Abklärung von Hautveränderungen im Mittel früher einen Arzt aufsuchen, was zu einer schnelleren Entdeckung und Therapie von Melanomen führen dürfte.

Für die Erkrankungen des Unterschenkels würde man auf Grund der hohen Tumordicke eine eher ungünstige Prognose erwarten. Tatsächlich und überraschenderweise ist bei diesen Melanomen für den untersuchten Datensatz die Prognose einer der erfreulichsten, mit ähnlichen Überlebensraten wie bei den deutlich dünneren Tumoren des Gesichts. Möglicherweise kommt hier eine weniger ausgeprägte lymphogene Metastasierung von kutanen Tumoren der Extremitäten (Parilla- Paricio et al, 2005) zum Tragen. Auch darf nicht

vergessen werden, dass auch bereits sehr dünne Melanome lymphogene Absiedlungen ausbilden können (Wagner et al, 2003), auf der anderen Seite ein wesentlicher dickerer Tumor von einigen Millimetern Eindringtiefe dies nicht zwangsläufig erwarten lässt.

Inwieweit neuere Erklärungsansätze für das unterschiedliche Metastasierungsverhalten- als Stichwort sei der in der Einleitung erwähnte Einfluss der Chemokin Rezeptors CXCR3 genannt (Monteagudo et al, 2003)- inwieweit lokale, lymphogene und Fernmetastasierung bei unterschiedlichen biologischen Eigenschaften des Primärtumors in unterschiedlicher Weise ablaufen, und ob dies in Abhängigkeit von der Lokalisation desselben beschrieben werden kann und somit einen relevanten Beitrag zu den Differenzen in den Überlebenszeiten der einzelnen Hautareale leistet, ist nach derzeitigem Kenntnisstand nicht zu beantworten. Immer mehr kristallisiert sich jedoch ein Erklärungsmodell für die Entstehung von Melanomen heraus, nach dem verschiedenste Faktoren in der Tumorgenese zusammenspielen, so scheint auch eine Mutation im so genannten BRAF Gen eine wichtige Rolle zu spielen, wobei diese Veränderung im Erbgut vor allem bei jüngeren Melanompatienten mit hoher Anzahl von Nävi auftritt (Hacker et al, 2010, Dumaz, Bastian et al, 2006). Auch hieraus resultierende Therapieansätze werden zunehmend vielversprechend verfolgt (Göppner, Leverkus, 2011).

Weiterhin sind die Melanome dieser Region als Areale intermittierender UV Exposition bei jüngeren Patienten tendenziell häufiger (Bulliard, 2000). Diese jüngeren Patienten- unter ihnen sind die weiblichen häufiger im Vergleich zur Subgruppe der älteren Patienten, wo das männliche Geschlecht überwiegt (Scoggins et al, 2006)-werden auf Grund einer höheren Sensibilität für die frühzeitige Entdeckung von Hautveränderungen rascher einen Arzt aufsuchen, was eine schnellere Entdeckung und Therapie erlaubt.

Somit, also bei vermehrter Sensibilität für die Wichtigkeit von Vorsorgemaßnahmen, wäre eine vermehrte UV Bestrahlung nicht unmittelbar mit einem Risiko, an einem Melanom zu erkranken oder gar zu versterben vergesellschaftet. Im Hinblick auf alle Krebserkrankungen, vor allem bei

Malignomen innerer Organe wird sogar ein möglicher protektiver Effekt von Sonnenlicht allgemein diskutiert, beispielsweise durch ausreichende Vitamin D Synthese und deren positiven Auswirkungen in der Prophylaxe internistischer Tumoren,. Einschränkend muss erwähnt werden, dass hierzu sehr widersprüchliche Meinungen existieren (u.a. Norval et al,2007)

Am Unterarm, einem Gebiet mit sehr günstiger Prognose ist dagegen der Unterschied zwischen den nach Tumordicke aufgeteilten Subgruppen am wenigsten ausgeprägt. Allerdings schränkt in diesem speziellen Fall ein schlechtes Signifikanzlevel die Aussagekraft ein, wenngleich eine eindeutige Tendenz zu insgesamt geringeren Unterschieden für die verschiedenen Tumordicken in Arealen mit hoher Überlebenswahrscheinlichkeit und insgesamt größeren Unterschieden für unterschiedliche Eindringtiefen in Arealen mit insgesamt schlechterer Prognose zu verzeichnen ist. Zur Veranschaulichung sei exemplarisch auf die grafische Darstellung für die Region Oberschenkel im Ergebnisteil verwiesen. In einer Körperregion mit insgesamt eher gutem Gesamtüberleben wirkt sich hier die Tumordicke selbst nicht so ausgeprägt auf die Prognose aus.

4.2.2 UNGÜNSTIGE LOKALISATIONEN

Auf der anderen Seite werden Melanome des Rückens oder des behaarten Kopfes bei naturgemäß deutlich schlechterer Detektierbarkeit durch den Patienten oder sein Umfeld im Mittel erst in fortgeschritteneren Stadien entdeckt, was häufiger eine kurative Therapie verhindert und auch die hohen Zuwachsraten für Melanome des Rumpfes bei beiden Geschlechtern (Hall et al,1999) miterklären könnte, wobei nicht unerwähnt bleiben darf, dass die Datenlage für das weibliche Geschlecht diesbezüglich nicht einheitlich ist (Dennis et al,1993). Die Beobachtung, dass die oben erwähnte große Zuwachsrate für Neuerkrankungen an den Armen nur für das männliche Teilkollektiv gelten könnte, bei Frauen hingegen der ausgeprägteste Anstieg bei Melanomen des Rumpfes- welche die eher ungünstigen Neubildungen des Rückens mit einschließen- zu verzeichnen ist (Bulliard, Cox 2000) mag einer

von diversen Gründen sein, dass sich die Sterblichkeitsraten durch Melanome für beide Geschlechter angenähert haben. Eine schlüssige Erklärung für die unterschiedlichen Verteilungsmuster der lokalisationsbezogenen Inzidenzanstiege bei männlichen und weiblichen Patienten wird von zitierten Autoren allerdings nicht geliefert.

Das für die Tumoren des Rückens- der im untersuchten Patientenkollektiv und auch im Rahmen früherer Untersuchungen, grade für Patienten, die in der nördlichen Hemisphäre beheimatet sind (Bulliard, Cox, 1997) so beschriebene zahlenmäßig größten Gruppe- eben beschriebene Phänomen dürfte auch für die relativ ungünstige Prognose der Tumoren der Halsregion eine wichtige Erklärung sein, da auch hier- vor allem natürlich bei einer Lokalisation im Genick- mangels einfacher Einsehbarkeit, wie am Rücken, eine spätere Entdeckung von Unregelmäßigkeiten erfolgen dürfte, was in der Konsequenz hier zu schlechteren Überlebensraten führt (Gillgren et al, 2005) Diese Hypothese wird untermauert, wenn man die Daten zur Tumordicke in den einzelnen Arealen betrachtet. So sind beispielsweise die Melanome des behaarten Kopfes zum Zeitpunkt der Exzision bereits wesentlich tiefer eingedrungen als die mit eher günstiger Prognose vergesellschafteten Neoplasien an Unterarm und Oberschenkel. Letztere haben neben den ebenfalls tendenziell günstigen Melanomen der Unterbauchregion die geringste Tumordicke aufgewiesen.

Die an Brust und Oberbauch gelegenen Melanome sind dagegen im Median deutlich dünner als die am Unterschenkel lokalisierten, weisen aber eine vergleichsweise schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit auf.

Daraus wird deutlich, dass die Tumordicke- als der vielfach belegte wichtigste einzelne prognostische Faktor (u.a. Garbe, Leiter et al, 2004)- zwar ein offensichtlich und unbestritten wichtiges, jedoch nicht in allen Subgruppen das einzige Kriterium sein dürfte für die Lebenserwartung eines Erkrankten.

Bei den beiden Arealen mit der insgesamt schlechtesten Prognose, nämlich Hand und Fuß kann zum Beispiel die zu späte Diagnose- auch hier zeigt sich

eine große Eindringtiefe- bei teilweise subungualem Wachstum nur einen Teil der Erklärung liefern. In diesem Fall ist eine Begründung der schlechten Prognose zudem im weit überproportionalen Auftreten des prognostisch weitaus ungünstigsten histologischen Subtyps, dem akrolentiginösen Melanom in den genannten Regionen zu sehen, deren geringere Überlebensraten wiederum hauptsächlich in der für sie typischen späteren Diagnosestellung begründet liegen, so haben die in etwa einem Viertel der Fälle unpigmentierten akrolentiginösen Melanome eine signifikant schlechtere Prognose als diejenigen mit Pigmentierung (Phan et al, 2006). Weiterhin sind die mitotische Aktivität und das Vorliegen von Mikrometastasen neben Eindringtiefe für die Überlebenswahrscheinlichkeit bei akrolentiginösen Melanomen von besonderer Bedeutung (Phan et al, 2007).

Wie im Ergebnisteil dargelegt, liegt vor allem in Körperregionen mit einer insgesamt schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit ein deutlicherer Einfluss der Tumordicke vor. In den Arealen mit eher guter Prognose, wie Arm und Bein unter Aussparung der Hände und Füße ist ein weniger ausgeprägter Einfluss der Tumordicke auf das Gesamtergebnis der Berechnungen darstellbar. Für die insgesamt merklich ungünstigere Prognose für Tumoren im Bereich beispielsweise des Halses- auch im Vergleich zu jenen des Gesichts (Golger et al, 2007)- scheinen also vor allem jene Neoplasien mit großer Tiefenausdehnung verantwortlich zu sein.

4.3 MODELLE ZUR GRUPPIERUNG DER EINZELNEN KÖRPERAREALE

4.3.1 DAS HMN MODELL

Ein schon in früheren Arbeiten diskutierter, jedoch auch wieder verworfener Vorschlag, die Melanome von Kopf und Hals als eigene Entität, bezeichnet als HNM (head and neck melanoma), zu bewerten (Hoersch,Leiter,Garbe, 2006) ist auch nach dem vorliegenden Datensatz und der aus diesem durchgeführten Berechnungen nicht zu unterstützen obwohl eine- zumindest in

Gegenüberstellung zu den Rumpfmelanomen- alternative Tumorgenese aufgrund des vermehrten Auftretens von solaren Keratosen in diesem Areal bei Melanompatienten vermutet wird (Whitman et al, 2003). Passend zu dieser Feststellung ist dann auch die Beobachtung, dass das Risiko von Kopf- und Hals- Melanomen mit zunehmendem Alter ansteigt (Ulmer et al, 2003). Aufgrund dessen verwundert auch das vor allem im Gesicht gehäufte Auftreten von LMM nicht (Cox et al, 1996), da eine langjährige UV Exposition deren Auftreten befördert.

Zu heterogen aber sind die Einzelregionen aus denen sich dieses Hautareal zusammensetzt bezüglich der Prognose. So ist das Gesicht eine der günstigsten Lokalisationen (Golger et al, 2007), das Auftreten im Bereich des behaarten Kopfes ist hingegen mit einer erheblichen schlechteren Heilungschance vergesellschaftet.

Letztlich führte die Auswertung des benutzten Datensatzes im vorliegenden Fall zu anderen Einteilungsvorschlägen, welche weiter unten diskutiert werden sollen.

Weiterhin könnte man auch gegen diese spezielle Abgrenzung anführen, dass die so zusammengefassten Areale Hals und Kopf zu denjenigen mit den geringsten Zuwachsraten zählen (Chen et al, 1994). Eine besonders prominente Bedeutung für die Zukunft, die Betonung als besonders wichtige Subgruppe nötig machen würde ist aufgrund dieser Beobachtung nicht zu erkennen.

Letztlich führte die Auswertung des benutzten Datensatzes im vorliegenden Fall zu anderen Einteilungsvorschlägen, welche bereits im Ergebnisteil vorgestellt wurden und nun im Folgenden diskutiert werden sollen.

4.3.2 EINTEILUNG IN VIER GRUPPEN

Bei den Berechnungen für die Einteilung in vier Untergruppen ist vor allem ein deutlicher Unterschied der Überlebenszeiten je nach Eindringtiefe für Neoplasien des Rumpfes erkennbar. Aufgrund der sowohl im Rahmen der

vorliegenden Untersuchung, als auch in anderen Arbeiten beschriebenen (u.a. Katalinic et al,2003) hohen Inzidenz von Melanomen in diesem Areal mit entsprechend hohen Fallzahlen für die Berechnungen ist hier von einer guten Aussagekraft auszugehen.

Weniger ausgeprägt ist dies bei den Melanomen der Extremitäten im Ganzen, an Händen und Füßen bei insgesamt ungünstigerer Prognose freilich auf dementsprechend niedrigerem Niveau bezüglich der Überlebensraten. Jedoch hat auch in diesem Modell die Tumordicke insgesamt einen herausragenden Einfluss auf das Gesamtüberleben. Dieser Effekt schlägt sich auch in der Diskrepanz zwischen einer erheblichen Steigerung der Neuerkrankungsraten in den letzten 30 Jahren und der geringeren Mortalität, insbesondere bei jüngeren, weiblichen Patienten, sprich denjenigen mit im Mittel dünnen Tumoren, nieder (Garbe et al,2006).

4.3.3 EINTEILUNG IN FÜNF GRUPPEN

In den Berechnungen für die Einteilung in fünf Regionen wurde deutlich, dass diesbezüglich nochmals ein großer Unterschied zwischen oberer und unterer Extremität besteht. So ist an den Beinen der negative Einfluss größerer Eindringtiefen auf das Gesamtüberleben stärker ausgeprägt als an den Armen. Auch hier mag das im Rahmen dieser Arbeit mehrfach erwähnte unterschiedliche lymphogene Metastasierungsmuster ein Grund sein (Parilla-Paricio, 2005).Für den Rumpf lässt sich wieder die bereits oben erwähnte deutlichere Differenz zwischen Tumoren geringerer und größerer Eindringtiefe zeigen.

4.3.4 DICHOTOME MODELLE

Ein Ziel der oben beschriebenen Berechnungen war es, ein neues dichotomes Modell der prognoserelevanten Lokalisationseinteilung zu entwickeln. Da eine belastbare Aussagefähigkeit des Mitte der 1980 er Jahre vorgeschlagenen BANS Modells nicht belegt werden konnte (Cascinelli et al, 1986) beziehungsweise nur für Melanome mit einer Dicke über 3 mm (Bernengo et al,

1992) oder auch für Melanome im Stadium II der Erkrankung (Wang et al, 1991) wurde es in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt. Stattdessen wurde neben dem aus den Einzelberechnungen entwickelten THFNS Modell im Rahmen dieser Arbeit- was Vorschläge für die Einteilung in zwei Gruppen angeht- nur noch das TANS Modell berücksichtigt.

Aus den Abkürzungen dieser drei Vorschläge wird deutlich, dass bei aller zu erkennenden Entwicklung der Modelle bezüglich der darunter zusammengefassten Teillokalisierungen die Subsummierung von Nacken (N wie Neck) und behaartem Kopf (S wie Scalp) unter die ungünstigere Subgruppe, das heißt mit kürzeren Überlebenszeiten beziehungsweise höheren Sterblichkeitsraten in definierten Zeiträumen (u.a. Law,Wong, 1994) über die Jahre konstant blieb. Ausgespart beziehungsweise in die günstigere Untergruppe eingeteilt wurde dabei die mit einer deutlich besseren Überlebenschance vergesellschafteten, im Gesicht lokalisierten Melanome, welche in der Literatur ebenfalls mit denjenigen von behaartem Kopf und Hals als gemeinsame Entität zusammengefasst werden (u.a. Ulmer et al,2003).

Auch im Rahmen anderer Arbeiten konnte dieses erhöhte Sterberisiko für die eben genannten Areale- exklusive des Gesichts- eindrücklich belegt werden (u.a. Lachiewicz et al, 2008).

Prinzipiell gilt für dichotome Modelle- also auch für die beiden in diesem Rahmen näher besprochenen- dass sie durch die Zusammenfassung unterschiedlicher Unterareale keine so große Trennschärfe bezüglich der Prognose untereinander haben können wie sie bei Vergleichen einzelner Gebiete mit teilweise deutlichen Unterschieden in den Überlebensraten zu sehen ist. Andererseits mögen sie gerade durch diese Vereinfachung im klinischen Alltag eine nützlichere Orientierungshilfe darstellen als eine Betrachtung, welche viele Einzellokalisierungen berücksichtigt.

4.3.5 DAS TANS MODELL

Auch bei der Betrachtung der Überlebenswahrscheinlichkeiten nach unterschiedlichen Tumordicken im so genannten TANS Modell, bei dem bessere Überlebensquoten für die no-TANS Regionen zu erwarten sind (Garbe et al, 1995) ist ersichtlich, dass für Melanome bis zwei Millimeter kaum Unterschiede in der Prognose bestehen. Bei den dickeren Melanomen stellt sich dies anders dar. Diese deutlich schlechtere Prognose bei Tumoren mit mehr als zwei Millimetern Tiefenausdehnung mag die Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung und einer anschließenden raschen chirurgischen Intervention unterstreichen. In jedem Fall wird deutlich, dass die Tumordicke ein entscheidenden Einfluss auf die Unterschiede in den Überlebensquoten zwischen den TANS- und den no-TANS-Regionen hat. Warum die Melanome mit einer Tiefenausdehnung über zwei Millimetern in den no-TANS-Regionen so viel günstiger abschneiden als diejenigen in den TANS-Regionen erklärt sich hieraus freilich nicht.

Die geringere Trennschärfe bezüglich der Überlebensraten im Vergleich zum nachfolgend diskutierten Modell erklärt sich durch den Einschluss des relativ günstigen Areals Arm in die prognostisch nachteilige Subgruppe, was auf der anderen Seite so eine Darstellung eines zusammenhängenden Bereichs der Haut ermöglicht.

4.3.6 DAS THFNS MODELL

Ein ähnliches Bild mit allerdings noch deutlicherer Ausprägung der Unterschiede zeigt sich auch für das im Rahmen dieser Arbeit vorgeschlagene THFNS-Modell .Es müssen also noch andere Einflussgrößen bestehen, die – abgesehen von der früheren Diagnosestellung in besser sichtbaren Lokalisationen – zum günstigeren Abschneiden der no- THFNS Regionen aber auch der no- TANS Regionen im Vergleich zu den THFNS beziehungsweise TANS Regionen beitragen. So wurde beispielsweise für Melanome des Rumpfes eine höhere Zahl von so genannten Sentinel Nodes sowie eine größere Variabilität der lymphatischen Abflusswege im Vergleich zu Läsionen

beispielsweise der Extremitäten beschrieben (Parilla-Paricio et al, 2005). Ob zusätzlich diese Tumoren allein auf Grund der anatomischen Nähe auch zu einer vermehrten viszeralen, ungünstiger zu bewertenden als eine nicht-viszerale (Balch et al, 2001; Nading, Balch 2009), Fernmetastasierung neigen ist aus dem vorliegenden Datensatz nicht zu berechnen, wobei der prognostisch ungünstige Einfluss viszeralen Befalls unstrittig ist. (Nading, Balch, 2009). Somit kann diese Hypothese derzeit nicht auf ihre Plausibilität hin überprüft werden. Allerdings spricht das deutlich günstigere Abschneiden der am Unterbauch lokalisierten, also anatomisch noch näher liegenden Melanomen gegen einen allzu großen Einfluss dieser Größe der anatomischen Nähe als Grundlage für eine Metastasierungswahrscheinlichkeit in viszerale Gewebe. Die schlechtere Prognose der in beiden Modellen in der ungünstigeren Subgruppe enthaltenen Melanome des Rumpfes im Gegensatz zu den deutlich günstigeren der Extremitäten - unter Ausschluss von Händen und Füßen- könnte sich teilweise also auch aus einer ausgedehnteren oder zumindest unregelmäßigeren lymphatischen Filialisierung erklären. Wahrscheinlicher zielführend ist der Erklärungsansatz dass hier andere Mutationen z.B. im MAP-Kinase -Pathway wie die sogenannten BRAF Mutationen mit Auswirkungen auf die für die Zelldifferenzierung wichtige Signaltransduktion vorliegen (Dumaz, Bastian et al, 2006, Sullivan, Flaherty, 2011) Für im Jugendalter Erkrankte, eine freilich kleine Gruppe von Melanompatienten, konnte auf der anderen Seite eine vergleichsweise gering ausgeprägte negative Auswirkung einer relativ häufigen lymphogenen Metastasierung auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden (Livestro et al, 2007). Aufgrund der verhältnismäßig kleinen Zahl in Bezug auf die Gesamtheit der Betroffenen ist allerdings kein signifikanter Einfluss auf die durchschnittliche Überlebenszeiten des Kollektivs insgesamt zu erwarten, allerdings ist das oben genannte Phänomen auch in anderen Studien beschrieben und wird letztlich auf das sonst günstigere Profil von Melanomcharakteristika (z.B. seltenerer Nachweis von Ulzerationen oder ALM als histologischer Subtyp oder das zahlenmäßig geringere Aufkommen dickerer Tumoren) bei jüngeren Patienten zurückgeführt (Chagpar et al, 2003). Auch darf nicht vergessen werden, dass

bei Rezidiven die Lokalisation, viszeral oder nicht-viszeral, dieses Rezidivs mitentscheidend für die Prognose wobei in dieser Hinsicht wesentliche Unterschiede bei lymphknotenpositiven und primär –negativen Patienten nachweisbar ist , dahingehend, dass Patienten mit Nachweis befallenen Wächter-Lymphknoten oder sentinel nodes ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben haben als in dieser Hinsicht negative Patienten (Andtbacka,Gershenwald 2009)

Bei der neu vorgeschlagenen Einteilung kommt natürlich unter anderem die oben erwähnte Häufung des ungünstigsten histologischen Typs, dem akrolentiginösen Melanom (Phan et al, 2006) an Hand und Fuß zum Tragen, für die – in unserer Untersuchung vergleichsweise geringer ausgeprägten – Unterschiede im TANS Modell ist dies selbstverständlich ein, allerdings in absoluten Zahlen aufgrund der relativen Seltenheit der ALM eher nicht zu hoch zu bewertender, Erklärungsansatz, da eben diese beiden Areale zu den no TANS Regionen gehören und so das als prognostisch günstiger eingeschätzte Ergebnis dieser Gruppe verschlechtern und den Unterschied im Vergleich zur TANS Gruppe in gewissem Umfang nivellieren. Der hohe Prozentsatz von ALM im Hand/Fuß Bereich scheint an der schlechtere Prognose dieser Lokalisation maßgeblich beteiligt zu sein, diese werden auch häufig aufgrund von Fehldiagnosen verspätet entdeckt.

Allerdings bedingt der aus diesem Grunde vorgenommene Austausch von Hand und Fuß einerseits und Arm andererseits, dass im neuen THFNS Modell keine streng anatomisch logische Zuordnung in die Subgruppe mehr gegeben ist, da eben Thorax, Hals und Kopf in keinem unmittelbaren anatomischen Zusammenhang mit den aus Gründen einer reduzierten prognostischen Homogenität gemeinsam mit ihnen subsumierten Arealen stehen- was im TANS Modell noch gegeben ist, bei dort wiederum reduzierter Aussagekraft in Hinblick auf die Prognose. Jedenfalls erscheint die Auftrennung der streng anatomischen Zusammenfassung von Arealen mit dem Ziel einer deutlichen Verbesserung der prognostischen Trennschärfe rechtfertigbar.

Von einer eingehenderen Betrachtung des Einflusses einer gegebenenfalls vorliegenden histologischen Ulzeration in den einzelnen Arealen wurde schon wegen der allgemein kontrovers diskutierten Aussagekraft dieser Einflussgröße (u.a. Garbe, Leiter et al, 2004) ,zum anderen wegen der nicht ausreichend verfügbaren Datenlage diesbezüglich Abstand genommen. Ebenso bleibt ein möglicherweise in unterschiedlichen Körperregionen unterschiedlich ausgeprägter Vaskularisationsgrad, welcher als möglicher Risikofaktor beschrieben wurde (Leiter et al, 2004) mit dem vorliegenden Datenmaterial unüberprüfbar.

4.4 VERGLEICH DER MODELLE

4.4.1 UNIVARIATE BERECHNUNGEN

Zuletzt wurden die beiden untersuchten dichotomen Modelle miteinander verglichen. Auf Grund der besser ausgeprägten Unterschiede bei den Überlebensraten mit besserer Signifikanz zwischen den Subgruppen beim THFNS- Modell im Vergleich zum TANS- Modell erscheint für unseren Datensatz der erstgenannte Vorschlag als derjenige mit der größeren Aussagekraft bezüglich der Prognose. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse in den vorbereitenden Analysen bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeiten in den Einzellokalisationen erscheint dieses Resultat freilich nicht überraschend, auch frühere Arbeiten belegen vor allem die deutlich ungünstigere Prognose bei Melanomen von Kopf und Hals (neck und scalp) (Law,1994 ; Tseng, Martinez,2011) welche auch in diesem Rahmen in der ungünstigeren Subgruppe zu finden sind, und – basierend auf den berechneten Daten- einen nicht unerheblichen Anteil an dieser schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit für die THFNS- Tumoren haben dürften. Auch die Beobachtung, dass Patienten mit dicken, ulzerierten Tumoren speziell von Kopf und Hals eine erhöhte Rezidivrate aufweisen (Zogakis et al, 2007), welche in einem schlechteren Gesamtüberleben resultiert stützt die hier vorgenommene Einteilung in die ungünstigere Entität. Für die Plausibilität der entsprechenden Einordnung von Neoplasien an Hand und Fuß sei nochmals auf das als ungünstig zu wertende,

gehäufte Vorkommen von ALM (Phan et al, 2007) in diesen Arealen hingewiesen.

Die in der Literatur bereits beschriebenen Vorteile bezüglich des Überlebens für jüngeres Alter, weibliches Geschlecht, fehlender Ulzeration und geringer Eindringtiefe (u.a. Ahmed, 1997)- was seinen Ausdruck sowohl in einer geringen Tumordicke als auch einem niedrigen Invasionslevel findet (Pollack et al, 2011) - des Melanoms konnten wir im Rahmen unser multivariaten Analysen bestätigen.

4.4.2 MULTIVARIATE BERECHNUNGEN

Bei der Einteilung der Lokalisation in vier Gruppen, der statisch aussagekräftigsten und damit interessantesten, war ein prognostischer Vorteil gegenüber den Tumoren von Hand und Fuß bei solchen von Kopf und Hals sowie jenen der Extremitäten ohne Hand und Fuß signifikant. Dies mag im ersteren Fall überraschen, stellen doch die prognostisch ungünstigen Melanomen von behaartem Kopf und Nacken einen großen Teil der so zusammengefassten Tumore, allerdings verbessern sicher zu einen die ebenfalls enthaltenen Gesichtstumore das Gesamtergebnis, zu anderen mag dies noch einmal extrem schlechte Überlebenschancen der Neubildungen an Hand und Fuß betonen, in großem Maß durch die histopathologische Sonderstellung mit gehäuften Vorkommen prognostisch ungünstiger ALM bedingt (Phan et al, 2006). in diesem Zusammenhang verschlechtert sich die Prognose bei dieser Gruppe auch durch relativ häufige Fehldiagnosen oder verspätete Diagnosestellungen (Phan et al, 2010). Dies macht deutlich, warum im Rahmen der vorliegenden Arbeit im Verlauf der Untersuchungen die Entscheidung gefallen war, die Region Arm durch eben die Areale Hand und Fuß für die Zusammenfassung der ungünstigen Lokalisationen zu ersetzen. Die fehlende Signifikanz bei den Rumpfmelanomen erklärt sich durch die dort eingeschlossenen, eher ungünstigen Neoplasien des Thorax, die sich ja auch wieder bei den TANS beziehungsweise THFNS Modellen in der schlechter bewerteten Entität finden lassen.

Darüber hinaus konnte im Rahmen der multivariaten Analysen auch die höhere Aussagekraft des THFNS Modells im Vergleich zum TANS Modell belegt werden.

Aus dem Voranstehenden, vor allem bezüglich der Aussagen zur schlechten Prognose der Melanome von Hand und Fuß, erscheint diese größere Signifikanz plausibel, sind doch diese mit sehr schlechten Überlebensraten einhergehenden Tumoren nun an der Stelle der tendenziell günstigeren der gesamten oberen Extremität in der entsprechenden Untergruppe aufgeführt. Der Thorax als das Areal mit den größten Zuwachsraten (Bulliard et al, 1999) bleibt dabei in der Untergruppe mit der schlechteren Prognose, ebenso die an Hals und behaartem Kopf lokalisierten Melanome , deren relativ schlechte Heilungschancen ebenfalls schon gut belegt sind (u.a. Law,Wong,1994) und bei denen auch aus diesem Grund der allerdings wieder verworfene Vorschlag gemacht wurde, diese Untergruppe als eigenständige Entität zu sehen (Hoersch et al,2006).

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, den Einfluß der Tumorlokalisierung bei kutanen Melanomen auf den Verlauf der Erkrankung und das Überleben hin zu untersuchen.

Die bereits wiederholt geäußerte und belegte Annahme, dass die anatomische Lokalisation des Primärtumors einen bedeutenden Risikofaktor beim malignen Melanom darstellt, konnte anhand des vorliegenden Datenmaterials bestätigt werden.

Vor dem Hintergrund der umfangreichen Berechnungen kristallisierte sich ein weiteres dichotomes Modell in Konkurrenz zum bereits etablierten TANS-Modell heraus, welches in Anlehnung an ersteres als THFNS-Modell bezeichnet wurde und im hier verwendeten Datenmaterial eine deutlichere prognostische Trennschärfe aufweist. Diese in den univariaten Rechenmodellen aufgefallene bessere Aussagekraft konnte auch in den multivariaten Analysen bestätigt werden.

Es werden jedoch weitere Untersuchungen und Studien nötig sein, um die genauen Gründe der Unterschiede in den Überlebenszeiten in den unterschiedlichen Lokalisationen schlüssiger erklären zu können, da neben einigen gut belegten Faktoren wie einer lokalisationstypischen Verteilung von prognostisch unterschiedlich zu bewertenden histologischen Subtypen andere Erklärungsansätze bisher als spekulativ bezeichnet werden müssen. Vor einer eventuellen Etablierung des neuen dichotomen THFNS Modells wäre eine Überprüfung desselben anhand anderer Datensätze nötig.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Ahmed I; 1997; Malignant melanoma: prognostic indicators;72; 356-61.

Akslen LA; Etiological and pathological aspects of malignant melanoma; 1994;Tidsskr Nor Laegeforen; 114(8); 908-11.

Andtbacka RH, Gershenwald JE; 2009; Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma; J Natl Compr Canc Newt; 7(3); 308-17.

Baderca F, Cojocaru S, Lazar E, Lazureanu C, Lighezan R, Alexa A, Raica M, Nicola T; 2008; Amelanotic vulvar melanoma: case report and review of the literature; Rom J Morphol Embryol; 49(2); 219-28.

Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A; 2001; Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system; J Clin Oncol; 19 (16); 3622-34.

Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A Jr, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF; 2004; An evidence-based staging system for cutaneous melanoma; CA Cancer J Clin; 54(3); 131-49.

Bernengo MG, Reali UM, Doveil GC, Cappello N, Lisa F, Moretti S; 1992; BANS: a discussion of the problem; Melanoma Res; 2 (3); 157-62.

Betti R, Martino P, Vergani B, Gualandri L, Crosti C; 2008; Nodular melanomas: analysis of the casuistic and relationship with thick melanomas and diagnostic delay; J Dermatol; 35; 643-50.

Bohlmann MK, Eckstein FS, Stauffer E, Allemann Y, Carrel TP; 2002; Isolated amelanotic malignant melanoma of the heart; Br J Dermatol; 146(5);912-15.

Bradford PT, Goldstein MA, Mc Master ML, Tucker MA; 2009; Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005

Brochez L, Naeyart JM; 2000; Serological markers for melanoma; Br J Dermatol; 143; 256-68.

Brochez L, Naeyaert JM; 2000;Understanding the trends in melanoma incidence and mortality, where do we stand?; Eur J Dermatol; 10; 71-75.

Bulliard JL, Cox B, Elwood JM; 1997; Comparison of the site distribution of melanoma in New Zealand and Canada; *Int J Cancer*; 72(2);231-5.

Bulliard JL, Cox B, Semenciw R; 1999; Trends by anatomic site in the incidence of cutaneous malignant melanoma in Canada,1969-93; *Cancer Causes Control*; 10; 407-16.

Bulliard JL, Cox B; 2000; Cutaneous malignant melanoma in New Zealand: trends by anatomical site, 1969-1993; *Int J Epidemiol*; 29 (3); 416-23.

Chagpar RB, Ross MI, Reintgen DS, Edwards MJ, Scoggins CR, Martin RC 2nd, Noyes RD, Goydos JS, Beitsch PD, Urist MM, Ariyan S, Davidson BS, Sussmann JJ, McMasters KM; 2007; Factors associated with improved survival among adult melanoma patients despite a greater incidence of sentinel lymph node metastasis; *J Surg Res*; 143; 164-8.

Cascinelli N, Vaglini M, Bufalino R, Morabito A; 1986; BANS. A cutaneous region with no prognostic significance in patients with melanoma; *Cancer*; 57 (3); 441-4.

Chamberlain AJ, Fritschi L, Giles GG, Dowling JP, Kelly JW; 2002; Nodular type and older age as the most significant associations of thick melanoma in Victoria, Australia; *Arch Dermatol*; 138(5); 609-14.

Chen YT, Zheng T, Holford TR, Berwick M, Dubrow R; 1994; Malignant melanoma incidence in Connecticut (United States): time trends and age-period-cohort modelling by anatomic site; *Cancer Causes Control*; 5(4); 341-50.

Cox NH, Aitchison TC, Sirel JM, MacKie RM; 1996; Comparison between lentigo maligna melanoma and other histogenetic types of malignant melanoma of the head and neck. Scottish Melanoma Group; *Br J Cancer*; 73; 940-4.

Dalal KM, Patel A, Brady MS, Jaques DP, Coit DG; 2007; Patterns of first-recurrence and post-recurrence survival in patients with primary cutaneous melanoma after sentinel lymph node biopsy; *Ann Surg Oncol*; 14; 1934-42.

De Braud F, Khayat D, Kroon BB, Valdagni R, Bruzzi P, Cascinelli N; 2003; Malignant melanoma; *Crit Rev Oncol Hematol*; 47; 35-63.

De Grujil FR; Skin cancer and solar UV radiation; 1999; *Eur J Cancer*; 35(14); 2003-9.

Dennis LK, White E, Lee JA; 1993; Recent cohort trends in malignant melanoma by anatomic site in the United States; *Cancer Causes Control*; 4(2); 93-100.

Desmond RA, Soong SJ; 2003; Epidemiology of malignant melanoma; *Surg Clin North Am*; 83 (1); 1-29.

Dumaz N, Hayward R, Martin J, Ogilvie L, Hedley D, Curtin JA, Bastian BC, Springer C, Marais R; 2006; In melanoma, RAS mutations are accompanied by switching signaling from BRAF to CRAF and disrupted cyclic AMP signalling; *Cancer Res*;66; 9483-91

Eigentler TK, Buettner PG, Leiter U, Garbe C, Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society; 2004; Impact of ulceration instages 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.

Elwood JM, Gallagher RP; 1998; Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun exposure; *Int J Cancer*; 78; 276-80.

Gallagher RP, McLean DI, Yang CP, Coldman AJ, Silver HK, Spinelli JJ, Beagrie M; 1990; Suntan, sunburn and pigmentation factors and the frequency of acquired melanozytic nevi in children. Similarities to melanoma: the Vancouver Mole Study; *Arch Dermatol*; 126; 770-6.

Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d`Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE; 1995; Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location; *Cancer*; 75; 2492-8.

Garbe C, Blum A; 2001; Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide; *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*; 14 ; 280-90.

Garbe C, Leiter U; 2009; Melanoma epidemiology and trends; *Clin Dermatol*; 27; 3-9.

Geller AC, Emmons K, Brooks DR, Zhang Z, Powers C, Koh HK, Sober AJ, Miller DR, Li F, Haluska F, Gilchrist BA; 2003; Skin cancer prevention and detection practices among siblings of patients with melanoma; *J Am Acad Dermatol*; 49; 631-8.

Gillgren P, Brattström G, Frisell J, Persson JO, Ringborg U, Hansson J; 2005; Effect of primary site on prognosis in patients with cutaneous malignant melanoma. A study using a new model to analyse anatomical locations; *Melanoma Res*; 15; 125-32.

Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL, Botbyl J, Sellers K, Elinitsas R, Ming ME, Schuchter L, Spitz FR, Czerniecki BJ, Guerry D; 2007; Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas; *J Clin Oncol*; 25; 1129-34.

Golger A, Young DS, Ghazarian D, Neligan PC; 2007; Epidemiological features and prognostic factors of cutaneous head and neck melanoma: a population-based study; *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 133 (5); 442-7.

Göppner D, Leverkus M; 2011; Prognostic parameters for the primary care of melanoma patients: what is really risky in melanoma?; *J Skin Cancer*; 521947; Epub 2011.

Grange F; 2005; Epidemiology of cutaneous melanoma: descriptive data in France and Europe; *Ann Dermatol Venereol*; 132; 975-82.

Grant WB, Moan J, Reichrath J; 2007; Comment on "the effects on human health from stratospheric ozone depletion and its interactions with climate change" by M. Norval, A.P. Cullen, F.R. de Gruijl, J.Longstreth, Y. Takizawa, R.M. Lucas, F.P. Noonan and J.C. van der Leun, *Photochem. Photobiol. Sci.*,2007,6,232; *Photochem Photobiol Sci*;6; 912-5.

Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, Souteyrand P, Sassolas B, Cesarini JP, Lionnet S, Lok C, Chastang C, Bonerandi JJ; 1998; Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1,5 mm without clinically detectable node metastasis, French cooperative group on melanoma; *Lancet*; 351; 1905-10.

Gualandri L, Betti R, Crosti C; 2008; Clinical features of 36 cases of amelanotic melanomas and considerations about the relationship between histologic subtypes and diagnostic delay; *J Eur Acad Dermatol Venereol*; Epub ahead of print

Hacker E, Hayward NK, Dumenil T, James MR, Whiteman DC; 2010; The association between MC1R genotype and BRAF mutation in cutaneous melanoma: findings from an Australian population; *J Invest Dermatol*; 130; 241-8.

Häffner AC, Garbe C, Burg G, Büttner P, Orfanos CE, Rassner G; 1992; The prognosis of primary and metastasising melanoma. An evaluation of the TNM classification in 2,495 patients; *Br J Cancer*; 66; 856-61.

Hall HI, Miller DR, Rogers JD, Bewerse B; 1999; Update on the incidence and mortality from melanoma in the United states; *J Am Acad Dermatol*; 40 ; 35-42.

Haluska FG,Hodi FS; 1998; Molecular genetics of familial cutaneous melanoma; *J Clin Oncol*; 16(2);670-82.

Hauschild A, Dummer R, Garbe C, Kaufmann R, Schadendorf D, Soyer HP, Stadler R, Tilgen W; 1998; Adjuvant interferon-alpha therapy of malignant melanoma, position of the dermatologic oncology working group; *Hautarzt*; 49; 167-69.

Heimdal K, Hannisdal E, Gundersen S; 1989; Regression analysis of prognostic factors in metastatic malignant melanoma; *Eur J Cancer*; 25; 1219-23.

Hoersch B, Leiter U, Garbe C; 2006; Is head and scalp melanoma a distinct entity? A clinical registry-based comparative study in 5072 patients with melanoma; *Br J Dermatol*; 155; 771-7.

Homsy J, Kashani-Sabet M, Messina JL, Daud A; 2005; Cutaneous melanoma: prognostic factors; *Cancer Control*; 12; 223-9.

Jemal A, Devesa SS, Hartge P, Tucker MA; 2001; Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States; *J Natl Cancer Inst*; 93 ; 678-83.

Joose A, de Vries E, Eckel R, Nijsten T, Eggermont AM, Hölzel D, Coebergh JW, Engel J; 2011; Gender differences in melanoma survival: female patients have a decreased risk of metastasis; *J Invest Dermatol*; 131 (3); 719-26.

Kalady MF, White RR, Johnson JL, Tyler DS, Seigler HF; 2003; Thin melanomas: predictive lethal characteristics from a 30-year clinical experience; *Ann Surg*; 238; 528-35.

Katalinic A, Kunze U, Schäfer T; 2003; Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig- Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumor stages and localization (epidemiology of skin cancer); *Br J Dermatol*; 149; 1200-6.

Kim SH, Garcia C, Rodriguez J, Coit DG; 1999; Prognosis of thick cutaneous melanoma; *J Am Coll Surg*; 188; 241-7.

Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, Smith TJ, Rao U, Steele M, Blum RH; 2000; High and low dose interferon alfa 2b in high-risk melanoma, first analysis of intergroup trial E 1690/S9111/C9190; *J Clin Oncol*; 18; 2444-58.

Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE; 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 (4); 515-21.

Lasithiokakis K, Leiter U, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, Meier F, Garbe C; 2007; Improvement of overall survival of patients with cutaneous melanoma in Germany, 1976-2001: which factors contributed?; *Cancer*; 109 ; 1174-82.

Lasithiokakis K, Krüger-Krasagakis S, Ioannidou D, Padiaditis I, Tosca A; 2004; Epidemiological differences for cutaneous melanoma in a relatively dark-skinned Caucasian population with chronic sun exposure; *Eur J Cancer*; 40(16); 2502-7.

Lasithiokakis K, Leiter U, Krüger-Krasagakis S, Tosca A, Garbe C; 2006; Comparative analysis of incidence and clinical features of cutaneous malignant melanoma in Crete (Greece) and southern Germany (Baden-Württemberg); *Br J Dermatol*; 154 (6); 1123-7.

Lasithiokakis K, Leiter U, Gorkiewicz 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, 1976-2003; *Cancer*; 107 (6); 1331-9.

Lasithiokakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehrl M, Breuninger H, Garbe C; 2008; Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma; *Cancer*; 112 ; 1795-804.

Law MM, Wong JH; 1994; Evaluation of the prognostic significance of the site of origin of cutaneous melanoma; *Am Surg*; 60; 362-6.

Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Garbe C; 2004; 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.

Leiter U, Garbe C; 2008; Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer-the role of sunlight; *Adv Exp Med Biol*; 624; 89-103.

Leiter U, Meier F, Schittek B, Garbe C; 2004; The natural course of cutaneous melanoma; *J Surg Oncol*; 86; 172-8.

Leslie K, Dennis; 1999; Analysis of the melanoma epidemic, both apparent and real; *Arch Dermatol*; 135; 275-280.

Levi F, Randimbison L, La Vecchia C, Te VC, Franceschi S; 1998; Prognostic factors for cutaneous malignant melanoma in Vaud, Switzerland; *Int J Cancer*; 78; 315-9.

Livestro DP, Kaine EM, Michaelson JS, Mihm MC, Haluska FG, Muzikansky A, Sober AJ, Tanabe KK; 2007; Melanoma in the young: differences and similarities with adult melanoma: a case-matched controlled analysis; *Cancer*; 110; 614-24.

Lodder JV, Simpson W, Becker PJ; 2010; Malignant melanoma of the skin in black South Africans: a 15-year experience; *S Afr J Surg*; 48 (3); 76-9.

Macdonald JB, Dueck AC, Gray RJ, Wasif N, Swanson DL, Sekulic A, Pockaj BA; 2011; Malignant melanoma in the elderly: different regional disease and poorer prognosis; *J Cancer*; 2; 538-43.

Mackie RM; 1998; Incidence, risk factors and prevention of melanoma; *Eur J Cancer*; 34 Suppl 3; 3-6.

Mahmoud FA, Rivera NI; 2002; The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer; *Curr Oncol Rep*; 4; 250-5.

McKenna DB, Lee RJ, Prescott RJ, Doherty VR; 2004; A retrospective observational study of primary cutaneous melanoma treated with excision only

compared with excision biopsy followed by wider local excision; *Br J Dermatol*;150;523-30.

Medic S, Pearce RL, Heenan PJ, Ziman M; 2007; Molecular markers of circulating melanoma cells; *Pigment Cell Res*; 20;80-91.

Monteagudo C, Martin JM, Jorda E, Llombart-Bosch A; 2007; CXCR3 chemokine receptor immunoreactivity in primary cutaneous melanoma: correlation with clinicopathological prognostic factors; *J Clin Pathol*; 60; 596-9.

Mouawad R, Benhammouda A, Rixe O, Antoine EC, Borel C, Weil M, Khayat D, Soubrane C; 1996; Endogenous interleukin 6 levels in patients with metastatic malignant melanoma, correlation with tumor burden; *Clin Cancer Res*; 2; 1405-09.

Murray CS, Stockton DL, Doherty VR; 2005; Thick melanoma: the challenge persists; *Br J Dermatol*; 152; 104-9.

Nading MA, Balch CM, Sober AJ; 2009; Implications of the 2009 American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging and Classification on dermatologists and their patients; *Semin Cutan Med Surg*; 29 (3); 142-7.

Norval M, Cullen AP, de Gruijl FR, Longstreth J, Takizawa Y, Lucas RM, Noonan FP, van der Leun JC; 2007; The effects on human health from stratospheric ozone depletion and its interactions with climate change; *Photochem Photobiol Sci*; 6; 232-51.

Osterlind A; 1992; Epidemiology of malignant melanoma in Europe; *Acta Oncol*; 31 ; 903-8.

Phan A, Touzet S, Dalle S, Ronger-Savlé S, Balme B, Thomas L; 2006; Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases; *Br J Dermatol*; 155 ; 561-9.

Phan A, Touzet S, Dalle S, Ronger-Savlé S, Balme B, Thomas L;2007; Acral lentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases; *Br J Dermatol*; 157 ; 311-8.

Phan A, Dalle S, Touzet S, Ronger-Savlé S, Balme B, Thomas L;2010; Dermoscopic features of acral lentiginous melanoma in a large series of 110 cases in a white population; *Br J Dermatol*; 162 (4); 765-71.

Pinero-Madrona A, Martinez-Escribano J, Nicolas-Ruiz F, Martinez-Barba E, Canteras-Jordana M, Rodriguez-Gonzalez JM, Sanchez-Pedreno P, Frias-Iniesta J, Parrilla-Paricio P; 2005; Anatomical location of the primary tumor as a variable to be considered in sentinel node biopsy of cutaneous melanoma; *Cir Esp*; 78 ; 86-91.

Pollack LA, Li J, Berkowitz Z, Weir HK, Wu XC, Ajani UA, Ekwueme DU, Li C, Pollack BP; 2011; Melanoma survival in the United States, 1992 to 2005; *J Am Acad Dermatol*; 65; 78-86.

Rigel DS, Carucci JA; 2000; Malignant melanoma, prevention, early detection and treatment in the 21st century; *J Am Acad Dermatol*; 34; 839-47.

Rubin KM, Lawrence DP; 2009; Your patient with melanoma: staging, prognosis, and treatment; *Oncology*; 23; 13-21

Rutkowski P, Nowecki ZI, Zdenienicki M, Michej W, Symonides M, Rosinska M, Dziewirski W, Bylina E, Ruka W, 2010; Cutaneous melanoma with nodal metastases in elderly people; *Int J Dermatol*; 49 (8); 907-13.

Schwager SS, Leiter U, Buettner PG, Voit C, Marsch W, Gutzmer R, Näher H, Gollnick H, Bröcker EB, Garbe C; 2008; Management of primary and metastasized melanoma in Germany in the time period 1976-2005: an analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society; *Melanoma Res*; 18; 112-9.

Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Goydos JS, Beitsch PD, Urist MM, Ariyan S, Sussman JJ, Edwards MJ, Chagpar AB, Martin RC, Stromberg AJ, Hagendoorn L, McMasters KM, Sunbelt Melanoma Trial; 2006; Gender-related differences in outcome for melanoma patients; *Ann Surg*; 243 (5); 698-700.

Sekulic A, Haluska P Jr; Miller AJ, Genebriera De Lamo J, Ejadi S, Pulido JS, Salomao DR, Thorland EC, Vile EG, Swanson DL, Pockaj BA, Laman SD, Pittelkow MR, Markovic SN; 2008; Malignant melanoma in the 21st century: the emerging molecular landscape; *Mayo Clin Proc*; 83(7);825-46.

Seykora J, Elder D; 1996; Dysplastic nevi and other risk markers for melanoma; *Semin Oncol*;23; 682-7.

Sirott MN, Bajorin DF, Wong GYN, Tao Y, Chapman PB; 1993;Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma; *Cancer*;72; 3091-98.

Sullivan RJ, Flaherty KT; 2011; BRAF in Melanoma: Pathogenesis, Diagnosis, Inhibition, and Resistance; *J Skin Cancer*; Epub 2011 Nov 17

Tartour E, Dorval T, Mosseri V, Deneux L, Mathiot C, Brailly H, Montero F, Joyeux I, Pouillart P, Fridman WH, ; 1994; Serum interleukin 6 and C-reactive protein levels correlate with resistance to Il-2 therapy and poor survival in melanoma patients; *Br J Cancer*; 69; 911-13.

Tragos C, Hieken TJ; 2011; Optimizing the management of cutaneous melanoma in the elderly; *Surgery*; 150 (4); 828-35.

Tseng WH, Martinez SR; 2011; Tumor location predicts survival in cutaneous head and neck melanoma; *J Surg Res*; 167 (2); 192-8.

Ulmer MJ, Tonita JM, Hull PR; 2003; Trends in invasive cutaneous melanoma in Saskatchewan 1970-1999; *J Cutan Med Surg*; 7; 433-42.

Wagner JD, Ranieri J, Evdokimov DZ, Logan T, Chuang TY, Johnson CS, Jung SH, Wenck S, Coleman JJ 3rd; 2003; Patterns of initial recurrence and prognosis after sentinel lymph node biopsy and selective lymphadenectomy for melanoma; *Plast Reconstr Surg*; 112; 486-97.

Wong JM, Wanek L, Chang LJ, Goradia T, Morton DL; 1991; The importance of anatomic site in prognosis in patients with cutaneous melanoma; *Arch Surg*; 126 (4); 486-9.

Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC; 2003; Melanocytic nevi, solar keratosis and divergent pathways to cutaneous melanoma; *J Natl Cancer Inst*; 95(11);806-12.

Zogakis TG, Essner R, Wang HJ, Foshag LJ, Morton DL; 2007; Natural history of melanoma in 773 patients with tumor-negative sentinel lymph nodes; *Ann Surg Oncol*; 14; 1604-11.

DANKSAGUNG

Die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Einfluss der Tumorlokalisierung auf die Prognose beim malignen Melanom“ entstand im Zeitraum von Juni 2005 bis Februar 2012 in Zusammenarbeit mit der Dermatologischen Universitätsklinik Tübingen.

Ich möchte allen Personen danken, die mich während des Schreibens dieser Arbeit tatkräftig unterstützt haben.

Ich bedanke mich bei Dermatologischen Universitätsklinik Tübingen, dass ich ein so vielseitiges und interessantes Thema bearbeiten konnte. Die Möglichkeit meine Ideen und Konzepte mit meinen Kollegen und Betreuern diskutieren zu können, war entscheidend für die Ausarbeitung des Themas.

Ganz besonders möchte ich danken:

PD Dr. Ulrike Leiter-Stöppke, die mich bei der Ausarbeitung betreut hat.

Herrn Professor Dr. Claus Garbe für die Überlassung des Themas.

Meiner Frau, Nina Ruoff für das häufige Korrekturlesen von Auszügen meiner Arbeit.

Mirjana Majic für das Korrekturlesen des vollständigen Manuskripts.

Meinen Eltern und meiner Familie für die konsequente Unterstützung, die sie mir immer zukommen lassen.