

Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Direktor: Herr Prof. Dr. med. W.Ch. Marsch

## **Maligne Melanome der Haut im Kopf-Hals-Bereich**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
eines Doktors der Medizin

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**von Enrico Streit**

geboren am 8.9.1975 in Weißenfels

Betreuer: Prof. Dr. med. Peter Helmbold, Dr. med. Eckhard Fiedler

Gutachter:

..... hier bitte nur das Eröffnungsdatum des Promotionsverfahrens und

..... hier bitte nur das Datum der Verteidigung eintragen

## **Referat und bibliographische Beschreibung**

Melanome sind maligne Tumore, die überwiegend an der Haut zu finden sind. Die Häufigkeit dieses Tumors hat in den letzten Jahrzehnten stetig zugenommen. Da dieser Tumor im fortgeschrittenen Stadium mit einer schlechten Prognose assoziiert ist, sind neben der Prävention eine frühzeitige Diagnose und eine zeitnahe Behandlung von enormer Wichtigkeit. Ca. 20% aller malignen Melanome sind im Kopf-Hals-Bereich zu finden. Dass eine erhöhte UV-Exposition die Entstehung von Melanomen vor allem in der hellhäutigen Bevölkerung zu fördern vermag, wurde bereits nachgewiesen und beschreibt damit den möglichen Hauptgrund für das gehäufte Auftreten dieser Tumore in den von uns untersuchten Arealen.

Patienten, bei denen ein malignes Melanom in einem frühen Stadium diagnostiziert und vollständig entfernt wurde, weisen bekanntermaßen eine bessere Prognose auf. Somit liegt die Vermutung nahe, dass ein verzögerter Therapiebeginn das Gesamtüberleben negativ beeinflussen könnte. Obwohl für unsere Arbeit eine große Datenmenge vorlag, konnte kein signifikanter Einfluss der Therapieverzögerung auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden.

Die Tumordicke war auch in unserer Arbeit der stärkste Einflussfaktor auf die rezidivfreie Zeit und das Gesamtüberleben. Als weiterer in Bezug auf Kopf-Hals-Melanome neuer unabhängiger Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben konnte der Tumordurchmesser ermittelt werden. Dieser wurde in bisherigen Arbeiten nicht als unabhängiger „Prognosefaktor“ berücksichtigt.

Melanome des Gesichts wiesen signifikant weniger Lymphknotenmetastasen und ein besseres Gesamtüberleben auf. Im Gegensatz dazu fand sich bei Melanomen, die im Bereich des Kapillitiums lokalisiert waren, deutlich häufiger eine lymphogene Metastasierung.

In dieser Arbeit konnte erstmals dem Tumordurchmesser ein signifikanter Einfluss bei malignen Melanomen im Kopf-Hals-Bereich auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden.

Streit, Enrico : Maligne Melanome der Haut im Kopf-Hals-Bereich  
Halle, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Dissertation, 46 Seiten, 2009

# Inhaltsverzeichnis

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	1
1.1 Definition	1
1.2 Epidemiologie und Ätiologie	1
1.3 Einteilung	2
1.4 Maligne Melanome im Kopf-Hals-Bereich	3
1.5 Die Rolle der Therapieverzögerung („delay“) beim malignen Melanom	4
1.6 Eignung der Daten des Melanom-Registers der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg	5
<b>2. Zielstellung</b>	6
<b>3. Material und Methoden</b>	7
3.1 Patienten	7
3.2 Einschlusskriterien	7
3.3 Ausschlusskriterien	7
3.4 Datenerhebung	7
3.5 Statistik	10

<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>11</b>
4.1	Fehlerbetrachtung und Qualität des Materials	11
4.2	Ergebnisübersicht	13
4.3	Beschreibende Ergebnisauswertung	15
4.3.1	Charakterisierung der Patienten	15
4.3.2	Charakterisierung der Tumore hinsichtlich klinischer und histologischer Parameter	16
4.3.3	Darstellung der angewandten Therapieprinzipien	18
4.3.4	Analyse von Zusammenhängen zwischen patienten- und tumorbezogenen Faktoren	18
4.3.5	Untersuchung des Einflusses von patienten- und tumorbezogenen Faktoren auf die Prognose	20
4.3.6	Untersuchung des statistischen Einflusses von patienten- und tumorbezogenen Faktoren auf die Ausbildung verschiedener Rezidiv- und Metastasierungstypen	28
4.3.7	Untersuchung der Rolle der Therapieverzögerung („delay“) im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an einem Teil der Patienten	28
4.3.8	Untersuchung des Einflusses des maximalen Tumordurchmessers auf die rezidivfreie Zeit und das Gesamtüberleben	29

<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	30
<b>6.</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	35
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	36
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	38
<b>9.</b>	<b>Anlage</b>	43
<b>10.</b>	<b>Thesen der Arbeit</b>	46

Lebenslauf

Selbständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Dissertationsversuche

Danksagung

## Verzeichnis der Abkürzungen

ALM	Akrolentiginöses Melanom
a	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
aa	Korrelationskoeffizient nach Pearson
Bold	Chemotherapie mit Bleomycin, Vincristin, CCNU, DTIC
CCNU	Lomustin
DTIC	Chemotherapie mit Dimethyl-trizenoimidazol-Carboxamid
INF $\alpha$	Interferon alpha
LAE	Lymphadenektomie
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
MW	Mittelwert
NM	Noduläres Melanom
NZN	Naevuszellnaevus
RR	Risiko-Ratio / odds ratio
PCT	Polychemotherapie
SD	Standardabweichung
SSM	Superfiziell-spreitendes Melanom
UCM	Unklassifizierbares Melanom
UV-Licht	Ultraviolettes Licht

## **1. Einleitung**

Tumore der Haut machen einen Großteil aller bösartigen Neubildungen des menschlichen Körpers aus. Am häufigsten präsentieren sich maligne Hauttumore in Form von Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen sowie Melanomen. Klinik, Verlauf und Prognose der einzelnen Tumorarten sind individuell sehr verschieden. In den vergangenen Jahren stieg vor allem die Inzidenz des Melanoms auch im Vergleich zu anderen Neoplasien deutlich an [10, 11, 14]. Diese Tumore sind im fortgeschrittenen Stadium mit einer schlechten Prognose assoziiert. Das maligne Melanom ist verantwortlich für 80% der Todesfälle, die durch Hautkrebs verursacht werden. Nur 14% der Patienten mit Melanommetastasen leben länger als 5 Jahre [31].

Ein Zusammenhang zwischen Melanomentwicklung und erhöhter UV-Exposition wurde schon in früheren Arbeiten vermutet [2, 5, 10, 12]. Obwohl ca. 75% der deutschen Melanompatienten bei frühzeitiger Diagnose und vollständiger Entfernung des Tumors geheilt werden können, sind die derzeitigen Therapiemöglichkeiten, vor allem bei Tumoren in fortgeschrittenen Stadien, nicht zufriedenstellend. In Deutschland versterben noch immer ca. 20 % der Patienten an den Folgen eines Melanoms [3].

Da auch für die kommenden Jahre ein weiterer Inzidenzanstieg zu erwarten ist, rücken neben einer adäquaten Therapie vor allem die Tumorprävention und alternative Therapiemöglichkeiten mehr und mehr in den Vordergrund.

In der vorliegenden Arbeit soll im Rahmen einer retrospektiven Studie überprüft werden, welche Parameter einen Einfluss auf die rezidivfreie Zeit und das Gesamtüberleben haben.

### **1.1 Definition**

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der von den Melanozyten ausgeht und sich überwiegend an der Haut manifestiert. Eine Entstehung an den Schleimhäuten, den Meningen, der Uvea und Retina des Auges sowie der Cochlea, dem vestibulären Labyrinth u.a. ist ebenfalls möglich.

### **1.2 Epidemiologie und Ätiologie**

In den letzten Jahrzehnten kam es zu einer weltweiten Inzidenzsteigerung dieses Tumors, insbesondere bei stark sonnenexponierten hellhäutigen

Bevölkerungsgruppen [1, 2, 14]. Während in Australien, dem Land mit der höchsten Inzidenz maligner Melanome, in den 60er Jahren ca. 17 von 100000 Einwohnern pro Jahr betroffen waren, sind es zum Ende der 90er Jahre schon mehr als 50 pro 100000 Einwohner und Jahr. Die Inzidenz in Europa beträgt heute ca. 10 - 15 Fälle pro 100000 Einwohner und Jahr. In den USA erkranken derzeit 10 - 20 von 100000 Einwohnern pro Jahr an einem malignen Melanom [14]. Bei stark pigmentierten Bevölkerungsgruppen (Asiaten, Afrikaner) treten maligne Melanome deutlich seltener auf und dann überwiegend an den Schleimhäuten oder palmoplantar.

Für die Entstehung maligner Melanome werden exogene und endogene Faktoren verantwortlich gemacht. Zu den exogenen Faktoren gehört in erster Linie die steigende Belastung durch UV-Strahlung. Zu lange Sonnenbäder mit daraus resultierenden Sonnenbränden, vor allem in der Kindheit, tragen zur Kumulation der DNA-Schäden bei und erhöhen damit das Risiko der Entstehung eines malignen Melanoms [34].

Die genetische Disposition beschreibt die endogenen Faktoren. Menschen, die Melanomvorläufer (atypische Nävi, große kongenitale Nävi) oder Nävuszellnävi in hoher Zahl aufweisen, sind besonders gefährdet [10, 15, 21]. Polygene Erbfaktoren können zur familiären Häufung führen, denn 5-10 % der Melanome treten in erblich belasteten Familien auf [17]. Individuen der hellhäutigen Bevölkerung und rothaarige Personen besitzen ebenfalls ein erhöhtes Risiko, maligne Melanome zu entwickeln [24].

### **1.3 Einteilung**

#### **Histologische Einteilung**

Melanome werden klinisch und histologisch in vier Haupttypen und einige Sonderformen differenziert.

Das *Superfiziell-spreitende Melanom (SSM)* ist mit ca. 60% (der gesamten kutanen Melanome) der häufigste histologische Bautyp und vermehrt an Rumpf und Extremitäten zu finden. Es kann de novo entstehen oder aus einem Nävuszellnävus hervorgehen. Typisch für das SSM ist ein vornehmlich horizontales Wachstum. Im Kopf-Hals-Bereich ist das SSM gehäuft am Kapillitium zu finden.

Für das *Noduläre Melanom (NM)* ist ein zentrifugales bzw. vertikales Wachstum typisch. Melanome des nodulären Typs sind aufgrund der großen Tumordicken häufig mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

Das *Akrolentiginöse Melanom (ALM)* ist überwiegend palmoplantar, sub- oder periungual lokalisiert. Es tritt häufiger bei Bevölkerungsgruppen mit dunkler Hautfarbe und Asiaten auf. Im Kopf-Hals-Bereich ist das ALM sehr selten zu finden.

Das *Lentigo-maligna-Melanom (LMM)* entsteht meist auf der Basis einer Lentigo maligna. Bevorzugt sind stark sonnenexponierte Hautstellen wie das Gesicht und der Handrücken, insbesondere bei älteren Menschen. Das LMM ist am häufigsten im Kopf-Hals-Bereich zu finden. Aufgrund des in der Regel flachen und langsamen Wachstums haben Melanome vom LMM-Typ häufig eine gute Prognose.

Eine geringe Anzahl von malignen Melanomen (ca. 3%) lassen sich histologisch nicht eindeutig zuordnen oder stellen Misch- bzw. Sonderformen dar. Diese *unklassifizierbaren Melanome (UCM)* weisen in der Regel eine schlechte Prognose auf. Zu den *Sonderformen* gehören Melanome der Schleimhaut und anderer extrakutaner Lokalisationen sowie amelanotische Melanome.

### **Molekulargenetisch orientierte histologische Einteilung maligner Melanome**

In letzter Zeit stellte sich eine unterschiedliche molekulare Pathogenese für maligne Melanome auf lichtexponierter Haut gegenüber maligner Melanome auf nicht-lichtexponierter Haut als wahrscheinlich heraus [9]. Bei malignen Melanomen des Kopf-Hals-Bereichs handelt es sich im wesentlichen um Melanome aus der ersten dieser beiden Gruppen.

### **Einteilung nach Krankheitsstadium**

Die derzeitige Stadieneinteilung ist stark prognoseorientiert. Von den allgemein bekannten Prognosefaktoren wie Ausbildung von Metastasen, Tumordicke, Ulzeration, Mitosezahl, histologischer Bautyp, Lokalisation des Tumors, Alter und Geschlecht des Patienten wird lediglich das Vorhandensein von Metastasen, dabei insbesondere der Status des assoziierten Leitlymphknotens zum Zeitpunkt der Primärtherapie, die Tumordicke und die Ulzeration berücksichtigt.

Demzufolge sind dem Primärtumor nach der Stadieneinteilung des AJCC 2002 zwei von vier Stadien vorbehalten (siehe Anlage 1).

## **1.4 Maligne Melanome im Kopf-Hals-Bereich**

Hinsichtlich der einwirkenden Kumulativdosen sind frei getragene Areale natürlich stärker dem Sonnenlicht ausgesetzt als Körperstellen, die größtenteils mit Textilien

bedeckt sind. Dies wirft zwangsläufig die Frage auf, ob sich bei besonders stark lichtexponierten Hautarealen wie dem Kopf-Hals-Bereich Unterschiede in Tumorcharakteristik, Alter und Geschlecht der Patienten, Häufigkeitsverteilung der histologischen Bautypen sowie Auftreten von Rezidiven und Metastasen finden lassen.

In früheren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Melanome des Kopf-Hals-Bereichs tatsächlich einige Differenzen im Gegensatz zu Melanomen anderer Regionen aufweisen. So konnte zum Beispiel nachgewiesen werden, dass maligne Melanome des Kopf-Hals-Bereichs in einer höheren Dichte als an anderen Körperregionen auftreten [20]. Des Weiteren gibt es Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der histologischen Bautypen. Das LMM ist im Kopf-Hals-Bereich sehr häufig vertreten, während es in anderen Regionen kaum zu finden ist. Außerdem wurde nachgewiesen, dass Patienten mit Kopf-Hals-Melanomen signifikant älter sind und dass bei Männern mehr maligne Melanome in diesem Areal zu finden sind als bei Frauen [20].

### **1.5 Die Rolle der Therapieverzögerung („delay“) beim malignen Melanom**

Wie eingangs schon erwähnt, kann eine frühzeitig durchgeführte Entfernung des Tumors die Prognose positiv beeinflussen. Somit ist es umso wichtiger, früh die richtige Diagnose zu stellen und eine adäquate Therapie möglichst ohne zeitliche Verzögerung einzuleiten.

Obwohl die Rolle der Therapieverzögerung allgemein bekannt ist, gibt es für Melanome im Kopf-Hals-Bereich bisher nur wenig suffiziente Daten. Klare Aussagen über den Einfluss einer zeitlichen Verzögerung auf die Prognose konnten bisher nicht gemacht werden. Möglicherweise besteht im „delay“ ein weiterer Einflussfaktor auf die Prognose, der nach Minimierung zur Verbesserung des Gesamtüberlebens beitragen kann. In dieser Arbeit soll unter anderem der Einfluss der Therapieverzögerung, die vom Zeitpunkt der ersten Symptomatik bis zur Einleitung einer Therapie verstrichen ist, untersucht werden. Hierbei kann die Verzögerung vom Patienten selbst („patient delay“), von den behandelnden Ärzten („doctor delay“) oder von beiden additiv verursacht werden.

## **1.6 Eignung der Daten des Melanom-Registers der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

Im Melanom-Register der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurden bisher insgesamt 2930 Fälle (Stand April 2007) aufgenommen. Die hohe Fallzahl, die lange Nachbeobachtungszeit und die Dichte der Folgeuntersuchungen schaffen einen großen Pool von Daten. Seit dem Jahr 1968 wurden über 400 Melanome des Kopf-Hals-Bereichs in diesem Register erfasst. Im Vergleich zu bisherigen Arbeiten, die sich mit malignen Melanomen dieses Areals beschäftigt haben, wurde eine solch hohe Fallzahl selten oder nur in multizentrischen Studien erreicht. Neben den üblichen Basisdaten der Patienten wurden außerdem Informationen über die Therapieverzögerung („delay“), Art der Ausbreitung, Traumata, Blutung, Ulzeration, Juckreiz, Beruf, Nebenerkrankungen und Überweisender Arzt zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zu einem hohen Anteil standardisiert erfasst. Dies ließ zu Beginn der Studie neue Erkenntnisse zu prognostischen Besonderheiten erwarten und machte den Ansatz einer retrospektiven Analyse des Datenmaterials interessant.

## **2. Zielstellung**

Diese Arbeit beschäftigt sich mit malignen Melanomen der Haut des Kopf-Hals-Bereichs. Ziel war es, an den entsprechenden Fällen des Melanomregisters der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle - Wittenberg folgende Punkte zu untersuchen:

1. Charakterisierung der Patienten
2. Charakterisierung der Tumoren hinsichtlich klinischer und histologischer Parameter
3. Darstellung der angewandten Therapieprinzipien
4. Analyse von Zusammenhängen zwischen patienten- und tumorbezogenen Faktoren
5. Untersuchung des Einflusses von patienten- und tumorbezogenen Faktoren auf die Prognose
6. Untersuchung des statistischen Einflusses von patienten- und tumorbezogenen Faktoren auf die Ausbildung verschiedener Rezidiv- und Metastasierungstypen
7. Untersuchung der Rolle der Therapieverzögerung („delay“) im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an einem Teil der Patienten
8. Untersuchung des Einflusses des maximalen Tumordurchmessers auf die rezidivfreie Zeit und das Gesamtüberleben

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

#### **3.1 Patienten**

Die Patienten stammen aus dem Melanomregister der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

In dieser Studie wurden die Daten von insgesamt 432 Patienten erhoben, die sich in der Zeit zwischen 1977 und 2005 in der Universitätshautklinik vorgestellt haben und bei denen ein malignes Melanom im Kopf-Hals-Bereich im Sinne unserer Definition (ohne Schleimhaut-, Konjunktiva- oder Uveamelanome) diagnostiziert wurde.

#### **3.2 Einschlusskriterien**

In dieser Arbeit aufgenommen wurden alle im Melanomregister erfassten Patienten mit einem primären malignen Melanom des Kopf-Hals-Bereichs, die sich im Zeitraum von 1.9.1977 bis 4.10.2005 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg vorstellten und sich registrieren ließen.

Eingeschlossen wurden alle primären kutanen malignen Melanome des Kopf-Hals-Bereichs.

#### **3.3 Ausschlusskriterien**

Maligne Melanome des Auges einschließlich der Konjunktiva und Uvea sowie der Schleimhäute wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Jedoch wurden maligne Melanome der Übergangshaut des Lippenrots eingeschlossen und in die Analysen mit einbezogen.

Metastasen maligner Melanome im Kopf-Hals-Bereich, sofern die Primärtumoren an anderen Körperregionen auftraten oder die Lokalisation des Primärtumors unbekannt war, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

#### **3.4 Datenerhebung**

Die Datenanalyse erfolgte systematisch mit standardisierten Aufnahmebögen. Die Bögen haben sich in den 90er Jahren verändert, aber die von uns aufgenommenen Faktoren waren in beiden Phasen der Datenerhebung identisch.

Die in dieser Arbeit verwendeten anamnestischen, klinischen und histologischen Daten stammen aus den Patientenakten des Archivs der Martin-Luther-Universität

Halle - Wittenberg und den Akten der onkologischen Ambulanz der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Um Auskunft über das Schicksal von Patienten zu erhalten, die nicht zur Nachbehandlung erschienen sind oder bei denen die Nachbehandlung bereits abgeschlossen war, wurde an die Patienten sowie die sie betreuenden Hausärzte und Dermatologen ein Fragebogen verschickt, in dem nach Folgeerscheinungen, dem Zeitpunkt des Auftretens, dem behandelnden Arzt sowie nach dem aktuellen Status des Patienten gefragt wurde.

Die Erhebung des Tumordurchmessers erfolgte prospektiv in zwei Dimensionen (Länge, Breite). Zur Auswertung wurden die maximalen Werte des Tumordurchmessers genommen. Bei ca. 84% unserer Patienten wurden diese Werte dokumentiert. Eine retrospektive Ermittlung des Tumordurchmessers anhand der histologischen Präparate wurde nicht durchgeführt, da es durch Zuschnitt und Schrumpfung des Materials zu verfälschten Werten kommen kann.

Die Erfassung der Therapieverzögerung („delay“) erfolgte retrospektiv aus den Patientenakten anhand der beim Erstkontakt erhobenen Daten.

Es wurden folgende Daten in die Arbeit aufgenommen:

### **Basisdaten**

- Explorationsdatum
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Lokalisation
- OP Datum

### **Standardisierte Anamneseerhebung**

- Überweisende Arztgruppe
- Zeitpunkt der ersten Hautveränderung
- Zeitliche Verzögerung vom Beginn der ersten Hautveränderung bis zur ärztlichen Erstvorstellung („patient delay“)
- Zeitliche Verzögerung vom Zeitpunkt der Erstvorstellung bis zum Beginn einer

adäquaten Therapie („doctor delay“)

-Zeitliche Verzögerung („delay“) vom Beginn der ersten Hautveränderung bis zum Beginn einer Therapie

-Anamnestische Charakteristika (Blutung, Nässen, Juckreiz)

-Tumordurchmesser (Länge, Breite)

-Klinische Verdachtsdiagnose

### **Histologische Daten**

-Tumorgöße (Durchmesser)

-Tumordicke (vertikal) nach BRESLOW

-Invasionstiefe / CLARK Level

-Histologischer Bautyp

### **Zusatzinformationen**

-Nebenerkrankungen

### **Therapiedaten**

-Anzahl der Operationen

-Art der Therapie

-Minimaler Sicherheitsabstand

-Elektive Lymphknotendissektion

### **Verlaufsdaten**

-Rezidiv

-Rezidivfreie Zeit

-Metastasen

-Tod des Patienten

### **3.5 Statistik**

Das mediane Gesamtüberleben wurde vom Tag der Operation oder vom Datum der Erstvorstellung bei nicht operierten Patienten bis zum letzten dokumentierten Nachsorgetermin oder dem Tod des Patienten gewertet. Zur Anwendung kamen Korrelationsanalysen für parametrische und ordinale Daten. Die Überlebensanalysen wurden mittels Kaplan-Meyer-Methode und der Cox-Regression ermittelt. Die Methoden werden im Ergebnisteil jeweils benannt. Zur Auswertung wurde SPSS 15.0 (Firma SPSS, Chicago, Illinois, USA) benutzt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Fehlerbetrachtung und Qualität des Materials**

#### **Datenquellen**

Insgesamt lagen 424 Akten von 432 Patienten vor. Die zu erfassenden Daten waren bei 96 Patienten vollständig vorhanden.

#### **Basisdaten**

Die „Basisdaten“ (siehe Material und Methoden, Unterpunkt Datenerhebung) lagen bei 419 von 432 Patienten vollständig vor.

#### **Histologische Daten**

Die histologischen Daten konnten bei allen 432 Patienten ermittelt werden.

#### **Zusatzinformationen**

Die Angaben zu Nebenerkrankungen waren bei 217 Patienten vorhanden.

#### **Therapiedaten**

Die Qualität der Daten war bei den vorhandenen Dokumenten hoch. Die Informationen lagen sowohl in schriftlicher Form (Akte) als auch bereits elektronisch (prospektiv Nachsorgestudie des Zentralregisters Malignes Melanom) vor. Die elektronischen Daten wurden komplett mit den Akten verglichen. Bei 67 von 432 Patienten mussten einzelne Eingabefehler korrigiert werden. Referenzstandard war dabei die Aktendokumentation. In 16 der 67 Fälle wurden die histologischen Präparate nachuntersucht, da einzelne Angaben wie z.B. Tumordicke fehlten.

#### **Verlaufsdaten**

Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei  $61,5 \pm 52,8$  Monaten, Median: 48,7 Monate. Bei 241 von 432 Patienten lagen Verlaufsdaten von unter 5 Jahren vor. Davon wurden 198 Patienten, die bis zum damaligen Zeitpunkt nicht verstorben waren, von uns angeschrieben. Die Rücklaufquote der Anschreiben betrug 44,9%. Dadurch konnte insgesamt bei 191 von 432 Patienten eine Nachbeobachtungszeit

von 5 Jahren oder mehr erzielt werden. Bei 68 Patienten betrug die Nachbeobachtungszeit sogar 10 Jahre oder mehr.

Bei 144 von 432 Patienten kam es zur Ausbildung eines Melanom-Rezidivs. Die mittlere rezidivfreie Zeit betrug  $49,4 \pm 24$  Monate, Median: 28,6 Monate. Bei 4 Patienten konnte die rezidivfreie Zeit nicht ermittelt werden.

### **Fehler bei der Datenerfassung**

Stichprobenhafte Zweiterfassung der gleichen Datensätze durch den Promoventen bei 50 zufällig ausgewählten Patienten ergaben keine Fehler bei der Datenerfassung.

## 4.2 Ergebnisübersicht

**Tabelle 1: Überblick**

### **Patienten**

Alter (MW, Median, Bereich)	n = 432	MW: 64,4 Jahre $\pm$ 15,8 , Median 67,4 6,4 bis 94,1 Jahre
Geschlecht (weiblich : männlich)	n = 432	266 : 166
Tätigkeit der Patienten bei Exploration (arbeitsfähig/Rentner/keine Angaben)	n = 432	197/122/113

### **Primärtumore: Klinik**

Lokalisation	n = 432	siehe Abb. 3
Seitenlokalisierung (links/rechts/mittig)	n = 409	215/176/18
Tumordurchmesser	n = 363	MW: 18,3 mm $\pm$ 18,3 , Median 15
Klinische Verdachtsdiagnose (malignes Melanom/anderes Malignom/ benigne Tumore)	n = 359	317/15/27

### **Primärtumore: Anamnese**

Vorbestehender NZN (ja/nein)	n = 360	233/127
De novo (ja/nein)	n = 360	127/233
Horizontales Wachstum (ja/nein)	n = 251	229/22
Vertikales Wachstum (ja/nein)	n = 202	153/49
Farbveränderung (ja/nein)	n = 194	165/29
Blutung (ja/nein)	n = 282	124/158
Blutungsdauer	n = 32	MW: 2,5 Monate $\pm$ 3,2 , Median 1,5
Nässen (ja/nein)	n = 230	81/149
Nässen Dauer	n = 26	MW: 2,2 Monate $\pm$ 3,4 , Median 0
Juckreiz (ja/nein)	n = 219	78/141
Juckreiz-Dauer	n = 21	MW: 1,7 Monate $\pm$ 3,9 , Median 0
Trauma (ja/nein)	n = 145	66/79
Trauma (Zeit vor Exzision*)	n = 28	MW: 3,1 Monate $\pm$ 4,7 , Median 0,5

### **Primärtumore: Histologie**

Bautyp (SSM/NM/ALM/LMM/UCM/weitere)	n = 432	109/129/0/156/20/15
TD (in mm) nach BRESLOW	n = 356	MW: 2,9 mm $\pm$ 3,5 , Median 1,7
CLARK Level (I/II/III/IV/V)	n = 396	28/106/106/100/56
Ulzeration (ja/nein)	n = 371	86/285
Regression (ja/nein)	n = 382	27/355
Melanom auf NZN (ja/nein)	n = 386	45/341

### Operative Primärtherapie

Vollständige/Unvollständige Resektion/ keine n = 418 367/42/9

Angaben

Operativer Sicherheitsabstand n = 396 MW: 1,3mm ± 0,9 , Median 1,0

Elektive Lymphadenektomie (ja/nein) n = 419 25/394

Lymphknotenbefall bei elektiver LAE (ja/nein\*\*) n = 34 3/31

### Primäre/postprimäre Systemtherapien

Chemotherapie \*\*\* n = 41

Immuntherapie \*\*\* n = 26

Chemoimmuntherapie \*\*\* n = 1

### Strahlentherapie

primär/sekundär n = 26 0/26

### Verlaufsdaten

Rezidiv (ja/nein) n = 432 144/288

Rezidivfreie Zeit n = 428 MW: 49,4 Monate ± 24,0 , Median 28,6

Nachbeobachtungszeit n = 432 MW: 61,5 Monate ± 52,8 , Median 48,7

Tod (ja/nein) n = 432 149/283

### Erstmetastase Lokalisation

Lokalrezidiv/Satellit oder In-transit n = 165 34/25/56/50

Metastase/Lymphknotenmetastase/Fernmetastase

**Lokalisation der Fernmetastase(n) insgesamt** n = 91 (multiple Metastasen möglich)

Pulmo 56

Skelett 11

ZNS 20

Hepar 22

Intestinum 6

Sonstige (Niere, Milz, Ovar, Uterus, Myocard, 19

Endocard)

---

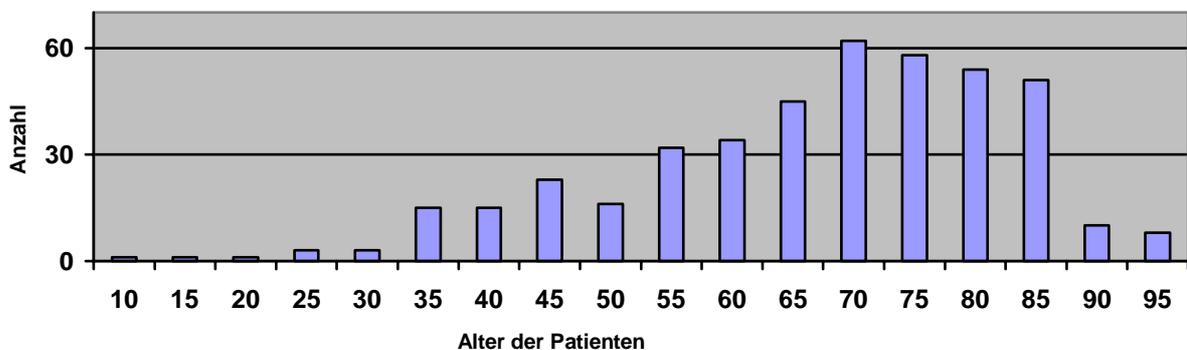
**Legende:** MW = Mittelwert, \*bei nicht exzidierten Tumoren Datum der Erstvorstellung an der Martin-Luther-Universität Halle – Wittenberg, \*\*Zahl der befallenen Lymphknoten nicht erfasst, da Daten dazu nicht vollständig vorlagen, \*\*\*Einzelheiten siehe unter 4.3.3

## 4.3 Beschreibende Ergebnisauswertungen

### 4.3.1 Charakterisierung der Patienten

#### Altersverteilung

Das Patientengut setzte sich aus 266 (61,6%) Frauen und 166 (38,4%) Männern zusammen. Der größte Anteil der Patienten war zum Zeitpunkt der Datenaufnahme zwischen 65 und 85 Jahre alt. Der Altersmedian betrug 67,4 Jahre. Der jüngste Patient wurde mit 6,4 Jahren und der älteste Patient mit 94,1 Jahren in diese Studie aufgenommen. Die Altersverteilung ist in der **Abb. 1** dargestellt.



**Abbildung 1:** Altersverteilung der Patienten

#### Patientenanzahl

Die Anzahl von Patienten mit einem Melanom im Kopf-Hals-Bereich pro Jahr ist in **Abb.2** dargestellt. Neben den jährlichen Schwankungen ist eine Abnahme der Patienten im Melanomregister der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit dem Jahr 1995 zu beobachten. Die Ursachen hierfür liegen wahrscheinlich darin, dass andere „Melanomzentren“ in unmittelbarer Nähe (Magdeburg, Leipzig) entstanden sind und auch niedergelassene Kollegen zunehmend ambulante Operationen durchgeführt haben.

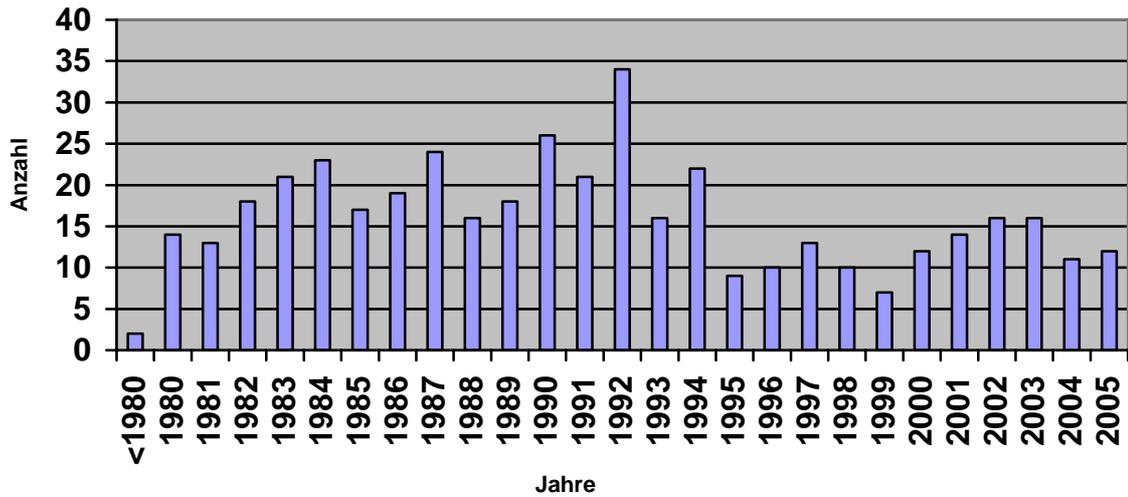


Abbildung 2: Anzahl der Patienten pro Jahr

### 4.3.2 Charakterisierung der Tumoren hinsichtlich klinischer und histologischer Parameter

#### Lokalisation

Die Lokalisationen der Melanome unserer Arbeit sind in **Abb.3** dargestellt. Am häufigsten finden sich die Tumore im Bereich der Wangen und des Halses. An den Lippen waren die Melanome nur selten lokalisiert.

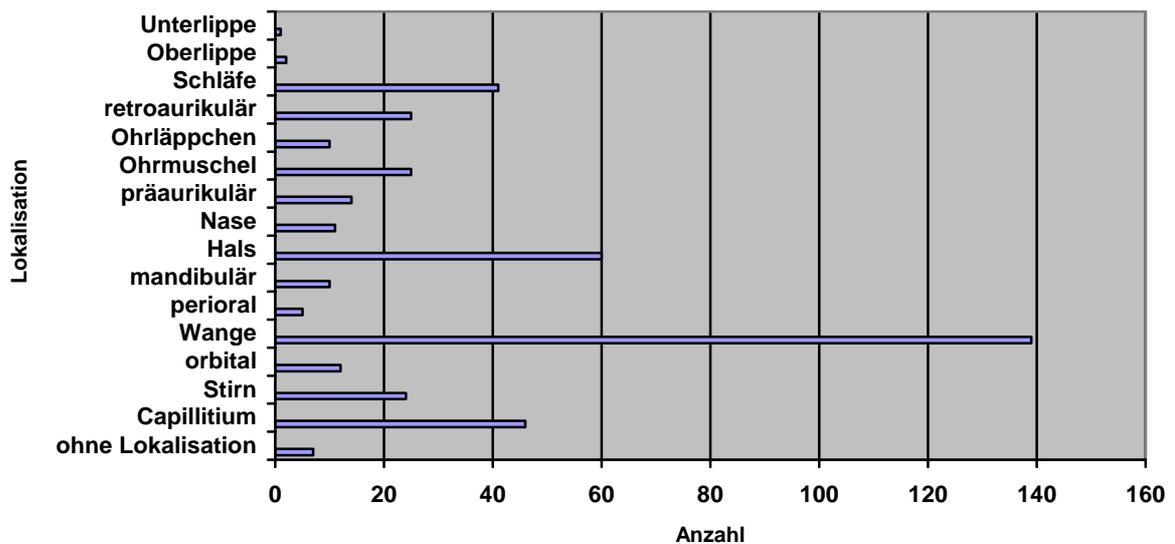
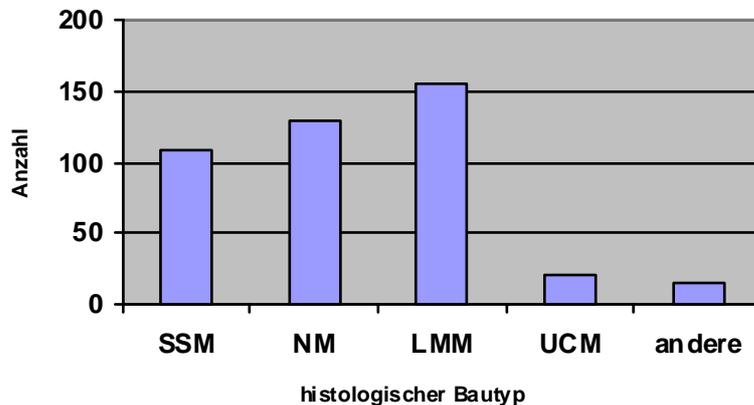


Abbildung 3: Lokalisation der Melanome im Kopf-Hals-Bereich

## Histologische Subtypen

Die Häufigkeit der histologischen Bautypen ist der **Abb. 4** zu entnehmen. Das LMM ist am häufigsten vertreten. UCM oder Melanommischformen sind nur selten im Kopf-Hals-Bereich zu finden.

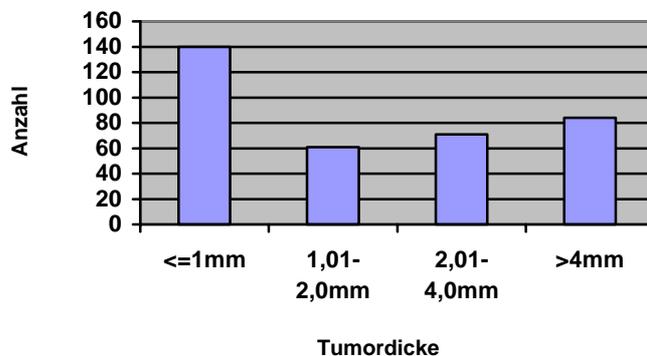


**Abbildung 4:** Häufigkeitsverteilung der histologischen Bautypen

## Tumordicke

Die Tumordicke nach BRESLOW konnte bei 356 Patienten bestimmt werden. Hier lag der Mittelwert bei 2,9 mm und der Median bei 1,70 mm.

Die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Tumordicken ist in der **Abb. 5** grafisch dargestellt. Am häufigsten trat eine Tumordicke von  $\leq 1$  mm auf.



**Abbildung 5:** Tumordicke nach BRESLOW

## **Aufnahmediagnosen**

Die im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung geäußerten Verdachtsdiagnosen wurden von den ärztlichen Kollegen bei 359 Patienten dokumentiert. Dabei wurde 317 Mal (88,3%) die richtige Diagnose „malignes Melanom“ gestellt, 15 Mal ein anderer maligner Tumor, wie Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom vermutet und 27 Mal (7,5%) das Melanom für einen benignen Prozess gehalten.

### **4.3.3 Darstellung der angewandten Therapieprinzipien**

Von den 432 in unsere Studie aufgenommenen Patienten unterzogen sich 418 einer operativen Primärtherapie. Eine vollständige Resektion konnte bei 367 Patienten (87,8%) erzielt werden.

Je nach Abhängigkeit des Tumorstadiums fanden bei einem Teil der Patienten auch andere, postprimäre systemische Therapien statt. Hierbei kamen verschiedene Chemotherapien (n = 41), Immuntherapien (n = 26) und Chemoimmuntherapien (n = 1) zur Anwendung. Die Immuntherapien erfolgten ausschließlich mit Interferon alpha in unterschiedlichen Dosierungen.

In wenigen Fällen (n = 26) wurden radioaktive Strahlen im Rahmen einer sekundären bzw. palliativen Therapie eingesetzt.

### **4.3.4 Analyse von Zusammenhängen zwischen patienten- und tumorbezogenen Faktoren**

#### **Alter**

Unser Patientengut war im Mittel 64,4 Jahre alt  $\pm$  15,8 ; Median 67,4 Jahre.

#### **Geschlecht**

Frauen sind in unserer Arbeit mit 266 zu 166 häufiger vertreten als Männer.

Beim männlichen Geschlecht wurden signifikant mehr Tumorulzerationen beobachtet ( $r_s = 0,155$ ;  $p = 0,003$ ;  $n = 371$ )<sup>a</sup>.

## **Gesicht**

Der größte Anteil (n = 252; 58,3%) der untersuchten Melanome war im Gesicht lokalisiert. Bei Melanomen des Gesichts waren signifikant seltener Lymphknotenmetastasen zu beobachten ( $r_s = 0,146$ ;  $p = 0,003$ ;  $n = 425$ )<sup>a</sup>. Nur selten waren die Tumore an den Lippen zu finden (n = 3; 0,69%).

## **Kapillitium**

Melanome, die im Bereich des behaarten Kopfes lokalisiert waren, wiesen eine positive Korrelation mit Lymphknotenmetastasen auf ( $r_s = 0,152$ ;  $p = 0,002$ ;  $n = 425$ )<sup>a</sup>. Kapillitiummelanome zeigten in der Einzelanalyse ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben (RR = 2,304,  $p < 0,001$ ,  $n = 432$ )<sup>aa</sup>.

## **Tumordurchmesser**

Der Tumordurchmesser konnte bei 363 Patienten ermittelt werden. Der Mittelwert betrug  $18,3 \pm 18,3$  mm , der Median 15 mm. Beim männlichen Geschlecht war der Tumordurchmesser im Mittel größer (MW:  $19,7 \pm 20,88$  mm , Median 15 mm) als bei den Frauen (MW  $17,4 \pm 16,4$  mm , Median 14 mm).

## **Tumordicke**

Die Tumordicke war ebenfalls bei Männern signifikant größer als beim weiblichen Geschlecht ( $r_s = 0,177$ ;  $p = 0,001$ ;  $n = 356$ )<sup>a</sup>. Im Mittel bei den Männern:  $3,43 \pm 3,58$  mm , Median 2,23 mm und bei den Frauen:  $2,49 \pm 3,37$  mm , Median 1,3 mm.

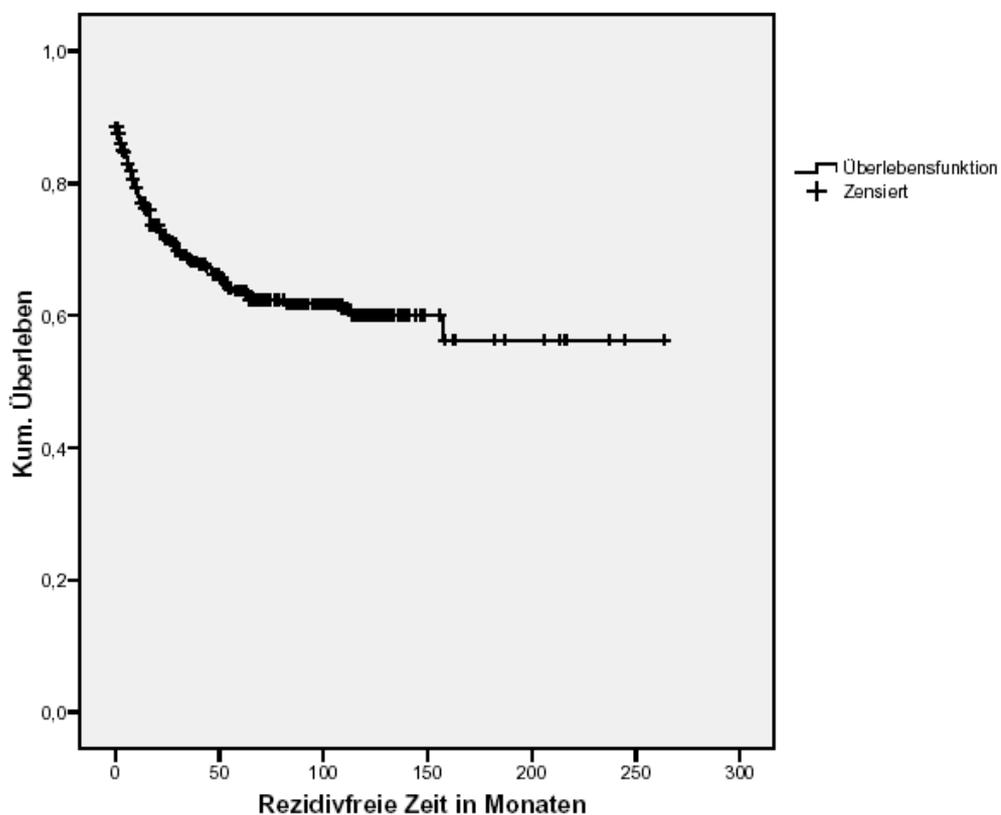
## **CLARK Level**

Die histologische Bestimmung der Invasionstiefe zeigte eine Betonung der Level II, III und IV.

### 4.3.5 Untersuchung des Einflusses von patienten- und tumorbezogenen Faktoren auf die Prognose

#### Rezidivfreie Zeit

Bei 144 von 432 Patienten trat innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv auf. Dies entspricht einem Anteil von 33,3%. Die rezidivfreie Zeit wurde von 0 bis 263,4 Monate erfasst und dauerte im Mittel  $49,4 \pm 24$  Monate. Der Median betrug 28,6 Monate. In **Abb.6** ist die Kaplan-Meier-Kurve für die rezidivfreie Zeit dargestellt.



**Abbildung 6:** Kaplan-Meier-Kurve der rezidivfreien Zeit

#### Cox-Regressions-Analyse rezidivfreie Zeit

Zunächst wurde die Signifikanz jedes einzeln erfassten Faktors für sich mittels Cox-Regressions-Analyse untersucht. Signifikante Faktoren wurden anschließend in ein Gesamtmodell aufgenommen.

## Univariate Cox-Regressions-Analyse rezidivfreie Zeit

### Einzelne Faktoren

Folgende Faktoren wurden einzeln untersucht: Alter, Geschlecht, Tumordicke, Tumordurchmesser, histologischer Bautyp, Ulzeration, Regression, NZN-Assoziation, minimaler Sicherheitsabstand, Therapieverzögerung („delay“), Tumorblutung, Nässen, Juckreiz, CLARK LEVEL sowie die Lokalisationen Kapillitium, Stirn, Orbital, Wange, Mandibulär, Hals, Nase, perioral, präaurikulär, Ohrmuschel, Ohrläppchen, Ohr gesamt, retroaurikulär.

Dabei ließ sich bei den in **Tab. 2** aufgeführten Faktoren ein signifikanter Einfluss ermitteln.

**Tabelle 2:** Faktoren mit signifikantem Einfluss als Einzelparameter auf die rezidivfreie Zeit in der univariaten Cox-Regression (hier keine gemeinsame Analyse!)

Faktor	Risiko-Ratio	95%-Confidenz-Intervall	p	n
Geschlecht (weiblich → männlich)	1,565	1,123 – 2,182	0,008	432

Faktor	Risiko-Ratio	95%-Confidenz-Intervall	p	n
Tumordicke (md) (< 1,7 mm → ≥ 1,7 mm)	6,007	3,753 – 9,615	< 0,001	363

Faktor	Risiko-Ratio	95%-Confidenz-Intervall	p	n
Tumordurchmesser (md) (<= 15 mm → > 15 mm)	2,061	1,412 – 3,009	< 0,001	356

Faktor	Risiko-Ratio	95%-Confidenz-Intervall	p	n
Ulzeration (Nein → Ja)	2,442	1,679 – 3,552	< 0,001	371

Faktor	Risiko-Ratio	95%-Confidenz-Intervall	p	n
Tumorblutung (Nein → Ja)	2,932	1,936 – 4,440	< 0,001	282

Faktor	Risiko-Ratio	95%-Confidenz-Intervall	p	n
Nässen (Nein → Ja)	3,049	1,921 – 4,838	< 0,001	230

Faktor	Risiko-Ratio	95%-Confidenz-Intervall	p	n
NM (Nein → Ja)	2,870	2,007 – 4,102	< 0,001	432

Faktor		Risiko-Ratio	95%-Confidenz-Intervall	p	n
Juckreiz	(Nein → Ja)	2,050	1,264 – 3,325	0,004	219

Faktor		Risiko-Ratio	95%-Confidenz-Intervall	p	n
Gesicht	(Nein → Ja)	1,699	1,217 – 2,370	0,002	432

Faktor		Risiko-Ratio	95%-Confidenz-Intervall	p	n
Kapillitium	(Nein → Ja)	2,131	1,371 – 3,314	0,001	432

Legende: Angabe in Klammern (...→...) Risiko-ratio bezieht sich auf die Risikoerhöhung, die sich für den einzelnen Parameter in Pfeilrichtung ergibt.

## Multivariate Cox-Regressions-Analyse rezidivfreie Zeit

### Gemeinsame Analyse der in der Einzelanalyse signifikanten Faktoren

In der gemeinsamen Analyse aller signifikanten Faktoren aus der Einzelanalyse (Geschlecht, Tumordicke, Tumordurchmesser, Ulzeration, Tumorblutung, Nässen, NM, Juckreiz, Gesicht, Kapillitium) wurden die Parameter schrittweise eliminiert, die sich gegenseitig beeinflussten oder keine Signifikanz mehr aufwiesen.

Es wurde die Methode „Einschluss“ verwendet. 192 Patienten mit malignem Melanom des Kopf-Hals-Bereichs konnten in diese Analyse einbezogen werden (siehe **Tab. 3**). Die Patientenzahl ergibt sich aus der Anzahl der Patienten, bei denen alle hier untersuchten Faktoren bestimmbar waren.

**Tabelle 3:** Multivariate Cox-Regressions-Analyse bezogen auf die rezidivfreie Zeit

Faktor		Risiko-Ratio	95%-Confidenz-Intervall	p
Tumordicke (md)	(< 1,7 mm → >= 1,7 mm)	5,204	2,224 – 12,749	<0,001
Ulzeration	(Nein → Ja)	0,829	0,443 – 1,445	0,459
NM	(Nein → Ja)	1,262	0,677 – 2,350	0,464
LMM <sup>°</sup>	(Nein → Ja)	0,422	0,155 – 1,144	0,090
Kapillitium	(Nein → Ja)	1,297	0,583 – 2,882	0,524
Wange <sup>°</sup>	(Nein → Ja)	0,607	0,292 – 1,261	0,181
Tumordurchmesser (md)	( <= 15 mm → > 15 mm)	2,217	1,282 – 3,833	0,004
Geschlecht	(weiblich → männlich)	1,049	0,616 – 1,788	0,860
Blutung oder Nässen	(Nein → Ja)	0,828	0,417 – 1,645	0,590

Legende: md: median-dichotomisiert; Angaben in Klammern (... → ...) Risiko-ratio bezieht sich auf die Risikoerhöhung, die sich für die einzelnen Parameter in Pfeilrichtung ergibt. ° Parameter waren in der Einzelanalyse nicht signifikant.

Wie **Tab. 3** zu entnehmen konnten nur die Tumordicke und der Tumordurchmesser ihre Signifikanz aufrecht erhalten. Anschließend erfolgte die gemeinsamen Analyse der beiden signifikanten Faktoren (n = 301) (siehe **Tab. 4**)

**Tabelle 4:** Cox-Regressions-Analyse bezogen auf die rezidivfreie Zeit

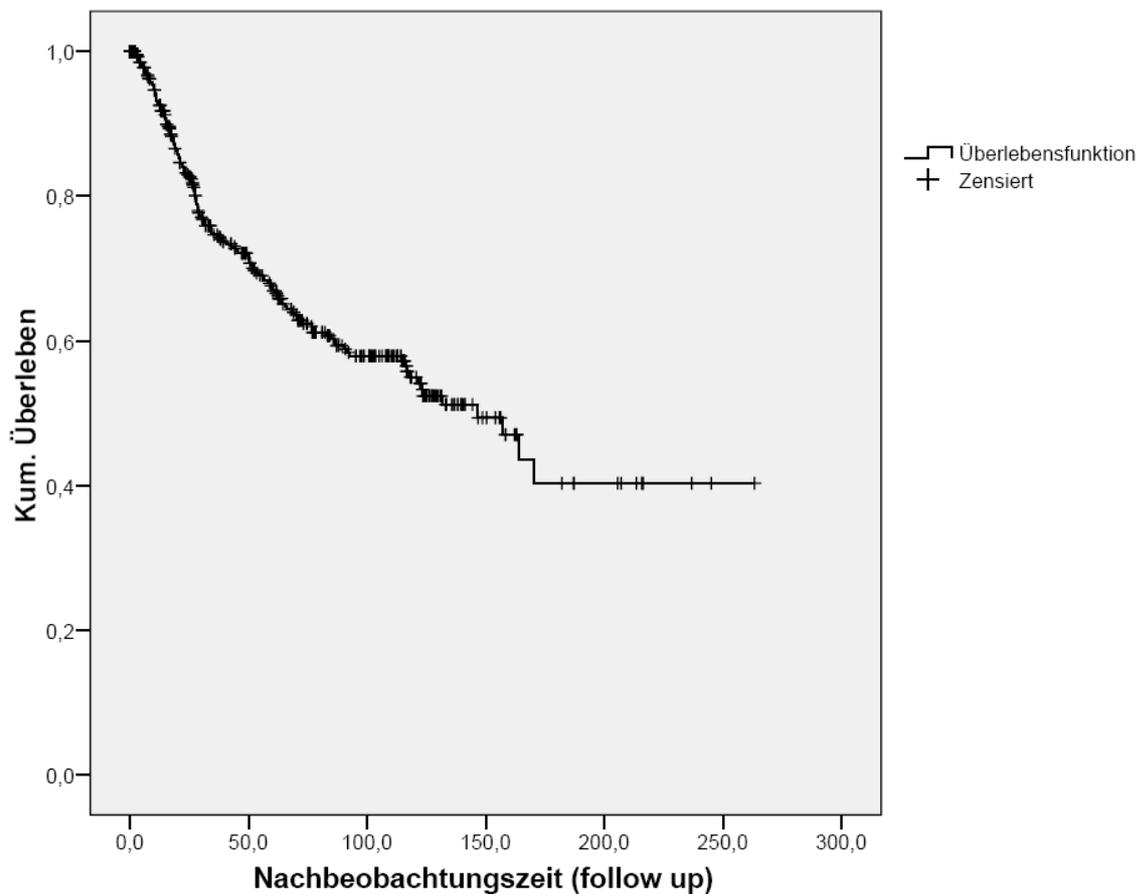
<b>Faktor</b>		<b>Risiko-Ratio</b>	<b>95%-Confidenz-Intervall</b>	<b>p</b>
Tumordicke (md)	(< 1,7 mm → ≥ 1,7 mm)	6,790	3,931 – 11,728	< 0.001
Tumordurchmesser (md)	( ≤ 15 mm → > 15 mm)	1,718	1,135 – 2,600	0,010

Legende: md: median-dichotomisiert; Angaben in Klammern (... → ...) Risiko-ratio bezieht sich auf die Risikoerhöhung, die sich für die einzelnen Parameter in Pfeilrichtung ergibt.

In unserer Analyse stellten sich mit der Tumordicke und dem Tumordurchmesser zwei signifikante Einflussfaktoren auf die rezidivfreie Zeit dar.

## Gesamtüberleben

Die Nachbeobachtungszeit (follow up) umfasste 0 bis 263,4 Monate. Im Mittel wurden die Patienten  $61,5 \pm 52,8$  Monate weiter beobachtet (Median 48,7 Monate). Bis zum Ende der Datenanalyse verstarben 149 Patienten. In **Abb.7** ist die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens dargestellt.



**Abbildung 7:** Kumulatives Überleben (Kaplan-Meier-Kurve) von 432 Patienten mit Kopf-Hals-Melanomen. Nachbeobachtungszeit in Monaten

## Cox-Regressions-Analyse in Bezug auf das Gesamtüberleben

Zunächst wurde die Signifikanz jedes einzeln erfassten Faktors für sich mittels Cox-Regressions-Analyse untersucht. Signifikante Faktoren wurden anschließend in ein Gesamtmodell aufgenommen.

## Univariate Cox-Regressions-Analyse Gesamtüberleben

### Einzelne Faktoren

Es wurden folgende Faktoren einzeln untersucht: Alter, Geschlecht, Tumordicke, Tumordurchmesser, histologischer Bautyp, Ulzeration, Regression, NZN-Assoziation, minimaler Sicherheitsabstand, Verzögerung („delay“), Tumorblutung, Nässen, Juckreiz, CLARK LEVEL sowie die Lokalisationen Kapillitium, Stirn, Orbital, Wange, mandibulär, Hals, Nase, perioral, präaurikulär, Ohrmuschel, Ohr läppchen, Ohr gesamt, retroaurikulär.

Dabei ließ sich bei Tumordicke, Alter, Geschlecht, Tumordurchmesser, Nässen, Ulzeration, Tumorblutung, Blutung oder Nässen, CLARK Level, Kapillitium, Gesicht, NM und LMM ein signifikanter Einfluss ermitteln. (**Tab. 5**)

**Tabelle 5:** Faktoren mit signifikantem Einfluss als Einzelparameter auf das Gesamtüberleben in der univariaten Cox-Regressionsanalyse (nur signifikante Resultate)

Faktor		Risiko-Ratio	95%-Confidenz-Intervall	p	n
Alter (md)	(< 67,39 Jahre → ≥ 67,39 Jahre)	1,819	1,309 – 2,526	<0,001	432
<b>Faktor</b>		<b>Risiko-Ratio</b>	<b>95%-Confidenz-Intervall</b>	<b>p</b>	<b>n</b>
Tumordicke (md)	(<= 1,7 mm → > 1,7 mm)	3,522	2,374 – 5,225	<0,001	356
<b>Faktor</b>		<b>Risiko-Ratio</b>	<b>95%-Confidenz-Intervall</b>	<b>p</b>	<b>n</b>
Geschlecht	( weiblich → männlich)	1,709	1,239 – 2.357	<0,001	432
<b>Faktor</b>		<b>Risiko-Ratio</b>	<b>95%-Confidenz-Intervall</b>	<b>p</b>	<b>n</b>
Tumordurchmesser (md)	(<=15 mm → >15 mm)	2,413	1,702 – 3.420	<0,001	363
<b>Faktor</b>		<b>Risiko-Ratio</b>	<b>95%-Confidenz-Intervall</b>	<b>p</b>	<b>n</b>
Nässen	(Nein → Ja)	3,858	2,451 – 6,072	<0,001	230
<b>Faktor</b>		<b>Risiko-Ratio</b>	<b>95%-Confidenz-Intervall</b>	<b>p</b>	<b>n</b>
Ulzeration	(Nein → Ja)	2,155	1,502 – 3.093	<0,001	371
<b>Faktor</b>		<b>Risiko-Ratio</b>	<b>95%-Confidenz-Intervall</b>	<b>p</b>	<b>n</b>
Tumorblutung	(Nein → Ja)	2,799	1,857 – 4,219	<0,001	282
<b>Faktor</b>		<b>Risiko-Ratio</b>	<b>95%-Confidenz-Intervall</b>	<b>p</b>	<b>n</b>
Blutung oder Nässen	(Nein → Ja)	3,426	2,230 – 5,263	<0,001	267

Faktor	Risiko-Ratio	95%-Confidenz-Intervall	p	n
Clark Level 1,2 (Clark 1,2 → 3,4,5) versus 3,4,5	2,422	1,566 – 3.746	<0,001	396
Clark Level 1,2,3 (Clark 1,2,3 → 4,5) versus 4,5	2,853	2,009 – 4,052	<0,001	396
Clark Level 1,2,3,4 (Clark 1,2,3,4 → 5) versus 5	3,381	2,294 – 4,983	<0,001	396
Kapillitium (Nein → Ja)	2,304	1,484 – 3,577	<0,001	432
Gesicht (Nein → Ja)	0,648	0,469 – 0,894	0,008	432
NM (Nein → Ja)	2,346	1,668 – 3,298	<0,001	432
LMM (Nein → Ja)	0,552	0,375 – 0,812	0,003	432

Legende: md: median-dichotomisiert; Angaben in Klammern (... → ...) Risiko-ratio bezieht sich auf die Risikoerhöhung, die sich für die einzelnen Parameter in Pfeilrichtung ergibt.

## Multivariate Cox-Regressions-Analyse Gesamtüberleben

### Gemeinsame Analyse der in der Einzelanalyse signifikanten Faktoren

In der gemeinsamen Analyse aller signifikanten Parameter aus der Einzelanalyse (Tumordicke, Alter, Geschlecht, Tumordurchmesser, Nässen, Ulzeration, Tumorblutung, Blutung oder Nässen, CLARK Level, Kapillitium, Gesicht, NM, LMM) wurden schrittweise die Faktoren ausgeschlossen, die sich gegenseitig beeinflussten oder keine Signifikanz mehr aufwiesen.

Es wurde die Methode „Einschluss“ verwendet. 251 Patienten konnten in diese Analyse einbezogen werden (siehe **Tab. 6**). Die Patientenzahl ergibt sich aus der Anzahl der Patienten, bei denen alle hier untersuchten Faktoren bestimmbar waren.

**Tabelle 6:** Multivariate Cox-Regressions-Analyse bezogen auf das Gesamtüberleben

Faktor		Risiko-Ratio	95%-Confidenz-Intervall	p
Tumordicke (md)	(< 1,7 mm → ≥ 1,7 mm)	3,438	2,026– 5,832	<0,001
Tumordurchmesser (md)	( ≤ 15 mm → > 15 mm)	2,088	1,385 – 3,148	<0,001
Kapillitium	(Nein → Ja)	1,921	1,116 – 3,306	0,018
NM	(Nein → Ja)	1,731	1,027 – 2,918	0,040
Ulzeration	(Nein → Ja)	0,660	0,394 – 1,106	0,115
NZN-Assoziation°	(Nein → Ja)	0,491	0,196 – 1,233	0,130
Alter (md)	(< 67,39 Jahre → ≥ 67,39 Jahre)	1,496	0,975 – 2,296	0,065
Geschlecht	(weiblich → männlich)	1,217	0,795 – 1,864	0,367

Legende: md: median-dichotomisiert; Angaben in Klammern (... → ...) Risiko-ratio bezieht sich auf die Risikoerhöhung, die sich für die einzelnen Parameter in Pfeilrichtung ergibt. ° Parameter war in der Einzelanalyse nicht signifikant.

Die gemeinsame Analyse aller unabhängigen Faktoren ergab mit der Tumordicke und dem Tumordurchmesser am Ende nur zwei Faktoren, die einen messbaren Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten mit Melanomen im Kopf-Hals-Bereich haben. Es wurde die Methode „Einschluss“ verwendet. 284 Patienten mit einem malignen Melanom im Kopf-Hals-Bereich konnten in diese Analyse einbezogen werden. Die Patientenzahl ergibt sich aus der Anzahl der Patienten, bei denen beide Faktoren bestimmbar waren. (siehe **Tab. 7**)

**Tabelle 7:** Tumordicke und Tumordurchmesser in einer gemeinsamen Analyse auf das Gesamtüberleben in der Cox-Regression

Faktor		Risiko-Ratio	95%-Confidenz-Intervall	P
Tumordicke (md)	(< 1,7 mm → ≥ 1,7 mm)	3,619	2,390 – 5,481	< 0.001
Tumordurchmesser (md)	( ≤ 15 mm → > 15 mm)	2,096	1,441 – 3,050	< 0.001

Legende: md: median-dichotomisiert; Angaben in Klammern (... → ...) Risiko-ratio bezieht sich auf die Risikoerhöhung, die sich für die einzelnen Parameter in Pfeilrichtung ergibt.

In unserer Analyse stellten sich mit der Tumordicke und dem Tumordurchmesser zwei signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben dar.

#### **4.3.6 Untersuchung des statistischen Einflusses von patienten- und tumorbezogenen Faktoren auf die Ausbildung verschiedener Rezidiv- und Metastasierungstypen**

Unsere Analysen ergaben, dass Männer ein erhöhtes Risiko aufweisen Tumorrezidive zu entwickeln (RR = 1,565; p = 0,008; n = 432)<sup>aa</sup>.

Bei 165 von 432 Patienten (38,2%) wurden Melanometastasen gefunden. Auch hier zeigt das männliche Geschlecht ein erhöhtes Risiko. Bei Männern kommt es des Weiteren häufiger zur Ausbildung von Lungen- ( $r_s = 0,148$ ; p = 0,002; n = 432)<sup>a</sup> und Lebermetastasen ( $r_s = 0,131$ ; p = 0,006; n = 432)<sup>a</sup>. Metastasen waren insgesamt mit ca. 34% am häufigsten in den Lymphknoten lokalisiert. Unsere Berechnungen ergaben eine positive Korrelation von Melanomen des Kapillitiums mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen ( $r_s = 0,152$ ; p = 0,002; n = 425)<sup>a</sup>. Im Vergleich zu anderen Arealen des Kopf-Hals-Bereichs kommt es bei Melanomen, die im Gesicht lokalisiert sind signifikant seltener zur Ausbildung von Lymphknotenmetastasen ( $r_s = 0,146$ ; p = 0,003; n = 425)<sup>a</sup>.

#### **4.3.7 Untersuchung der Rolle der Therapieverzögerung („delay“) im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an einem Teil der Patienten**

Der von uns klar definierte Zeitraum der Therapieverzögerung sollte uns beim Vorliegen ausreichender Datenmengen eine konkrete Aussage über den Einfluss auf das Gesamtüberleben liefern.

Die Daten des „delay“ konnten bei insgesamt 233 Patienten erfasst werden. Die Zeit der Verzögerung erstreckte sich von 0 bis 218 Monate. MW:  $15,6 \pm 22,2$  Monate, Median 10 Monate.

Bereits zum Zeitpunkt der Datenaufnahme wurde deutlich, dass die Qualität der retrospektiven Daten der Therapieverzögerung leider nicht besonders hoch war. Der Zeitraum wurde von vielen Patienten zu ungenau angegeben. Ein Großteil der Zeitangaben wurde in Worten wie „seit einigen Monaten“, „seit vielen Jahren“, „seit der Jugend“ usw. angegeben oder einfach nur geschätzt. Als zusätzlicher Unsicherheitsfaktor stellt sich die Differenzierung eines auf NZN entstandenen malignen Melanoms heraus.

Aufgrund der großen Anzahl ungenauer bzw. geschätzter Daten nahmen wir eine zusätzliche Einteilung vor, um die Zeitangaben zu präzisieren. („seit mehreren

Monaten“ = 4 Monate; „seit mehreren Jahren“ = 4 Jahre, „seit der Kindheit“ = 6.LJ, „seit der Jugend“ = 14.LJ, „schon immer bestehend“ = seit der Geburt).

Trotz der Einteilung in diese Untergruppen ließ sich kein signifikanter Einfluss der Therapieverzögerung auf das Gesamtüberleben der Patienten ermitteln (siehe **Tabelle 8**).

**Tabelle 8:** Therapieverzögerung („delay“)

Faktor	Risiko-Ratio	95%-Confidenz-Intervall	p	n
Therapieverzögerung (dicho) (<=20 Monate → >20 Monate)	1,645	0,896 – 3,108	0,108	233

Legende: dichotomisiert; Angaben in Klammern (... → ...) Risiko-ratio bezieht sich auf die Risikoerhöhung, die sich für die einzelnen Parameter in Pfeilrichtung ergibt.

#### 4.3.8 Untersuchung des Einflusses des maximalen Tumordurchmessers auf die rezidivfreie Zeit und das Gesamtüberleben

In unserer Arbeit konnte der Tumordurchmesser als ein weiterer unabhängiger Einflussfaktor auf die rezidivfreie Zeit und das Gesamtüberleben ermittelt werden. Bereits in den Einzelanalysen war eine hohe Signifikanz zu erkennen. (Rezidivfreie Zeit: RR = 2,061; p < 0,001; n = 356<sup>aa</sup>; Gesamtüberleben: RR = 2,413; p < 0,001; n = 363<sup>aa</sup>). Diese bestätigten sich in der anschließenden gemeinsamen multivariaten Cox-Regression (Rezidivfreie Zeit: RR = 1,718 ; p < 0,010; n = 301<sup>aa</sup>; Gesamtüberleben: RR = 2,096; p < 0,001; n = 284<sup>aa</sup>). Somit haben Patienten mit einem größeren Tumordurchmesser eine signifikant schlechtere Prognose.

## 5. Diskussion

Das maligne Melanom steht nicht nur aufgrund seiner Inzidenzsteigerung im Interesse der Medizin. Neben der schlechten Prognose, vor allem bei Tumoren in fortgeschrittenen Stadien, weisen die derzeit angewandten Chemo-, Immun- und Chemoimmuntherapien nicht den gewünschten Erfolg auf [16].

Unserer Arbeit lagen die Daten von 432 Patienten mit Melanomen im Kopf-Hals-Bereich zu Grunde. Nur selten wurde in früheren Arbeiten über Kopf-Hals-Melanome eine so hohe Fallzahl erreicht. Neben der Charakterisierung der Patienten- und Tumordaten führten wir unter anderem eine Analyse von Zusammenhängen zwischen patienten- und tumorbezogenen Faktoren durch und untersuchten den Einfluss dieser Faktoren auf die Prognose der Patienten. Des Weiteren wollten wir insbesondere die Rolle der Therapieverzögerung („delay“) und des Tumordurchmessers genauer analysieren und darstellen, welchen Einfluss diese auf die rezidivfreie Zeit und das Gesamtüberleben haben.

Der Altersdurchschnitt unseres Patientenguts betrug 64,4 Jahre. Ergebnisse früherer Arbeiten, in denen das vermehrte Auftreten maligner Melanome im Kopf-Hals-Bereich im höheren Lebensalter beschrieben wurde, konnten bestätigt werden [20, 33]. Dies könnte unter anderem mit der großen Anzahl von LMM verbunden sein. Dem histologischen Bautyp wird heute entgegen früherer Meinungen nur noch eine geringe eigenständige prognostische Bedeutung beigemessen. In der Gesamtzahl ist das SSM mit ca. 65% der häufigste histologische Bautyp aller kutanen Melanome. In dem uns vorliegenden Patientengut wurde dieser Subtyp jedoch von LMM und NM in der Häufigkeit übertroffen. Bei unseren Patienten waren die Melanome am häufigsten im Gesicht lokalisiert, was aufgrund der Größe dieses Hautareals nicht ungewöhnlich ist.

Die vollständige operative Entfernung des Tumors mit entsprechendem Sicherheitsabstand und histologischer Schnittrandkontrolle ist nach wie vor die Therapie der ersten Wahl [10, 19, 22]. Dies war auch bei unseren Patienten die häufigste Behandlungsmethode (n = 409). Andere primäre Therapieoptionen stellen derzeit am ehesten Palliativbehandlungen dar. Von unseren Patienten erhielten ca. 16% (n = 68) primär oder postprimär eine Chemo-, Immun- oder Chemoimmuntherapie. Bei ca. 6% der Patienten (n = 26) wurde eine Radiatio im Rahmen einer (palliativen) Sekundärtherapie durchgeführt.

Bei Tumordicke und -durchmesser ließen sich geschlechtsabhängige Unterschiede ermitteln. Frauen hatten in unserem Kollektiv deutlich kleinere Tumore als Männer. Sie wiesen außerdem im Durchschnitt eine geringere Tumordicke und insgesamt ein besseres Gesamtüberleben auf. Dieses Ergebnis deckt sich mit Resultaten früherer Arbeiten und macht den Zusammenhang zwischen Tumordicke und Prognose erneut sehr deutlich [18, 30].

Maligne Melanome sind beim männlichen Geschlecht besonders häufig im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert [30]. Die Gründe hierfür könnten unter anderem darin liegen, dass bei den meisten weiblichen Patienten große Areale des Kopf-Hals-Bereichs das gesamte Leben über mit Haaren bedeckt sind und somit partiell vor UV-Strahlen geschützt werden. Ein Großteil der von uns untersuchten männlichen Patienten wies hingegen einen nur spärlichen Haarwuchs oder eine Glatze auf.

Des Weiteren zeigten in unserer Studie Männer ein erhöhtes Risiko, Melanomrezidive und Fernmetastasen, vor allem in Lunge und Leber, zu entwickeln. Melanommetastasen waren am häufigsten in den Lymphknoten lokalisiert. Diese Resultate decken sich ebenfalls mit Ergebnissen anderer Untersuchungen [28, 30]. Das Auftreten von Rezidiven und Fernmetastasen ist bekanntermaßen mit einer schlechteren Prognose verbunden [30, 33]. In zahlreichen Studien konnte bewiesen werden, dass Männer insgesamt eine schlechtere Prognose haben [23, 25, 30]. Mit dem erhöhten Risiko für Rezidive und Metastasen sowie der im Mittel größeren Tumordicke lässt sich möglicherweise das schlechtere Gesamtüberleben beim männlichen Geschlecht erklären.

Unsere Analysen ergaben ein vermehrtes Vorkommen von Lymphknotenmetastasen bei Melanomen im Bereich des Kapillitiums. Diese Beobachtung konnte auch in anderen Arbeiten gemacht werden [30]. Gleichzeitig stellte sich heraus, dass Melanome, die im Gesicht lokalisiert waren, signifikant weniger Lymphknotenmetastasen ausbildeten. Die Erklärung dieser Resultate liegt möglicherweise in der unterschiedlichen Lymphgefäßversorgung der genannten Areale.

Bei einem Drittel (n = 144) der von uns untersuchten Patienten kam es innerhalb des Beobachtungszeitraums zu einer Metastasierung. Am häufigsten traten die Filiae innerhalb der ersten Jahre nach Entfernung des Primärtumors auf.

Die Tumordicke stellte sich in unserer Arbeit als stärkster Einflussfaktor auf die rezidivfreie Zeit heraus. Sowohl die verschiedenen histologischen Bautypen als auch

die unterschiedlichen Lokalisationen der Melanome hatten keinen signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Zeit.

Unsere Berechnungen ergaben, dass die Tumordicke auch auf das Gesamtüberleben den stärksten Einfluss hat (RR = 3,619;  $p = <0,001$ ;  $n = 284$ )<sup>aa</sup>. Die Faktoren mit Einfluss auf das Gesamtüberleben wie zum Beispiel Tumordicke, Ulzeration, Invasionslevel nach CLARK, Geschlecht, Alter, Lokalisation, histologischer Bautyp, das Vorhandensein von Metastasen u.a. wurden bereits in früheren Arbeiten mehrfach ermittelt. Die Tumordicke war auch hier jeweils der stärkste Einflussfaktor auf die Prognose [4, 25, 28, 29, 33].

Überraschenderweise zeigte in unseren Berechnungen auch der Tumordurchmesser einen unabhängigen signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Zeit (RR = 1,135;  $p = <0,010$ ;  $n = 301$ )<sup>aa</sup> und das Gesamtüberleben (RR = 2,096;  $p = <0,001$ ;  $n = 284$ )<sup>aa</sup>. Diese Erkenntnis konnte in vielen bisher durchgeführten Studien zu Kopf-Hals-Melanomen nicht gewonnen werden und weist somit eine Neuerung bei malignen Melanomen im Kopf-Hals-Bereich auf [20, 22, 32]. Es gab allerdings auch schon in früheren Arbeiten Hinweise auf eine Korrelation zwischen Tumordurchmesser und Gesamtüberleben [13, 37]. In diesen Arbeiten wurden jedoch alle Melanome des gesamten Integuments analysiert. Unseren Ergebnissen zufolge ist nun neben Tumordicke, Ulzeration, histologischer Bautyp, Lokalisation, Alter, Geschlecht, Metastasen und Mitosezahl jetzt auch der Tumordurchmesser als unabhängiger Einflussfaktor auf die rezidivfreie Zeit und das Gesamtüberleben bei Melanomen im Kopf-Hals-Bereich zu berücksichtigen.

Die in unseren Analysen ermittelten 5- und 10-Jahres-Überlebensraten (ca. 69% und ca. 58%) weisen keine signifikanten Unterschiede gegenüber Ergebnissen anderen Studien auf [32].

In vorangegangenen Arbeiten konnte für das Gesamtüberleben der Patienten mit Kopf-Hals-Melanomen kein signifikanter Unterschied zu Melanomen anderer Regionen festgestellt werden [20]. In einer Arbeit der University of North Carolina wurden Melanome im Bereich des Kapillitiums und Nackens separiert und anschließend den Melanomen anderer Lokalisationen gegenübergestellt. Hierbei konnten signifikante Unterschiede in den 5- und 10 Jahres-Überlebensraten zu Ungunsten der Kapillitium- und Nackenmelanome ermittelt werden [26].

Bei der Analyse zum Gesamtüberleben interessierte uns neben den bereits bekannten Einflussfaktoren wie Tumordicke, Invasionslevel nach CLARK, Alter,

Geschlecht, Tumorulzeration, histologischer Bautyp, Tumorlokalisierung, Regression, Mitoserate unter anderem auch der Einfluss der Therapieverzögerung auf das Gesamtüberleben. Die Idee, die Therapieverzögerung in unsere Arbeit aufzunehmen, erschien vielversprechend, wenn man bedenkt, dass ein frühes Erkennen und Behandeln dieser bösartigen Tumore mit einer besseren Prognose assoziiert ist. Diese Erkenntnis lässt darauf schließen, dass eine Verzögerung des Therapiebeginns dementsprechend eine schlechtere Prognose nach sich zieht. Leider war letztendlich ein zu großer Anteil der retrospektiven Daten zu ungenau, so dass am Ende keine signifikanten Korrelationen nachgewiesen werden konnten. Im Endeffekt ist eine Aussage über die Rolle der Therapieverzögerung nur sehr eingeschränkt möglich. In Nachbetrachtung dieser Analyse sind eine bessere Qualität der Daten bzw. genauere Angaben von den Patienten nur schwer zu erreichen. Für die meisten Patienten ist es in der Regel nicht einfach, Veränderungen genau zu beobachten und suffizient zu beurteilen. Vor allem bei bereits bestehenden NZN ist es ohne medizinisches Wissen für den Laien schwer, zwischen „benigne“ und „maligne“ zu differenzieren.

In den kommenden Jahren ist mit einem Inzidenzrückgang maligner Melanome nicht zu rechnen. Aus diesem Grund sollte das oberste Ziel sein, der Entstehung dieses Tumors entgegenzuwirken.

Zwar hat die durchschnittliche Tumordicke in den letzten Jahrzehnten abgenommen, d.h. die Melanome werden früher entdeckt und behandelt, doch noch immer fehlt es an Therapiealternativen für Melanome in fortgeschrittenen Stadien. Die Aufklärung der Bevölkerung über Melanome, deren Entstehungsursachen, Gefährlichkeit und Notwendigkeit einer schnellen medizinischen Versorgung hat möglicherweise bereits dazu beigetragen, dass Melanome heute früher entdeckt werden als vor einigen Jahrzehnten und dass Tumordicken von mehr als 4 mm nur noch selten zu finden sind.

Das Ziel sollte daher auch in Zukunft eine Intensivierung der primären und sekundären Präventionsmaßnahmen sein. Dadurch könnte langfristig der Entstehung maligner Melanome entgegengewirkt, die Früherkennung bereits entstandener Melanome optimiert und damit die Prognose positiv beeinflusst werden. Die Prävention ist wohl mit Abstand der wichtigste „Prognosefaktor“.

Des Weiteren sollte beim Auftreten verdächtiger Hautveränderungen eine zeitnahe Vorstellung bei einem Dermatologen erfolgen. Es empfiehlt sich hier die Entfernung

des suspekten Herdes und eine histologische Aufarbeitung des Präparats, um eine sichere Diagnose stellen zu können.

Die vollständige operative Entfernung des Tumors hat sich als Therapie der ersten Wahl etabliert [10, 19, 22]. Neuere Therapieoptionen z.B. mit Interferonen, small molecules, Antikörpern u.a. werden derzeit nur adjuvant eingesetzt oder noch in Studien erprobt.

## **6. Schlussfolgerung**

Bekanntermaßen haben Patienten, bei denen ein malignes Melanom in einem frühen Stadium diagnostiziert und bei noch geringer Tumordicke vollständig entfernt wird, eine bessere Prognose [22]. Diese Erkenntnis sollte durch den Einfluss der Therapieverzögerung in unserer Studie unterlegt werden. Die Bedeutung des „delay“ wurde bereits in früheren Arbeiten untersucht [6, 35, 36]. Obwohl für unsere Arbeit eine große Datenmenge vorlag, konnte wahrscheinlich aufgrund der Datenungenauigkeit kein signifikanter Einfluss der Therapieverzögerung auf das Gesamtüberleben gemacht werden. Dennoch liegt nach wie vor die Vermutung nahe, dass bei geringerer Therapieverzögerung mit einer besseren Prognose zu rechnen ist. Die in unserem Patientenkollektiv bestimmte durchschnittliche Tumordicke unterscheidet sich im Vergleich zu malignen Melanomen anderer Lokalisationen nicht signifikant. Die Tumordicke war auch in unserer Arbeit der stärkste Einflussfaktor auf die rezidivfreie Zeit und das Gesamtüberleben. Dieses Ergebnis untermauert die Tumoreindringtiefe als wichtigsten Prognosefaktor.

Als weiterer in Bezug auf Kopf-Hals-Melanome neuer unabhängiger Einflussfaktor auf die rezidivfreie Zeit und das Gesamtüberleben konnte der Tumordurchmesser ermittelt werden. Dieser wurde in bisherigen Arbeiten nicht als unabhängiger „Prognosefaktor“ berücksichtigt [20, 22, 32]. Diese Erkenntnis ist neu und zeigt, dass neben den bisher bekannten Prognosefaktoren (Tumordicke nach BRESLOW, Ulzeration, Invasionslevel nach CLARK, Geschlecht, Alter, Lokalisation, histologischer Bautyp, das Vorhandensein von Metastasen u.a.) künftig auch der Tumordurchmesser berücksichtigt werden sollte.

## 7. Zusammenfassung

Melanome sind maligne Tumore, die überwiegend an der Haut zu finden sind. Im fortgeschrittenen Stadium sind sie mit einer schlechten Prognose assoziiert. Die Häufigkeit dieses Tumors hat in den letzten Jahrzehnten stetig zugenommen [10, 11, 14]. Neben der Prävention sind eine frühe Diagnose und eine zeitnahe Behandlung von enormer Wichtigkeit. Die vollständige operative Entfernung des Tumors ist nach wie vor die Therapie der ersten Wahl. Derzeit fehlt es aber noch immer an effektiven Behandlungsmöglichkeiten für fortgeschrittene Stadien dieser Erkrankung [10, 12, 16, 22].

Ca. 20% aller malignen Melanome sind im Kopf-Hals-Bereich zu finden [7]. Dass eine erhöhte UV-Exposition die Entstehung von Melanomen - vor allem in der hellhäutigen Bevölkerung - zu fördern vermag, wurde bereits nachgewiesen und beschreibt damit den möglichen Hauptgrund für das gehäufte Auftreten dieser Tumore in den von uns untersuchten Arealen [2].

In diese Arbeit wurden alle Patienten eingeschlossen, die sich zwischen 1977 und 2005 mit malignen Melanomen im Kopf-Hals-Bereich in der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg vorstellten. Die hier verwendeten Daten stammen aus den Patientenakten und wurden retrospektiv erhoben. Das Patientenkollektiv ( $n = 432$ ) dieser Arbeit war im Mittel  $64,4 \pm 15,8$  Jahre alt (Median 67,4). Die Nachbeobachtungszeit umfasste im Mittel  $61,5$  Monate  $\pm 52,8$  (Median 48,7). Bis zum Ende der Datenaufnahme verstarben 149 Patienten.

Patienten, bei denen ein malignes Melanom in einem frühen Stadium diagnostiziert und mit einer geringen Tumordicke vollständig entfernt werden kann, weisen bekanntermaßen eine bessere Prognose auf [22]. Somit liegt die Vermutung nahe, dass ein verzögerter Therapiebeginn das Gesamtüberleben negativ beeinflusst. Diese Erkenntnis sollte durch den Einfluss der Therapieverzögerung „delay“ in unserer Arbeit unterlegt werden. Insgesamt gaben 233 Patienten eine Therapieverzögerung von 0 bis 218 Monaten an. Im Durchschnitt kam es zu einem „delay“ von  $15,6$  Monaten  $\pm 22,2$ . Der Median betrug 10 Monate. Die Bedeutung des „delay“ wurde bereits in früheren Studien untersucht [6, 35, 36]. Obwohl für unsere Arbeit eine große Datenmenge ( $n = 233$ ) vorlag, konnte wahrscheinlich aufgrund der Datenungenauigkeit kein signifikanter Einfluss der Therapieverzögerung auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden.

Die bei unserem Patientenkollektiv bestimmte Tumoreindringtiefe betrug im Mittel  $2,9 \text{ mm} \pm 3,5$  (Median 1,7). Bei Männern war diese mit  $3,43 \text{ mm} \pm 3,58$  (Median 2,23) gegenüber Frauen mit  $2,49 \text{ mm} \pm 3,37$  (Median 1,3) signifikant größer. Die Tumordicke der Kopf-Hals-Melanome unterschied sich nicht signifikant von Melanomen anderer Lokalisationen. Auch in unserer Arbeit war die Tumordicke der stärkste Einflussfaktor auf die rezidivfreie Zeit und das Gesamtüberleben. Dieses Ergebnis untermauert die Tumoreindringtiefe als wichtigsten unabhängigen Prognosefaktor.

Als weiterer in Bezug auf Kopf-Hals-Melanome neuer unabhängiger Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben konnte in unseren Analysen der Tumordurchmesser ermittelt werden. Durchschnittlich betrug dieser  $18,3 \text{ mm} \pm 18,3$  (Median 15,0). Bei Frauen  $17,4 \text{ mm} \pm 16,4$  (Median 14,0), bei Männern  $19,7 \text{ mm} \pm 20,88$  (Median 15,0). Der Tumordurchmesser wurde in bisherigen Arbeiten nicht als unabhängiger „Prognosefaktor“ benannt [20, 22, 32]. Diese Erkenntnis ist neu und zeigt, dass neben den bisher bekannten Prognosefaktoren (Tumordicke nach BRESLOW, Ulzeration, Invasionslevel nach CLARK, Geschlecht, Alter, Lokalisation, histologischer Bautyp, das Vorhandensein von Metastasen u.a.) nun auch der Tumordurchmesser berücksichtigt werden sollte.

Am häufigsten waren die Melanome im Gesicht der Patienten zu finden. Diese Lokalisation wies signifikant weniger Lymphknotenmetastasen und ein besseres Gesamtüberleben auf. Im Gegensatz dazu fand sich bei Melanomen, die im Bereich des Kapillitiums lokalisiert waren, deutlich häufiger eine lymphogene Metastasierung. Insgesamt wurden bei 165 Patienten Melanommetastasen gefunden. Diese waren überwiegend in den Lymphknoten lokalisiert. Des Weiteren wies das männliche Geschlecht ein erhöhtes Risiko auf, Metastasen in der Lunge und Leber zu entwickeln. Bei 144 Patienten kam es im Beobachtungszeitraum zur Ausbildung von Melanomrezidiven. Die rezidivfreie Zeit betrug im Mittel  $49,4 \text{ Monate} \pm 24,0$  (Median 28,6). Auch hier zeigten Männer ein signifikant höheres Risiko.

In dieser Arbeit konnte erstmals bei Melanomen im Kopf-Hals-Bereich der Tumordurchmesser als ein unabhängiger signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Armstrong BK, Kricger A (1994) Cutaneous melanoma. *Cancer Surv* 19-20:219-240
2. Autier P (2004) Perspectives in melanoma prevention: the case of sunbeds. *Eur J Cancer* 40:2367-2376
3. Bach AG, Marsch WC, Richter C, Lübke D, Helmbold P (2005) Long-term locally-recurrent melanoma. *Hautarzt* 2005 Oct; 56(10):949-54
4. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A (2001) Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 19:3622-3634
5. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Kricger A, Eberle C, Barnhill R (2005) Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 97:195-199
6. Blum A, Brand CU, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Stroebel W, Rassner G, Garbe C (1999) Awareness and early detection of cutaneous melanoma: an analysis of factors related to delay in treatment. *Br J Dermatol* 141:783-787
7. Briele HA, Walker MJ, Das Gupta TK (1985) Melanoma of the head and neck. *Clin Plast Surg* 12:495-504
8. Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, Garbe C (2005) Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Cancer* 103:616-624

9. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Bröcker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC (2005) Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 353:2135-2147
10. de Braud F, Khayat D, Kroon BB, Valdagni R, Bruzzi P, Cascinelli N (2003) Malignant melanoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 47:35-63
11. de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM (2003) Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 107:119-126
12. de Vries E, Schouten LJ, Visser O, Eggermont AM, Coebergh JW (2003) Rising trends in the incidence of and mortality from cutaneous melanoma in the Netherlands: a Northwest to Southeast gradient? *Eur J Cancer* 39:1439-1446
13. Eldh J, Boeryd B, Peterson LE (1978) Prognostic factors in cutaneous malignant melanoma in stage I. A clinical, morphological and multivariate analysis. *Scand J Plast Reconstr Surg* 12:243-255
14. Garbe C, Blum A (2001) Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14:280-290
15. Garbe C, Büttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, et al. (1994) Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 102:695-699
16. Gibbs P, Robinson WA, Pearlman N, Raben D, Walsh P, Gonzalez R (2001) Management of primary cutaneous melanoma of the head and neck: The University of Colorado experience and a review of the literature. *J Surg Oncol* 77:179-185; discussion 186-177

17. Greene MH, Clark WH, Jr., Tucker MA, Kraemer KH, Elder DE, Fraser MC (1985) High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med* 102:458-465
18. Gussack GS, Reintgen D, Cox E, Fisher SR, Cole TB, Seigler HF (1983) Cutaneous melanoma of the head and neck. A review of 399 cases. *Arch Otolaryngol* 109:803-808
19. Hauschild A, Rosien F, Lischner S (2003) Surgical standards in the primary care of melanoma patients. *Onkologie* 26:218-222
20. Hoersch B, Leiter U, Garbe C (2006) Is head and neck melanoma a distinct entity? A clinical registry-based comparative study in 5702 patients with melanoma. *Br J Dermatol* 155:771-777
21. Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH (1987) Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 17:459-468
22. Kane WJ, Yugueros P, Clay RP, Woods JE (1997) Treatment outcome for 424 primary cases of clinical I cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 19:457-465
23. Karakousis CP, Driscoll DL (1995) Prognostic parameters in localised melanoma: gender versus anatomical location. *Eur J Cancer* 31A:320-324
24. Kennedy C, ter Huurne J, Berkhout M, Gruis N, Bastiaens M, Bergman W, Willemze R, Bavinck JN (2001) Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants are associated with an increased risk for cutaneous melanoma which is largely independent of skin type and hair color. *J Invest Dermatol* 117:294-300
25. Kölmel KF, Lippold A, Kulle B, Veltmaat S, Stoltenberg M, Seebacher C (2001) Mortality of invasive malignant cutaneous melanoma. A review with special consideration of gender distribution. *Hautarzt* 52:211-218

26. Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE (2008) Epidemiologic support for melanoma heterogeneity using the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *J Invest Dermatol* 128:243-245
27. Lasithiotakis KG, Leiter U, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, Meier F, Garbe C (2007) Improvement of overall survival of patients with cutaneous melanoma in Germany, 1976-2001: which factors contributed? *Cancer* 109:1174-1182
28. Leiter U, Meier F, Schittek B, Garbe C (2004) The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol* 86:172-178
29. Masbäck A, Westerdahl J, Ingvar C, Olsson H, Jonsson N (1997) Cutaneous malignant melanoma in southern Sweden 1965, 1975, and 1985. Prognostic factors and histologic correlations. *Cancer* 79:275-283
30. Merimsky O, Fishman P, Feldman I, Shafir R, Rapaport Y, Sheonfeld Y, Chaitchik S (1996) Malignant melanoma of the head and neck. Clinical and immunological considerations. *Am J Clin Oncol* 19:363-367
31. Miller AJ, Mihm MC, Jr. (2006) Melanoma. *N Engl J Med* 355:51-65
32. O'Brien CJ, Coates AS, Petersen-Schaefer K, Shannon K, Thompson JF, Milton GW, McCarthy WH (1991) Experience with 998 cutaneous melanomas of the head and neck over 30 years. *Am J Surg* 162:310-314
33. Osborne JE, Hutchinson PE (2001) Clinical correlates of Breslow thickness of malignant melanoma. *Br J Dermatol* 144:476-483
34. Pfahlberg A, Schneider D, Kölmel KF, Gefeller O (2000) Ultraviolet exposure in childhood and in adulthood: which life period modifies the risk of melanoma more substantially?. *Soz Praventivmed* 45:119-124

35. Rampen FH, Rümke P, Hart AA (1989) Patients' and doctors' delay in the diagnosis and treatment of cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 15:143-148
36. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Stange J, Volkenandt M (2002) Delay in the diagnosis of cutaneous melanoma: an analysis of 233 patients. *Melanoma Res* 12:389-394
37. Straume O, Akslen LA (1997) Prognostic importance of tumor diameter in nodular melanomas. *Ann Plast Surg* 38:550-551

## **Anlagen**

Anlage 1                      TNM - Klassifikation nach AJCC (2002) und Stadieneinteilung  
nach AJCC (2002)

## Anlage 1

### TNM - Klassifikation nach AJCC (2002)

<i>T Klassifikation</i>	<i>Tumordicke</i>	<i>Ulzerationsstatus</i>
T1	≤ 1,0 mm	a: ohne Ulzeration und Level II/III b: mit Ulzeration und Level IV/V
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	>4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
<i>N Klassifikation</i>	<i>Anzahl metastasierter Lymphknoten</i>	<i>Masse der Lymphknotenmetastasen</i>
N1	1 Knoten	a: Mikrometastase(n) b: Makrometastase(n)
N2	2-3 Knoten	a: Mikrometastase(n) b: Makrometastase(n) c: In-Transit-Metastase(n)/ Satelliten-Metastase(n) ohne metastasierten Knoten
N3	4 oder mehrere Knoten oder zusammenge- wachsene Knoten oder In-Transit-Metastase(n)/ Satelliten-Metastase(n) mit metastasierten Knoten	
<i>M Klassifikation</i>	<i>Lokalisation</i>	<i>Serum Laktat Dehydrogenase</i>
M1a	entfernt liegende Hautlokalisierung oder knotige Metastase(n)	normal
M1b	Lungenmetastasen	normal
M1c	alle anderen viszerale Metastasen, jede Fern- metastase	erhöht

## Stadieneinteilung (AJCC 2002)

Stadium	Klinisches Staging			Pathologisches Staging		
	T	N	M	T	N	M
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III	jedes T	N1-N3	M0			
IIIA				T1-4a	N1a	M0
				T1-4a	N2a	M0
IIIB				T1-4b	N1a	M0
				T1-4a	N2a	M0
				T1-4a	N1b	M0
				T1-4a	N2b	M0
				T1-4a/b	N2c	M0
IIIC				T1-4b	N1b	M0
				T1-4b	N2b	M0
			jedes T	N3	M0	
IV	jedes T	jedes N	jedes M1	jedes T	jedes N	jedes M1

## 9. Thesen der Arbeit

Selten wurden maligne Melanome des Kopf-Hals-Bereichs in einer Arbeit mit so großer Fallzahl untersucht.

Die Therapieverzögerung scheint auf die Prognose einen negativen Einfluss zu haben.

Die Tumordicke ist der Faktor mit dem größten Einfluss auf die rezidivfreie Zeit und das Gesamtüberleben.

Der Tumordurchmesser ist ein neuer bisher nicht berücksichtigter unabhängiger Prognosefaktor bei malignen Melanomen im Kopf-Hals-Bereich.

Im Gesicht lokalisierte Melanome zeigen signifikant weniger Lymphknotenmetastasen und insgesamt ein besseres Gesamtüberleben gegenüber Melanomen anderer Bereiche.

Maligne Melanome im Bereich des Kapillitiums bilden häufiger Lymphknotenmetastasen aus.

Das männliche Geschlecht weist ein signifikant höheres Risiko auf Metastasen in Lunge und Leber zu entwickeln.

Frauen haben insgesamt ein besseres Gesamtüberleben.

Die operative Entfernung mit Sicherheitsabstand und histologischer Schnittrandkontrolle ist Therapie der ersten Wahl bei malignen Melanomen.

Derzeit fehlt es an kurativen Therapiealternativen für maligne Melanome in fortgeschrittenen Stadien.

Intensivierte primäre Prävention könnte die Inzidenz maligner Melanome langfristig reduzieren.

## Lebenslauf

### ***Persönliche Daten***

Enrico Streit, geboren am 08.09.1975 in Weißenfels  
wohnhaft in 69118 Heidelberg, Kleingemünder Str.  
54, ledig

### ***Schulbildung***

1982-1991 Kugelbergschule Weißenfels  
1991-1994 Gymnasium Weißenfels-West  
1994 Screven – County – Highschool, Sylvania, Georgia,  
USA

### ***Berufsausbildung***

1995-1998 Ausbildung zum Krankenpfleger

### ***Berufstätigkeit***

1998-2000 Krankenpfleger an der BG Klinik Bergmannstrost

### ***Hochschulstudium***

ab 10/2000 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-  
Universität Halle-Wittenberg  
2003 Erste ärztliche Prüfung  
2007 Zweite ärztliche Prüfung und Approbation als Arzt

### ***Promotion***

seit 2005 Annahme als Doktorand im Fachgebiet der  
Dermatologie, Thema „Maligne Melanome der Haut  
im Kopf-Hals-Bereich“, Betreuer Prof. Dr. Peter  
Helmbold und Dr. Eckhard Fiedler

### ***Praktische Tätigkeiten***

2001-2004 Tätigkeit als studentische Hilfskraft auf der  
Intensivstation der BG Klinik Bergmannstrost

2006-2007

Praktisches Jahr:

1. Abschnitt: BG Klinik Bergmannstrost, Klinik für Allgemeinchirurgie
2. Abschnitt: Krankenhaus Martha-Maria, Klinik für Orthopädie
3. Abschnitt: BG Klinik Bergmannstrost, Klinik für Innere Medizin

***Derzeitige Tätigkeit***

seit 9/2007

Facharztweiterbildung im Bereich Dermatologie und Venerologie am Universitätsklinikum Heidelberg

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit meiner Angaben.

## **Selbständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen stammenden Daten sind unter Angabe der jeweiligen Quelle gekennzeichnet. Hilfe von Beratungs- und Vermittlungsdiensten habe ich nicht in Anspruch genommen.

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass ich mich keinem anderen Promotionsverfahren oder Promotionsversuch unterzogen habe. Bisher wurde weder an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg noch an einer anderen Hochschule ein von mir gestellter Promotionsversuch abgelehnt. Ich versichere, dass ich das Zulassungsgesuch zum Promotionsverfahren erstmalig an die Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg stelle.

## **Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Peter Helmbold für die freundliche Überlassung des Themas und die umfangreiche Betreuung bei dieser Arbeit. In unzähligen Treffen erhielt ich wertvolle Ratschläge und konstruktive Anregungen, welche zum Gelingen dieser Arbeit führten.

Weiterhin danke ich Dr. med. Eckhard Fiedler, der mir bei der Datenerhebung und Erstellung dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Des Weiteren danke ich Dr. Norbert Esser für seine Unterstützung.

Zudem gilt mein Dank auch meiner Freundin Ines Keck und ihrer Familie, die mich unterstützt und diese Ausbildung möglich gemacht haben.