

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie  
der Universität zu Köln  
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. E. R. von Stebut-Borschitz

**Charakterisierung des klinischen Verlaufs von  
Patienten mit malignem Melanom im Stadium III:  
retrospektive Analyse von 139 Patienten des  
Hauttumorzentrums Köln**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Alexandra Vera Brigitte Schack aus Frankfurt am Main

promoviert am 26. Juli 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessorin Dr. med. Dr. rer. nat. C. M. J. Mauch

2. Gutachter: Professor Dr. med. K. Hekmat

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Datenmaterials habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Univ.-Prof. Dr. Dr. Cornelia Mauch, Leiterin Tumorzentrum, ästhetische Dermatologie der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Uniklinik Köln

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden ohne meine Mitarbeit in der Klinik für Dermatologie und Venerologie von Frau Univ.-Prof. Dr. Dr. Cornelia Mauch zur Verfügung gestellt.

Die Krankengeschichten und Patientendaten wurden von mir selbst ausgewertet.

## Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 08.12.2022

Unterschrift:

## **Danksagung**

Danken möchte ich meiner Doktormutter und Betreuerin Frau Prof. Dr. Dr. Mauch für die bereichernde Betreuung - insbesondere für die hilfsbereite und ehrliche Unterstützung, für Erklärungen und die Zuverlässigkeit als Ansprechpartnerin. Ebenso danke ich für die Überlassung des Themas, dessen Bearbeitung mir große Freude bereitet sowie einen interessanten und lehrreichen Einblick in die Thematik verschafft hat.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Familie, deren Liebe, Unterstützung und Motivation mich stets begleitet haben. Zudem danke ich Etienne und weiteren Freund\*innen für aufbauende Worte und den Rückhalt während des gesamten Studiums sowie beim Erstellen dieser Arbeit.

*Für meine Familie*

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>8</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>9</b>
2.1. Malignes Melanom der Haut	9
2.1.1. Definition	9
2.1.2. Ätiologie und Pathogenese	9
2.1.3. Epidemiologie	10
2.1.4. Klinik	10
2.1.5. Einteilung nach American Joint Committee on Cancer-Klassifikation 2009 (AJCC)	12
2.1.6. Prognose	15
2.2. Diagnostik	16
2.2.1. Primäre Ausbreitungsdiagnostik	16
2.2.2. Identifizierung von erworbenen Mutationen in kutanen Melanomen	17
2.3. Therapie des malignen Melanoms	17
2.3.1. Operative Versorgung des Primärtumors	17
2.3.2. Sentinel lymph node dissection (SLND)	18
2.3.3. Radikale Lymphadenektomie (LAD)	18
2.3.4. Adjuvante Therapie	19
2.3.5. Palliative Therapie	19
2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	20
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>21</b>
3.1. Daten und Erhebung	21
3.2. Charakterisierung des Patientenkollektivs	21
3.3. Statistische Auswertung	22
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>23</b>
4.1. Patientenkollektiv	23
4.1.1. Stadienzuordnung der Patienten bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung	23
4.1.2. Zeitintervall von Erstdiagnose (Stadium I/II) bis Eintritt in das Stadium III (n = 39)	25

4.1.3.	Verteilung der Stadien IIIA/B/C nach Eintritt in das klinische Stadium III	25
4.1.4.	Geschlechts- und Altersverteilung	26
4.1.5.	Überlebensraten der Stadien IIIA/B/C und PTU	29
4.2.	Klinischer Verlauf: Regionäre Lymphknotenmetastasierung im Stadium III	30
4.2.1.	Sentinel-Lymph-Node-Dissection (SLND)	30
4.2.2.	Komplettierende systematische Lymphadenektomie (LAD)	31
4.2.3.	Kapseldurchbruch in Lymphknotenmetastasen (aus LAD)	32
4.2.4.	Anzahl der Lymphknotenmetastasen	33
4.3.	Charakterisierung der Primärtumore bei Patienten im klinischen Stadium III	34
4.3.1.	Tumordicke nach Breslow	34
4.3.2.	Subtyp des primären Melanoms der Haut	35
4.3.3.	Subtyp des Primärtumors in Bezug zum Stadium der Erstdiagnose (I/II/III)	37
4.3.4.	Lokalisation des Primärtumors	38
4.3.5.	Ulzeration des Primärtumors	39
4.4.	Mutationsstatus im BRAF-, NRAS- und c-KIT-Gen	40
4.5.	Behandlung der Patienten im klinischen Stadium III	44
4.6.	Hämatogene Fernmetastasierung (Stadium IV nach AJCC 2009)	45
4.6.1.	Zeitintervall von Diagnose Stadium III bis Eintritt in das Stadium IV	45
4.6.2.	Hämatogene Metastasierung in Korrelation zum T-Stadium des Primärtumors	46
4.6.3.	Hämatogene Metastasierung in Korrelation zu Subtyp und Lokalisation des Primärtumors	47
4.6.4.	Vorhandensein eines Kapseldurchbruchs in Lymphknotenmetastasen in Korrelation zur Ausbildung von Fernmetastasen	48
4.6.5.	Lokalisation der Fernmetastasen	48
4.6.6.	Fernmetastasierung in Bezug zum Geschlecht	49
5.	<b>DISKUSSION</b>	<b>51</b>
6.	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>63</b>
7.	<b>ANHANG</b>	<b>69</b>
7.1.	Abbildungsverzeichnis	69
7.2.	Tabellenverzeichnis	70

## **Abkürzungsverzeichnis**

AJCC American Joint Committee on Cancer  
ALM akrolentiginöses Melanom  
AMM amelanotisches malignes Melanom  
BRAF Rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform B  
ED Erstdiagnose  
HD-IFN- $\alpha$  High Dose-Interferon-  $\alpha$   
LAD Radikale Lymphadenektomie  
LD-IFN- $\alpha$  Low Dose-Interferon- $\alpha$   
LKE Lymphknotenexstirpation  
LMM Lentigo maligna Melanom  
MEK MAPK/ERK-Kinase  
MM Malignes Melanom  
NRAS N-rat sarcoma  
PD1 Programmierter Zelltod Protein-1  
PTU Primärtumor unbekannt  
SLN Sentinel Lymph Node  
SLND Sentinel Lymph Node Dissection  
SSM superfiziell spreitendes Melanom



# 1. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war Patienten mit malignem Melanom im klinischen Stadium III zu beschreiben und prognostische Risikofaktoren der Patienten für eine lymphogene Metastasierung zu ermitteln. Daraus ergeben sich gerade im Hinblick auf die Vielzahl an aktuell neuen Therapiemöglichkeiten zur Bildung von Risikogruppen. Die individuell an den Patienten angepasste Therapie rückt dabei immer weiter in den Fokus, sodass eine ausführliche Charakterisierung von Patienten mit Hochrisikomelanomen sehr hilfreich sein kann und im Idealfall das Überleben durch frühzeitige Maßnahmen und eine angepasste Therapie steigert. In dieser Untersuchung konnten mit Datensätzen von 139 Patienten mit malignem Melanom und lymphogener Metastasierung die Ergebnisse anderer Publikationen größtenteils bestätigt werden. Der Altersmedian bei Erstdiagnose lag in der zweiten Lebenshälfte bei 59 Jahren. Frauen waren mit 51% vertreten und erkrankten im Median mit 59,0 Jahren, Männer mit 60,5 Jahren. 2/3 der Patienten dieses Kollektivs wurden im lymphogen metastasierten Stadium erstdiagnostiziert. Die SLND wurde bei 89 Patienten des Kollektivs im Rahmen der Primärdiagnostik durchgeführt und war in 79% der Fälle positiv. Es zeigten sich Hinweise, dass bei Patienten mit einer Tumorlast  $\leq 1$  mm die radikale LAD keinen Vorteil brachte. Bei Vorliegen eines Kapseldurchbruchs wiederum stieg das Risiko einer Fernmetastasierung. Je größer die Eindringtiefe des Primärtumors, desto höher war das Risiko einer lymphogenen und hämatogenen Metastasierung. Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen stieg mit Zunahme der Eindringtiefe (T1: 9%; T2: 21%; T3: 44%; T4: 26%). Bei mehr als 2/3 des Patientenkollektivs lag Stadium T3 oder T4 vor. Passend hierzu konnte das NMM mit 40 % als häufigster Subtyp ermittelt werden, an zweiter Stelle das SSM mit 31%. Eine Ulzeration des Primärtumors kam in 44% der Fälle vor. Das maligne Melanom war bei Frauen am häufigsten an der unteren Extremität (52%) und bei Männern am Rumpf (53%) lokalisiert. In unserer Untersuchung lag bei 70% der Patienten mindestens eine Mutation in einem der drei Gene vor (BRAF, NRAS oder c-KIT). Eine BRAF-Mutation war bei Männern und Frauen ähnlich häufig. Männer wiesen öfter eine Mutation im NRAS-Gen auf. Es fanden sich außerdem Hinweise darauf, dass eine NRAS-Mutation im Gegensatz zu einer BRAF-Mutation mit einer späteren lymphogenen Metastasierung einhergeht, aber nach Eintritt in Stadium III einen aggressiveren Verlauf nimmt. Eine Fernmetastasierung entwickelte über die Hälfte der Patienten (79/139). Bei Männern trat diese früher und häufiger auf als bei Frauen. Die Lunge war mit 57% am häufigsten betroffen, gefolgt von subkutanen und kutanen Metastasen sowie Hirnmetastasen. Im Auswertungszeitraum verstarben 48 Patienten, davon befanden sich zum Todeszeitpunkt 43 Patienten im Stadium IV.

In der vorliegenden Arbeit können der prognostische Stellenwert der Eindringtiefe nach Breslow, der Ulzerationsstatus sowie die Lokalisation und der Mutationsstatus des Primärtumors aufgezeigt werden. Weiterhin zeigte sich ein Kapseldurchbruch als prognostisch ungünstiger Faktor. Aktuelle Studien zeigen, dass aufgrund der neueren Therapien mit BRAF- und MEK-Inhibitoren sowie Checkpoint-Inhibitoren das progressionsfreie Überleben von Patienten mit malignem Melanom erfreulicherweise verlängert werden kann<sup>1-4</sup>. Ergebnisse der Studien über die Gesamtüberlebenschancen sind bisher ausstehend. Neben der medikamentösen Therapie kommt insbesondere der Früherkennung unter Beachtung der Risikofaktoren, welche in dieser retrospektiven Analyse untersucht wurden, weiterhin eine große Bedeutung zu.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Malignes Melanom der Haut**

#### **2.1.1. Definition**

Das maligne Melanom der Haut entsteht aus dem melanozytären Zellsystem. Durch eine frühzeitige Tendenz zur Metastasierung, die sowohl lymphogen als auch hämatogen erfolgen kann, besteht für das maligne Melanom eine ungünstige Prognose. Mit 90 % aller Todesfälle an Hautkrebs ist das maligne Melanom der häufigste tödliche Hautkrebs<sup>5</sup>.

#### **2.1.2. Ätiologie und Pathogenese**

Die Entstehung des malignen Melanoms ist multifaktoriell bedingt und wird durch eine große Zahl an exogenen und individuellen Risikofaktoren beeinflusst. Den wichtigsten exogenen Risikofaktor stellt ultraviolette Strahlung dar. Dabei ist die intermittierende UV-Strahlung mit häufigen Sonnenbränden sowohl in der Kindheit als auch im Erwachsenenalter als wichtige Ursache zu benennen<sup>6</sup>.

Zu den größten unabhängigen Risikofaktoren zählen die Anzahl an melanozytären Nävi, eine familiäre Vorbelastung und eine genetische Prädisposition. Gandini et al. zeigten in ihrer Metaanalyse, dass ein 7-fach erhöhtes Melanomrisiko bei Menschen mit >100 melanozytären Nävi besteht und die Größe der Nävi ebenfalls das Risiko einer Melanomentstehung steigert<sup>7</sup>. Ein familiär gehäuftes Auftreten von Melanomen ist in ~10% der Fälle mit einer hereditären Genese in Zusammenhang zu bringen<sup>8,9</sup>. Weiterhin wird Hauttyp 1 als ungünstiger Phänotyp beschrieben, der mit heller Augen- und Haarfarbe, geringer Bräunung und häufigen Sonnenbränden assoziiert ist<sup>10</sup>.

Tumore wie das maligne Melanom entstehen durch Entartung der Melanozyten, die eine abnormale Proliferation zeigen. Aufgrund von Genveränderungen ist die Zellzyklussteuerung und -differenzierung gestört. Zu den häufigsten Genveränderungen zählen Mutationen in Protoonkogenen und Tumorsuppressorgenen.

Protoonkogene besitzen eine proliferationsfördernde Wirkung. Mutationen in diesen Genen können zu einer gesteigerten Proliferation führen. Diese nennt man gain-of-function. Tumorsuppressorgene hingegen kontrollieren normalerweise das Zellwachstum. Wenn Genveränderungen zu einem Funktionsverlust führen, spricht man von loss-of-function.

Die Genmutationen finden sich entweder in somatischen Zellen oder Keimbahnzellen. Bei Veränderungen in Keimbahnzellen werden diese in allen Zellen des Organismus nachgewiesen<sup>11,12</sup>.

Beim malignen Melanom häufig veränderte Gene sind das BRAF<sup>V600E</sup>- und das NRAS-Protoonkogen<sup>13</sup>.

### **2.1.3. Epidemiologie**

Das maligne Melanom der Haut ist in der kaukasischen Bevölkerung weiter verbreitet als bei stärker pigmentierten Menschen (Afrikaner, Asiaten). Der Inzidenzanstieg ist unter anderem durch eine veränderte Lebensweise mit erhöhter Sonnenexposition zu erklären. Lag die Rate der Neuerkrankungen 1980 zwischen 5-10 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr, liegt sie 2014 bereits bei 20 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr <sup>14,15</sup>. Am malignen Melanom erkranken Frauen in Deutschland mit durchschnittlich 62 Jahren und Männer 6 Jahre später mit 68 Jahren. Im internationalen Vergleich findet sich die höchste Rate an Neuerkrankungen in Australien <sup>5,15-17</sup>.

Das am häufigsten diagnostizierte maligne Melanom ist das superfiziell spreitende Melanom (SSM), welches mit einer vergleichsweise guten Prognose einhergeht. Auch das Lentigo maligna Melanom (LMM) weist eine günstige Prognose auf. Zu den mit einer ungünstigen Prognose verknüpften malignen Melanome gehören das noduläre Melanom (NM), das akrolentiginöse Melanom (ALM) und das amelanotische maligne Melanom (AMM)<sup>18,19</sup>.

Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von über 90 % liegt das maligne Melanom im Vergleich zu anderen Neoplasien in Bezug auf eine günstige Prognose vorne, beansprucht aber den Hauptanteil an Todesfällen durch Hautkrebs<sup>5</sup>.

### **2.1.4. Klinik**

Das maligne Melanom präsentiert sich meist mehrfarbig (braun, schwarz, rötlich, weiß oder blaugrau), unscharf begrenzt und asymmetrisch. Der Tumor kann anteilig pigmentfrei sein oder in seltenen Fällen kein Melanin enthalten. Die morphologische Vielfalt bezieht sich zusätzlich auf Größe, Tumordicke und Sekundäreffloreszenzen wie Kruste, Erosion, Ulzeration und Knoten.

Nicht immer müssen alle Kriterien erfüllt sein, um klinisch ein malignes Melanom zu diagnostizieren. Nur die histologische Untersuchung sichert die Diagnose eines Melanoms.

Folgende klinische Subtypen werden unterschieden:

- Superfiziell spreitendes Melanom (SSM): 60-70 %
- Noduläres Melanom (NM): 15-30 %
- Lentigo-Maligna-Melanom (LMM): 5-15 %
- Akrolentiginöses Melanom (ALM): 5-10 %
- Sonstige: 5-10 %

Das SSM tritt meist im mittleren Erwachsenenalter auf und wird bei Männern am häufigsten am Rumpf und bei Frauen an der unteren Extremität festgestellt. In der Anamnese findet sich in vielen Fällen (~30 %) ein verändertes Pigmentmal, das sich allmählich im Aussehen verändert hat. Die Mehrheit der Melanome entsteht allerdings de novo mit multifaktorieller Genese.

Klinisch zeigt sich eine unregelmäßig begrenzte, rundlich-ovale Macula oder Plaque. Die Farbe der Hautveränderung reicht von hellbraun über bläulich-grau bis bräunlich-schwarz. Typisch ist die Asymmetrie und die unterschiedliche Färbung innerhalb des SSM. Es wächst primär horizontal, kann im Verlauf aber auch Papeln und Knoten entwickeln (sekundär knotiges SSM).

Das NM hingegen zeigt primär ein geringes horizontales Wachstum und ein frühzeitiges vertikales Wachstum mit Ausbildung von Knoten und Knötchen. Klinisch imponiert das NM oft mit einem gleichmäßig schwarz-braunen oder blau-schwarz gefärbten Knoten mit glatter Oberfläche. In vielen Fällen zeigt sich zusätzlich eine Ulzeration mit Blutungsangabe in der Anamnese.

Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) entsteht aus einer Lentigo maligna, welche oftmals seit vielen Jahren besteht und meist im Gesicht auftritt. Das Aussehen zeigt ein unregelmäßig begrenztes und unscharfes Wachstum. Nach oftmals Jahrzehnten kann sich die Lentigo maligna schwärzlich färben und im weiteren Verlauf Knoten entwickeln. Somit hat sich ein LMM manifestiert.

Das akrolentiginöse Melanom (ALM) ist an Palmae und Plantae, sowie an den Phalangen lokalisiert. Die Finger- und Fußveränderungen treten besonders im peri- und subungualen Bereich auf, man spricht von Nagelmelanomen. Es charakterisiert sich klinisch durch eine unregelmäßig konfigurierte, unscharf begrenzte makulöse Hautveränderung mit fleckigen, braun-schwarzen Farbschattierungen. Erst wächst das ALM horizontal-radial, später geht das Wachstum in eine invasive vertikale Infiltration über. Nagelmelanome werden in vielen Fällen erst spät entdeckt und zeigen eine peri- oder subungual gelegene braun-schwarze Pigmentierung. Zusätzlich kommt es häufig zu Veränderungen der Nagelplatte mit Ulzeration und Blutung.

Unter sonstige Melanome werden seltenere Entitäten wie amelanotisches Melanom, polypoides Melanom, desmoplastisches Melanom, verruköses Melanom, maligner blauer Nävus, spitzoides Melanom und nävoïdes Melanom zusammengefasst<sup>20</sup>.

Zur Identifizierung eines malignen Melanoms dient die klinisch dermatoskopische Untersuchung nach dem ABCD-Schema, seitdem Friedman et al. die Kriterien Asymmetrie,

Begrenzung, Colour und Durchmesser 1985 veröffentlicht haben <sup>21</sup>. 2004 kam E für Evolution hinzu, das die Veränderung über die Zeit berücksichtigt <sup>22</sup>. Thomas et al. konnten in ihrer retrospektiven Studie Sensitivitäten der einzelnen Kriterien von 57 – 90 % ermitteln <sup>23</sup>.

### 2.1.5. Einteilung nach American Joint Committee on Cancer-Klassifikation 2009 (AJCC)

Die AJCC-Klassifikation dient als Grundlage zur Einteilung der Stadien und beschreibt das Ausmaß der Tumorausbreitung. 2017 wurde die Klassifikation geändert (AJCC 2017). Für die in dieser Arbeit auszuwertenden Daten wird allerdings die Klassifikation von 2009 herangezogen, um eine Vergleichbarkeit mit publizierten Daten gewährleisten zu können.

Wichtige Bezugsgrößen sind die Tumordicke nach Breslow, histopathologisch gesicherte Ulzerationen, Metastasierung in regionäre Lymphknoten und Fernmetastasierung. Da erst in der aktuelleren Klassifikation N0 als Stadium ohne Nachweis befallener regionärer Lymphknoten definiert ist, wird dies in Hinblick auf die Auswertung der Daten hiermit angemerkt.

In den folgenden Tabellen 1 - 4 ist die Stadieneinteilung nach der AJCC-Klassifikation 2009 dargestellt.

Tabelle 1: Stadieneinteilung des malignen Melanoms (AJCC 2009) <sup>24</sup>

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
<b>0</b>	In-situ-Tumor	Keine	Keine
<b>IA</b>	≤ 1,0 mm	Keine	Keine
<b>IB</b>	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate/mm <sup>2</sup> ≥ 1	Keine	Keine
	1,01–2,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
<b>IIA</b>	1,01–2,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	2,01–4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine

<b>IIB</b>	2,01–4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
<b>IIC</b>	> 4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
<b>IIIA</b>	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
<b>IIIB</b>	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/ oder In-transit-Metastasen	Keine
<b>IIIC</b>	Jede Tumordicke mit Ulzeration	1 -3 makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	≥ 4 makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	Keine
<b>IV</b>			Fernmetastasen

Tabelle 2: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2009) <sup>24</sup>

<b>T-Klassifikation</b>	<b>Tumordicke</b>	<b>Weitere prognostische Parameter</b>
<b>Tis</b>		Melanoma in-situ, keine Tumorerinvasion
<b>Tx</b>	Keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar
<b>T1</b>	≤ 1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Mitosen < 1/mm <sup>2</sup> b: mit Ulzeration oder Mitoserate/mm <sup>2</sup> ≥ 1
<b>T2</b>	1,01 – 2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
<b>T3</b>	2,01 – 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
<b>T4</b>	≥ 4,01 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

Tabelle 3: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (AJCC 2009) <sup>24</sup>

<b>N-Klassifikation</b>	<b>Zahl metastatisch befallener Lymphknoten</b>	<b>Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung</b>
<b>N1</b>	1 LK	a: nur mikroskopische Metastase bei n=1 (klinisch okkult) b: nur makroskopische Metastase bei n=1 (klinisch nachweisbar)
<b>N2</b>	2 – 3 LK	a: nur mikroskopisch nodale Metastase(n) b: nur makroskopische nodale Metastase(n) c: Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen

<b>N3</b>	> 4 LK, oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten oder Intransit-Metastasen mit regionärer Lymphknotenbeteiligung	
-----------	---	--

Tabelle 4: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (AJCC 2009) <sup>24</sup>

<b>M-Klassifikation</b>	<b>Art der Metastasierung</b>	<b>LDH</b>
<b>M1a</b>	Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten	Normal
<b>M1b</b>	Lungenmetastase(n)	Normal
<b>M1c</b>	Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder	Normal
	Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der Laktatdehydrogenase (LDH)	Erhöht

### 2.1.6. Prognose

Die Prognose bei Erkrankung an einem malignen Melanom hängt vom diagnostizierten Stadium ab. Je früher das maligne Melanom festgestellt und entfernt wird, desto besser ist die Prognose. Der wichtigste prognostische Faktor ist die Tumordicke nach Breslow. Ab einer Tumordicke von > 1 mm steigt die Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen Metastasierung in den Sentinel-Lymphknoten (SLN) rapide an<sup>25</sup>. In Stadium I-II reicht die 5-Jahres-Überlebensrate nach Balch et al. von 97 (IA) bis 53 (IIC) % und die 10-Jahres-Überlebensrate von 93 bis 39 %. Bei Auftreten von Lymphknotenmetastasen sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von der Zahl der befallenen Lymphknoten auf 78 (N1a) bis 40 (N3) %. Die Detektion von Fernmetastasen verschlechtert das Überleben signifikant. Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt 62 (M1a) bis 33 % (M1c)<sup>26</sup>. Erfreulicherweise ist davon



auszugehen, dass sich das Überleben durch die Verwendung von neuen Therapien zukünftig deutlich verbessern wird.

## **2.2. Diagnostik**

Bei begründetem Verdacht auf ein Melanom sollte die Hautveränderung möglichst in toto exzidiert und histopathologisch untersucht werden. Der histopathologische Befund muss die Tumordicke nach Breslow sowie Angaben zu Ulzeration und Mitoserate enthalten. Die histopathologische Untersuchung sollte außerdem die Bestimmung des Tumortyps, die Beschreibung von morphologischen Ähnlichkeiten zu einem melanozytären Nävus, einer Regressionszone, morphologischen Besonderheiten (z.B. desmoplastische Melanomanteile) und Gefäßleinbrüchen enthalten <sup>24</sup>.

### **2.2.1. Primäre Ausbreitungsdiagnostik**

Ab einer Tumordicke von 1,0 mm (nach der AJCC-Klassifikation von 2009) ohne klinischen Hinweis auf lokoregionäre und Fernmetastasierung wird standardmäßig die Markierung und Entfernung des Sentinel-Lymphknotens, die sogenannte SLND durchgeführt. Der exzidierte Sentinel-Lymphknoten wird histopathologisch auf metastatische Veränderungen untersucht. Seit 2001 ist diese Vorgehensweise im AJCC-Staging-System verankert, da der Lymphknotenstatus zu den wichtigsten prognostischen Parametern bezüglich des Überlebens gehört <sup>26</sup>.

Das initiale Staging beinhaltet die Ganzkörperuntersuchung, inklusive Abtasten der Lymphknotenstationen. Die Sonographie der Lymphknoten sowie die laborchemische Kontrolle von S100B und LDH werden ab Stadium IB empfohlen <sup>24</sup>. Die Sonographie der Lymphknoten hat die höchste Sensitivität in Bezug auf die Detektion von Lymphknotenmetastasen und ist anderen Verfahren überlegen <sup>27,28</sup>.

Ab Stadium IIC bis IIIC werden laut Leitlinie zusätzlich ein apparatives Staging mit einer MRT des Kopfes und einer Schnittbildgebung (PET-CT, CT) des Thorax/Abdomens und gegebenenfalls der Halsweichteile empfohlen<sup>24</sup>. In der Metaanalyse von Xing et al. wies das PET-CT zur Detektion von extrazerebralen Fernmetastasen die höchste Sensitivität auf <sup>27</sup>. Unter anderen konnten in einer Studie von Hofmann et al. für das Röntgen-Thorax und die Abdomensonographie geringe Detektionsraten von unter 10 % ermittelt werden, weshalb die Untersuchungen nicht standardmäßig empfohlen werden <sup>29</sup>.

Bei Verdacht auf Fernmetastasen wird zusätzlich eine Empfehlung zur Durchführung einer Skelettszintigraphie bei Knochenschmerzen gegeben<sup>24</sup>.

## **2.2.2. Identifizierung von erworbenen Mutationen in kutanen Melanomen**

Neuere vielversprechende Ansatzpunkte in Diagnostik und Therapie ist die Mutationsanalyse durch DNA-Sequenzierung. Es werden die Gene für BRAF, NRAS und c-KIT untersucht.

Die BRAF<sup>V600E</sup>- und NRAS-Protoonkogene kodieren für eine Serin-Threonin-Proteinkinase (BRAF) bzw. für ein G-Protein (NRAS). Beide spielen eine wichtige Rolle im RAS-RAF-MEK-Signalweg und bewirken aufgrund der Mutation eine Überaktivierung der Signalkaskade, welche nachfolgend zu unkontrolliertem Zellwachstum führt. Das c-KIT-Protoonkogen kodiert für eine Tyrosinkinase und fördert ebenfalls bei Aktivierung die Zellproliferation.

Das veränderte BRAF-Gen wurde erstmals 2002 von Davies et al. beschrieben<sup>30</sup>. Maldonado et al. konnten 2003 einen Zusammenhang zwischen BRAF-Mutationen in primären Melanomen der Haut und intermittierender Sonneneinstrahlung feststellen<sup>31</sup>. Ein großer systematischer Review aus dem Jahr 2019 beschreibt eine hohe Variabilität an Mutationsraten in verschiedenen Untersuchungen. Diese reichen von 3-71 %. Im Mittel wurde in 38,5 % der Fälle eine Mutation im BRAF-Gen nachgewiesen. Mutationen im BRAF-Gen werden am häufigsten festgestellt<sup>13</sup>. Aufgrund der Häufigkeit ist das BRAF-Protein ein wichtiger Ansatzpunkt in der antitumoralen Therapie des malignen Melanoms. Eine Therapie mit BRAF-MEK-Inhibitoren ist im klinischen Stadium IV bereits Standard. Seit September 2018 ist die kombinierte BRAF- und MEK-Gabe auch zur adjuvanten Therapie des Stadiums III zugelassen, da in einer großen Phase-3-Studie höhere progressionsfreie Intervalle und Überlebensraten festgestellt wurden<sup>4</sup>. Mutationen im NRAS-Gen kamen nach der Auswertung von Gutiérrez-Castañeda im Schnitt bei 16,4 % der untersuchten Patienten vor. Hier können ebenfalls MEK-Inhibitoren als Therapie eingesetzt werden. Weniger häufig wird eine Mutation im c-KIT-Gen festgestellt. Durchschnittlich weisen 10 % der Patienten eine Mutation im c-KIT-Gen auf und es fand sich eine Korrelation zwischen dem Auftreten einer KIT-Mutation und den untersuchten Populationen in China, Japan, Türkei und Russland<sup>13</sup>. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2018 mit 32 internationalen Studien zeigte wiederum eine höhere Rate an c-KIT-Mutationen bei weißen als bei asiatischen Patienten (12,5 % gegenüber 8,7 %) <sup>32</sup>.

## **2.3. Therapie des malignen Melanoms**

### **2.3.1. Operative Versorgung des Primärtumors**

Als Primärtherapie des malignen Melanoms wird bei Verdacht auf ein solches an erster Stelle die vollständige Exzision des Primärtumors empfohlen. Dabei wird ein lateraler Sicherheitsabstand von 1–3 mm sowie vertikal die Entfernung bis ins Fettgewebe empfohlen<sup>33</sup>. Nach histologischer Sicherung sollte je nach Befund eine Nachexzision erfolgen. Der seitliche Sicherheitsabstand richtet sich dabei nach der Eindringtiefe des Tumors. Es erfolgt bei Melanoma in situ eine Exzision mit 0,5 cm Sicherheitsabstand, bei einer Tumordicke bis 2 mm

(pT1 und pT2) eine Exzision mit 1 cm Sicherheitsabstand und bei einer Tumordicke von mehr als 2 mm (pT3 und pT4) ein Sicherheitsabstand von 2 cm zum Tumorrand.

Bei Patienten mit LMM, denen eine Operation nicht zugemutet werden kann und bei Patienten mit inoperablem Primärtumor kann zur lokalen Tumorkontrolle eine Radiotherapie angeboten werden<sup>24</sup>.

### **2.3.2. Sentinel lymph node dissection (SLND)**

Die SLND dient dazu, wie oben aufgeführt, ein pathologisches Staging durchzuführen. Zur Identifizierung des/der drainierenden Lymphknoten wird über und um die Narbe Technetium-markiertes Nanocoll injiziert und die abführenden Lymphbahnen sowie die drainierenden Lymphknoten mittels einer Gammasonde lokalisiert. Bei positivem SLN liegt mindestens ein Stadium IIIA vor<sup>34</sup>.

### **2.3.3. Radikale Lymphadenektomie (LAD)**

Bei einer negativen SLND und einem negativen klinischen Befund konnte in Studien kein signifikanter Überlebensvorteil einer elektiven gegenüber einer therapeutischen LAD nachgewiesen werden<sup>35</sup>, weshalb eine elektive LAD nicht mehr empfohlen wird. Im Falle eines positiven Sentinel-Lymphknotens wird eine anschließende radikale LAD erst ab einem Metastasendurchmesser von >1 mm empfohlen, wenn Organmetastasen durch ein komplettes Staging ausgeschlossen wurden. Bei Nachweis von metastatischen Veränderungen von 0,1–1mm Metastasendurchmesser im Sentinel-Lymphknoten ohne klinisch nachgewiesene Lymphknotenmetastasen kann eine komplettierende LAD angeboten werden<sup>24</sup>, da die Ergebnisse von zwei großen prospektiven Studien darauf hindeuten, dass für Mikrometastasen < 1 mm aufgrund eines fehlenden therapeutischen Nutzens auf eine radikale LAD verzichtet werden kann. Die DeCOG-SLT-Studie stellte nach 3 Jahren keinen Unterschied zwischen Observationsgruppe und der Gruppe mit kompletter LAD fest<sup>36</sup>. Die große amerikanische MSLT-II-Studie konnte zwar eine bessere lokale Krankheitskontrolle, nicht aber ein besseres Überleben ermitteln<sup>37</sup>. Bei klinisch nachweisbaren lokoregionären LK-Metastasen ohne Nachweis von Fernmetastasen wird eine therapeutische LAD empfohlen. Dies gilt ebenso bei Lymphknotenrezidiven bei voroperierten Patienten, falls keine Fernmetastasen vorhanden sind.

Wenn der Metastasendurchmesser weniger als 0,1 mm beträgt oder Einzelzellen gefunden werden, wird auf eine radikale LAD verzichtet<sup>24,38,39</sup>.

Eine postoperative adjuvante Radiotherapie sollte angeboten werden, wenn 3 oder mehr Lymphknoten befallen sind, ein Kapseldurchbruch vorliegt, die Lymphknotenmetastase einen Durchmesser von > 3 cm aufweist oder ein lymphogenes Rezidiv nachgewiesen wird<sup>40,41</sup>.

### **2.3.4. Adjuvante Therapie**

Patienten in Stadium IIB/IIC und IIIA-C kann eine adjuvante Therapie mit Interferon  $\alpha$  angeboten werden. In Studien konnte mit einer niedrig dosierten Interferontherapie (LD-IFN- $\alpha$ ) ein verlängertes progressionsfreies Überleben bei Patienten in Stadium II nachgewiesen werden <sup>42,43</sup>. In Stadium III konnte durch eine Therapie mit pegyliertem Interferon ein verlängertes rezidivfreies Überleben, nicht aber eine Verbesserung des Gesamtüberlebens festgestellt werden <sup>44</sup>. In Stadium IIIB und IIIC scheint eine Therapie mit hochdosiertem Interferon trotz höherer Toxizität gerechtfertigt zu sein, da Studien eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zeigen <sup>45</sup>. Aufgrund der neuen Therapiestudien mit Checkpoint-Inhibitoren haben die Interferontherapien allerdings an Bedeutung verloren. Nach intensiver Forschung und Durchführung klinischer Studien konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass die adjuvante Therapie mit PD1-Antikörpern (Nivolumab und Pembrolizumab) Vorteile im Gesamtüberleben und eine Verlängerung des rezidivfreien Intervalls im Vergleich zu Ipilimumab bzw. Placebo besitzt<sup>2,3</sup>. Weiterhin kann Patienten mit einer nachgewiesenen BRAF<sup>V600</sup>-Mutation eine adjuvante Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren (Dabrafenib plus Trametinib) angeboten werden, da auch hier das Rezidivrisiko gegenüber dem Placebo signifikant erniedrigt war <sup>4</sup>.

Weitere nach genauer Indikationsprüfung (unter anderem Satelliten-/in-Transit-Metastasen) eingesetzte Therapiemöglichkeiten bei lokoregionärer Metastasierung zur Tumorkontrolle sind unter anderem die intratumorale Injektion von Interleukin 2, Elektrochemotherapie mit Bleomycin und Cisplatin, talminogene Laherparepvec (V-TEC) sowie die Extremitätenperfusion.

### **2.3.5. Palliative Therapie**

In Stadium IV sollte bei Vorliegen solitärer Metastasen, wenn möglich, eine R0-Resektion angestrebt werden. Auch in Stadium IV ist die Therapie des metastasierten Melanoms mit Checkpoint-Inhibitoren oder mit BRAF/MEK-Inhibitoren ein Durchbruch <sup>24</sup>.

In Studien wurde ein längeres progressionsfreies Überleben und ein längeres Gesamtüberleben bei Einsatz von PD-1-Antikörpern als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab gegenüber einer Ipilimumab-Monotherapie festgestellt <sup>46,47</sup>. Diese Therapie kann bei Patienten unabhängig vom Mutationsstatus durchgeführt werden. Bei nachgewiesener BRAF<sup>V600E/K/R</sup>-Mutation kann alternativ oder in zeitlicher Folge eine Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitoren eingeleitet werden. Für das Stadium IV stehen derzeit 3 verschiedene Kombinationen von BRAF/MEK-Inhibitoren zur Verfügung.

Falls eben genannte Therapiemöglichkeiten nicht erfolgreich sind, kann eine Monochemotherapie mit Dacarbazin (DTIC) in Erwägung gezogen werden. Bei erfolgloser Therapie mit Monopräparaten ist eine Polychemotherapie in Betracht zu ziehen<sup>24</sup>.

Eine Radiotherapie der Fernmetastasen bringt in vielen Fällen eine vorübergehende Wachstumskontrolle. Bei Vorliegen von Hirnmetastasen können sich neurologische Symptome durch eine Radiotherapie (z.B. Cyberknife) verbessern<sup>48</sup>. Durch Bestrahlung ossärer Metastasen kann oftmals eine Schmerzreduktion erreicht und auf diese Weise in palliativen Situationen die Lebensqualität erhöht werden<sup>48,49</sup>.

#### **2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit untersucht Patienten im klinischen Stadium III und hat das Ziel, mögliche Parameter zu identifizieren, die für dieses Stadium typisch sind und die Prognose dieser Patienten beeinflussen. Da der Übergang von Primärtumoren in das Stadium III aufgrund der eingetretenen lymphogenen Metastasierung mit einer Verschlechterung der Prognose einhergeht und das maligne Melanom oft erst im Stadium III diagnostiziert wird, soll ermittelt werden, welche Parameter gehäuft bei schnell regionär metastasiertem malignem Melanom auftreten. Weiterhin soll untersucht werden, welche Patienten im Stadium III in kurzer Zeit in das Stadium IV übergehen. Im Rahmen dieser Fragen wird ermittelt, welche Rolle Geschlecht, Alter und Melanomsubtyp spielen und welchen prognostischen Stellenwert die Tumordicke nach Breslow besitzt. Weitere Fragestellungen sind die Metastasierungshäufigkeit und Lokalisation der unterschiedlichen Subtypen. Darüber hinaus ist von Interesse, bei welchen Patienten das Rezidivrisiko am höchsten und wie die Verteilung von Geschlecht, Alter, Subtyp und Lokalisation bei verstorbenen Patienten ist. Des Weiteren wird ausgewertet, wie die 3-Jahres-Überlebensrate bei dem vorliegenden Patientenkollektiv ist.

### **3. Material und Methoden**

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von Patientendaten mit histologisch gesichertem malignem Melanom des Hauttumorzentrum der Uniklinik Köln.

#### **3.1. Daten und Erhebung**

Die Daten wurden überwiegend in digitalisierter Form dem Softwareprogramm ORBIS der Uniklinik Köln entnommen, teilweise aber auch aus archivierten Patientenakten und für die statistische Aufarbeitung systematisch und anonymisiert erfasst.

#### **3.2. Charakterisierung des Patientenkollektivs**

Das Patientenkollektiv umfasste initial die Daten von 146 Patienten, die sich im Zeitraum 1/2011-3/2015 im klinischen Stadium III (nach AJCC 2009) befanden und in der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Uniklinik Köln behandelt wurden. Anhand der medizinischen Dokumentation konnten Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Stadium bei Erstdiagnose, Tumordicke nach Breslow, Ulzeration, Lokalisation des Primärtumors, Subtyp, durchgeführte Lymphknotendissektionen, aufgeteilt in Wächterlymphknoten-Dissektion (SLND), komplette Lymphadenektomie (LAD) und einzelne Lymphknotenexstirpationen mit pathologischem Ergebnis für Metastasierung, Mutationen (z.B. BRAF<sup>V600</sup>, NRAS und c-KIT), Therapie, Zeitintervall von Stadium III bis Übergang in Stadium IV und Patientenstatus (verstorben, letzter Kontakt) und Todesdatum erfasst werden. Diese Parameter wurden in einer Exceltabelle chronologisch erfasst.

Alle Patienten wurden im Hauttumorzentrum der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Uniklinik Köln behandelt, weshalb die Informationen über die Patienten den elektronischen Akten entnommen werden konnten.

Bei genauerer Auswertung waren 7 der 146 Patienten während des angegebenen Zeitraums nicht im Stadium III, weshalb diese nicht in die weitere Auswertung aufgenommen wurden. Es verblieben 139 Patienten. Von den 139 Patienten ist die Datensammlung nicht bei allen Patienten vollständig, sodass im Ergebnisteil bei einigen Auswertungen vom Gesamtkollektiv abweichende Zahlen angegeben wurden. Grund dafür ist, dass ein Teil der Patienten nur kurzzeitig in der Uniklinik in Behandlung war oder die Exzision des Primärtumors nicht in der Uniklinik erfolgte oder diese sehr lange zurücklag und daher nicht alle Angaben ermittelt werden konnten.

### **3.3. Statistische Auswertung**

Für die Auswertung wurden unterschiedliche statistische Verfahren zur Analyse der Daten angewendet. Für die deskriptive Statistik wurden die Daten in Microsoft Excel nach Mittelwerten, Medianen sowie absoluten und relativen Häufigkeiten analysiert und grafisch oder tabellarisch dargestellt.

In die Überlebensanalyse wurden sowohl die Daten der verstorbenen Patienten als auch jene einbezogen, die am Ende der Beobachtungszeit noch gelebt haben oder zu denen im Laufe des Beobachtungszeitraumes der Kontakt abgebrochen war. Als Datengrundlage, in denen nur zensierte Daten zu ermitteln waren, wurde das Datum der letzten Nachuntersuchung in die Auswertung eingepflegt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenkollektiv

Wie unter 3.2 beschrieben, ergab die genaue Überprüfung der Patientenakten, dass 7 der 146 im Zeitraum 1/2011-3/2015 gelisteten Patienten nicht in Stadium III waren, sodass diese nicht in die weitere Auswertung einbezogen wurden. Es verblieben 139 Patienten im klinischen Stadium III, die im Folgenden näher charakterisiert werden sollen.

#### 4.1.1. Stadienzuordnung der Patienten bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung

Bei 39 der 139 Patienten (~28,1 %) war das Melanom im Stadium I (n = 19) oder II (n = 20) am histologischen Präparat des Primärtumors erstdiagnostiziert worden. Diese 39 Patienten hatten im Laufe der Nachsorge einen Progress und sind in das klinische Stadium III übergegangen. Obwohl bei Patienten im Stadium II ein Hochrisikomelanom vorliegt, welches mit höherer Wahrscheinlichkeit metastasiert, sind in etwa gleich viele Patienten im Stadium I vertreten, welches sich durch ein geringes bis mittleres Risiko der Metastasierung auszeichnet.

99 Patienten und somit mehr als 2/3 der hier untersuchten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Tumorerkrankung bereits im Stadium III. Dazu gezählt werden auch 9 Patienten, bei der die Diagnose malignes Melanom anhand einer Makrometastase mit unbekanntem Primärtumor (PTU) gestellt wurde. Da diese aufgrund des unbekanntem Primärtumors nicht eindeutig dem klinischen Stadium IIIB oder IIIC zugeordnet werden können, werden diese im Folgenden als eigene Untergruppe aufgeführt.

Als Stadium III nach AJCC 2009 werden Patienten ohne eine Fernmetastasierung klassifiziert, die aber klinisch oder pathologisch Lymphknotenmetastasen und/oder Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen aufweisen. Stadium III wird in 3 Untergruppen A/B/C eingeteilt.

Bei einem Patienten lag die Diagnose sehr lange zurück, sodass über das Stadium bei Erstdiagnose der Erkrankung keine Aussage getroffen werden kann.

Somit ergibt sich in unserem Patientenkollektiv mit insgesamt 138 Patienten folgende Verteilung:



## Stadium nach AJCC 2009 bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung

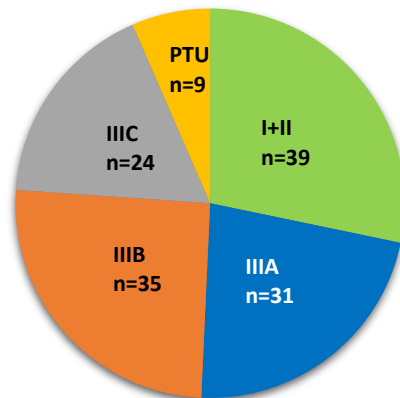


Abbildung 1: Stadium bei Erstdiagnose der Erkrankung malignes Melanom

**IIIA** liegt vor, wenn Patienten mit nicht ulzeriertem Primärtumor eine positive SLND ohne klinischen Nachweis aufweisen. In unserem Kollektiv befanden sich in diesem Stadium 31 Patienten.

**IIIB** lag bei 35 Patienten vor. Diese verteilen sich entsprechend der Klassifikation nach AJCC 2009 in solche, bei denen

1. ein ulzerierter Primärtumor mit bis zu 3 mikroskopischen Lymphknotenmetastasen (n = 28),
2. ein Primärtumor ohne Ulzeration mit bis zu 3 makroskopischen Lymphknotenmetastasen (n = 4),
3. ein Primärtumor ohne Ulzeration mit Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen, aber ohne lokoregionäre Lymphknotenmetastasen vorlag (n = 3).

**IIIC** wurde bei 24 Patienten bei Erstdiagnose der Erkrankung festgestellt, da

1. ein ulzerierter Primärtumor mit bis zu 3 makroskopischen Lymphknotenmetastasen (n = 8),
2. ein ulzerierter Primärtumor mit Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen ohne lokoregionäre Lymphknotenmetastasen (n = 2),
3. ein ulzerierter oder nicht ulzerierter Primärtumor mit  $\geq 4$  makroskopischen Lymphknotenmetastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen (n = 14) vorlag.

Bei 9 Patienten wurde die Diagnose malignes Melanom anhand einer Makrometastase mit unbekanntem Primärtumor (PTU) gestellt. Sie machen etwa 6,5 % des Gesamtkollektivs aus.

Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen lagen bei insgesamt 14 Patienten vor (aus IIIB und IIIC zusammengefasst).

#### 4.1.2. Zeitintervall von Erstdiagnose (Stadium I/II) bis Eintritt in das Stadium III (n = 39)

Die Patienten mit Erstdiagnose in Stadium I traten im Mittel nach 5,52 Jahren und im Median nach 3,0 Jahren (0,2 - 26,9 Jahre) ins Stadium III über. Patienten mit Erstdiagnose in Stadium II gingen im Mittel bereits nach 3,6 Jahren, im Median nach 1,2 Jahren (0,4 - 3,6 Jahre) über.

#### 4.1.3. Verteilung der Stadien IIIA/B/C nach Eintritt in das klinische Stadium III

In die Auswertung konnten alle 139 Patienten aufgenommen werden, da sie sich bei Erstdiagnose (n = 99) oder im Verlauf der Erkrankung im Stadium III (n = 40) befanden. Bei insgesamt 40 Patienten wurden im Verlauf der Nachsorge Makrometastasen entdeckt und somit ein Übergang in Stadium IIIB oder IIIC dokumentiert. Bei 39 Patienten lagen die Angaben zum Primärtumor vor, bei einem Patienten konnten diese nicht erhalten werden.

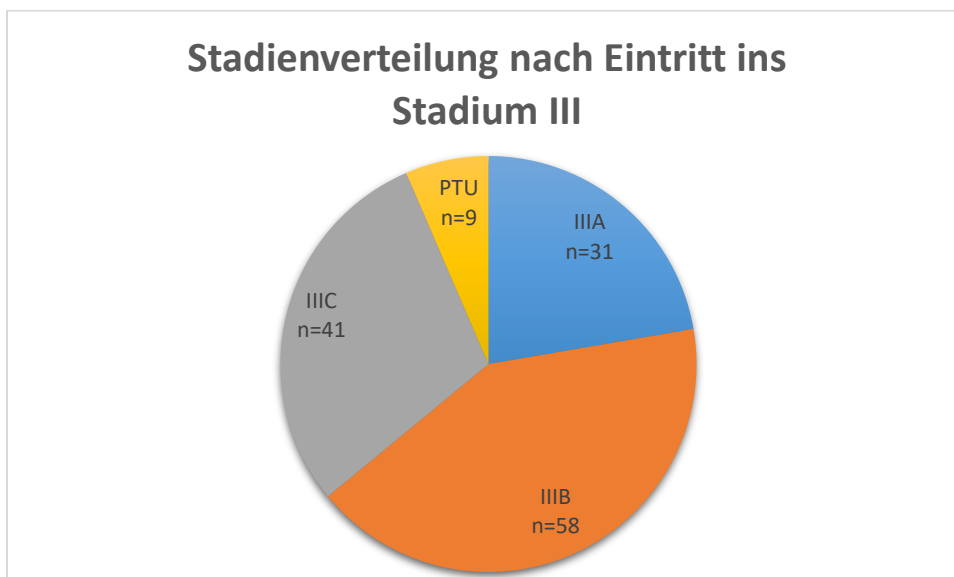


Abbildung 2: Stadienverteilung in IIIA/B/C und PTU (IIIB/C) nach Eintritt ins Stadium III (bei Erstdiagnose oder im Verlauf der Erkrankung)

In Stadium IIIB befanden sich bei Erstdiagnose der Erkrankung 35 Patienten. Bei weiteren 23 Patienten aus vormals Stadium I oder II mit *nicht* ulzeriertem Primärtumor wurden im Rahmen der Nachsorge neu aufgetretene Makrometastasen entdeckt. Insgesamt stellen sie mit 58 Patienten die größte Gruppe dar.

Bei 24 Patienten lag bei Erstdiagnose der Erkrankung Stadium IIIC vor. Während der Nachsorge zeigte sich bei 11 Patienten aus ehemals Stadium I oder II *mit* ulzeriertem Primärtumor eine Makrometastasierung. Weitere 6 Patienten aus vormals Stadium I oder II mit nicht ulzeriertem Primärtumor entwickelten  $\geq 4$  Makrometastasen oder wiesen verbackene

Lymphknotenmetastasen auf. Es ergibt sich eine Gesamtanzahl an 41 Patienten in Stadium IIIC. Somit ist Stadium IIIC die zweitgrößte Gruppe nach Stadium IIIB, aber noch vor Stadium IIIA mit 31 Patienten.

Die abgebildete Anzahl an Patienten in Stadium IIIA und mit PTU entspricht der Anzahl in Abbildung 1.

Das mediane Follow-Up ab Diagnose Stadium III betrug 41,0 Monate (= 3,3 Jahre).

#### 4.1.4. Geschlechts- und Altersverteilung

Am Gesamtkollektiv findet sich eine ähnliche Verteilung der beiden Geschlechter mit 48,9 % Männern (n = 68) und 51,1 % Frauen (n = 71) (Abbildung 3).

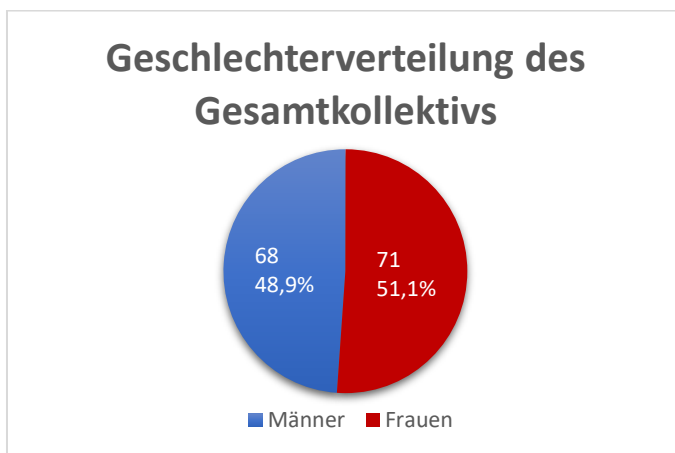


Abbildung 3: Prozentualer Anteil an Frauen und Männern am Patientenkollektiv

Im Folgenden ist die Altersverteilung bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung dargestellt. Das Alter der Patienten wurde zur besseren Übersicht in Altersgruppen eingeteilt und in 10-Jahresabständen zusammengefasst.

Tabelle 5: Alter bei Erstdiagnose als Mittelwert und Median sowie jeweils nach Geschlecht

Alter bei ED	Mittelwert [Jahre]	Median [Jahre]
<b>Gesamt</b>	58,6	59,0
<b>Männer</b>	59,7	60,5
<b>Frauen</b>	58,0	59,0

Das mediane Alter der 139 ausgewerteten Patienten betrug bei Erstdiagnose des malignen Melanoms 59,0 Jahre, der Mittelwert lag bei  $58,6 \pm 15,0$  Jahren. Differenziert nach Geschlecht fand sich bei Männern ein medianes Alter von 60,5 Jahren und bei Frauen ein Wert von 59,0 Jahren. Der jüngste Patient war bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung 23 Jahre alt, der älteste Patient hatte ein Alter von 86 Jahren. 28,1 % der Patienten waren jünger als 50 Jahre

(n=39). Das 50. Lebensjahr wurde von 100 von 139 Patienten bei Erstdiagnose erreicht oder überschritten. Dies ist ein prozentualer Anteil von 71,9 %.

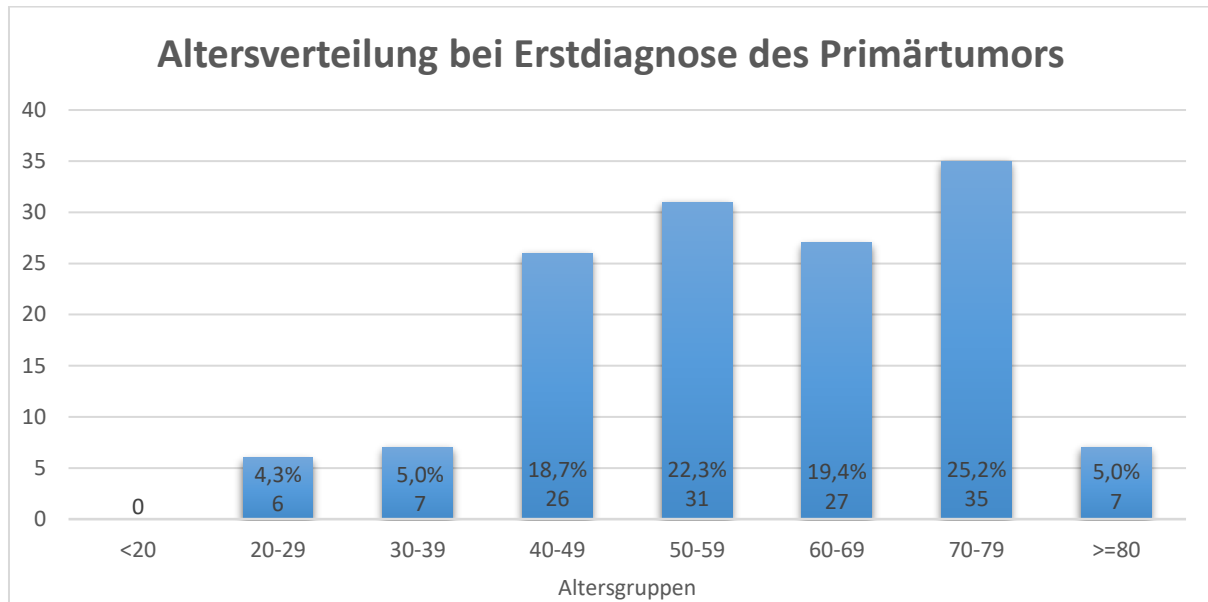


Abbildung 4a: Altersverteilung aller Patienten bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung. Die Summe ergibt aufgrund der Rundung der zweiten Kommastelle 99,9 %

Der Altersgipfel bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung malignes Melanom liegt zwischen dem 40. und 79. Lebensjahr mit 119 von 139 (85,6 %) der in der Kohorte eingeschlossenen Patienten.

Die weitere Aufgliederung nach Geschlecht ist in der nachfolgenden Abbildung 4b dargestellt.

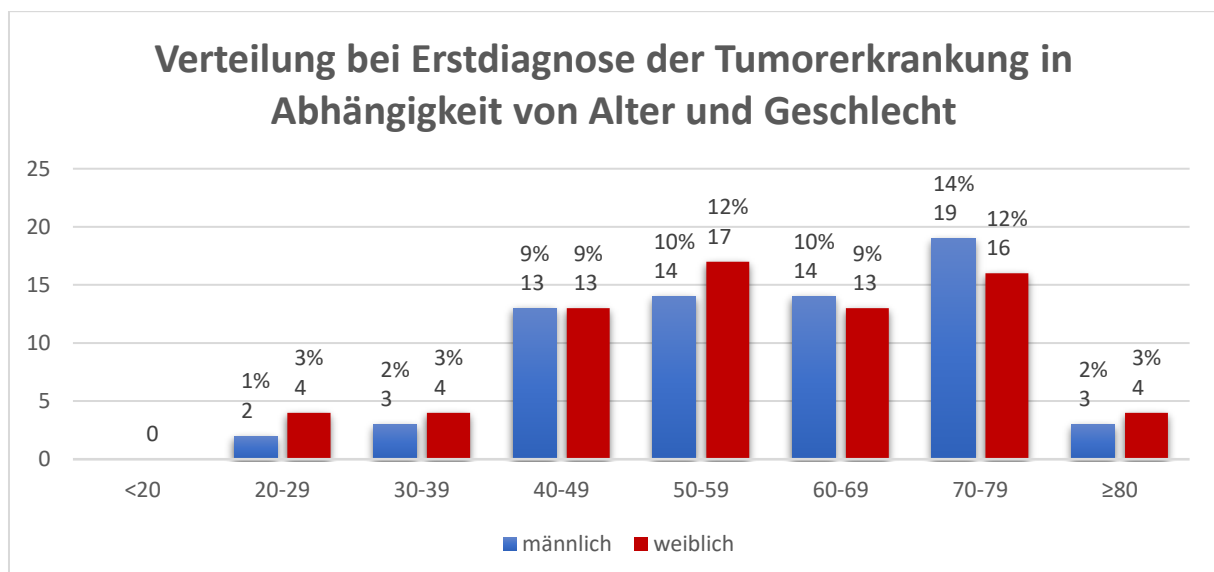


Abbildung 4b: Verteilung der Anzahl an Erstdiagnosen der Tumorerkrankung getrennt nach Geschlecht und Altersgruppe. Die Summe ergibt aufgrund der Rundung auf ganze Zahlen 99,9 % anstatt 100 %

Es zeigt sich bei beiden Geschlechtern ein deutlicher Anstieg der Patientenzahlen im Alter von 40 bis 49 Jahren (bei Männern von 2 auf 9 %, bei Frauen von 3 auf 9 %). Die Werte bleiben auf ähnlichem Niveau bis einschließlich der Altersgruppe 70-79 Jahre. Vor dem 40. Lebensjahr und nach dem 80. Lebensjahr ist eine niedrige Anzahl an Patienten zu verzeichnen.

Im Weiteren ist die Verteilung der Altersgruppen bei Eintritt ins Stadium III mit Untergliederung in die Untergruppen IIIA/B/C und PTU dargestellt.

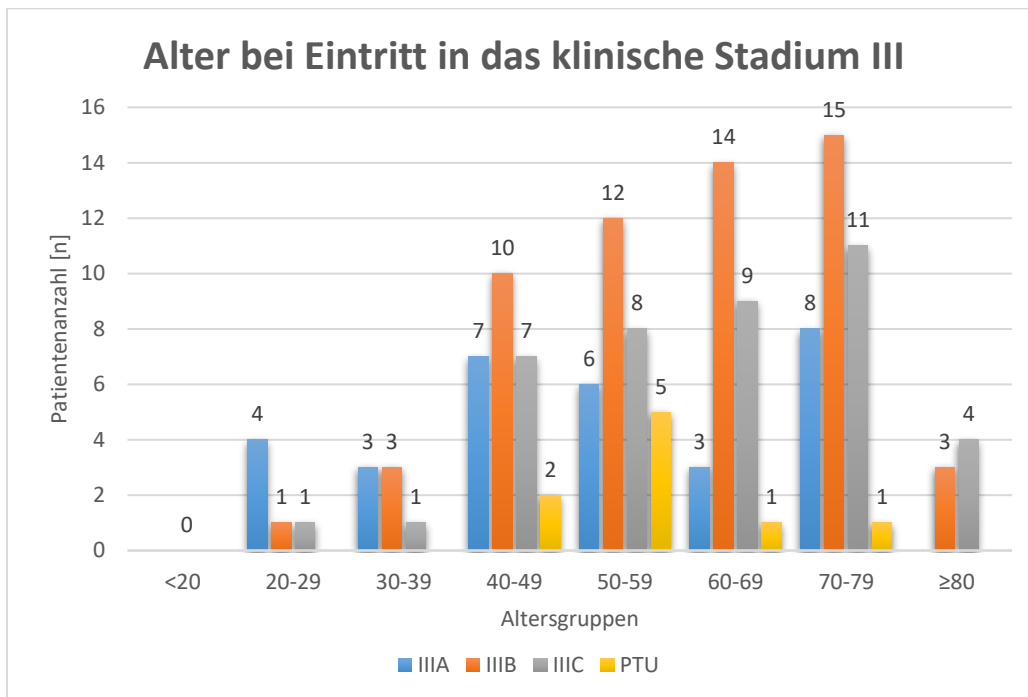


Abbildung 5: Alter bei Eintritt in Stadium III mit Untergliederung in Stadium IIIA/B/C und PTU

Korrelierend zu der Verteilung des erstdiagnostizierten Melanoms wird auch die Häufigkeit des klinischen Stadiums III deutlich stärker in den Altersgruppen 40 – 79 beobachtet. Dies trifft insbesondere für Stadium IIIB und IIIC sowie Patienten mit PTU zu.

Patienten im Stadium IIIA mit klinisch nicht detektierbaren Lymphknotenmetastasen und nicht ulzeriertem Primärtumor wurden in etwas weniger als der Hälfte der Fälle (n = 14; 45 %) in der ersten Lebenshälfte (<50 Jahren) erstdiagnostiziert. Die fehlenden 17 Patienten (55 %) im Stadium IIIA wurden erst in höherem Alter erstdiagnostiziert. Die klinischen Stadien IIIB und IIIC (bei Erstdiagnose oder im Verlauf) wurden überwiegend in höherem Alter diagnostiziert. Auffallend ist die Häufigkeit von Patienten mit unbekanntem Primärtumor (PTU), die in der Altersgruppe von 50 – 59 Jahren dominierend ist (n = 5).

Nachfolgend findet sich die Stadieneinteilung in IIIA/IIIB/IIIC getrennt nach Geschlecht.

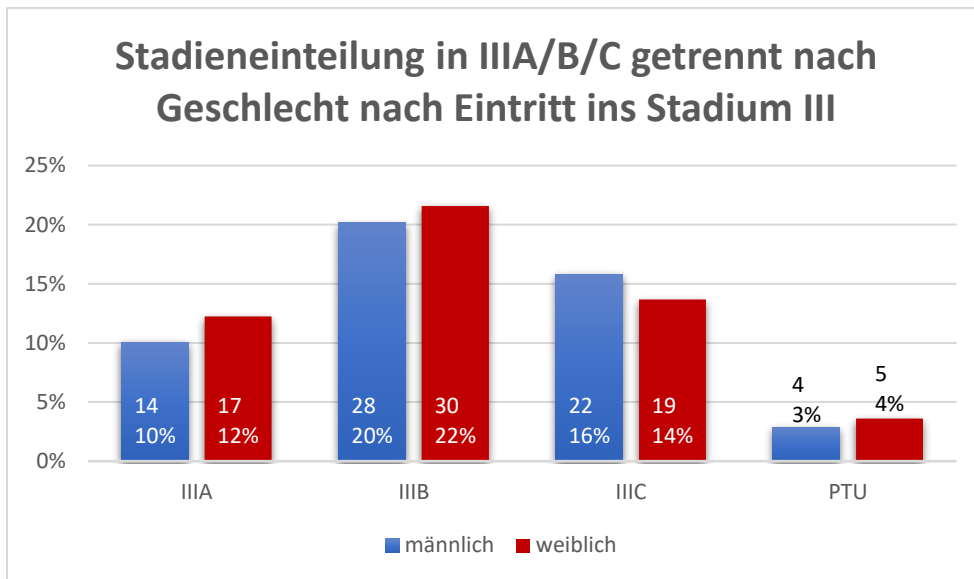


Abbildung 6: Stadieneinteilung in A/B/C nach Eintritt in das Stadium III getrennt nach Geschlecht

Die Auswertung zeigt, dass der Eintritt in das klinische Stadium III insgesamt weitestgehend geschlechtsunspezifisch erfolgt.

Im sich durch ausschließlich Mikrometastasen auszeichnenden Stadium IIIA sind Frauen mit 12 % (n = 17) etwas häufiger als Männer mit 10 % (n = 14) vertreten. Männer und Frauen sind auch im Stadium IIIB mit 20 % (n = 28) bzw. 22 % (n = 30) ebenfalls minimal unterschiedlich verteilt. Das Stadium IIIC mit der schlechtesten Prognose ist bei Männern mit 16 % (n = 22) geringfügig häufiger als bei Frauen mit 14 % (n = 19) der Fälle diagnostiziert worden.

#### 4.1.5. Überlebensraten der Stadien IIIA/B/C und PTU

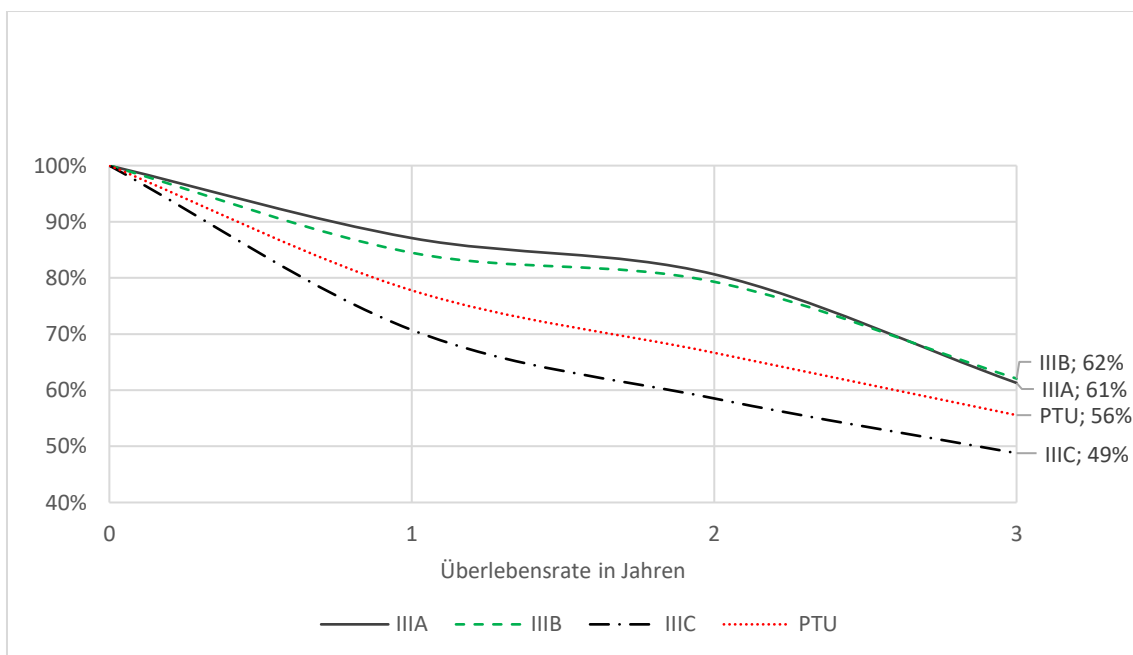


Abbildung 7: 3-Jahres-Überleben in Abhängigkeit der Diagnose des klinischen Stadiums IIIA/B/C und PTU

Die 3-Jahres-Überlebensraten der Patienten im Stadium III reichen von 49 – 62 %. 3 Jahre nach Diagnose des prognostisch günstigsten Stadiums IIIA leben noch 61 % der Patienten (n = 19) und 62 % der Patienten in Stadium IIIB (n = 36). Die 3-Jahres-Überlebensrate der Patienten im klinischen Stadium IIIC (n = 20) dagegen fiel auf 49 %. Patienten mit PTU liegen mit 56 % zwischen den eben genannten Werten (n = 5). Insgesamt waren zum Ende der Auswertungsperiode 48 Patienten (~35 %) verstorben.

#### 4.2. Klinischer Verlauf: Regionäre Lymphknotenmetastasierung im Stadium III

Im Jahr 2001 wurde an der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Uniklinik Köln die SLND für das maligne Melanom eingeführt.

##### 4.2.1. Sentinel-Lymph-Node-Dissection (SLND)

Bei 89 (64 %) der hier untersuchten 139 Patienten wurde im Rahmen der Primärdiagnostik und Nachexzision eine SLND durchgeführt. In 70 (79 %) der 89 Fälle konnte der histopathologische Nachweis einer Lymphknotenmetastase erbracht werden.

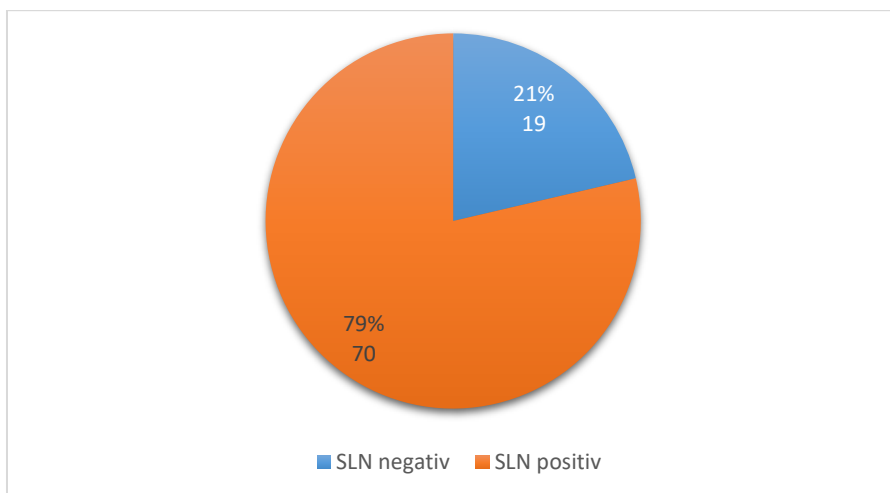


Abbildung 8: Anzahl der Patienten mit Nachweis von Tumorzellen in den SLNs

64 Patienten des Kollektivs wurden aufgrund eines positiven SLNs im Stadium III (IIIA: n = 31; IIIB: n = 28; IIIC: n = 5) diagnostiziert. Unter die 5 Patienten im Stadium IIIC fällt einerseits ein Patient mit ulzeriertem Primärtumor, bei dem 4 SLNs mit Mikrometastasen gefunden wurden. Entsprechend der AJCC-Klassifikation wird dieser nicht dem Stadium IIIB zugeordnet, sondern ins Stadium IIIC hochgestuft. Andererseits wurden bei 4 Patienten Makrometastasen detektiert, die bei der präoperativen Sonographie mit klinisch unklaren Lymphknoten aufgefallen waren und deshalb zur weiteren Abklärung eine SLND durchgeführt wurde.

Bei 6 Patienten der 70 Patienten mit positivem SLN lag bereits ein Stadium IIIB oder IIIC vor, da in der Umgebung des Primärtumors Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen festgestellt

wurden. Die Zuordnung wurde in Abhängigkeit des Ulzerationsstatus des Primärtumors vorgenommen.

Die 19 Patienten mit negativem SLN wurden aus folgenden Gründen dem klinischen Stadium III zugeordnet:

Bei 14 Patienten wurden im Verlauf der Nachsorge Lymphknoten auffällig und diese nach einer LAD histopathologisch als Makrometastasen bestätigt. Bei 2 Patienten wurden Makrometastasen histopathologisch durch eine Lymphknotenexstirpation (LKE) gesichert. In 3 weiteren Fällen wurden Lymphknoten in der klinischen Diagnostik durch bildgebende Verfahren entdeckt, eine operative Entfernung und Sicherung war von den betroffenen Patienten nicht gewünscht.

Bei 42 Patienten waren Metastasendurchmesser in den SLNs dokumentiert.

*Tabelle 6: Größe der Lymphknotenmetastasen nach durchgeführter SLND*

<b>Metastasendurchmesser</b>	<b>Patientenzahl [n]</b>
<b>&lt;0,1 mm</b>	5
<b>0,1-1 mm</b>	5
<b>&gt;1 mm</b>	32 (davon 3 Patienten mit Makrometastasen)

Die Mehrheit der in der SLND gefundenen Mikrometastasen war >1 mm groß. Die Durchschnittsgröße der Mikrometastasen betrug 3,9 mm, im Median 2,0 mm.

8 der 10 Patienten mit einem Mikrometasendurchmesser von  $\leq 1$  mm zeigte keine weitere Lymphknotenmetastasen, bei 2 Patienten wurde aufgrund der Metastasengröße von <0,01 mm erst gar keine anschließende LAD durchgeführt.

#### **4.2.2. Komplettierende systematische Lymphadenektomie (LAD)**

Bei 126 der untersuchten 139 Patienten wurde primär oder im Verlauf eine kompletierende LAD durchgeführt. Diese gliedern sich in die 3 folgenden Gruppen:

1. Bei 51 Patienten (= 40,5 %) wurde diese als Folge eines positiven Wächterlymphknotens durchgeführt. Bei 2 der insgesamt 70 Patienten (= 2,9 %) mit positivem SLN wurde während dieses operativen Eingriffs eine LAD angeschlossen.
  - In 9 Fällen wurden im operativen Präparat pathologisch weitere Lymphknotenmetastasen festgestellt.
  - Bei 42 Patienten mit positiver SLND und der daraus folgenden LAD konnten keine Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. Darunter fallen auch 8 der 10



Patienten mit einem Mikrometastasendurchmesser von  $\leq 1$  mm, die einer LAD unterzogen wurden.

2. Bei 21 Patienten (= 16,7 %) wurde im Rahmen der Erstdiagnose der Tumorerkrankung eine LAD ohne vorhergehende SLND durchgeführt.
  - Darunter fallen 13 Patienten, bei deren Erstdiagnose der Erkrankung klinisch Lymphknoten palpabel oder sonographisch detektierbar waren. Bei allen 13 Patienten wurden pathologisch Metastasen nachgewiesen.
  - 8 der 9 Patienten erhielten bei PTU eine LAD, bei dem neunten Patienten war diese nach Aktenlage in einem externen Krankenhaus geplant. In 5 Fällen wurden weitere Lymphknotenmetastasen gefunden, in 3 Fällen fiel die LAD negativ aus. Das Ergebnis des extern operierten Patienten lag, sofern durchgeführt, nicht vor.
3. Bei 54 Patienten (= 42,8 %) wurde im Verlauf der Nachsorge aufgrund von klinisch auffälligen Lymphknoten eine LAD durchgeführt.
  - Bei 24 Patienten, bei denen keine SLND durchgeführt wurde, traten klinisch auffällige Lymphknoten auf, weshalb eine LAD durchgeführt wurde. Diese fiel in 20 Fällen positiv aus.
  - 29 Patienten erhielten in der Vergangenheit bereits eine SLND, in 26 Fällen fiel diese positiv aus.

Insgesamt zeigten 46 der 54 Patienten Lymphknotenmetastasen (85,1 %), 8 Patienten waren trotz klinisch auffälligem Lymphknotenstatus histopathologisch metastasenfrei.

#### **4.2.3. Kapseldurchbruch in Lymphknotenmetastasen (aus LAD)**

In 85 % (n = 107) der durchgeführten LADs wurde kein Kapseldurchbruch festgestellt. Ein Kapseldurchbruch war in 19 Fällen (15 %) zu verzeichnen.

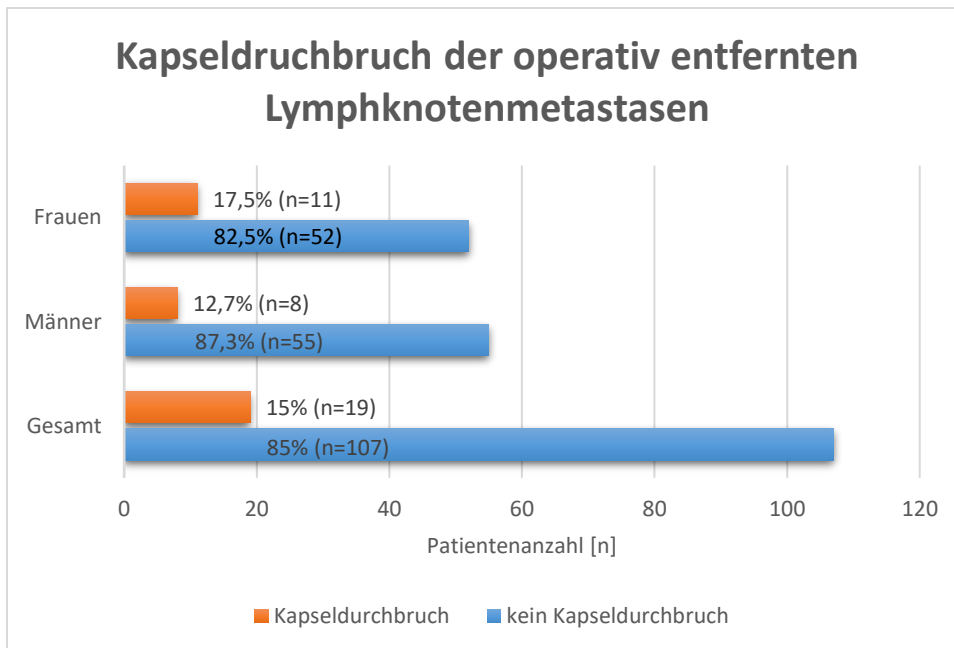


Abbildung 9: Kapseldurchbruch bei Patienten nach durchgeführter LAD gesamt und getrennt nach Geschlecht

Bei Betrachtung des Geschlechts trat ein Kapseldurchbruch in mindestens einer Lymphknotenmetastase bei Frauen mit 17,5 % häufiger auf als bei Männern mit 12,7 %.

#### 4.2.4. Anzahl der Lymphknotenmetastasen

Es konnten 131 der 139 Patienten bezüglich der Anzahl ihrer metastatisch befallenen Lymphknoten ausgewertet werden. Bei 8 Patienten wurde in den Unterlagen die Anzahl an Lymphknotenmetastasen nicht spezifiziert oder nur im Plural beschrieben.

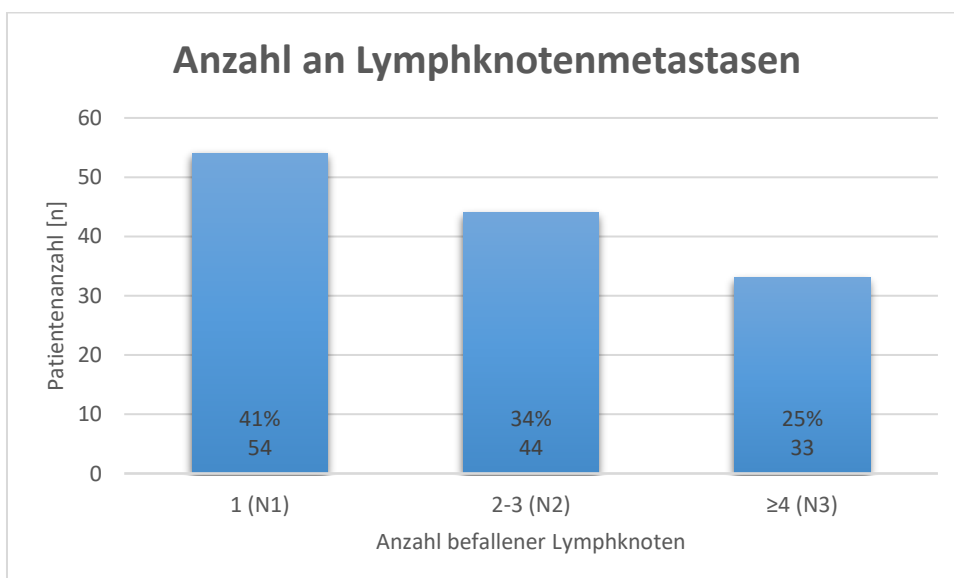


Abbildung 10: Anzahl der Patienten mit 1, 2-3 oder ≥4 befallenen Lymphknoten nach TNM-Klassifikation der AJCC 2009

Bis Auswertungsende zeigten Patienten in 41 % der Fälle und somit am häufigsten nur 1 metastatisch befallenen Lymphknoten (n = 54; N1). Bei 34 % der Patienten (n = 44) wurden 2 – 3 Lymphknotenmetastasen (N2) entdeckt. Nur bei einem Viertel aller Patienten (n = 33) waren es 4 oder mehr befallene Lymphknoten (N3). Bei Unterscheidung nach Geschlecht waren Männer im Stadium N1 (n = 28/54) und Frauen im Stadium N3 (n = 19/33) häufiger vertreten. Im Stadium N2 war die Anzahl gleich (n = 22/44).

### 4.3. Charakterisierung der Primärtumore bei Patienten im klinischen Stadium III

Um Informationen darüber zu erhalten, welche Charakteristika der Primärtumore zu einer lymphogenen Metastasierung führen, wurden verschiedene histologische Parameter und die Lokalisation der Primärtumore untersucht. Die Primärtumordaten konnten von 130 der 139 Patienten in die folgenden Auswertungen eingeschlossen werden. Bei den fehlenden 9 Patienten lag ein PTU vor, sodass keine Daten zum Primärtumor vorlagen und somit im Folgenden nicht berücksichtigt werden konnten. Andere Abweichungen von der Kohortengröße werden, sofern vorhanden, jeweils angegeben.

#### 4.3.1. Tumordicke nach Breslow

Im nachfolgenden Diagramm konnte bei 126 von 139 Patienten die Tumoreindringtiefe ausgewertet und einem T-Stadium zugeordnet werden.

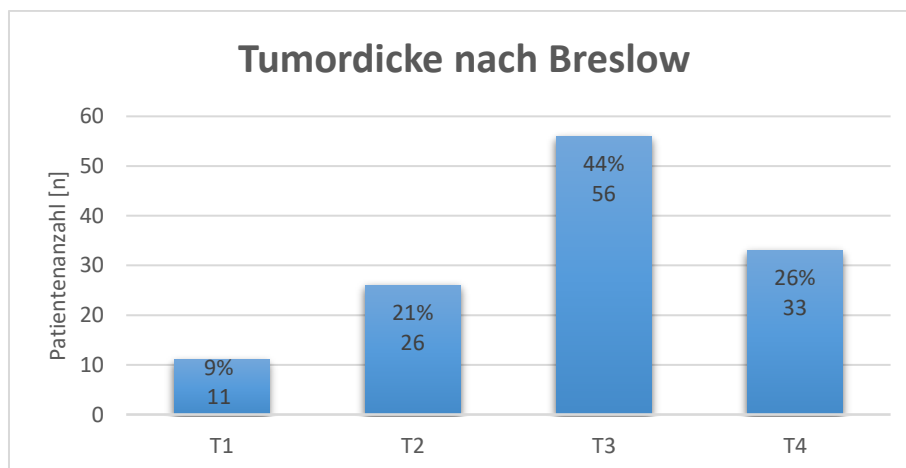


Abbildung 11: Einteilung der im Patientenkollektiv ermittelten T-Stadien

Die ermittelten Tumordicken zeigen, dass das Auftreten von Lymphknotenmetastasen mit Zunahme der Eindringtiefe steigt. Während bei 9 % der Patienten mit Tumordicken von  $\leq 1$  mm (T1-Tumore) Lymphknotenmetastasen auftraten, nahm die lymphogene Metastasierung bei Tumordicken von  $>1-2$  mm (T2) mit 21 % und vor allem bei Patienten mit Tumoreindringtiefen von  $>2-4$  mm (T3-Tumore) linear zu (44 %). Bei den Hochrisikomelanomen mit Eindringtiefen von größer als 4 mm wurden nur in 26 % Lymphknotenmetastasen beobachtet.

Bei Unterscheidung nach Geschlecht ergab sich folgendes Ergebnis in Abbildung 12.

Die Untergliederung der T-Stadien nach Geschlecht zeigt vor allem Unterschiede in T2 und T3. In Stadium T2 mit Eindringtiefen von >1-2 mm sind Frauen häufiger vertreten (26 % bei Frauen (n = 16) und 16 % bei Männern (n = 10)). Ein deutlicher Unterschied kann in Stadium T3 mit Tumordicken von >2-4 mm festgestellt werden. Hier sind 55 % der Männer (n = 35) und lediglich 34% der Frauen (n = 21) vertreten.

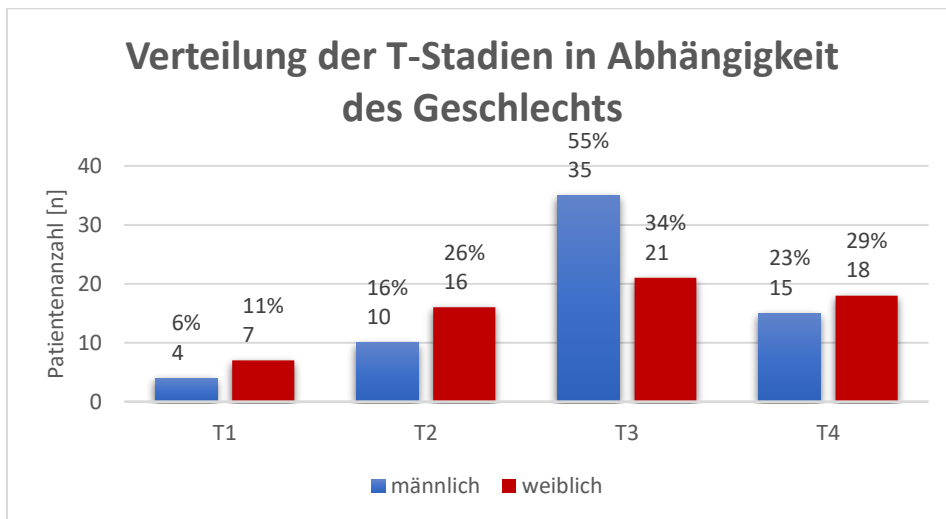


Abbildung 12: Tumordicke nach Breslow mit Unterteilung in T1-T4 in Abhängigkeit vom Geschlecht

#### 4.3.2. Subtyp des primären Melanoms der Haut

Es wurden 130 Datensätze bezüglich des Subtyps der Primärtumoren bei Patienten im klinischen Stadium III untersucht. Unter Sonstige (n = 15) fallen weniger häufige Subtypen wie spitzoides (n = 4) oder polypoides (n = 1) Melanom sowie Melanome, die nicht eindeutig einem bestimmten Subtyp zugeordnet werden konnten (n = 10).

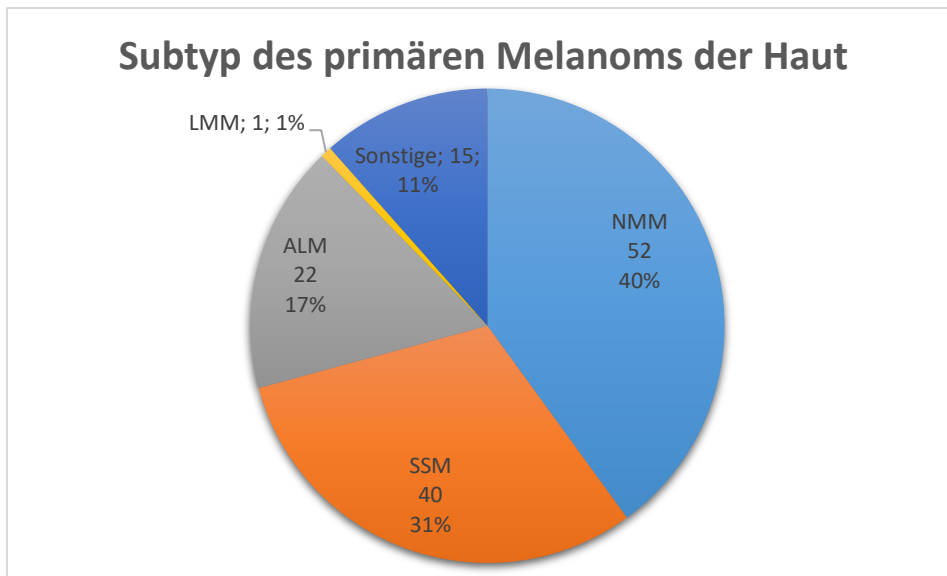


Abbildung 13: Prozentuale Anteile der Subtypen in den untersuchten primären Melanomen der Haut

Unter den 130 untersuchten Primärtumoren war das NMM bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen mit 40 % der Fälle (n = 52) am häufigsten vertreten. Mit 31 % (n = 40) entfiel der zweitgrößte Anteil auf das SSM. Weniger häufig und damit an dritter Stelle liegt das ALM mit 22 diagnostizierten Fällen (17 %). Bei einem Primärtumor wurde ein LMM festgestellt (1 %).

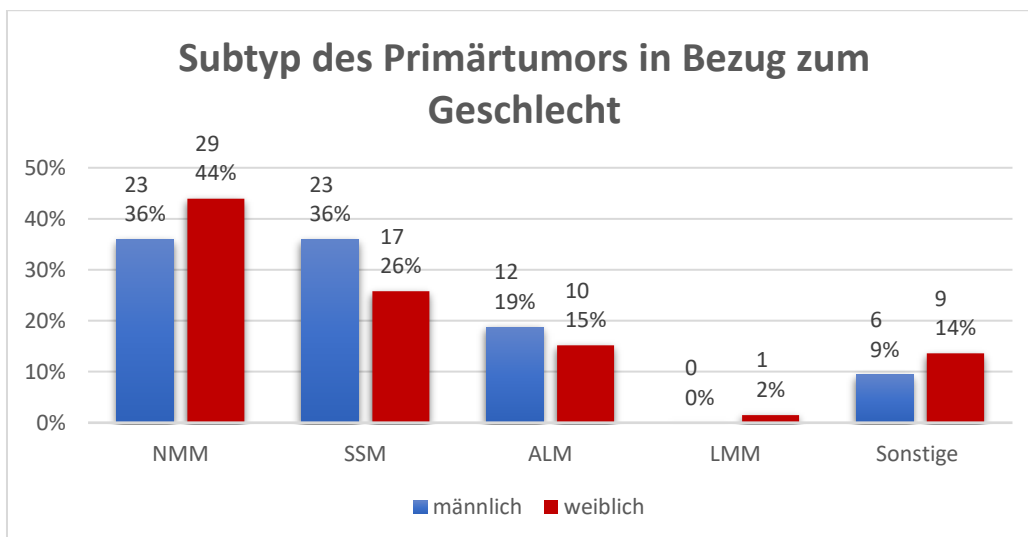


Abbildung 14: Subtyp des primären Melanoms der Haut (n = 130) getrennt nach Geschlecht

Die beiden häufigsten für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen ermittelten Tumorsubtypen sind geschlechterunabhängig das NMM und das SSM als Primärtumore. Bei Frauen ist das NMM mit 44 % (n = 29) aber deutlich häufiger als das SSM mit 26 % (n = 17). Bei Männern wiederum sind das NMM und das SSM mit jeweils 36 % (n = 23) in gleicher Zahl vertreten.

Bei Betrachtung der Subtypen der Primärtumore (Tabelle 6) zeigt sich, dass der Großteil der Melanome nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurde. Eine Ausnahme bildet das spitzoide MM, welches mit 100 % (n = 4) vor dem 50. Lebensjahr festgestellt wurde. Polypoides MM und Primärtumore ohne verzeichneten Subtyp wurden nicht berücksichtigt (n = 12).

Tabelle 7: Altersgruppen <50 und ≥50 Jahren bei ED in Korrelation zum Subtyp des Primärtumors

Alter bei ED in Jahren	Typ NMM [n]	Typ SSM [n]	Typ ALM [n]	Typ Spitzoides MM [n]
<50	13 (25%)	12 (30%)	3 (14%)	4 (100%)
≥50	39 (75%)	28 (70%)	19 (86%)	0 (0%)

#### 4.3.3. Subtyp des Primärtumors in Bezug zum Stadium der Erstdiagnose (I/II/III)

Bei 129 Patienten konnte der Subtyp in Korrelation zum Stadium bei Erstdiagnose des Primärtumors ausgewertet werden.

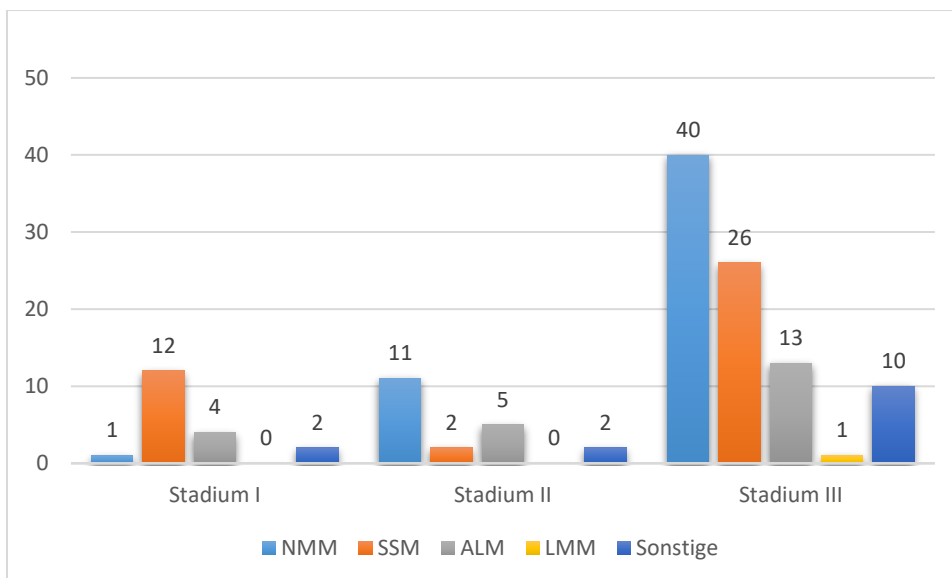


Abbildung 15: Verteilung der Subtypen auf die Stadien I, II und III bei Erstdiagnose des Primärtumors

Bei der Betrachtung der Subtypen in den klinischen Stadien I, II und III zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors fällt auf, dass Patienten im Stadium I (Tumordicke <2 mm) bei ED der Tumorerkrankung mit 12 von 19 Patienten am häufigsten ein SSM aufweisen. Bei Patienten mit ED im Stadium II ist das prognostisch ungünstige NMM mit 11 der 20 Fälle vorherrschend vertreten. Auch Patienten mit ED im Stadium III weisen als häufigsten Subtypen das NMM (40 von 90 Patienten) auf. Es folgt das prognostisch günstigere SSM, welches bei 26 Patienten mit ED im Stadium III festgestellt wurde. ALM und Sonstige kommen mit 13 bzw. 10 Patienten ähnlich häufig vor (Abb. 15).

#### 4.3.4. Lokalisation des Primärtumors

Es konnten alle 130 Fälle bezüglich der Lokalisation des primären Melanoms der Haut ausgewertet werden. Schulter-, Inguinal- und Glutealregion werden unter der Lokalisation Rumpf erfasst.

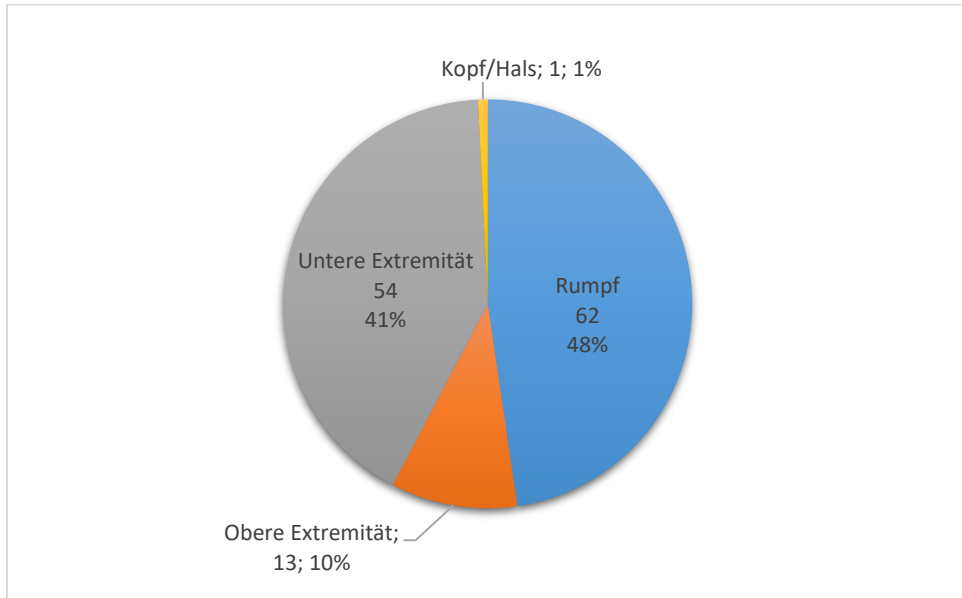


Abbildung 16: Lokalisation des Primärtumors im Gesamtkollektiv (n=130)

Mit Abstand am häufigsten wurde der Rumpf (n = 62; 48%) und die untere Extremität (n = 54; 41%) als Lokalisation des Primärtumors bei Patienten im klinischen Stadium III ermittelt. Im Vergleich weniger häufig zu finden war der Primärtumor an der oberen Extremität (n = 13; 10%). Selten mit unter 1% (n = 1) ist das Melanom im Kopf-Hals-Bereich gefunden worden.

Im Weiteren wird die Lokalisation des Primärtumors in Korrelation zum Geschlecht dargestellt.

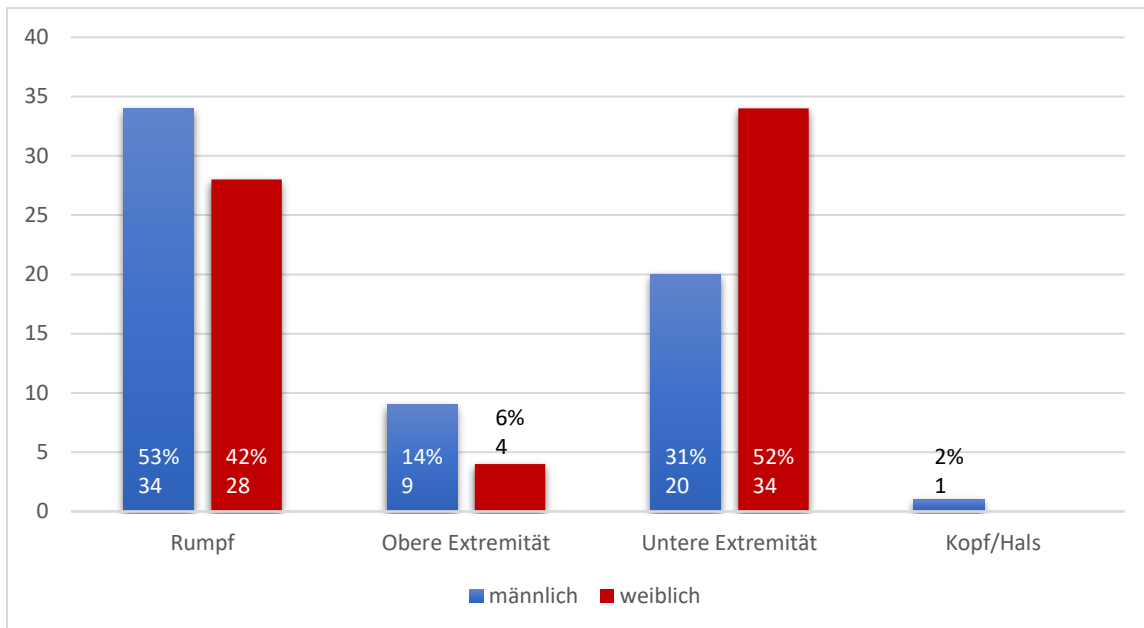


Abbildung 17: Lokalisation des Primärtumors in Bezug zum Geschlecht

Bei Frauen ist die häufigste Lokalisation des primären Melanoms der Haut mit mehr als der Hälfte der Fälle die untere Extremität (n = 34; 52 %) und somit häufiger als bei Männern (n = 20; 31 %). Bei Männern hingegen ist der Rumpf mit 53 % (n = 34) die häufigste Lokalisation und häufiger als bei Frauen (n = 28; 42 %). Mehr als doppelt so oft als bei Frauen wurde bei Männern (n = 9; 14 %) das Melanom an der oberen Extremität gefunden (Frauen: n = 4; 6 %). Im Kopf-Hals-Bereich findet sich das Melanom lediglich bei einem männlichen Patienten.

#### 4.3.5. Ulzeration des Primärtumors

Bei 130 Primärtumoren war die Information über das Vorhandensein einer Ulzeration des Primärtumors dokumentiert.

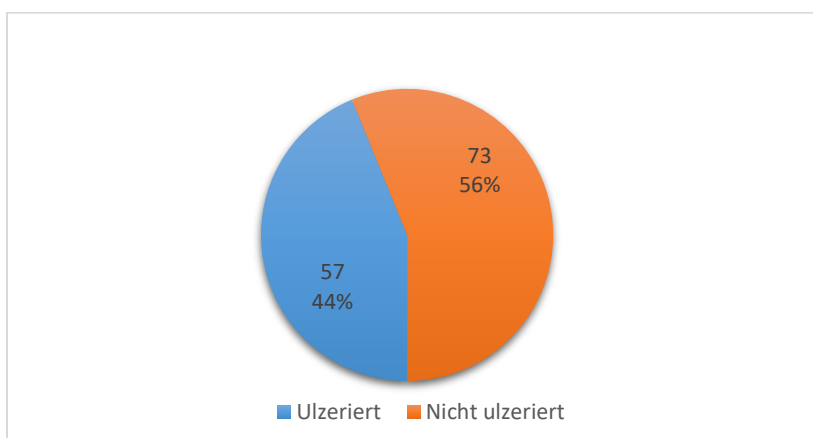


Abbildung 18: Anzahl der Primärtumoren mit und ohne Ulzeration

Eine Ulzeration des Primärtumors kam bei 44 % (n = 57) unserer Stadium III-Patienten vor. Ein nicht-ulzerierter Primärtumor lag in den restlichen 73 Fällen (56 %) vor.



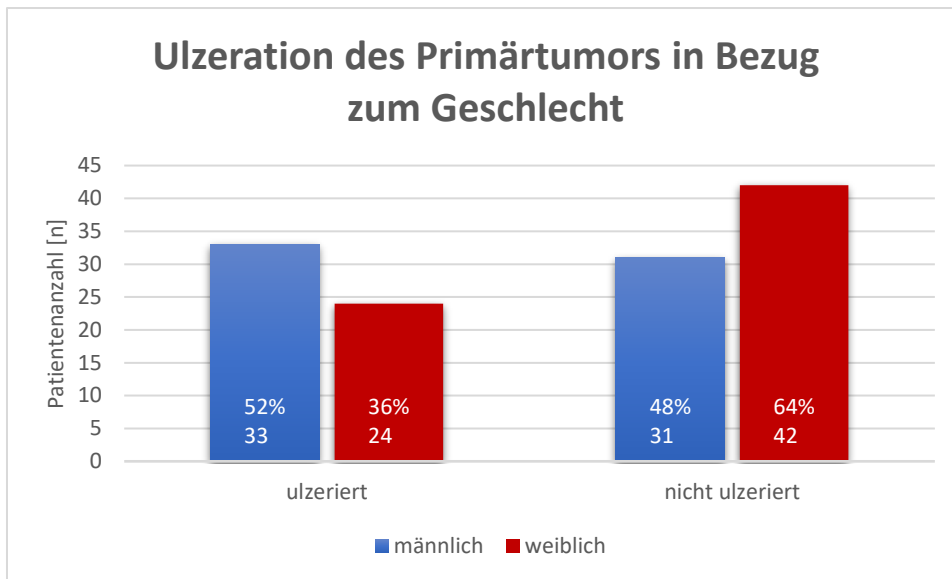


Abbildung 19: Ulzeration des Primärtumors in Korrelation zum Geschlecht

Bei Patienten im klinischen Stadium III lag bei 33 von 64 Männern (52 %) und damit wesentlich häufiger als bei Frauen mit 24 von 65 Fällen (36 %) eine Ulzeration des Primärtumors vor. Umgekehrt fanden sich nicht-ulzerierte Primärtumoren bei 42 Frauen (64 %) und bei 31 Männern (48 %).

#### 4.4. Mutationsstatus im BRAF-, NRAS- und c-KIT-Gen

Im Hauttumorzentrum wird der Mutationsstatus am Primärtumor oder der Lymphknotenmetastase routinemäßig bestimmt, um frühzeitig die notwendige Information für die Einleitung einer adjuvanten Therapie im Stadium III oder einer palliativen Therapie im Falle des Auftretens von Organmetastasen zu haben. Es sollte in diesen Untersuchungen herausgearbeitet werden, ob das Vorliegen bestimmter Mutationen das Auftreten von Lymphknotenmetastasen begünstigt. In unserem Kollektiv war der Mutationsstatus bei 132 Patienten bekannt. In den fehlenden Fällen wurde keine Analyse durchgeführt oder das vorliegende Tumorgewebe war für die Untersuchung nicht ausreichend.

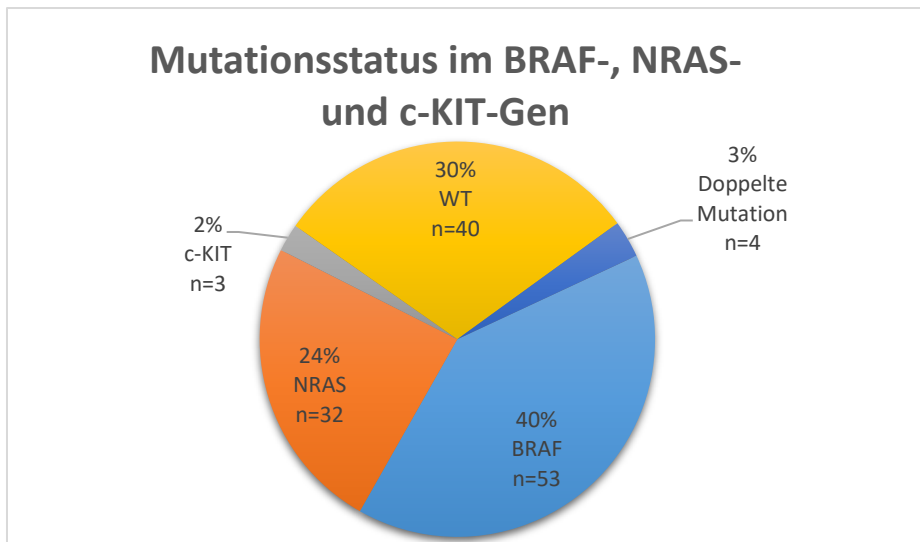


Abbildung 20: Mutationsstatus im BRAF-, NRAS- und c-KIT-Gen

In einem Großteil des untersuchten Tumorgewebes der Patienten im klinischen Stadium III (n = 92; 70 %) wurde eine Mutation im BRAF-, NRAS- oder c-KIT-Gen entdeckt, davon in 4 Fällen Mutationen in zwei der drei Gene. Diese lassen sich in 2 Patienten mit einer gleichzeitigen Mutation im BRAF- und NRAS-Gen, einem Patienten mit Mutation im c-KIT- und BRAF-Gen und einem weiteren Patienten mit Mutation im c-KIT- und NRAS-Gen unterteilen. Diese sind in der Abbildung gesondert abgebildet. Bei Betrachtung der Patienten mit einer einzelnen Mutation kommt diese im BRAF-Gen mit 40 % (n = 53) am häufigsten vor. Es folgt die NRAS-Mutation in 24 % (n = 32) der Fälle und in 2 % im c-KIT-Gen (n=3). Unter den Fällen mit einer BRAF-Mutation liegt in 55/56 Fällen (98 %) eine V600-Mutation vor, in einem Fall eine Non-V600-Mutation (N581I). Der Wildtyp war in 30 % der Fälle (n = 40) vertreten.

Getrennt nach Geschlecht findet sich folgende Verteilung in Abbildung 21:

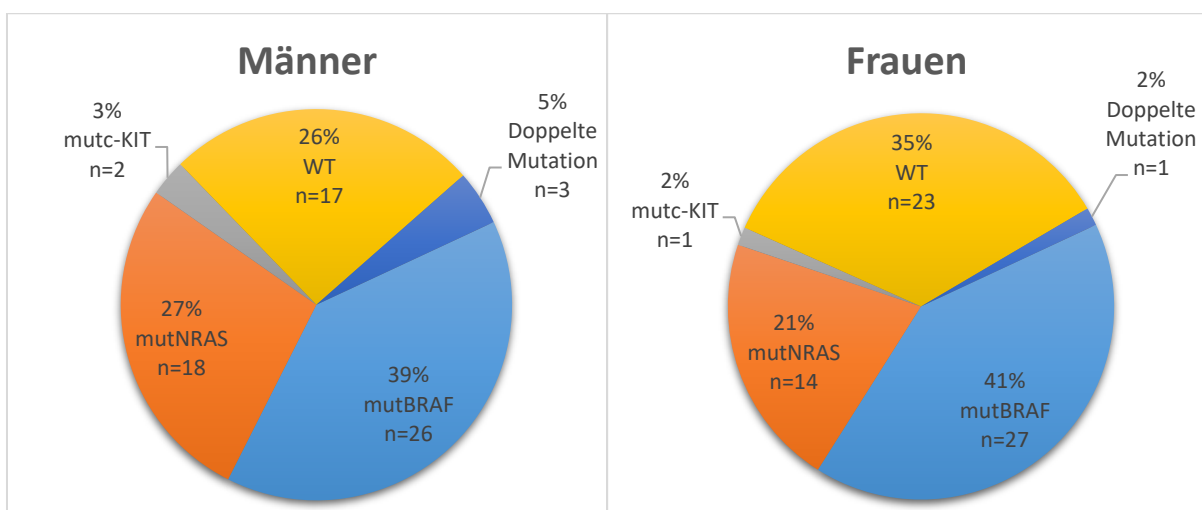


Abbildung 21: Mutationsstatus des BRAF-, NRAS- und c-KIT-Gens bei Männern und Frauen

Der Mutationsstatus bei Männern und Frauen im klinischen Stadium III zeigt, dass eine Mutation im BRAF-Gen mit 26 männlichen bzw. 27 weiblichen Patienten im Kollektiv ähnlich häufig vorkommt. Eine Mutation im NRAS-Gen liegt bei 18 Männern und damit häufiger als bei Frauen (n = 14) vor. Weiterhin wurde bei 3 Männern eine Mutation in 2 der 3 untersuchten Gene gefunden (BRAF/NRAS, c-KIT/BRAF und c-KIT/NRAS), wohingegen dies nur bei einer Frau der Fall war (BRAF/NRAS). Wenn alle Patienten mit c-KIT-Mutation (auch Doppelmutationen) gesammelt betrachtet werden, tragen insgesamt 4 Männer und nur eine Frau eine Mutation im c-KIT-Gen.

Wildtyp-Sequenzen der untersuchten Gene wurden bei Frauen mit 35 % (n = 23) häufiger als bei Männern mit 26 % (n = 17) nachgewiesen.

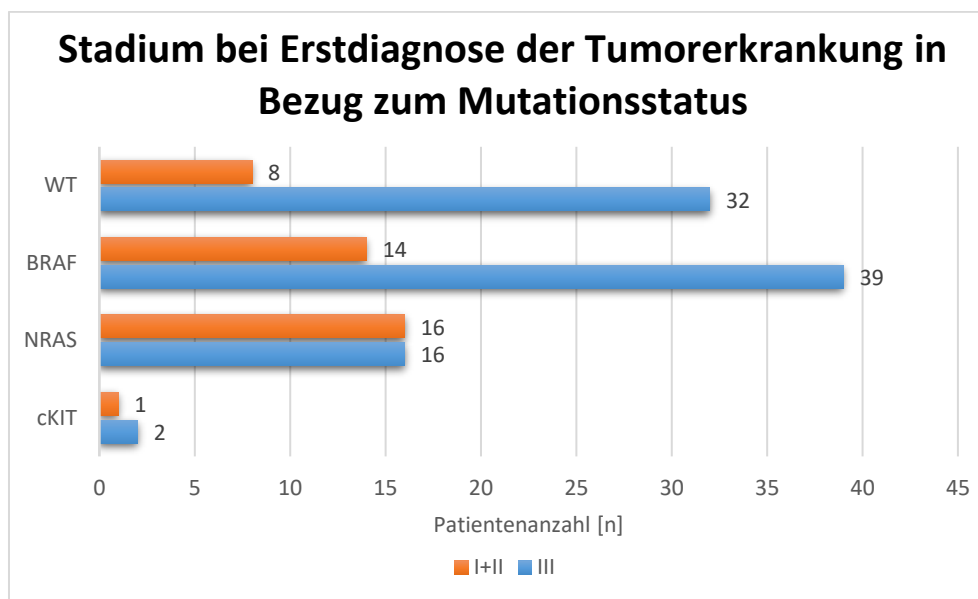


Abbildung 22: Stadium bei Erstdiagnose (I+II oder III) der Tumorerkrankung in Bezug zum Mutationsstatus

Bei Betrachtung der Mutationsstatus wird deutlich, dass Patienten, die bereits bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung einen Befall des lymphatischen Systems zeigten (Stadium III), und Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (Stadium I und II) gleichermaßen eine Mutation im NRAS-Gen aufwiesen (je n = 16). Eine NRAS-Mutation kommt allerdings bei Patienten im klinischen Stadium I und II am häufigsten vor. Bei Patienten im klinischen Stadium III sind BRAF-Mutation (n = 39) und Wildtyp (n=32) deutlich häufiger festgestellt worden. Aufgrund der geringen Fallzahl von Patienten mit c-KIT-Mutation kann an dieser Stelle keine Aussage getroffen werden.

Im Folgenden wurde die N-Klassifikation in Bezug zum Mutationsstatus des Patientenkollektivs ausgewertet. In 8 Fällen konnte der N-Status nicht erhoben werden.

Weiterhin wurde ermittelt, wie viele Patienten mit jenen Mutationen eine Fernmetastasierung erlitten.

*Tabelle 8: N- und M-Status in Bezug zum Mutationsstatus in absoluten Zahlen und im Verhältnis zur Anzahl an Patienten mit NRAS-Mutation*

	<b>Anzahl (gesamt n=132)</b>	<b>Wildtyp [n]</b>	<b>BRAF [n]</b>	<b>NRAS [n]</b>	<b>c-KIT [n]</b>	<b>Doppelmutation [n]</b>
<b>1 LK</b>	50	17 (1,2)	17 (1,2)	14 (1,0)	1	1
<b>2-3 LKs</b>	41	11 (1,0)	16 (1,5)	11 (1,0)	1	2
<b>≥4 LKs</b>	33	10 (3,3)	18 (6,0)	3 (1,0)	1	1
<b>unbekannt</b>	8					
<b>M0</b>	55	18 (1,1)	20 (1,2)	17 (1,0)	0	0
<b>M1</b>	77	22 (1,5)	33 (2,2)	15 (1,0)	3	4

Eine Mutation im BRAF-Gen konnte als Risikofaktor für eine ausgedehnte lymphogene Metastasierung (≥4 LKs) ermittelt werden (n = 18). Dies wird auch bei Betrachtung des Verhältnisses von Patienten mit BRAF-Mutation zu Patienten mit NRAS-Mutation deutlich. Patienten mit BRAF-Mutation hatten 6x häufiger mindestens 4 Lymphknoten metastatisch befallen. Das NRAS-Gen hingegen wurde bei nur 3 Patienten mit ≥4 Lymphknoten gefunden. Der Wildtyp zeigt eine Tendenz zu einem befallenen Lymphknoten (n = 17), wobei auch 10 Patienten ≥4 befallene Lymphknoten zeigten. Bei Patienten mit c-KIT- oder Doppelmutationen kann aufgrund der geringen Fallzahl keine Aussage getroffen werden.

Eine Fernmetastasierung (M1) wurde bei allen Patienten mit c-KIT- oder Doppelmutation festgestellt. Ebenfalls war die Mutation im BRAF-Gen in knapp 2/3 mit einer Fernmetastasierung vergesellschaftet. Wildtyp und NRAS-Mutation kamen in ähnlicher Häufigkeit bei Patienten mit und ohne Fernmetastasierung vor, wobei der Wildtyp tendenziell häufiger bei Patienten mit einer Fernmetastasierung vorlag (22/40) als eine NRAS-Mutation (15/32).

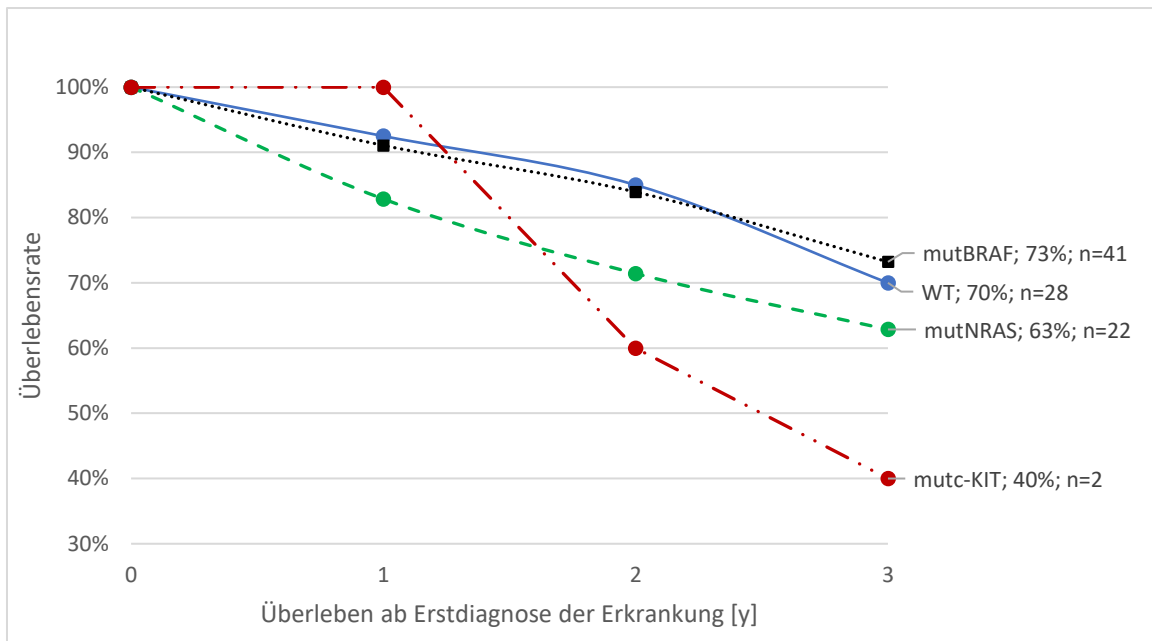


Abbildung 23: 3-Jahres-Überlebensraten ab Erstdiagnose der Erkrankung in Abhängigkeit des Mutationsstatus im BRAF-, NRAS- und c-KIT-Gen

Patienten mit Lymphknotenmetastasen und einer nachgewiesenen Mutation im BRAF-Gen wiesen die höchste 3-Jahres-Überlebensrate mit 73 % auf. Diese liegt etwas höher als bei Patienten mit dem Wildtyp mit einer Überlebensrate von 70 %. Eine Mutation im NRAS-Gen zeigt mit 63 % eine etwas niedrigere 3-Jahres-Überlebensrate als Patienten mit Wildtyp oder BRAF-Mutation. Mit Abstand die geringste Überlebensrate besitzen Patienten mit einer c-KIT-Mutation, diese liegt bei 40 %. Allerdings sind in dieser Untergruppe aufgrund der Seltenheit dieser Mutation nur 2 Patienten vertreten.

#### 4.5. Behandlung der Patienten im klinischen Stadium III

Die untersuchte Patientenkohorte beinhaltet 34 Patienten, die adjuvant mit IFN- $\alpha$  sowie 9 Patienten, die im Rahmen einer Studie adjuvant mit Ipilimumab behandelt wurden. Die mit IFN- $\alpha$  behandelten Patienten werden weiter unterteilt in 19 Patienten mit niedrig dosierter IFN- $\alpha$ -Behandlung (LD-IFN- $\alpha$ ) und 15 Patienten, die mit hochdosierter IFN- $\alpha$  (HD-IFN- $\alpha$ ) behandelt wurden (Tabelle 8).

Tabelle 9: Behandlung der Patienten in Stadium III: keine weitere adjuvante Behandlung, LD-IFN, HD-IFN oder Ipilimumab

Behandlung	Anzahl der Patienten [n]
Keine adjuvante Therapie	96 (69 %)
<b>IFN gesamt</b>	<b>34 (24 %)</b>
LD-IFN- $\alpha$	19 (14 %)

<b>HD-IFN-<math>\alpha</math></b>	15 (11 %)
<b>Ipilimumab</b>	9 (6 %)

Im Weiteren werden die 3-Jahres-Überlebensraten ab Beginn der adjuvanten Therapie dargestellt.

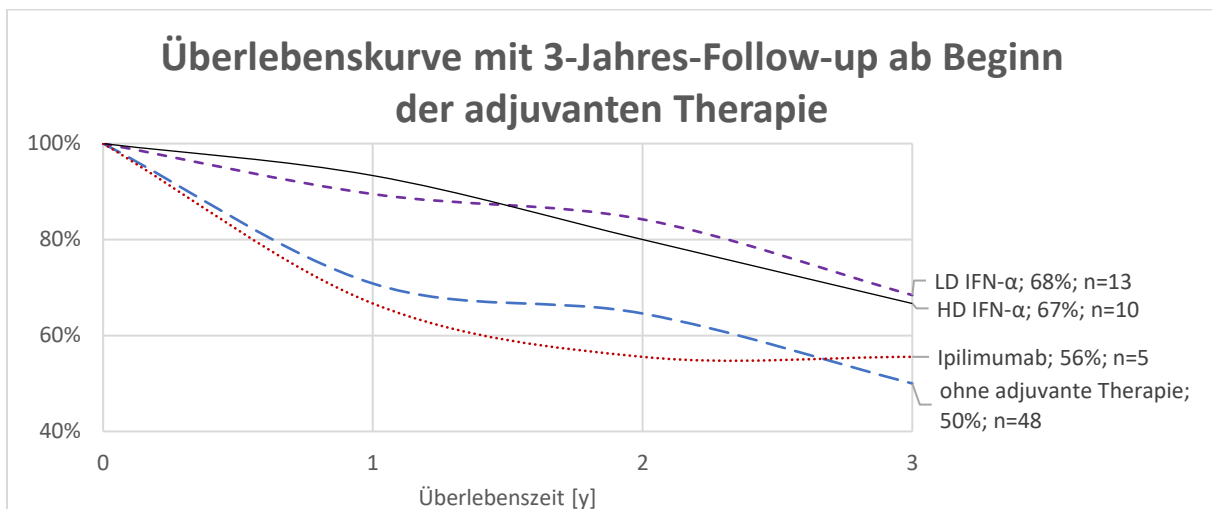


Abbildung 24: 3-Jahres-Überlebensraten ab Beginn der verschiedenen Behandlungen (keine adjuvante Therapie, LD/HD IFN und Ipilimumab)

Nach drei Jahren leben noch 50 % der Patienten, die keine adjuvante Therapie erhalten haben. Die Behandlung mit LD und HD-IFN- $\alpha$  erbrachte 3-Jahresüberlebensraten von 68 % und 67 %. Nach adjuvanter Therapie mit Ipilimumab beträgt die 3-Jahres-Überlebensrate 56 %.

Einschränkend muss jedoch festgestellt werden, dass die Zahl der Patienten zu gering ist, um eine statistisch relevante Aussage zu treffen.

#### 4.6. Hämatogene Fernmetastasierung (Stadium IV nach AJCC 2009)

Von 135 der 139 Patienten war die Information über den Status der Fernmetastasierung in den Patientenakten dokumentiert. Es traten bis Ende der Auswertung 79 Patienten in das Stadium IV über. Dies entspricht einem Anteil von 58,5 %. 62 % der Männer (n = 42) entwickelten im Verlauf mindestens eine Fernmetastase. Bei Frauen lag der Wert bei 52 % (n = 37). Männer entwickelten demnach häufiger Fernmetastasen.

##### 4.6.1. Zeitintervall von Diagnose Stadium III bis Eintritt in das Stadium IV

Der Zeitraum zwischen der Diagnosestellung von Stadium III bis zum Übertritt in das Stadium IV reichte von 0,1 bis 9,0 Jahren.

Tabelle 10: Zeitraum von ED Stadium III bis Eintritt Stadium IV im Mittelwert und Median sowie getrennt nach Geschlecht.

Zeitraum St. III – St. IV	Mittelwert [Monate]	Median [Monate]
<b>Gesamt</b>	22,8	14,4
<b>Männer</b>	13,5	13,2
<b>Frauen</b>	27,6	20,4

Im Median wurden bei Patienten im Stadium III nach 14,4 Monaten Fernmetastasen entdeckt und der Übergang ins Stadium IV festgestellt. Getrennt nach Geschlecht waren es bei Männern im Median 13,2 und bei Frauen 20,4 Monate bis zum Auftreten von Fernmetastasen.

Es verstarben insgesamt 48 Patienten (= 35%) bis Auswertungsende. Davon befanden sich 5 Patienten in Stadium III und 43 Patienten in Stadium IV.

#### 4.6.2. Hämatogene Metastasierung in Korrelation zum T-Stadium des Primärtumors

Im Nachfolgenden wurde ausgewertet, welcher Anteil der Patienten im dem jeweiligen T-Stadium im Verlauf des Auswertungszeitraums Fernmetastasen entwickelte und in Stadium IV nach AJCC 2009 überging.

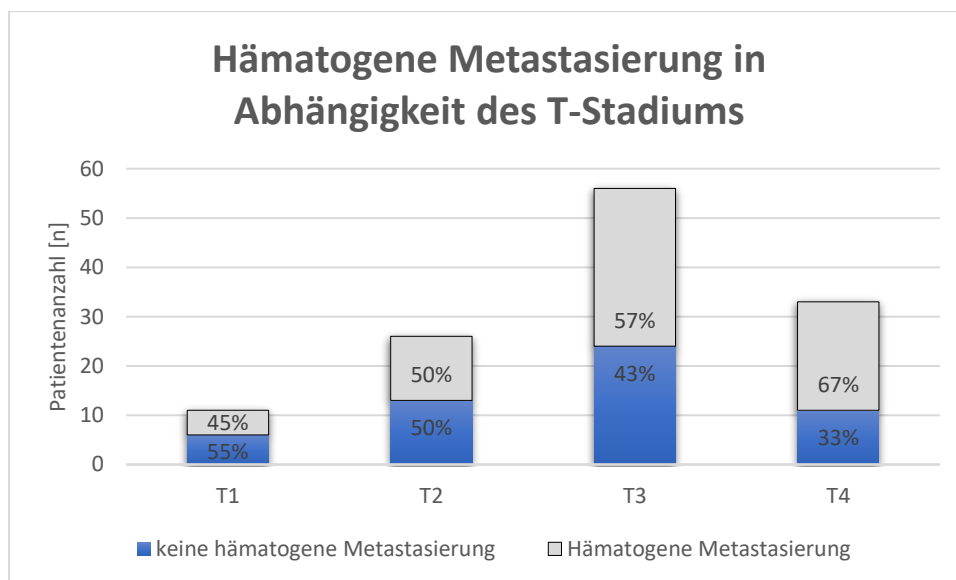


Abbildung 25: Prozentualer Anteil der Patienten im jeweiligen T-Stadium, der im Auswertungszeitraum aufgrund einer hämatogenen Metastasierung in Stadium IV nach AJCC 2009 überging

Die Ergebnisse in Abbildung 17 weisen darauf hin, dass mit zunehmender Eindringtiefe das Risiko für das Auftreten von hämatogenen Fernmetastasen (Stadium IV) steigt. In T1 mit Eindringtiefen von  $\leq 1$  mm sind es in diesem Kollektiv mit 45% weniger als die Hälfte der Patienten (5 von 11), wohingegen bei T2-Tumoren ( $>1-2$  mm) bereits 50% der Patienten im

Verlauf des Auswertungszeitraums Fernmetastasen entwickelten (13 von 26). Patienten mit T3-Tumoren (>2-4 mm) zeigten im Verlauf in 57% Fernmetastasen (32 von 56) und Hochrisikomelanome mit Eindringtiefen von größer als 4 mm (T4) gingen in 67% und somit in 2/3 der Fälle in Stadium IV über (22 von 33).

#### 4.6.3. Hämatogene Metastasierung in Korrelation zu Subtyp und Lokalisation des Primärtumors

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der 79 Patienten mit im Verlauf der Auswertung entwickelten Fernmetastasen in Bezug zum Subtyp und der Lokalisation des Primärtumors. Bei 8 Patienten konnte kein genauer Subtyp ermittelt werden oder es lagen seltene Subtypen wie spitzoides oder polypoides MM vor. Bei 4 Patienten mit Fernmetastasen lag ein PTU vor.

Tabelle 11: Fernmetastasierung in Bezug zu Subtyp und Lokalisation des Primärtumors

<b>Stadium IV</b>	<b>Anzahl n (%-Anteil an Subgruppe)</b>	<b>Männlich (=n)</b>	<b>weiblich (=n)</b>
<b>SSM</b>	25 (63)	16	9
<b>NMM</b>	27 (52)	10	17
<b>ALM</b>	15 (68)	10	5
<b>LMM</b>	0	0	0
<b>Obere Extremität</b>	10 (77)		
<b>Untere Extremität</b>	34 (63)		
<b>Rumpf</b>	30 (48)		
<b>Kopf/Hals</b>	1 (100)		

Die Betrachtung der Patienten mit Übergang in Stadium IV zeigt, dass das ALM mit 15 von 22 Patienten am häufigsten Fernmetastasen entwickelten (68 %). Es folgen das SSM mit 25 von 40 Patienten (63 %) und das NMM mit 27 von 52 Patienten (52 %). Männer mit SSM (n=16) oder ALM (n=10) entwickelten häufiger als Frauen (n=9 und 5) Fernmetastasen. Für den Subtyp NMM zeigten mehr Frauen (n=17) als Männer (n=10) eine Fernmetastasierung.



#### 4.6.4. Vorhandensein eines Kapseldurchbruchs in Lymphknotenmetastasen Korrelation zur Ausbildung von Fernmetastasen

Es wurden 123 von 139 Datensätze bezüglich des Vorliegens einer Fernmetastasierung in Abhängigkeit des Vorhandenseins eines Kapseldurchbruchs in Lymphknotenmetastasen ausgewertet. Bei 16 Patienten wurde keine LAD durchgeführt oder es gab keine Angabe zur Fernmetastasierung.

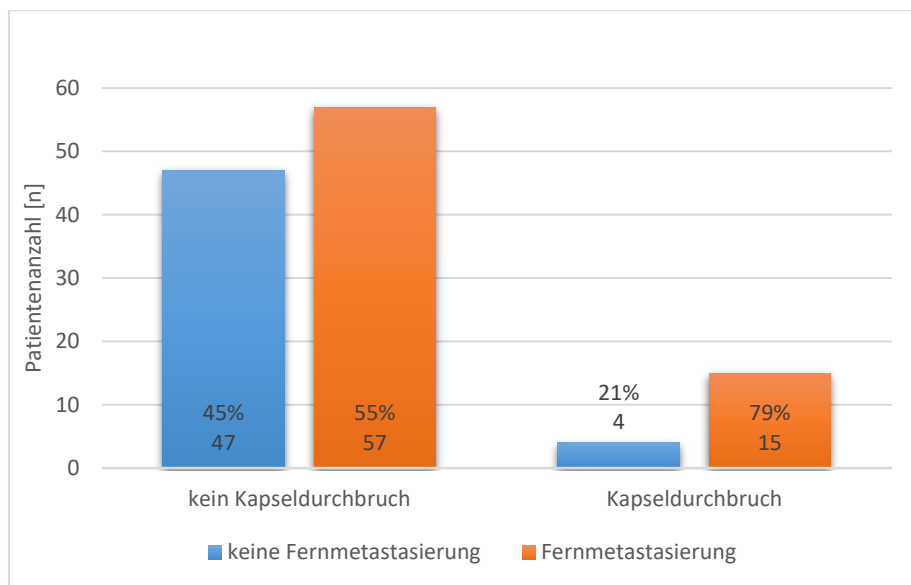


Abbildung 26: Abhängigkeit der Fernmetastasierung von dem Vorhandensein eines Kapseldurchbruchs in Lymphknotenmetastasen

15 der 19 Patienten mit Kapseldurchbruch entwickelten Fernmetastasen, dies entspricht 79 %. 4 Personen (21 %) mit Kapseldurchbruch zeigten bis Auswertungsende keine Fernmetastasen. Patienten ohne Kapseldurchbruch in den entnommenen befallenen Lymphknoten bildeten in 45 % der Fälle (n=47) keine Fernmetastasen, in 55 % (n=57) entwickelten sich Fernmetastasen.

#### 4.6.5. Lokalisation der Fernmetastasen

Im Folgenden wurden die Fernmetastasen nach ihrer Lokalisation ausgewertet. Unter andere Lokalisationen fallen nicht-regionäre Lymphknotenmetastasen, Pleura- und Peritonealkarzinose, Infiltration von Mediastinum, Thoraxwand, Metastasen der Nebenniere, der Niere und des Darmes.

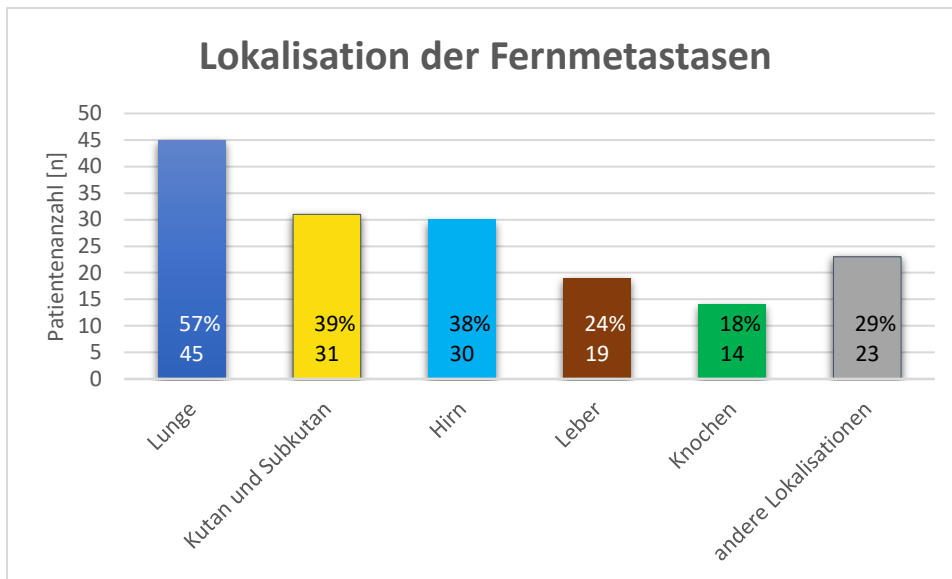


Abbildung 27: Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Lokalisation der Fernmetastasen

Lungenmetastasen kamen im Patientenkollektiv mit 57 % (n=45) am häufigsten vor. Danach folgten mit 39 % (n=31) Kutan- und Subkutanmetastasen sowie Hirnmetastasen, welche sich bei 30 Patienten (38 %) im Erkrankungsverlauf bildeten. Es schließen sich als Lokalisation Leber und Knochen mit 24 und 18 % an. Andere als eben genannte Lokalisationen fanden sich bei 29 % der Patienten (n=23).

#### 4.6.6. Fernmetastasierung in Bezug zum Geschlecht

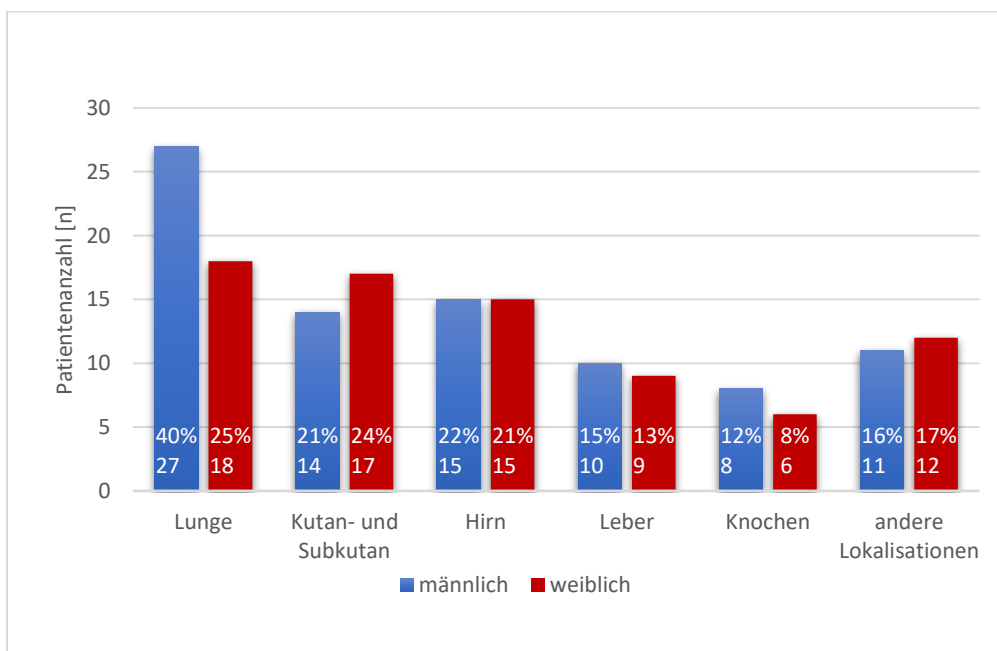


Abbildung 28: Differenzierung der Fernmetastasenlokalisierung nach Geschlecht

Die Häufigkeit der Fernmetastasenlokalisierung war bei Betrachtung des Geschlechtes weitestgehend vergleichbar (Hirn-, Leber- und Knochenmetastasen und andere

Lokalisationen). Auffallend ist die Lokalisation der Lunge. 40 % der Männer unseres Kollektivs (n=27 von 68) entwickelten Lungenmetastasen. Dies ist ein deutlich höherer Anteil als bei Frauen mit 25 % (n=18 von 71). Bei Frauen sind Lungen-, Kutan-, Subkutan- und Hirnmetastasen verhältnismäßig ähnlich vertreten (25, 24 und 21 %). Annähernd gleich treten bei Männern und Frauen Leber- und Hirnmetastasen auf (n=10 bzw. 9 und n=14 bzw. 17). Weniger häufig sind bei beiden Geschlechtern ossäre Metastasen (Männer: 12 %; Frauen: 8 %).

## 5. Diskussion

Das maligne Melanom ist eine Erkrankung, die in Europa, aber auch weltweit steigende Inzidenzen zeigt<sup>16,50</sup>. Epidemiologische Analysen zeigen, dass bei Vorliegen einer lymphogenen Metastasierung das Überleben signifikant verringert ist. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit das klinische Stadium III, welches sich durch eine lymphogene Metastasierung auszeichnet, in Bezug zu unterschiedlichen Parametern untersucht und charakterisiert. Es sollten dabei mögliche Risikofaktoren für eine lymphogene Metastasierung identifiziert und verifiziert werden.

Es wurden insgesamt 139 Patienten mit malignem Melanom, die sich zwischen 1/2011 und 3/2015 bei Erstdiagnose oder im Verlauf im klinischen Stadium III befanden und im Hauttumorzentrum der Uniklinik Köln behandelt wurden, ausgewertet. Aufgrund der zum Großteil vollständig vorhandenen Daten kann ein guter Vergleich zu publizierten Daten gezogen werden. Für einzelne Fragestellungen lagen zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht alle Informationen vor. Abweichungen wurden, sofern vorhanden, angegeben.

### *Stadium bei Erstdiagnose*

Der überwiegende Teil der Patienten wird bei Betrachtung der Gesamtzahl aller diagnostizierten malignen Melanomen (Stadium I-IV) im Stadium I oder II entdeckt. Nur ein kleiner Teil zeigt bereits bei der Erstdiagnose der Tumorerkrankung eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung<sup>51</sup>. Die hier untersuchte Charakterisierung der Patienten ergab, dass sich bereits bei Erstdiagnose über zwei Drittel der hier untersuchten Stadium III-Patientenkollektivs (n=99) im klinischen Stadium III befanden. Die restlichen 28,1 % (n=39) wurden im Stadium I (n=19) oder II (n=20) erstdiagnostiziert. 40 der hier untersuchten 139 Patienten fielen durch Makrometastasen oder Satelliten- und/oder in-Transit-Metastasen auf, die zur Diagnosestellung malignes Melanom führten. Konstadoulakis et al. führten 2002 eine retrospektive Studie durch, um ebenfalls prognostische Faktoren für die Entwicklung einer lymphogenen Metastasierung zu ermitteln. Es wurden 116 Patienten im klinischen Stadium III sowie 57 Patienten im klinischen Stadium I und II mit im Verlauf aufgetretener lymphogener Metastasierung untersucht. Ähnlich zu unserem Ergebnis wurde ca. 1/3 (~33%) der untersuchten Patienten im klinischen Stadium III als Stadium I oder II erstdiagnostiziert<sup>52</sup>.

Patienten mit Erstdiagnose im Stadium I oder II gingen im Kölner Kollektiv im Median nach 3,0 Jahren (Stadium I) und nach 1,2 Jahren (Stadium II) in das klinische Stadium III über. Da sich Stadium II durch eine höhere Eindringtiefe des Primärtumors definiert, sind unsere Ergebnisse deckungsgleich zu anderen Publikationen, die ebenfalls eine höhere Eindringtiefe als Risikofaktor für eine frühzeitige Metastasierung identifizierten<sup>53-56</sup>. Es wurde hingegen erwartet, dass sich ein höherer Anteil dieses Patientenkollektivs bei Erstdiagnose der

Tumorerkrankung im Stadium II als im Stadium I befand, was sich in unserer Analyse nicht bestätigt. Aufgrund der geringen Fallzahlen müsste dies an einer größeren Anzahl an Patienten überprüft werden.

### *Stadienverteilung nach Eintritt in das klinische Stadium III*

Die Einteilung der Patienten in die Untergruppen IIIA/B/C erfolgte nach der 7. Ausgabe der AJCC. Die Mehrheit der Patienten befand sich nach Eintritt in Stadium III im klinischen Stadium IIIB oder IIIC. Danish et al. untersuchten in ihrer Studie die Auswirkung einer Radiatio auf das Gesamtüberleben von Patienten im klinischen Stadium III. Sie konnten keine Verlängerung des Gesamtüberlebens mit gegenüber keiner adjuvanten Radiatio feststellen. Sie verzeichneten in ihrem Kollektiv den höchsten Anteil an diagnostizierten Patienten im Stadium IIIA, gefolgt von Stadium IIIB und IIIC <sup>57</sup>. Andere Publikationen mit insgesamt über 1000 Patienten hingegen konnten eine zu unserer Beobachtung ähnliche Verteilung feststellen. Auch hier ist Stadium IIIB am häufigsten vertreten, gefolgt von Stadium IIIA und IIIC <sup>54,58</sup>. Wir konnten keine Unterschiede im Hinblick auf das Geschlecht feststellen.

Der Anteil an Patienten mit unbekanntem Primärtumor betrug ca. 6,5 %. Ein großer systematischer Review von Kamposioras et al., der sich mit Patienten mit unbekanntem Primärtumor beschäftigt, zeigte unter Einbeziehung von mehr als 130.000 Patienten mit malignem Melanom einen Anteil der Patienten mit unbekanntem Primärtumor von 3,2 % <sup>59</sup>. Unter Berücksichtigung, dass in dieser Auswertung nur Patienten im klinischen Stadium III eingeschlossen wurden, kann das Ergebnis von Cormier et al. herangezogen werden. Hier wurden ebenfalls ausschließlich Patienten im klinischen Stadium III ausgewertet, Patienten mit unbekanntem Primärtumor wurden mit 8,8 % berechnet <sup>60</sup>.

### *Geschlechts- und Altersverteilung*

Frauen waren in dem hier untersuchten Patientenkollektiv mit 51,1 % (n=71) ähnlich häufig vertreten wie Männer mit 48,9 % (n=68). Dies spiegelt sich nicht in den Zahlen anderer Studien wider. Sowohl bei Betrachtung aller Melanomerkrankungen <sup>55,61</sup> als auch ausschließlich Stadium III-Patienten sind die angegebenen Inzidenzen bei Männern höher als bei Frauen und liegen für Männer bei ~ 60 % <sup>58,62,63</sup>.

Das maligne Melanom wird als eine Tumorentität beschrieben, die gehäuft in höherem Alter auftritt <sup>64</sup>. Dies kann mit einem medianen Alter von 59,0 Jahren bei Erstdiagnose (ED) der 139 ausgewerteten Patienten bestätigt werden. Das 50. Lebensjahr wurde von 100 der 139 Patienten bei Erstdiagnose erreicht oder überschritten. Dies ist ein prozentualer Anteil von 71,9 %. Der Schwerpunkt liegt wie bei anderen Studien in der zweiten Lebenshälfte <sup>54,61,65-67</sup>. Differenziert nach Geschlecht, fand sich bei Männern bei Erstdiagnose das Alter von 60,5

Jahren und bei Frauen ein Wert von 59,0 Jahren. Die Angabe des Robert-Koch-Instituts mit Inzidenzzahlen aus Deutschland aus dem Jahr 2014, dass Frauen in niedrigerem Alter erkranken bzw. entdeckt werden, können demnach bestätigt werden, auch wenn der Abstand geringer ist als in der Literatur angegeben (67 Jahre bei Männern und 59 Jahre bei Frauen). Als Grund dafür kann genannt werden, dass sich die Angaben des Robert-Koch-Instituts auf das mittlere Erkrankungsalter aller Melanompatienten und nicht nur auf Patienten im klinischen Stadium III, wie in dieser Auswertung, beziehen <sup>14</sup>. Der jüngste Patient war bei Erstdiagnose 23 Jahre und der älteste Patient 86 Jahre alt. Auch der stetige Anstieg an Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter kann durch unsere Daten untermauert werden. Die höchsten Raten an Neuerkrankungen wurden vom 50-60. und 70.-80. Lebensjahr verzeichnet. Eine Abweichung zeigt sich bei der Abnahme der Inzidenz ab dem 80. Lebensjahr. Es konnten im Gegensatz zu einer Auswertung von Rastrelli et al. keine geschlechtsspezifischen Unterschiede festgestellt werden. Rastrelli et al. untersuchten in ihrer Studie unter anderem die Epidemiologie des malignen Melanoms in Italien und gaben an, dass bis zum 40. Lebensjahr häufiger Frauen und in höherem Lebensalter häufiger Männer als Frauen diagnostiziert werden <sup>68</sup>.

Es kann zusätzlich festgehalten werden, dass mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit ein höheres Stadium IIIB oder IIIC zu erreichen, nahezu linear zunimmt. Für das Stadium IIIA mit niedrigerer Tumorlast in den Lymphknoten trifft dieser Trend nicht zu. Es sind sowohl Patienten in niedrigerem als auch in höherem Alter betroffen.

### *3-Jahres-Überlebensrate IIIA/B/C/PTU*

Insgesamt gesehen hat das maligne Melanom eine hohe 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von über 90 %. Für Frauen liegt diese laut Robert-Koch-Institut bei 94 % und für Männer bei 91 % <sup>14</sup>. Diese sinkt nach Beginn einer lymphogenen Metastasierung abhängig von der Tumorlast im lymphatischen System drastisch auf bis zu 40 % <sup>26</sup>.

In unserem Patientenkollektiv lag die 3-Jahres-Überlebensrate im Stadium IIIA und IIIB nach Eintritt in das klinische Stadium III bei 62 bzw. 61 %. Dieser geringe Unterschied wurde nicht erwartet, da Patienten mit nicht-ulzeriertem Primärtumor und einer Mikrometastasierung (Stadium IIIA) ein besseres Überleben als Patienten im Stadium IIIB zeigen sollten. In anderen Publikationen hat das Stadium IIIA die höchste 5-Jahres-Überlebensrate mit ~70-80 %. Unsere Ergebnisse liegen deutlich unter diesen Werten. Für Stadium IIIB werden von Autoren 5-Jahres-Überlebensraten von ~50-60 % angegeben. Diese Angaben bewegen sich im Rahmen unserer ermittelten 3-Jahres-Überlebensrate. Mit großem Abstand folgte das mit der schlechtesten Prognose verhaftete Stadium IIIC mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 49%. Patienten mit PTU lagen mit einem Wert von 56 % dazwischen. Externe Daten geben 5-

Jahres-Überlebensraten zwischen ~30-40 % für das Stadium IIIC an <sup>26,57</sup>. Um einen genaueren Vergleich ziehen zu können, sollten weitere 2 Jahre in das Follow-Up einbezogen werden, um die häufiger ermittelte 5-Jahres-Überlebensrate zu kennen.

### *SLND*

Die Auswertung der Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen wurde bei 139 Patienten durchgeführt. Nach Einteilung in Mikro- und Makrometastasierung ergab sich folgende Verteilung: 59 Patienten zeigten bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung eine Mikrometastasierung im SLN. Weitere 5 Patienten wurden aufgrund einer klinisch fraglichen Lymphknotenmetastase einer SLND unterzogen, die positiv ausfiel und deshalb im Folgenden zu den Patienten mit Makrometastasen gezählt. 9 Patienten wurden anhand einer Makrometastase bei PTU diagnostiziert. Die restlichen 71 Patienten wurden primär oder im Verlauf aufgrund einer Makrometastasierung im Stadium III klassifiziert. In einer großen Studie von Balch et al. wurden über 2300 Patienten im klinischen Stadium III eingeschlossen. Es konnte ein wesentlich höherer Anteil an Patienten mit Mikrometastasen von 81 % ermittelt werden. Bei diesem Patientenkollektiv wurde eventuell häufiger eine SLND durchgeführt, die insgesamt zu über 90 % der detektierten Mikrometastasen führte <sup>69</sup>. Die SLND gilt mittlerweile als Standardprozedur und wurde erstmals beim malignen Melanom 1992 von Morton beschrieben <sup>70</sup>. 15 Patienten mit negativer SLND wurden im Verlauf progredient und entwickelten makroskopische Lymphknotenmetastasen. Das Fehlen der SLND bei einem Teil unseres Patientenkollektivs kann auf unterschiedliche Gründe zurückgeführt werden. Bei einigen Patienten konnte kein SLN prä- oder intraoperativ dargestellt werden oder die SLND wurde seitens des Patienten nicht gewünscht. Weiterhin gab es Patienten, deren Alter bzw. Gesundheitszustand gegen eine Entfernung des SLNs sprach.

Es gilt weiterhin als gesichert, dass je höher die Tumorlast im SLN ist, die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung in non-SLNs steigt. In diesem Kollektiv waren die im SLN gefundenen Metastasen bei 42 der 70 Patienten dokumentiert und im Durchschnitt 3,9 mm groß. Namikawa et al. zeigten 2019 in ihrer Studie mit 336 SLN-positiven Patienten, dass der mediane maximale Metastasendurchmesser bei Patienten, die sich nach einer positiven SLND einer komplettierenden LAD unterzogen und keine weiteren Lymphknotenmetastasen aufwiesen, bei 1,0 mm und bei Patienten mit weiteren Lymphknotenmetastasen bei 6,5 mm lag <sup>71</sup>. Gershenwald et al. untersuchten 2008 343 Patienten mit positivem SLN auf zusätzliche Lymphknotenmetastasen, um Faktoren für eine lymphogene Metastasierung außerhalb des SLN zu identifizieren. Die durchschnittliche Tumorlast im Sentinel-Lymphknoten lag bei 3,14 mm und liegt um ca. ein Fünftel niedriger als der in dieser Analyse ermittelte Wert. Neben der Tumorlast im SLN konnten die Anzahl der entfernten SLNs (1-3), die Tumordicke des Primärtumors über 2 mm, Alter über 50 Jahre und ein hohes Clark Level, nicht aber die

Ulzeration des Primärtumors und die Anzahl der positiven SLNs als Vorhersagewert für positive non-SLNs ermittelt werden <sup>72</sup>. Dennoch muss die ermittelte durchschnittliche Tumorlast von 3,9 mm im Kontext zu den nicht vorhandenen Daten der 28 Patienten mit ebenfalls positivem SLN gesehen werden. Die Gründe für das Fehlen der Angabe in den histologischen Berichten war aus der elektronischen Patientenakte nicht ersichtlich, ist aber wahrscheinlich dadurch begründet, dass die Vorgaben zur Dokumentation der Metastasengröße erst zu einem späteren Zeitpunkt obligat wurde.

### *LAD*

Eine komplettierende regionäre Lymphknotendisektion wird empfohlen, wenn mindestens eine Lymphknotenmetastase vorliegt. Neuere Studien zeigen, dass diese erst ab einer (Mikro)-Metastasengröße von  $\geq 1$  mm einen Überlebensvorteil der Interventions- gegenüber der Observationsgruppe erbrachte <sup>36,37</sup>. Unsere Kohorte beinhaltete 10 Patienten mit einer Tumorlast im SLN von  $\leq 1$  mm. In den 8 Fällen, in denen eine anschließende LAD durchgeführt wurde, konnten keine weiteren Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. Aufgrund der geringen Fallzahl ist die Aussagekraft des Ergebnisses begrenzt. Das Ergebnis kann dennoch als Bestätigung für die Forderung nach Zurückhaltung einer LAD bei geringer Tumorlast im SLN angesehen werden und sollte in zukünftigen Untersuchungen weiter ausgewertet werden.

Insgesamt wurde bei 90,6 % (n=126) der hier untersuchten Patienten zu Beginn oder im Verlauf der Erkrankung eine LAD durchgeführt. 51 Patienten wurden aufgrund eines positiven SLNs einer LAD unterzogen. Darunter auch 8 der 10 Patienten mit einer Tumorlast im SLN von  $\leq 1$  mm. Nur 9 Patienten (17,6 %) zeigten weitere Lymphknotenmetastasen. Dieser Wert ist ähnlich zu Ergebnissen anderer Publikationen, die Raten von ~10-20 % angeben <sup>38,55,72,73</sup>.

Bei 21 der 126 Patienten (16,7 %) wurde aufgrund eines PTU oder klinisch auffälligen Lymphknoten(s) bereits bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung eine LAD ohne vorhergehende SLND durchgeführt. 8 der 9 Patienten erhielten eine komplettierende LAD. Bei 5 der 8 Patienten mit PTU wurden weitere Lymphknotenmetastasen entdeckt. In den restlichen 13 Fällen mit klinisch detektierbaren Metastasen konnten in 100 % weitere Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. Bei 54 Patienten waren im Verlauf der Nachsorge Lymphknoten klinisch palpabel oder sonographisch detektiert worden, weshalb sie einer LAD unterzogen wurden. Diese war in 85,1 % positiv (n=46).

Neben dem Ausmaß und der Art der Metastasierung ist ein weiterer Risikofaktor für die Progression der lymphogenen Metastasierung das Vorhandensein eines Kapseldurchbruchs. Dieser wurde in verschiedenen Studien als einflussreicher Faktor auf das rezidivfreie Überleben ermittelt <sup>74,75</sup>. Bei 15 % der Patienten mit durchgeführter LAD wurde ein Kapseldurchbruch in mindestens einem Lymphknoten gefunden. In unserer Auswertung



zeigten Frauen (11/52) etwas häufiger einen Kapseldurchbruch als Männer (8/55). Bei Crookes et al. waren Männer und Frauen ähnlich häufig betroffen. Auffällig war, dass in dieser Studie Patienten mit Kapseldurchbruch in 15 % der Fälle primär hämatogen metastasierten. Bei Patienten ohne Kapseldurchbruch lag die Rate bei 9 %. <sup>76</sup>. Das Vorhandensein eines Kapseldurchbruchs konnte von uns unabhängig von der Reihenfolge von lymphogener und hämatogener Metastasierung ebenfalls als Risikofaktor für die Entstehung von Fernmetastasen identifiziert werden. Patienten mit Kapseldurchbruch entwickelten in 79 % der Fälle Fernmetastasen, Patienten ohne Kapseldurchbruch lediglich in 55 %.

#### *N-Klassifikation*

Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor ist die Anzahl an identifizierten Lymphknotenmetastasen <sup>63</sup>. Es ist bekannt, dass das Outcome schlechter ausfällt, sobald das lymphatische System einen metastatischen Befall zeigt und sich die Prognose mit zunehmender Zahl an Lymphknotenmetastasen verschlechtert <sup>66,67</sup>.

Der Großteil der Patienten zeigte bis Auswertungsende nur eine Lymphknotenmetastase (N1: 41 %). 34 % konnten dem N2-Status zugeordnet werden mit 2 oder 3 Lymphknotenmetastasen und lediglich ein Viertel entwickelte 4 oder mehr Lymphknotenmetastasen (N3). Berger et al. publizierten 2012 eine retrospektive Auswertung mit 168 Patienten im Stadium III und kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Mehrheit der Patienten (45 %) nur einen befallenen Lymphknoten aufwies <sup>66</sup>. Weitere Publikationen kamen zu ähnlichen Ergebnissen <sup>54,62,63,67</sup>. Frauen zeigten nach Joose et al. entgegen unserem Ergebnis häufiger nur einen befallenen Lymphknoten (N1) und Männer häufiger 4 oder mehr Lymphknotenmetastasen (N3) <sup>62</sup>.

Darüber hinaus lag in der vorliegenden Arbeit ein weiterer Fokus auf der Auswertung der Primärtumordaten von Patienten im klinischen Stadium III, um eventuelle Häufungen bestimmter Merkmale zu ermitteln. Die Primärtumordaten lagen bei 130 der 139 Patienten vor. Bei 9 Patienten wurde die Diagnose anhand einer Makrometastase ohne bekannten Primärtumor gestellt.

#### *Tumordicke nach Breslow*

Die Auswertung der Tumoreindringtiefen von 126 vorliegenden Primärtumordaten ergab, dass das Auftreten von Lymphknotenmetastasen mit Zunahme der Eindringtiefe steigt (T1: 9 %; T2: 21 %; T3: 44 %; T4: 26 %). Dass die Eindringtiefe einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung von Lymphknotenmetastasen darstellt, wurde bereits in zahlreichen Arbeiten vielfach untersucht <sup>54,56</sup> und ist neben dem Ulzerationsstatus eines der wichtigsten Kriterien bei der Stadieneinteilung nach der AJCC-Klassifikation. Aufgrund der gesammelten Daten kann bestätigt werden, dass T3-Tumore (2-4 mm) und T4-Tumore (>4 mm) einen Risikofaktor

für eine Progression der Tumorerkrankung darstellen, da diese in unserem Kollektiv bei über zwei Drittel der Patienten vorlagen. Patienten im Stadium III mit T3-Tumoren kamen wie auch in anderen Untersuchungen am häufigsten vor <sup>54,56,64,66</sup>. Andere Publikationen zeigen leichte Abweichungen in den prozentualen Häufigkeiten der T-Stadien, jedoch sind äquivalent zu unserer Auswertung T3- und T4-Tumore bei Patienten im klinischen Stadium III am häufigsten <sup>62,77</sup>. Bei Männern lagen deutlich häufiger T3- oder T4-Tumore vor als bei Frauen (78 % vs. 63 %). Unsere Ergebnisse legen zusätzlich nahe, dass auch das Risiko für eine hämatogene Metastasierung mit Zunahme der Tumoreindringtiefe linear ansteigt. Während Patienten mit T1-Tumoren in 45 % eine Fernmetastasierung entwickelten, lag der Wert bei T4-Tumoren bereits bei 67 %.

#### *Subtyp des Primärtumors*

In der Literatur wird das SSM, bezogen auf alle Melanomerkrankungen, als häufigster Subtyp genannt. Das NMM schließt sich als zweithäufigster Subtyp an <sup>78</sup>. Für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen konnte in unserer Auswertung mit Patienten im Stadium III das NMM (40 %) als Risikofaktor identifiziert werden. Es folgt das SSM mit 31 %. Messaris et al. und Konstadoulakis et al. werteten ein ähnliches Patientenkollektiv aus und verzeichneten ebenfalls das NMM mit 49 bzw. 49,1 % am häufigsten <sup>52,63</sup>. White et al. hingegen fanden bei ihrer Auswertung von Stadium-III-Patienten bei über der Hälfte der Patienten das SSM und nur in ca. einem Viertel der Fälle das NMM <sup>56</sup>. Dennoch scheint in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen das NMM im Stadium II und III und das SSM im Stadium I zu überwiegen <sup>18,19,67</sup>. Dies kann auf das Wachstumsverhalten der Subtypen zurückgeführt werden. Das SSM weist ein eher horizontales und das NMM ein vertikales Wachstum auf, welches zu einer höheren Eindringtiefe führen kann. Besonders bei Frauen nimmt das NMM in unserem Kollektiv eine vorherrschende Rolle ein (44 %). Bei Männern sind NMM und SSM gleichermaßen vertreten (jeweils 36 %).

Eine weitere Auffälligkeit war, dass der seltene Subtyp spitzoides malignes Melanom in allen Fällen vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurde. Dies deckt sich mit externen Daten, wonach das selten vorkommende spitzoide maligne Melanom gehäuft im Kindes- bis jungen Erwachsenenalter auftritt <sup>79</sup>.

#### *Lokalisation des Primärtumors*

Die häufigsten Lokalisationen bei Patienten im klinischen Stadium III waren in diesem Kollektiv der Rumpf (48 %) und die untere Extremität (41 %). Damit bestätigen unsere Daten andere Studien, welche für den Rumpf Häufigkeiten zwischen 42 und 50 % angeben. Die untere Extremität wird überwiegend am zweithäufigsten genannt, es ergaben sich aber abweichend zu unseren Daten niedrigere prozentuale Anteile zwischen 21 und 32 % <sup>52,56,62-65</sup>. Der

Primärtumor wurde bei Männern mit Abstand am häufigsten am Rumpf diagnostiziert, bei Frauen war die häufigste Lokalisation die untere Extremität, gefolgt vom Rumpf. Obere Extremität und Kopf/Hals-Bereich waren deutlich seltener vertreten (10 und 1 %). Auch diese Verteilung deckt sich mit vorbekannten Vergleichsdaten aus Europa <sup>62,80</sup>.

### *Ulzeration*

Wir konnten in unserem Kollektiv in 44 % der Fälle eine Ulzeration des Primärtumors feststellen. Die Ulzeration des Primärtumors stellt bekanntermaßen einen wichtigen Risikofaktor für die lymphogene Metastasierung dar. Eine große US-amerikanische Auswertung von Balch et al. mit über 17.000 Patienten aus dem Jahr 2001 ergab, dass zusätzlich zur Tumoreindringtiefe auch das Vorhandensein einer Ulzeration des Primärtumors einen großen Einfluss auf das Überleben und die Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen Metastasierung besitzt <sup>81</sup>. Seit 2002 ist der Ulzerationsstatus als unabhängiger prognostischer Faktor Teil der AJCC-Klassifikation. Für die Stadien I und II konnte eine Studie aus Australien mit 4661 Patienten einen Anteil an ulzerierten Primärtumoren von 11,2 % feststellen <sup>82</sup>. Bei Patienten im klinischen Stadium III wird deutlich häufiger eine Ulzeration erfasst. Der Anteil an ulzerierten Primärtumoren bei Stadium-III-Patienten wird in anderen Publikationen mit 32-67 % angegeben <sup>52,55,56,65,67,83,84</sup>. Männer wiesen in diesem Kollektiv mit 52 % in über der Hälfte der Fälle eine Ulzeration des Primärtumors auf, bei Frauen waren es hingegen nur 36 %. Andere Untersuchungen mit höherer Patientenzahl entdeckten zwar ebenfalls eine geringfügig höhere Häufigkeit bei Männern, es konnte aber kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Geschlechts und der Ulzerationsrate festgestellt werden <sup>62,65</sup>.

### *Mutationsstatus*

In den letzten Jahren sind gezielte Therapien bei Vorliegen bestimmter Mutationen in den Fokus gerückt. Ein wichtiger Ansatzpunkt sind Mutationen im BRAF-Gen. Weitere Mutationsorte sind jene im NRAS- und c-KIT-Gen. Im Falle einer häufig vorkommenden BRAF-Mutation kann eine Mono- oder Kombinationstherapie mit BRAF-/MEK-Inhibitoren in Betracht gezogen werden. Wir konnten bei 40 % (n=53) der Patienten eine BRAF-Mutation feststellen. Eine NRAS-Mutation lag bei 24 % (n=32) und bei 5 Patienten (3 mit c-KIT- und 2 mit Doppelmutation) wurde eine c-KIT-Mutation erfasst (~3,8 %).

Die Häufigkeit einer BRAF-Mutation wurde in einem systematischen Review aus dem Jahr 2019 mit Patienten aus allen Stadien mit ~38,5 % angegeben, wobei die Variabilität von 3-71 % reichte. Für das NRAS-Gen wurden Mutationsraten von ~16,4 % (5-39 %) und für das c-KIT-Gen ~10 % (4-24 %) ermittelt <sup>13</sup>. Barbour et. al untersuchten 2014 ausschließlich Patienten im klinischen Stadium IIIB und IIIC mit einer mit unserer vergleichbaren Patientenzahl und wiesen unserem Ergebnis ähnliche Mutationsraten auf (BRAF: 46 %, 58

NRAS: 21% und c-KIT: 2 %). Eine Mutation im BRAF-Gen kam dort bei Frauen in 52 % und bei Männern bei ~42 % vor<sup>85</sup>. Wir konnten hingegen keinen deutlichen Unterschied feststellen (Männer: 39 % und Frauen: 41 %). Eine Studie von Heppt et. al aus Deutschland mit 217 Patienten mit primärem kutanem Melanom konnte ebenfalls keinen Unterschied feststellen (Männer 50,6 % und Frauen 49,4 %). NRAS-Mutationen wurden häufiger bei Männern (28,2 %) als bei Frauen (22 %) erfasst. Dies sind annähernd gleiche Werte, wie wir sie in unserem Kollektiv fanden (Männer: 27 %, Frauen: 21 %).

Zusätzlich konnte ermittelt werden, dass Patienten, die sich bereits bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung im Stadium III befanden, häufig eine BRAF-Mutation oder den Wildtyp aufwiesen. Eine Mutation im NRAS-Gen führte bei Erstdiagnose im Stadium I oder II relativ gesehen später zu einer lymphogenen Metastasierung (16/32) als bei jenen Patienten mit BRAF-Mutation (14/53). Auffällig war, dass eine Mutation im NRAS-Gen keine Tendenz zu einer ausgedehnten lymphogenen Metastasierung zeigte und auch eine Fernmetastasierung verhältnismäßig weniger häufig war als bei Patienten mit Wildtyp oder BRAF-Mutation. Eine Mutation im BRAF-Gen hingegen konnte als Risikofaktor für eine starke lymphogene Metastasierung ermittelt werden. Dies wird bei Betrachtung des Verhältnisses von Patienten mit BRAF-Mutation zu Patienten mit NRAS-Mutation deutlich. Patienten mit BRAF-Mutation zeigten ein 6fach höheres Risiko zur ausgedehnten lymphogenen Metastasierung mit mindestens 4 metastatisch befallenen Lymphknoten. Eine Doppel- oder c-KIT-Mutation führte in 100 % zur Entwicklung von Fernmetastasen. Aufgrund der geringen Patientenzahl mit c-KIT- bzw. Doppelmutation können sie nur als Hinweis auf ein schlechteres Outcome gewertet werden und bedürfen weiterer Untersuchungen mit höherer Patientenzahl.

Dennoch spiegeln sich die Ergebnisse auch in den Überlebensraten wider, wonach eine c-KIT-Mutation ein 3-Jahres-Überleben von nur 40 % zeigt. Trotz einer für Patienten mit NRAS-Mutation ermittelten späteren Tendenz zur lymphogener Metastasierung zeigten diese Patienten ein schlechteres Outcome als Patienten mit einer BRAF-Mutation (63% gegenüber 73 % bei Patienten mit BRAF-Mutation). Der WT lag mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 70 % dazwischen. Wie unter anderem Heppt et al. (2017) in ihrer Studie darlegen, kann das bessere Überleben von Patienten mit BRAF-Mutation auf die immer häufigere Verwendung von Kombinationstherapien mit BRAF-/MEK-Inhibitoren zurückzuführen sein<sup>86,87</sup>.

### *Behandlung im Stadium III*

Die Therapie des metastasierten malignen Melanoms unterlag in den letzten 10 Jahren einer stetigen Entwicklung durch Einführung neuer Medikamente. Bis 2011 war Interferon  $\alpha$  die einzige zugelassene Therapie, die zu einer Lebensverlängerung führte. Im Juli 2011 wurde Ipilimumab in Deutschland zur Behandlung des fortgeschrittenen malignen Melanoms

zugelassen. Mittlerweile sind weitere Therapieoptionen hinzugekommen. In unserem Kollektiv wurden 34 Patienten mit LD- oder HD-IFN- $\alpha$  und 9 Patienten mit dem Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab behandelt. Eine Behandlung mit Interferon  $\alpha$  konnte in dieser Auswertung ein höheres 3-Jahres-Überleben von 67-68 % (LD- und HD-IFN- $\alpha$ ) erreichen als eine Behandlung mit Ipilimumab. Es zeigte sich ein Überleben von 56 % nach 3 Jahren. Ohne adjuvante Therapie im Stadium III lag das 3-Jahres-Überleben mit 50 % am niedrigsten. Aufgrund der geringen Patientenzahl ist die Aussagekraft dieser Beobachtung begrenzt. Die Ergebnisse sollten zusätzlich dahingehend zurückhaltend betrachtet werden, da ein Teil der Patienten nach Eintritt in Stadium IV mit neuen Medikamenten behandelt wurde und eine auf ein einziges Medikament bezogene Auswertung der Überlebensraten nicht möglich war. Sowohl für Interferon  $\alpha$  als auch Ipilimumab konnte aber in Studien übereinstimmend ein verbessertes Überleben gegenüber Placebo bzw. Observation bei resezierten Stadium III-Patienten gezeigt werden <sup>88,89</sup>. Eine Phase III-Studie aus dem Jahr 2019 untersuchte unter anderem das Gesamtüberleben von Patienten, die mit HD-IFN- $\alpha$  oder Ipilimumab mit 3 mg/kg Körpergewicht behandelt wurden. Das Gesamtüberleben war bei Ipilimumab signifikant höher als mit HD-IFN- $\alpha$  <sup>90</sup>. Die Therapie mit Interferon wird mittlerweile zugunsten der neuen Therapien mit Checkpoint- und BRAF-/MEK-Inhibitoren nicht mehr empfohlen.

### *Fernmetastasierung*

In unserem Kollektiv entwickelte über die Hälfte der Patienten (58,5 %) im Verlauf des Auswertungszeitraums Fernmetastasen. Dieses Ergebnis passt zu Angaben anderer Zentren, wonach der Eintritt in Stadium IV bei ~60 % lag <sup>67,91</sup>. Eine Studie aus den Niederlanden untersuchte unter anderem Patienten, die sich bereits bei Erstdiagnose im klinischen Stadium III befanden und fanden bei 54 der 171 Stadium III-Patienten mit einem medianen Follow-Up von 5,4 Jahren in 32 % Fernmetastasen <sup>64</sup>.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,4 Jahren wurden die Fernmetastasen in dieser Auswertung 14,4 Monate nach Eintritt in das klinische Stadium III entdeckt. Bei Frauen traten sie deutlich später auf als bei Männern (20,4 bzw. 13 Monate). Bei Tas et al. wurden nach ~13 Monaten Fernmetastasen entdeckt <sup>67</sup>. Bei Mervic et al. lag der Zeitraum von Stadium III bis Eintritt in Stadium IV im Median bei 31 Monaten. Es wurde ebenfalls ein früherer Eintritt in Stadium IV bei Männern festgestellt (30 Monate gegenüber 32 Monate bei Frauen), dieser fiel aber weniger deutlich auf als in unserem Kollektiv <sup>91</sup>.

Das NMM wird als Subtyp mit einem erhöhten Risiko für eine Metastasierung gehandelt. Dennoch ist der Subtyp nicht Teil der Klassifikation nach AJCC <sup>92,93</sup>. Durch sein vertikales Wachstumsverhalten neigt das NMM zu Ulzerationen. In unserer Auswertung entwickelten Patienten mit einem NMM absolut gesehen am häufigsten Fernmetastasen (n=27). Anteilig

am jeweiligen Subtyp sind jedoch überraschenderweise das SSM (63 %) und das ALM (68 %) deutlich häufiger als das NMM (52 %) von einer Fernmetastasierung betroffen. Männer mit SSM entwickelten zudem häufig Fernmetastasen, bei Frauen war das NMM häufiger. Obere (10/13) und untere Extremität (34/54) als Lokalisation des Primärtumors konnten in dieser Auswertung als Risikofaktor für eine Fernmetastasierung ermittelt werden, während die Lokalisation des Primärtumors am Rumpf in nur 48 % mit einer Fernmetastasierung vergesellschaftet war (30/62).

Weiterhin können die Ergebnisse anderer Publikationen bestätigt werden, wonach die Lunge am häufigsten von Fernmetastasen betroffen ist. 45 unserer 79 Patienten mit Übertritt in Stadium IV entwickelten Fernmetastasen in der Lunge (57 %). Dennoch liegen die relativen Zahlen deutlich über denen anderer Studien, wonach die Lokalisation in der Lunge von anderen mit ~20-30 % angegeben wird. In unserem Kollektiv folgen Kutan- und Subkutanmetastasen (39 %), Hirn- (38 %), Leber- (24 %) und Knochenmetastasen (18 %). Die Angaben anderer Zentren liegen im Schnitt zwischen ~10-15 % und somit größtenteils deutlich unter den Werten des Kölner Kollektivs <sup>58,67</sup>. Joosse et al. untersuchten ihr Kollektiv auf Geschlechterunterschiede und fanden heraus, dass Männer häufiger als Frauen sowohl von einer lymphogenen als auch viszeralen Metastasierung betroffen waren. Dies können wir mit unseren Daten bestätigen. Es konnte dort jedoch kein relevanter Unterschied bei Fernmetastasen der Haut und der nicht-lokoregionären Lymphknoten ermittelt werden <sup>94</sup>. Im Kölner Kollektiv lag der Anteil an Frauen mit Kutan- und Subkutanmetastasen über dem der Männer (24 zu 21 %).

Romano et al. konnten überdies zeigen, dass die Lokalisation der Fernmetastasen zwischen den Stadien A/B/C variiert. In Stadium IIIA sind Lunge und Leber am häufigsten betroffen, in Stadium IIIB überwiegt nur die Lunge als Lokalisation und in Stadium IIIC gleichen sich die Häufigkeiten der verschiedenen Lokalisationen weiter an <sup>58</sup>.

Von 139 Patienten verstarben im Auswertungszeitraum insgesamt 48 Patienten. Dies entspricht in etwa einem Drittel unseres Patientenkollektivs und deckt sich mit Beobachtungen von Tas et al. <sup>67</sup>. 43 der 48 verstorbenen Patienten befanden sich zum Todeszeitpunkt im Stadium IV. Bei den verbleibenden 5 Patienten ist nicht bekannt, ob diese im Beobachtungszeitraum in Stadium IV übergangen.

Es zeigt, dass die Prognose trotz neuerer Therapien bei Vorliegen einer Fernmetastasierung weiterhin schlecht ist. Interessant wäre eine zukünftige Auswertung des rezidivfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens aller Patienten im Stadium III und IV, welche mit neueren Therapien behandelt und über mindestens 5 Jahre nachverfolgt werden können. Von Interesse wäre anschließend ein Vergleich der Stadien III und IV innerhalb des gleichen

geographischen Kollektivs, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Neben Checkpoint-Inhibitoren sind die Studienergebnisse zur Wirksamkeit von BRAF-/MEK-Inhibitoren sehr vielversprechend. Es zeigte sich ein verlängertes rezidivfreies Überleben gegenüber Placebo sowie ein niedrigeres Niveau an Nebenwirkungen <sup>4,95</sup>. Mit diesen Medikamenten stehen Patienten mit metastasiertem malignem Melanom aktuell mehr Therapiemöglichkeiten als je zuvor zur Verfügung.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; **372**: 30–39.
- 2 Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018; **378**: 1789–801.
- 3 Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; **377**: 1824–35.
- 4 Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017; **377**: 1813–23.
- 5 Krebs in Deutschland für 2017/2018. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 13. Auflage. Berlin 2021. Zuletzt geprüft am 13.02.2022.
- 6 Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997; **73**: 198–203.
- 7 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *European Journal of Cancer* 2005; **41**: 28–44.
- 8 Ransohoff KJ, Jaju PD, Jaju PD, et al. Familial skin cancer syndromes: Increased melanoma risk. *J Am Acad Dermatol* 2016; **74**: 423-34; quiz 435-6.
- 9 Goldstein AM, Tucker MA. Genetic epidemiology of cutaneous melanoma: a global perspective. *Arch Dermatol* 2001; **137**: 1493–96.
- 10 Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK, Gibson JJ, Cole BF, Ernstoff MS. Pigmentary characteristics and moles in relation to melanoma risk. *Int J Cancer* 2005; **116**: 144–49.
- 11 Herrmann R. Krebsursachen. In: Greten H, Rinninger F, Greten T, eds. Innere Medizin. Georg Thieme Verlag KG, 2010: 953. <https://doi.org/10.1055/b-002-35711>.
- 12 Horn F. Was hat der Zellzyklus mit Tumoren zu tun? In: Horn F, ed. Biochemie des Menschen. Georg Thieme Verlag, 2020: 334. <https://doi.org/10.1055/b000000082>.
- 13 Gutiérrez-Castañeda LD, Nova JA, Tovar-Parra JD. Frequency of mutations in BRAF, NRAS, and KIT in different populations and histological subtypes of melanoma: a systemic review. *Melanoma Res* 2019.
- 14 Krebs in Deutschland für 2013/2014. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 11. Auflage. Berlin 2017.
- 15 Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; **14**: 280–90.
- 16 Mackie RM, Hauschild A, Eggermont AMM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009; **20 Suppl 6**: vi1-7.
- 17 Australian Institute of Health and Welfare. Cancer data in Australia. Canberra, 2022.
- 18 Lattanzi M, Lee Y, Simpson D, et al. Primary Melanoma Histologic Subtype: Impact on Survival and Response to Therapy. *J Natl Cancer Inst* 2019; **111**: 180–88.



- 19 Xing Y, Chang GJ, Hu C-Y, et al. Conditional survival estimates improve over time for patients with advanced melanoma: results from a population-based analysis. *Cancer* 2010; **116**: 2234–41.
- 20 Roesch A, Berking C. Melanom. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, eds. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2018: 1869–85. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-49544-5\\_105](https://doi.org/10.1007/978-3-662-49544-5_105).
- 21 Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin* 1985; **35**: 130–51.
- 22 Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 2004; **292**: 2771–76.
- 23 Thomas L, Tranchand P, Berard F, Secchi T, Colin C, Moulin G. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology (Basel)* 1998; **197**: 11–17.
- 24 Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). AWMF Registernummer: 032/024OL 2019. Zuletzt geprüft am 13.02.2022.
- 25 Munsch C, Lauwers-Cances V, Lamant L, et al. Breslow thickness, clark index and ulceration are associated with sentinel lymph node metastasis in melanoma patients: a cohort analysis of 612 patients. *Dermatology (Basel)* 2014; **229**: 183–89.
- 26 Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 6199–206.
- 27 Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011; **103**: 129–42.
- 28 Dinnes J, Di Ferrante Ruffano L, Takwoingi Y, et al. Ultrasound, CT, MRI, or PET-CT for staging and re-staging of adults with cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **7**: CD012806.
- 29 Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, Jung EG, Schadendorf D. Primary staging and follow-up in melanoma patients--monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer* 2002; **87**: 151–57.
- 30 Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; **417**: 949–54.
- 31 Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95**: 1878–90.
- 32 Gong HZ, Zheng HY, Li J. The clinical significance of KIT mutations in melanoma: a meta-analysis. *Melanoma Res* 2018; **28**: 259–70.
- 33 Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ. Biopsy of the pigmented lesion--when and how. *J Am Acad Dermatol* 2008; **59**: 852–71.
- 34 Mariani G, Gipponi M, Moresco L, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in malignant cutaneous melanoma. *J Nucl Med* 2002; **43**: 811–27.
- 35 Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton-Bishop JA. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2002; **137**: 458–61.

- 36 Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2016; **17**: 757–67.
- 37 Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017; **376**: 2211–22.
- 38 van der Ploeg APT, van Akkooi ACJ, Rutkowski P, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 2206–14.
- 39 Satzger I, Meier A, Zapf A, Niebuhr M, Kapp A, Gutzmer R. Is there a therapeutic benefit of complete lymph node dissection in melanoma patients with low tumor burden in the sentinel node? *Melanoma Res* 2014; **24**: 454–61.
- 40 Agrawal S, Kane JM, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009; **115**: 5836–44.
- 41 Bibault J-E, Dewas S, Mirabel X, et al. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiat Oncol* 2011; **6**: 12.
- 42 Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 7–17.
- 43 Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1425–29.
- 44 Eggermont AMM, Suci S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *The Lancet* 2008; **372**: 117–26.
- 45 Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 2444–58.
- 46 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; **373**: 23–34.
- 47 Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; **372**: 2521–32.
- 48 Ellerhorst J, Strom E, Nardone E, McCutcheon I. Whole brain irradiation for patients with metastatic melanoma: A review of 87 cases. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics* 2001; **49**: 93–97.
- 49 Kirova YM, Chen J, Rabarjaona LI, Piedbois Y, Le Bourgeois JP. Radiotherapy as palliative treatment for metastatic melanoma. *Melanoma Res* 1999; **9**: 611–13.
- 50 Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2018; **92**: 108–18.
- 51 Schoffer O, Schüle S, Arand G, et al. Tumour stage distribution and survival of malignant melanoma in Germany 2002-2011. *BMC Cancer* 2016; **16**: 936.

- 52 Konstadoulakis MM, Messaris E, Zografos G, Ricaniadis N, Androulakis G, Karakousis C. Common prognostic factors for stage III melanoma patients and for stage I and II melanoma patients with recurrence to their regional lymph nodes. *Melanoma Res* 2002; **12**: 357–64.
- 53 Persa O-D, Knuever J, Mauch C. Risk factors for recurrence of malignant melanoma in patients with negative sentinel lymph node biopsy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; **17**: 951–54.
- 54 Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Prognostic and predictive value of AJCC-8 staging in the phase III EORTC1325/KEYNOTE-054 trial of pembrolizumab vs placebo in resected high-risk stage III melanoma. *Eur J Cancer* 2019; **116**: 148–57.
- 55 Kjerkegaard UK, Sjøgren P, Stolle LB. Metastatic melanoma (stage III) and lymph node dissection at a university hospital facility. *Eur J Plast Surg* 2017; **40**: 127–32.
- 56 White RR, Stanley WE, Johnson JL, Tyler DS, Seigler HF. Long-Term Survival in 2,505 Patients With Melanoma With Regional Lymph Node Metastasis. *Ann Surg* 2002; **235**: 879–87.
- 57 Danish HH, Patel KR, Switchenko JM, et al. The influence of postoperative lymph node radiation therapy on overall survival of patients with stage III melanoma, a National Cancer Database analysis. *Melanoma Res* 2016; **26**: 595–603.
- 58 Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 3042–47.
- 59 Kamposioras K, Pentheroudakis G, Pectasides D, Pavlidis N. Malignant melanoma of unknown primary site. To make the long story short. A systematic review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; **78**: 112–26.
- 60 Cormier JN, Xing Y, Feng L, et al. Metastatic melanoma to lymph nodes in patients with unknown primary sites. *Cancer* 2006; **106**: 2012–20.
- 61 Bowles TL, Xing Y, Hu C-Y, et al. Conditional survival estimates improve over 5 years for melanoma survivors with node-positive disease. *Ann Surg Oncol* 2010; **17**: 2015–23.
- 62 Joosse A, Collette S, Suci S, et al. Sex is an independent prognostic indicator for survival and relapse/progression-free survival in metastasized stage III to IV melanoma: a pooled analysis of five European organisation for research and treatment of cancer randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 2337–46.
- 63 Messaris GE, Konstadoulakis MM, Ricaniadis N, Leandros E, Androulakis G, Karakousis PC. Prognostic variables for patients with stage III malignant melanoma. *Eur J Surg* 2000; **166**: 233–39.
- 64 Leeneman B, Franken MG, Coupé VMH, et al. Stage-specific disease recurrence and survival in localized and regionally advanced cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2019; **45**: 825–31.
- 65 Eriksson H, Lyth J, Andersson TM-L. The proportion cured of patients diagnosed with Stage III-IV cutaneous malignant melanoma in Sweden 1990-2007: A population-based study. *Int J Cancer* 2016; **138**: 2829–36.
- 66 Berger AC, Fierro M, Kairys JC, et al. Lymph node ratio is an important and independent prognostic factor for patients with stage III melanoma. *J Surg Oncol* 2012; **105**: 15–20.
- 67 Tas F, Erturk K. The course of stage III melanoma in accordance with the severity of node involvement. *Curr Med Res Opin* 2019; **35**: 1819–24.

- 68 Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo* 2014; **28**: 1005–11.
- 69 Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 2452–59.
- 70 Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; **127**: 392–99.
- 71 Namikawa K, Aung PP, Milton DR, et al. Correlation of Tumor Burden in Sentinel Lymph Nodes with Tumor Burden in Nonsentinel Lymph Nodes and Survival in Cutaneous Melanoma. *Clin Cancer Res* 2019; **25**: 7585–93.
- 72 Gershenwald JE, Andtbacka RHI, Prieto VG, et al. Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 4296–303.
- 73 Klemen ND, Han G, Leong SP, et al. Completion lymphadenectomy for a positive sentinel node biopsy in melanoma patients is not associated with a survival benefit. *J Surg Oncol* 2019; **119**: 1053–59.
- 74 Khosrotehrani K, van der Ploeg APT, Siskind V, et al. Nomograms to predict recurrence and survival in stage IIIB and IIIC melanoma after therapeutic lymphadenectomy. *Eur J Cancer* 2014; **50**: 1301–09.
- 75 Madu MF, Schopman JHH, Berger DMS, et al. Clinical prognostic markers in stage IIIC melanoma. *J Surg Oncol* 2017; **116**: 244–51.
- 76 Crookes TR, Scolyer RA, Lo S, Drummond M, Spillane AJ. Extranodal Spread is Associated with Recurrence and Poor Survival in Stage III Cutaneous Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol* 2017; **24**: 1378–85.
- 77 Eggermont AMM, Suci S, Rutkowski P, et al. Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIB-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon-alpha-2b (IFN) with observation: Ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. *Eur J Cancer* 2016; **55**: 111–21.
- 78 Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, eds. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2018.
- 79 Tas F, Erturk K. Spitzoid cutaneous melanoma is associated with favorable clinicopathological factors and outcome. *J Cosmet Dermatol* 2019.
- 80 Chiarugi A, Quaglino P, Crocetti E, et al. Melanoma density and relationship with the distribution of melanocytic naevi in an Italian population: a GIPMe study--the Italian multidisciplinary group on melanoma. *Melanoma Res* 2015; **25**: 80–87.
- 81 Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 3622–34.
- 82 Hout FEM in 't, Haydu LE, Murali R, Bonenkamp JJ, Thompson JF, Scolyer RA. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg* 2012; **255**: 1165–70.

- 83 Egger ME, Callender GG, McMasters KM, et al. Diversity of stage III melanoma in the era of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2013; **20**: 956–63.
- 84 Eggermont AMM, Suci S, Testori A, et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer* 2012; **48**: 218–25.
- 85 Barbour AP, Tang YH, Armour N, et al. BRAF mutation status is an independent prognostic factor for resected stage IIIB and IIIC melanoma: implications for melanoma staging and adjuvant therapy. *Eur J Cancer* 2014; **50**: 2668–76.
- 86 Heppt MV, Siepmann T, Engel J, et al. Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: a German study from routine care. *BMC Cancer* 2017; **17**: 536.
- 87 Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, et al. Association Between NRAS and BRAF Mutational Status and Melanoma-Specific Survival Among Patients With Higher-Risk Primary Melanoma. *JAMA Oncol* 2015; **1**: 359–68.
- 88 Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1845–55.
- 89 Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, et al. Adjuvant interferon- $\alpha$  for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017; **82**: 171–83.
- 90 Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, et al. Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609. *J Clin Oncol* 2019: JCO1901381.
- 91 Mervic L. Time course and pattern of metastasis of cutaneous melanoma differ between men and women. *PLoS ONE* 2012; **7**: e32955.
- 92 Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol* 2018; **25**: 2105–10.
- 93 Grob JJ, Schadendorf D, Lorigan P, et al. Eighth American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma classification: Let us reconsider stage III. *Eur J Cancer* 2018; **91**: 168–70.
- 94 Joosse A, Vries E de, Eckel R, et al. Gender differences in melanoma survival: female patients have a decreased risk of metastasis. *J Invest Dermatol* 2011; **131**: 719–26.
- 95 Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF V600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2018; **19**: 510–20.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Stadium bei Erstdiagnose der Erkrankung malignes Melanom</i>	24
<i>Abbildung 2: Stadienverteilung in IIIA/B/C und PTU (IIIB/C) nach Eintritt ins Stadium III (bei Erstdiagnose oder im Verlauf der Erkrankung)</i>	25
<i>Abbildung 3: Prozentualer Anteil an Frauen und Männern am Patientenkollektiv</i>	26
<i>Abbildung 4a: Altersverteilung aller Patienten bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung. Die Summe ergibt aufgrund der Rundung der zweiten Kommastelle 99,9 %</i>	27
<i>Abbildung 5: Alter bei Eintritt in Stadium III mit Untergliederung in Stadium IIIA/B/C und PTU</i>	28
<i>Abbildung 6: Stadieneinteilung in A/B/C nach Eintritt in das Stadium III getrennt nach Geschlecht</i>	29
<i>Abbildung 7: 3-Jahres-Überleben in Abhängigkeit der Diagnose des klinischen Stadiums IIIA/B/C und PTU</i>	29
<i>Abbildung 8: Anzahl der Patienten mit Nachweis von Tumorzellen in den SLNs</i>	30
<i>Abbildung 9: Kapseldurchbruch bei Patienten nach durchgeführter LAD gesamt und getrennt nach Geschlecht</i>	33
<i>Abbildung 10: Anzahl der Patienten mit 1, 2-3 oder <math>\geq 4</math> befallenen Lymphknoten nach TNM-Klassifikation der AJCC 2009</i>	33
<i>Abbildung 11: Einteilung der im Patientenkollektiv ermittelten T-Stadien</i>	34
<i>Abbildung 12: Tumordicke nach Breslow mit Unterteilung in T1-T4 in Abhängigkeit vom Geschlecht</i>	35
<i>Abbildung 13: Prozentuale Anteile der Subtypen in den untersuchten primären Melanomen der Haut</i>	36
<i>Abbildung 14: Subtyp des primären Melanoms der Haut (n = 130) getrennt nach Geschlecht</i>	36
<i>Abbildung 15: Verteilung der Subtypen auf die Stadien I, II und III bei Erstdiagnose des Primärtumors</i>	37
<i>Abbildung 16: Lokalisation des Primärtumors im Gesamtkollektiv (n=130)</i>	38
<i>Abbildung 17: Lokalisation des Primärtumors in Bezug zum Geschlecht</i>	39
<i>Abbildung 18: Anzahl der Primärtumoren mit und ohne Ulzeration</i>	39
<i>Abbildung 19: Ulzeration des Primärtumors in Korrelation zum Geschlecht</i>	40
<i>Abbildung 20: Mutationsstatus im BRAF-, NRAS- und c-KIT-Gen</i>	41
<i>Abbildung 21: Mutationsstatus des BRAF-, NRAS- und c-KIT-Gens bei Männern und Frauen</i>	41

<i>Abbildung 22: Stadium bei Erstdiagnose (I+II oder III) der Tumorerkrankung in Bezug zum Mutationsstatus</i>	42
<i>Abbildung 23: 3-Jahres-Überlebensraten ab Erstdiagnose der Erkrankung in Abhängigkeit des Mutationsstatus im BRAF-, NRAS- und c-KIT-Gens</i>	44
<i>Abbildung 24: 3-Jahres-Überlebensraten ab Beginn der verschiedenen Behandlungen (keine adjuvante Therapie, LD/HD IFN und Ipilimumab)</i>	45
<i>Abbildung 25: Prozentualer Anteil der Patienten im jeweiligen T-Stadium, der im Auswertungszeitraum aufgrund einer hämatogenen Metastasierung in Stadium IV nach AJCC 2009 übergang</i>	46
<i>Abbildung 26: Abhängigkeit der Fernmetastasierung von dem Vorhandensein eines Kapseldurchbruchs in Lymphknotenmetastasen</i>	48
<i>Abbildung 27: Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Lokalisation der Fernmetastasen</i>	49
<i>Abbildung 28: Differenzierung der Fernmetastasenlokalisierung nach Geschlecht</i>	49

## **7.2. Tabellenverzeichnis**

<i>Tabelle 1: Stadieneinteilung des malignen Melanoms (AJCC 2009) <sup>24</sup></i>	12
<i>Tabelle 2: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2009) <sup>24</sup></i>	14
<i>Tabelle 3: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (AJCC 2009) <sup>24</sup></i>	14
<i>Tabelle 4: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (AJCC 2009) <sup>24</sup></i>	15
<i>Tabelle 5: Alter bei Erstdiagnose als Mittelwert und Median sowie jeweils nach Geschlecht.</i>	26
<i>Tabelle 6: Größe der Lymphknotenmetastasen nach durchgeführter SLND</i>	31
<i>Tabelle 7: Altersgruppen &lt;50 und ≥50 Jahren bei ED in Korrelation zum Subtyp des Primärtumors</i>	37
<i>Tabelle 8: N- und M-Status in Bezug zum Mutationsstatus in absoluten Zahlen und im Verhältnis zur Anzahl an Patienten mit NRAS-Mutation</i>	43
<i>Tabelle 9: Behandlung der Patienten in Stadium III: keine weitere adjuvante Behandlung, LD-IFN, HD-IFN oder Ipilimumab</i>	44
<i>Tabelle 10: Zeitraum von ED Stadium III bis Eintritt Stadium IV im Mittelwert und Median sowie getrennt nach Geschlecht.</i>	46
<i>Tabelle 11: Fernmetastasierung in Bezug zu Subtyp und Lokalisation des Primärtumors</i>	47