

Aus der
Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. T.Ruzicka

**Epidemiologische Studie an 202 metastasierten
Melanompatienten
der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Evelyn Roller
2003

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.: Universitätsprofessor Dr med. Dr. phil. Alfons Labisch, M.A., Dekan

Referent: Universitätsprofessor Dr. Dr.h.c. T.Ruzicka

Koreferent: Priv. Doz. Dr. U. Germing

**Epidemiologische Studie an 202 metastasierten
Melanompatienten der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
von Evelyn Roller**

Die vorliegende Dissertation basiert auf Daten, die bei 202 Patienten mit metastasiertem malignen Melanom während des Zeitraums vom 01.01.1990 bis 31.12.1998 an der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erhoben wurden. Es handelt sich hierbei um Patienten, die in Folge der Melanomerkrankung Metastasen entwickelt haben oder bei denen aufgrund der Metastasen die Diagnose malignes Melanom bei unbekanntem Primärtumor gestellt wurde. Untersucht wurde die Epidemiologie des metastasierten malignen Melanoms und die Art der erstauftretenden Metastasierung. Außerdem wurden prognostische Faktoren für die Dauer des metastasenfreien Intervalls sowie für das Überleben nach Metastasierung gesucht. Es waren nahezu gleichviele Männer (50,99%) und Frauen (49,01%) vom metastasierten malignen Melanom betroffen, wobei das durchschnittliche Alter bei Primärtumordiagnose bei 55,48 Jahren lag. Die Untersuchung der wesentlichen Primärtumorparameter ergab eine deutliche Tendenz zu großen Tumordicken und hohen Clark-Leveln im Sinne von ‚high-risk‘-Melanomen. Besonders häufig (39,1%) begann die Metastasierung mit regionären Lymphknotenmetastasen; bei 21,29% der Patienten traten zuerst regionäre Hautmetastasen und bei 21,78% der Patienten Fernmetastasen auf. Die Dauer des metastasenfreien Intervalls war abhängig vom Alter des Patienten, der Lokalisation des Melanoms, der Tumordicke nach Breslow sowie der Art der nachfolgenden Metastasierung. Bei 63,69% der Patienten erfolgte die Metastasierung innerhalb von 2 Jahren; nach 5 Jahren war bereits bei 83,69% der Patienten die Metastasierung bekannt. Für die Überlebenszeit nach eingetretener Metastasierung stellten sich als relevante prognostische Faktoren das Geschlecht, die Lokalisation des Primärtumors und die Art der Metastasierung heraus.

(Prof. Dr. Dr. h.c. T.Ruzicka)

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	7
1.1	Epidemiologie	8
1.2	Äthiopathogenese	10
1.3	Klinisch-histologische Melanomtypen	12
1.4	TNM-Klassifikation und klinische Stadieneinteilung	15
1.5	Metastasierung und Prognose	18
1.6	Therapeutische Maßnahmen	20
1.7	Ziel der Arbeit	23
2.	Material und Methoden	24
3.	Ergebnisse	
3.1.1	Häufigkeit	25
3.1.2	Geschlechterverteilung	27
3.1.3	Alter	28
3.1.3a	Alter bei Erstdiagnose und Metastasendiagnose	30
3.2.1	Melanomtyp	31
3.2.2	Tumordicke nach Breslow	34
3.2.2a	Tumordicke nach Breslow nach Alter	36
3.2.2b	Tumordicke nach Breslow bei Melanomtyp	38
3.2.2c	Tumordicke bei Lokalisation Primärtumor	39
3.2.3	Clark-Level	41
3.2.4	Lokalisation des Primärtumors	43
3.3.1	Art der Erstmetastasierung	49
3.3.2	Alter bei Metastasierungsart	53
3.3.2a	Alter ≤ 50 und > 50 bei Metastasierungsart	55
3.3.3	Mittlere Tumordicke nach Breslow bei Metastasierungsart	57
3.3.4	Clark-Level bei Metastasierungsart	60

3.3.5	Lokalisation des Primärtumors bei Metastasierungsart	63
3.4.1	Zeitraum bis zur Metastasierung	65
3.4.2	Metastasenfreies Intervall und Metastasierungsrate nach Alter	69
3.4.3	Metastasenfreies Intervall und Metastasierungsrate bei Melanomtyp	72
3.4.4	Metastasenfreies Intervall und Metastasierungsrate bei Tumordicke nach Breslow	75
3.4.5	Metastasenfreies Intervall und Metastasierungsrate nach Clark-Level	80
3.4.6	Metastasenfreies Intervall und Metastasierungsrate nach Lokalisation des Primärtumors	85
3.4.7	Metastasenfreies Intervall und Metastasierungsrate bei Metastasierungsart	90
3.5	Überlebensrate und Überlebenszeit nach Metastasierung	92
3.5.1	Geschlecht als prognostischer Parameter	93
3.5.2	Alter als prognostischer Parameter	95
3.5.3	Klinisch-histologischer Melanomtyp als prognostischer Parameter	97
3.5.4	Tumordicke nach Breslow als prognostischer Parameter	98
3.5.5	Clark-Level als prognostischer Parameter	101
3.5.6	Lokalisation des Primärtumors als prognostischer Parameter	103
3.5.7	Metastasierungsart als prognostischer Parameter	105
3.5.8	Metastasenfreies Intervall als prognostischer Parameter	107
4.	Diskussion	109
4.1.1	Häufigkeit	110
4.1.2	Geschlechtsverteilung	112
4.1.3	Altersverteilung	114
4.1.4	Klinisch-histologischer Melanomtyp	116
4.1.5	Tumordicke nach Breslow	119
4.1.6	Clark-Level	122
4.1.7	Lokalisation des Primärtumors	124

4.2	Art der Erstmetastasierung	126
4.3	Metastasenfreies Intervall und Metastasierungsrate	129
4.4	Überlebensrate und Überlebenszeit nach Metastasierung	134
5	Zusammenfassung	137
6	Literaturverzeichnis	141
7	Anlage	158
8	Lebenslauf	160
9	Danksagung	161

1. Allgemeine Einleitung

Der bösartigste Hauttumor des Menschen ist das maligne Melanom, dessen Ursprung Melanozyten sind.

Obgleich er nur einen relativ geringen Anteil an der Gesamtzahl der Hauttumoren einnimmt, sterben in Deutschland mehr als 75% aller an Hauttumoren erkrankten Menschen des mittleren Lebensalters an den Folgen des malignen Melanoms [91].

Die hohe Mortalität dieses Hauttumors erklärt sich durch die frühe lymphogene und hämatogene Metastasierung, die durch fehlenden festen Zellverband der Melanozyten durch Interzellularbrücken gefördert wird. Außerdem besitzt das maligne Melanom die Eigenschaft, bereits bei sehr kleinem Tumolvolumen Metastasen zu setzen. Die metastatischen Absiedlungen finden sich kutan, in Lymphknoten und viszeral. Die Inzidenzzunahme des malignen Melanoms ist größer als die aller anderen menschlichen Krebserkrankungen, der Anstieg der Mortalität wird nur noch von den Zahlen des Lungenkrebses übertroffen [119].

Betroffen sind überwiegend Menschen hellen Hauttyps. Kaum ein anderer Tumor zeigt die Verstrickung von Konstitution und Exposition so deutlich wie das Melanom: Keltisch-hellhäutige Populationen in sonnenreichen Regionen und entsprechend hoher UV-Exposition haben die höchsten Melanomraten; klassische Beispiele dafür sind Australien und Neuseeland [100,11,48]. Der Altersgipfel liegt im 6. Lebensjahrzehnt, Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer [33].

In Anbetracht der auffälligen Häufigkeitszunahme in den letzten Jahrzehnten und der immer noch unbefriedigenden Therapiemöglichkeiten bei bereits systemisch fortgeschrittenen Krankheitsstadien ist eine wissenschaftliche Untersuchung der Entwicklung dieser Erkrankung von großer Bedeutung.

Die Zielsetzung dieser Arbeit besteht in der Untersuchung der Epidemiologie und des Verlaufs der im Zeitraum 1990-1998 im Einzugsbereich der Universitätshautklinik Düsseldorf diagnostizierten metastasierten malignen Melanome und dem statistischem Vergleich der gewonnenen Daten mit den entsprechenden klinisch-epidemiologischen Trends der internationalen einschlägigen Literatur.

1.1 Epidemiologie

Das maligne Melanom ist ein Tumor, von dem überwiegend die kaukasische Rasse betroffen ist. Besonders hohe Inzidenzen finden sich in Ländern mit starker UV-Einstrahlung und weißer Bevölkerung, wie in den Südstaaten der USA, Australien und Neuseeland. Hier werden drastische Häufigkeitszunahmen beobachtet [19,72]. Die aktuelle Inzidenz beträgt 40-60 Erkrankungen auf 100.000 Einwohner pro Jahr, in Deutschland liegt sie bei 10-15 Erkrankungen auf 100.000 Einwohner pro Jahr, während sich in den letzten Jahrzehnten die Inzidenz etwa alle 10-12 Jahre verdoppelt hat [28,29]. Die Häufigkeitszunahme des malignen Melanoms in den USA ist größer als die irgendeiner anderen Krebserkrankung, die Zunahme der Mortalität steht hinter der des Bronchialkarzinoms direkt an zweiter Stelle [119]. Allein 1996 wurden mehr als 40.000 Neuerkrankungen in den USA diagnostiziert und 7.300 Todesfälle auf das Melanom zurückgeführt [85,93].

Seit 1973 ist die Inzidenzrate weltweit jährlich um 4-6% gestiegen [64]. Im Einzugsgebiet der Universitätshautklinik Düsseldorf ließ sich nach aktuellen Studien eine jährliche Zunahme der Zugänge von 4,8% berechnen [90].

Epidemiologische Untersuchungen ergaben, daß in den letzten Jahrzehnten in Europa und USA verbesserte Überlebensraten bestehen, was nicht zuletzt auf frühere Diagnosestellung zum Zeitpunkt günstigerer Prognosefaktoren, das heißt insbesondere geringere Tumordicken, zurückgeführt wird [84,105]. Diese Entwicklung dürfte das Ergebnis jahrelanger öffentlicher Aufklärungskampagnen sein.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate ist mit 81% bei Frauen höher als bei Männern mit 59%. Außerdem existiert ein Gefälle zwischen West- und Osteuropa [105].

Das „Zentralregister Malignes Melanom“ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft kam in einer Statistik der Jahre 1983-1993 zu Ergebnissen, die Trends weltweiter Untersuchungen bestätigen: Der Anteil an weiblichen Melanompatienten liegt mit 57% liegt etwas höher als der männlicher Patienten

mit 43%, jedoch zeigte sich im Zeitverlauf bei den Männern eine ansteigende Tendenz. Das mittlere Alter lag bei 50 (1983) bzw. 53 Jahren (1993), wobei 58,1% der männlichen und 51,6% der weiblichen Patienten zwischen 30 und 60 Jahren alt waren [31].

Etwa 90% aller Patienten kommen im Stadium I der Erkrankung zur ersten Diagnose, 10% haben bereits erkennbare Metastasen [31].

Die im Zeitraum 1990-1996 erhobenen Daten der Hautklinik Heinrich-Heine-Universität zeigen weitgehend Übereinstimmung mit weltweiten epidemiologischen Forschungsergebnissen. Auch hier zeigte sich während des Beobachtungszeitraums eine deutliche Inzidenzzunahme von jährlich 4,8%. Für 1996 wird eine Inzidenz von 15 Erkrankten pro 100.000 Einwohner und Jahr angegeben. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 53 Jahren, wobei der Anteil der betroffenen Frauen leicht überwog [90].

Andere Bevölkerungsgruppen mit dunklerer Hautfarbe wie Asiaten oder Afrikaner haben ein sehr viel geringeres Risiko, an einem malignen Melanom zu erkranken. Bei einer äußerst niedrigen Inzidenz des Melanoms generell liegt jedoch zum Beispiel in Japan der relative Anteil der akrolentiginösen Melanome überdurchschnittlich hoch; ähnliche Beobachtungen werden auch bei der schwarzen Bevölkerung gemacht, hier macht es mit bis zu 80% die mit Abstand häufigste Art der ansonsten seltenen Melanome aus [76].

1.2 Ätiopathogenese

Der Ursprung der malignen Melanome sind die Melanozyten. Die pigmentbildenden Zellen sind Abkömmlinge der Neuralleiste, die sich während der Embryogenese in verschiedenen anatomischen Regionen ansiedeln. Die Basalzellschicht der Epidermis nimmt dabei den größten Anteil ein. Aus diesem Grund entsteht der weit überwiegende Teil der malignen Melanome in der Haut; seltener sind andere Lokalisationen melanozytärer Zellen wie Dermis, Schleimhäute, Leptomeningen, Uvea oder Retina des Auges sowie Cochlea oder Labyrinth des Innenohrs [35].

Extrakutane Primärtumoren sind schwerer nachweisbar und werden deswegen auch für einen Teil der okkulten Melanome verantwortlich gemacht. Angaben über die Häufigkeit der Diagnose von Metastasen bei unbekanntem Primärtumor schwanken zwischen 2,7 und 8,7%; etwa 5% aller malignen Melanome entstehen extrakutan [86,87].

Obwohl der ätiologische Einfluß des UV-Lichts auf die Entstehung kutaner maligner Melanome lange Zeit Gegenstand einer Kontroverse war, kann aufgrund von zahlreichen Untersuchungen davon ausgegangen werden, daß die UV-Strahlenexposition eine äußerst wichtige Rolle spielt [26,59,115,117]. Sowohl die Zunahme der Inzidenz in der weißen Bevölkerung in Abhängigkeit von der Nähe des Lebensraums vom Äquator, als auch die stark erhöhte Inzidenz in Gebieten mit hoher Sonneneinstrahlung unterstützen diese These [30]. In diesem Zusammenhang ist außerdem die familiäre Prädisposition, das heißt, die genetische Alteration von potentiellen Tumorsuppressorgenen wie p16 oder p53, sowie die individuelle Reparaturkapazität von licht- oder anderweitig induzierten DNA-Schädigungen von Bedeutung, die bei UV-Exposition die maligne Transformation der Melanozyten bahnen [115].

Ein erheblicher Mangel der Reparaturkapazität ist auch Ursache des erhöhten Risikos zur Melanombildung bei der genetisch bedingten Erkrankung Xeroderma pigmentosum [74].

Da UV-Licht nicht nur DNA-Schäden bewirkt, sondern auch gleichzeitig eine Immunsuppression, erfolgt ein Angriff auf die Physiologie der Haut auf zwei Ebenen. Abwehr- und Reparaturmechanismen sind dann nicht mehr ausreichend, um die lichtinduzierten Schäden zu verhindern beziehungsweise zu kompensieren [77].

Im Allgemeinen scheint weniger die kumulative als vielmehr die intermittierend hohe UV-Belastung ausschlaggebend zu sein, wobei der Sonnenbrand als Maximalvariante angesehen werden muß [26,115]. Entscheidenden Einfluß hat vor allem die Anzahl der Sonnenbrände in der Kindheit und Adoleszenz [59,74,115].

Es muß davon ausgegangen werden, daß dadurch unter anderem eine Aktivierung des melanozytären Systems mit Entwicklung von pigmentierten Nävi bewirkt wird, deren vermehrtes Auftreten gleichzeitig ein erhöhtes Risiko für ein malignes Melanom darstellt [30,59,74]. Sowohl eine große Anzahl gewöhnlicher melanozytärer Nävi als auch das sogenannte Nävus-Dysplasie-Syndrom stellen in diesem Zusammenhang prädisponierende Riskofaktoren dar [59,74].

Weiterhin werden auch einige andere konstitutionelle Charakteristika als prädisponierende Elemente bewertet. Sowohl rote oder blonde Haarfarbe, heller Hauttyp (insbesondere Typ I + II nach Fitzpatrick), Neigung zu Lentiginen, kongenitale Nävuszellnävi als auch blaue Augen werden mit einer vermehrten Neigung zur Bildung eines malignen Melanoms in Verbindung gebracht [12,25,59,63,66].

1.3 Klinisch-histologische Melanomtypen

Ende der 60er Jahre wurde erstmals durch Clark et al. aufgrund klinisch-histologischer Kriterien eine Einteilung des Melanoms in verschiedene Melanomtypen ausgearbeitet, die in den folgenden Jahren weiter differenziert wurde [15,108]. Heute bedient man sich einer Klassifikation in vier Subtypen, denen etwa 80% aller Melanome zugeordnet werden können: Das superfiziell spreitende Melanom, das noduläre Melanom, das Lentigo-maligna-Melanom und das akrolentiginöse Melanom [108]. Dennoch wird nach wie vor kontrovers diskutiert, ob es sich hierbei tatsächlich um biologische Unterschiede handelt oder eine Differenzierung in verschiedenen Wachstumsphasen vorliegt.

Übrig bleiben die Pigmentläsionen, die aufgrund besonderer histologischer Merkmale (epitheloidzellig, amelanotisch, desmoplastisch, spitzoid, nävoid) und / oder ihrer extrakutanen Lokalisation (z.B.Choroidea,Hirnhäute, Schleimhäute) nicht nach oben genanntem Schema beurteilt werden können und eine Sonderstellung einnehmen. Ihre Zusammenfassung erfolgt unter dem Begriff der „unclassifiable malignant melanomas“(UCM). [61,87,109].

Weiterhin läßt sich bei ca.5% der Patienten mit metastasierendem Melanom kein Primärtumor nachweisen, wobei Annahmen über die Genese des metastasierenden Malignoms von einer Regression des Primärtumors über die primäre Entstehung in Lymphknoten bis zu viszeralem Ursprung reicht [65]. Diese Erkrankungen bei unbekanntem Primarius werden auch als okkultes Melanom bezeichnet.

Der relative Anteil der einzelnen Melanomtypen im Vergleich zur Gesamtzahl wird nach den Daten des Zentralregisters Malignes Melanom für den Zeitraum 1983-1993 im Anschluß an die Überschrift in Klammern angegeben.Dabei gibt es eine Unterteilung in alte (AB) und neue Bundesländer (NB) [31].

Weiterhin sind die entsprechenden Ergebnisse einer epidemiologischen Studie der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (DÜ) beigefügt [90].

I. Superfiziell spreitendes malignes Melanom [SSM] (AB: 64.4%; NB:57.3%;DÜ:59,7%)

Das SSM ist der häufigste Typ. Charakterisch ist das eher langsame über einen Zeitraum von Monaten bis Jahren primär horizontale Wachstum, das erst in fortgeschrittenem Stadium in eine vertikale Wachstumsrichtung übergeht. Klinisch findet sich eine runde oder ovale Effloreszenz häufig mit scharfer polyzyklischer Begrenzung und mehreren Arealen unterschiedlicher Färbung, die von Brauntönen über schwarz bis zu rötlich und grauweiß im Bereich von Regressionszonen reichen kann [43,61,108].

II. Noduläres malignes Melanom [NM] (AB: 20.6%; NB: 28.8%;DÜ: 16,9%)

Das NM zeichnet sich durch eine kurze Anamnese und eine vorwiegend vertikale Wachstumsphase aus. Klinisch imponiert ein scharf begrenzter rot-schwarzer bis braun-schwarzer kalottenförmig bis polypöser Tumor. Die Oberfläche kann verrukös oder ulzeriert sein [43,108].

III. Lentigo-maligna-Melanom [LMM] (AB: 7.8%; NB: 8.2%; DÜ:4,1%)

Es handelt sich hierbei um ein Melanom, das sich mit invasivem vertikalem Wachstum auf einer meist langjährig bestehenden Lentigo maligna im Sinne einer Präkanzerose entwickelt. Betroffen sind überwiegend ältere Patienten mit aktinisch geschädigter Haut. Auf einer braunen bis braun-schwarzen makulösen Pigmentläsion entsteht ein ebenfalls pigmentierter oder auch amelanotischer papulöser Anteil oder Ulzeration [43,61,108].

IV. *Akrolentiginöses malignes Melanom [ALM] (AB: 3.8%; NB: 3.8%;DÜ: 2,8%)*

Das ALM als eigenständige Entität wird zum Teil kontrovers diskutiert. Der Begriff des akrolentiginösen Melanoms umfasst alle Melanome akraler Lokalisation, wie Handteller und Fußsohle, Finger und Zehen, hier insbesondere auch Sitz unter dem Nagel, am äußeren Genitale sowie an der Schleimhaut, die charakteristischerweise ein primär lentiginöses Wachstum zeigen. Es treten sowohl besondere histologische Erscheinungsformen auf als auch akral lokalisierte NM und SSM. Insbesondere Asiaten und die schwarze Bevölkerung sind von diesem Subtyp betroffen. Die äußerst schlechte Prognose läßt sich auf die umfassende Differentialdiagnose und daraus resultierende verzögerte Therapie zurückführen [18,24,27,76].

1.4 TNM-Klassifikation und Klinische Stadieneinteilung

Tumordicke und Metastasierungsgrad sind Grundlage der TNM-Klassifikation, deren Einteilung statistische Prognosen zulässt.

Nachfolgend wird die TNM-Klassifikation aus der Zusammenarbeit des American Joint Committee of Cancer (AJC) und der Union Internationale Contrea Cancer (UICC) aufgeführt. Diese neueste Überarbeitung von 1992 gilt als Basis für Therapie und Prognose [110].

TNM-Klassifikation des Melanoms

<u>pT</u>	<u>Primärtumor</u>
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	kein Primärtumor
pTis	Melanoma in situ (Clark-Level I): atypische Melanozyten-hyperplasie, schwere Melanozytendysplasie, keine invasive maligne Läsion
pT1	Tumor nicht dicker als 0,75 mm und mit Infiltration des Stratum papillare (Clark-Level II)
pT2	Tumor hat eine Dicke von mehr als 0,75 mm, aber nicht mehr als 1,5 mm und/oder infiltriert bis zur Grenze zwischen Stratum papillare und Stratum reticulare (Clark.Level III)
pT3	Tumor hat eine Dicke von mehr als 1,5 mm, aber nicht mehr als 4,0 mm und/oder infiltriert das Stratum reticulare (Clark-Level IV)
pT3a	Tumordicke mehr als 1,5 mm, aber nicht mehr als 3,0 mm
pT3b	Tumordicke mehr als 3,0 mm, aber nicht mehr als 4,0 mm
pT4	Tumor hat eine Dicke von mehr als 4,0 mm und/oder infiltriert die Subkutis (Clark-Level V) und/oder Satellit(en) innerhalb 2cm vom Primärtumor
PT4a	Tumordicke mehr als 4,0 mm und/oder Infiltration der Subkutis (Clark-Level V)
pT4b	Satellit(en) innerhalb 2 cm vom Primärtumor

⇒ Bei Diskrepanzen zwischen Tumordicke und Clark-Level richtet sich die pT-Kategorie jeweils nach dem ungünstigeren Befund.

<u>N</u>	<u>Regionäre Lymphknoten</u>
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung in irgendeinem regionären Lymphknoten
N2	Metastase(n) mehr als 3 cm in größter Ausdehnung in irgendeinem regionären Lymphknoten und / oder In-transit-Metastase(n)
N2a	Metastase(n) mehr als 3 cm in größter Ausdehnung
N2b	In-transit-Metastase(n)
N2c	Metastase(n) mehr als 3 cm in größter Ausdehnung und In-Transit-Metastasen

⇒ In-transit-Metastasen sind Metastasen der Haut oder Subkutis, die mehr als 2 cm entfernt, aber nicht jenseits der regionalen Lymphknoten liegen.

<u>M</u>	<u>Fernmetastasen</u>
MX	das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1(a)	Befall von Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten
M1(b)	Viszerale Metastasen

Stadieneinteilung (UICC 1992)

<u>Stadium</u>	<u>pT</u>	<u>N</u>	<u>M</u>
Stadium I	pT1, pT2	N0	M0
Stadium II	pT3	N0	M0
Stadium III	pT4	N0	M0
	jedes pT	N1,N2	M0
Stadium IV	jedes pT	jedes N	M1

Stadieneinteilung nach den Empfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

<u>Stadium</u>	<u>pT</u>	<u>N</u>	<u>M</u>	<u>10-J-ÜLR</u>
Stadium Ia	<i>pT1 ($\leq 0,75$ mm)</i>	N0	M0	97%
Stadium Ib	<i>pT2 (0,76-1,5 mm)</i>	N0	M0	90%
Stadium IIa	<i>pT3 (1,51-4,0 mm)</i>	N0	M0	67%
Stadium IIb	<i>pT4 ($> 4,0$ mm)</i>	N0	M0	43%
Stadium IIIa	<i>pTa,pTb*</i>	N0	M0	28%
Stadium IIIb	<i>jedes pT</i>	N1, N2	M0	19%
StadiumIV	<i>jedes pT</i>	jedes N	M1	3%

*Satelliten-Metastasen werden als pTa und In-Transit-Metastasen als pTb bezeichnet

Differenzen zwischen Stadieneinteilung nach UICC (1992) und Stadieneinteilung nach den Empfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft sind kursiv gedruckt.

1.5 Metastasierung / Prognose

Das Risiko der Metastasierung und damit verbunden die Prognose der Erkrankung ist in großem Maße abhängig von der lokalen Tumorausbreitung, wobei weniger das horizontale Wachstum, sondern vielmehr die Tumordicke nach Breslow als wichtigster prognostischer Parameter angesehen wird [10,38,75,90]. Der Invasionslevel nach Clark erlangt im Rahmen der ergänzenden Differenzierung Bedeutung [10,90]. Die von der UICC ausgearbeitete TNM-Klassifikation basiert auf diesen Ergebnissen, räumt jedoch dem Invasionslevel nach Clark einen höheren Stellenwert als den der ergänzenden Funktion ein; das Staging des Tumors richtet sich nach dem jeweils ungünstigeren Befund [35,110].

Zahlreiche Untersuchungen wurden zur Eruiierung weiterer prognostischer Faktoren durchgeführt: Die Überlebensrate nichtmetastasierter Patienten im Stadium I oder II der Erkrankung scheint außerdem abhängig zu sein von der Lokalisation des Primärtumors; eine schlechtere Prognose wird bei den sogenannten TANS-Regionen vermutet (**T**horax, **A**pper **A**rm, **N**eck and **S**calp), Extremitäten und unterer Rumpf werden mit deutlich besseren Überlebensraten in Verbindung gebracht [32,46,90,95]. Der Stellenwert von Ulzeration und inflammatorischer Veränderung des Primärtumors, sowie dessen Histopathologie als auch Alter und Geschlecht des Patienten (Frauen haben im allgemeinen eine bessere Prognose als Männer) werden kontrovers diskutiert [16,46,54,75,90,95].

Für weiter fortgeschrittene Erkrankungen sind zusätzlich in Stadium III das Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung, das heißt insbesondere die Anzahl der befallenen Lymphknoten, und in Stadium IV die Anzahl der Fernmetastasen, beziehungsweise deren Lokalisation bedeutend. Viszerale Metastasen sind in diesem Zusammenhang mit deutlich geringeren Überlebensraten vergesellschaftet als Fernmetastasen in Lymphknoten, Haut oder Subkutis [8,46,52]. Allerdings scheint auch die pulmonale Metastasierung

eine günstigere Prognose zu haben als andere viszerale Metastasen, wie zum Beispiel Hirnfiliae [16].

Nach einer Untersuchung (1992) von A.C. Häffner et al. über die Prognose des primären und metastasierenden Melanoms liegt die 10-Jahres-Überlebensrate für Stadium I (nach der klinischen Stadieneinteilung der ADO und DDG) zwischen 90 und 97%, für Stadium II noch bei 43-67%, für Stadium III nur noch bei 19-28% und Stadium IV bei 3%.

Deutlich wird hierbei unter anderem das starke Gefälle in der Prognose zwischen primärem und metastasiertem Melanom, sowie regionaler Metastasierung und Fernmetastasierung [39,83].

1.6 Therapeutische Maßnahmen

Therapie der Wahl des Primärtumors bei malignem Melanom ist nach wie vor die chirurgische Exzision im Gesunden.

Im Laufe der 90er Jahre hat sich als Resultat diverser Studien ein Trend zu geringeren Sicherheitsabständen abgezeichnet, das heißt, die bisher für notwendig befundenen radikalen Exzisionen von 4-5 cm zu jeder Seite wurden zugunsten von 1-3 cm Abständen verlassen. Bereits 1988 demonstrierten Veronesi et al. in einer groß angelegten Studie, daß größere Sicherheitsabstände nicht mit signifikanten Prognoseverbesserungen in Verbindung gebracht werden konnten. [40,50,81,111,113]. Anhaltspunkt für das Ausmaß der Resektion ist der Risikoparameter des Tumors, die Tumordicke nach Breslow [7,50,53]. International gültige Empfehlungen existieren nicht, die Empfehlung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft legt nahe, Melanome in situ mit 0,5 cm, primäre Melanome mit einer Tumordicke ≤ 1 mm mit 1 cm, $> 1 \leq 4$ mm mit 2 cm und > 4 mm mit 3 cm Sicherheitsabstand zu operieren [62].

Bis heute gibt es kein Standardverfahren der adjuvanten operativen, strahlen- und chemotherapeutischen oder immunologischen Behandlung, mit dem die Überlebensdauer oder die Überlebensrate signifikant verbessert werden konnte.

Die ehemals kontrovers diskutierte elektive Lymphknotendissektion hat nunmehr an Bedeutung verloren, da sie keinen Vorteil im Vergleich zu einer späteren therapeutischen Intervention erkennen läßt [57,73,104,112].

Auch die regionale Extremitätenperfusion und Studien adjuvanter Strahlentherapie blieben diesbezüglich ohne wesentliche Erfolge [4,68,96].

Ähnlich entmutigende Ergebnisse lieferten randomisierte Studien über systemische adjuvante Behandlungen; der Vergleich verschiedener Behandlungsprotokolle von Mono- und Polychemotherapien mit oder ohne Immunmodulation ließ keine signifikanten Behandlungsvorteile erkennen [56]. Die derzeitige Forschung befasst sich zunehmend mit der Effektivität von

Immuntherapien, wobei Versuche mit Tumorstoffen und mit Zytokinen zu nennen sind [41,55,80,81].

Die Zehnjahresüberlebensrate im Stadium der Fernmetastasierung liegt etwa bei 3%, bei einer mittleren Überlebenszeit von 5-7 Monaten [39]. Obwohl eine große Vielfalt an therapeutischen Strategien entwickelt und getestet wurde, existiert bis heute kein Therapieschema, das die mittlere Überlebensrate der Erkrankten signifikant verbessert hätte [67]. Die palliative Therapie des metastasierten malignen Melanoms besteht zum einen in der lokalen Reduktion der Tumormasse mittels chirurgischer und strahlentherapeutischer Behandlung, zum anderen in der systemischen Behandlung mit Chemo- und Chemoimmuntherapien, es handelt sich vorwiegend um Kombinationen von lokalen und systemischen Therapien [34].

Durch chirurgische Eingriffe werden entweder erhebliche Verringerungen des Tumorumfanges oder sogar Tumorfreiheit erreicht; bevorzugte Objekte chirurgischer Interventionen sind Hautfernmetastasen, Lymphknotenfernmetastasen und solitäre Lungen-, sowie Leber- und Hirnmetastasen [50,82,94,120].

Auch die Strahlentherapie hat ihren festen Platz im Indikationsspektrum der palliativen Behandlungsmodalitäten des metastasierten Melanoms; vorwiegend handelt es sich um die Therapie ossärer und zerebraler Metastasen, sowie Lymphknoten- und Hautmetastasen und non in sano operabler Metastasen [57,109].

Über das Ausmaß der Wirksamkeit von palliativen systemischen Therapien wie Mono- oder Polychemotherapien und deren Kombination mit Zytokinen besteht noch weitgehend Uneinigkeit. Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen reichen weit auseinander; über rezidivfreie Intervalle, Überlebens- und Ansprechraten existieren unterschiedliche Angaben. Tendenziell ist davon auszugehen, daß zunehmend Kombinationstherapien verabreicht werden, sowohl in Form von reinen Chemotherapien als auch vor allem im Sinne einer Chemoimmuntherapie [23,44,67]. Möglicherweise höhere Ansprechraten gehen jedoch gleichzeitig mit einer stärkeren Komplikationsrate einher, so daß

zwischen der drastischen Einschränkung der Lebensqualität und eventuellen Lebensverlängerungen sorgfältig abzuwägen ist [23,101].

Eine Standardtherapie existiert zur Zeit nicht [37]. Häufig angewandtes Zytostatikum ist DTIC mit einer Ansprechrate von nur 14-33%, sowie Temodal als hirnschrankengängiges DTIC-Derivat. Wirkstoffe mit ähnlicher Ansprechrate sind Nitrosoureaderivate, Carmustine (BCNU) und Lomustine (CCNU), sowie Vinkaalkaloide, Vindesine und Vincristine, als auch Platinderivate wie Cisplatin [1,3,36,47].

Im Bereich der Chemoimmuntherapie haben sich die Zytokine Interferon α und Interleukin 2 bewährt [67].

Fakt ist, daß bisher nur ein sehr geringer Teil des Patientenguts tatsächlich Nutzen aus einer systemischen Therapie zieht. Antwort auf Fragen über das äußerst individuelle Ansprechen auf Zytostatika und Zytokine sucht man in der Biologie der Tumoren [102].

1.7 Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Dissertation lag in der Untersuchung der Epidemiologie und des Verlaufs metastasierter maligner Melanome. Dazu wurden die Daten der Patienten mit malignem Melanom im Einzugsbereich der Universitätshautklinik Düsseldorf erhoben, deren Erstmetastasierung im Zeitraum 1990-1998 lag.

Besonderes Interesse galt hierbei insbesondere den Metastasierungsmustern, sowie den damit verbundenen Zeitverläufen der Erkrankung.

Sowohl die weltweit beschriebenen prognostischen Parameter des Primärtumors wie Tumordicke nach Breslow, Clark Level und klinisch-histologischer Melanomtyp, als auch die epidemiologischen Daten wie Alter und Geschlecht des Patienten und die Metastasierungsparameter sollten in ihrer Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung geprüft werden. Bezüglich der Metastasierung legten wir besonderes Augenmerk auf die Untersuchung der Art der Erstmetastasierung und den Zeitraum des metastasenfreien Intervalls.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Gedanken, die prognostische Relevanz der Primärtumor- und Metastasierungsparameter für dieses Patientengut zu evaluieren und mit der einschlägigen internationalen Literatur zu vergleichen, um eine adäquate Nachsorge und Therapie der betroffenen Patienten gewährleisten zu können.

2. Material und Methoden

Grundlage der Untersuchung waren Daten von Patienten, bei denen im Zeitraum vom 01.01.1990 bis 31.12.1998 die Metastasierung eines malignen Melanoms diagnostiziert wurde und deren Behandlung und Therapie an der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erfolgte. Es handelt sich insgesamt um eine Anzahl von 202 Patienten.

Der überwiegende Anteil des Patientenguts befand sich bereits seit der Diagnose des Ersttumors zur Beobachtung in der ambulanten Nachsorge der Hautklinik, teilweise wurden jedoch auch die Diagnose des malignen Melanoms und die der bereits erfolgten Metastasierung gleichzeitig gestellt. Außerdem sind einige Patienten eingeschlossen, deren Primärtumordiagnose extern gestellt wurde und die im Rahmen der Metastasierung zur weiterführenden Therapie an die Hautklinik angebunden wurden.

Durch die in 3-6 monatigen Intervallen regelmäßig durchgeführte ambulante Nachsorge wird durch klinische Anamnese und Untersuchung sowie bildgebende Verfahren eine engmaschige Kontrolle der Patienten mit Tumordiagnose gewährleistet sowie eine fundierte Datenlage geschaffen.

Zur Vervollständigung der Informationen über die Krankengeschichte von Patienten, die die ambulante Nachsorge in der Hautklinik nicht wahrnahmen, wurden im folgenden die entsprechenden Hausärzte und Hautärzte angeschrieben. Weiterhin wurden Daten über den Verbleib von Patienten durch die zuständigen Meldebehörden ergänzt. Durch die große Bereitschaft zur Kooperation der genannten Ärzte und amtlichen Behörden konnte die fehlenden Daten nahezu komplettiert werden.

Die Datenbank wurde unter Anwendung des Programms Microsoft Access eingerichtet, statistische Berechnungen wurden in den Programmen Excel und SPSS-Windows durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1.1 Häufigkeit

Die vorliegende Untersuchung basiert auf Daten der Patienten der Hautklinik Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, bei denen innerhalb des Zeitraums vom 01.01.1990 bis 31.12.1998 die Metastasierung eines malignen Melanoms diagnostiziert wurde. Es handelte sich um ein Kollektiv von 202 Patienten, deren Daten erhoben und statistisch ausgewertet wurden.

Durchschnittlich wurden jährlich 22 Diagnosen der Erstmetastasierung gestellt; dabei zeigte sich im Jahr 1990 mit der Anzahl von 14 Patienten ein Minimum und im Jahr 1997 mit der Anzahl von 31 Patienten ein Maximum.

Insgesamt ließ sich über den Beobachtungszeitraum eine steigende Tendenz beobachten. Vom Beginn des Beobachtungsintervalls bis zum Ende wuchs die Anzahl der Neuzugänge von 14 im Jahr 1990 auf 25 im Jahr 1998. Das bedeutete eine Zunahme um 78,57% des Ausgangswertes und eine mittlere jährliche Zuwachsrate von 8,73%.

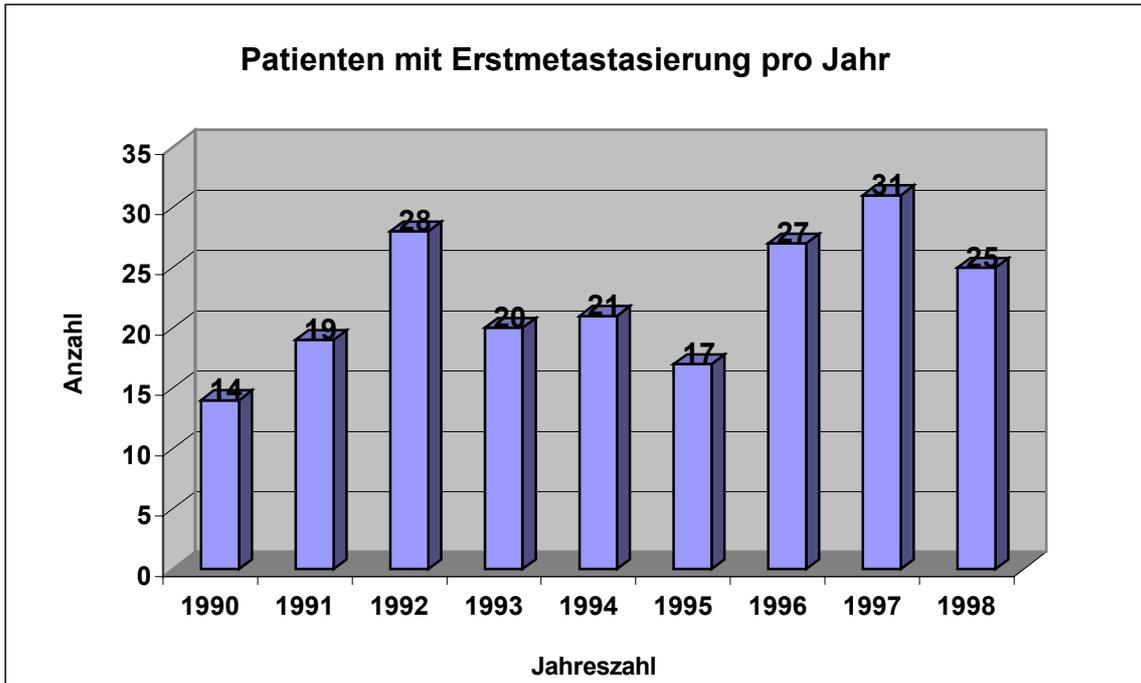


Abb.1: Anzahl der Patienten mit Erstmetastasierung pro Jahr innerhalb des Beobachtungszeitraums 01.01.1990 bis 31.12.1998 bei einer Gesamtzahl von (n = 202)

3.1.2 Geschlechtsverteilung

Das untersuchte Patientenkollektiv spiegelte ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis wider, Männer und Frauen waren im Verhältnis 1.04: 1.0 annähernd zu gleichen Teilen vertreten. Von den insgesamt 202 Patienten waren 103 Männer (50,99%) und 99 Frauen (49,01%).

Mit Ausnahme des Jahres 1992, in dem die Verteilung Männer : Frauen bei 2,11 : 1 lag, schwankte das Verhältnis gering, wobei jedoch nicht immer die Männer sondern auch teilweise die Frauen leicht überwogen.

Die Anzahl der Frauen mit Erstmetastasierung stieg während des Beobachtungszeitraums von 6 Fällen im Jahr 1990 auf 15 Fälle im Jahr 1998 an. Ähnliche Tendenz zeigte sich auch bei den Männern, deren Anzahl im Jahr 1990 bei 8 lag und gegen Ende des Intervalls, 1996 und 1997, mit 15 und 16 Patienten deutliche Zunahme demonstrierte.

Untenstehende Abbildung 2 stellt diese Ergebnisse zur Verdeutlichung graphisch dar.

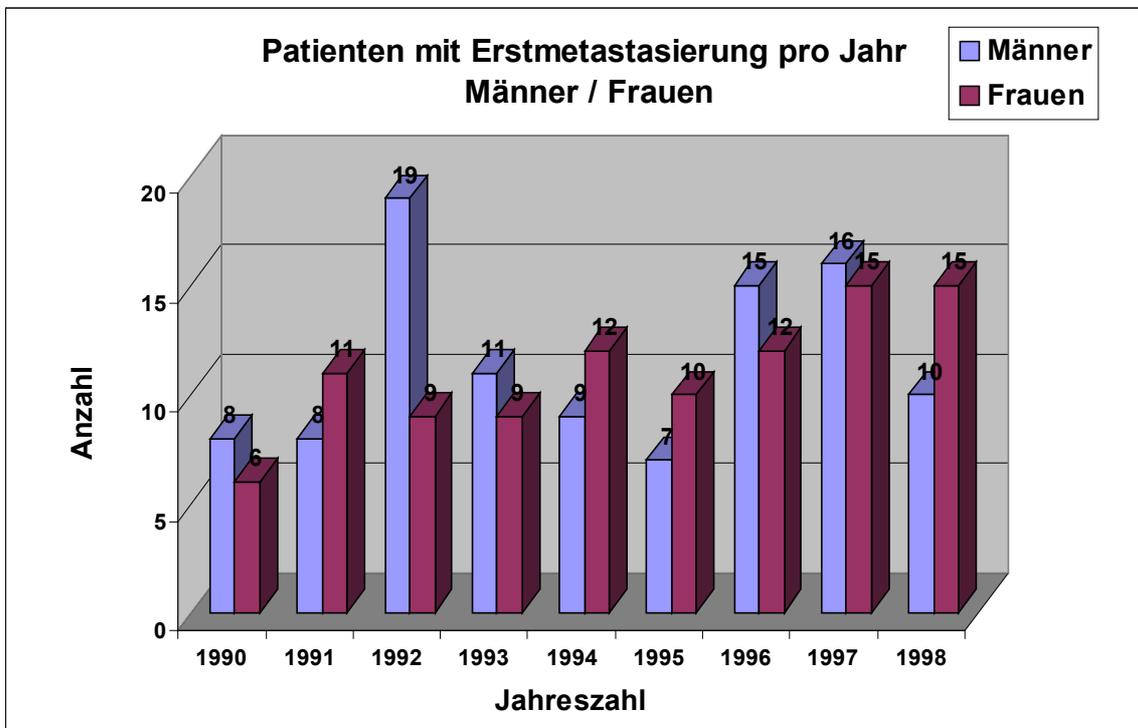


Abb.2: Anzahl der Patienten mit Erstmetastasierung pro Jahr unter Berücksichtigung des Geschlechts (Männer n = 103, Frauen n = 99)

3.1.3 Altersverteilung bei Primärtumordiagnose

Die graphische Darstellung der Altersverteilung des Patientenkollektivs bei Erstdiagnose des malignen Melanoms zeigte eine leicht zu höherem Alter verschobene Normalverteilung der Werte (siehe auch Abb.3). Ein deutlicher Häufigkeitsgipfel war mit 24,74% im Intervall 50-59 Jahre sowie mit 25,79% im sich anschließenden Intervall 60-69 Jahre zu verzeichnen. Insgesamt gehörte die Hälfte der Patienten zur Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahren.

Ausgehend vom jungen Erwachsenenalter nahm die Häufigkeit der Erstmetastasierung bis zur Altersgruppe 60-69 Jahre stetig zu, um dann in höheren Altersgruppen wieder zu sinken. Der jüngste Patient war bei Primärtumordiagnose 18 Jahre alt und 9 Patienten hatten ein Alter zwischen 80-89 Jahren, von ihnen waren 3 männlich und 6 weiblich.

Ausgeschlossen aus dieser Darstellung wurden 12 Patienten (4 Männer und 8 Frauen) bei unbekanntem Primärtumor, deren Melanomdiagnose nur rückwirkend durch die Metastasen gestellt werden konnte. Demnach belief sich die Gesamtzahl der Patienten bei dieser Graphik auf 190 Fälle.

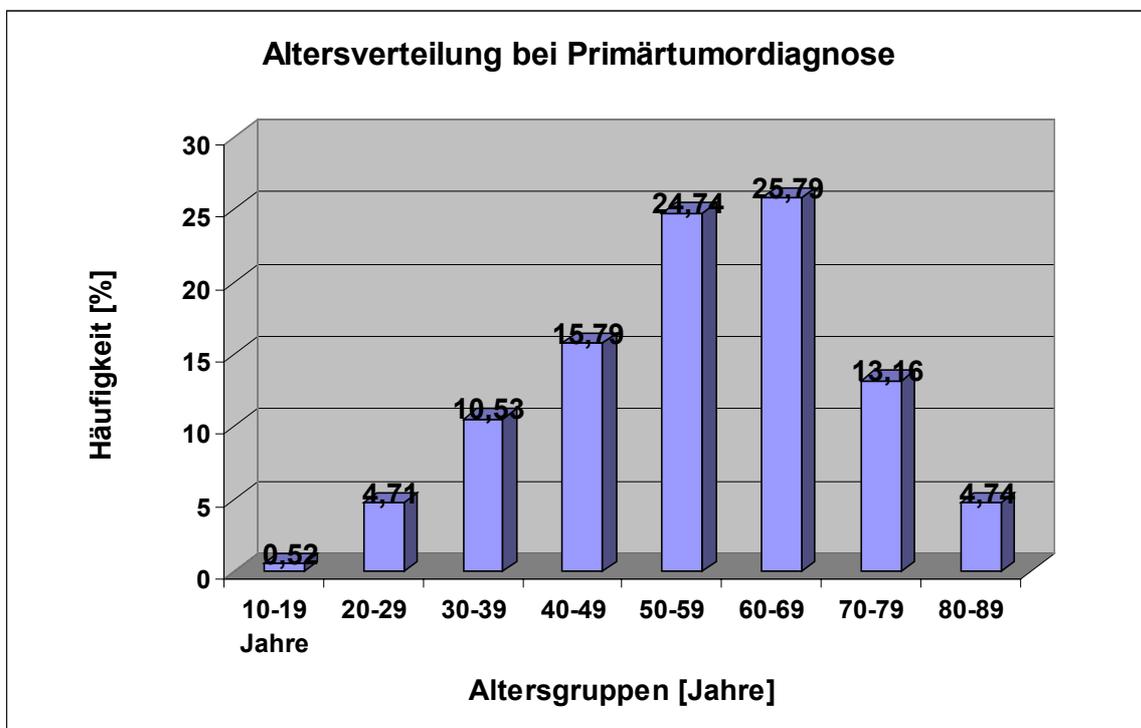


Abb.3: Prozentuale Altersverteilung bei Primärtumordiagnose (n = 190)

Die Gegenüberstellung der Altersverteilungen unter Berücksichtigung des Geschlechts (siehe auch Abb.4) zeigte, daß Männer durchschnittlich in höherem Lebensalter als Frauen erkrankten.

Das mittlere Alter bei Primärtumordiagnose lag insgesamt bei 55,48 Jahren, Männer waren mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 56,61 Jahren etwas älter, Frauen mit einem entsprechenden Wert von 54,26 Jahren jünger.

Der Altersgipfel fand sich jedoch bei den Männern deutlich akzentuiert in der 6. Lebensdekade, bei den Frauen in der 7. Lebensdekade.

Nach der Berechnung durch den Mann-Whitney-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede des Alters bei Erstdiagnose zwischen den Geschlechtern ($P = 0,319$). Es zeigte sich nur ein gering unterschiedlicher Medianwert, der bei den Frauen etwas niedriger lag als bei den Männern. Deutlich sichtbar war eine stärkere Streuung der Frauen zu jüngeren Lebensaltern. Das heißt, es gab einige wenige Frauen, die sehr jung an einem Melanom erkrankten.

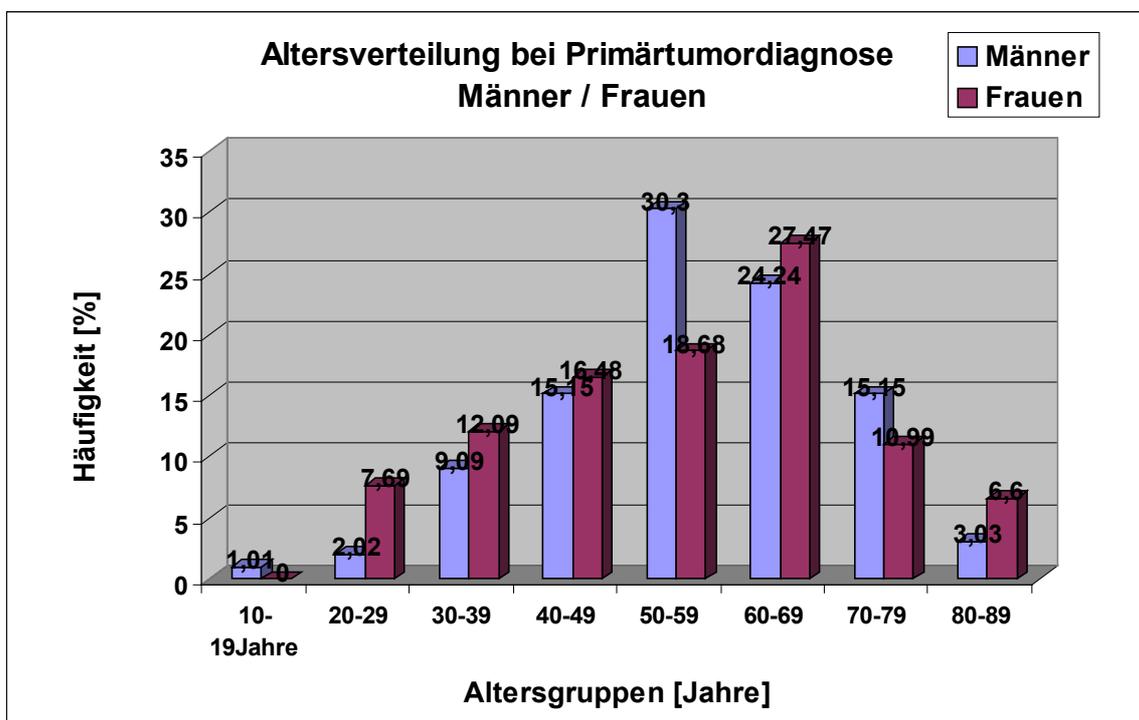


Abb.4: Prozentuale Altersverteilung bei Primärtumordiagnose unter Berücksichtigung des Geschlechts (Männer n = 99, Frauen n = 91)

3.1.4 Altersverteilung bei Primärtumordiagnose und Erstmetastasierung im Vergleich

Bei der Gegenüberstellung der Altersverteilungen bei Primärtumordiagnose und Erstmetastasierung (siehe auch Abb.5) zeigte sich bei unserem Patientengut in der Altersgruppe 50-59 Jahre im Vergleich zu jüngeren Altersgruppen erstmalig ein Überwiegen der Diagnose von Metastasen gegenüber der Primärtumordiagnose. Diese Beobachtung setzte sich auch in den beiden folgenden Altersgruppen 60-69 und 70-79 Jahre fort. Es ließ sich demnach eine leichte Rechtsverschiebung der Altersverteilung der Primärtumordiagnose zu höheren Lebensaltern bei Erstmetastasierung feststellen.

Das Durchschnittsalter bei Erstmetastasierung lag insgesamt bei 57,69 Jahren, parallel zur Primärtumordiagnose befand sich der Mittelwert der Frauen mit 56,87 Jahren etwas darunter, der der Männer mit 58,48 Jahren darüber.

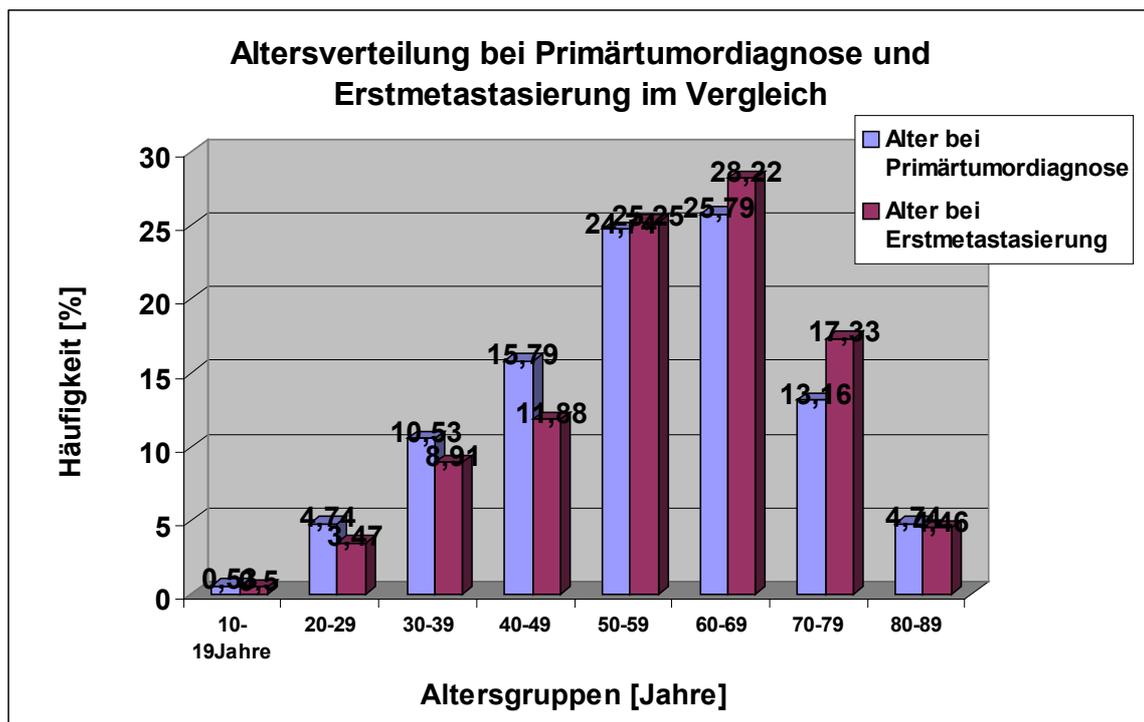


Abb.5: Prozentuale Altersverteilung bei Primärtumordiagnose und Erstmetastasierung im Vergleich

3.2.1 Klinisch-histologischer Melanomtyp

Bei 173 der 202 Primärtumoren war eine klinisch-histologische Diagnose des Melanomtyps möglich, bei 17 Tumoren konnte eine derartige Diagnose nicht gestellt werden oder extern erhobene Daten nicht in Erfahrung gebracht werden. Sie wurden in der Gruppe Sonstige zusammengefasst. Zur Gewährleistung einer lückenlosen Darstellung wurden auch die insgesamt 12 okkulten Melanome mit aufgeführt, deren Diagnose allein aufgrund der erfolgten Metastasierung gestellt werden konnte. Sie wurden hier als CUP (Cancer of unknown primary) bezeichnet und stellten 5,94% der Gesamtmenge.

154 der insgesamt 190 diagnostizierten Primärtumoren, das heißt 81% der Melanome, fanden ihre Zugehörigkeit zu einem der 4 klassischen Melanomtypen (NM, SSM, ALM, LMM), wobei jedoch bei dem untersuchten Patientenkollektiv kein Primärtumor aus der Gruppe der Lentigo maligna Melanome gefunden wurde.

Abbildung 6 zeigt eine Übersicht:

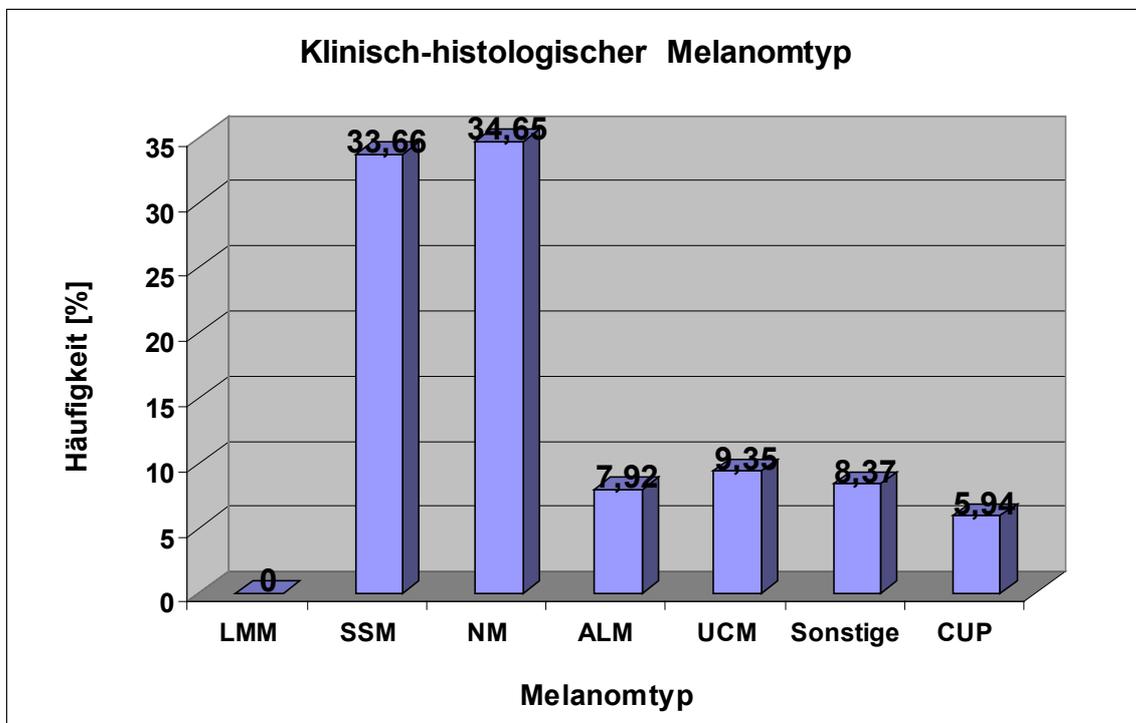


Abb.6: Relative Häufigkeit der klinisch-histologischen Melanomtypen (n = 202)

Die relative Häufigkeit der einzelnen klinisch-histologischen Melanomtypen der Primärtumoren bezogen auf alle Erkrankungsfälle (n = 202 Patienten) zeigte mit 33,66% superfiziell spreitenden Melanomen und 34,65% nodulären Melanomen ausgeprägte Schwerpunkte in diesen Kategorien. Weniger häufig, aber deutlich vertreten, war auch das akrolentiginöse Melanom mit 7,92%.

Als UCM wurden Melanome eingestuft, die nicht den klassischen 4 Melanomtypen sondern den weniger häufigen Sonderformen wie amelanotische, desmoplastische, epitheloidzellige, nävoide und spitzoide Melanome zugeordnet wurden. Diese Gruppe stellte einen relativen Anteil von 9,35%.

Sowohl das SSM als auch das NM war bei Männern häufiger:

SSM : 38,83% der Männer gegenüber nur 28,28% der Frauen, NM: 39,8% der Männer gegenüber nur 29,29 % der Frauen.

Stattdessen waren die Subtypen ALM, UCM, CUP und Sonstige beim weiblichen Geschlecht häufiger repräsentiert.

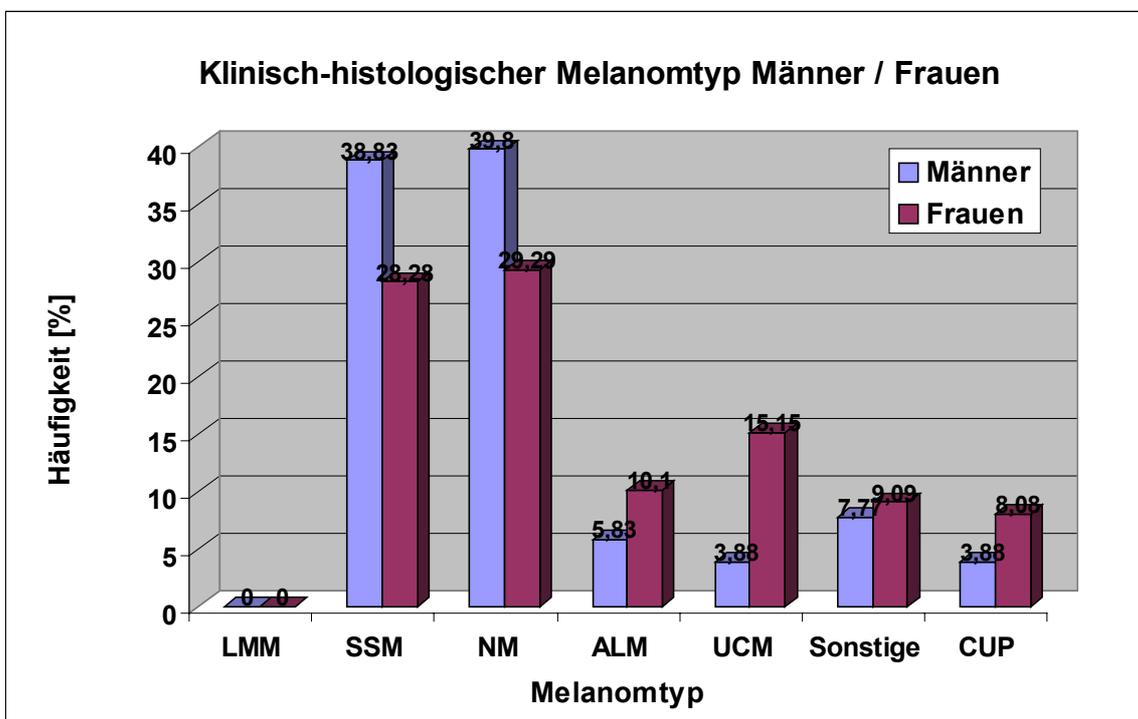


Abb.7: Relative Häufigkeit der klinisch-histologischen Melanomtypen unter Berücksichtigung des Geschlechts (n = 202)

Nach der Berechnung durch den Chi-Quadrat-Test ergaben sich mit $P = 0,011$ signifikante Unterschiede in der Verteilung der klinisch-histologischen Melanomtypen in Hinblick auf das Geschlecht.

3.2.2 Tumordicke nach Breslow

Die Tumordicke nach Breslow konnte bei 177 von 202 Patienten genau angegeben werden. Ein Teil der fehlenden Parameter erklärte sich aus den 12 Patienten mit CUP-Erkrankung, deren Primarius nicht eruiert werden konnte. Bei 13 Patienten war eine Bestimmung der Tumordicke aufgrund technischer Schwierigkeiten (tangential geschnittener Biopsien oder Kürrettagematerial) nicht möglich oder die extern erhobenen Daten nicht in Erfahrung zu bringen.

Die durchschnittliche Tumordicke nach Breslow berechnete sich mit 3,46 mm, Frauen lagen mit einem Mittelwert von 3,56 mm über dem Gesamtdurchschnitt, Männer mit 3,37 mm darunter. Der „dickste“ Tumor hatte eine Tumordicke nach Breslow von 35,0 mm, das „dünnste“ Melanom des Patientenkollektivs wurde mit 0,25 mm gemessen.

Die Einteilung der ermittelten Werte erfolgte durch eine Zuordnung in die 4 Tumordickenklassen (pT 1 – pT 4).

pT 1	< 0,75 mm
pT 2	0,76 – 1,5 mm
pT 3	1,51 – 4,0 mm
pT 4	> 4,0 mm

Am häufigsten waren Melanome der Tumordickenklasse pT 3 mit 40,86%, damit wurden 73 Patienten dieser Kategorie zugeordnet. Mit einem Anteil von 7,91% entsprechend 14 Patienten waren die dünnen Tumoren (pT 1) selten. Die Tumordickenklassen pT 2 und 4 waren mit 25,99% und 24,86% zu fast identischen Anteilen vertreten.

Während Frauen jeweils häufiger als Männer Melanome der Tumordickenklassen pT 1, pT 2 und pT 3 hatten, bestanden bei Männern auffallend häufig Melanome der pT 4 Gruppe, den sogenannten „high-risk“ Tumoren. 27,96 % Melanome der Männer gegenüber 21,43% der Melanome der Frauen wurden den „dicken“ Tumoren zugerechnet. Insgesamt fanden sich 44 der Melanome (24,86%) in der höchsten Tumordickenklasse.

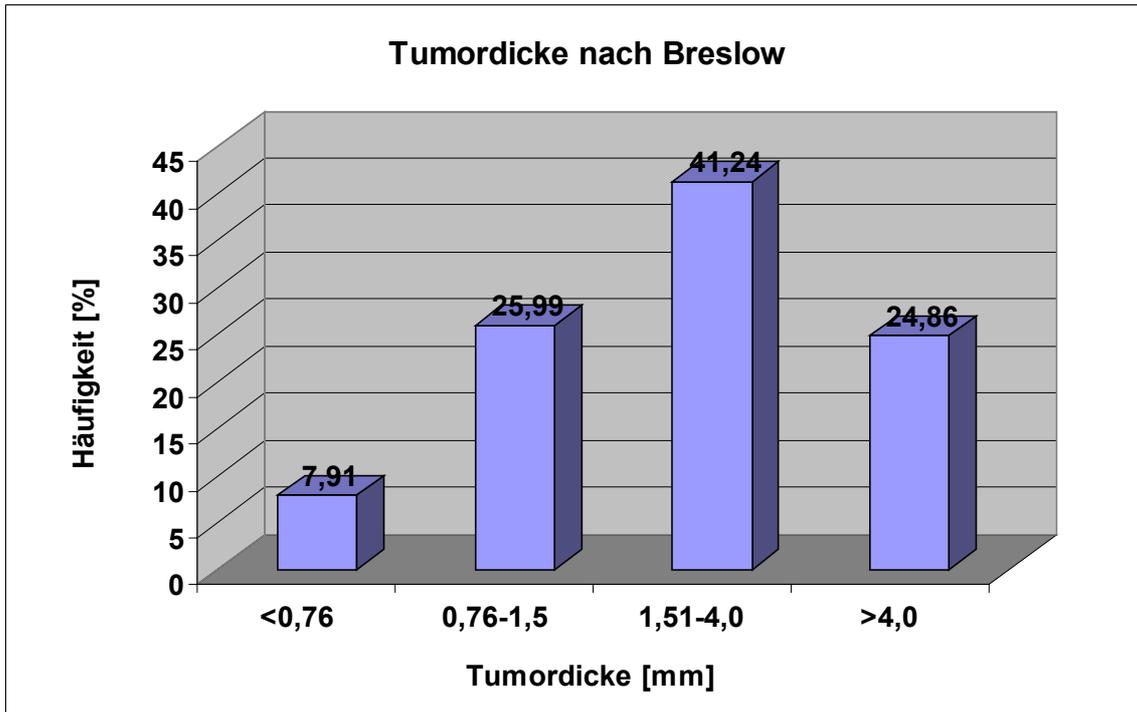


Abb.8: Relative Häufigkeit der Tumordicke nach Breslow (n = 177)

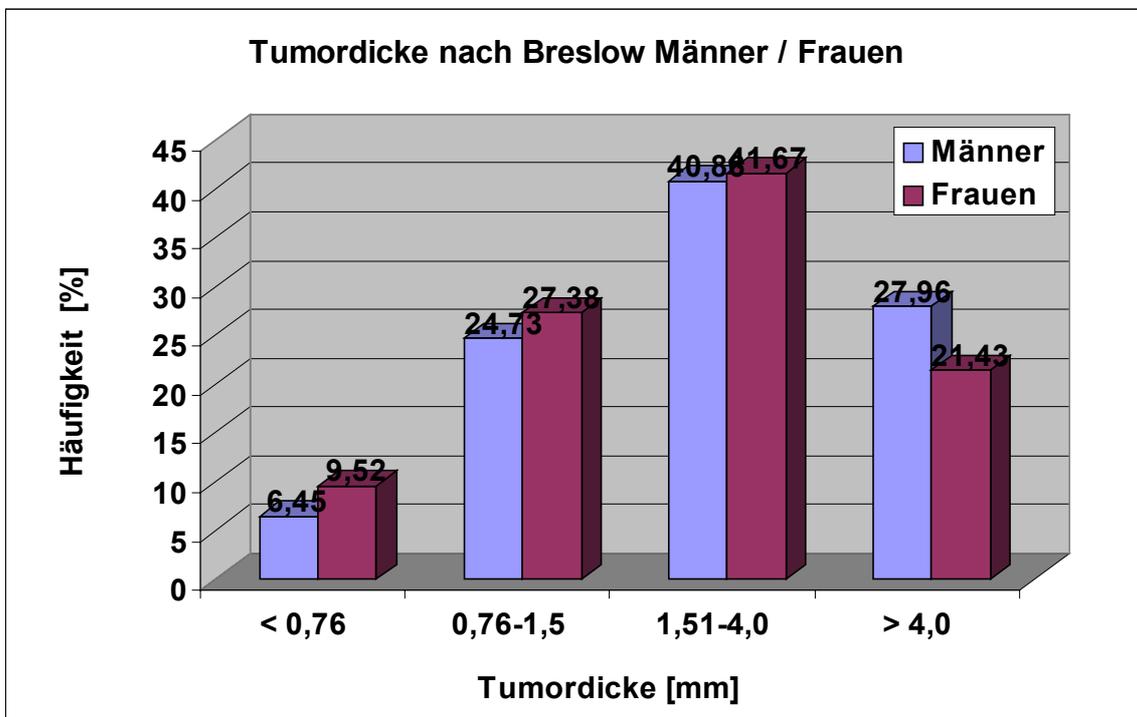


Abb.9: Relative Häufigkeit der Tumordicke nach Breslow unter Berücksichtigung des Geschlechts (Männer n = 93, Frauen n = 84)

Nach Berechnung durch den Mann-Whitney-Test ergaben sich mit $P = 0,428$ keine signifikanten Unterschiede der Geschlechter in Hinblick auf die Tumordicke. Es zeigte sich jedoch bei einem nur geringfügigen Unterschied der Medianwerte, daß bei den männlichen Patienten einige wenige sehr „dicke“ Tumoren vorlagen. Dieses Phänomen bestätigt sich auch mit dem Überwiegen der Männer in der Gruppe der „high-risk“- Tumoren, deutlich ersichtlich in Abbildung 9.

3.2.2a Mittlere Tumordicke nach Alter

Untersucht wurde hier die durchschnittliche Tumordicke nach Breslow der Patienten verschiedener Altersgruppen. Es bestand die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Tumordicke ihrer Primärtumoren besteht. Nicht in die Berechnung mit einbezogen wurden die 12 Patienten mit CUP-Tumor, 13 Patienten, deren Tumordicke nicht vorlag und ein Patient, der alleiniger Vertreter der Altersgruppe 10-19 Jahre war und demnach kein Mittelwert gebildet werden konnte. Es bestand ein $n = 176$ Patienten.

Abbildung 10 zeigt eine Darstellung der mittleren Tumordicken nach Breslow bei Patienten, die zu mehreren Altersgruppen zusammengefasst wurden.

Die durchschnittlichen Tumordicken der Patienten der 2. bis einschließlich der 5. Lebensdekade lagen mit den Werten 2,59 mm, 2,76 mm und 2,18 mm deutlich unter denen der folgenden Altersgruppen und unter dem Durchschnittswert des gesamten Kollektivs mit 3,46 mm.

Im Vergleich dazu wurden deutlich höhere Tumordicken bei Patienten der 6.-9. Lebensdekade gemessen. Mit Anstieg der Altersklasse fand sich hier zugleich eine nahezu parallel verlaufende Zunahme der mittleren Tumordicke.

In der Altersklasse der 50 – 59 jährigen errechnete sich ein Wert von durchschnittlich 3,16 mm. Die 60-69 jährigen hatten bereits einen Mittelwert von 3,83 mm und lagen damit über dem Durchschnittswert des Gesamtkollektivs von 3,46 mm. Die Primärtumoren der Patienten der 8. und 9. Dekade zeigten die größten Tumordicken mit Mittelwerten von 4,74 mm und 5,98 mm.

Um einen Vergleich zwischen den Tumordicken jüngerer und älterer Patienten herstellen zu können, stellten wir im Mann-Whitney-Test zwei Altersgruppen gegenüber. Die „jüngere“ Altersgruppe schloß Patienten bis einschließlich 50 Jahren ein und beinhaltete 60 Patienten; der „älteren“ Altersgruppe gehörten insgesamt 117 Patienten im Alter von über 50 Jahren an. Die mittlere Tumordicke der Altersgruppe 1 (bis 50 Jahre) lag mit 2,42 mm wesentlich niedriger als die der Altersgruppe 2 (über 50 Jahre) mit 3,99 mm. Nach dem Mann-Whitney-Test zeigte sich eine deutliche Signifikanz des Ergebnisses von $P = 0,004$. Bei unserer Untersuchung bestanden demnach signifikante Unterschiede der Tumordicken nach Breslow bei unterschiedlichen Altersklassen.

Auch eine Gegenüberstellung der dekadischen Altersgruppen hinsichtlich der Tumordicke nach Breslow im Kruskal-Wallis-Test ergab signifikante Unterschiede ($P = 0,016$).

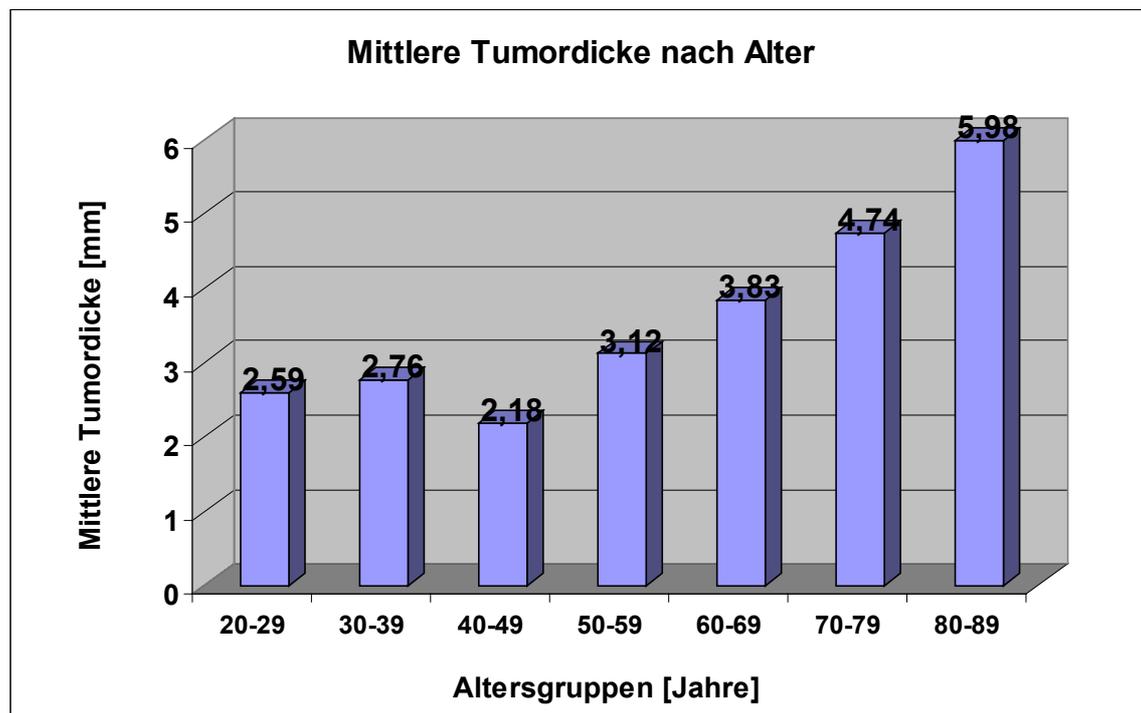


Abb.10: Mittlere Tumordicken nach Breslow der dekadischen Altersgruppen
(n = 176)

3.2.2b Tumordicke nach Breslow bei Melanomtyp

Untersucht wurde hier die durchschnittliche Tumordicke der Primärtumoren unterschiedlicher klinisch-histologischer Melanomtypen. Es handelte sich um 177 Patienten, bei denen Melanomtyp und Tumordicke in die Berechnungen mit einbezogen werden konnten. 12 CUP-Patienten sowie 13 Patienten ohne Angabe der Tumordicke nach Breslow wurden ausgeschlossen.

Abbildung 11 bietet eine graphische Darstellung der durchschnittlichen Tumordicke nach Breslow bei Tumoren unterschiedlicher klinisch-histologischer Melanomtypen. Die verschiedenen Subtypen zeigten bezüglich der durchschnittlichen Tumordicken klare Unterschiede.

Während das SSM mit einer mittleren Tumordicke von 1,83 mm den niedrigsten Wert hatte, lagen alle anderen histopathologischen Melanomtypen wesentlich höher. Die durchschnittliche Tumordicke des ALM war mit 3,72 mm bereits mehr als doppelt so hoch.

Sowohl das NM als auch das UCM und die Melanome der Gruppe Sonstige lagen in Bezug auf ihren Durchschnittswert der Tumordicke bereits in der Klassifikation der „high-risk“-Melanome (größer als 4,00 mm). Die UCM-Patienten hatten eine mittlere Tumordicke von 4,31 mm und die NM-Patienten 4,53 mm. Bei den Patienten der Tumorgruppe Sonstige fand sich die höchste durchschnittliche Tumordicke mit 4,87 mm.

Die dünnsten Tumoren waren demnach im Durchschnitt die SSM, während die Gruppe der Sonstigen die dicksten Melanome hatte.

Nach der Untersuchung durch den Kruskal-Wallis-Test ergab sich mit einer errechneten asymptotischen Signifikanz von $P = 0,000$ ein hochsignifikanter Unterschied der Tumordicken nach Breslow bei den einzelnen Melanomtypen.

Auch die gesonderte Gegenüberstellung der SSM und NM im Mann-Whitney-Test ergab eine 2-seitige asymptotische Signifikanz von $P = 0,000$ und damit aussagekräftige Differenzen der Tumordicke.

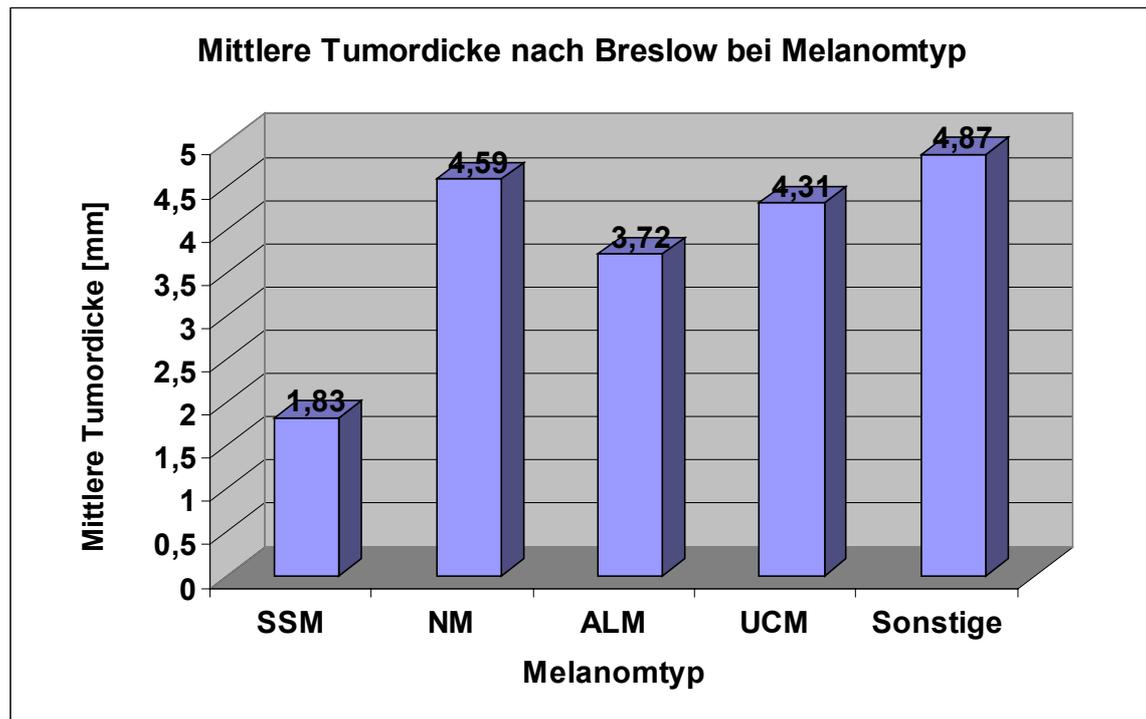


Abb.11: Mittlere Tumordicke nach Breslow bei Tumoren unterschiedlicher klinisch-histologischer Melanomtypen (n = 177)

3.2.2c Mittlere Tumordicke bei Lokalisation Primärtumor

Folgende Berechnungen wurden unter der Fragestellung durchgeführt, ob Unterschiede der durchschnittlichen Tumordicke nach Breslow unter Berücksichtigung verschiedener Lokalisationen des Primärtumors bestehen.

175 Patienten konnten einbezogen werden, bei 2 Tumoren fehlte die Angabe der Lokalisation, 12 Patienten hatten eine CUP-Erkrankung (Cancer of unknown primary), 13 Patienten schieden aufgrund der fehlenden Tumordicke aus.

Die anatomischen Lokalisationen wurden in vier große Regionen zusammengefasst: Die Kopf / Hals – Region (KH), den Stamm (ST), die obere Extremität (OE) und die untere Extremität (UE). Alle übrigen Lokalisationen (Auge, Schleimhäute) fielen in die Gruppe der Sonstigen (SO). Untenstehende Abbildung 12 zeigt eine Darstellung der mittleren Tumordicken nach Breslow bei Primärtumoren unterschiedlicher anatomischer Lokalisationen.

Die mittleren Tumordicken der vier Körperregionen lagen alle innerhalb des Intervalls von 3,35 mm und 3,5 mm; es zeigte sich eine geringe Differenz von nur 0,15 mm zwischen dem höchsten Wert bei den Tumoren der oberen Extremität und dem niedrigsten Wert bei denen der unteren Extremität.

Es ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede der Tumordicke bei Melanomen der verschiedenen Lokalisationen.

Die Gruppe der sonstigen Lokalisationen (Scheimhäute und Auge) übertraf jedoch alle anderen Werte mit einem Durchschnittswert von 5,59 mm.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse bestätigte das, was bereits schon bei der Betrachtung der Mittelwerte augenscheinlich geworden war. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede der Tumordicke nach Breslow zwischen den Primärtumoren unterschiedlicher anatomischer Lokalisationen. Im Kruskal-Wallis-Test zeigte errechnete sich $P = 0,513$.

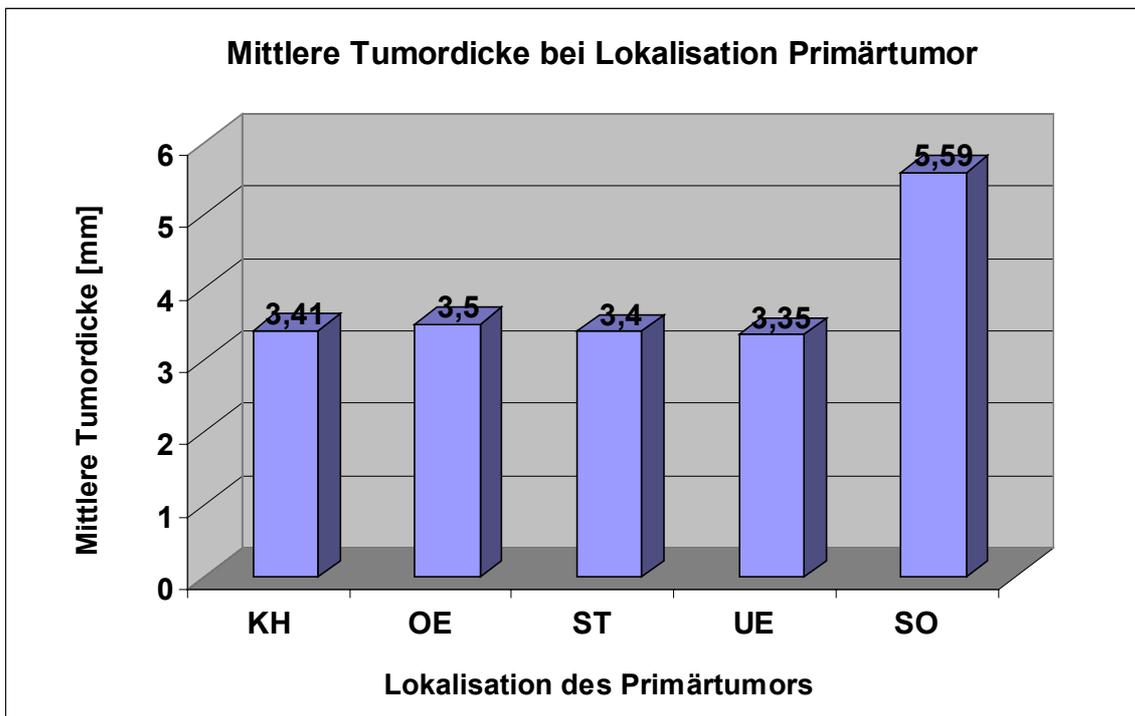


Abb.12: Mittlere Tumordicke bei unterschiedlichen Lokalisationen des Primärtumors (n = 175)

3.2.3 Clark-Level

Bei 171 der im Zusammenhang mit dieser Arbeit untersuchten 202 Patienten konnte die Invasionstiefe des Primärtumors in die Haut nach Clark genau angegeben werden. 12 Patienten mit CUP fielen aus dieser Bewertung heraus. Bei weiteren 19 Patienten war die Bestimmung des Invasionslevels nach Clark aufgrund tangential geschnittener Biopsien oder Kürrettagematerial nicht möglich oder extern erhobene Parameter nicht in Erfahrung zu bringen.

Mit einem Anteil von 60,23% aller Tumoren war die Bewertung der Invasionstiefe mit Clark-Level IV besonders häufig. Insgesamt 103 Melanome ließen sich dieser Klasse zuordnen. Während 77,18% der Tumoren Clark-Level IV (60,23%) und V (16,95%) hatten, waren Melanome der weniger invasiven Level II (4,09%) und III (18,71%) mit einem Anteil von insgesamt 22,8% deutlich seltener.

Da Clark-Level I das histopathologische Korrelat des per definitionem nicht metastasierenden Melanoma in situ darstellt, waren in diesem Kollektiv keine Tumoren dieser Größenklasse zu erwarten und auch nicht vorhanden.

Einen Überblick über diese Daten verschafft Abbildung 13.

Das Verhältnis der Geschlechter (siehe auch Abbildung 14) erschien mit minimalen Differenzen ausgewogen bezüglich der Clark-Level II und III. Clark-Level IV wurde jedoch deutlich stärker von den Männern repräsentiert mit 63,83% gegenüber den Frauen mit 55,84%. Umgekehrt verhielten sich die Anteile des höchsten Clark-Levels (V), hier überboten die Frauen (17,17%) die Männer (12,77%).

Analog zu den Ergebnissen eines Zusammenhangs zwischen Tumordicke und Geschlecht fanden sich auch hier nach der Untersuchung durch den Chi-Quadrat-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten in Hinblick auf den Invasions-Level nach Clark ($P = 0,449$).

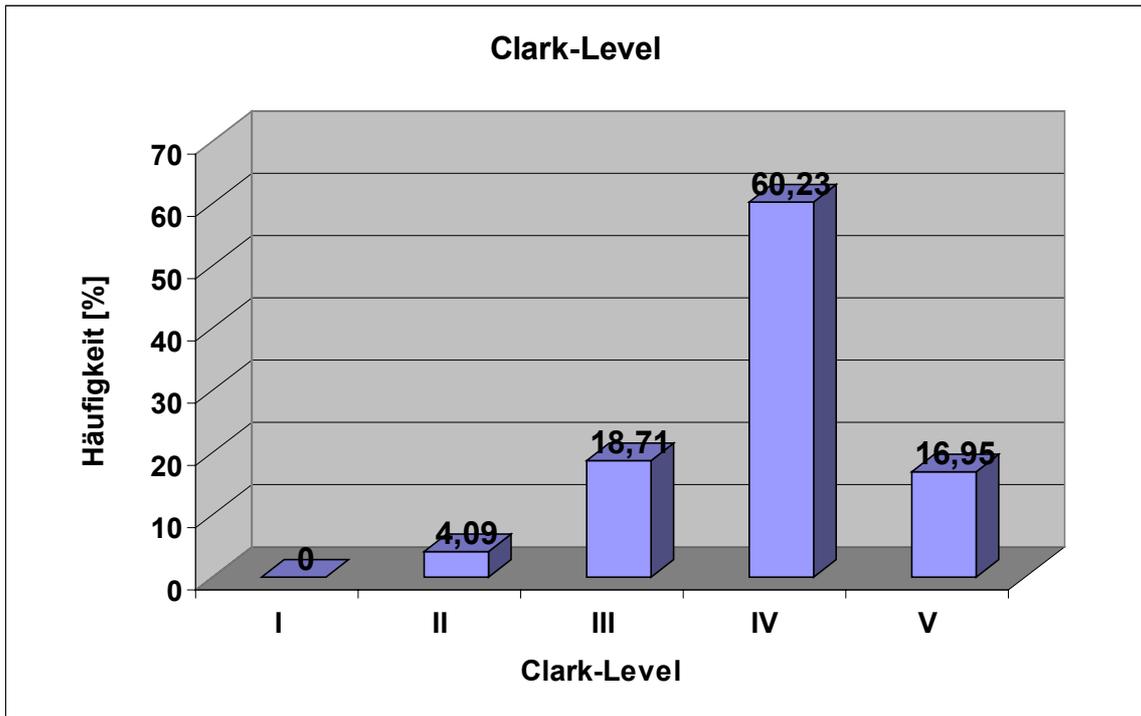


Abb.13: Relative Häufigkeit der Clark-Level (n = 171)

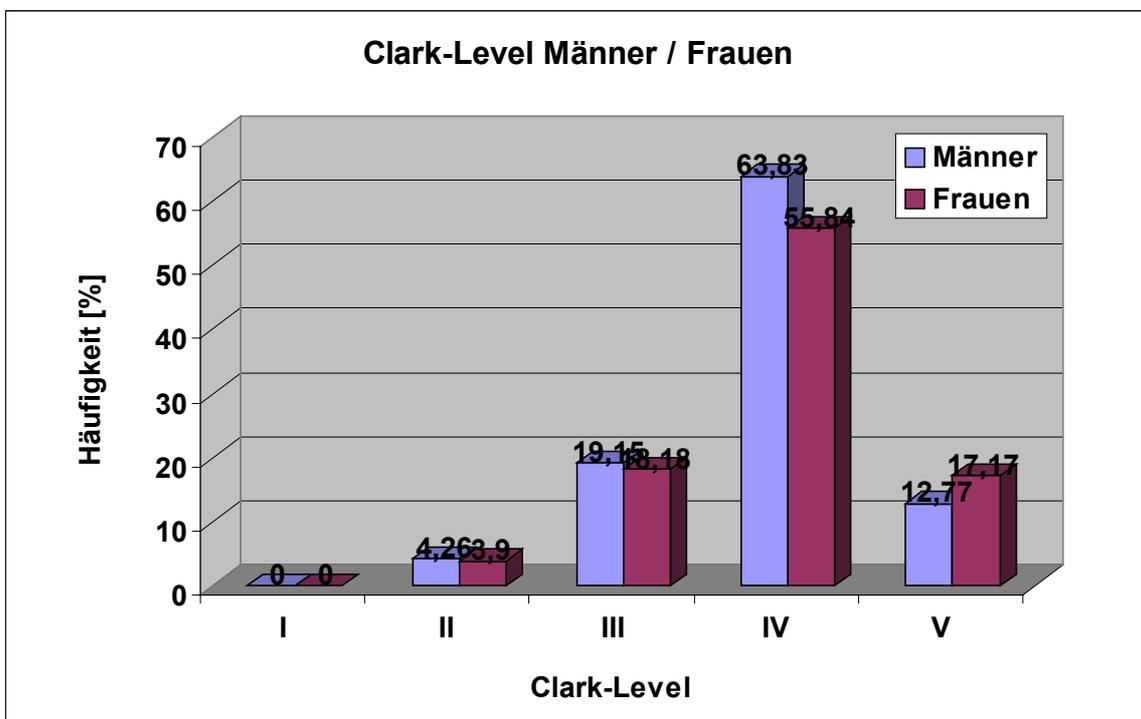


Abb.14: Relative Häufigkeit der Clark-Level unter Berücksichtigung des Geschlechts (Männer n = 94, Frauen n = 77)

3.2.4 Lokalisation des Primärtumors

Die Lokalisation des Primärtumors war bei 188 von 202 Patienten zu erheben. Wiederum fielen 12 Patienten mit unbekanntem Primarius in die Gruppe der CUP (Cancer of unknown primary), bei 2 primär extern behandelten Patienten war eine Angabe über die Lokalisation des Primärtumors nicht in Erfahrung zu bringen.

Abbildung 15 zeigt eine detaillierte Darstellung der Tumorlokalisationen, abgestuft nach deren relativer Häufigkeit beim untersuchten Krankengut.

Die mit Abstand häufigste Lokalisation bezogen auf das gesamte Kollektiv war der Rücken, insgesamt 51 Melanome entsprechend 27,13% fanden sich in dieser Region. Zweithäufigste Lokalisation war mit 21 Melanomen (11,17%) der Unterschenkel, gefolgt von einer Anzahl von 20 Melanomen (10,64%) am Fuß. Auch einige seltene Lokalisationen wie Genitoanalbereich, Auge und Schleimhaut waren gering vertreten.

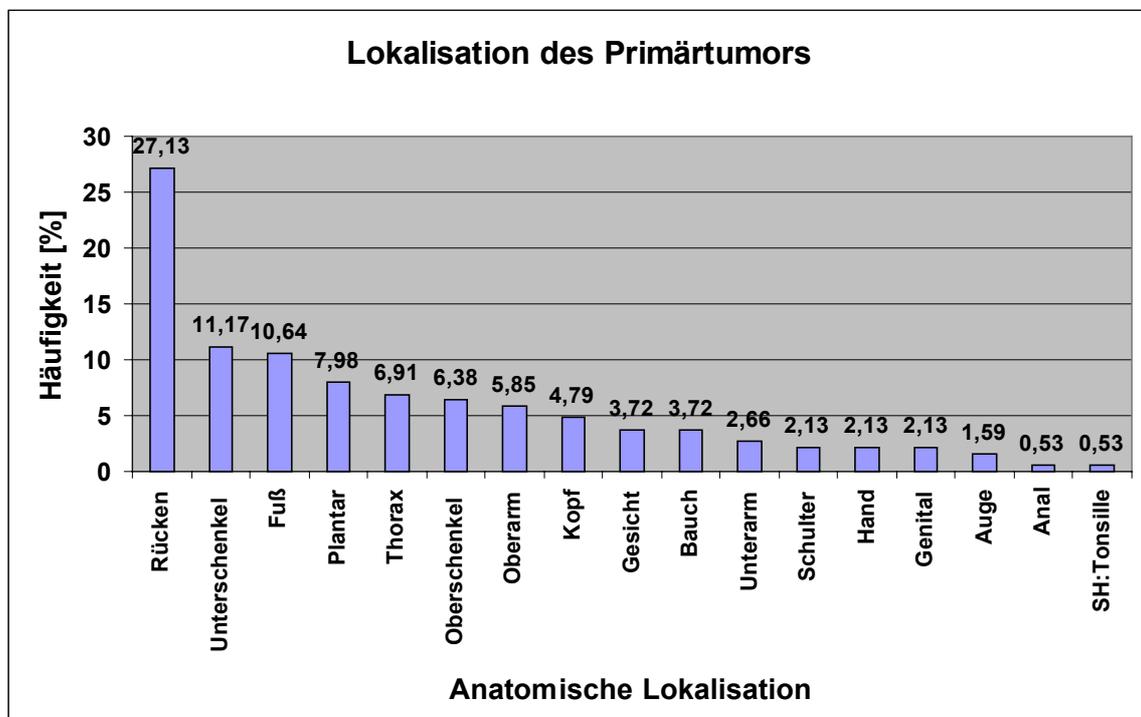


Abb.15: Relative Häufigkeit der Lokalisation des Primärtumors (n = 188)

Der Manifestationsort des Tumors zeigte starke Differenzen zwischen den Geschlechtern. Abbildung 16 zeigt eine Gegenüberstellung der Geschlechter, die Abbildungen 17 und 18 stellen die Lokalisation der Primärtumoren jeweils bei Männern und Frauen dar.

Bevorzugte anatomische Lokalisation des Primärtumors bei den Männern war mit 32,65% (entsprechend 32 Patienten) der Rücken. Auch bei den Frauen stand diese Region an erster Stelle, jedoch nur mit einem relativen Anteil von 21,11% (19) der Tumoren. Hier spielten jedoch zusätzlich die Manifestation an Unterschenkel und Fuß eine bedeutende Rolle, die jeweils mit 16,67% entsprechend 15 Tumoren angegeben waren, sowie die Untergruppe der plantar lokalisierten Melanome mit einer prozentualen Häufigkeit von 10%, entsprechend 9 Tumoren.

Seltene Lokalisationen wie Auge und Schleimhäute waren bei Frauen häufiger. Von neun Melanomen in dieser Gruppe war nur ein Tumor bei einem männlichen Patienten diagnostiziert worden.

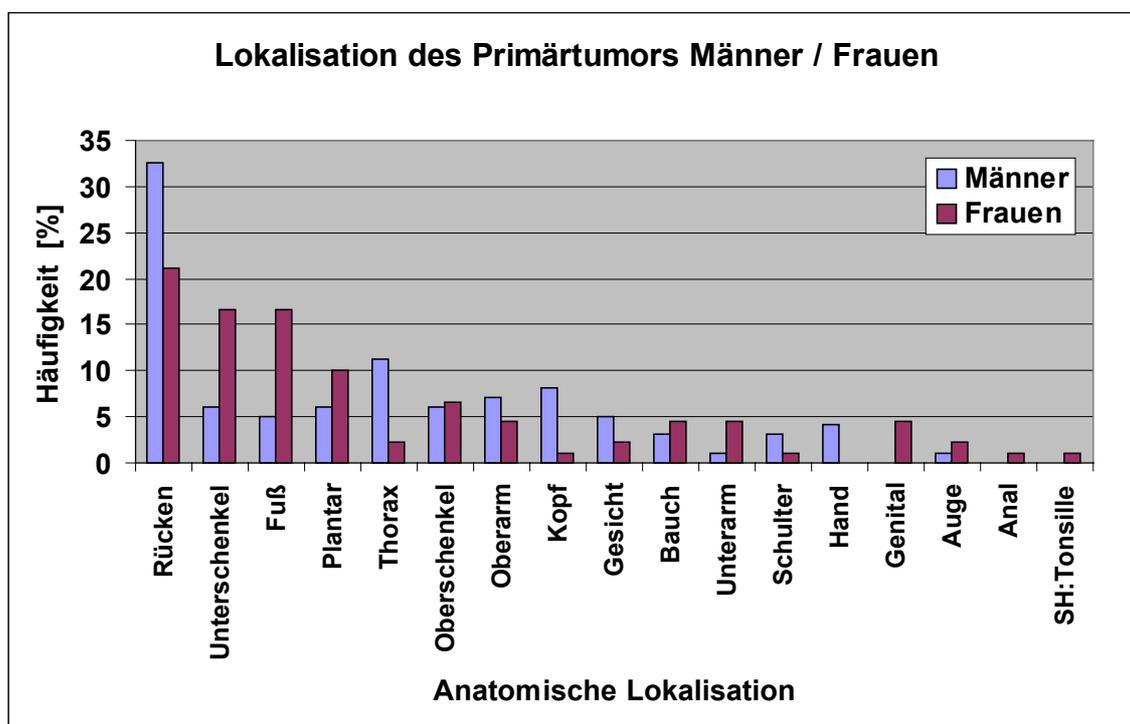


Abb.16: Relative Häufigkeit der Lokalisation des Primärtumors unter Berücksichtigung des Geschlechts (Männer n = 98 , Frauen n = 90)

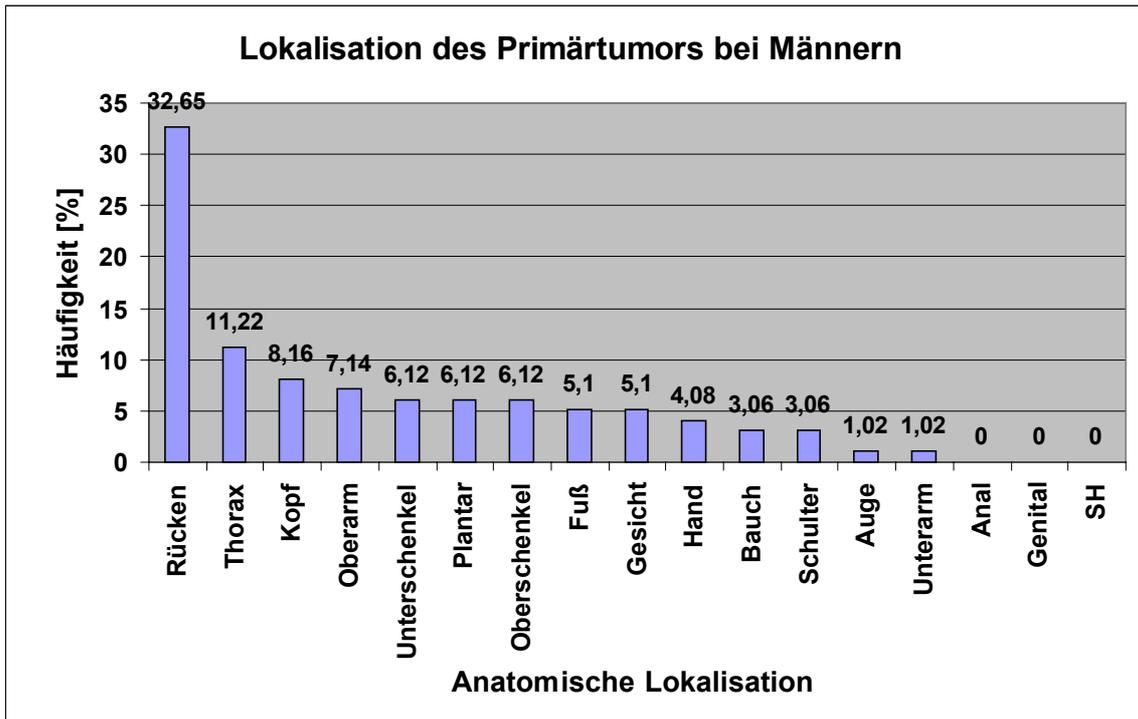


Abb.17: Relative Häufigkeit der Lokalisation des Primärtumors bei Männern, (n = 98)

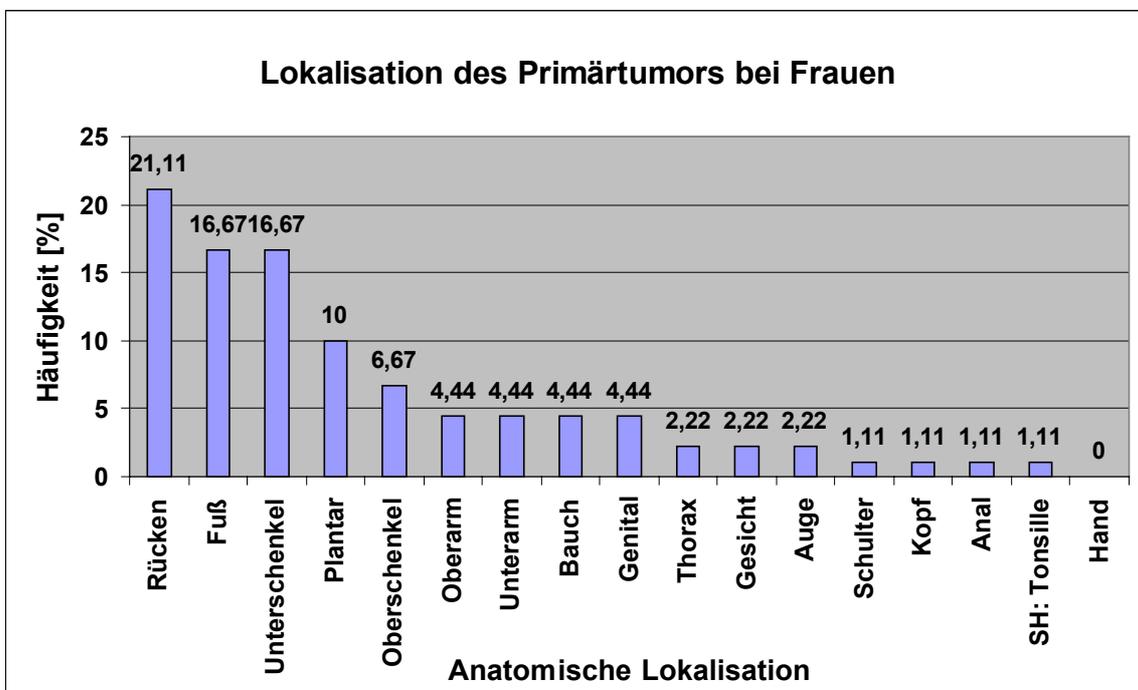


Abb.18: Relative Häufigkeit der Lokalisation des Primärtumors bei Frauen (n = 90)

Aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit und der daraus resultierenden Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen anderer Studien wählten wir eine zusätzliche Darstellung (Abbildung 19 und 20), bei der die anatomischen Lokalisationen in vier große Regionen zusammengefasst wurden. Die Gruppe der Sonstigen umfasste die seltenen Lokalisationen wie Schleimhäute und Auge. Die Aufteilung war wie folgt:

1. Stamm (Rücken, Thorax, Bauch)
2. Untere Extremität (Oberschenkel, Unterschenkel, Fuß, Plantar)
3. Obere Extremität (Schulter, Oberarm, Unterarm, Hand)
4. Kopf / Hals (Kopf, Hals, Gesicht)
5. Sonstiges (Schleimhäute, Auge)

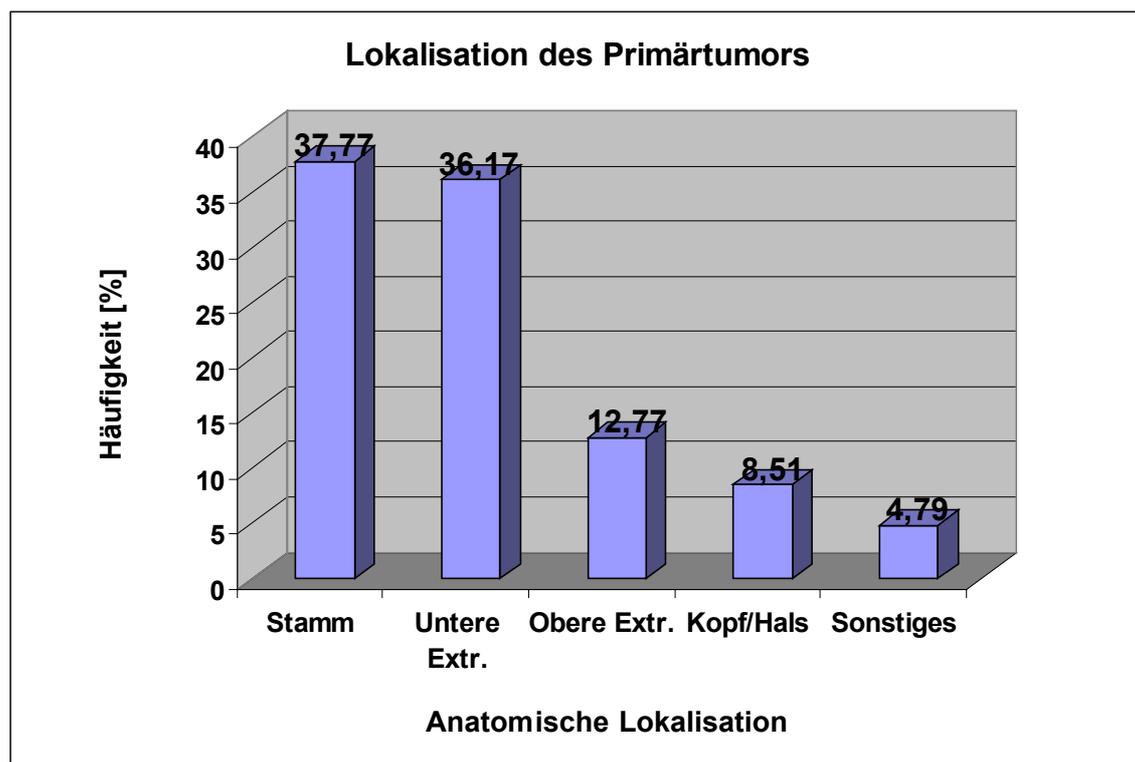


Abb.19: Lokalisation des Primärtumors (n = 188)

Die Regionen Stamm und untere Extremität waren zu fast gleichen Anteilen die häufigsten Lokalisationen der Primärtumoren des untersuchten Patientenguts. Der Stamm war mit einer relativen Häufigkeit von 37,77% etwas häufiger als die

untere Extremität mit 36,17%. Nur 12,77% aller Melanome fanden sich an der oberen Extremität und 8,51% im Kopf/Hals-Bereich. Die Melanome der sonstigen Lokalisationen stellten insgesamt nur einen Anteil von 4,79% aller Tumoren. Schwerpunkte fanden sich demnach bei der Lokalisation am Stamm und an der unteren Extremität.

Die Betrachtung dieser Ergebnisse unter Berücksichtigung des Geschlechts ergab deutlich nach männlichen und weiblichen Patienten variierende anatomische Lokalisationen des Primärtumors (Siehe auch Abb. 20).

Während 46,93% der Melanome der männlichen Patienten am Stamm lokalisiert waren, fand sich hier nur ein Anteil von insgesamt 27,78% der Tumoren der Frauen. Umgekehrt verhielt es sich mit der Lokalisation an der unteren Extremität. Hier fand sich der Häufigkeitsgipfel der Frauen mit 50,0% aller Tumoren und nur ein Anteil von 23,47% der Melanome der Männer. Sowohl die Lokalisation an der oberen Extremität (15,31% gegenüber 10%) als auch die im Kopf/Hals-Bereich (13,27% gegenüber 3,33%) überwog bei den Männern gegenüber den Frauen.

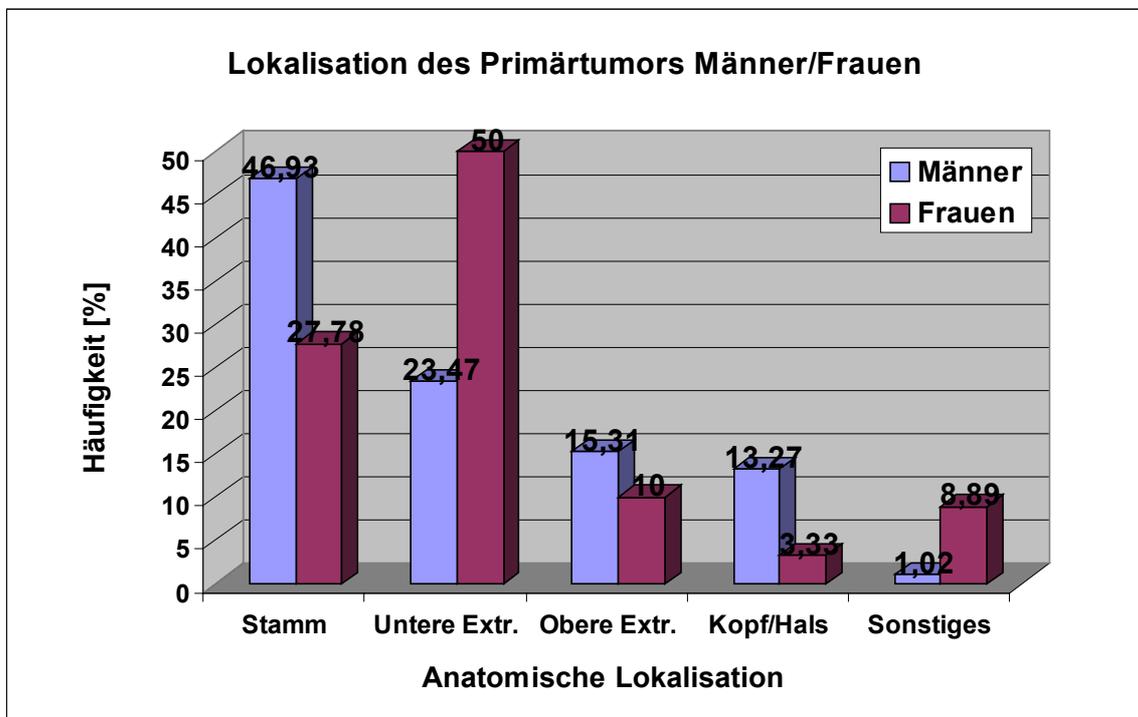


Abb.20: Lokalisation des Primärtumors unter Berücksichtigung des Geschlechts (Männer n = 98, Frauen n = 90)

Die statistische Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der anatomischen Lokalisation des Primärtumors und dem Geschlecht der Patienten durch den Chi-Quadrat-Test ergab mit einer Signifikanz von $P = 0,000$ einen hochsignifikanten Unterschied der Geschlechter bezüglich der Primärtumorlokalisation.

3.3.1 Art der Erstmetastasierung

Bei der vorliegenden Studie des metastasierten malignen Melanoms unseres Patientenkollektivs legten wir einen besonderen Schwerpunkt darauf zu untersuchen, welche Art der Metastasierung nach der Primärtumordiagnose als erstes in Erscheinung trat. Es erfolgte eine Gruppierung der Patienten nach der Art der Metastasierung in regionäre Hautmetastasen, regionäre Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen, außerdem wurden auch eventuell aufgetretene Kombinationen verschiedener Metastasierungswege berücksichtigt.

Abbildung 21 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der einzelnen Metastasierungsarten und Kombinationen aus verschiedenen Filiae.

Von 202 Patienten mit Metastasierung bei malignem Melanom fand sich bei 79 Patienten (39,1%) eine alleinige primär in die regionalen Lymphknoten erfolgte Metastasierung. Insgesamt erfolgte in über 50% der Fälle eine Erstmetastasierung in die regionalen Lymphknoten, bei 14 Patienten (6,93%) jedoch in Kombination mit gleichzeitig aufgetretener Fernmetastasierung und bei 11 Patienten (5,45%) in Zusammenhang mit Satelliten- oder In-Transit-Metastasen der Haut.

Bei 44 Patienten (21,78%) traten im Rahmen der Metastasierung direkt isoliert Fernmetastasen auf, bei insgesamt weiteren 22 Fällen (10,89%) mit Haut- oder Lymphknotenmetastasen kombiniert.

Ein Beginn der Metastasierung des Tumors mit Satelliten- oder In-Transit-Metastasen erfolgte bei 43 Patienten (21,29%), weitere 19 Erkrankte hatten Hautmetastasen in Kombination mit Lymphknoten- oder Fernmetastasen.

3 Patienten waren mit Auftreten der Metastasierung sowohl von Haut-, als auch von Lymphknoten- und Fernmetastasen betroffen.

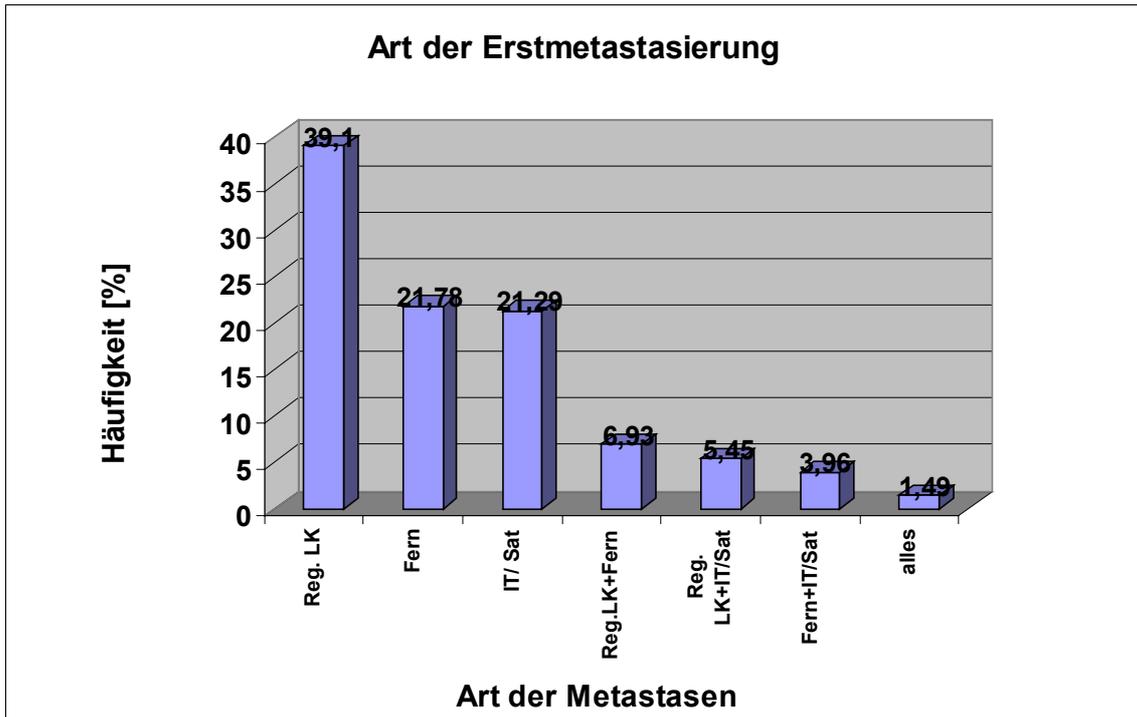


Abb.21: Relative Häufigkeit der Art der Erstmetastasierung (n = 202)

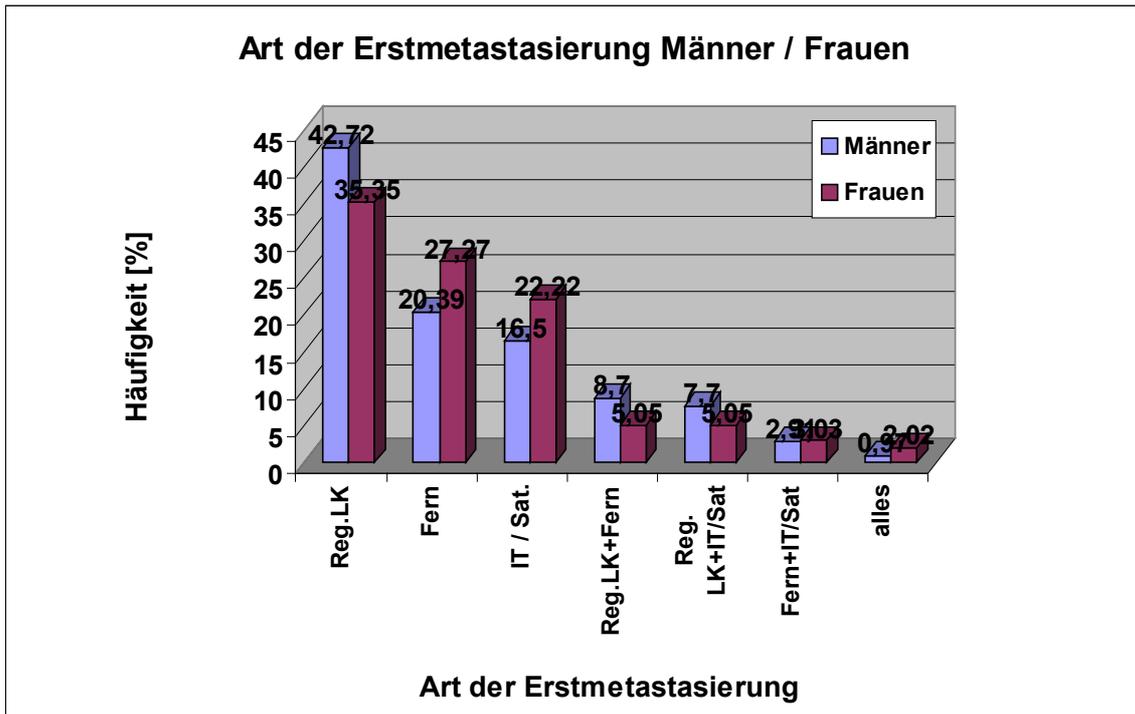


Abb.22: Relative Häufigkeit der Art der Erstmetastasierung unter Berücksichtigung des Geschlechts (Männer n = 103, Frauen n = 99)

Die Art der Erstmetastasierung zeigte nur geringe Unterschiede zwischen den Geschlechtern (Siehe auch Abbildung 22).

Männer hatten häufiger Lymphknotenmetastasen als Frauen, bei Haut- und Fernmetastasen lag der prozentuale Anteil der Frauen höher.

Insgesamt bot sich ein eher ausgeglichenes Bild.

Die statistische Validierung dieser Beobachtung erfolgte durch den Chi-Quadrat-Test, mit dem wir die drei Metastasierungswege (regionale Hautmetastasen, regionale Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) auf ein geschlechtsspezifisches Auftreten untersuchten.

Es ergaben sich jedoch, wie bereits erwartet, keine signifikanten Tendenzen der Geschlechter zu einer bestimmten Metastasierungsart ($P = 0,226$).

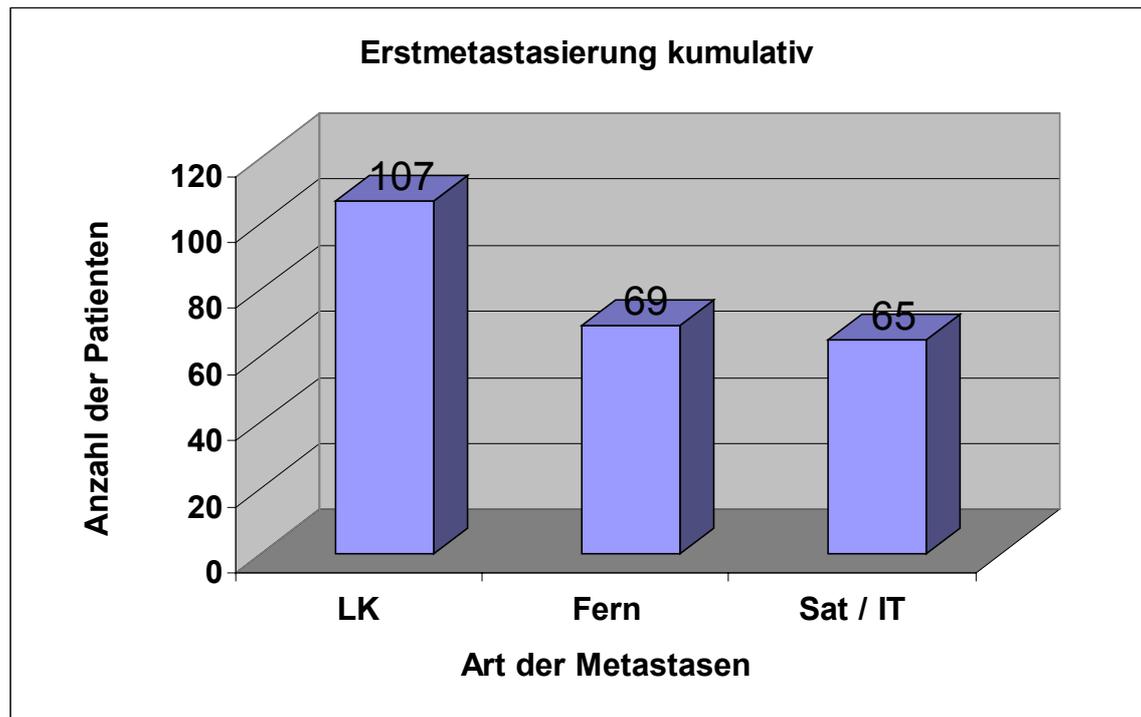


Abb.23: Kumulative Anzahl der Metastasen bei Erstmetastasierung (n = 241)

Obenstehende Abbildung 23 stellt zur weiteren Verdeutlichung der erhobenen Zahlen die kumulative Häufigkeit der einzelnen Metastasentypen dar. Es handelt sich um eine Darstellung der Anzahlen, in denen die Metastasierungstypen insgesamt aufgetreten sind, unabhängig davon, ob ihre Inzidenz isoliert oder in Kombination mit anderen Metastasen diagnostiziert wurde.

Bei 107 Patienten (52,47%) erfolgte eine Lymphknotenmetastasierung in die regionären Lymphknoten. Fern- und Hautmetastasen traten fast gleichhäufig in Erscheinung, bei 69 Patienten (34,15%) fanden sich Fernmetastasen, bei 65 Patienten (32,18%) Satelliten- oder In-Transit-Metastasen.

Besonders häufig war demnach die Metastasierung in die regionären Lymphknoten.

3.3.2 Alter bei Metastasierungsart

Der Teil des Patientenkollektivs, bei dem eine Erstmetastasierung in **eine** der drei möglichen Metastasierungsarten (regionäre Hautmetastasen, regionäre Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen) erfolgte und keine Kombination mehrerer Metastasierungsarten vorlag, wurde zur näheren Betrachtung mit der Frage nach einem Zusammenhang zwischen Alter und Metastasenart herangezogen.

Insgesamt handelte es sich hierbei um 155 Patienten, 79 Männer und 76 Frauen; davon hatten 43 Patienten nur Satelliten- oder In-Transit-Metastasen, 79 Patienten nur Lymphknotenmetastasen und 44 Patienten nur Fernmetastasen (bei 11 der 44 Patienten handelte es sich allerdings um einen CUP-Tumor, so daß das Alter bei Primärtumordiagnose nicht zu erheben war und sie von dieser Untersuchung ausgeschlossen werden mußten).

Abbildung 24 zeigt das durchschnittliche Alter bei Primärtumordiagnose, wobei die Patienten in Metastasengruppen zusammengefasst wurden, um einen Vergleich zwischen den Metastasierungsarten zu bieten.

Mit 60,72 Jahren lag der Altersdurchschnitt bei Primärtumordiagnose von Patienten mit Satelliten- oder In-Transit-Metastasen am höchsten. Eine Differenz von 9 Jahren errechnete sich zu dem entsprechenden Wert von 51,7 Jahren für Patienten mit Fernmetastasen. Patienten mit Lymphknotenmetastasen waren durchschnittlich 54,11 Jahre alt.

Damit zeigte sich ein klar erkennbares Altersgefälle von Patienten mit Satelliten- oder In-Transit-Metastasen über Patienten mit Lymphknotenmetastasen bis hin zur jüngsten Altersgruppe, der von Fernmetastasierung betroffenen Gruppe.

Die Unterschiede des Alters bei Melanomerkrankung im Hinblick auf die Art der Metastasierung ließen sich auch statistisch sichern. Die Untersuchung dieser Parameter durch den Kruskal-Wallis-Test ergab mit einer asymptotischen Signifikanz von $P = 0,010$ deutlich signifikante Altersunterschiede der Patienten verschiedener Metastasierungsarten.

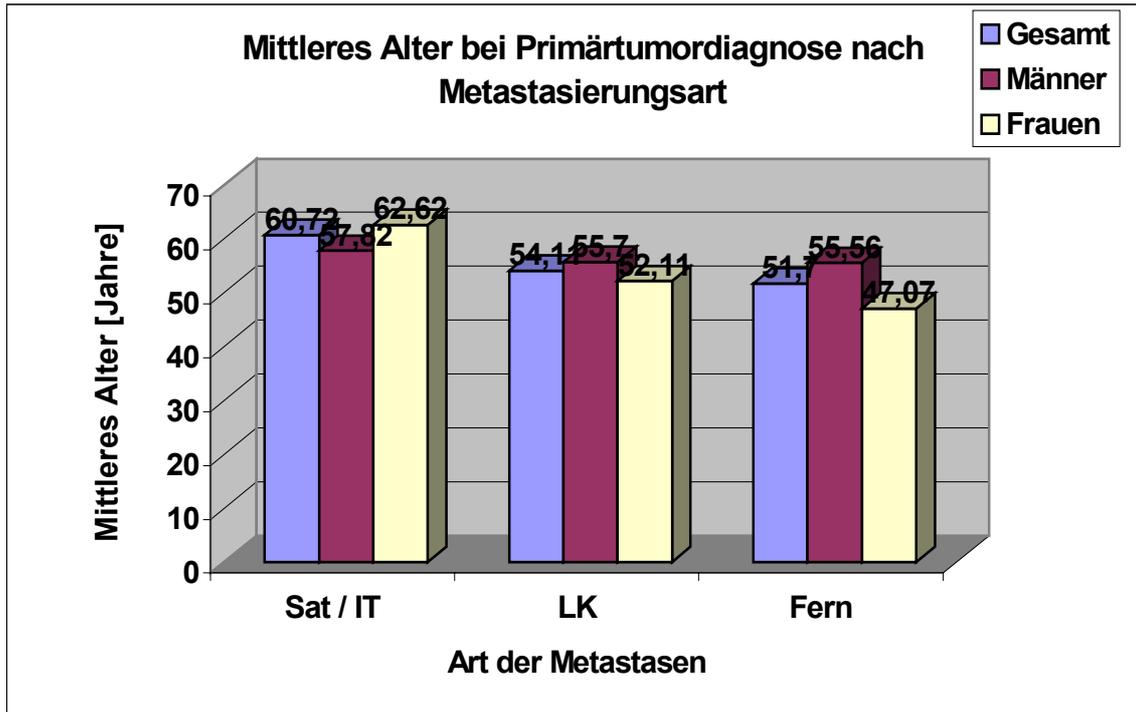


Abb.24: Mittleres Alter bei Primärtumordiagnose unterschieden nach Metastasierungsart (n= 166)

Abbildung 25 gibt einen Überblick über das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Metastasendiagnose. Auch hier wurden die drei Metastasierungswege einander gegenübergestellt, es handelte sich um das obengenannte Patientenkollektiv unter Einschluß der Patientendaten mit CUP-Tumor.

Das mittlere Lebensalter bei der Diagnose von Satelliten- oder In-Transit-Metastasen lag auch hier mit 62,51 Jahren am höchsten, gefolgt von einem Durchschnittsalter von 56,84 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose von Lymphknotenmetastasen. Die jüngste Altersgruppe mit einem mittleren Wert von 54,66 Jahren fand sich auch in diesem Zusammenhang bei den Patienten mit Fernmetastasierung.

Es zeigte sich demnach eine entsprechende Altersabstufung wie oben (Abb. 24) mit einer zeitlichen Verschiebung, die sich aus der jeweiligen Latenz zwischen Auftreten des Primärtumors und der Metastasendiagnose erklären läßt. (Auf das metastasenfreie Intervall wird im Kapitel 3.4 unter mehreren Aspekten näher eingegangen.)

Auch hier ließen sich signifikante Altersunterschiede zwischen den Patienten der verschiedenen Metastasierungsarten feststellen. Nach dem Kruskal-Wallis-Test ergab sich eine Signifikanz von $P = 0,018$.

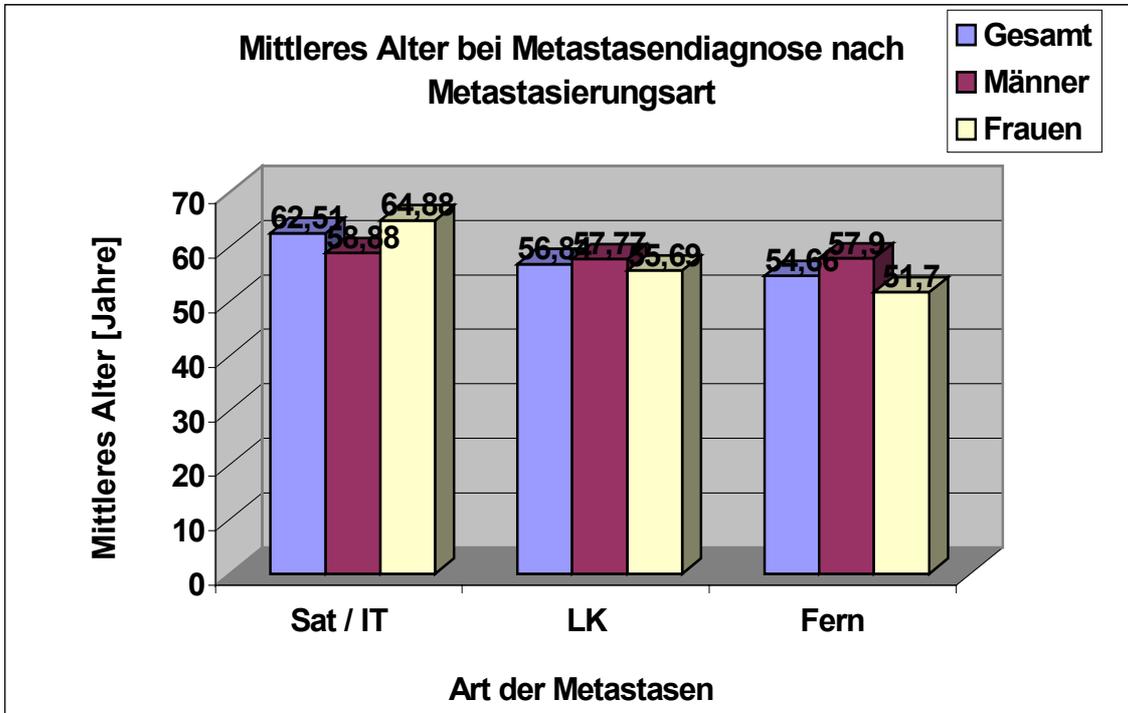


Abb.25: Mittleres Alter bei Metastasendiagnose unterschieden nach Metastasierungsart (n = 155)

3.3.2a Metastasierungsart bei Alter ≤ 50 und > 50

Die Patienten, die einer der drei Metastasierungsarten eindeutig zugeordnet werden konnten (n = 155), wurden in zwei Altersgruppen unterteilt, wobei eine Altersgruppe mit Patienten im Alter von 50 Jahren oder jünger (n = 56) und die andere mit Patienten in einem Alter von über 50 Jahren (n = 99) gewählt wurde. Diese Einteilung wurde als sinnvoll erachtet, da auf diese Weise eine in etwa gleichwertige Gegenüberstellung von jungen und alten Patienten erreicht werden konnte.

Es zeigte sich eine prozentuale Häufigkeit von 34,34 % Altersgruppe > 50 Jahre gegenüber einem Anteil von 16,07 % der Altersgruppe \leq 50 Jahre beim Auftreten von Satelliten- oder In-Transit-Metastasen. Hingegen traten bei der jüngeren Gruppe mit einem Anteil von 30,35% häufiger Fernmetastasen auf als bei der Vergleichsgruppe mit 16,16 %. Bei den Lymphknotenmetastasen waren nur geringe Unterschiede vorhanden, 53,57 % der Metastasen der älteren Gruppe standen einem Anteil von 49,49 % der jüngeren Patienten gegenüber.

Der Vergleich der beiden Altersgruppen in Hinblick auf die Art der Metastasierung durch den Chi-Quadrat-Test ergab keine signifikanten Unterschiede ($P = 0,096$).

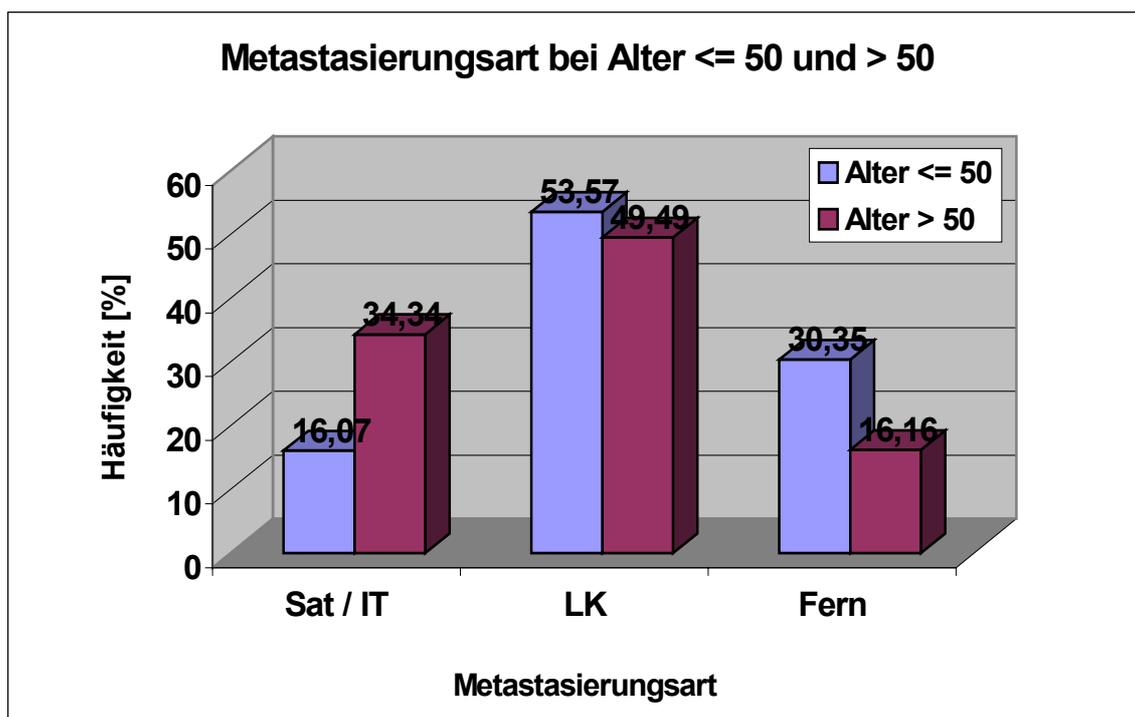


Abb.26: Metastasierungsart bei Alter \leq 50 Jahre ($n = 56$) und $>$ 50 Jahre ($n = 99$)

3.3.3 Mittlere Tumordicke bei Metastasierungsart

Um einen Vergleich zwischen den unterschiedlichen Metastasierungsarten zwischen Primärtumoren unterschiedlicher Tumordicke nach Breslow herzustellen, wurden im Folgenden die Daten der 144 von 166 Patienten betrachtet, bei denen ein einfache Metastasierung vorlag (166) und die Tumordicke angegeben werden konnte (144). 22 der Patienten mit einer Metastasenart mußten ausgeschlossen werden, da die Tumordicke nicht vorhanden war, 11 davon hatten eine CUP-Erkrankung.

Es zeigte sich, daß den verschiedenen Metastasierungsarten deutlich unterschiedliche mittlere Tumordicken der Primärtumoren zugrunde lagen (Siehe auch Abb.27).

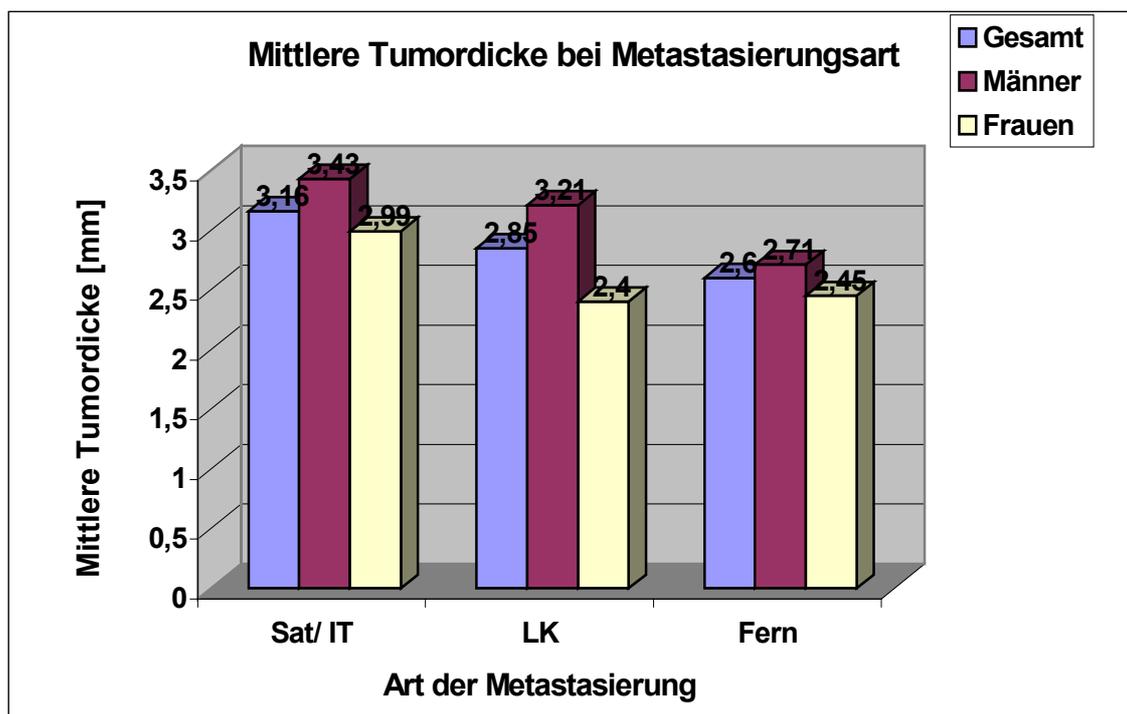


Abb 27: Mittlere Tumordicke unterschieden nach Metastasierungsart und Geschlecht (n = 144, Männer = 74, Frauen = 70)

Die Melanome, die zunächst nur Satelliten /In-Transit- Metastasen bildeten, hatten mit 3,16 mm durchschnittlich die größte Tumordicke nach Breslow. Der mittlere Wert der Tumoren, die zuerst in die regionären Lymphknoten metastasierten, lag bei 2,85 mm. Am dünnsten waren die Primärtumoren, von denen sofort Fernmetastasen ausgingen. Hier lag die Tumordicke im Mittel bei nur 2,6 mm.

Nach der statistischen Validierung dieser Ergebnisse durch den Kruskal-Wallis-Test lagen jedoch keine signifikanten Unterschiede der Tumordicken der Primärtumoren bei den verschiedenen Metastasierungsarten vor ($P = 0,552$).

Im Vergleich von Männern und Frauen fiel auf, daß die Melanome der Männer jeweils über, die der Frauen jeweils unter der durchschnittlichen Tumordicke lagen. Die größte Differenz bestand bei den Primärtumoren der Lymphknotenmetastasen, hier ergab sich bei den Tumoren der Frauen eine mittlere Tumordicke von nur 2,4 mm gegenüber einem korrespondierenden Wert von 3,21 mm bei denen der Männer.

In Abbildung 28 ist die prozentuale Häufigkeit der unterschiedlichen Metastasierungsarten der Melanome dargestellt, die den vier Tumordickenklassen zugeordnet wurden. Da bei 25 Patienten eine Angabe über die Tumordickenklasse des Primärtumors nicht vorlag, wurden 177 Patienten in diese Untersuchung eingeschlossen.

Das Augenmerk war insbesondere auf die Tumordickenklassen II (0,76 – 1,5 mm), III (1,51 – 4,0 mm) und IV ($> 4,0$ mm) gerichtet, da von den Tumoren der Tumordickenklasse I ($< 0,76$ mm) aufgrund ihrer geringen Anzahl kein aussagekräftiges Bild zu erwarten war.

Während die Melanome der Tumordickenklasse II zu 21,74% zunächst nur Satelliten/ In-Transit- Metastasen bildeten, lag der entsprechende Anteil der Melanome der Tumordickenklasse IV bei 27,27%. Ein umgekehrtes Phänomen ließ sich bezüglich der Fernmetastasen beobachten. Zu 26,09% entstanden aus den Tumoren der Klasse II zuerst Fernmetastasen, aber nur 11,36% der dicken Melanome der Tumordickenklasse IV metastasierten zu Beginn in dieser Art.

Demnach war bei den dünneren Tumoren eine Häufung von Fernmetastasen zu verzeichnen, bei den dickeren Melanomen dagegen ein größerer Anteil von Satelliten/In-Transit-Metastasen.

Wie bereits oben erwähnt, ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Tumordicken der Primärtumoren und der Art der erfolgten Metastasierung jedoch nicht sichern.

Bei insgesamt 31,87% der Patienten mit Melanomen der Tumordickenklasse IV trat sofort eine Kombination aus mehreren Metastasierungsarten auf; dies war bei den Tumoren der Tumordickenklasse II nur zu 13,04% der Fall. |

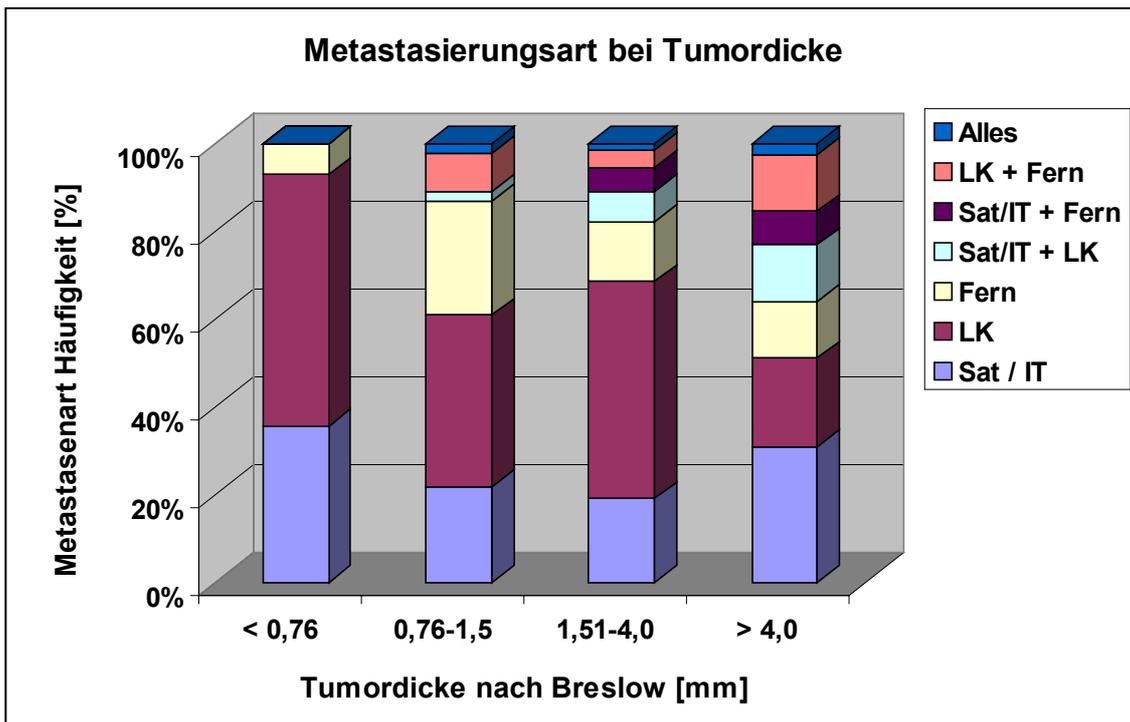


Abb.28: Metastasierungsart bei Tumordicke nach Breslow (n = 177)

3.3.4 Clark-Level bei Metastasierungsart

Es stellte sich weiterhin die Frage nach einem Zusammenhang zwischen dem Invasionslevel nach Clark des Primärtumors und der Art der erfolgten Metastasierung. Es wurden im folgenden die Daten der 140 Patienten unseres Kollektivs ausgewertet, bei denen zunächst eine einfache Metastasierung vorlag und deren Clark-Level des Primärtumors bestimmt werden konnte.

In Abbildung 29 handelt es sich um eine vergleichende Darstellung der Clark-Level der Primärtumoren, deren Häufigkeit bei den einzelnen Metastasierungsarten untersucht wurde.

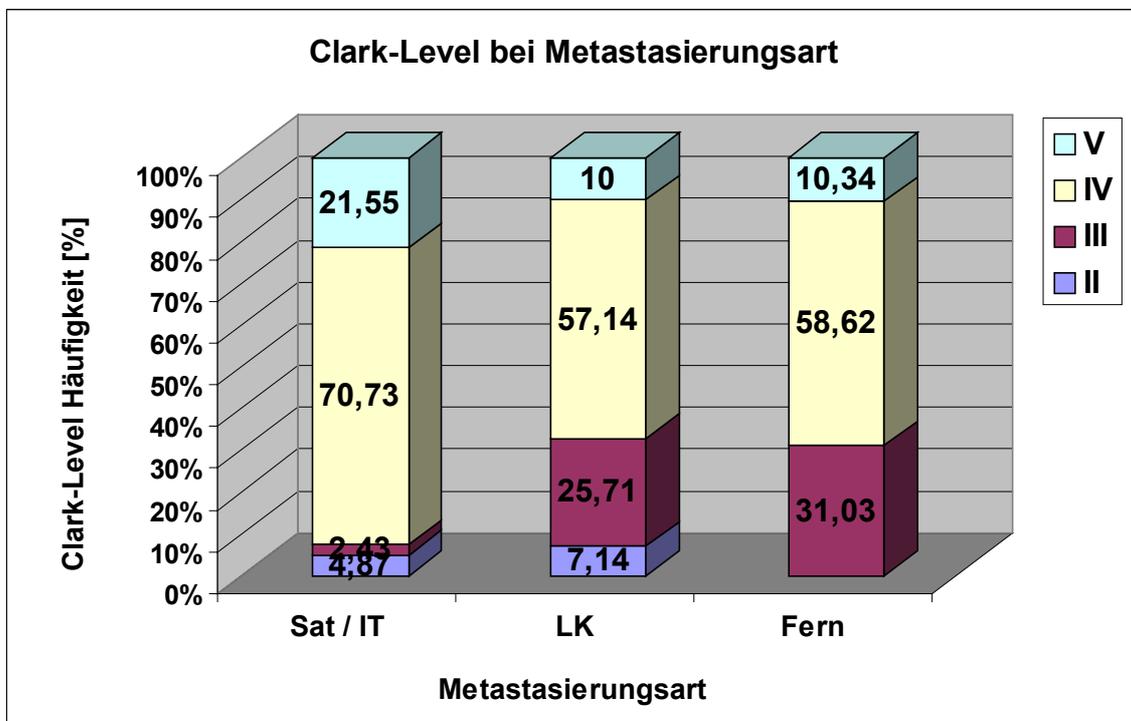


Abb.29: Clark-Level bei Metastasierungsart (n = 140)

Es stellte sich heraus, daß Satelliten/In-Transit-Metastasen nur zu 7,3% von Melanomen mit geringerer Invasion in die Hautschichten (Clark-Level II und III) hervorgerufen wurden. Der Anteil der Clark-Level IV und V lag dagegen bei insgesamt 92,7% der Tumoren, davon hatten 70,7% der Melanome einen Invasionslevel von Clark IV, 22% waren sogar bis in die Subcutis vorgedrungen (Clark-Level V).

Die Melanome, bei denen sofort eine Fernmetastasierung auftrat, wurden dagegen nur zu einem Anteil von insgesamt 68,9% den Clark-Leveln IV (58,6%) und V (10,3%) zugeordnet. Die prozentuale Häufigkeit der Melanome mit dem Clark-Level III war im Vergleich zum Anteil bei den Tumoren mit Satelliten/In-Transit-Metastasen mit insgesamt 31,0% deutlich höher. Ein Clark-Level II – Tumor trat hier nicht auf.

Die Tumoren, die zunächst in die regionären Lymphknoten metastasierten, zeigten eine ähnliche Häufigkeitsverteilung der Clark-Level wie diejenigen, die Fernmetastasen bildeten. Die hohen Clark-Level IV (57,1%) und V (10,0%) machten einen Anteil von insgesamt 67,1% aus, Clark-Level II (7,1%) und III (57,1%) ergaben zusammen 32,8%.

Diesen Ergebnissen nach schien eine Tendenz der Melanome tieferer Invasionslevel zur Bildung von regionalen Hautmetastasen vorzuliegen sowie außerdem eine Assoziation von Tumoren eher geringerer Clark-Level zur Bildung von regionalen Lymphknoten- und Fernmetastasen.

Die statistische Validierung signifikanter Unterschiede der Clark-Level der Primärtumoren bei unterschiedlichen Metastasierungsarten ergab im Chi-Quadrat-Test eine Signifikanz von $P = 0,021$. Somit zeigte sich im Gegensatz zur entsprechenden Untersuchung der Tumordicke, bei der kein aussagekräftiger Zusammenhang zur Art der Metastasierung nachgewiesen werden konnte, hier eine schwach signifikante Tendenz.

Abbildung 30 stellt die relativen Anteile der Metastasierungsarten von Tumoren unterschiedlicher Clark-Level dar. Bei 171 Patienten lag eine Angabe über den Clark-Level vor; diese Daten waren Grundlage der Berechnungen.

Die geringe Anzahl der Melanome mit Clark-Level II (7) ließ kein für die Tumoren dieser Invasionstiefe repräsentatives Bild zu.

Die Melanome mit Clark-Level III metastasierten nur zu einem kleinen Anteil von 3,13% zuerst in Form von Satelliten/In-Transit-Metastasen, deutlich häufiger war diese Art der Metastasierung bei Tumoren der Clark-Level IV (28,16%) und V (31,03%).

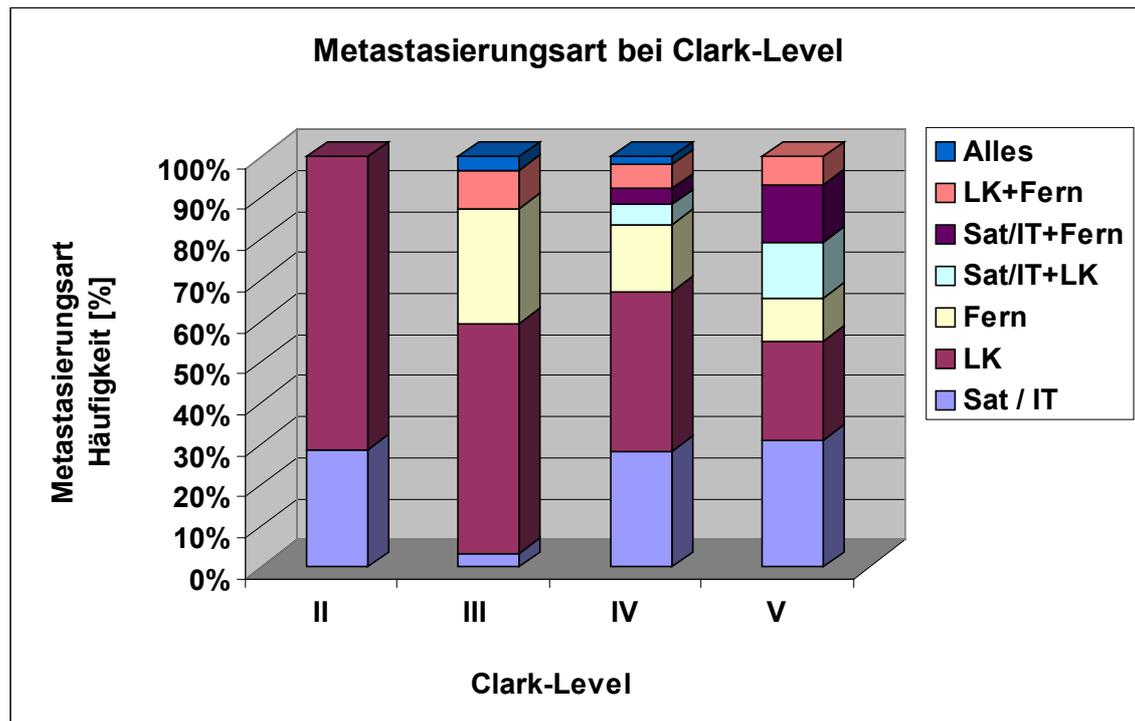


Abb.30: Metastasierungsart bei Clark-Level (n = 171)

Bezüglich der Entstehung von regionären Lymphknotenmetastasen ließ sich eine gegenläufige Tendenz beobachten. Tumoren des Clark-Levels III bildeten zu 56,25% zuerst Lymphknotenmetastasen, Melanome der Clark-Level IV und V dagegen nur zu 38,83% und 24,14%.

Ein ähnliches Bild ergab sich auch in Hinblick auf Fernmetastasen. Tumoren des Clark-Levels III hatten mit 28,13% den größten Anteil. Bei Melanomen des Clark-Levels IV entstanden nur zu 16,5% direkt Fernmetastasen, bei Melanomen des Clark-Levels V waren es nur 10,34%.

Eine Kombination aus mehreren Metastasierungsarten bei der ersten Diagnose von Metastasen trat bei Tumoren mit tieferer Invasion in die Haut allerdings häufiger auf als bei Tumoren geringerer Clark-Level. Während bei 34,48% der Melanome des Clark-Levels V sofort verschiedene Metastasenarten zum gleichen Zeitpunkt auftraten, war dies bei den Tumoren der Clark-Level III mit einem Anteil von insgesamt 12,51% und denen der Clark-Level IV mit 16,5 % deutlich seltener.

3.3.5 Lokalisation des Primärtumors bei Metastasierungsart

Im Rahmen der Untersuchung stellte sich die Frage nach einem Zusammenhang zwischen der ursprünglichen Lokalisation des Primärtumors und der Art der nachfolgenden Metastasierung. Wir verglichen daraufhin die Häufigkeit der unterschiedlichen Primärtumorlokalisationen bei den drei Metastasenarten.

Insgesamt 153 Patienten mit einfacher Metastasierung und einer Angabe über die Lokalisation des Primärtumors wurden in die Berechnungen einbezogen, die Gruppe der Sonstigen umfasste die seltenen Lokalisationen wie Auge und Schleimhäute.

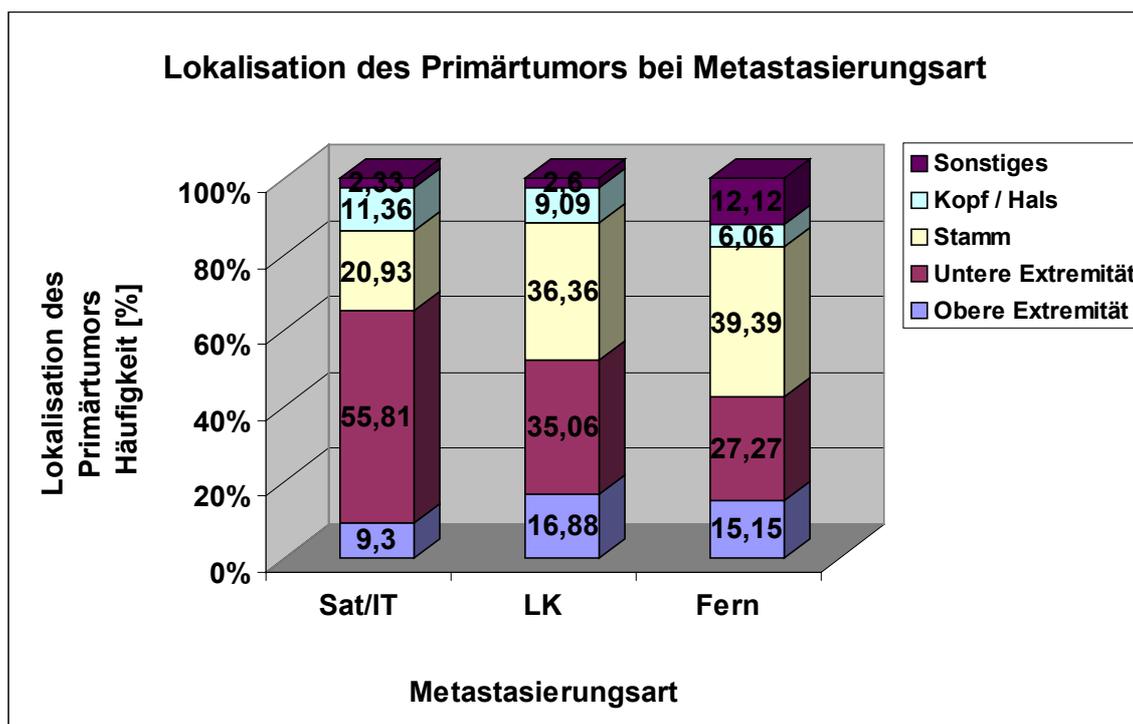


Abb. 31: Lokalisation des Primärtumors bei Metastasierungsart (n = 153)

Obenstehende Abbildung 31 bietet eine Darstellung der relativen Häufigkeit unterschiedlicher anatomischer Lokalisationen des Primärtumors bei den verschiedenen Metastasierungsarten.

Satelliten/In-Transit-Metastasen wurden zu 65,11% durch Melanome hervorgerufen, die an den Extremitäten lokalisiert waren, davon befanden sich 9,3% der Primärtumoren an der oberen Extremität und 55,81% an der unteren Extremität.

Die Lokalisation der Melanome, die zuerst in die regionären Lymphknoten metastasierten, war zu insgesamt 51,94% an den Extremitäten. 16,88% der Primärtumoren waren an der oberen Extremität entstanden, 35,06% an der unteren Extremität.

Fernmetastasen wurden nur zu insgesamt 42,42% durch Melanome der Extremitäten verursacht, wovon sich 15,15% der Tumoren an der oberen Extremität und 27,27% an der unteren Extremität befanden.

Analog zur Häufigkeit der Primärtumoren an den Extremitäten bei Satelliten/In-Transit-Metastasen war auch der Anteil der in der Kopf/Hals-Region lokalisierten Melanome bei dieser Metastasierungsart besonders groß. 11,63% der Primären befanden sich in der Kopf/Hals-Region, während der Anteil dieser Lokalisation bei den ursprünglichen Tumoren der Lymphknotenmetastasen nur bei 9,09% und bei den Melanomen mit Fernmetastasen bei 6,06% lag.

Die Lokalisation des Primärtumors am Stamm fand sich zu größeren Anteilen bei Lymphknoten- (36,36%) und Fernmetastasen (39,39%) als bei Satelliten/In-Transit-Metastasen (20,93%).

Nach dem Chi-Quadrat-Test ergab sich kein statistisch relevanter Zusammenhang bezüglich der Lokalisation des Primärtumors und der Metastasierungsart ($P = 0,127$).

3.4.1 Zeitraum bis zur Metastasierung

Ein Schwerpunkt der vorliegenden Untersuchung lag bei der Betrachtung des metastasenfreien Intervalls, das heißt des Zeitraums zwischen der Diagnose des Primärtumors und dem ersten Auftreten von Metastasen.

190 der insgesamt 202 Patienten konnten für diese Berechnungen herangezogen werden. 12 Patienten mit CUP-Tumor mußten ausgeschlossen werden, da der Zeitpunkt des Auftretens eines Primärtumors nicht bekannt und aus diesem Grund der Zeitraum bis zur Erstmetastasierung nicht in Erfahrung zu bringen war.

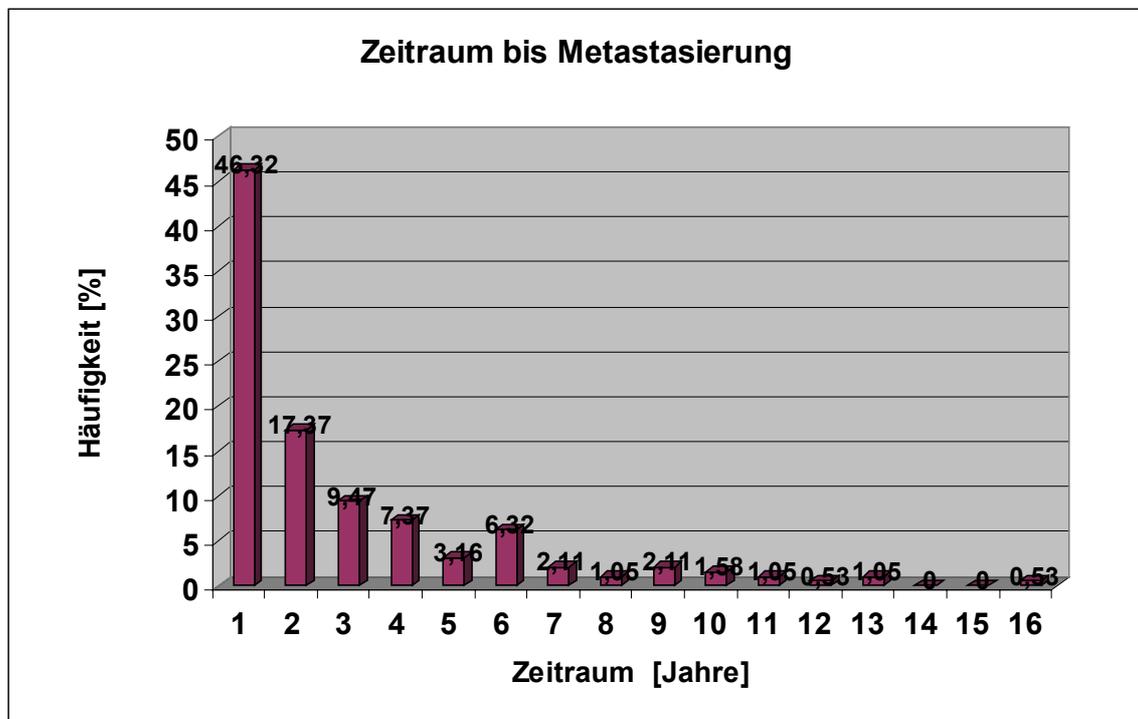


Abb.32: Relative Häufigkeit der Patienten, bei denen innerhalb des Zeitraums x in Jahren erstmalig Metastasen auftraten (n = 187)

Obenstehende Abbildung 32 gibt einen Überblick über die Zeiträume zwischen dem Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors und der Diagnose der erstmalig aufgetretenen Metastasierung. Angegeben werden jeweils die relativen

Häufigkeiten der Patienten, deren Metastasierung innerhalb des jeweiligen Zeitraums nach Diagnosestellung des Primärtumors erfolgte.

Bei insgesamt 88 Patienten, entsprechend 46,32%, trat die Metastasierung innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung Melanom auf. 46 (24,21%) dieser Patienten metastasierten im Laufe des ersten Jahres nach Auftreten des Primärtumors, bei 42 (22,1%) Patienten wurde die Diagnose des Primarius gleichzeitig mit dem Auftreten von Filiae gestellt.

Bei 33 Patienten (17,37%) erfolgte die Metastasierung innerhalb des zweiten Jahres nach Auftreten des Primärtumors.

Innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung des Melanoms metastasierten 63,69% der Patienten, innerhalb von fünf Jahren waren bereits bei 83,69% der Patienten Metastasen aufgetreten.

Ein Beobachtungszeitraum von zehn Jahren ergab bei 96,86% der Patienten die Metastasierung des Melanoms innerhalb dieser Zeit. Nur 6 Patienten lagen außerhalb des Intervalls.

Bei dem beobachteten Patientengut lag der längste Zeitraum zwischen Diagnose des Primärtumors und Auftreten der Metastasierung bei 16 Jahren.

Durchschnittlich ergab sich für alle Patienten ein Zeitraum von 28,13 Monaten bis zur Metastasierung; bei den Männern traten die Metastasen mit einem mittleren Wert von 23,33 Monaten etwas früher auf, bei den Frauen dauerte das metastasenfreie Intervall etwas länger an. Hier lag der Durchschnittswert bei 33,35 Monaten.

Insgesamt ergab der Vergleich der Geschlechter die Tendenz der Frauen zu längeren erscheinungsfreien Intervallen (Siehe auch Abbildung 33).

Während der Anteil der Männer (46,46%) und Frauen (46,15%) mit Metastasierung innerhalb des ersten Jahres fast gleich hoch lag, zeichneten sich klare Differenzen bereits bei der Betrachtung der Anteile im zweiten Jahr ab. Hier übertrafen die Männer (21,21%) die Frauen (13,19%), deutlicher noch im dritten Jahr mit 13,13% gegenüber dem Anteil der Frauen mit 5,49%. Daraus ergab sich, daß 88,88% aller männlichen Patienten innerhalb der ersten fünf Jahre nach Melanomdiagnose metastasierten, aber nur 78,01% der Frauen.

Bei 16,49% der Frauen erfolgte die Metastasendiagnose erst innerhalb des sechsten bis zehnten Jahres nach Primärumordiagnose, der Anteil der Männer mit entsprechend langen Latenzzeiten ergab nur 10,1%.

In einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren war bei 98,98% der Männer die Metastasierung aufgetreten, dem standen 94,5% der Metastasendiagnosen der weiblichen Patienten gegenüber.

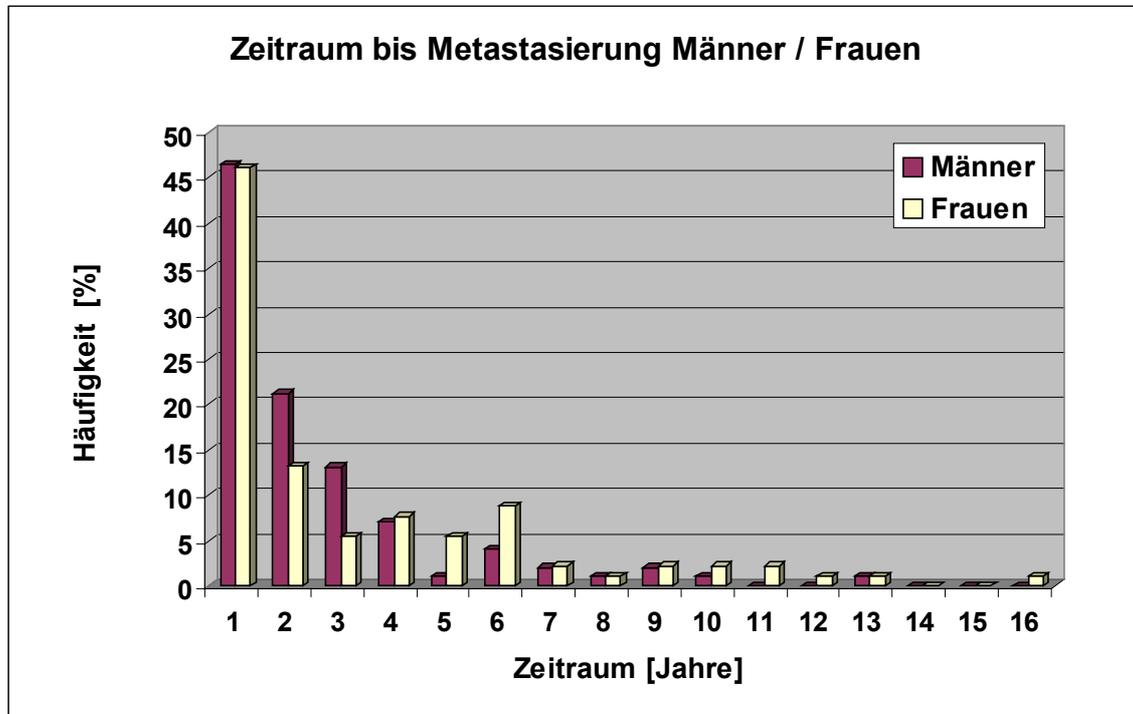


Abb.33: Relative Häufigkeit der Patienten unter Berücksichtigung des Geschlechts, bei denen innerhalb des Zeitraums x in Jahren erstmalig Metastasen auftraten (Männer n = 99, Frauen n = 91)

Die nach Kaplan-Meier erstellte Metastasierungsrate betrug bei den Männern nach 2 Jahren 67,67%, bei den Frauen 60,23%. Es zeigte sich im Log-Rank-Test mit $P = 0,1054$ keine Signifikanz unterschiedlicher Metastasierungszeiten der Geschlechter; dennoch existierten deutlich sichtbare Differenzen, die untenstehend in der Darstellung des Boxplots (Abbildung 34) veranschaulicht werden.

Während die Mediane annähernd im gleichen Bereich lagen, gab es bei den Frauen im Gegensatz zu den Männern einige wenige, deren metastasenfreie Intervalle außerordentlich lang andauerten.

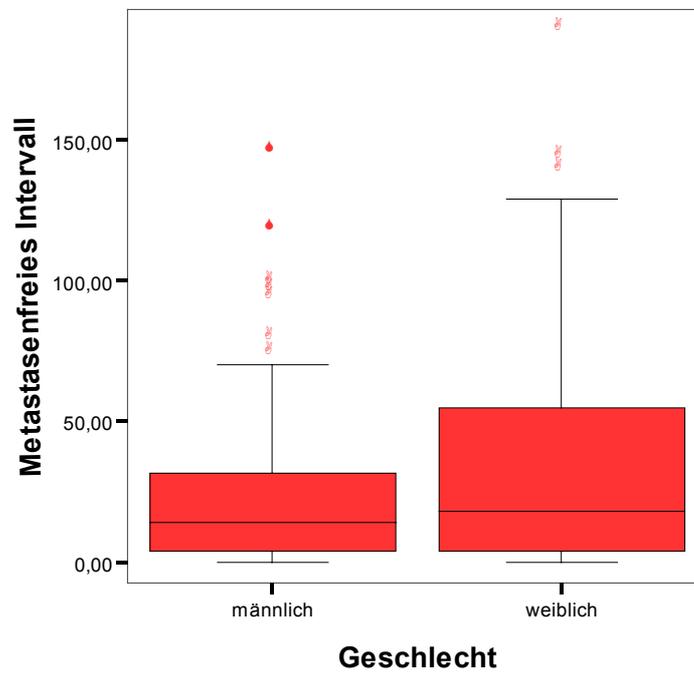


Abb.34: Boxplot-Darstellung der geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der metastasenfreien Intervalle in Monaten

3.4.2 Metastasenfreies Intervall und Metastasierungsrate nach Alter

Der Zeitraum zwischen Primärtumordiagnose und Metastasierung konnte bei 190 von 202 Patienten bestimmt werden. 12 Patienten mit CUP-Tumor wurden in diese Berechnung nicht mit einbezogen, da hier eine Bestimmung des metastasenfreien Intervalls nicht möglich war.

Zur näheren Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen dem Alter der Patienten und der Dauer des rezidivfreien Intervalls wurde ein Vergleich der mittleren metastasenfreien Intervalle zwischen dekadisch unterteilten Altersgruppen angestellt (Siehe auch Abb. 35).

Die Altersgruppe 10-19 Jahre konnte nicht ausgewertet werden, da nur ein Patient in diesem Bereich lag und dadurch kein für diese Gruppe repräsentativer Mittelwert gebildet werden konnte.

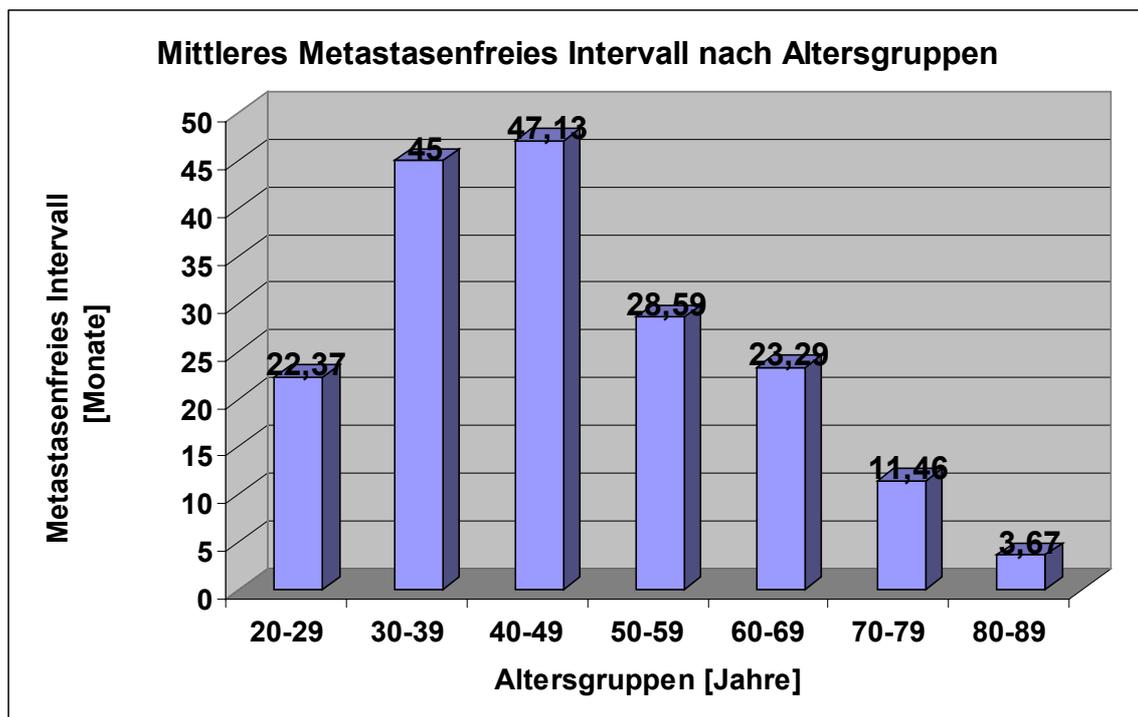


Abb.35.: Mittleres metastasenfreies Intervall nach Altersgruppen (n = 189)

In den Altersgruppen 30-39 Jahre und 40-49 Jahre waren die durchschnittlichen Zeiträume bis zur Metastasierung mit 45,0 Monaten und 47,13 Monaten am längsten, deutlich kürzere Verläufe zeigten sich in allen höheren Altersgruppen, aber auch bei den 20-29jährigen. Ab dem 50. Lebensjahr konnte man mit zunehmendem Alter ein dazu umgekehrt proportionales Verhalten der Metastasierungszeiten beobachten. Je höher das Lebensalter, desto kürzer war der Zeitraum zwischen der Diagnose des Primärtumors und der Metastasierung.

In der Gruppe der 50-59jährigen vergingen durchschnittlich nur noch 28,59 Monate bis zum Auftreten eines Rezidivs, die 60-69jährigen hatten im Mittel schon nach 23,31 Monaten Metastasen, die 70-79jährigen knapp nach einem Jahr und die kürzesten rezidivfreien Intervalle zeigten die ältesten Patienten (80-89 Jahre) mit 3,67 Monaten.

Zur weiterführenden Untersuchung der Abhängigkeit des metastasenfreien Intervalls vom Alter wurde das Patientenkollektiv in 2 große Altersgruppen unterteilt. 67 Patienten gehörten zur Altersgruppe unter oder im Alter von 50 Jahren, 123 Patienten zur Altersgruppe über 50 Jahre.

Für beide Altersgruppen zusammen zeigte sich ein Mittelwert von 28,13 Monaten, die jüngere Altersgruppe lag mit einem mittleren Zeitraum von 41,25 Monaten deutlich über dem allgemeinen Durchschnitt, die ältere Gruppe mit 20,98 Monaten darunter.

Der Vergleich der Mittelwerte im T-Test ergab eine 2-seitige Signifikanz von $P = 0,001$. Demnach handelt es sich um aussagekräftige Unterschiede der Durchschnittswerte. Im Mann-Whitney-Test ergab sich eine asymptotische 2-seitige Signifikanz von $P = 0,000$ beim Vergleich der beiden Altersgruppen in Hinblick auf das rezidivfreie Intervall. Auch der Vergleich der dekadischen Altersgruppen im Kruskal-Wallis-Test ergab mit einer asymptotischen Signifikanz von $P = 0,000$ signifikante Differenzen des Zeitraums zwischen Primärtumor und Metastasierung.

Nach Kaplan-Meier errechnete sich für einen Zeitraum von zwei Jahren nach Erstdiagnose Melanom eine Metastasierungsrate (Patienten mit erstmalig aufgetretener Metastasierung) von 47,69% der Altersgruppe 1 im Gegensatz zu

einer Rate von 72,13 % aller Patienten der Altersgruppe 2. Nach fünf Jahren hatten bereits 78,46% der jüngeren Patienten (Gruppe1) Filiae und 87,7% der älteren Patienten (Gruppe 2). Der Log-Rank-Test ergab eine Signifikanz von $P = 0,0002$ bezüglich dieser Unterschiede zwischen den Altersgruppen.

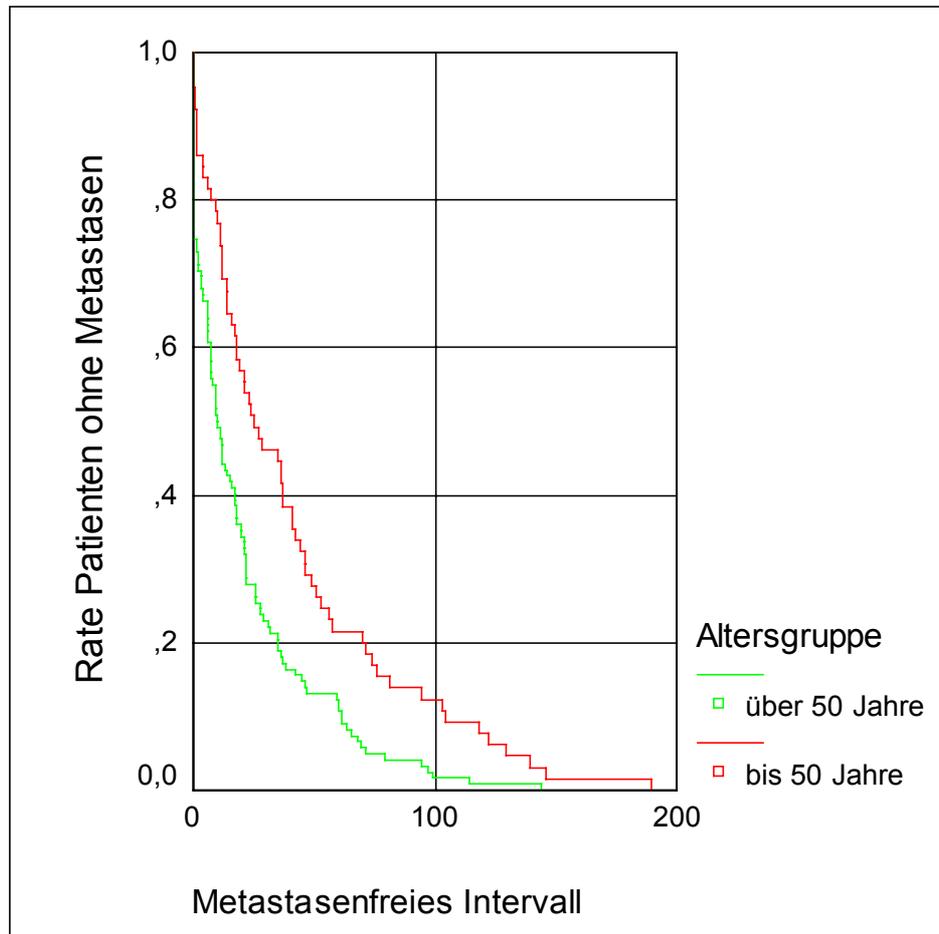


Abb.36: Rate der Patienten ohne Metastasierung nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung des Alters, Metastasenfreies Intervall in Monaten ($n = 187$), $P = 0,0002$,

3.4.3 Mittleres metastasenfrees Intervall und Metastasierungsrate bei Melanomtyp

Die Zeiträume zwischen Diagnose des Primärtumors und der Diagnose von Metastasen unterschieden sich deutlich in Bezug auf die klinisch-histologischen Melanomtypen. Für die nähere Untersuchung dieser Fragestellung wurden die mittleren Metastasierungszeiten der bei unserem Patientengut vorhandenen Melanomtypen berechnet: SSM (Superfiziell spreitendes Melanom), NM (Noduläres Melanom), UCM („Unclassifiable Melanoma“) und des ALM (Akrolentiginöses Melanom). Die Gruppe der sonstigen Melanomtypen und der als CUP-Tumoren diagnostizierten Erkrankungen wurden nicht in diese Untersuchung eingeschlossen.

Eine Darstellung der Ergebnisse findet sich in folgender Abbildung 37:

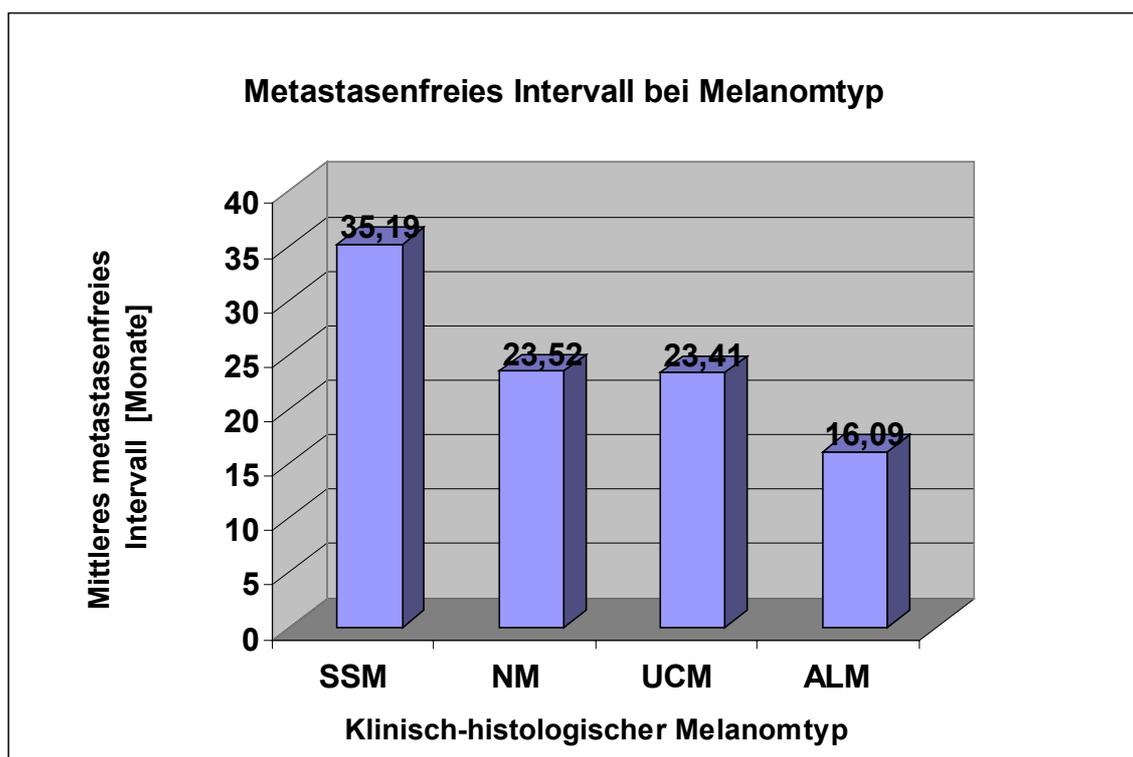


Abb.37: Mittleres metastasenfrees Intervall der klinisch-histologischen Melanomtypen (n = 173)

Die größte Latenz zwischen Erstdiagnose Melanom und aufgetretener Metastasierung fand sich beim SSM mit durchschnittlich 35,19 Monaten. Die mittlere Metastasierungszeit des NM war bereits fast ein Jahr kürzer und lag bei 23,52 Monaten. Auch das UCM und das ALM waren mit deutlich kürzeren Zeiträumen assoziiert. Das UCM metastasierte durchschnittlich nach 23,41 Monaten, beim ALM traten Metastasen im Mittel schon nach 16,09 Monaten auf.

Die statistische Validierung unter Anwendung des Kruskal-Wallis-Tests ergab mit einer asymptotischen Signifikanz von $P = 0,006$ hochsignifikante Differenzen der metastasensfreien Zeit bei den unterschiedlichen klinisch-histologischen Melanomentypen. Der Vergleich der Zeiträume bis zur Metastasierung bei den einzelnen Melanomentypen unter Berücksichtigung des Geschlechts ergab bei SSM, NM und ALM deutlich längere Zeitintervalle bei den weiblichen Patienten gegenüber den männlichen Patienten. Nur das UCM metastasierte bei den Männern geringfügig später als bei den Frauen (Siehe auch Abbildung 38).

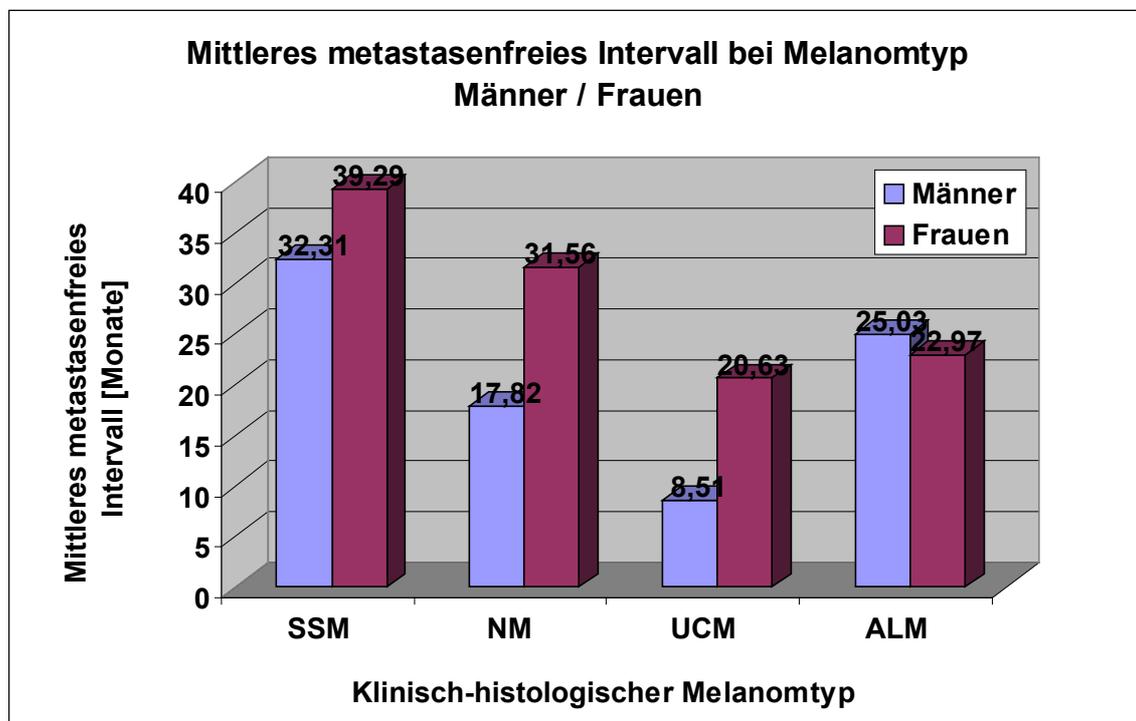


Abb.38: Mittleres metastasensfreies Intervall der klinisch-histologischen Melanomentypen unter Berücksichtigung des Geschlechts (Männer $n = 91$, Frauen $n = 82$)

Nach Kaplan-Meier berechnete Metastasierungswahrscheinlichkeiten ergaben, daß nach einem Zeitraum von 2 Jahren nach Primärtumordiagnose bereits 83,33% aller UCM metastasiert hatten und mit 80,00% ein fast ebenso großer Anteil der ALM. Die NM lagen mit einer Metastasierungsrate von 67,14 % etwas besser, von den Primärtumoren, die als SSM eingestuft worden waren, hatten nach 2 Jahren nur 50,0% Filiae. Mit einer errechneten Signifikanz von $P = 0,0254$ im Log-Rank-Test war dieses Ergebnis deutlich signifikant.

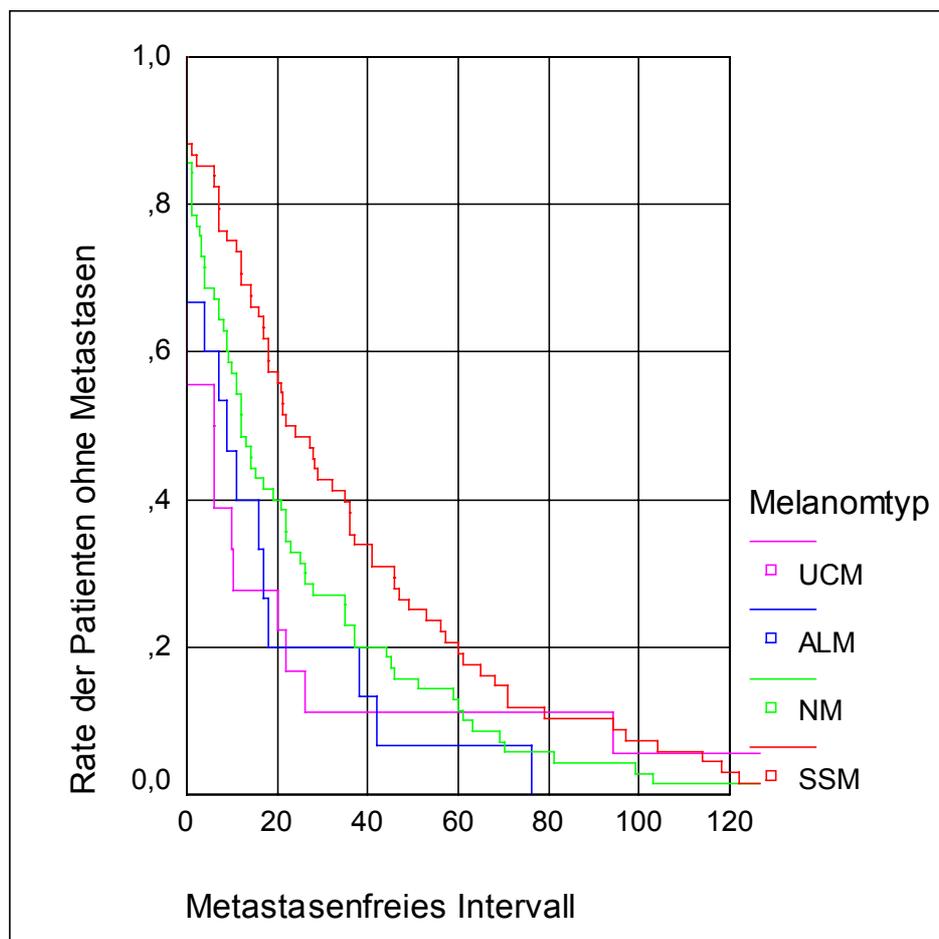


Abb. 39: Rate der Patienten ohne Metastasierung nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung des Melanomtyps, Metastasenfreies Intervall in Monaten ($n = 171$), $P = 0,0254$

3.4.4 Mittlere Metastasierungszeit und Metastasierungsrate bei Tumordicke nach Breslow

Insgesamt 177 von 202 Patienten konnten zur näheren Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Tumordicke nach Breslow und der Dauer des metastasenfreien Intervalls herangezogen werden. 12 Patienten mit CUP-Tumor und weitere 13 Patienten mit fehlender Tumordicke nach Breslow konnten nicht mit einbezogen werden.

Es ließ sich ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang der beiden Größen feststellen: mit zunehmender Tumordicke fanden sich kürzere zeitliche Intervalle zwischen Primärtumor und Metastasierung. Dünnere Tumoren waren mit deutlich längeren entsprechenden Zeiträumen assoziiert.

Die sogenannten „low-risk“- Tumoren ($< 0,76$ mm) waren im Durchschnitt mit einem fast dreimal so langen Zeitraum (46,43 Monate) bis zum Auftreten der Metastasen assoziiert wie die „high-risk“- Tumoren (> 4 mm), die bereits nach 15,5 Monaten Metastasen setzten.

Die mittleren Tumordickenklassen II und III (0,76 – 1,5 mm und 1,51 – 4,0 mm) hatten erscheinungsfreie Intervalle, die sich in diese Beobachtung einfügen. Bei der Tumordickenklasse II (0,76 – 1,5 mm) lag die mittlere Metastasierungszeit noch bei 39,38 Monaten, die Tumoren der Tumordickenklasse III (1,51 – 4,0 mm) metastasierten bereits nach durchschnittlich 24,77 Monaten.

Die Aussagekraft der beobachteten Tendenz, daß mit zunehmender Tumordicke des Melanoms gleichzeitig abnehmende metastasenfreie Intervalle vorliegen, wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test untersucht. Es zeigte sich eine asymptotische Signifikanz von $P = 0,001$ und validierte damit unsere Hypothese, daß bei Melanomen unterschiedlicher Tumordicke nach Breslow signifikante Differenzen des metastasenfreien Zeitraums vorliegen.

Die untenstehende Abbildung 40 stellt das Verhältnis zwischen Tumordicke nach Breslow des Primärtumors und dem durchschnittlichen Zeitraum zwischen Diagnosestellung Melanom und der erstmalig aufgetretenen Metastasierung dar.

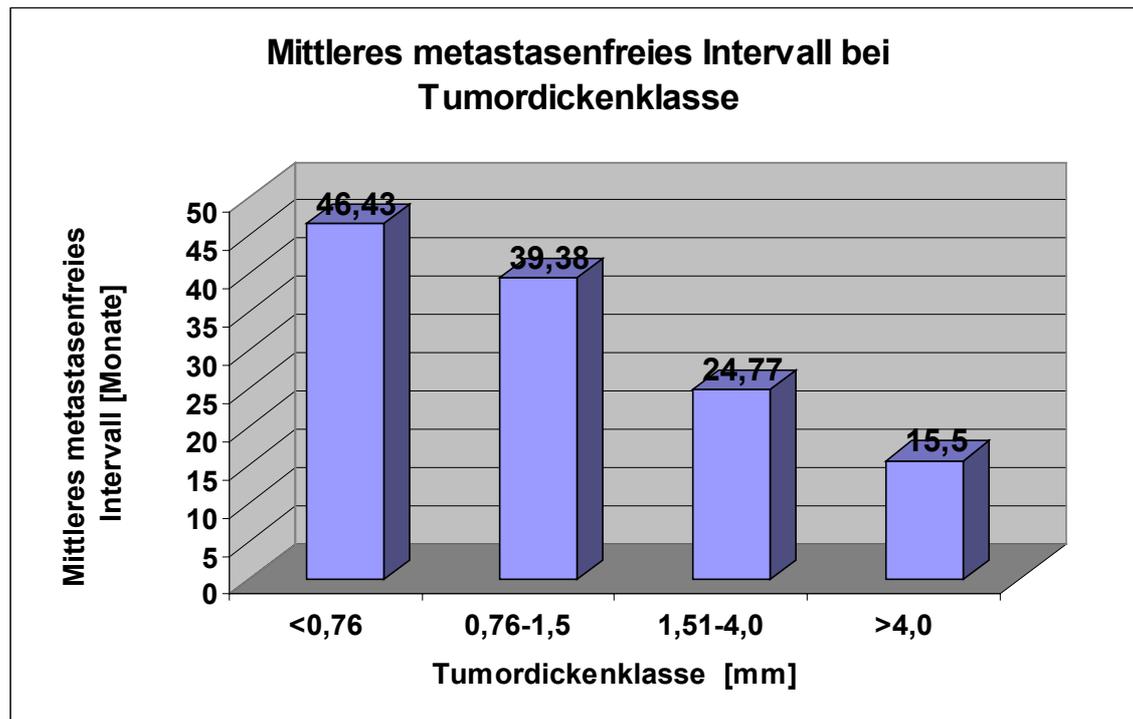


Abb.40: Mittleres metastasenfreies Intervall der Melanome unterschiedlicher Tumordickenklassen (n = 177)

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen ließ sich die Beobachtung bestätigen, daß Melanome mit größeren Tumordicken mit kürzeren Zeiträumen bis zur erstmaligen Metastasierung einhergehen und dünnere Tumoren durchschnittlich später metastasieren.

Eine scheinbare Ausnahme stellen die dünnen „low-risk“- Melanome der männlichen Patienten dar, die mit einem errechneten Wert von 29,55 Monaten eine für diese Tumordickenklasse ungewöhnlich kurze mittlere Metastasierungszeit repräsentieren. Die Ungenauigkeit dieser Angabe läßt sich mit der geringen Anzahl von Tumoren dieser Tumordickenklasse bei männlichen Patienten (6) erklären.

Außer den Melanomen der „high-risk“- Klasse (> 4,0 mm) metastasierten die Tumoren aller Tumordickenklassen im Mittel bei den Frauen deutlich später als bei den Männern. Bei den dicken Tumoren (> 4,0 mm) fand sich eine nur geringfügig längere Metastasierungszeit bei den männlichen Patienten (16,63 Monate) als bei den weiblichen Patienten (13,86 Monate).

Abbildung 41 zeigt eine Darstellung der mittleren Metastasierungszeiten von Tumoren unterschiedlicher Tumordickenklassen unter Berücksichtigung des Geschlechts.

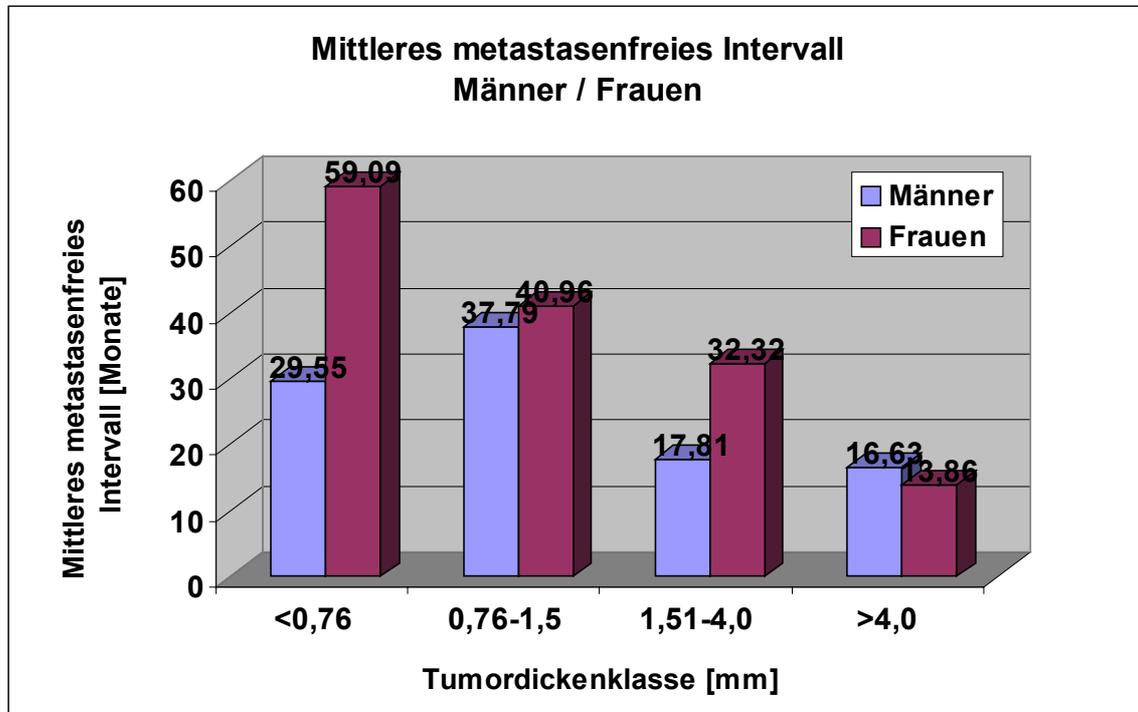


Abb.41: Mittlere Metastasierungszeit der Tumoren unterschiedlicher Tumordickenklassen unter Berücksichtigung des Geschlechts (Männer n = 93, Frauen n = 84)

In untenstehender Abbildung 42 handelt es sich um die Darstellung der mittleren Tumordicken der Melanome, die innerhalb eines bestimmten Zeitraums metastasierten. Dabei wurde die Zeitdauer zwischen Primärtumordiagnose und Metastasierung in Jahren angegeben und die einzelnen Werte fünf großen Gruppen zugeordnet.

Auch hier lässt sich die Assoziation von großen Tumordicken und kurzen Zeitintervallen zwischen Primärtumordiagnose und Metastasierung, sowie umgekehrt das gemeinsame Auftreten von dünnen Melanomen und längeren Metastasierungszeiten deutlich erkennen.

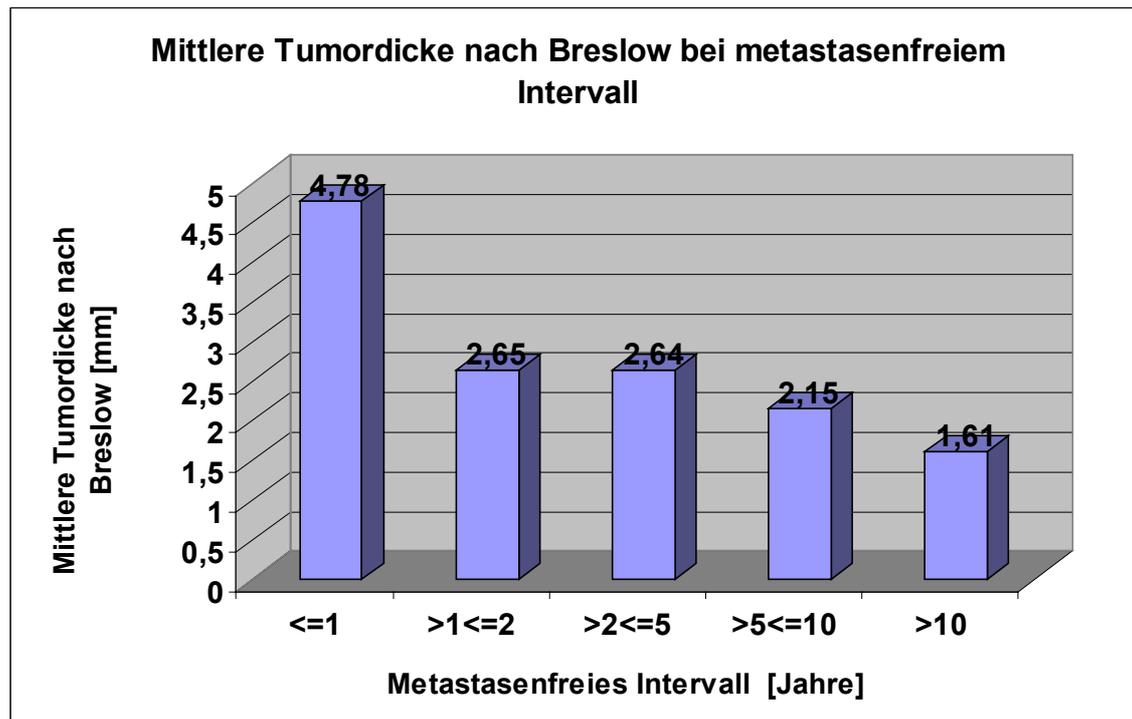


Abb.42: Mittlere Tumordicke nach Breslow bei metastasenfremem Intervallen unterteilt nach Gruppen (n = 177)

Besonders dicke Melanome mit einer mittleren Tumordicke von 4,78 mm fanden sich bei den Patienten, die bereits im ersten Jahr nach Diagnosestellung Melanom Metastasen hatten. Dieser Wert lag in der Tumordickenklasse IV, deren Melanome den „high-risk“- Tumoren zugerechnet werden. Die mittlere Tumordicke bei Patienten mit Metastasierung während des zweiten Jahres nach Diagnosestellung war mit 2,65 mm wesentlich geringer. Die Tendenz zu geringeren Tumordicken setzte sich bei Patienten mit längeren Metastasierungszeiten weiterhin fort : Tumoren, deren Metastasierung innerhalb des dritten bis fünften Jahres erfolgte, hatten eine mittlere Dicke von 2,64 mm; handelte es sich um einen Zeitraum von sechs bis zehn Jahren, lag der Durchschnittswert nur noch bei 2,15 mm.

Patienten, deren Metastasierung erst nach einem Zeitraum von länger als zehn Jahren nach Erscheinen des Primärtumors erfolgte, hatten die dünnsten Melanome. Hier lag die mittlere Tumordicke nur noch bei 1,61 mm.

Nach Kaplan-Meier hatten die Primärtumoren der Tumordickenklasse 1 (<0,76 mm) nach einem Zeitraum von 2 Jahren eine Metastasierungsrate von 50,0%,

die Melanome der Tumordickenklasse 2 (0,76-1,51 mm) waren bereits zu 51,11% metastasiert. Deutlich höhere Metastasierungsraten zeigten die größeren Tumordicken; Tumoren der Tumordickenklasse 3 (1,51-4,0 mm) hatten eine Metastasierungswahrscheinlichkeit von 63,01% nach 2 Jahren, die Melanome der Tumordickenklasse 4 (>4,0 mm) von 79,07%.

Die Betrachtung dieser Ergebnisse macht eine Abhängigkeit der Dauer der metastasenfreien Intervalle von der Tumordicke nach Breslow des Primärtumors sehr wahrscheinlich. Im Log-Rank-Test errechnete sich mit $P = 0,0009$ eine eindeutige Signifikanz der beobachteten Tendenzen.

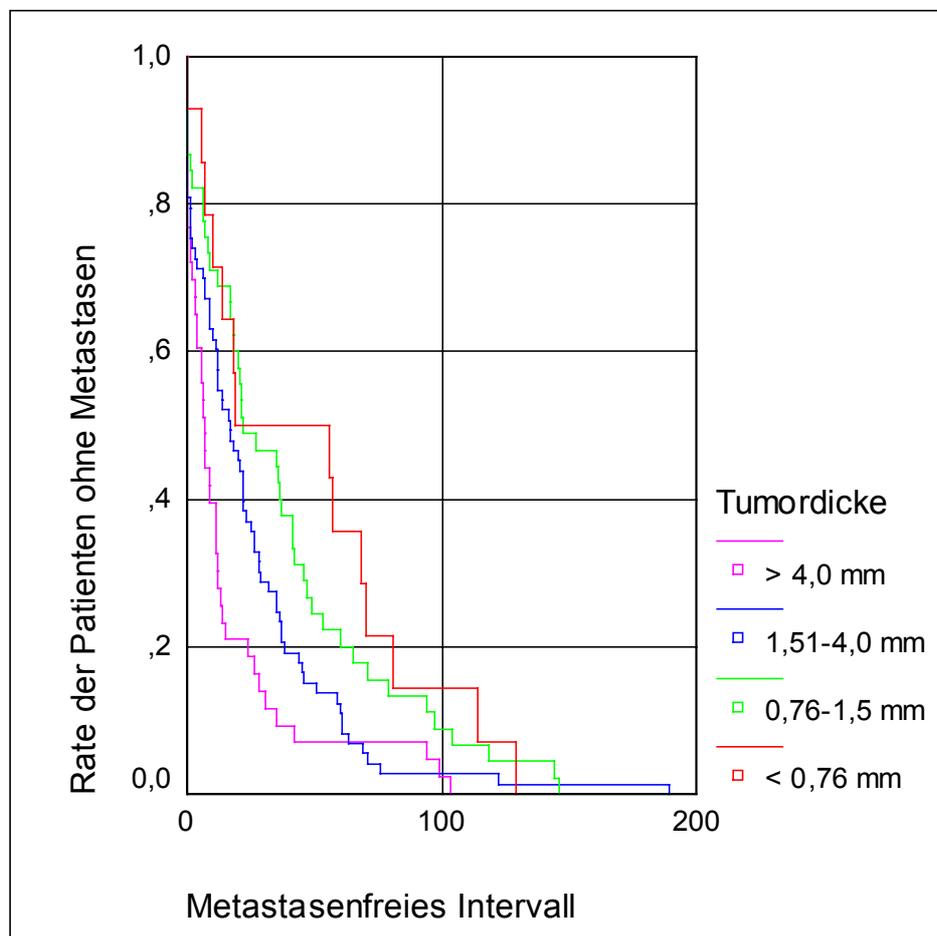


Abb. 43: Rate der Patienten ohne Metastasierung nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung der Tumordicke nach Breslow, Metastasenfreies Intervall in Monaten ($n = 175$), $P = 0,0009$

3.4.5 Mittleres metastasensfreies Intervall und Metastasierungsrate bei Clark-Level

Insgesamt 171 Patienten konnten zur näheren Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Invasionslevel des Melanoms nach Clark und der Dauer des metastasensfreien Intervalls herangezogen werden. 12 Patienten mit CUP-Tumor wurden ausgeschlossen, bei weiteren 19 Patienten war ebenfalls kein Clark-Level vorhanden.

Es ergab sich ein analoges Bild zu dem Ergebnis bei der Betrachtung der Tumordicke nach Breslow in Zusammenhang mit der mittleren Metastasierungszeit. Geringe Invasionstiefen in die Haut waren mit längeren Zeiträumen zwischen Primärtumordiagnose und Metastasierung assoziiert als hohe Clark-Level. Tumoren mit fortgeschrittener Invasion in tiefere Hautschichten bildeten deutlich früher Metastasen.

Während bei Melanomen mit Clark-Level II durchschnittlich ein Zeitraum von 46,06 Monaten bis zur Metastasierung verging, traten bei Tumoren mit Clark-Level III nach 37,43 Monaten und bei Tumoren mit Clark-Level IV schon nach 27,56 Monaten Filiae auf.

Melanome, die bereits bis in die Subkutis vorgedrungen waren (Clark-Level V), metastasierten am schnellsten. Die Metastasierung erfolgte im Mittel nach nur 17,44 Monaten.

Die statistische Validierung dieser Beobachtung ergab im Kruskal-Wallis-Test eine asymptotische Signifikanz von $P = 0,033$. Damit war die Signifikanz etwas geringer ausgeprägt als das eindeutige Ergebnis von $P = 0,001$ der entsprechenden Berechnung bezüglich Tumordicke nach Breslow und dem metastasensfreien Intervall. Demnach besteht ein Zusammenhang zwischen Invasionslevel nach Clark und der Zeitdauer bis zur Metastasierung, der aber nicht so stark ausgeprägt ist wie der zwischen der Tumordicke nach Breslow und der Zeitdauer bis zur Metastasierung.

Untenstehende Abbildung (Abb.44) zeigt die mittleren Metastasierungszeiten der Melanome unterschiedlicher Clark-Level. Clark-Level I war bei den untersuchten Tumoren nicht vertreten.

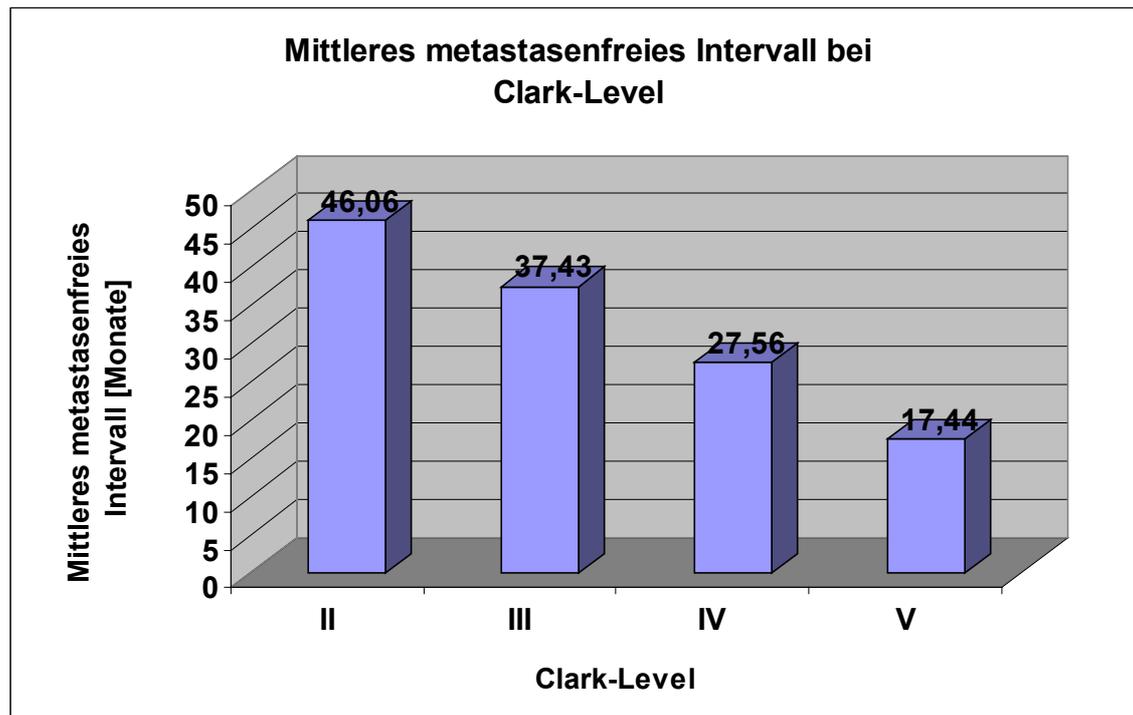


Abb.44: Mittleres metastasenfreies Intervall der Tumoren unterschiedlicher Clark-Level (n = 171)

Für Tumoren aller Clark-Level ergaben sich bei den Frauen längere zeitliche Intervalle zwischen dem Auftreten des Primarius und der Filiarisierung als bei den Männern.

Melanome der Clark-Level III und IV zeigten bei den Frauen deutlich günstigere mittlere Metastasierungszeiten (44,05 Monate bei den Frauen gegenüber nur 32,27 Monaten bei den Männern und 35,02 Monate bei den Frauen gegenüber nur 22,22 Monaten bei den Männern). Bei Tumoren der Invasionstiefen von Clark-Level V war die Differenz weniger ausgeprägt.

Der deutliche Unterschied des durchschnittlichen Zeitintervalls bis zur Metastasierung zwischen männlichen und weiblichen Patienten bei Melanomen der Clark-Level II erklärt sich durch nur ungenaue Werte, da die Anzahl der Patienten mit Tumoren dieser geringen Invasionstiefe sehr gering war. Es handelte sich hierbei nur um insgesamt sieben Patienten, davon vier Männer und drei Frauen. Dementsprechend kann man hier nicht von einem für Tumoren dieser Invasionslevel repräsentativem Bild ausgehen.

Abbildung 45 bietet eine Darstellung der metastasenfreien Intervalle bei Melanomen unterschiedlicher Clark-Level unter Berücksichtigung des Geschlechts.

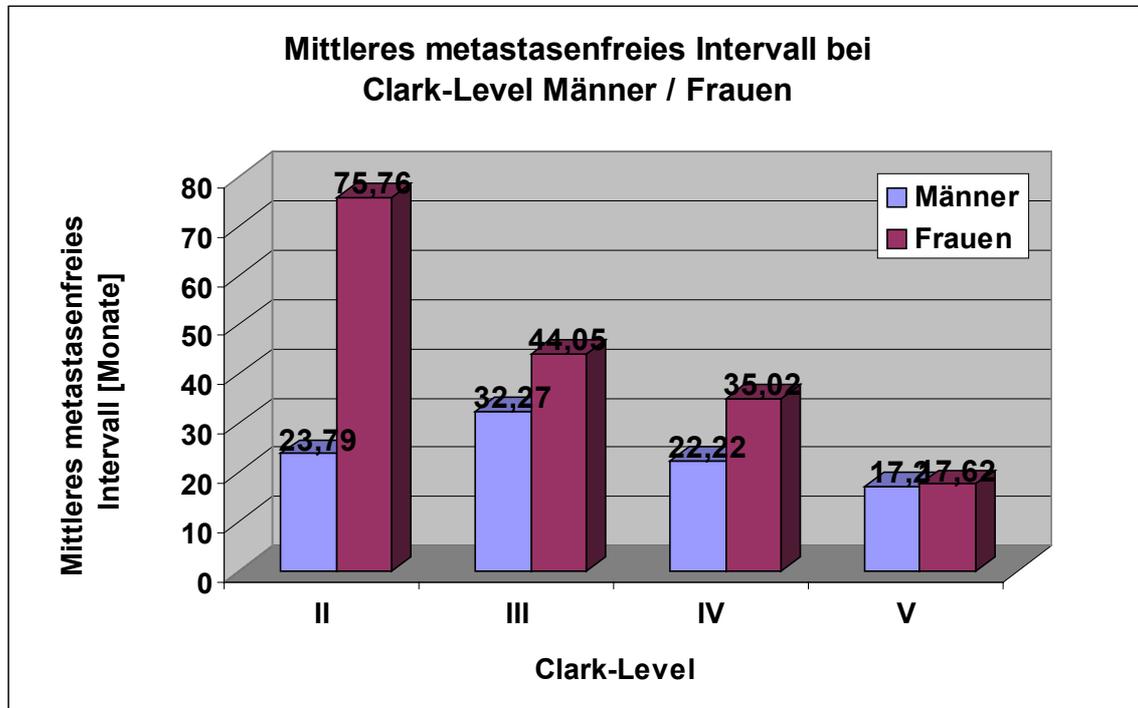


Abb.45: Mittleres metastasenfreies Intervall der Tumoren unterschiedlicher Clark-Level unter Berücksichtigung des Geschlechts (Männer n = 94, Frauen n = 77)

Eine weitere graphische Darstellung bietet Abbildung 46. Die Einteilung in verschiedene Gruppen erfolgte hier nach Melanomen, die innerhalb eines bestimmten Zeitrahmens metastasierten. Untersucht wurde daraufhin die Häufigkeit der Invasionslevel nach Clark innerhalb dieser Tumorguppen.

Ursache der Filiarisierung innerhalb eines Jahres waren zu 81,9% Melanome der Clark-Level IV (56,9%) und V (25,0 %). Nur 18,07 % der Tumoren hatten einen Invasionslevel von Clark II (2,8 %) oder Clark III (15,3%).

Deutlich anders akzentuiert war die Verteilung der Melanome, deren Metastasen erst innerhalb des sechsten bis zehnten Jahres nach Primärtumordiagnose entstanden. Die hohen Clark-Level IV (47,8%) und V (13,0%) stellten insgesamt nur einen Anteil von 60,8 % der Tumoren, dagegen

hatten 39,1 % der Tumoren nur einen Invasionslevel von Clark II (8,7%) oder III (30,4%).

Auf dem untenstehenden Diagramm ist gut ersichtlich, daß der relative Anteil hoher Clark-Level bei Melanomen mit früher Filiarisierung deutlich größer war als bei Tumoren, die nach längeren Zeiträumen Metastasen bildeten. Die prozentuale Häufigkeit der Tumoren geringer Invasionsstiefen stieg dagegen mit der Dauer der Zeitintervalle an.

Die Anzahl der Tumoren, die erst nach einem Zeitraum länger als 10 Jahre metastasierten, war so gering, daß die Auswertung sich nicht in das übrige Bild einfügt. Es handelte sich hierbei um nur sechs Patienten.

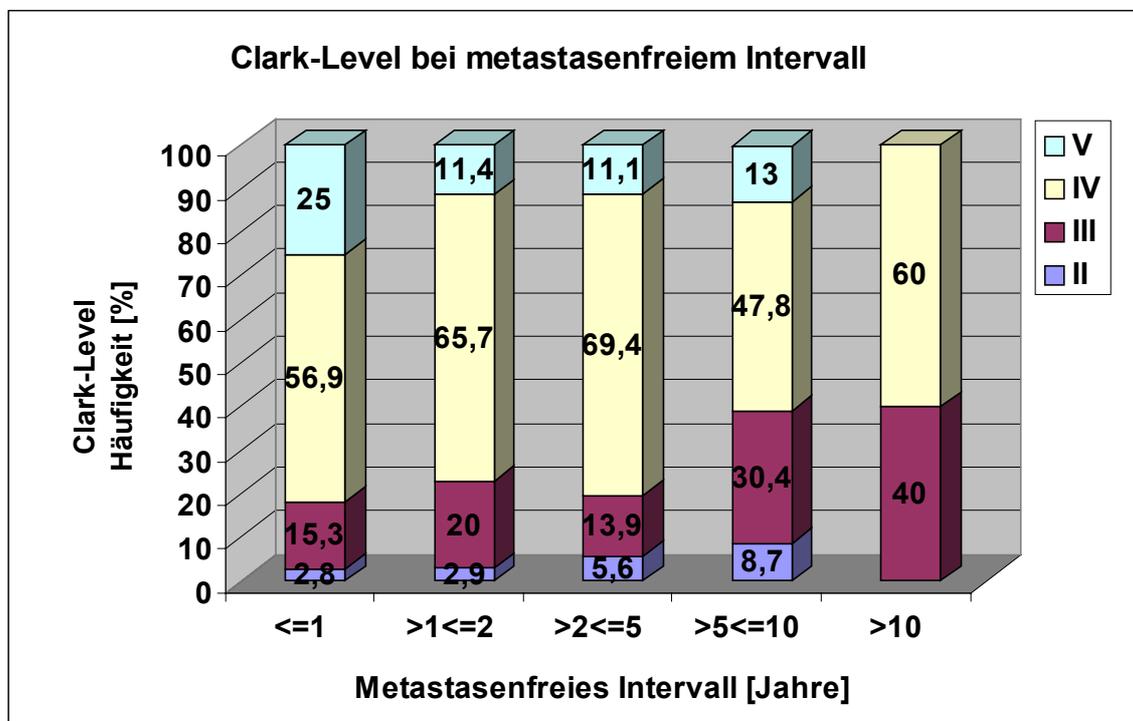


Abb.46: Relative Häufigkeit der Clark-Level bei Tumoren unterschiedlicher metastasenfremem Intervalle (n = 171)

Es zeigte sich auch hinsichtlich der nach Kaplan-Meier berechneten Metastasierungsraten eine mit höherem Clark-Level assoziierte kürzere Dauer des metastasenfremem Intervalls.

Nach einem Zeitraum von 2 Jahren hatten 42,86% der Melanome mit einem Invasionslevel II filiarisiert, bereits 56,25 % der Tumoren mit Clark-Level III,

62,75% der Tumoren mit Clark-Level IV und 75,0% der bis in die Subkutis vorgedrungenen Melanome des Clark-Levels V. Nach einem Zeitraum von 5 Jahren ergaben sich für Clark-Level II und III – Tumoren ähnliche Metastasierungswahrscheinlichkeiten mit 71,43% und 71,87%. Auch Clark-Level IV und V- Tumoren lagen mit einer Wahrscheinlichkeit von 87,25% und 89,29% in vergleichbaren Bereichen.

Nach Berechnung durch den Log-Rank-Test ergab sich jedoch mit $P = 0,0652$ im Gegensatz zu der vergleichbaren Untersuchung bezüglich der Tumordicke nach Breslow keine eindeutige Signifikanz des Zusammenhangs zwischen Invasionstiefe des Primärtumors und der Dauer des metastasenfreien Intervalls.

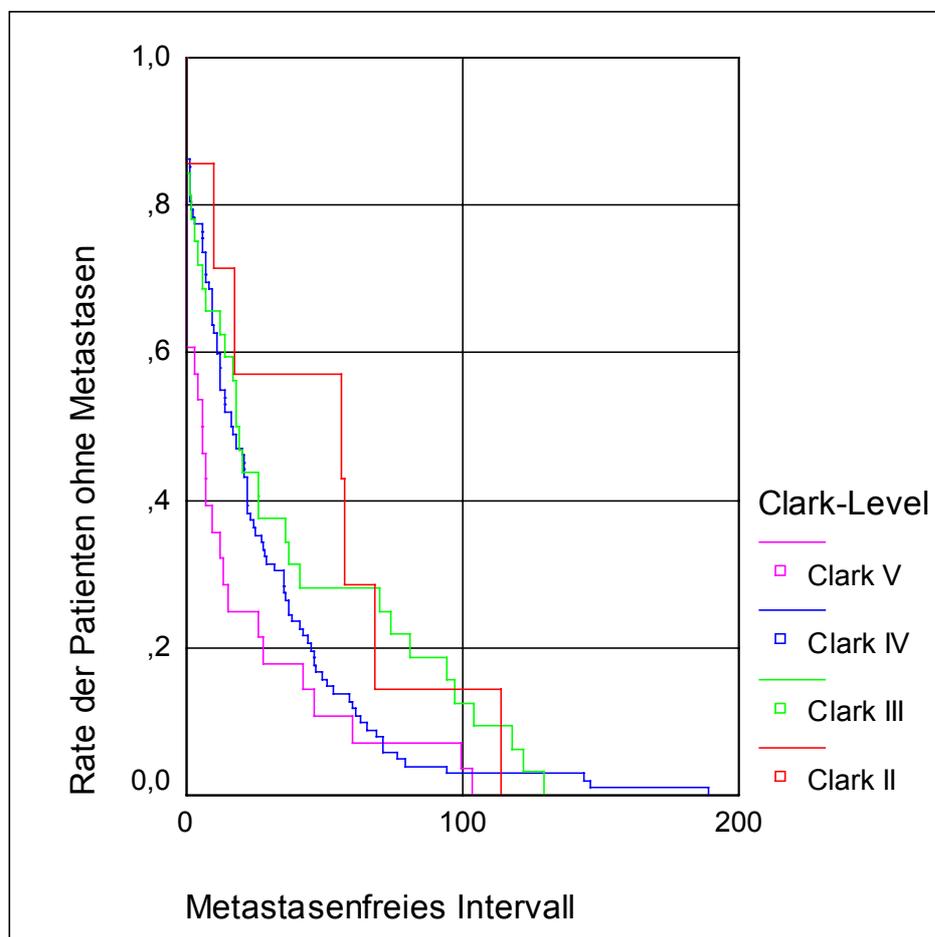


Abb. 47: Rate der Patienten ohne Metastasierung nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung des Clark-Levels, Metastasenfreies Intervall in Monaten (n = 169), $P = 0,0652$

3.4.6 Mittleres metastasenfreies Intervall und Metastasierungsrate bei Lokalisation Primärtumor

Untersucht wurde hier der Zusammenhang der mittleren Metastasierungszeit mit der anatomischen Lokalisation des Melanoms. 188 Patienten wurden in die Berechnungen einbezogen, 12 Patienten mit CUP-Tumor und 2 Patienten mit fehlender Angabe der Primärtumorlokalisation konnten nicht bewertet werden.

Die anatomischen Lokalisationen wurden in vier große Körperregionen zusammengefasst: Die Kopf/Hals – Region (KH), den Stamm (ST), die obere Extremität (OE) und die untere Extremität (UE). Alle übrigen Lokalisationen (Schleimhäute, Auge) fielen in die Gruppe der Sonstigen (SO).

Es zeigte sich, daß der durchschnittliche Zeitraum zwischen Diagnose des Primarius und der Filiarisierung deutlich abhängig von der Lokalisation des Primärtumors variierte (Siehe dazu auch Abbildung 48).

Tumoren der oberen Extremität bildeten im Durchschnitt erst nach 43,6 Monaten Metastasen und stellten hiermit das längste metastasenfreie Intervall. Mit einem Mittelwert von 29,73 Monaten war der entsprechende Zeitraum für Melanome der unteren Extremität wesentlich kürzer. Die am Stamm lokalisierten Tumoren hatten eine mittlere Metastasierungszeit von 25,55 Monaten. Melanome am Kopf metastasierten nach einer durchschnittlichen Latenz von 21,28 Monaten deutlich schneller. Das kürzeste erscheinungsfreie Intervall hatten die Melanome der sonstigen Lokalisationen (Auge, Schleimhäute) mit 8,55 Monaten.

Die Lokalisation des Tumors an den Extremitäten ergab demnach im Mittel längere metastasenfreie Intervalle als die Lokalisation im Bereich der Kopf/Hals – Region oder des Stammes.

Die kürzesten metastasenfreien Intervalle ergaben sich für die nicht an der Epidermis gelegenen Melanome wie Schleimhautmelanome und Lokalisation am Auge.

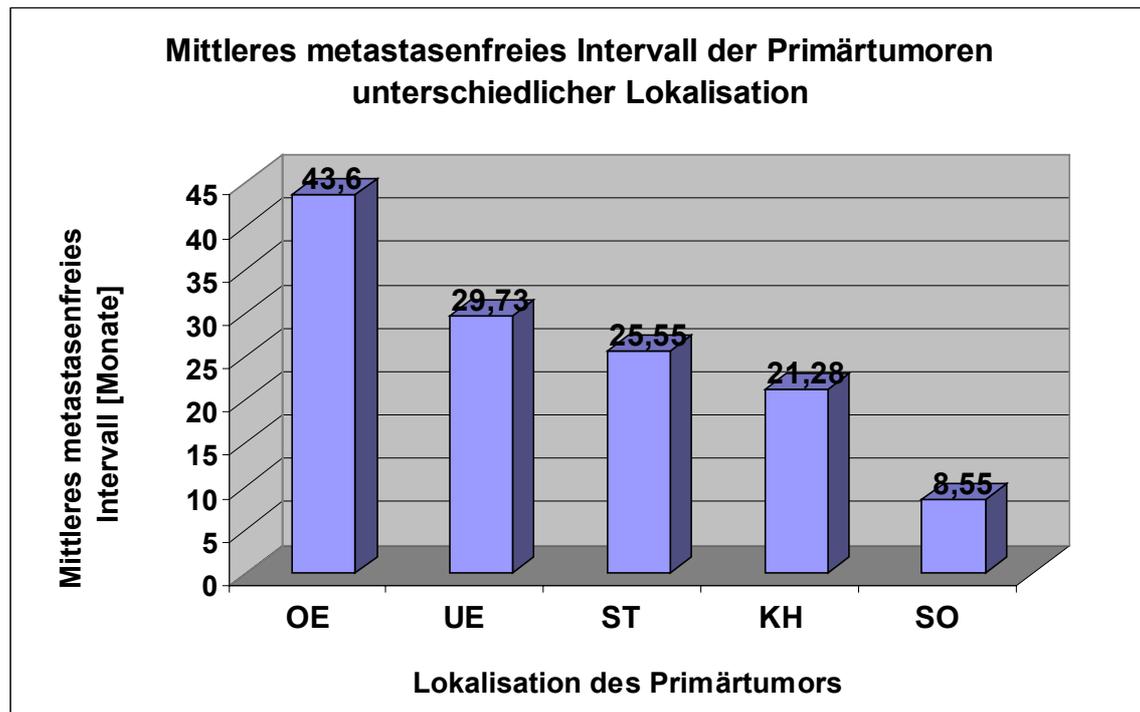


Abb.48: Mittleres metastasenfreies Intervall in Monaten der Primärtumoren unterschiedlicher Lokalisation (n = 188)

Abbildung 49 gibt einen Überblick über die Verteilung der Geschlechter bei dieser Fragestellung.

Bei den Frauen war die mittlere Metastasierungszeit bei Tumoren aller Lokalisationen länger als bei den Männern mit Ausnahme der Gruppe der sonstigen Lokalisationen. Während bei Tumoren der unteren Extremität, des Stamms und der Kopf/Hals-Region in etwa identische Unterschiede der metastasenfreien Intervalle zwischen den Geschlechtern auftraten, ergab sich bei den Tumoren der oberen Extremität eine besonders große Differenz. Das mittlere metastasenfreie Intervall lag bei den Frauen bei 66,09 Monaten, bei den Männern bei weniger als der Hälfte mit nur 30,11 Monaten.

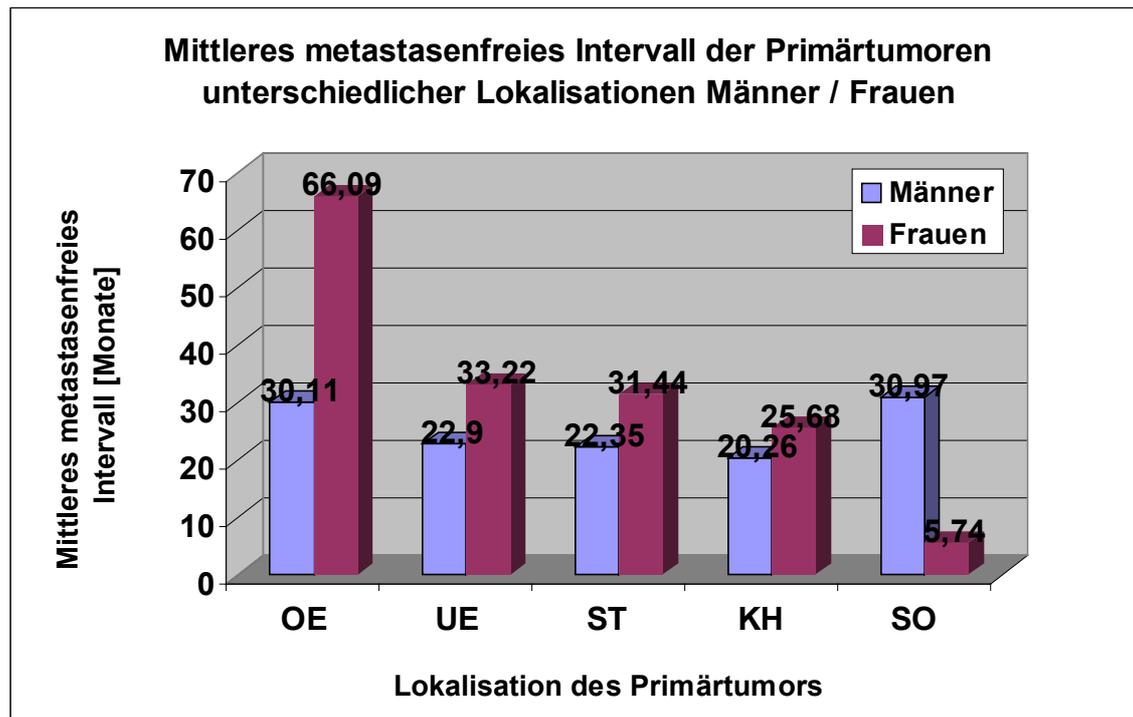


Abb.49: Mittleres metastasenfreies Intervall der Primärtumoren unterschiedlicher Lokalisation unter Berücksichtigung des Geschlechts (Männer n = 98, Frauen n = 90)

Für die Darstellung in Abbildung 50 erfolgte die Einteilung der Tumoren in Gruppen verschieden lang andauernder metastasenfreier Intervalle. Untersucht wurde daraufhin die relative Häufigkeit der unterschiedlichen anatomischen Lokalisationen des Primärtumors innerhalb der Gruppen.

Die Melanome, die innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung metastasierten, waren nur zu 47,6% an den Extremitäten lokalisiert. Davon befanden sich 8,8 % an der oberen Extremität und 38,8 % an der unteren Extremität. Erfolgte die Metastasierung erst innerhalb des sechsten bis zehnten Jahres nach Auftreten des Primärtumors, lag der prozentuale Anteil der Tumoren zu 64,0 % an den Extremitäten. Die Lokalisation an der oberen Extremität war mit 20,0 % vertreten; die Lokalisation an der unteren Extremität mit einer Häufigkeit von 44,0 %.

Die Beobachtung der anteiligen Lokalisation am Stamm und in der Kopf/Hals-Region ergab ein gegenläufiges Phänomen. Tumoren, deren Metastasierung

innerhalb eines Jahres auftrat, waren zu 36,3 % am Stamm lokalisiert und zu 7,5 % in der Kopf/Hals-Region. Bildeten sich erst innerhalb des sechsten bis zehnten Jahres nach Primärtumordiagnose Filiae, war der Anteil der am Stamm lokalisierten Melanome mit 32,0 % und die Häufigkeit der in der Kopf/Hals-Region entstandenen Tumoren mit nur 4,0% deutlich geringer.

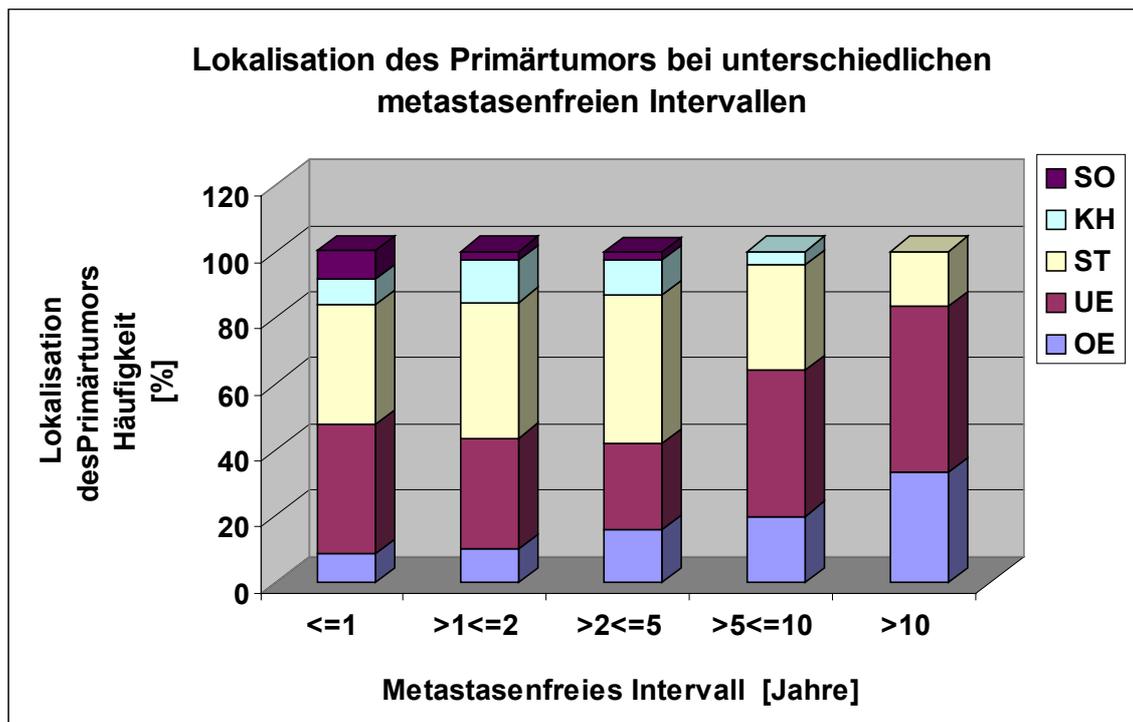


Abb.50: Relative Häufigkeit der Lokalisation des Primärtumors bei unterschiedlichen metastasenfrenen Intervallen (n = 188)

Die Lokalisation des Primärtumors schien von außerordentlicher Bedeutung für die Dauer des metastasenfrenen Intervalls zu sein. Abhängig von der jeweiligen anatomischen Lokalisation ergaben sich deutliche Unterschiede der diesbezüglichen Prognose.

Die Melanome der oberen Extremität hatten nach einem Zeitraum von 2 Jahren eine Metastasierungsrate von 45,83%, die des Stammes waren mit einer Metastasierungsrate von 63,38% verbunden, die der unteren Extremität mit 66,15%. Noch stärker erfolgte die Metastasierung bei Melanomen der Kopf/Hals-Region mit 68,75% nach 2 Jahren, und die Gruppe der Tumoren

sonstiger Lokalisationen hatten zu diesem Zeitpunkt eine Metastasierungswahrscheinlichkeit von 88,89%.

Auch nach einem Zeitraum von 5 Jahren hatten die Tumoren der sonstigen Lokalisationen die schlechteste Prognose; es ergab sich eine Metastasierungsrate von 100,0%, ähnliches galt für die Lokalisation im Kopf/Hals-Bereich mit 93,75%. Zu diesem Zeitpunkt war die Lokalisation am Stamm ungünstiger als die an der unteren Extremität, die Metastasierungswahrscheinlichkeit lag jetzt bei 87,32%. Untere und obere Extremität waren mit 81,54% und 70,83% am besten gestellt.

Im Log-Rank-Test ergab sich mit $P = 0,0275$ eine deutliche Signifikanz dieser Ergebnisse.

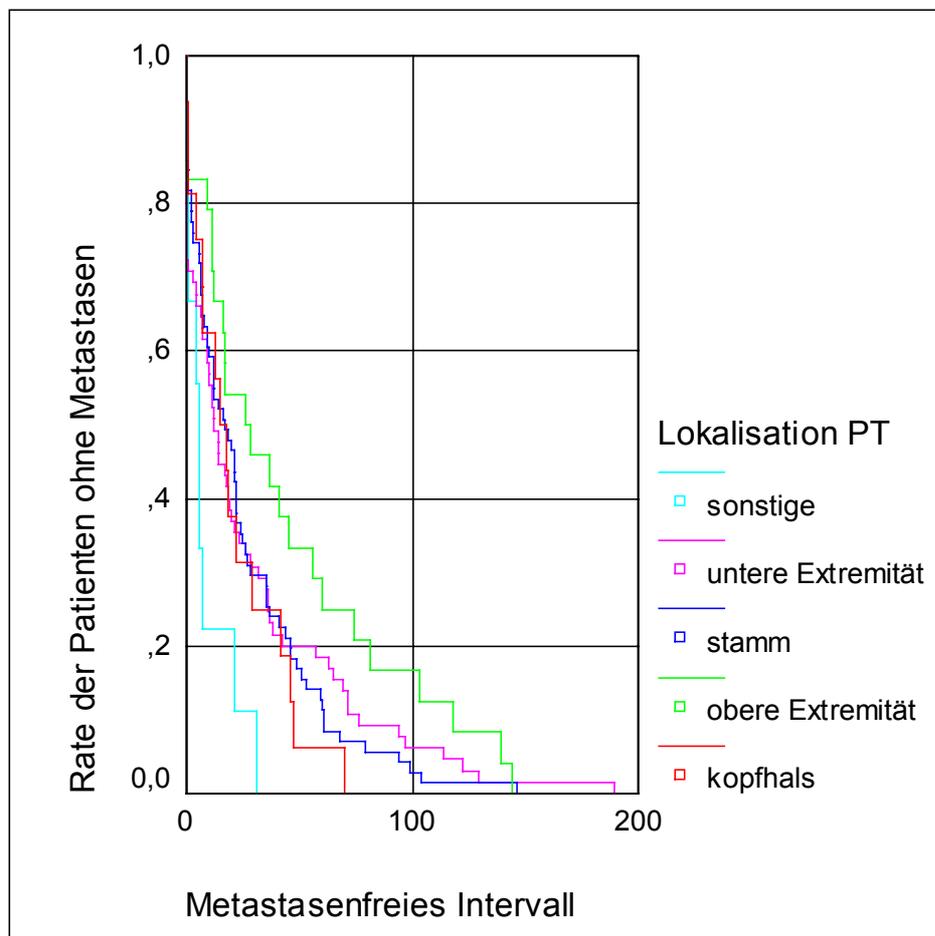


Abb.51: Rate der Patienten ohne Metastasierung nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung der Lokalisation des Primärtumors, Metastasenfreies Intervall in Monaten($n = 185$), $P = 0,0275$

3.4.7 Mittleres metastasenfreies Intervall und Metastasierungsrate bei Metastasierungsart

Wir stellten uns die Frage, ob die Zeitdauer des metastasenfreien Intervalls in einem Zusammenhang mit der Art der nachfolgenden Metastasierung oder mit deren Kombinationen steht. Zur näheren Untersuchung dieser Problematik berechneten wir nach Kaplan-Meier die Metastasierungsraten nach bestimmten Zeiträumen.

Zunächst betrachteten wir die Daten der Patienten, die als erstauftretene Metastasierung nur einen Metastasierungsweg aufwiesen; bei ihnen erfolgte zunächst entweder eine regionale Filiarisierung der Haut, der Lymphknoten oder eine Fernmetastasierung.

Es stellte sich heraus, daß Satelliten/In-Transit-Metastasen gegenüber Lymphknoten- und Fernmetastasen deutlich früher in Erscheinung traten. Das mittlere metastasenfreie Intervall war mit 22,51 Monaten erheblich kürzer als das der regionalen Lymphknotenfiliae mit 32,35 und das der Fernmetastasen mit 32,25 Monaten. Nach einem Zeitraum von 2 Jahren hatten bereits 76,19% der Patienten mit Hautmetastasen Filiae, von den Patienten mit regionalen Lymphknotenmetastasen waren jedoch nur 60,26% der Patienten metastasiert, von den Patienten mit Fernmetastasen nur 46,87%.

Ähnliche Tendenzen ließen sich auch noch nach einem Zeitraum von 5 Jahren erkennen; jetzt waren bereits 90,48% der Patienten mit Hautmetastasen betroffen, aber nur 78,21% der Patienten mit Lymphknotenfiliae und 78,12% der Patienten mit Fernmetastasen.

Kombinationen mehrerer Metastasierungsarten zeigten deutlich kürzere Verläufe. Patienten mit Haut- und Lymphknotenmetastasen hatten ein mittleres metastasenfreies Intervall von nur 6,92 Monaten, Patienten mit Haut- und Fernmetastasen von 20,78 Monaten und Patienten mit Lymphknoten- und Fernmetastasen von 17,41 Monaten. Nach 5 Jahren waren alle Patienten dieser Gruppen metastasiert, nach einem Zeitraum von 2 Jahren hatten alle Patienten der Kombination Haut- und Lymphknotenfiliae Metastasen, 62,5% der Patienten mit Haut- und Fernmetastasen und 61,54% der Patienten mit Lymphknoten- und Fernmetastasen.

Die 3 Patienten, bei denen alle drei Metastasenarten gleichzeitig auftraten, sind aufgrund ihrer äußerst geringen Anzahl (3) als gesondert zu betrachten. Unter ihnen befand sich ein Patient mit einem besonders langen metastasenfreien Intervall von 122 Monaten. Dadurch fand eine erhebliche Verschiebung der Werte statt, die möglicherweise nicht repräsentativ für diese Gruppe ist.

Nach 2 Jahren waren 33,33% dieser Patienten metastasiert, nach 5 Jahren 66,67%. Der Mittelwert lag bei 59,09 Monaten.

Die Metastasierungswahrscheinlichkeiten der unterschiedlichen Metastasierungsarten und deren Kombinationen zeigten im Log-Rank-Test eine Signifikanz von $P = 0,0071$.

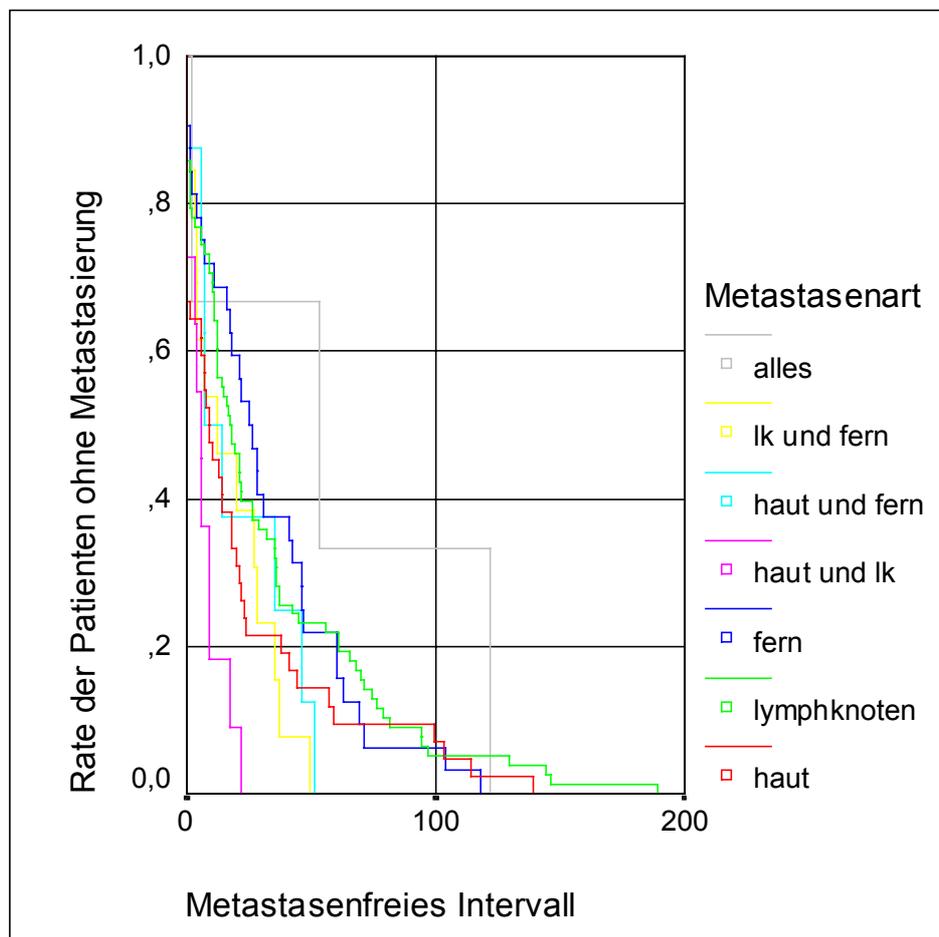


Abb.52: Rate der Patienten ohne Metastasierung nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung der Metastasenart und deren Kombinationen, Metastasenfreies Intervall in Monaten, ($n = 187$), $P = 0,0071$

3.5 Überlebensrate und Überlebenszeit nach Metastasierung

Im Folgenden handelt es sich um die nach Kaplan-Meier berechneten mittleren Überlebenszeiten und Überlebenswahrscheinlichkeiten, insbesondere der 5-Jahres-Überlebensraten, nach erfolgter Metastasierung. Zur Evaluierung eventueller prognostisch relevanter Parameter wurde die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit jeweils in einer univariaten Analyse in Hinblick auf einen bestimmten Faktor hin untersucht.

Prognostisch relevante Faktoren wurden sowohl in den epidemiologischen Daten der Patienten, wie Alter und Geschlecht, als auch in Eigenschaften des Primärtumors, wie Melanomtyp, Tumordicke nach Breslow, Invasionslevel nach Clark und Lokalisation des Primärtumors und Parametern der Metastasen, wie Metastasierungsart und metastasenfremem Intervall, gesucht.

122 (60,4%) der 202 Patienten, deren Metastasierung des malignen Melanoms innerhalb des Zeitraums vom 01.01.1990 bis 31.12.1998 aufgetreten war, waren bis zum Ende des Beobachtungsintervalls (31.12.1998) gestorben. Nur 77 Patienten (39,6%) lebten zu diesem Zeitpunkt noch, dabei handelte es sich um 31 von 103 Männern (30,09%) und 46 von 99 Frauen (46,46%).

Bei drei Patienten konnten keine Informationen über deren Verbleib oder Todesdatum in Erfahrung gebracht werden. Sie wurden aus den folgenden Analysen ausgeschlossen. Da es sich jeweils um weibliche Patientinnen handelte, blieben $n = 96$ Frauen. Die Anzahl der Männer war unverändert $n = 103$.

3.5.1 Geschlecht als prognostischer Parameter

72 (69,9%) der insgesamt 103 männlichen Patienten starben während des neunjährigen Untersuchungszeitraums, nur 31 (30,09%) überlebten mindestens bis zum Ende des Beobachtungsintervalls (31.12.1998). Von den Frauen lebten zum selben Zeitpunkt noch 46 (47,92%) der insgesamt 96 Patientinnen, 50 (52,08%) Frauen waren bereits gestorben.

Während die mittlere Überlebenszeit der Männer nur bei 29,61 Monaten lag, wurde sie von den Frauen mit 49,06 Monaten erheblich übertroffen. Die Spannweite der Überlebenszeit lag bei den Männern zwischen einem und 84 Monaten, bei den Frauen zwischen einem und 107 Monaten.

Die deutlich bessere Prognose der Frauen machte sich auch beim Vergleich der 5-Jahres-Überlebensraten der beiden Geschlechter bemerkbar, dieser Wert ergab für männliche Patienten nur 18,00%, bei den weiblichen Patienten lag er mit 34,74% mehr als doppelt so hoch. Bis zu diesem Zeitpunkt waren 70 Männer und 49 Frauen gestorben.

Nach Berechnung durch den Log-Rank-Test ergab sich ein signifikanter Unterschied der Überlebensraten zwischen den Geschlechtern mit $P = 0,0182$. Es handelt sich hiermit beim Geschlecht um einen deutlich signifikanten prognostischen Parameter für den Verlauf der metastasierten Erkrankung.

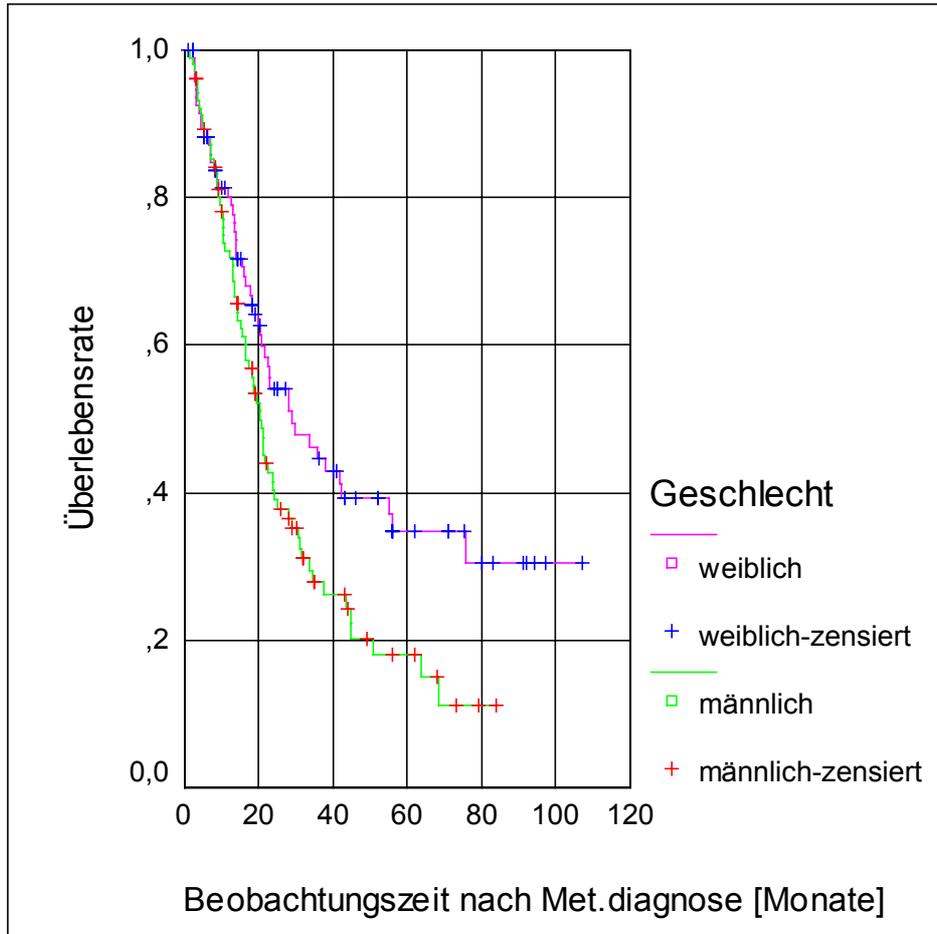


Abb.53: Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung des Geschlechts (n = 199). P = 0,0182

3.5.2 Alter als prognostischer Parameter

Der Einfluß des Alters auf die Prognose wurde untersucht, indem die Patienten in zwei Altersgruppen eingeteilt und gegenübergestellt wurden. Die erste Altersgruppe schloß 65 Patienten im Alter bis zu 50 Jahren ein, der zweiten Altersgruppe wurden 122 Patienten in einem Alter über 50 Jahren zugeordnet. Maßgeblich war das Alter bei Primärtumordiagnose, aus diesem Grund konnten die Patienten mit CUP-Tumor in diese Berechnung nicht mit einbezogen werden.

In der Altersgruppe bis 50 Jahre starben während des Beobachtungszeitraums 39 Patienten, in der Altersgruppe der über 50-jährigen starben 78 Patienten. Sowohl die mittleren Überlebenszeiten als auch die 5-Jahres-Überlebensraten unterschieden sich bei den beiden Altersgruppen deutlich.

Der mittleren Überlebenszeit von 44,57 Monaten der jüngeren Altersgruppe stand die erheblich kürzere durchschnittliche Überlebenszeit von 35,49 Monaten der älteren Gruppe gegenüber. Eine klar akzentuierte Differenz zeigte sich auch in Hinblick auf die 5-Jahres-Überlebensrate, es errechnete sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 31,84% für die Patienten im Alter von bis zu 50 Jahren, während die Patienten im Alter von über 50 Jahren mit einem entsprechenden Wert von nur 22,49% wesentlich schlechter gestellt waren.

Innerhalb des 5-Jahres-Zeitraums waren 37 Patienten der jüngeren Altersgruppe und 77 Patienten der älteren Altersgruppe gestorben.

Der weitere Verlauf der Sterbekurven zeigt jedoch eine Annäherung der beiden Kurven, das heißt zu späteren Zeitpunkten bestehen für beide Altersgruppen annähernd gleiche Überlebensraten. Der anfängliche Vorteil der jüngeren Altersgruppe schien sich über die Zeit hinweg zu egalisieren. Insgesamt ergab sich nach dem Log-Rank-Test keine statistisch relevante Signifikanz der unterschiedlichen Überlebensraten ($P = 0,2505$).

Abbildung 54 stellt die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier unterteilt nach den beiden Altersgruppen dar.

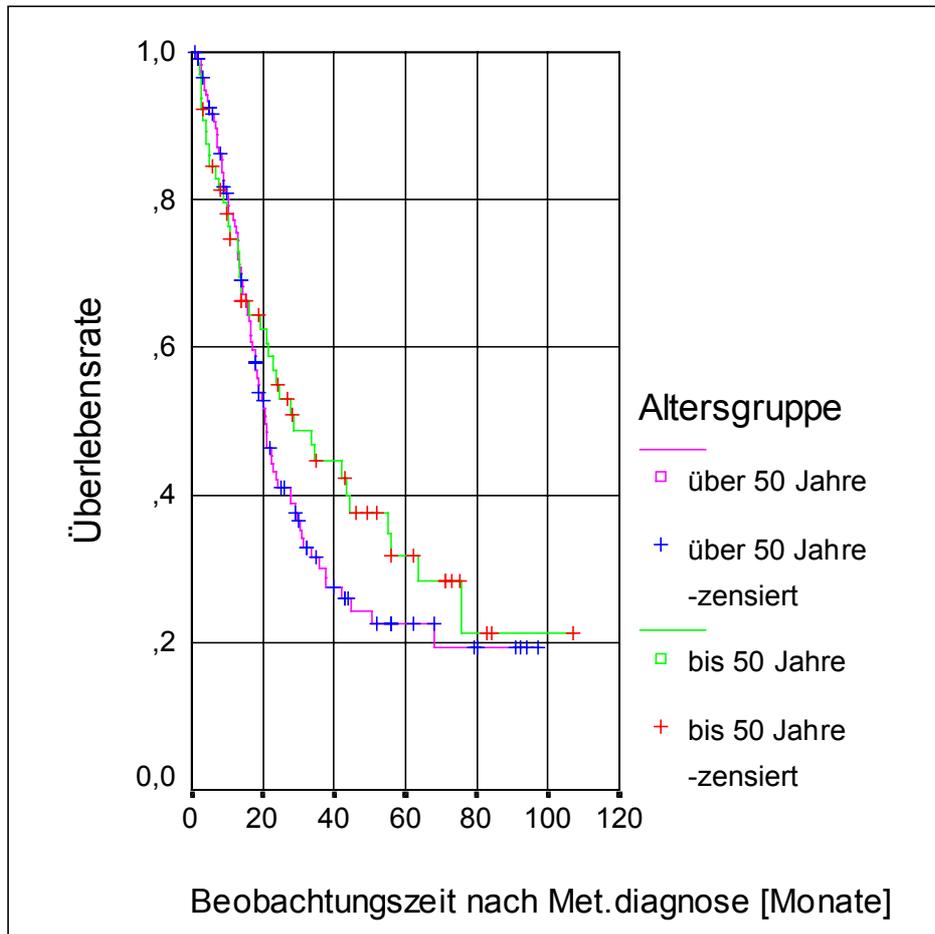


Abb.54: Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung des Alters (n = 187), P = 0,2505

3.5.3 Melanomtyp als prognostischer Parameter

Die Frage nach einer prognostischen Bedeutung des klinisch – histologischen Melanomtyps des Primärtumors für den späteren Verlauf der metastasierten Erkrankung wurde ebenfalls durch den Vergleich der mittleren Überlebenszeiten und der 5-Jahres-Überlebensraten der einzelnen Melanomtypen überprüft.

Die schlechteste Prognose ergab sich für die Patienten mit CUP-Tumor; die 5-Jahres-Überlebensrate lag hier bei 0,0%, und die mittlere Überlebenszeit waren 25,59 Monate. Ein ALM als Primärtumor war mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 17,95% und einer mittleren Überlebenszeit von 33,18 Monaten verbunden. Für die Patienten mit SSM errechnete sich eine etwas günstigere Prognose von 21,57% bei einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 35,05 Monaten. Das NM war mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 28,57% und einer mittleren Überlebenszeit von 41,7 Monaten assoziiert. Für das UCM ergaben sich 27,07% und 41,65 Monate. Beste Prognose unseres Kollektivs hatten die sonstigen Melanome, sie lagen bei 34,37% Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren und einer mittleren Überlebenszeit von 39,0 Monaten.

Diese eher ungewöhnliche Rangfolge zeigte sich im Log-Rank-Test bei einem Wert von $P = 0,9129$ statistisch nicht signifikant. Wir gehen daher davon aus, daß ein engerer prognostischer Zusammenhang zwischen dem klinisch-histologischen Melanomtyp und der Überlebenswahrscheinlichkeit nach erfolgter Metastasierung nicht anzunehmen ist.

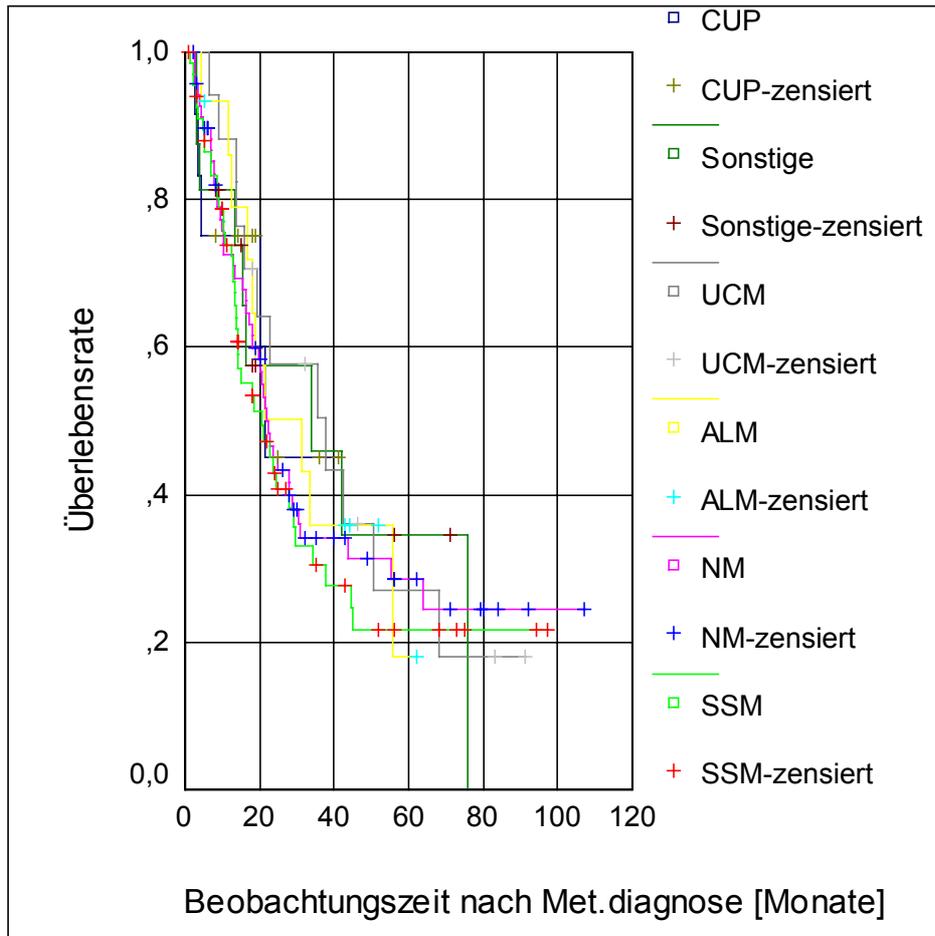


Abb.55: Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung des klinisch-histologischen Melanomtyps (n = 199)
P = 0,9129

3.5.4 Tumordicke nach Breslow als prognostischer Parameter

Auch die Tumordicke nach Breslow, hinreichend bekannt in ihrer Bedeutung für die Prognose des Primärtumors, sollte nun in Hinblick auf ihre Aussagefähigkeit für den Verlauf der metastasierten Erkrankung geprüft werden.

In dieser Intention verglichen wir die mittleren Überlebenszeiten und 5-Jahre-Überlebensraten der Patienten, unterteilt nach Tumordickenklassen ihrer Primärtumoren.

Die deutlich günstigste Prognose ließ sich für die Patienten mit einem Melanom der Tumordickenklasse 1 ($< 0,76$ mm) erkennen, für sie bestand eine mittlere Überlebenszeit von 64,89 Monaten und ein 5-Jahres-Überlebensrate von 46,43%. Weiterhin folgte die Tumordickenklasse 3 (1,51-4,0 mm) mit einer mittleren Überlebenszeit von 40,93 Monaten und einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 29,29%. Tumordickenklasse 4 ($> 4,00$ mm) dagegen war mit 27,03 Monaten und 17,91% erheblich schlechter gestellt.

Die Patienten mit Melanomen der Tumordickenklasse 2 (0,76 -1,5 mm) hatten die ungünstigste Prognose; für sie bestand nur eine mittlere Überlebenszeit von 31,05 Monaten und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 12,98%.

Der Zusammenhang der Tumordicke nach Breslow mit der Prognose nach Metastasierung schien keinem eindeutig zuordnungsbaarem Schema zu folgen. Hinsichtlich der unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier zeigte sich jedoch im Log-Rank-Test eine Signifikanz der Ergebnisse von $P = 0,0281$.

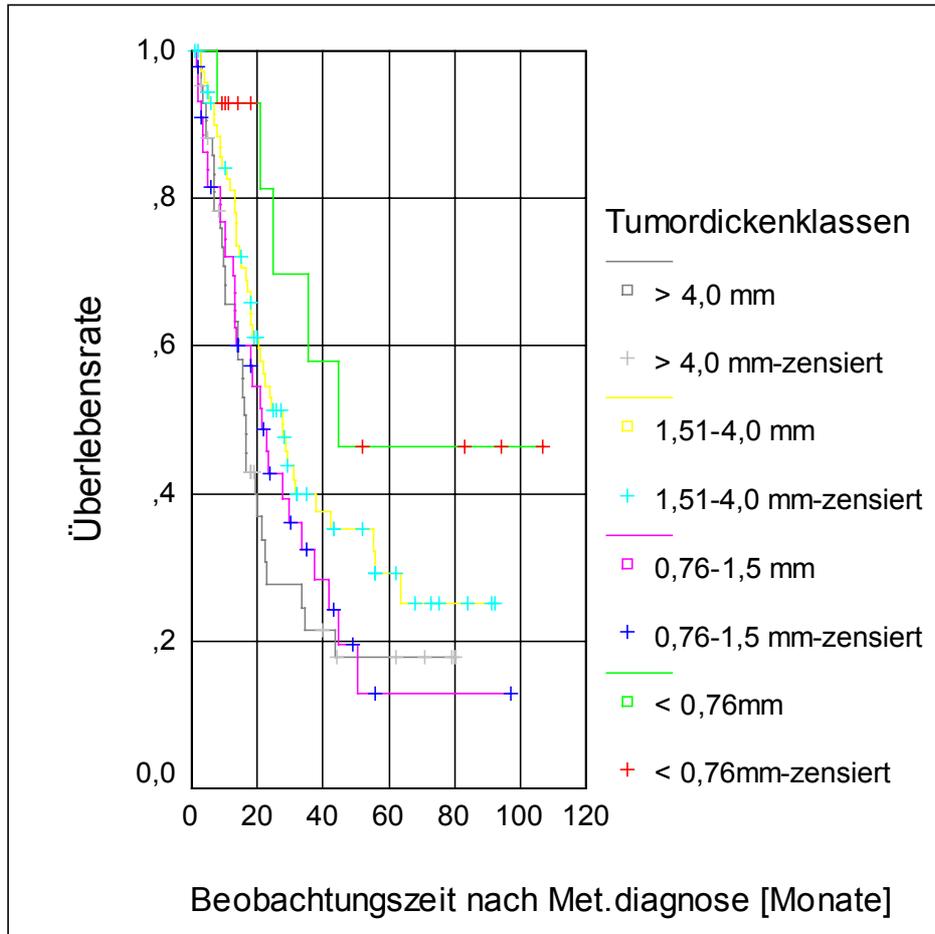


Abb.50: Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung der Tumordickenklassen nach Beslow (n = 175)

P = 0, 0281

3.5.5 Invasionslevel nach Clark als prognostischer Parameter

Der Invasionslevel nach Clark als prognostischer Parameter des Primärtumors wurde hier in seiner Bedeutung für den Krankheitsverlauf nach Metastasierung geprüft.

Es ergaben sich sowohl hinsichtlich der mittleren Überlebenszeit als auch bezüglich der 5-Jahres-Überlebensraten deutliche Differenzen zwischen den verschiedenen Invasionsleveln nach Clark.

Patienten mit einem Clark-Level II-Tumor hatten mit 60,0% die höchste 5-Jahres-Überlebensrate und mit 63,33 Monaten die längste mittlere Überlebenszeit. Nur etwa halb so groß war die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Clark-Level III-Tumoren mit 33,12%, die durchschnittliche Überlebenszeit lag hier bei 47,15%.

Ab diesem Punkt konnte das klar erkennbar umgekehrt proportionale Verhältnis zwischen ansteigendem Clark-Level und verminderter Überlebenswahrscheinlichkeit nicht mehr festgestellt werden.

Es folgten zunächst die Patienten mit einem Clark-Level V-Tumor mit einer mittleren Überlebenszeit von 41,05 Monaten und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 31,84 Monaten. Die schlechteste Prognose hatten Patienten mit Clark-Level IV-Melanomen, für sie bestand nur eine 5-Jahres-Überlebensrate von 15,43% bei einer mittleren Überlebenszeit von 31,33 Monaten.

Nach dem Log-Rank-Test ergab sich mit $P = 0,3197$ für diese Ergebnisse keine statistisch relevante Signifikanz.

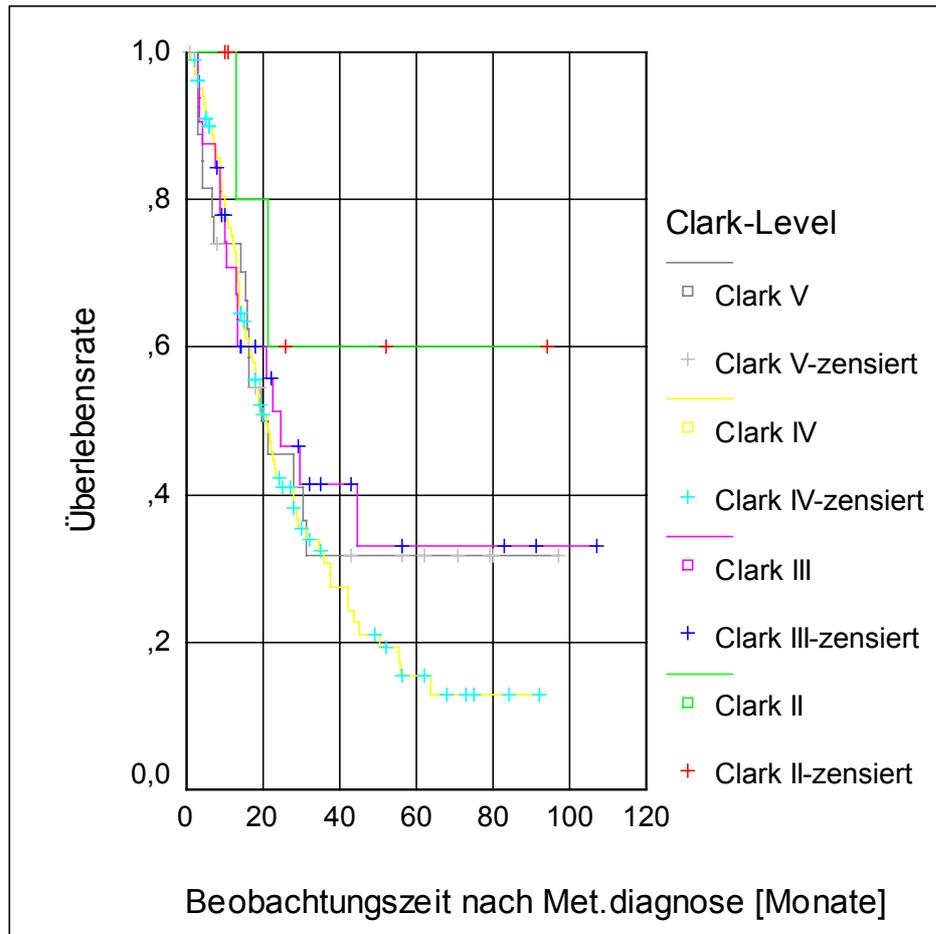


Abb.56: Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung der Clark-Level (n = 169), P = 0,3197

3.5.6 Lokalisation des Primärtumors als prognostischer Parameter

Zur näheren Untersuchung der prognostischen Bedeutung der Lokalisation des Primärtumors für die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Metastasierung wurde die Aufteilung der Patienten nach der anatomischen Lokalisation des Melanoms in vier Körperregionen erneut aufgegriffen. Die Gruppierung gestaltete sich wie folgt in Primärtumoren der Kopf/Hals-Region (16), der oberen Extremität (24), des Stammes (71) und der unteren Extremität (65). Lokalisation an Auge oder Schleimhäuten wurde unter Sonstiges (9) zusammengefasst.

Erhebliche Unterschiede ließen sich bereits bei der mittleren Überlebenszeit der einzelnen Lokalisationen feststellen.

Die kürzeste durchschnittliche Überlebenszeit von 22,02 Monaten hatten Patienten, deren Primärtumor am Stamm lokalisiert war, es folgte die Gruppe der sonstigen Lokalisationen mit 31,32 Monaten, weiterhin die Lokalisation an der oberen Extremität mit 34,04 Monaten und die Kopf/Hals-Region mit 36,48 Monaten. Die mit Abstand längste durchschnittliche Überlebenszeit von 54,46% zeigte sich bei Patienten, deren Melanom an der unteren Extremität zu finden war.

Dieselbe Gruppe hatte auch die deutlich größte 5-Jahres-Überlebensrate, die bei 38,73% lag. Auch die Lokalisation an der oberen Extremität war mit einer ähnlichen Prognose assoziiert, die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren lag hier bei 35,87%. Alle anderen Lokalisationen fielen gegenüber diesem Wert sichtbar ab, die Patienten mit Melanomen der sonstigen Lokalisationen waren mit 27,78% erheblich schlechter gestellt, es folgte die Gruppe der Primärtumoren in der Kopf/Hals-Region mit 20,03%. Schlechteste Prognose hatten wiederum die Patienten, deren Primärtumor am Stamm lokalisiert war. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag hier bei nur 7,94%.

Im Log-Rank-Test ergab sich eine Signifikanz dieser Ergebnisse von $P < 0,0000$. Demnach handelt es sich um ein hochsignifikantes Ereignis. Die Lokalisation des Primärtumors hatte in unserer Studie eine deutliche prognostische Relevanz für den weiteren Verlauf der Erkrankung nach Metastasierung.

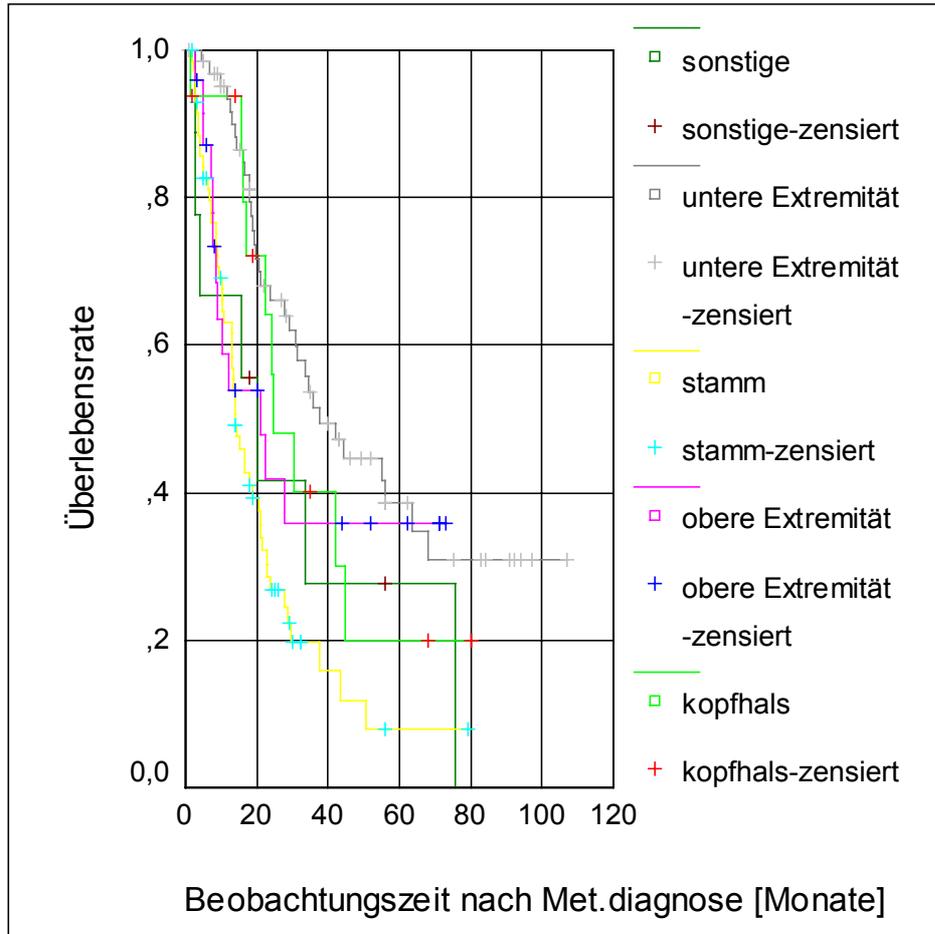


Abb.57: Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung der Lokalisation des Primärtumors (n = 185), $P < 0,0000$

3.5.7 Metastasierungsart als prognostischer Parameter

Die Art der Metastasierung war mit deutlichen Unterschieden der Überlebenszeit und der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert.

50% der Patienten mit regionalen Hautmetastasen (21 von 42 Patienten) überlebten den Beobachtungszeitraum nicht, bei den Patienten mit regionaler Lymphknotenmetastasierung waren es sogar 56,4% (44 von 78 Patienten). Ein Anteil von 60,47% der Patienten mit Fernmetastasen (26 von 43 Patienten) erlag seiner Erkrankung noch während des Untersuchungszeitraums.

Die mittlere Überlebenszeit nach Metastasendiagnose war bei den Patienten mit Satelliten- oder In-Transit-Metastasen 53,15 Monate lang, Patienten mit regionären Lymphknotenfiliae überlebten in der Regel nur 44,64 Monate, Patienten mit Fernmetastasen 33,51 Monate.

Mit einer Wahrscheinlichkeit 42,11% lag die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit regionären Hautmetastasen am höchsten, gefolgt von einem Wert von 30,49% bei den Patienten mit Fernmetastasierung und 24,51% bei Patienten mit regionären Lymphknotenfiliae. Diese etwas unerwarteten Zahlen relativieren sich bei der genaueren Betrachtung des weiteren Verlaufs der beiden Metastasierungsarten. Während die längste Überlebenszeit bei Patienten mit Fernmetastasen bei 75,72 Monaten lag, reichte die Spannweite bei Patienten mit regionären Lymphknotenfiliae bis zu 107,07 Monaten.

Alle Sterbekurven der Patienten, bei denen direkt eine Kombination aus mehreren Metastasierungswegen aufgetreten war, hoben sich deutlich von denen der Patienten mit einfacher Metastasierung ab. Eine mehrfache Metastasierung von Beginn der Metastasendiagnose an war jeweils mit erheblich geringeren Überlebensraten assoziiert. In allen Gruppen fand sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 0,0%.

Nach dem Log-Rank-Test ergab sich eine Signifikanz von $P < 0,0000$ hinsichtlich der Prognose der unterschiedlichen Metastasierungsarten.

In Abbildung 58 findet sich eine graphische Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten, unterschieden nach den drei Metastasierungsarten (regionale Hautmetastasen, regionale Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) sowie ihres kombinierten Auftretens.

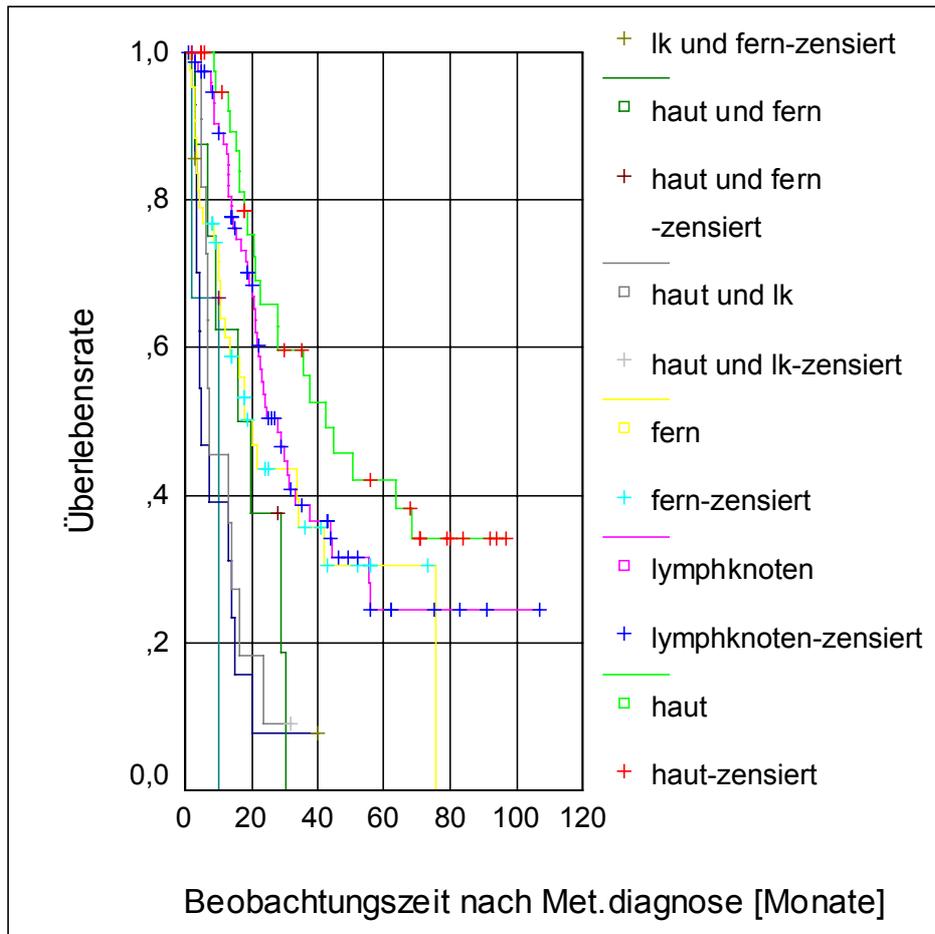


Abb.58: Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung der Metastasierungsart (n = 199), $P < 0,0000$

3.5.8 Metastasenfreies Intervall als prognostischer Parameter

Um den Einfluß der Dauer des metastasenfreien Intervalls der jeweiligen Patienten auf die spätere Überlebenswahrscheinlichkeit nach Metastasendiagnose zu untersuchen, wurden die Patienten in Gruppen eingeteilt: Bei der ersten Gruppe traten innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung Melanom Metastasen auf (81), bei der zweiten Gruppe innerhalb des zweiten Jahres (38), bei der dritten Gruppe innerhalb des dritten bis fünften Jahres (39), bei der vierten Gruppe innerhalb des sechsten bis zehnten Jahres (23) und bei der letzten Gruppe nach 10 Jahren (6).

Es zeigten sich sichtbare Abstufungen der mittleren Überlebenszeit und der 5-Jahres-Überlebensraten zwischen den einzelnen Gruppen.

Gruppe 1 (<1 Jahr) hatte eine mittlere Überlebenszeit von 34,56 Monaten, Gruppe 2 (>1<=2 Jahre) von 38,06 Monaten, Gruppe 3 (>2<= 5Jahre) von 34,16 Monaten, Gruppe 4 (>5>=10 Jahre) von 44,63 Monaten und Gruppe 5 (>10 Jahre) von 63,21 Monaten. Es zeigte sich demnach eine Tendenz zu längeren Überlebenszeiten nach längeren metastasenfreien Intervallen.

Ähnliches war in Hinblick auf die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten zu beobachten.

Bei Gruppe 1 (<1 Jahr) lag die 5-Jahres-Überlebensrate mit 23,68% eher im unteren Bereich, ein ähnlicher Verlauf zeigte sich bei Gruppe 2 (>1<=2 Jahre) mit 23,59% und Gruppe 3 (>2<= 5Jahre) mit 23,32%. Eine etwas bessere Prognose hatte Gruppe 4 (>5>=10 Jahre) mit 32,49% und deutlich hob sich Gruppe 5 (>10 Jahre) mit 66,67% von allen anderen ab.

Während in den ersten drei Gruppen mit metastasenfreien Intervallen bis zu fünf Jahren ähnliche Ergebnisse vorlagen, steigerte sich die Prognose erheblich bei den Gruppen 4 und 5 mit den deutlich längeren Zeiträumen bis zur Metastasierung.

Die Berechnung der statistischen Signifikanz der Ergebnisse im Log-Rank-Test ergab jedoch mit $P = 0,3799$ keine aussagekräftigen Unterschiede der Überlebensraten der Patientengruppen, unterteilt nach verschiedenen metastasenfreien Intervallen. Von einer Bedeutung der Dauer des

metastasenfreien Intervalls als prognostischer Parameter für den Verlauf der metastasierten Erkrankung ist demnach nicht auszugehen.

In Abbildung 59 findet sich eine graphische Darstellung der Überlebenschancen, aufgeteilt nach Gruppen unterschiedlich lang andauernder metastasenfreier Intervalle.

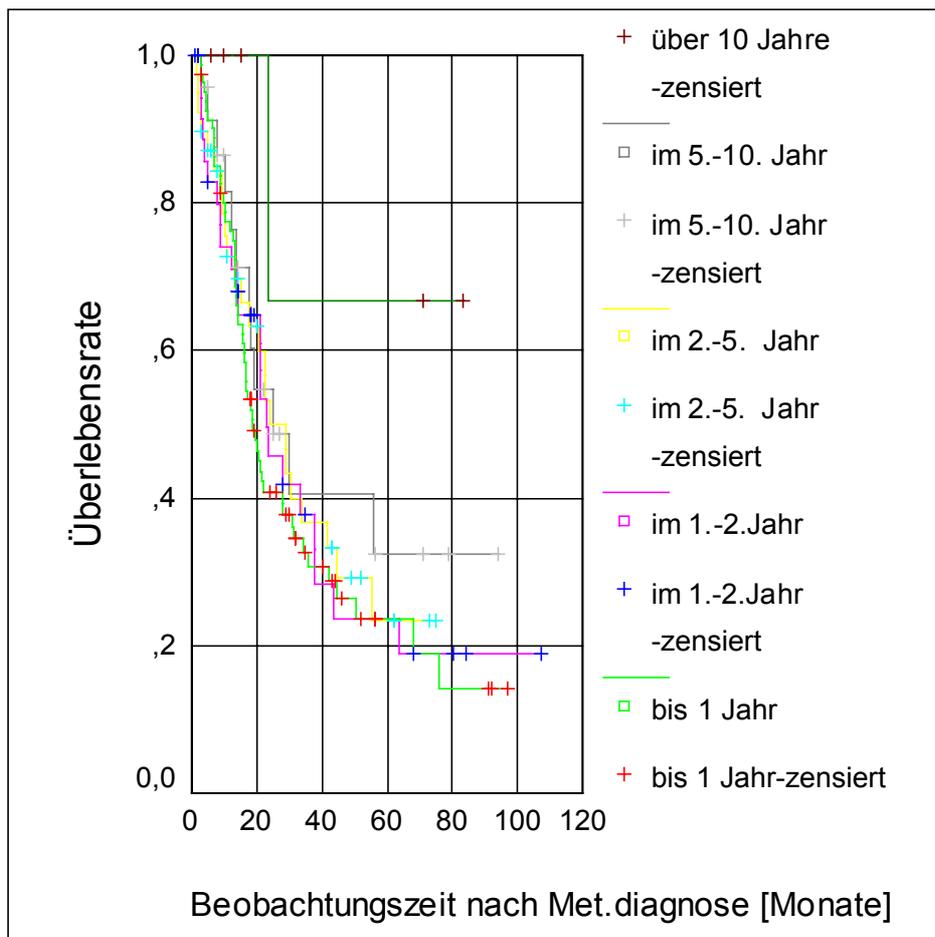


Abb.59: Überlebenschancen nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung der Metastasierungsart (n = 187), P = 0,3799

4. Diskussion

Die vorliegende Dissertation basiert auf Daten, die bei 202 Patienten mit metastasiertem malignen Melanom während des Zeitraums 01.01.1990 bis 31.12.1998 an der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erhoben wurden. Es handelt sich hierbei um Patienten, die in Folge der Melanomerkrankung Metastasen entwickelt haben oder bei denen aufgrund der Metastasen die Diagnose malignes Melanom bei unbekanntem Primärtumor gestellt wurde.

Durch einen Vergleich der epidemiologischen Daten sowie der Tumorparameter und Metastasierungsparameter dieses Patientenguts mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur sollen Unterschiede, beziehungsweise Übereinstimmungen zu ähnlichen Kollektiven (Patienten mit metastasiertem malignen Melanom) und Gesamtkollektiven von Melanompatienten (alle Patienten mit der Diagnose eines Primärtumors des malignen Melanoms) herausgearbeitet werden.

Einen besonderen Schwerpunkt legen wir hier auf den Vergleich mit der epidemiologischen Studie von P.Rief über Patienten mit der Diagnose des Primärtumors eines malignen Melanoms während des nahezu identischen Zeitraums von 1990 bis 1996.

Auf diesem Wege können Erklärungsmodelle für epidemiologische und prognostische Tendenzen der Erkrankung eines metastasierten malignen Melanoms erstellt werden, um das betroffene Patientenkollektiv einer noch sorgfältiger auserwählten Diagnose-, Nachsorge- und Therapiestrategie zu unterziehen und ihre Behandlung und Begleitung während der Erkrankung optimal zu gestalten.

4.1.1 Häufigkeit

Innerhalb des Beobachtungszeitraums vom 01.01.1990 bis 31.12.1998 ließ sich eine deutliche Zunahme von Patienten mit erstmalig aufgetretenen Metastasen bei malignem Melanom erkennen.

Die Anzahl der jährlich neu diagnostizierten Patienten mit metastasiertem Melanom stieg von 14 Patienten im Jahre 1990 auf 25 Patienten im Jahre 1998 an. Es handelte sich hierbei insgesamt um eine Zunahme von 78,57% innerhalb von neun Jahren des Untersuchungszeitraums. Daraus ergab sich eine mittlere Zuwachsrate von 8,73% pro Jahr.

Vergleicht man dies mit den Daten von P.Rief, so fand sich eine Zunahme der jährlichen Inzidenz des malignen Melanoms von 113 im Jahre 1990 auf 151 im Jahre 1996. Die durchschnittliche jährliche Zuwachsrate betrug 4,8% [90]. Auch hier zeichnete sich eine deutlich steigende Tendenz ab, die in Übereinstimmung mit den weltweit beobachteten Trends der Epidemiologie des malignen Melanoms steht [2,11,64].

Das Verhältnis zwischen Patienten mit metastasiertem malignen Melanom zu Patienten mit Primärtumor variierte zwischen 11,64% (1995) und 25,45% (1992). Im Mittel traten bei 16,03% der Melanompatienten Metastasen auf. Nach einer Studie über Melanompatienten in der Universitätshautklinik des Virchow Klinikums Berlin während des Zeitraums 1981-1995 kam es bei 24,9% aller Patienten zur Metastasierung [95]. Demnach zeigt sich auch hier Übereinstimmung mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur.

Es stellt sich jedoch die Frage nach einer Erklärung für die vergleichsweise hohe Inzidenzzunahme der metastasierten Melanome unseres Kollektivs.

Eine erhöhte mittlere Tumordicke nach Breslow, die nach dem aktuellen Wissenstand mit einem erhöhten Risiko der Metastasierung in Verbindung zu bringen ist, lag beim Patientenkollektiv der Hautklinik Düsseldorf nicht vor [10,38,75,90]. Die durchschnittliche Tumordicke war bei der Untersuchung des Gesamtkollektivs aller Melanompatienten im Zeitraum 1990-1996 von P.Rief zufolge nicht höher als bei vergleichbaren Kollektiven. Mit 1,22 mm lag dieser

Wert sogar eher im unteren Bereich im Vergleich zu einer mittleren Tumordicke von 1,5 mm im identischen Zeitraum in den alten Bundesländern und sogar 2,0 mm in den neuen Bundesländern [90,33].

Wie zu erwarten war, lagen allerdings den Melanommetastasen unseres Kollektivs mit 3,46 mm im Mittel wesentlich dickere Primärtumoren zugrunde. Ein Teil von ihnen wurde jedoch mit den oben erwähnten Berechnungen nicht erfasst, da sie zeitlich vor dem Erfassungszeitraum der epidemiologischen Untersuchung von P.Rief auftraten oder die Diagnose des Primärtumors in anderen Kliniken oder Praxen erfolgte. In diesem Zusammenhang ist außerdem davon auszugehen, daß die Universitätshautklinik einen überverhältnismäßig hohen Zulauf von Patienten mit Metastasierung hat, die aufgrund der Schwere der Erkrankung auch aus weiter entfernten Regionen die spezialisierte ärztliche Behandlung einer Universitätsklinik wählen.

Weiterhin sollte berücksichtigt werden, daß die Variation einer geringen Anzahl von Neuerkrankungen an Melanommetastasen (durchschnittlich 22 Neuerkrankungen pro Jahr) bei der Berechnung der jährlichen Inzidenzzunahme zu erheblichen Schwankungen führen kann.

Während die Melanominzidenz im Raum Düsseldorf zwischen 1990 und 1996 von 11,3 auf 15,1 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner und Jahr anstieg [90], zeichnete sich im Verlauf unseres Untersuchungszeitraums von 1990 bis 1998 eine Zunahme von 1,4 auf 2,5 Fälle pro 100 000 Einwohner im Jahr mit metastasiertem malignem Melanom ab.

Die Zahlen des Düsseldorfer Kollektivs zeigen sowohl einen Anstieg der Melanominzidenz als auch einen Zuwachs der Inzidenz metastasierter Melanome und damit eine reale Zunahme der Erkrankung. Diese Beobachtungen spiegeln den Trend der Erkrankung weltweit wieder. Auch epidemiologische Studien über das maligne Melanom in den USA kamen zu diesem Ergebnis [92].

4.1.2 Geschlechtsverteilung

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 1,04 : 1,00. Von den insgesamt 202 Patienten waren 103 Männer (50,99%) und 99 Frauen (49,01%). Das Verhältnis Männer zu Frauen war nahezu ausgeglichen.

Die Daten des Gesamtkollektivs der Melanompatienten ergaben ein etwas anderes Geschlechtsverhältnis (Frauen : Männer) von 1,2 : 1,0 [90].

Auswertungen des „Zentralregisters Malignes Melanom“ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zufolge waren in den Jahren 1983 –1993 57% der Patienten Frauen und 43% Männer, was in etwa einem Verhältnis (Frauen: Männer) 1,3:1,0 entspricht. Hier zeichnete sich im Verlauf des beobachteten Zeitraums eine deutliche Zunahme des Anteils männlicher Melanompatienten ab, was weltweite Tendenzen bestätigt, denen zufolge die einstmalig beobachtete Gynotropie der Erkrankung mehr und mehr in den Hintergrund tritt [5,31,33].

Das nahezu ausgewogene Verhältnis männlicher und weiblicher Patienten mit der Diagnose eines metastasierten malignen Melanoms an der Universitätshautklinik Düsseldorf fügt sich ebenfalls in diesen Trend ein. Geringfügige Abweichungen gegenüber den Daten der im Zeitraum 1990-1996 diagnostizierten Patienten mit dem Primärtumor des malignen Melanoms, die noch einen leichten Überhang des weiblichen Geschlechts erkennen lassen, legen die Vermutung nahe, daß eine höhere Anfälligkeit der Männer zur Bildung von Metastasen besteht.

Eine ähnliche Studie an der Fachklinik Hornheide beobachtete ebenfalls die Umkehr in der Verteilung und bewertete dies als einen Hinweis darauf, daß dem Geschlecht als prognostischer Faktor seine Bedeutung zugestanden werden muß [88].

Denkbar ist außerdem ein Zusammenhang mit der mittleren Tumordicke, die im Gesamtkollektiv der Melanompatienten bei den männlichen Patienten mit 1,34

mm deutlich höher lag als bei den weiblichen mit 1,13 mm. Entsprechend zeigten sich auch bei den Männern höhere prozentuale Anteile an den prognostisch ungünstigeren größeren Invasionsleveln nach Clark [90].

Weiterhin präsentierten sich die Primärtumoren der männlichen Patienten deutlich häufiger an den anatomisch ungünstigeren Lokalisationen der sogenannten TANS-Regionen (Thorax, upper Arm, Neck and Scalp), die mit schlechteren Prognosen in Verbindung gebracht werden [46,90,95].

Das weibliche Geschlecht wird in vielen Studien sogar als unabhängiger Faktor bewertet, der mit einer günstigeren Prognose vergesellschaftet ist [5,70,103,107]. MacKie et al. postulierten einen von hormonellen Einflüssen unabhängigen Überlebensvorteil der Frauen, da dieser auch bei postmenopausalen Frauen bestehen blieb. Eine fundierte Erklärung für dieses Phänomen konnte jedoch bisher nicht gefunden werden [70].

4.1.3 Altersverteilung

Die Altersverteilung unseres Patientenkollektivs mit metastasiertem Melanom ergab ein durchschnittliches Alter zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose von insgesamt 55,48 Jahren. Männliche Patienten lagen mit einem mittleren Alter von 56,61 Jahren leicht über diesem Wert, Frauen erkrankten mit durchschnittlich 54,26 Jahren etwas früher.

Die epidemiologische Untersuchung von P. Rief über das gesamte Patientenkollektiv errechnete ein Durchschnittsalter von 52,6 Jahren bei Erstdiagnose, auch hier waren die Männer im Mittel etwas älter (1,4 Jahre) als die Frauen [90].

Die Angaben beider Untersuchungen bestätigen den weltweit propagierten Häufigkeitsgipfel im mittleren Lebensalter [33,95], dem sich unter anderem auch die Berechnungen des „Tumorzentrums München“ anschließen. Hier wurde ein mittleres Erkrankungsalter von 53 Jahren errechnet [98].

Die Differenz des Durchschnittsalters bei Primärtumordiagnose der Patienten mit metastasiertem Melanom (55,48 Jahre) im Vergleich zum gesamten Kollektiv (52,6 Jahre) gibt einen Hinweis darauf, daß auch möglicherweise das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine bedeutende Rolle für den weiteren Verlauf der Erkrankung spielen könnte. Zu diesem Ergebnis kommen auch MacKie und weiterhin Austin in ihren Arbeiten. Sie geben dem Alter die Bedeutung eines unabhängigen Prognosefaktors. Der direkte Vergleich von Tumoren gleicher Dicke ergab für ältere Patienten gegenüber jüngeren eine schlechtere Prognose [70].

Die im Hinblick auf diese Fragestellung durchgeführten Berechnungen ergaben für unsere Patienten des höheren Lebensalters (>50Jahre) zwar signifikant kürzere Latenzzeiten zwischen Primärtumordiagnose und Metastasierung, einen gesicherten Überlebensvorteil nach erfolgter Metastasierung konnten wir jedoch für die jüngeren Patienten nicht feststellen. Die ausführliche Erläuterung dieser speziellen Thematik findet sich unter „Metastasenfreies Intervall und

Metastasierungsrate“ und „Überlebensrate und Überlebenszeit nach Metastasierung“.

Möglicherweise begründet sich dieses Phänomen bei unserem Patientenkollektiv jedoch auch durch signifikant höhere Tumordicken nach Breslow bei den Melanomen der Altersgruppe älter als 50 Jahre (3,99 mm) gegenüber den Tumoren der Patienten im Alter von oder unter 50 Jahren (2,42 mm).

Nach wie vor handelt es sich bei der Tumordicke nach Breslow um den mit Abstand signifikantesten und konstantesten prognostischen Parameter, der in den letzten zwei Jahrzehnten in zahlreichen Fallstudien nachgewiesen werden konnte [10,38,71,75].

Die Gegenüberstellung der Altersverteilungen bei Primärtumordiagnose und bei Metastasierung ergab verursacht durch die Latenzzeiten zwischen Erstdiagnose und Erstmetastasierung eine leicht zu höheren Lebensaltern verschobene Verteilung zum Zeitpunkt der Metastasierung. Das Durchschnittsalter bei Metastasierung lag bei 57,69 Jahren, die Frauen waren wie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors mit 56,87 Jahren etwas jünger, die Männer mit 58,48 Jahren etwas älter. Die nähere Betrachtung der Latenzzeiten erfolgt weiter unten in „Metastasenfreies Intervall und Metastasierungsrate“.

4.1.4 Klinisch-histologischer Melanomtyp

Der häufigste histopathologische Subtyp der Primärtumoren des untersuchten Patientenkollektivs war mit einem Anteil von 34,65% das noduläre Melanom, gefolgt vom superfiziell spreitenden Melanom mit 33,66%. Das akrolentiginöse Melanom trat mit einer relativen Häufigkeit von 7,92% auf. Ein Lentigo-maligna Melanom war nicht als Ursache eines metastasierenden Melanoms zu eruieren. Mit diesen Zahlen repräsentiert sich eine Verteilung, die deutliche Abweichungen von den Häufigkeiten aufweist, mit denen die einzelnen Primärtumoren nach der gängigen Literatur in Erscheinung treten.

Die Ergebnisse des „Zentralregisters Malignes Melanom“ für den Zeitraum 1983-1993 in den alten Bundesländern sahen folgendermaßen aus [31]: SSM : 64,4 % NM: 20,6% LMM: 7,8% ALM: 2,8%.

Ähnliche Zahlen ergaben sich auch bei der epidemiologischen Studie über das Gesamtkollektiv der Patienten Düsseldorfs von P.Rief [90]: SSM : 59,7% NM: 16,9% LMM: 4,1% ALM: 2,8%.

Der Anteil des häufigsten klinisch-histologischen Subtyps der Primärtumoren, des SSM, war bei dem untersuchten Patientenkollektiv mit 33,66% in etwa nur halb so groß wie bei den Gesamtkollektiven aller Melanompatienten. Dieses Phänomen würde isoliert betrachtet die Vermutung nahelegen, daß bei diesem Melanomtyp eine geringere Neigung zur Bildung von Metastasen besteht. Betrachtet man jedoch die mittleren Tumordicken der verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen, findet sich ein denkbares Erklärungsmodell.

Bei unserem Patientenkollektiv fand sich im Verhältnis zu den anderen Melanomtypen beim SSM mit 1,83 mm eine deutlich geringere mittlere Tumordicke als die aller Melanome mit 3,46 mm. Die Untersuchung des Gesamtkollektivs aller Melanompatienten ergab einen Anteil von 68% aller SSM in der Tumordickenklasse I (<0,76mm) [90].

Möglicherweise ist demnach die verminderte Tendenz zur Metastasierung beim SSM mit der geringeren Tumordicke nach Breslow erklärbar, die laut einschlägiger Literatur den wichtigsten prognostischen Parameter des

Primärtumors darstellt [10,38,75]. Auch P.Rief bestätigte nach der Durchführung einer multivariaten Analyse die Tumordicke als einzigen unabhängigen prognostischen Parameter [90]. Das Fehlen des Lentigo-maligna-Melanoms in unserem Patientengut bestätigt diese Erklärung, da bei der Studie über das Gesamtkollektiv der Patienten mit malignem Melanom ein Anteil von 87% aller LMM der Tumordickenklasse I (<0,76mm) zugeordnet wurden.

Ein gegenläufiges Bild stellt sich bezüglich des nodulären Melanoms dar. Mit einer Häufigkeit von 34,65% lag der relative Anteil etwa doppelt so hoch wie beim Gesamtkollektiv.

Für diesen klinisch-histologischen Subtyp errechnete sich bei unserem untersuchten Patientenkollektiv eine äußerst hohe mittlere Tumordicke nach Breslow von 4,59 mm. Die epidemiologische Arbeit über das Gesamtkollektiv von P. Rief belegte, daß 71% aller nodulären Melanome in die Tumordickenklasse III (1,51 - 4,0mm) und IV (>4,0mm) fielen [90].

Auch beim akrolentiginösen Melanom zeigte sich in unserem Krankengut ein unverhältnismäßig hoher Anteil von 7,92% gegenüber 2,8% beim Gesamtkollektiv aller Melanompatienten [90]. Die mittlere Tumordicke bei unserem Kollektiv war 3,72 mm, laut der Studie von P.Rief fanden sich 68% aller akrolentiginösen Melanome in den Tumordickenklassen III (1,51-4,0mm) und IV (>4,0mm).

Sowohl das noduläre Melanom als auch das akrolentiginöse Melanom waren bei unserem Patientenkollektiv deutlich überrepräsentiert. Bei beiden Melanomtypen konnte jedoch eine besonders hohe mittlere Tumordicke nachgewiesen und damit die vermeintlich schlechte Prognose erklärt werden.

Nach wissenschaftlicher Meinung wird das erhöhte Risiko der Filiarisierung auf die Tumordicke der Melanome zurückgeführt und weniger in Verbindung mit den histopathologischen Subtypen gesehen [9,20,38,47,60,71]. In voneinander unabhängigen Untersuchungen von H.K. Koh und N.h.Cox stellte sich unter Berücksichtigung der Tumordicke der klinische und histopathologische

Melanomtyp nicht als unabhängiger prognostischer Parameter dar [20,60,71]. Auch Schmid-Wendtner et al. bestätigten nach ihrer Studie die gegenüber anderen Tumorparametern wie Lokalisation und klinisch-histologischer Untergruppe herausragende prognostische Aussagekraft der Tumordicke nach Breslow [99].

Unsere Beobachtung scheint sich in diesen Erklärungsansatz einzufügen und diese Hypothese zu bestätigen.

4.1.5 Tumordicke nach Breslow

Die Melanome des untersuchten Patientenkollektivs zeigten eine durchschnittliche Tumordicke nach Breslow von 3,46 mm. Dieser Wert entsprach nahezu dem Dreifachen der Angabe in der Studie von P.Rief, die eine mittlere Tumordicke der Primärtumoren von 1,22mm ergab [90].

Während die Melanome des metastasierten Kollektivs einen deutlichen Häufigkeitsgipfel (40,86%) in der Tumordickenklasse III (1,51-4,0mm) zeigten, und nur ein geringfügiger Anteil von 7,91% der Tumordickenklasse I (<0,76mm) zugeordnet wurde, fand sich beim Gesamtkollektiv der Melanompatienten in der Arbeit von Rief ein gegenläufiges Phänomen. Mit einem Anteil von 53% fand sich hier der Häufigkeitsgipfel in der Tumordickenklasse I (>0,76mm) und nur 4% aller Primärtumoren hatten eine Tumordicke von größer als 4,00mm (Tumordickenklasse IV) erreicht [90].

Die Berechnungen des „Zentralregisters Malignes Melanom“ für den Zeitraum 1983-1993 führten zu ähnlichen Ergebnissen. Es ergab sich für die alten Bundesländer eine mittlere Tumordicke von 1,5 mm, für die neuen Bundesländer 2,0 mm. Am häufigsten waren Melanome der Tumordickenklasse I (<0,76mm), die Anteile der Melanome zugeordnet zur Tumordickenklasse IV (> 4,00mm) lagen auch hier im einstelligen Prozentbereich [31].

Es bestehen deutliche Differenzen in Verteilung und Mittelwert der mittleren Tumordicken der Gesamtkollektive von Melanompatienten und denen der Patienten mit metastasierter Erkrankung. Hierin besteht ein Hinweis darauf, daß es sich bei den Primärtumoren der Patienten mit Metastasen um einen großen Anteil von „high-risk“-Melanomen mit bereits fortgeschrittenem Wachstum und vermehrtem Risiko zur Filiarisierung handelte [38,71,75,10]. Ähnliche Differenzen der Tumordicke im Vergleich von Gesamtkollektiven und metastasierten Kollektiven wurden auch bei anderen Studien gefunden [88].

Der Vergleich der Tumordicken bei männlichen und weiblichen Patienten ergab folgendes: Die Melanome der Frauen waren etwas dicker, die der Männer

etwas dünner als der errechnete Mittelwert von 3,46 mm. Die Untersuchung des Gesamtkollektivs der Melanompatienten von P.Rief ergab ein gegenläufiges Verhältnis, hier waren die Tumoren der Frauen im Mittel etwas dünner (1,13 mm) als die der Männer (1,34 mm) [90].

Die Metastasierung auch bei einer geringeren mittleren Tumordicke der Männer könnte einen weiteren Hinweis auf die Bedeutung des weiblichen Geschlechts als positiver prognostischer Faktor für den Verlauf dieser Erkrankung liefern, die von mehreren Seiten propagiert wird [5,70,103,107].

Bei beiden Patientenkollektiven zeigten sich jedoch bei Männern erheblich häufiger Melanome der Tumordickenklasse IV (>4,00mm). In der Studie von P.Rief fanden sich 6% der Männer und nur 3% der Frauen, bei den metastasierten Melanomen hatten 27,96% der Männer einen Primärtumor der Tumordickenklasse IV (>4,00mm) und nur 21,43% der Frauen.

Eine denkbare Erklärung für die im Mittel dünneren Tumoren bei weiblichen Patienten mag in der größeren Aufgeschlossenheit der Frauen gegenüber Aufklärungskampagnen und Früherkennungsmaßnahmen zu finden sein [59,107]. Vergleichende Querschnittsstudien zeigten sowohl eine vermehrte Aufmerksamkeit der Frauen gegenüber pathologischen Hautveränderungen bei sich und beim Partner als auch ein geringeres Patientendelay [59].

Sowohl beim Gesamtkollektiv der Melanompatienten in Düsseldorf als auch bei den von uns untersuchten Patienten mit metastasiertem Melanom zeigte sich ein proportionaler Zusammenhang der Tumordicke mit dem Alter der Patienten. Ähnliche Beobachtungen machten auch unabhängig voneinander Balch, Levine und Schmidt [5,69,90,98]. Chamberlain erklärte das Alter des Patienten als hochsignifikante Assoziation des dicken Melanoms [14]. Die Untersuchung unserer metastasierter Patienten ergab, daß die Altersgruppe im Alter von 50 Jahren oder jünger signifikant dünnere Melanome hatte als die Patienten im Alter über 50 Jahren. Auch hier liegt der Gedanke nahe, die Ursache für diese asymmetrische Verteilung darin zu suchen, daß möglicherweise ältere Menschen weniger von den Aufklärungskampagnen erreicht werden, wie Herd et al. feststellten, und damit einen längeren Zeitraum zum Wachstum des Tumors haben [42].

Die unterschiedlichen klinisch-histologischen Melanomtypen demonstrierten im Einklang mit anderen wissenschaftlichen Arbeiten eine deutlich erkennbare Assoziation zu den einzelnen Tumordickenklassen nach Breslow [5,31]. Beim superfiziell spreitenden Melanom fand sich im Vergleich zum nodulären und zum akrolentiginösen Melanom eine relativ geringe Tumordicke.

Die durchschnittlichen Tumordicken der Melanome unterschiedlicher anatomischer Lokalisationen (unterteilt nach Kopf/Hals, obere Extremität, Stamm und untere Extremität) zeigten keine erkennbaren Differenzen. Einzige Ausnahme stellte die Gruppe der als „Sonstige“ zusammengefassten Melanome dar, die seltene Lokalisationen wie Schleimhäute und Auge beinhaltet. Dieses Phänomen läßt sich wahrscheinlich dadurch erklären, daß hier aufgrund der untypischen und oftmals weniger offensichtlichen Lokalisation die Diagnose erst später gestellt wird als vergleichsweise bei Melanomen des Integuments [32,78].

4.1.6 Clark-Level

Bei dem von uns untersuchten Patientengut mit metastasiertem malignen Melanom lag analog den Ergebnissen der Tumordicken der Schwerpunkt deutlich sichtbar bei den höheren Invasionsleveln nach Clark.

Es ergab sich ein Anteil von 60,23% der Melanome, die mit dem Clark-Level IV befundet wurden, 16,95% hatten sogar einen Mikrostromium nach Clark von V. Clark-Level I war nicht vertreten, nur 4,09% der Tumoren hatten Clark-Level II und 18,71% Clark-Level III.

Die Verteilung der Mikrostromien nach Clark zeigte wie bei der Tumordicke offensichtlich Differenzen zwischen metastasierten Patienten und dem Gesamtkollektiv aller Melanompatienten.

Die Studie von P. Rief errechnete folgende Werte: Clark-Level II : 26%; Clark-Level III: 37%; Clark-Level IV: 33%; Clark-Level V: 5% [90]. In ähnlichen Bereichen fanden sich die Zahlen des „Zentralregisters Malignes Melanom“ betreffend der malignen Melanome in Deutschland während des Zeitraums 1983-1993: Clark-Level II: 23%; Clark-Level III: 42%; Clark-Level IV: 31%; Clark-Level V: 4% [31].

Beide Beispiele zeigen jeweils wesentlich stärker akzentuierte Clark-Level II und III sowie geringere Anteile der hohen Invasionslevel.

Der Invasionslevel nach Clark wird insbesondere im Zusammenhang mit der Tumordicke nach Breslow als prognostischer Parameter in Hinblick auf das Risiko zur Metastasierung gewertet. Bei unserem Patientengut zeigte sich eine stark zu höheren Leveln verschobene Verteilung der Primärtumoren [5,13,46,71].

Hiermit besteht offensichtlich eine Parallele zu den erheblich größeren Tumordicken desselben Kollektivs, deren Stellenwert als prognostischer Parameter unserer Meinung nach jedoch noch vor dem Invasions-Level nach Clark zu berücksichtigen ist. Dies wird auch durch die multivariate Analyse bei P.Rief bestätigt [90].

Beim metastasierten Kollektiv war die Korrelation der Zeitdauer des metastasenfreien Intervalls mit der Tumordicke nach Breslow wesentlich größer als die mit dem Invasions-Level nach Clark. Während mit zunehmender Tumordicke eine deutlich signifikante Abnahme des erscheinungsfreien Intervalls assoziiert war, stellte sich dieser Zusammenhang mit dem Clark-Level mit etwas geringer ausgeprägter Signifikanz dar. Eine nähere Abhandlung dieser Thematik findet sich weiter unten unter „Metastasenfreies Intervall und Metastasierungsrate“.

Unsere Ergebnisse unterstreichen die Ansicht mehrerer Autoren wie MacKie und Buettner, die die Bedeutung des Clark-Levels insbesondere in der mit der Tumordicke nach Breslow kombinierten Abschätzung der Prognose sehen oder ihn sogar als sekundär zum prognostischen Wert der Tumordicke nach Breslow bewerten [10,71].

4.1.7 Lokalisation des Primärtumors

In der vorliegenden epidemiologischen Studie über Patienten mit metastasiertem malignen Melanom zeigte sich eine deutliche Variation der Lokalisation des Primärtumors im Zusammenhang mit dem Geschlecht der Patienten.

Die Tumoren der männlichen Patienten waren am häufigsten (46,93%) am Stamm lokalisiert, die der weiblichen Patienten fanden sich schwerpunktmäßig an der unteren Extremität (50,0%).

Diese Verteilung der Lokalisation steht weitgehend im Einklang mit den Ergebnissen zahlreicher anderer Studien weltweit und denen der Untersuchung von P. Rief über das Gesamtkollektiv der Melanopatienten [5,6,31,33,90,95,98]. Hier zeigte sich ebenfalls ein Häufigkeitsgipfel der Tumoren der Männer am Stamm (60,9%) und der größte Anteil der Melanome der Frauen (45,7%) an der unteren Extremität [90].

Weltweite Tendenzen postulieren den weiteren Anstieg der Melanominzidenz am Stamm, insbesondere bei Männern. Bei Frauen in Nordamerika und Australien scheint ein ähnlicher Trend zu bestehen, in Europa hingegen wurde bei Frauen ein Anstieg der Melanominzidenz an den unteren Extremitäten beobachtet [71]. Auch das Tumorzentrum München stellte keine Veränderung der klassischen geschlechtsspezifischen Lokalisationsverteilung fest [98].

Der Vergleich der Lokalisation des Primärtumors beim Gesamtkollektiv der Melanopatienten mit dem von uns untersuchten metastasierten Kollektiv ergab keine wesentlichen Unterschiede.

Eventuell zu erwartende häufigere Lokalisationen im Stamm oder Kopf/Hals – Bereich bei metastasierten Patienten im Gegensatz zum Gesamtkollektiv fanden sich bei uns im Gegensatz zu einer Untersuchung von Peters et al. im Rahmen der Erhebungen der Fachklinik Hornheide nicht [88].

Während wir keine Häufung bestimmter Lokalisationen im Gegensatz zum Gesamtkollektiv eruieren konnten, ließen sich jedoch signifikante Unterschiede

des erscheinungsfreien Intervalls bei Melanomen der verschiedenen Lokalisationen feststellen. Auffallend kurze metastasenfremde Zeiträume boten Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs und der sonstigen Lokalisationen wie Schleimhäute und Auge. Diese Thematik wird weiter unten unter „Metastasenfremdes Intervall und Metastasierungsrate“ aufgenommen.

Viele Autoren betonen insbesondere die Bedeutung der sogenannten TANS-Lokalisationen (Thorax, upper Arm, Neck and Scalp) die mit deutlich schlechteren Prognosen in Verbindung gebracht werden, wohingegen die Lokalisation an den Extremitäten zu den günstigen prognostischen Parametern gerechnet wird [5,29,32,46,52,89,95].

Bei unserem Kollektiv ergaben sich ähnliche Tendenzen. Die Lokalisation an der unteren Extremität war mit einer vergleichsweise besseren Prognose assoziiert, Kopf-Hals-Region und Stamm zeigten deutlich kürzere Überlebenszeiten.

Die Prognose in Abhängigkeit von der Lokalisation scheint nicht nur auf die erhöhte Bereitschaft zur Filiarisierung bei Tumoren bestimmter Lokalisationen zurückzuführen zu sein, sondern auch auf erschwerte Umstände der Diagnostik und Therapie zum Beispiel bei Melanomen des Stammes und des Kopf/Hals-Bereiches aufgrund der vielfachen und kürzeren Lymphabflußwege [17,32,95]. Für die schlechte Prognose der Lokalisation plantar werden sowohl verlängertes Patienten-Delay als auch Arzt-Delay verantwortlich gemacht [27].

Insgesamt fällt die Bewertung der Lokalisation als unabhängiger prognostischer Faktor in der gängigen Literatur sehr unterschiedlich aus [32,71].

4.2 Art der Erstmetastasierung

Ein Teil unserer Untersuchung befasste sich mit der Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen epidemiologischen Parametern wie Geschlecht und Alter der Patienten oder den Parametern des Primärtumors und der Art der nachfolgenden erstauftretenden Metastasierung, die nach den drei Hauptmetastasierungswegen regionale Hautmetastasen (Satelliten/In-Transit-Metastasen), regionale Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen unterschieden wurde.

Besonders häufig begann die Metastasierung mit regionären Lymphknotenmetastasen bei 39,1% aller Patienten. Regionäre Hautmetastasen und Fernmetastasen traten mit Anteilen von 21,29% bzw. 21,78% deutlich seltener als erste Metastasierungsart in Erscheinung. Bei insgesamt 17,83% der Patienten fiel im Rahmen der Erstmetastasierung sofort eine Kombination aus mehreren Metastasierungswegen auf.

Ähnliche Tendenzen bestanden bei einer epidemiologischen Untersuchung der Münchener Universität. Auch hier fand sich die Mehrheit der erstauftretenden Filiae in den regionären Lymphabflußgebieten [99]. In einer Studie prognostischer Parameter des metastasierten malignen Melanoms kamen Karakousis et al. zu dem Ergebnis, daß der größte Teil (56,2%) der Metastasen zunächst in den Lymphknoten aufgetreten war. Karakousis et al. unterschieden jedoch nicht nach regionalen und fernen Lymphknotenfiliae [49].

Erheblich anders akzentuiert waren Ergebnisse einer Studie der Fachklinik Hornheide, hier lag der Häufigkeitsgipfel mit 41% aller metastasierten Patienten bei den Fernmetastasen, ähnliche Anteile hatten regionäre Hautmetastasen mit 26% und regionäre Lymphknotenmetastasen mit einem Anteil von 26% [88]. Dies läßt sich jedoch mit der Sonderstellung dieser Fachklinik für Melanomerkrankungen und dem entsprechend schwerer betroffenen Patientengut erklären, die die spezialisierte medizinische Versorgung dieser Klinik wählen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede der Metastasierungsart konnten bei unserem Patientenkollektiv nicht festgestellt werden. Diesbezüglich konnten auch in der vergleichbaren Literatur kaum Angaben gefunden werden. In einer Studie zu Lymphknotenmetastasierung bei malignem Melanom wurde die Androtropie dieser Metastasierungsart hypothetisiert, konnte jedoch nie belegt werden [116].

Der Vergleich des mittleren Alters der Patienten, unterschieden nach den drei Metastasierungsarten, ergab signifikante Unterschiede sowohl in Hinblick auf das Alter bei Primärtumordiagnose als auch bei der (späteren) Metastasierung. Unserer Untersuchung zufolge fand sich ein abgestuftes Durchschnittsalter nach Metastasierungsart, das am höchsten bei Patienten mit den regionären Hautmetastasen (62,51 Jahre) war, es folgten die Patienten mit Lymphknotenmetastasen (56,84 Jahre), am jüngsten waren die Patienten, bei denen zuerst eine Fernmetastasierung (54,66 Jahre) auftrat.

Eine Studie von Wildmore et al. brachte Ergebnisse, die sich in dieses Bild einfügen. Hier war das Alter der Patienten mit Lokalrezidiv (innerhalb von 5 cm Umkreis der Narbe nach Primärtumorexzision) signifikant höher als das der Patienten mit nicht-lokalen Rezidiven des Melanoms [118].

Besonders auffällig erscheint bei uns der große Altersunterschied zwischen den Patienten mit Hautmetastasen gegenüber denen mit Lymphknoten- oder Fernmetastasen, was die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zu den bei unserem Kollektiv mit dem Alter signifikant steigenden Tumordicken bei Primärtumordiagnose laut werden lässt. Die Untersuchung der mittleren Tumordicken der einzelnen Metastasierungswege ergab tatsächlich Unterschiede, die sich in diese Überlegung einfügen (Melanome mit Satelliten/ In-Transit-Metastasen 3,16 mm; Melanome mit Lymphknotenmetastasen 2,85 mm und Melanome mit Fernmetastasen 2,6 mm); diese Ergebnisse waren jedoch nach statistischer Prüfung nicht signifikant.

Während aktueller Literatur zufolge mit zunehmender Tumordicke vermehrt mit regionärer Metastasierung zu rechnen ist [106], fand sich in unserer Untersuchung kein signifikanter Unterschied der Tumordicke nach Breslow des

Primärtumors unterschieden nach Patienten mit regionären Hautmetastasen, regionären Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen.

Weiterhin existieren Hinweise darauf, daß auch dünne Melanome öfter einen unerwartet aggressiven Verlauf zeigen [114]. Andere Autoren stellten insbesondere eine Verbindung zwischen „high-risk“-Tumoren und erfolgter Lymphknotenmetastasierung fest [45].

Wir konnten hingegen signifikante Differenzen des Clark-Levels der Primärtumoren unterschiedlicher Metastasierungsarten eruieren. Es zeigte sich bei tieferen Invasionsleveln eine Tendenz zu regionären Hautmetastasen, während geringer invasive Melanome eher mit Lymphknoten- und Fernmetastasen assoziiert waren.

Denkbar ist folglich ein Kausalzusammenhang der Eindringtiefe in die verschiedenen Hautschichten mit der Art der Metastasierungswege, die nach unseren Ergebnissen in diesem Fall von größerer Relevanz zu sein scheint als die Tumordicke. In dieser Richtung können jedoch bisher nur Vermutungen angestellt werden, während nach Literaturdaten bei 10-60% mit zunehmender Tumordicke von einer regionären Metastasierung auszugehen ist [106], ist die entsprechende Datenlage über die spezifischen Auswirkungen der unterschiedlichen Clark-Level recht rar.

Weitere Ansätze zur Erklärung unterschiedlicher Metastasierungswege sind sicherlich auch in der Immunologie des Tumors zu suchen und in weiterer Zukunft möglicherweise auch zu finden. Denkbar wären Zusammenhänge zwischen Invasionslevel oder Tumordicke und den entsprechenden individuellen Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen, Chemokin-Einwirkungen sowie Wachstums- und Angiogenesefaktoren.

Hinsichtlich der anatomischen Lokalisationen des Primärtumors konnte keine signifikante Assoziation mit einer der Metastasierungsarten gefunden werden.

4.3 Metastasenfreies Intervall und Metastasierungsrate

Mit der ausführlichen Untersuchung der Dauer des metastasenfreien Intervalls sowie der Metastasierungsraten innerhalb bestimmter Zeiträume sollte die Gültigkeit der aktuellen Richtlinien zur Nachsorge des malignen Melanoms der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft hinterfragt und eventuelle neue Aspekte hinzugefügt werden. Die Zielsetzung war, eine fundierte Basis für eine nach aktuellen Erkenntnissen ausgerichtete Nachsorge zur optimalen Betreuung der Patienten in den Jahren nach der Diagnose und Versorgung des Primärtumors des malignen Melanoms zu schaffen.

Es stellte sich heraus, daß bereits 63,69% aller Patienten mit nachfolgender Metastasierung innerhalb von 2 Jahren von der systemischen Ausbreitung ihres Tumors betroffen waren. Nach 5 Jahren hatten bereits 83,69% der Patienten Filiae. Nach 10 Jahren war bei 96,86% der Patienten die Metastasierung diagnostiziert worden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie, die in der Fachklinik Hornheide durchgeführt wurde, hier waren 80% der Patienten bereits bis zum Ende des 4.Jahres nach Primärtumordiagnose von der Metastasierung betroffen, nach dem 9.Jahr blieb nur noch ein kleiner Anteil von 2% der Patienten, bei denen die Filiae noch nicht aufgetreten waren [88].

Folglich ist eine engmaschige Kontrolle insbesondere in den ersten 2 oder sogar in den ersten 5 Jahren nach Primärtumordiagnose sinnvoll, aber auch weiterhin die kontinuierliche Überwachung über einen langen Zeitraum von bis zu 10 Jahren. Letzteres wird von mehreren Seiten bekräftigt, deren epidemiologische Untersuchungen ebenfalls einen Anteil von 20% der Patienten ergab, die erst nach dem 5.Jahr nach Primärtumordiagnose von der Metastasierung oder einem Lokalrezidiv betroffen waren [88,118].

In Übereinstimmung mit diesen Erkenntnissen erfolgt zur Zeit die Nachsorge des Melanoms nach den Leitlinien der DDG. Die Empfehlung lautet, bei Patienten mit Melanomen der Stadien I-III bis zum 3.–5.Jahr nach Diagnosestellung vierteljährliche klinische Kontrollen durchzuführen und im folgenden das Intervall auf halbjährliche Abstände auszudehnen. Insgesamt

wird eine Nachsorge über den Zeitraum von 10 Jahren empfohlen. Auf diese Weise soll sowohl dem Risiko der Filiarisierung als auch dem erhöhten Risiko der Entwicklung eines Zweitmelanoms Rechnung getragen werden [62].

In Hinblick auf die teils äußerst langen Latenzzeiten bis zum Auftreten von Metastasen bei Frauen sollte möglicherweise vor allem beim weiblichen Geschlecht eine Überwachung über einen langen Zeitraum hinweg angestrebt werden. Bei der Berücksichtigung unserer Ergebnisse wäre demnach sogar eine Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren zu empfehlen.

Außerdem zeigte sich bei der Untersuchung unseres Patientenkollektivs, daß signifikante Differenzen der Dauer der metastasenfreien Intervalle bei Patienten unterschiedlicher Altersgruppen bestanden. Der Vergleich unterschiedlicher Altersgruppen ergab signifikant längere Zeiträume zwischen Primärtumordiagnose und Metastasierung bei jüngeren Patienten (unter 50 Jahre) im Gegensatz zu älteren (über 50 Jahre). Oberhalb dieser Altersgrenze (50 Jahre) zeichnete sich sogar ein annähernd proportionaler Zusammenhang ab. Da auch ein Anstieg der mittleren Tumordicke mit zunehmendem Alter zu verzeichnen war, führen wir dieses Phänomen zumindest teilweise auf diesen Zusammenhang zurück.

Auch Karakousis et al. stellten in einer vergleichbaren Untersuchung längere metastasenfreie Intervalle bei Patienten im Alter von unter 50 Jahren fest [49].

Das zeitliche Auftreten der Filiarisierung stand auch im Zusammenhang mit dem klinisch-histologischen Melanomtyp des Primärtumors. Das Risiko für eine frühe Metastasierung war für Melanome des Typs ALM und UCM wesentlich größer als vergleichsweise für das NM. Besonders spät trat die Filiarisierung beim SSM in Erscheinung. Diese beobachteten Tendenzen sollten zumindest im Sinne grober Orientierungsmöglichkeiten nicht unbeachtet bleiben.

Wie bereits oben erwähnt, führen wir wie andere Autoren das Phänomen des divergierenden Risikoprofils auch hinsichtlich der Dauer des rezidivfreien Intervalls der klinisch-histologischen Melanomtypen jedoch auf deren signifikant unterschiedliche Tumordicken zurück [9,20,38,47,60,71].

Die Tumordicke nach Breslow des Primärtumors erwies sich in unserer Untersuchung als wichtiger prognostischer Parameter für die Dauer des metastasenfreien Intervalls. Da die Zeitdauer zwischen Primärtumordiagnose und Metastasendiagnose eine deutliche Variation nach der Tumordicke des Melanoms zeigte, ist eine Einordnung des Risikoprofils nach diesem Parameter klar zu befürworten. Dieses demonstriert sich deutlich beim Vergleich der Metastasierungsraten nach einem Zeitraum von 2 Jahren nach Primärtumordiagnose bei Tumoren der Tumordickenklasse 1 (<0,76 mm) von 50,0% und denen der Tumordickenklasse 2 (0,76-1,5 mm) von knapp 80,0%. Folglich lässt sich nicht nur das Risiko einer Metastasierung nach diesem Kriterium einschätzen, sondern auch die Zeitdauer bis zum Auftreten von Filiae. Kürzere rezidivfreie Intervalle bei dickeren Primärtumoren war auch das Ergebnis vergleichbarer Studien [118].

Nach wie vor handelt es sich bei der Tumordicke nach Breslow des Primärtumors nach allgemeinem Konsens und wie auch unsere Daten zeigen um den bedeutendsten prognostischen Parameter bei der Erkrankung des malignen Melanoms [10,38,71,75].

Auch die Untersuchung der Fachklinik Hornheide stufte die Tumordicke nach Breslow in ihrer Bedeutung für die Strukturierung der Nachsorgeempfehlungen besonders hoch ein [88].

Weniger stark ausgeprägt war hingegen die Aussagekraft des Clark-Levels im Hinblick auf die gleiche Fragestellung. Die nach Clark-Level unterschiedenen metastasenfreien Intervalle und Überlebenswahrscheinlichkeiten ohne Metastasierung zeigten keine signifikanten Differenzen.

Die anatomische Lokalisation des Primärtumors war mit signifikant unterschiedlichen Metastasierungsraten innerhalb bestimmter Zeiträume assoziiert. Insbesondere die Lokalisation des Melanoms an den Schleimhäuten, Auge (auch als sonstige Lokalisationen zusammengefasst), Kopf/Hals- und Rumpfregeion führte besonders schnell zu Filiae, weniger kurzfristig traten diese bei Primärtumoren der Extremitäten auf. Nach diesem Ergebnis kann die Lokalisation in der Kopf/Hals-Region und im Bereich des Stammes, die von mehreren Seiten als Risikolokalisationen eingeschätzt werden, auch bei

unserem Patientenkollektiv als Risikolokalisationen im Sinne einer früh auftretenden Filiarisierung bestätigt werden [5,32,46,52,89,95].

Ebenso ließ sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Dauer des metastasenfreien Intervalls und der nachfolgenden Art der Metastasierung nachweisen. Es zeigte sich, daß regionale Hautmetastasen erheblich früher auftraten als regionale Lymphknoten oder Fernmetastasen.

Besondere Aufmerksamkeit im Rahmen der Nachsorge sollte in diesem Zusammenhang demnach auch stets der Untersuchung des umgebenden Hautareals der ehemaligen Primärtumorlokalisierung gelten.

Außerdem darf das Risiko einer Fernmetastasierung auch nach größeren erscheinungsfreien Intervallen nicht unterschätzt werden. Die bereits oben erwähnte Studie der Fachklinik Hornheide ergab ebenfalls ein besonders lang andauerndes metastasenfreies Intervall bei Fernmetastasierung, am schnellsten traten regionale Lymphknotenmetastasen auf, gefolgt von regionalen Hautmetastasen [88].

In Anbetracht der dringend notwendigen Kostendämpfung im Gesundheitswesen stellt sich jedoch die möglicherweise etwas provokant erscheinende Frage, ob anstelle einer engmaschigen Nachsorge die entsprechenden finanziellen Ressourcen nicht sogar sinnvoller in Aufklärungskampagnen und Früherkennungsmaßnahmen investiert werden sollten, um das „Übel gewissermaßen an der Wurzel zu packen“. Amerikanische Kollegen stellten im Rahmen einer Kostenanalyse die erhebliche Diskrepanz der Therapiekosten zwischen Patienten unterschiedlicher Erkrankungsstadien dar und errechneten einen Anteil von nur 10% der Gesamtkosten von Melanomerkrankungen zu Lasten früherfaßter Melanomerkrankungen [121].

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Frage, inwieweit der erhebliche Kostenaufwand der schematisierten Anwendung bildgebender Verfahren im Rahmen der Tumornachsorge tatsächlich gerechtfertigt ist.

Die kritische Wertung der Nachsorgekosten bei Mamma-Karzinom durch Schertel ergab, daß die bisherige Art der Nachsorge keine Vorteile im Sinne

verbesserter Heilungschancen, der Überlebenszeit oder der Lebensqualität bot [97].

In Anbetracht diese ernüchternden Resultate darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, daß die Mehrheit der Patienten eine geregelte Nachsorge wünscht [97].

4.4 Überlebensrate und Überlebenszeit nach Metastasierung

Mit der eingehenderen Untersuchung der Überlebensrate und Überlebenszeit nach Metastasierung wurden prognostische Parameter gesucht, die Orientierungshilfen bei der Einschätzung individueller Krankheitsverläufe nach bereits erfolgter Metastasierung bieten können.

Dabei stellte sich das Geschlecht als Kriterium von erheblicher prognostischer Relevanz heraus. Die Überlebenskurven von Männern und Frauen demonstrierten deutliche Unterschiede, das weibliche Geschlecht erwies sich als signifikant günstigeres prognostisches Kriterium hinsichtlich des Überlebens nach einer Filiarisierung.

Das weibliche Geschlecht wird von mehreren Autoren als prognostisch günstiger Faktor bewertet [5,70,103,107]. Nach einem von MacKie angestellten Vergleich von Tumoren gleicher Dicke bleibt ein leichter Überlebensvorteil der Frauen weiterhin bestehen [70].

Karakousis et al. stellten hingegen lediglich ein längeres metastasenfreies Intervall bei weiblichen Patienten fest, jedoch keine Verbesserung der Überlebenszeit nach Metastasierung [49].

Während sich in den ersten Jahren nach Metastasierung zunächst bei der jüngeren Altersgruppe gegenüber der älteren Altersgruppe größere Überlebenswahrscheinlichkeiten abzeichnen, verliert diese Tendenz im weiteren Zeitverlauf an Bedeutung. Die Überlebenskurven gleichen sich nahezu einander an, die Bewertung des Alters im Sinne eines aussagekräftigen prognostischen Parameters bezüglich des Überlebens nach Metastasierung ist damit nicht angemessen.

Damit können wir uns den Ergebnissen der Untersuchung von Karakousis et al. anschließen, auch hier wurde weder ein signifikant relevanter Einfluß des Alters auf das Überleben nach Metastasierung noch nach Primärtumordiagnose festgestellt [49].

Auch die Primärtumordaten wie Tumordicke nach Breslow, Invasionslevel nach Clark und der klinisch-histologische Melanomtyp stellen nach den Ergebnissen unserer Untersuchung keine relevanten prognostischen Kriterien für das Überleben nach Metastasierung dar. Ihre Aussagekraft findet sich vielmehr in der Abschätzung des Risikos einer Metastasierung beziehungsweise der Zeitdauer des metastasenfreien Intervalls. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen gängiger Literatur [16].

Signifikante Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeiten fanden sich jedoch bei verschiedenen anatomischen Lokalisationen des Primärtumors. Ähnlich wie auch bei der Berechnung der metastasenfreien Intervalle und Metastasierungswahrscheinlichkeiten zeigte sich für die Lokalisation an Schleimhäuten, Auge, Kopf/Hals-Region und Stamm sichtbar schlechtere Prognosen hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Metastasierung als bei der Lokalisation an den Extremitäten.

In diesem Zusammenhang ist insbesondere die auffallend günstige Prognose der Lokalisation an der unteren Extremität hervorzuheben. Möglicherweise sind für dieses Phänomen tatsächlich die multimodalen und kurzen Lymphabflußwege der Stammlokalisation im Gegensatz zum einfachen Lymphabfluß der Extremitäten als ursächlich zu bezeichnen [17,95].

Das im Vergleich zu Primärtumorlokalisationen in der Kopf/Hals-Region längere Überleben bei Melanomen der distalen Extremitäten wurde mehrfach beschrieben. Dieses Phänomen wird hier jedoch überwiegend auf die Verlängerung des metastasenfreien Intervalls zurückgeführt [22,79]. In unserer Untersuchung fanden sich sowohl signifikante Unterschiede des metastasenfreien Intervalls als auch der Überlebenszeit nach aufgetretener Metastasierung.

Auch die nach einschlägiger Literatur ausnehmend ungünstig bewertete Prognose der extrakutanen Melanome an Auge oder Schleimhäuten läßt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung bestätigen; dieser Tatbestand wird unter anderem auf die in der Regel späte Diagnose der Primärtumoren aufgrund der untypischen Lokalisationen zurückgeführt [108].

Eine Abhängigkeit des Krankheitsverlaufs in Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Filiarisierung fand sich gut erkennbar von der Art der erstauftretenden Metastasierung. Während die regionären Hautmetastasen die besten Überlebensraten hatten, waren Patienten mit regionären Lymphknoten- oder Fernmetastasen erheblich schlechter gestellt. Die mittlere Überlebenszeit war bei Patienten mit Satelliten/In-Transit-Metastasen am längsten (53,15 Monate), gefolgt von Lymphknotenmetastasen (44,64 Monate) und zuletzt Fernmetastasen (33,51 Monate). Diese Ergebnisse bestätigen die Struktur der Stadieneinteilung des malignen Melanoms der DDG oder UICC, die das Vorhandensein von Haut- oder Lymphknotenmetastasen (Stadium III) und Fernmetastasen (Stadium IV) deutlich unterschiedlich bewertet.

Eine Kombination gleich zu Beginn der Metastasierung war mit deutlich schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeiten verbunden. Hier fand sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 0 %. Einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen Überlebenszeit der Patienten nach erfolgter Metastasierung und der Anzahl der betroffenen Strukturen oder Organe fanden auch Karakousis et al.[49].

Hinsichtlich der Zeitdauer des metastasenfren Intervalls konnte keine Relevanz im Sinne eines signifikanten prognostischen Parameters für die Überlebenszeit nach Metastasierung festgestellt werden. Ähnliches fand sich auch in den Ergebnissen vergleichbarer Studien. Karakousis et al. konnten beim Gesamtkollektiv der Patienten keinen Unterschied der Überlebenszeit nach verschiedenen langen erscheinungsfren Intervallen feststellen, nur für Patienten mit Lymphknotenmetastasen ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang des metastasenfren Intervalls mit der Überlebenszeit nach erfolgter Metastasierung [49].

Auch Crowley und Seigler kamen nach der Untersuchung dieser Fragestellung zu dem Schluß, daß für die Mehrheit der Patienten die Überlebenszeit nach der Metastasierung unabhängig ist von der Dauer des erscheinungsfren Intervalls [21].

5. Zusammenfassung

Während des Zeitraums vom 01.01.1990 bis zum 31.12.1998 wurden an der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bei insgesamt 202 Patienten Metastasen eines malignen Melanoms diagnostiziert.

Mit einer mittleren Zuwachsrate von 8,73% pro Jahr ließ sich während der Beobachtungszeit eine deutliche Zunahme von Patienten mit erstmalig aufgetretenem metastasiertem malignem Melanom erkennen. Durchschnittlich traten bei 16,03% aller Patienten mit malignem Melanom Metastasen auf. Da sowohl ein Anstieg der Melanominzidenz als auch ein Zuwachs der Inzidenz metastasierter maligner Melanome festzustellen war, zeigte sich eine reale Zunahme der Erkrankung.

Die Zahlen des Düsseldorfer Kollektivs spiegeln insgesamt die Tendenz zu einem ausgewogenen Geschlechtsverhältnis wider. Während sich beim Gesamtkollektiv aller Melanompatienten mit einem Geschlechtsverhältnis (Frauen:Männer) von 1,2:1,0 eine leichte Gynotropie zeigte, waren vom metastasierten Melanom nahezu gleich viele Männer (50,99%) und Frauen (49,01%) betroffen.

Der weltweit propagierte Häufigkeitsgipfel im mittleren Lebensalter ließ sich auch bei unserem Kollektiv bestätigen. Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Primärtumordiagnose lag mit 55,48 Jahren jedoch etwas höher als beim Gesamtkollektiv (52,6 Jahre).

Im Vergleich zum Gesamtkollektiv zeigte sich beim untersuchten Kollektiv die Häufung der klinisch-histologischen Subtypen noduläres Melanom und akrolentiginöses Melanom. Die Metastasierungsneigung dieser Tumoren erklärt sich durch die im Vergleich zu anderen Subtypen deutlich größeren Tumordicken nach Breslow.

Jedoch ließ sich auch insgesamt mit durchschnittlich 3,46 mm eine erheblich größere Tumordicke der Melanome des metastasierten Kollektivs im Gegensatz zu den Tumoren des Gesamtkollektivs mit 1,22 mm feststellen. 40,86% der Primärtumoren wurden der Tumordickenklasse III (1,51 – 4,0 mm) zugeordnet, 60,23% der Melanome hatten einen Invasionslevel nach Clark von IV. Damit

handelte es sich hier um Tumoren mit deutlich erhöhtem Risiko zur Metastasierung.

Die Verteilung der Lokalisation der Primärtumoren beim metastasierten Patientenkollektiv war weitgehend identisch mit der des Gesamtkollektivs, auch bei unserer Untersuchung waren die Melanome der Männer am häufigsten am Stamm lokalisiert, die der Frauen an der unteren Extremität.

Besonders häufig (39,1% der Patienten) begann die Metastasierung mit regionären Lymphknotenmetastasen; deutlich seltener traten zuerst regionäre Hautmetastasen (21,29% der Patienten) oder Fernmetastasen (21,78% der Patienten) auf.

Es ergaben sich signifikante Unterschiede des Alters der Patienten mit unterschiedlicher Metastasierung. Patienten mit regionären Hautmetastasen waren mit 62,51 Jahren im Mittel am ältesten; Patienten mit regionalen Lymphknotenfiliae (56,84 Jahre) oder Fernmetastasen (54,66 Jahre) waren erheblich jünger.

Einen Zusammenhang der Metastasierungswege mit der Tumordicke nach Breslow oder der Lokalisation des Primärtumors konnten wir nicht feststellen, es zeigte sich jedoch eine Assoziation mit dem Invasionslevel nach Clark. Bei Melanomen tieferer Invasionslevel bestand eine Tendenz zu regionären Hautmetastasen, geringer invasive Tumoren bildeten häufiger Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Demnach ist ein Zusammenhang der Eindringtiefe des Tumors in die verschiedenen Hautschichten denkbar.

Die Untersuchung des metastasenfreien Intervalls und der Metastasierungsraten innerhalb bestimmter Zeiträume erfolgte im Hinblick auf die Frage nach der Gültigkeit aktueller Richtlinien zur Nachsorge des malignen Melanoms.

Bei 63,69% aller Patienten erfolgte die Metastasierung innerhalb von 2 Jahren nach Primärtumordiagnose; nach 5 Jahren war bereits bei insgesamt 83,69% der Patienten die Metastasierung bekannt. Nach 10 Jahren war bei 96,86% der Patienten die Metastasierung diagnostiziert worden. Von besonderer Bedeutung erscheint demnach insbesondere eine engmaschige Kontrolle in

den ersten 5 Jahren, aber auch weiterhin eine langjährige Überwachung, um Patienten mit später Metastasierung gerecht zu werden.

Als Risikokollektiv erwiesen sich nach unserer Untersuchung ältere Patienten; es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen höherem Lebensalter und im Vergleich kürzerem metastasenfremem Intervall. Da auch ein Anstieg der durchschnittlichen Tumordicke mit zunehmendem Alter festzustellen war, lässt sich dieses Phänomen zumindest teilweise auf diesen Zusammenhang zurückführen.

Die Dauer des metastasenfremem Intervalls zeigte eine signifikante Abhängigkeit von der Tumordicke des Primärtumors. Mit zunehmenden Tumordicken waren deutlich kürzere Zeiträume bis zur Metastasierung assoziiert. Es handelt sich folglich um einen Parameter, der sowohl eine Einschätzung des Metastasierungsrisikos als auch der Dauer des metastasenfremem Intervalls zulässt. Die Einstufung des Nachsorgeschemas nach diesem Kriterium ist klar zu befürworten.

Die Lokalisation an Auge, Schleimhäuten, Kopf/Hals und Rumpf war mit besonders kurzen metastasenfremem Intervallen verbunden und bestätigte damit die mehrfach propagierten Risikolokalisationen.

Weiterhin zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Dauer des metastasenfremem Intervalls und der Art der nachfolgenden Metastasierung. Regionäre Hautmetastasen traten erheblich früher auf als regionäre Lymphknoten- oder Fernmetastasen.

Mit der Untersuchung von Überlebensraten nach Metastasierung wurden relevante prognostische Parameter zur Einschätzung individueller Krankheitsverläufe gesucht.

Während Primärtumordaten wie Tumordicke nach Breslow, Clark-Level und Melanomtyp keine Bedeutung hatten, zeigte sich das weibliche Geschlecht als signifikant positiver prognostischer Faktor.

Aussagekräftige Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeiten fanden sich außerdem in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors. Wie auch im Hinblick auf den Zeitraum bis zur Metastasierung war die Lokalisation des Melanoms an Auge, Schleimhäuten, Kopf/Hals und Rumpf mit deutlich kürzeren Überlebenszeiten verbunden.

Die Überlebenszeit nach Metastasierung stand in enger Verbindung mit der Art der aufgetretenen Filiae. Die besten Überlebensraten hatten Patienten mit Hautmetastasen; Patienten mit Lymphknoten- oder Fernmetastasen hatten eine erheblich schlechtere Prognose. Im Mittel 53,15 Monate überlebten Patienten mit regionären Hautmetastasen, 44,64 Monate überlebten Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen und nur 33,51 Monate Patienten mit Fernmetastasen.

Für die Dauer des metastasenfren Intervalls konnte keine Relevanz im Sinne eines signifikanten prognostischen Parameters in Hinblick auf das Überleben nach Metatasierung festgestellt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Agarwala SS, Kirkwood JM:
Temozolomide, a novel alkylating agent with activity in the central nervous system, may improve the treatment of advanced metastatic malignant melanoma
Oncologist (2000) 5(2): 144-51
2. Armstrong BK, Kricger A:
Cutaneous melanoma
Cancer Surv. (1994) 19: 219-239
3. Atkins MB:
The treatment of metastatic melanoma with chemotherapy and biologics
Curr. Opin. Oncol. (1997) 9: 205-213
4. Balch CM, Milton GW, Shaw HM, Soong SJ (Hrsg):
Hautmelanome
Springer Berlin Heidelberg New York (1988): 274
5. Balch CM, Soong SJ, Shaw HM et al.:
An analysis of prognostic factors in 8500 patients with cutaneous malignant melanoma
In: Balch CM (ed): Cutaneous melanoma, ed.2
JB Lippincott Philadelphia (1992): 165-187
6. Beardmore GL:
The epidemiology of malignant melanoma in Australia
In: McCarthy WH (ed): Melanoma and Skin cancer
Bligh VCN Sidney (1972): 39-64
7. Bösch U, Banic A:
Die chirurgische Behandlung des malignen Melanoms
Ther. Umsch. (1999) 2: 449-452

8. Brand CU et al.:

Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors.

Cancer (1997) 79(12): 2345-2353

9. Breuninger H et al.:

Ist das akrolentiginöse Melanom (ALM) maligner als das Superfiziell Spreitende Melanom (SSM) in einer High-risk-Lokalisation ?

Hautarzt (1994) 45: 529-531

10. Büttner P, Garbe C, Bertz J et al.:

Primary cutaneous melanoma: Optimized cutoff Points of tumor thickness and importance of Clark's Level for prognostic classification

Cancer (1995) 75: 2499-2506

11. Burton RC, Coates MS, Hersey P et al.:

An analysis of melanoma epidemic

Int. J. Cancer (1993) 55: 765-770

12. Cannon-Albright LA, Kamb A, Skolnik M:

A review of inherited predisposition to Melanoma

Semin. Oncol. (1996) 29: 667-672

13. Carmichael V, Davidson VV, Wilson KS:

Analysis of prognostic factors in clinical stage I cutaneous malignant melanoma (CMM)

British Columbia Cancer Agency (BCCA) experience 1972-1981

Proc. ASCO (1992): 1191

14. Chamberlain AJ et al.:

Nodular type an older age as the most significant associations of thick melanoma in Victoria, Australia.

Arch. Dermatol. (2002) 138: 609-614

- 15.** Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm NC:
The histogenesis and biologic behaviour of primary human malignant melanomas of the skin
Cancer Res. (1969) 29: 705
- 16.** Cohn-Cedermark G et al.:
Metastatic patterns, clinical outcome and malignant phenotype in malignant cutaneous melanoma
Acta Onc. (1999) 38(5): 549-557
- 17.** Coit D, Sauven P, Brennan M:
Prognosis of thick cutaneous melanoma of the trunk and extremity
Arch. Surg. (1990) 125: 322-326
- 18.** Coleman WP, Loria PR, Reed RJ et al.:
Acral lentiginous melanoma
Arch. Dermatol. (1980) 116: 773-776
- 19.** Cooke K, McNoe B, Hursthouse M, Taylor R:
Primary malignant melanoma of skin in four regions of New Zealand
N. Z. Med. J. (1992) 105: 303-306
- 20.** Cox NH, Aitchison TC, Sirel J, MacKie RM:
Comparison between lentigo maligna melanoma and other histogenetic types of malignant melanoma of the head and neck
Br. J. Cancer (1996) 73: 940-944
- 21.** Crowley NJ, Seigler HF:
Relationship between disease-free intervall and survival in patients with recurrent melanoma
Arch. Surg. (1992) 127: 1303-1308

- 22.** Devita VT Jr, Fisher RI:
Natural history of malignant melanoma as related to therapy
Cancer Treat. Rep. (1976) 60: 153-157
- 23.** Dummer R, Nestle FO, Hofbauer G, Burg G:
Systemische Therapie des malignen Melanoms
Ther. Umsch. (1999) 56(6): 330-333
- 24.** Elder DE:
Skin cancer. Melanoma and other specific non-melanoma skin cancers.
Cancer (1995) 75: 245-256
- 25.** Elwood JM, Whitehead SM, Davison J et al.:
Malignant melanoma in England: Risks associated with nevi, freckles, social class, hair colour and sunburn.
Int. J. Epidemiol. (1990) 19: 810-810
- 26.** Elwood JM:
Melanoma and sun exposure
Sem. Oncol. (1996) 23(6):650-666
- 27.** Franke W, Neumann NJ, Ruzicka T, Schulte KW:
Plantar malignant melanoma
Melanoma Res. (2000) 10(6): 571-576
- 28.** Garbe C, Bertz J, Orfanos CE:
Malignes Melanom: Zunahme von Inzidenz und Mortalität in der Bundesrepublik Deutschland
Z. Hautkr. (1986) 61(24): 1751-1764
- 29.** Garbe C, Orfanos CE:
Epidemiologie des malignen Melanoms im internationalen Vergleich
Onkologie (1989) 12: 253-262

30. Garbe C:

Sonne und malignes Melanom

Hautarzt (1992) 43: 251-257

31. Garbe C, Büttner P, Ellwanger U, Bröcker EB, Jung EG, Orfanos CE, Rassner G, Wolff HH:

Das Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in den Jahren 1983-1993. Epidemiologische Entwicklungen und aktuelle therapeutische Versorgung des malignen Melanoms der Haut.

Hautarzt (1995) 46: 683-692

32. Garbe C, Büttner P, Bertz J et al.:

Primary cutaneous melanoma

Prognostic classification of anatomic location

Cancer (1995) 75(10): 2492-2498

33. Garbe C:

Epidemiologie des malignen Melanoms in Deutschland

In: Jahrbuch der Dermatologie, Tumoren und Haut

Biermann Verlag FRG, 1995

34. Garbe C:

Verlängertes Überleben bei fernmetastasiertem Melanom und Einfluß von Behandlungen

Hautarzt (1996) 47: 35-43

35. Garbe C, Schaumburg-Lever G:

Klinik und Histologie des malignen Melanoms

In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (Hrsg)

Dermatologische Onkologie : 247-260

Springer Verlag Berlin-Heidelberg, 1997

36. Green RJ, Schuchter LM:

Systemic treatment of metastatic melanoma with chemotherapy

Hematol. Oncol. Clin. North Am. (1998) 12(4):863-875

37. Guerry D, Schuchter LMJ:

Disseminated melanoma- is there a new standard therapy ?

N. Engl. J. Med. (1992) 327: 560-562

38. Haddad FF et al.:

The progression of melanoma nodal metastases is dependent on tumor thickness of the primary lesion

Ann. Surg. Oncol. (1999) 6(2): 144-149

39. Häffner AC, Garbe C, Burg G, Büttner P, Orfanos CE, Rassner G:

The prognosis of primary and metastasing melanoma. An evaluation of the TNM classification in 2495 patients.

Br. J. Cancer (1992) 66: 856-861

40. Handley WS:

The pathology of melanotic growth in relation to their operative treatment

Lancet (1907) 1: 927-935

41. Hauschild A:

Aktuelle Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie zur Hochdosistherapie mit Interferon alpha 2b

Hautarzt (1999) 50: 395-397

42. Herd RM, Cooper EJ, McLaren K, Chetty U, Watson AC, Gollock J:

Cutaneous malignant melanoma. Publicity, screening clinics and survival- The Edinburgh experience 1982-1990

Br. J. Dermatol. (1995) 132:563-570

- 43.** Hoelzle E, Kind P, Plewig G:
Pigmentierte Hautveränderungen
Schattauer Verlag, 1991
- 44.** Hoffmann R, Müller I, Neuber K, Lassmann S, Buer J, Probst M, Oevermann K, Franzke A, Kirchner H, Ganser A, Atzpodien J:
Risk and outcome in metastatic malignant melanoma patients receiving DTIC, Cisplatin, BCNU and Tamoxifen followed by immunotherapy with Interleukin 2 and Interferon alpha 2a
Br. J. Cancer (1998) 78(8): 1076- 1080
- 45.** Holmes EC, Clark W, Morton DL:
Regional lymph node metastases and the level of invasion of primary
Cancer (1976) 37: 199
- 46.** Iftthikar A:
Malignant melanoma: Prognostic Indicators
Mayo Clin. Proc. (1997) 72: 356-351
- 47.** Johnson OK, Emrich LJ, Karakousis CP, Rao U, Greco WR:
Comparison of prognostic factors for survival and recurrence in malignant melanoma of the skin, clinical stage I
Cancer (1985) 55: 1107-1117
- 48.** Jones WO, Harman CR, Ng AK, Shaw JA:
Incidence of malignant melanoma in Auckland, New Zealand: highest rates in the world
World J. Surg. (1999) 23 (7): 732-735
- 49.** Karakousis CP, Temple DF, Moore R, Ambrus J:
Prognostic parameters in recurrent malignant melanoma
Cancer (1983) 52: 575- 579

- 50.** Karakousis CP, Velez A, Drisoll DL, Takita A:
Metastasectomy in malignant melanoma
Surgery (1994) 115: 295- 302
- 51.** Karakousis C:
Die stadienorientierte chirurgische Resektion beim malignen Melanom
Chirurg (1994) 65: 164-174
- 52.** Kashani-Sabet M, Leong SPL, Sagebiel R:
Prognostic factors in malignant melanoma
Surg. Oncol. Clin. N. Am. (1997) 6(3): 599-623
- 53.** Kaufmann R:
Operative Therapie des Malignen Melanoms
Onkologie (1996) 2:449-452
- 54.** Kim SH, Garcia C, Rodriguez J, Coit DG:
Prognosis of thick cutaneous melanoma
J. Am. Coll. Surg. (1999) 188(3): 241-247
- 55.** Kirkwood JM et al.:
Interferon alpha 2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma
The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684
J. Clin. Oncol. (1996) 14: 7-17
- 56.** Kleeberg UR:
Is there a rationale to continue adjuvant trials in patients with melanoma ?
Onkologie (1995) 18: 261-264
- 57.** Kleeberg UR (Study coordinator) for the EORTC-MCG (1996) Trial 18871
Adjuvant treatment of patients following curative resection of high-risk melanoma stage I and IIb. Preliminary results. Deutscher Krebskongreß, Februar 1996, Berlin

58. Kleeberg UR, Tilgen W:

Palliative und supportive Therapie bei Melanompatienten-
Das Prinzip des nihil nocere
Onkologie (1996) 2: 465-472

59. Kölmel KF:

Prävention des malignen Melanoms der Haut
Onkologie (1996) 2: 428-440

60. Koh HK, Michalik E, Sober AJ et al.:

Lentigo maligna melanoma has no better prognosis than other histogenetic
types of malignant melanoma
J. Clin. Oncol. (1984) 2(9): 994-1001

61. Koh HK:

Cutaneous melanoma
New Eng. J. Med. (1991) 325: 171-182

62. Korting HC, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Schöpf E, Sterry W:

Dermatologische Qualitätssicherung
Leitlinien und Empfehlungen
1. Auflage 2000: 88-103
W. Zuckerschwerdt Verlag München Bern Wien New York

63. Krüger S, Garbe C, Büttner P, Stadler R, Guggenmoos-Holzmann E,
Orfanos CE:

Epidemiologic evidence for the role of melanocytic nevi as risk markers and
direct precursors of cutaneous malignant melanoma
J. Am. Acad. Dermatol. (1992) 26: 920-926

64. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA:

Cancer statistics 1998
CA Cancer J. Clin. (1998) 48: 6-29

65. Landthaler M, Braun-Falco O:

Maligne Melanome mit unbekanntem Primärtumor

Hautarzt (1981): 32: 339

66. Lang PG Jr:

Malignant melanoma

Med. Clin. North Am. (1998) 82(6): 1325-1358

67. Legha SS:

Durable complete responses in metastatic melanoma treated with Interleukin 2 in combination with Interferon alpha and chemotherapy

Semin. Oncol. (1997) 24(1, Suppl.4): 39-43

68. Lejeune FJ:

Isolated perfusion with L-PAM + hyperthermia in melanoma of the extremities vs. Surgery alone +/- regional lymphadenektomy in stage I (>1,5 mm) patients. Adjuvant trial of the EORTC-Melanoma Cooperative Group (No. 188832). Interim report (Stand April 1996)

69. Levine J, Kopf AW, Rigel DS, Bart RS, Hennessey P, Friedman RJ, Mintzis MM:

Correlation of thickness of superficial malignant melanoma and ages of patients

J. Dermatol. Surg. Oncol. (1981) 7: 311-316

70. MacKie RM, Hole DJ, Hunter JAA et al.:

Cutaneous malignant melanoma in Scotland

Incidence, survival and mortality 1979-1994

Br. Med. J. (1997) 315: 1117-1121

71. MacKie RM:

Malignes Melanom, Klinische Varianten und prognostische Indikatoren

Z. f. Hautkr. (2000) 9(75): 518-522

72. MacLennan R, Green AC, McLeod GR, Martin NG:

Increasing incidence of cutaneous melanoma in Queensland, Australia

J. Nat. Cancer Inst. (1992) 84: 1427-1432

73. Mann GB, Coit DG:

Does the extent of operation influence the prognosis in patients with melanoma metastatic to inguinal nodes ?

Ann. Surg. Oncol. (1999) 6(3): 263-271

74. Marcs R:

Epidemiologie des malignen Melanoms

Z. f. Hautkr. (2000) 75(9): 503-507

75. Massi D, Franchi A, Borgogni L, Reali UM, Santucci M:

Thin cutaneous malignant melanomas (< or = 1.5 mm):

Identification of risk factors indicative of progression.

Cancer (1999) 85(5):1067-1076

76. Meschig R, Kind P:

Akrolentiginöses Malignes Melanom

Z. f. Hautkr. (1989) 64(2): 137-139

77. Meunier L, Raison-Peyron N, Meynadier J:

UV- induced immunosuppression and skin cancer

Rev. Med. Interne (1998) 19(4): 247-254

78. Nast-Kolb D, Landthaler M, Schweiberer L, Braun-Falco O:

Anorektale maligne Melanome

Chirurg (1985) 56: 100-104

79. Nathanson L, Hall TC, Farber S:

Biological aspects of human malignant melanoma

Cancer (1967) 20: 650-655

- 80.** Nestle FO, Burg G, Dummer R:
New perspectives on immunobiology and immunotherapy of melanoma
Immunol. Today (1999) 20(1): 5-7
- 81.** Olhoffer IH, Bologna JL:
What's new in the treatment of cutaneous melanoma ?
Semin. Cutan. Med. Surg. (1998) 17(2): 96-107
- 82.** Ollila DW, Hsueh EC, Stern SL, Morton DL:
Metastasectomy for recurrent stage IV melanoma.
J. Surg. Oncol. (1999) 71(4): 209-213
- 83.** Orfanos CE, Jung EG, Rassner G, Wolff HH, Garbe C:
Stellungnahme und Empfehlungen der Kommission malignes Melanom der
Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur Diagnostik, Behandlung und
Nachsorge des malignen Melanoms der Haut. Stand 1993/1994.
Hautarzt (1994) 45: 285-291
- 84.** Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA:
Cancer statistics, 1996
CA Cancer J. Clin. (1996) 46: 5-27
- 85.** Parker SL, Tong T, Bolden S et al.:
Cancer statistics, 1997
CA Cancer J. Clin. (1997) 47: 5-27
- 86.** Paul E, Müllhofer R:
Das metastasierende maligne Melanom bei unbekanntem Primärtumor
Hautarzt (1990) 41: 432-437
- 87.** Peter RU, Landthaler M, Braun-Falco O:
Extrakutane maligne Melanome: Klinik und Biologie
Hautarzt (1992) 43: 535-541

- 88.** Peters A, Lippold A, Ernst K, Hundeiker M:
Prinzipien rational begründeter Melanom-Nachsorge
In: Melanom Nachsorge
Manual der Fachklinik Hornheide
- 89.** Reintgen DS, Vollmer R, Tso CY, Seigler HF:
Prognosis for recurrent stage I malignant melanoma
Arch. Surg. (1987) 122: 1338-1342
- 90.** Rief P:
Epidemiologische Studie an 925 Melanompatienten der Hautklinik der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Inaugural Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades des Medizin
1998
- 91.** Rigel DS:
Epidemiology and prognostic factors in malignant melanoma
Ann. Plast. Surg. (1992) 28: 7-8
- 92.** Rigel DS, Friedmann RJ, Kopf AW:
The incidence of malignant melanoma in the United States:
Issues as we approach the 21st century
J. Am. Acad. Dermatol. (1996) 34: 839-847
- 93.** Rigel DS:
Malignant melanoma: Incident issues and their effect on diagnosis and
treatment in the 1990s.
Mayo Clin. Proc. (1997) 72(4): 367-371
- 94.** Ross MI:
Surgery and other locoregional modalities for all stages of melanoma
Curr. Opin. Oncol. (1994) 6: 197-203

95. Schadendorf D:

Prognose des primären und metastasierten malignen Melanoms –
Abschließende Auswertung des geschlossenen Patientenkollektivs an der
Hautklinik des Virchow-Klinkums, Berlin 1981-1995

Z. f. Hautkr. (1996) 71(11): 833-837

96. Scherer E, Müller RD:

Die Strahlentherapie des malignen Melanoms

Chirurg (1986) 57: 612

97. Schertel L:

Nachsorgekosten bei Mammakarzinom

Notabene medici (1997) 12: 614-619

98. Schmidt M, Hölzel D:

Klinisch-epidemiologische Daten zum malignen Melanom aus dem Bereich
des Tumorzentrums München

In: Manual, Maligne Melanome, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und
Nachsorge

W. Zuckerschwerdt Verlag München (2000): 2-6

99. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Schmidt M, Plewig G, Hölzel D:

Prognostic index for cutaneous melanoma:

An analysis after follow-up of 2715 patients.

Melanoma Res. (2001) 11: 619-622

100. Schüler G, Levi F, Raymond L, Pury P:

Die Schweiz: Ein Land mit hohen Melanomraten

In: Hautkrebs; Das maligne Melanom

Nationales Krebsbekämpfungsprogramm, Schweizerische Krebsliga

Bundesamt für Gesundheit, 1998: 5-10

- 101.** Semb KA, Aamdal S, Bohmann T, Lucas C, Gerard B:
Clinical experience of fotemustine, cisplatin and high dose tamoxifen in

Patients with metastatic malignant melanoma
Melanoma Res. (1998) 8(6): 565-572
- 102.** Serrone L, Hersey P:
The chemoresistance of human malignant melanoma- an update.
Melanoma Res. (1999) 9(1): 51-58
- 103.** Shaw HM, McGovern VJ, Milton GW et al:
Histologic features of tumors and the female superiority in survival from
Malignant melanoma
Cancer (1980) 45: 1604-1608
- 104.** Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, Soul EH:
Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma:
A prospective randomized study.
Mayo Clin. Proc. (1986) 61 697-705
- 105.** Smith JA, Whatley PM, Redburn JC:
Improving survival of melanoma patients in Europe since 1978
EUROCARE Working group
Eur. J. Cancer (1998) 34(14): 367-37
- 106.** Stadler R, Eich D:
Management regionärer Metastasen
Z. f. Hautkr. (2000): 75(9):540-544
- 107.** Stidham KR, Johnson JL, Hilliard FS:
Survival superiority of females with melanoma
Arch. Surg. (1994) 129: 316-324

- 108.** Stolz W, Landthaler M:
Klassifikation, Diagnostik und Differentialdiagnostik des malignen
Melanoms
Chirurg (1994) 64: 145-152
- 109.** Tilgen W:
Adjuvante und palliative Therapie des Melanoms
Chirurg (1994) 65: 153-163
- 110.** UICC (1992) TNM Klassifikation maligner Tumoren
In: Hermanek P, Schebe O, Spiessl B, Wagner G (eds.):
Springer Berlin Heidelberg New York Paris Tokyo
- 111.** Urist MM, Balch CM, Soong S et al:
The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the
risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous
Melanoma
Cancer (1985) 55:1398-1402
- 112.** Veronesi U (Chairman)
WHO collaborating centres for evaluation of methods of diagnosis and
treatment of melanoma. Metastatic spread of stage I melanoma of the
skin
Tumori (1983) 69: 449-454
- 113.** Veronesi V, Casinelli N, Adamus J et al:
Thin stage I primary cutaneous melanoma: comparison of excision with
margins of 1 or 3 cm.
New Engl. J.Med. (1988) 318:1159-1162
- 114.** Vilmer C et al:
Thin melanomas with unusual aggressive behaviour
A report of nine cases

J. Am. Acad. Dermatol. (1996) 34:439-444

- 115.** Waldmann V, Bock M, Jäckel A, Deichmann M, Dockendorff K, Näher H:
Pathogenese des malignen Melanoms / Molekularbiologische Aspekte
Hautarzt (1999) 50: 398-405
- 116.** Weidner F, Hornstein OP, Hermanek P, Wutz G:
Early metastases in regional lymph nodes and prognosis of malignant
melanoma
Arch. Derm. Res. (1976) 256: 166-167
- 117.** Welkovich B, Landthaler M, Schmoeckel C, Braun-Falco O:
Anzahl und Verteilung von Nävuszellnävi bei Patienten mit malignem
Melanom
Hautarzt (1989) 40: 630-633
- 118.** Wildmore JK, Schuchter L, Mick R:
Locally recurrent malignant melanoma
Ann. Plast. Surg. (2001) 46: 488-494
- 119.** Wingo PA, Ries LAG, Rosenberg HM, Miller DS, Edwards BK:
Cancer incidence and mortality 1973-1995
Cancer (1998) 82: 1197-1207
- 120.** Wong JH, Skinner KA, Kim KA, Foshag LJ, Morton DL:
The role of surgery in the treatment of nonregionally recurrent
melanoma
Surgery (1993) 113: 389-394
- 121.** Zaun H:
Editorial: Kostendämpfung durch qualifizierte Frühdiagnostik:
Aufgezeigt am Beispiel des malignen Melanoms
Akt. Dermatol. (1998) 24: 319-320



MEDIZINISCHE EINRICHTUNGEN HAUTKLINIK
Direktor: Universitätsprofessor Dr. Dr. h.c. T. Ruzicka
OA. Dr. Klaus-Werner Schulte
Hausanschrift: Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, Telefon : (0211-81001)

Herrn/Frau
Dr. med. x

Düsseldorf, den xx.xx.xxxx

Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege,

zur Zeit führen wir an der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität im Rahmen einer Dissertationsarbeit eine epidemiologische Studie über das metastasierte maligne Melanom durch.

Dazu fehlen uns noch Daten von Patienten mit einem metastasierten malignen Melanom, die sich vermutlich bei Ihnen in Behandlung befinden bzw. befunden haben.

Hierbei wären uns noch folgende Informationen wichtig:

- **Wann fand der letzte Patientenkontakt statt ?**
- **Welche Metastasen sind wann und wo bei dem Patienten aufgetreten ?**
- **Ist der Patient verstorben ?**
- **Wenn ja, wann und woran ?**

Wir bitten Sie, diese Informationen so weit als möglich in die beigelegte Tabelle einzutragen und an uns zurückzuschicken oder ggf. Kopien mit entsprechenden Informationen (Arztbriefe, Entlassungsbriefe) beizulegen.

Wir bedanken uns für Ihre freundliche Mitarbeit !

Dr. K.-W. Schulte
Oberarzt
Leitung der Onkologischen Abteilung

Prof. Dr. Dr. h.c. T.Ruzicka
Direktor der Hautklinik



An
Einwohnermeldeamt xx

Düsseldorf, den xx.xx.xxxx

Sehr geehrte Damen und Herren,

zur Zeit führen wir an der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität im Rahmen einer Dissertationsarbeit eine epidemiologische Studie über das metastasierte maligne Melanom durch.

Dazu fehlen uns noch Daten von Patienten, die vermutlich im Raum Düsseldorf gemeldet sind.

Hierbei wären uns noch folgende Informationen wichtig:

- **Ist der Patient verstorben ?**
- **Wenn ja, wann ?**

Anbei liegt eine Tabelle, in der die Patienten namentlich aufgelistet sind. Wir bitten Sie, oben genannte Informationen so weit als möglich in die beigelegte Tabelle einzutragen und an uns zurückzuschicken.

Wir bedanken uns für Ihre freundliche Mitarbeit und wünschen Ihnen ein gutes Neues Jahr !

Dr. K.-W. Schulte
Oberarzt
Leitung der Onkologischen Abteilung

Prof. Dr. Dr. h.c. T.Ruzicka
Direktor der Hautklinik

Evelyn Roller

Geboren:	20.10.1973 in Stuttgart	
Familienstand:	ledig	
Konfession:	evangelisch	
Eltern:	Vater: Dipl. Ing. Maschinenbau Mutter: Lehrerin	
Schule:	1980-1984	Grundschule Remscheid
	1984-1993	Ernst-Moritz-Arndt-Gymnasium, Remscheid
	1993	Abitur
Studium:	1994-1995	1 Fachsemester Psychologie BUGH Wuppertal
	1995-2001	Studium der Humanmedizin, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Prüfungen:	1997	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
	1998	1. Staatsexamen
	2000	2. Staatsexamen
	2001	3. Staatsexamen
Promotion:	2001-2003	Epidemiologische Studie an 202 metastasierten Melanompatienten der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Prakt. Jahr:	2000-2001	Medizinische Poliklinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Chirurgische Klinik, Hôtel-Dieu, Paris Dermatologische Klinik, Heinrich-Heine-Universit. Düsseldorf
Arzt im Prakt.:	2002-2003	Dermatologische Klinik, Heinrich-Heine-Universit. Düsseldorf

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Ruzicka, Direktor der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, diese Arbeit in der Hautklinik durchzuführen.

Herrn Dr. med. K.-W. Schulte, leitender Oberarzt der Hautklinik, möchte ich in ganz besonderer Weise danken für die großartige und stete Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Für die geduldige Betreuung der Arbeit danke ich außerdem Herrn Dr. med. Wolfgang Franke, ebenso für seine Hilfe bei der Datenverarbeitung.

Herrn Dr. K. Willers vom Rechenzentrum der Universität danke ich für die Beantwortung zahlreicher Fragen bei der statistischen Ausarbeitung.

Vor allem aber danke ich meinen lieben Eltern, die mir den Weg zu dieser Arbeit und meinem Beruf ermöglicht haben.