

Aus der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Detlef Zillikens

**Das maligne Melanom
im Kindes- und Jugendalter
- eine systematische Literaturanalyse**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Johanna Friesenhahn
aus Ahaus
Lübeck 2014

1. Berichtserstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Sven Krengel
2. Berichtserstatter: Prof. Dr. med. Jens Möller

Tag der mündlichen Prüfung: 20.4.2015

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 20.4.2015

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhalt

| | |
|--|-----|
| Abbildungsverzeichnis | I |
| Tabellenverzeichnis | II |
| Abkürzungsverzeichnis | III |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Zur Arbeitsgruppe | 1 |
| 1.2 Das maligne Melanom | 1 |
| 1.2.1 Allgemeines und Epidemiologie | 1 |
| 1.2.2 Ätiopathogenese | 2 |
| 1.2.3 Klinik und Histologie | 3 |
| 1.2.4 Stadieneinteilung | 4 |
| 1.3 Das maligne Melanom des Kindesalters | 5 |
| 1.4 Zielsetzung | 6 |
| 2 Material und Methoden | 8 |
| 2.1 Literaturrecherche | 8 |
| 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien | 8 |
| 2.1.2 Suchstrategie | 8 |
| 2.1.2.1 Allgemeines | 8 |
| 2.1.2.2 Flussdiagramm | 9 |
| 2.1.2.3 Primärsuche | 11 |
| 2.1.2.4 Sekundär- und Tertiärsuche | 13 |
| 2.2 Gruppierung der Fallberichte | 13 |
| 2.3 Erstellung der Datentabellen | 14 |
| 2.4 Statistische Analyse | 15 |
| 2.5 Studienregistrierung | 16 |
| 3 Ergebnisse | 17 |
| 3.1 Allgemeines | 17 |

Inhalt

| | | |
|-------|--|----|
| 3.2 | Ethnische Merkmale und prädisponierende Faktoren | 17 |
| 3.2.1 | Überblick | 17 |
| 3.2.2 | Kutane Melanome | 18 |
| 3.2.3 | Extrakutane Melanome und Melanome mit unbekanntem Primärtumor | 18 |
| 3.3 | Geschlechtsverteilung | 18 |
| 3.3.1 | Überblick | 18 |
| 3.3.2 | Kutane Melanome | 19 |
| 3.3.3 | Extrakutane Melanome und Melanome mit unbekanntem Primärtumor | 19 |
| 3.4 | Alter bei Diagnosestellung | 19 |
| 3.4.1 | Überblick | 19 |
| 3.4.2 | Kutane Melanome | 20 |
| 3.4.3 | Extrakutane Melanome und Melanome mit unbekanntem Primärtumor | 22 |
| 3.5 | Überlebens- bzw. Nachbeobachtungszeit | 22 |
| 3.5.1 | Kutane Melanome mit letalem Verlauf | 22 |
| 3.5.2 | Metastasierte kutane Melanome | 24 |
| 3.5.3 | Extrakutane Melanome und Melanome mit unbekanntem Primärtumor | 24 |
| 3.6 | Lokalisation des Primärtumors | 25 |
| 3.6.1 | Kutane Melanome | 25 |
| 3.6.2 | Extrakutane Melanome | 26 |
| 3.7 | Makroskopische Merkmale des Primärtumors | 27 |
| 3.8 | Histologische Merkmale des Primärtumors | 28 |
| 3.8.1 | Überblick | 28 |
| 3.8.2 | Klinisch-histologischer Typ | 28 |
| 3.8.3 | Breslow-Index | 28 |
| 3.8.4 | Clark-Level | 29 |
| 3.9 | Stadieneinteilung (TNM) bei Diagnosestellung | 30 |
| 3.9.1 | Überblick | 30 |
| 3.9.2 | Kutane Melanome | 30 |

Inhalt

| | |
|---|-----------|
| 3.10 Fernmetastasierung im Krankheitsverlauf | 32 |
| 3.10.1 Kutane Melanome | 32 |
| 3.10.2 Extrakutane Melanome und Melanome mit unbekanntem Primärtumor | 33 |
| 4 Diskussion | 34 |
| 4.1 Material und Methoden | 34 |
| 4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien von Fallberichten | 34 |
| 4.1.2 Literaturrecherche | 34 |
| 4.1.3 Gruppierung der Fallberichte und Erstellung der Datentabellen | 35 |
| 4.1.4 Statistische Analyse | 36 |
| 4.2 Ergebnisse | 36 |
| 4.2.1 Ethnische Merkmale und prädisponierende Faktoren | 36 |
| 4.2.2 Geschlechtsverteilung | 38 |
| 4.2.3 Alter bei Diagnosestellung | 38 |
| 4.2.4 Überlebens- bzw. Nachbeobachtungszeit | 40 |
| 4.2.5 Lokalisation des Primärtumors | 42 |
| 4.2.6 Makroskopische Merkmale des Primärtumors | 43 |
| 4.2.7 Histologische Merkmale des Primärtumors | 44 |
| 4.2.8 Stadieneinteilung (TNM) bei Diagnosestellung und Fernmetastasierung im Krankheitsverlauf | 45 |
| 4.3 Schlussfolgerung | 46 |
| 5 Zusammenfassung | 47 |
| 6 Literatur | 48 |
| 7 Anhang | 57 |
| 7.1 Auswahl fotografischer Abbildungen aus den Fallberichten | 58 |
| 7.2 Datentabellen | 59 |
| 7.2.1 Tabelle 1 - Kutane Melanome mit letalem Verlauf (Gruppe A) | 59 |
| 7.2.2 Tabelle 2 - Metastasierte kutane Melanome (Gruppe B) | 66 |
| 7.2.3 Tabelle 3 - Extrakutane Melanome und Melanome mit unbekanntem Primärtumor (Gruppe C) | 69 |

Inhalt

| | | |
|----------|--|-----------|
| 7.3 | Literaturverzeichnis - in die Auswertung einbezogene Publikationen | 72 |
| 8 | Danksagung | 84 |
| 9 | Lebenslauf | 85 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|----|---|----|
| 1 | Flussdiagramm - Suchstrategie | 10 |
| 2 | Altersverteilung, gesamtes Patientenkollektiv (Gruppen A, B und C), n = 258 | 20 |
| 3 | Altersverteilung, kutane Melanome mit letalem Verlauf (Gruppe A), n = 155 | 21 |
| 4 | Altersverteilung, kutane Melanome mit fortgeschrittener Metastasierung (Gruppe B), n = 51 | 21 |
| 5 | Altersverteilung, extrakutane Melanome und Melanome mit unbekanntem Primärtumor (Gruppe C), n = 52 | 22 |
| 6 | Überlebenszeit, kutane Melanome mit letalem Verlauf (Gruppe A), n = 145 | 23 |
| 7 | Lokalisation des Primärtumors nach Altersgruppe, kutane Melanome (Gruppen A und B), n = 184 | 25 |
| 8 | Lokalisation des Primärtumors nach Altersgruppe, extrakutane Melanome (Gruppe C), exklusive der Melanome mit unbekanntem Primärtumor, n = 42 | 26 |
| 9 | Breslow-Index nach Altersgruppe, kutane Melanome (Gruppen A und B), n = 99 (präpubertal: n = 23; (post-)pubertal: n = 76) | 29 |
| 10 | Clark-Level, kutane Melanome (Gruppen A und B), n = 77 | 29 |
| 11 | Status des Primärtumors, kutane Melanome (Gruppen A und B), n = 109 | 31 |
| 12 | Lymphknotenstatus (pos. vs. neg.), kutane Melanome (Gruppen A und B), n = 112 | 31 |
| 13 | Fernmetastasierungsstatus (pos. vs. neg.), kutane Melanome (Gruppen A und B), n = 97 | 32 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1 Eigene Literatursuche | 11 |
| 2 Weitere Literatursuche der Arbeitsgruppe | 12 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|---|
| Abb. | Abbildung |
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| BRAF | v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B |
| Bsp. | Beispiel |
| bzgl. | bezüglich |
| bzw. | beziehungsweise |
| cKIT | cellular homolog of the feline sarcoma viral oncogene v-kit |
| cm | Zentimeter |
| d. h. | das heißt |
| DNA | desoxyribonucleic acid |
| E-Mail | electronic mail |
| et al. | et alii |
| etc. | et cetera |
| evtl. | eventuell |
| ggf. | gegebenenfalls |
| insg. | insgesamt |
| KMN | kongenitaler melanozytärer Nävus |
| m | männlich |
| MAP | mitogen-activated protein |
| MeSH | Medical Subject Heading |
| mm | Millimeter |
| n | Fallanzahl |
| neg. | negativ |

| | |
|----------------|--|
| NRAS | neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog |
| o. g. | oben genannt |
| p53 | Protein 53 |
| PD | Privatdozent |
| PDF | Portable Document Format |
| PNS | peripheres Nervensystem |
| pos. | positiv |
| PRISMA | Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis |
| PROSPERO | International prospective register of systematic reviews |
| s. | siehe |
| SEER | Surveillance, Epidemiology and End Results Program |
| Tab. | Tabelle |
| TNM | Tumor/Nodes/Metastasis (Tumorklassifikationssystem) |
| USA | United States of America |
| UV | ultraviolett |
| vs. | versus |
| w | weiblich |
| z. B. | zum Beispiel |
| z. T. | zum Teil |
| ZNS | zentrales Nervensystem |

1 Einleitung

1.1 Zur Arbeitsgruppe

Die Arbeitsgruppe "Malignes Melanom des Kindesalters" wurde 2010 von Herrn PD Dr. Sven Krengel mit dem Ziel initiiert, durch eine gründliche Analyse der Literaturdaten mögliche Unterschiede zwischen Melanomen des Erwachsenen- und Kindesalters sowie zwischen verschiedenen Subtypen des kindlichen malignen Melanoms herauszuarbeiten. Diesbezüglich war die Grundannahme, dass Melanome mit bzw. ohne assoziierte kongenitale Nävi eigenständige, von einander abgrenzbare Entitäten bilden. Die vorliegende Dissertation dient der detaillierten Analyse von Fallberichten kindlicher Melanome, welche ohne Assoziation zu einem kongenitalen Nävus entstanden. Die Auswertung dieser Daten und der Vergleich mit der Gruppe nävusassoziierter kindlicher Melanome wurden zu einem Manuskript zusammengefasst und 2014 unter dem Titel "Case Reports of Fatal or Metastasizing Melanoma in Children and Adolescents: A Systematic Analysis of the Literature" zur Publikation in der Zeitschrift "Pediatric Dermatology" angenommen (Neuhold et al., im Druck).

1.2 Das maligne Melanom

1.2.1 Allgemeines und Epidemiologie

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor der Melanozyten. Mit Abstand am häufigsten ist er kutanen Ursprungs. Extrakutane Melanome sind von dem - bei weitem häufigeren - kutanen Melanom abzugrenzen. Wenn nicht näher spezifiziert, wird im Folgenden auf das maligne Melanom der Haut Bezug genommen. Extrakutane Ursprungsgewebe stellen unter anderem die Meningen, jegliche Schleimhäute sowie Iris und Choroidea dar. Extrakutane Melanome machten in einem kanadischen Krebsregister zwischen 1992 und 2006 5,1 % aller Melanomfälle aus, am häufigsten waren darunter okuläre Melanome vertreten (Haiducu et al., 2014).

1 Einleitung

Den Daten des SEER-Programms (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) des *National Cancer Institute* der USA zufolge betrug die altersstandardisierte Inzidenzrate von invasiven kutanen Melanomen zwischen 1975 und 2011 durchschnittlich 16,62 pro 100.000 Männer und Frauen pro Jahr, wobei die hellhäutige Bevölkerung insgesamt deutlich häufiger (19,59/100.000/Jahr) betroffen war als die farbige US-Bevölkerung (1,02/100.000/Jahr) (Howlader et al., 2014). Das maligne Melanom gehört zu den Tumoren mit der in den letzten Jahrzehnten am schnellsten ansteigenden Inzidenz. Daten des SEER-Programms zeigten einen fast kontinuierlichen Anstieg der altersstandardisierten Inzidenzrate von 7,89 im Jahr 1975 auf 22,74 im Jahr 2011 bezogen auf die gesamte US-Bevölkerung (Howlader et al., 2014). Weltweit gibt es starke geographische Schwankungen. Mit einer altersstandardisierten jährlichen Inzidenzrate von 56,2 pro 100.000 Einwohner fand sich 1995 in Auckland (Neuseeland) die weltweit höchste Melanominzidenz (Jones et al., 1999). Gegenüber der afroamerikanischen, asiatischen und lateinamerikanischen Bevölkerung haben Menschen mit hellem Hauttyp (Hauttypen 1 bis 3 nach Fitzpatrick) ein fast 10fach erhöhtes Erkrankungsrisiko (Markovic et al., 2007). In Deutschland machte das maligne Melanom im Jahr 2008 bei Frauen 4 % aller aufgetretenen Krebsfälle aus und bei Männern 3,6 %. Somit stand es bei Männern an 8. und bei den Frauen an 5. Stelle der häufigsten Krebsneuerkrankungen. In der Todesursachenstatistik aller Krebstodesfälle von 2008 lag das maligne Melanom bei Männern auf Platz 15 und bei Frauen auf Platz 18 (Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012).

1.2.2 Ätiopathogenese

Die meisten Melanome entstehen *de novo*, sie können sich aber auch aus präexistenten angeborenen (kongenitalen) oder erworbenen (nach der Geburt entstandenen) Nävi entwickeln (Krüger et al., 1992; Skender-Kalnenas et al., 1995; Watt et al., 2004). Es sind sowohl endogene als auch exogene Risikofaktoren für die Entstehung eines kutanen malignen Melanoms bekannt. Den wichtigsten exogenen Faktor stellt die UV-Strahlung dar. Es wird davon ausgegangen, dass besonders eine intensive, intermittierende Sonnenexposition zur Melanomentstehung prädisponiert (Elwood und Jopson, 1997). Als bedeutendster unabhängiger Risikofaktor gilt eine hohe Anzahl melanozytärer Nävi. Bei über

1 Einleitung

100 vorhandenen Nävi ist das Melanomrisiko acht- bis zehnfach gesteigert (Bauer und Garbe, 2003). Weitere Merkmale, die mit einem erhöhten Risiko einhergehen, sind eine helle Haut- und Haarfarbe, das Vorhandensein dysplastischer Nävi, Melanome in der Vorgeschichte sowie das Vorliegen eines oder mehrerer großer kongenitaler melanozytärer Nävi (Garbe et al., 1994; Pappo, 2003; Watt et al., 2004). Auch familiäre Belastung erhöht das Melanomrisiko, bei kindlichen Melanomfällen spielt eine positive Familienanamnese eine besonders große Rolle (Sanchez et al., 2014). Es gibt verschiedene Gendefekte, die bisher mit der Entwicklung von Melanomen in Verbindung gebracht wurden, z. B. Mutationen im p53 Tumor Supressor Gen (Benjamin und Ananthaswamy, 2007). Somatische Mutationen, die zur Aktivierung des MAP-Kinase-Signalwegs führen, insbesondere Mutationen im BRAF- oder NRAS-Gen, finden sich bei der Mehrzahl aller Melanome (Davies et al., 2002; Lee et al., 2011; Colombino et al., 2012). Die Tatsache, dass dieselbe BRAF-Mutation (BRAF-V600E) auch in benignen Nävi sehr häufig ist, zeigt jedoch, dass diese Komponente allein nicht ausreicht, um die Entstehung eines malignen Melanoms zu verursachen (Dong et al., 2003; Pollock et al., 2003).

Erbliche Defekte der DNA-Reparaturkapazität sind Ursache des erhöhten Risikos für (vorwiegend, aber nicht ausschließlich nicht-melanozytäre) maligne Hauttumoren bei den verschiedenen Unterformen von Xeroderma pigmentosum (Cleaver, 1968; Bradford et al., 2011).

1.2.3 Klinik und Histologie

Traditionell wird nomenklatorisch zwischen vier klinisch-histologischen Haupttypen des kutanen Melanoms unterschieden. Diese sind das superfiziell spreitende, das akrolentiginöse, das Lentigo-maligna-Melanom sowie das noduläre Melanom (Clark et al., 1969). Unter der hellhäutigen Bevölkerung ist das superfiziell spreitende Melanom mit über 50 % am häufigsten vertreten, gefolgt vom nodulären Typ. Bevorzugte Lokalisationen stellen Rücken, Brust und Extremitäten dar. Das Lentigo-maligna-Melanom entwickelt sich meist langsam aus Vorläuferläsionen an dauerhaft sonnenexponierten Arealen wie Gesicht oder Händen und trifft die Patienten meist erst in hohem Alter (Clark et al., 1969; Smalberger et al., 2008). Das akrolentiginöse Melanom ist aggressiver als das Lentigo-maligna-Melanom, tritt auch unter Finger- und Fußnägeln auf und ist in der farbigen sowie

1 Einleitung

asiatischen Bevölkerung vergleichsweise präsent (Ishihara et al., 2001). Den Subtyp mit der schlechtesten Prognose stellt aufgrund seines schnellen vertikalen Wachstums das noduläre Melanom dar. Eine wichtige Variante, die oft übersehen oder fehldiagnostiziert wird, ist das amelanotische Melanom. Amelanotische Melanome können sich klinisch sehr variabel präsentieren (Koch und Lange, 2000). Es existieren Misch- und weitere Sonderformen. Molekulargenetische Kriterien, wie das Vorhandensein einer Mutation im BRAF oder NRAS-Gen, gewinnen in der Melanomklassifizierung immer mehr an Bedeutung, nicht zuletzt aufgrund möglicher therapeutischer Konsequenzen. Es wurden auch Assoziationen zwischen den oben genannten, klassischen klinisch-histologischen Typen und dem Mutationsstatus beschrieben. Lee et al. (2011) zeigten in einer Metaanalyse, dass das superfiziell spreitende Melanom den Subtyp mit der höchsten Prävalenz an BRAF-Mutationen darstellte und dass das noduläre Melanom eher mit einer Mutation im NRAS-Gen einherging.

1.2.4 Stadieneinteilung

Zum Staging dient das international anerkannte Schema der AJCC (American Joint Committee on Cancer), welches 2009 in seiner 7. überarbeiteten Version erschien. Anhand der Kriterien der Tumordicke, des Lymphknoten- und Fernmetastasierungsstatus (TNM) erfolgt die Einstufung in die AJCC Stadien 0-IV, wobei im Stadium 0 ein Melanoma in situ vorliegt. In den Stadien I und II handelt es sich um invasive Melanome verschiedener Tumordicke ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasierung. Stadium III ist durch Lymphknotenmetastasen und Stadium IV durch Fernmetastasen gekennzeichnet. Neben der Tumordicke in mm, auch bekannt als Breslow-Index, stellen Ulzerationsstatus und Mitoserate prognostisch bedeutsame Kriterien des Primärtumors dar, die bei der Subklassifizierung berücksichtigt werden. Ein weiteres histologisches Merkmal des Primärtumors, der Clark-Level, beschreibt die histologische Eindringtiefe, wobei je nach betroffener Hautschicht die Level I (Tumorinvasion ausschließlich oberhalb der Basalmembran, also Melanoma in situ) bis V (Tumorinvasion bis in die Subkutis) unterschieden werden (Clark et al., 1969). Der Clark-Level gelangte als prognostischer Parameter zugunsten der Mitoserate in den letzten Jahren immer mehr in den Hintergrund und wird in der AJCC-Klassifizierung nicht mehr berücksichtigt (Balch et al., 2009). Er wird aber häufig in der medizinischen Literatur angeführt.

1.3 Das maligne Melanom des Kindesalters

Das maligne Melanom bei Kindern und Jugendlichen, im Folgenden vereinfachend als kindliches Melanom bezeichnet, ist deutlich seltener als das Melanom des Erwachsenenalters. Die altersstandardisierte Inzidenzrate lag bei den 0- bis 19-Jährigen in den USA zwischen 1992 und 2004 bei 4,9/1.000.000/Jahr (0-4 Jahre: 0,7; 5-9 Jahre: 1,0; 10-14 Jahre: 3,0; 15-19 Jahre: 14,7) (Linabery und Ross, 2008). Zwischen 1973 und 2001 stieg die Inzidenz bei Jugendlichen von 10-19 Jahren um 3 % pro Jahr und bei Kindern von 0-9 Jahren um 1,4 % pro Jahr an (Strouse et al., 2005). Das maligne Melanom ist für 3 % aller kindlichen Krebsfälle verantwortlich (Linabery und Ross, 2008). Melanome bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren repräsentieren 0,8-2,0 % aller Melanomfälle (Hamre et al., 2002).

Bei der Interpretation dieser epidemiologischen Daten müssen einige Besonderheiten kindlicher Melanome berücksichtigt werden.

Die erste Schwierigkeit bezieht sich auf die Diagnosestellung. Epidemiologische Daten zu Inzidenz und Prävalenz sind womöglich durch die Einbeziehung von benignen melanozytären Tumoren, so genannten Melanomsimulatoren, verzerrt. Insbesondere die histopathologische Differenzierung zwischen Melanom und Spitz-Nävus stellt ein häufiges Problem dar (Tom et al., 2011). Kindliche Nävi zeigen tendenziell mehr Atypien in Struktur und Zytologie als Nävi bei Erwachsenen (Culpepper et al., 2004). 40 % von 102 Läsionen, die ursprünglich als malignes Melanom diagnostiziert worden waren, wurden bei späterer Revision als Nävi eingestuft (Spatz et al., 1996). Andererseits spielen die dem Spitz-Nävus ähnlich sehenden "spitzoiden" Melanome gerade bei Kindern eine nicht unbeträchtliche Rolle (Zedek und McCalmont, 2011; Tom et al., 2011). Eine initiale Fehlinterpretation eines bösartigen Tumors als benigne Läsion stellt somit in der Praxis ebenfalls eine Fehlerquelle dar.

Eine weitere Besonderheit sind die kindlichen Melanome, welche mit großen kongenitalen Nävi (KMN) assoziiert sind (Williams und Pennella, 1994). Diese repräsentieren auf molekularer Ebene eine pathogenetisch distinkte Entität und dürfen daher nicht unkritisch in Statistiken zum kindlichen Melanom einbezogen werden. Es handelt sich größtenteils um Melanome auf dem Boden NRAS-mutierter KMN (Bauer et al., 2007; Shakhova et

1 Einleitung

al., 2012; Kinsler et al., 2013). Dementsprechend zeigen diese Melanome auch spezielle klinische und epidemiologische Charakteristika. Mit einem KMN assoziierte Melanome entstehen oft nicht im Bereich der dermoepidermalen Junktionszone, sondern in tieferen Hautschichten oder sogar subkutan (Krengel, 2005; Krengel und Marghoob, 2012). Falls der KMN mit einer leptomeningealen Beteiligung einhergeht (neurokutane Melanozytose), kann ein zerebrales Melanom entstehen (Kinsler et al., 2008). Das Risiko, dass sich aus einem KMN ein Melanom entwickelt, steigt mit der Größe des Nävus. KMN-assoziierte Melanome entwickeln sich oft vor der Pubertät; bei KMN >20 cm Durchmesser liegt das mediane Diagnosealter bei 7 Jahren (Krengel et al., 2006, systematische Literaturübersicht). Die Betonung des frühen Kindesalters steht im Kontrast zu der bei (nicht KMN-assoziierten) kindlichen Melanomen mit dem Alter allmählich ansteigenden Inzidenz und ist daher ein weiteres Indiz dafür, dass Melanome auf dem Boden kongenitaler Nävi eine separate Entität darstellen.

Schließlich existieren Hinweise auf Besonderheiten präpubertaler Melanome gegenüber erst pubertal bzw. postpubertal entstehenden Melanomen. Unabhängig von der Thematik der KMN-assoziierten Melanome könnten präpubertale Melanome daher einen möglicherweise gesondert zu betrachtenden Subtyp kindlicher Melanome darstellen. Lange et al. (2007) berichteten, dass in jüngerem Alter betroffene Kinder statistisch häufiger männlich und nicht kaukasisch waren und bevorzugt Melanome der Kopf-Hals-Region entwickelten. Ferrari et al. (2005) zeigten, dass präpubertale Melanome eher nodulär und amelanotisch aussahen und klinisch häufig einem Granuloma pyogenicum (gutartiger Gefäßtumor) ähnelten. Präpubertale Melanome scheinen sich außerdem histopathologisch in Struktur und Zytopathologie von den Melanomen älterer Kinder und Erwachsener abzugrenzen. Weiterhin weisen sie im Vergleich ein schnelleres Wachstum auf (Mones und Ackerman, 2003).

1.4 Zielsetzung

Insgesamt gibt es bisher relativ wenige Daten zum malignen Melanom bei Kindern. Das Ziel dieser Arbeit war es, das klinische Spektrum kindlicher Melanome anhand einer umfassenden, systematischen Fallsammlung darzustellen und die Charakteristika dieser

1 Einleitung

vergleichsweise seltenen Melanomform zu analysieren. Dabei wurden Fälle von KMN-assoziierten Melanomen bewusst ausgeklammert, da es sich bei diesen Fällen, wie oben aufgeführt, um einen Melanomsubtyp mit pathogenetischen und klinischen Besonderheiten handelt. KMN-assoziierte Melanome waren Gegenstand einer gesonderten Analyse innerhalb der oben genannten Arbeitsgruppe. Ferner wurden ausschließlich Fälle kindlicher Melanome in die Analyse einbezogen, bei denen es im Verlauf zu Metastasierung (makroskopische Lymphknotenmetastasen und/oder Fernmetastasen) oder Tod kam. Dies war wichtig, um benigne Melanomsimulatoren zu eliminieren. Die breit angelegte Suchstrategie sollte die Erfassung einer möglichst hohen Fallzahl gewährleisten. Zielsetzung der Arbeit konnte jedoch - methodisch bedingt - *nicht* sein, epidemiologische Aussagen zum kindlichen Melanom zu generieren. Hierzu stellte die Beschränkung auf publizierte Fallberichte einen zu bedeutsamen Verzerrungsfaktor dar.

Die Hauptfragen waren:

1. Welche Charakteristika unterscheiden kindliche Melanome von denen des Erwachsenenalters?
2. Gibt es eine Rationale für eine Abgrenzung von
 - a) Melanomen, die de novo oder aus einem erworbenen Nävus entstehen von solchen, die aus einem kongenitalen melanozytären Nävus hervorgehen?
 - b) Melanomen des präpubertalen (0-10 Jahre) von denen des (post-)pubertalen (11-18 Jahre) Alters?

2 Material und Methoden

2.1 Literaturrecherche

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Über eine umfangreiche, systematische Recherche in der Datenbank PubMed wurde angestrebt, alle Publikationen zu identifizieren, welche Fallberichte von letal verlaufenem oder fortgeschritten metastasiertem Melanom ohne assoziierten kongenitalen melanozytären Nävus (KMN) im Kindes- und Jugendalter beinhalteten. Als Kinder und Jugendliche wurden Personen im Alter von 0-18 Jahren bei Diagnosestellung definiert (19. Lebensjahr zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch nicht vollendet). Als Melanome ohne assoziierten KMN wurden solche betrachtet, bei denen kein KMN im Fallbericht erwähnt wurde, sowie solche, deren Entwicklung aus einem KMN vom Autor ausgeschlossen oder als nicht wahrscheinlich angesehen wurde. Es ist dementsprechend davon auszugehen, dass die in dieser Arbeit analysierten Fälle von kindlichem Melanom entweder *de novo* oder aus einem erst nach der Geburt entstandenen (*erworbenen*) Nävus entstanden sind. Extrakutane Melanome wurden ebenfalls berücksichtigt, insofern sie die o. g. Kriterien (Alter bei Diagnose 0-18 Jahre, kein KMN) erfüllten. Um die Miteinbeziehung von Melanom-simulatoren zu vermeiden, wurden ausschließlich Melanome mit letalem Verlauf oder fortgeschrittener Metastasierung (makroskopische Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen) berücksichtigt.

2.1.2 Suchstrategie

2.1.2.1 Allgemeines

Gesucht wurde über die medizinische Meta-Datenbank PubMed im Zeitraum von Februar 2010 bis Mai 2011 mittels definierter Suchbegriffe. An der Literatursuche waren (mit jeweils abgegrenzten Suchbegriffen und Fragestellungen) neben mir noch zwei weitere Mitarbeiterinnen der Arbeitsgruppe "Melanom des Kindesalters" beteiligt: Johanna Neuhold und Nina Gerdes. Durch die arbeitsteilige Suchstrategie war eine höhere Sensitivität

2 Material und Methoden

gewährleistet. So ließen sich einige für meine Fragestellung relevante Fallberichte erst über die von Frau Neuhold bzw. Frau Gerdes benutzten Suchbegriffe identifizieren (und umgekehrt).

Bei der Literatursuche orientierten wir uns am PRISMA Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Moher et al., 2009).

2.1.2.2 Flussdiagramm

Das Flussdiagramm (Abb. 1) zeigt die von Frau Neuhold, Frau Gerdes und mir benutzte Suchstrategie. Nähere Erläuterungen dazu finden sich in den folgenden Textabschnitten.

2 Material und Methoden

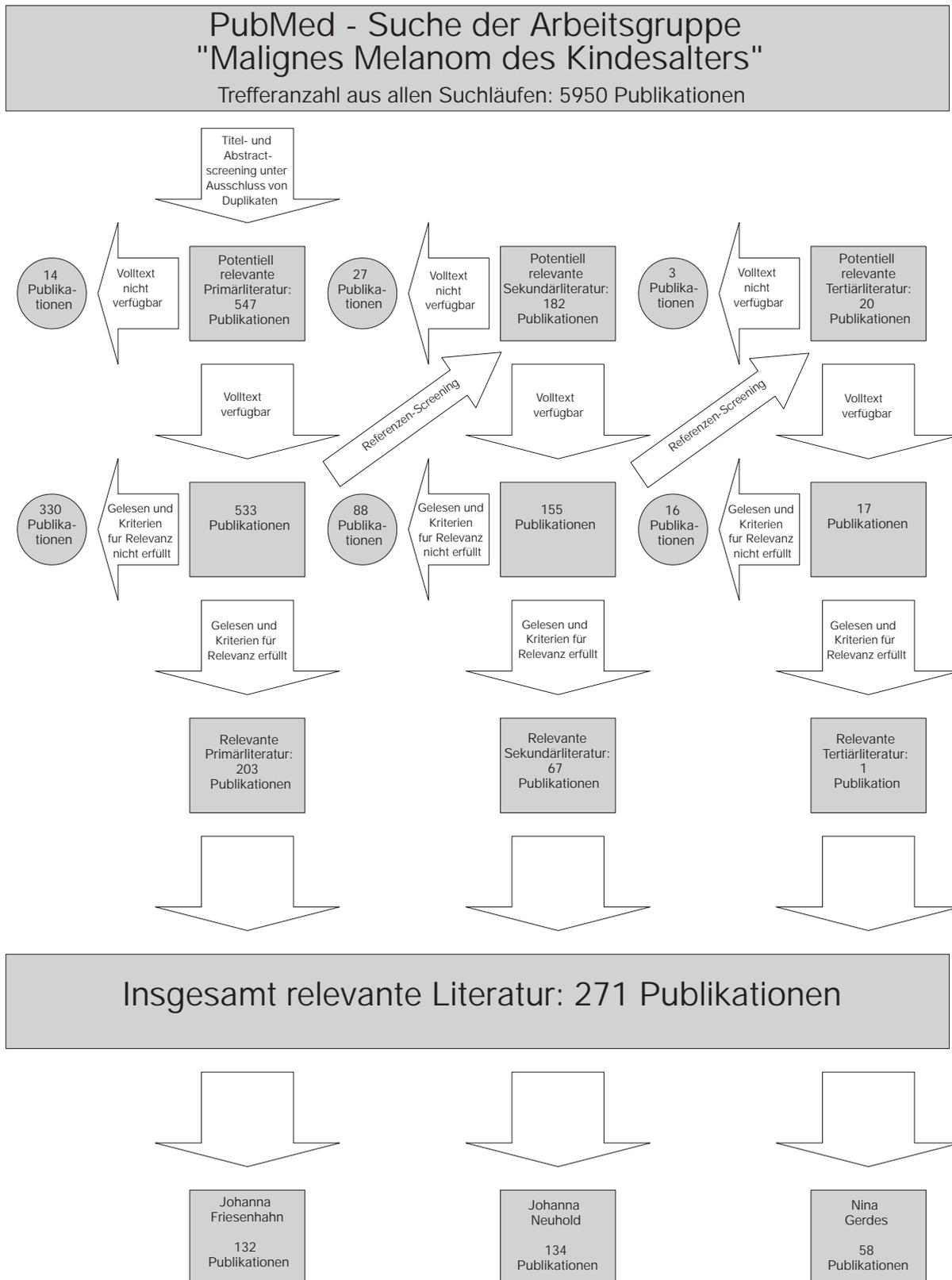


Abb. 1: Flussdiagramm - Suchstrategie

2 Material und Methoden

2.1.2.3 Primärsuche

Von mir wurden folgende Suchen in der medizinischen Datenbank Pubmed durchgeführt:

| Datum | Suchbegriffe | Trefferanzahl |
|------------|--|---------------|
| 13.11.2010 | "melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields] limits: case reports; all child | 1020 |
| 10.05.2011 | "Fatal Outcome"[MeSH Terms] AND "Melanoma"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]) | 39 |

Tab. 1: Eigene Literatursuche

Die Gesamtzahl der gefundenen Publikationen prüfte ich anhand Titel und/oder Abstract (je nach Verfügbarkeit), auf potentielle Relevanz. Als potentiell relevant galten alle Publikationen, die möglicherweise eine Fallbeschreibung eines kindlichen Melanoms beinhalten. Beschränkungen auf eine bestimmte Klasse von Artikeln gab es nicht, besondere Beachtung galt dennoch den "case reports", weil wir uns dort die detailliertesten Fallbeschreibungen erhofften. Publikationen wurden in allen europäischen Sprachen berücksichtigt.

Zur Qualitätskontrolle wurde der Suchlauf vom 13.11.2010 zusätzlich - parallel und unabhängig - von Frau Gerdes durchgeführt. Die von ihr nach einem Titel- und Abstractscreening herausgefilterten Artikel stimmten zu über 90 % mit den von mir selektionierten überein. Insgesamt konnten wir aus der 1020 Artikel umfassenden Trefferliste 284 potentiell relevante Publikationen identifizieren.

Um innerhalb der Arbeitsgruppe die Übersicht über alle identifizierten, potentiell relevanten Publikationen zu bewahren, wurden diese unter Ausschluss von Duplikaten in ein Online-Dokument des Dateisystems "Google Docs" eingetragen. Neben den o. g., von

2 Material und Methoden

mir durchgeführten, Suchläufen umfasste die in diesem Dokument gesammelte Literatur die Ergebnisse der folgenden, innerhalb der Arbeitsgruppe durchgeführten, Suchläufe:

| Zeitraum | Suchbegriffe | Trefferanzahl |
|--------------|---|---------------|
| Februar 2010 | "congenital" + "melanocytic" + "melanoma" | 526 |
| | "neurocutaneus" + "melanocytosis" | 30 |
| | "neurocutaneus" + "melanoma" | 121 |
| | "neurocutaneus" + "melanosis" | 220 |
| | "childhood" + "melanoma" | 581 |
| März 2010 | "congenital" + "melanocytic" + "nevus" | 1214 |
| April 2010 | "adolescence" + "malignant" + "melanoma" | 2199 |

Tab. 2: Weitere Literatursuche der Arbeitsgruppe

Insgesamt wurden aus den Ergebnissen aller Suchläufe (insg. 5950 Treffer) 547 potentiell relevante Publikationen identifiziert. Diese wurden auf verschiedenen Wegen im Volltext beschafft. Zunächst wurde geprüft, ob die Artikel über die Online-Zeitschriften-Bibliothek der Zentralen Hochschulbibliothek Lübeck als PDF-Datei heruntergeladen werden konnten. Falls dies nicht möglich war, wurden die Artikel im Papierformat aus den Archivbeständen der Zentralen Hochschulbibliothek angefordert. Alle nicht über die Lübecker Universitätsbibliothek erhältlichen Artikel wurden über die Online-Fernleihe der Bibliothek bestellt. In Einzelfällen wurde per E-Mail direkter Kontakt zu Autoren aufgenommen. So konnten - bis auf wenige Ausnahmen (14 Artikel von 547) - alle Artikel beschafft werden. Alle Publikationen wurden im Volltext gelesen und die enthaltenen Fälle von kindlichem Melanom, soweit sie den jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, in die entsprechende Analyse aufgenommen. 203 der aus o. g. Suchläufen resultierenden Publikationen enthielten auswertbare Fallberichte.

2.1.2.4 Sekundär- und Tertiärsuche

In den Publikationen fanden sich teilweise Literaturverweise auf zusätzliche, zumeist ältere, im Rahmen der Primärsuche nicht gefundene Artikel. Diese bzw. die wiederum in diesen gefundenen Literaturverweise sind als Sekundär- bzw. Tertiärliteratur im Flussdiagramm (Abb. 1) aufgeführt. Es handelte sich um 182 Artikel (Sekundärliteratur) bzw. 20 Artikel (Tertiärliteratur), die nach dem oben beschriebenen Schema, wenn möglich, als Volltext beschafft wurden. 67 Artikel aus der Sekundärsuche sowie ein weiterer Artikel aus der Tertiärsuche enthielten tatsächlich relevante Fallberichte.

2.2 Gruppierung der Fallberichte

Die 271 als relevant identifizierten Artikel wurden anhand definierter Charakteristika der in ihnen enthaltenen Fallberichte sortiert. Somit wurde sichergestellt, dass jedes Mitglied der Arbeitsgruppe die jeweils für die eigene Analyse relevanten Fallberichte erhielt. Die Analyse von Frau Neuhold umfasste alle Fallberichte von Melanomen, in denen eine Assoziation mit einem KMN beschrieben war. Die Arbeit von Frau Gerdes konzentrierte sich auf Fälle von nicht letal verlaufenem bzw. nicht metastasiertem kindlichen Melanom.

Aus den 271 von unserer Arbeitsgruppe identifizierten Artikeln konnte ich 132 für die Fragestellung meiner Dissertation berücksichtigen (258 Fallberichte).

Die Fallberichte unterteilte ich in drei Untergruppen:

- Kutane Melanome mit letalem Verlauf (Gruppe A, 155 Fälle, Datentabelle 1 - im Anhang)
- Kutane Melanome mit makroskopischen Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen ohne dokumentierten Tod (Gruppe B, 51 Fälle, Datentabelle 2 - im Anhang)
- Extrakutane Melanome und Melanome mit unbekanntem Primärtumor - ebenfalls nur Fälle mit letalem Verlauf bzw. mit makroskopischen Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen (Gruppe C, 52 Fälle, Datentabelle 3 - im Anhang)

2.3 Erstellung der Datentabellen

Die im Anhang zu findenden Datentabellen 1-3 wurden mit Libre Office Version 4.1.0 erstellt (spätere Modifikationen in Version 4.3.0). Zunächst wurde festgelegt, welche Merkmale statistisch erfasst werden sollten. Pro Merkmal wurde eine Tabellenspalte angelegt, pro Fallbericht eine Zeile. Die Einträge in die Tabellenfelder erfolgten weitgehend standardisiert, um eine statistische Auswertung zu ermöglichen. Die Textangaben aus den Fallberichten wurden ins Deutsche übersetzt.

Um das Alter bei Diagnosestellung in den Tabellen zu erfassen, wurde bei der Datenübernahme nach folgenden Regeln vorgegangen:

1. Die Altersangaben erfolgten ausschließlich in Jahren, d. h. jede konkrete Altersangabe in Jahren und Monaten wurde auf die Anzahl in Jahren reduziert.
2. Falls das exakte Diagnosealter dem Text nicht direkt zu entnehmen war, wurde es anhand vorhandener Textangaben bestmöglich errechnet bzw. geschätzt.

(Bsp.: Ein Kind stellte sich im Alter von 5 Jahren mit einer scheinbar harmlosen Hautveränderung beim Arzt vor. 10 Monate später wurde die mittlerweile doppelt so große Läsion entfernt und histologisch die Diagnose malignes Melanom gestellt. Wahrscheinlich war das Kind zum Zeitpunkt der Diagnose 6 Jahre alt.)

3. Falls durch die vorhandenen Angaben nicht auf das Alter zum Diagnosezeitpunkt zu schließen war, sondern ausschließlich das Alter bei Erstvorstellung oder zu einem anderen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf genannt wurde, so wurde dieses als Altersangabe in die Tabelle aufgenommen.

Die Dauer der Überlebenszeit wurde nach folgenden Regeln in die Tabellen aufgenommen:

1. Alle Jahresangaben wurden in Monatsangaben umgerechnet.

(Bsp.: Ein mit 3 Jahren angegebenes Überleben wurde mit 36 Monaten in die Tabelle eingetragen.)

2. Bei ungenauen Textangaben wurde bestmöglich geschätzt.

(Bsp.: Eine Überlebensdauer von "wenigen Wochen" wurde mit "1 Monat" in die Tabelle

eingetragen.)

War eine Läsion asymmetrisch und wurden dementsprechend Angaben zur Längen- und Breitenausdehnung gemacht, so wurde die maximale Ausdehnung als Durchmesser angenommen.

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte nach biometrischer Beratung durch Herrn Dr. rer. pol. Reinhard Vonthein, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universität zu Lübeck. Verwendet wurde hierzu Libre Office Version 4.3.0, die Grafiken wurden mit R Version 3.1.1 erstellt. Die in den Datentabellen 1-3 erfassten Patientengruppen A-C wurden sowohl einzeln als auch gemeinsam analysiert. Um mögliche Unterschiede zwischen präpubertal und (post-)pubertal entstandenen Melanomen zu erfassen, wurden die drei Patientengruppen zusätzlich in zwei Altersgruppen (0-10 Jahre; 11-18 Jahre) eingeteilt. Die Auswertung aller Daten erfolgte deskriptiv. Hierbei wurden einzelne Merkmale nicht nur isoliert betrachtet, sondern auch eine Analyse von Zusammenhängen zwischen verschiedenen Merkmalen, z. B. Alter und Melanomdicke, angestrebt.

Um systematische Fehler in der Auswertung so gering wie möglich zu halten, wurde Folgendes beachtet: Da das in den Tabellen angegebene Alter bei Diagnose in einem einjährigen Intervall liegt, wurde für die Bestimmung des Mittelwertes systematisch mit der Intervallmitte (Altersangabe in Jahren +0,5) gerechnet.

Minimale und maximale Werte wurden hinter dem jeweils medianen Wert in eckigen Klammern angegeben.

Alle Ergebnisse wurden kaufmännisch auf eine Dezimalstelle gerundet.

Die Erstellung und Verarbeitung des Textes erfolgte mit Hilfe von TextWrangler 4.5.10, TeXworks 0.4.5 und MiKTeX 2.9.5105, unter Verwendung von BibTeX für die Generierung des Literaturverzeichnisses.

2.5 Studienregistrierung

Die Studie wurde in dem internationalen, prospektiven Register für Protokolle systematischer Übersichtsarbeiten PROSPERO (Centre for Reviews and Dissemination, University of York) registriert. Die Veröffentlichung des Studiendesigns schafft Transparenz zwischen verschiedenen Arbeitsgruppen sowie auch innerhalb des eigenen Projekts, in dem Ziele und Methodik frühzeitig definiert und systematisch erfasst werden. Der Eintrag der Studie ist über folgenden Link zu erreichen: http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002809#.VBazERbRLIU

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines

Insgesamt flossen 132 Artikel in die Analyse ein (Primärsuche, n = 102; Sekundärsuche, n = 29; Tertiärsuche, n = 1). Die Publikationsdaten rangierten zwischen den Jahren 1925 und 2010. Über die Hälfte der Artikel (73/132) wurde zwischen 1990 und 2010 veröffentlicht. In den 132 Publikationen waren 258 auswertbare Fallberichte enthalten. In 206 Fällen handelte es sich dabei um kutane Melanome mit letalem Verlauf (155 Fälle, Gruppe A) oder fortgeschrittener Metastasierung (51 Fälle, Gruppe B) und in 52 Fällen um letal verlaufene oder fortgeschritten metastasierte Melanome mit extrakutanem oder unbekanntem Entstehungsort (Gruppe C). Aus Gründen der Lesbarkeit werden im Folgenden alle Kinder und Jugendlichen von 0-18 Jahren als Kinder bezeichnet. Bei der Analyse nach Altersgruppen sind diese entsprechend gekennzeichnet ("präpubertal" für die Gruppe der 0- bis 10-Jährigen, "(post-)pubertal" für die Gruppe der 11- bis 18-Jährigen).

3.2 Ethnische Merkmale und prädisponierende Faktoren

3.2.1 Überblick

In 71 der 258 Fälle von kindlichem Melanom lagen Daten zur ethnischen Herkunft oder Hautfarbe vor. Mit 81,7 % (58/71) war der Großteil vom europäisch-hellhäutigen Typ (nach den Gepflogenheiten der dermatologischen Literatur im Folgenden als "kaukasisch" bezeichnet), 6 waren dunkelhäutig (8,5 %), weitere 6 asiatischer (8,5 %) und ein Patient "hispanischer" Abstammung (1,4 %); die Bezeichnung "hispanic" wird im US-amerikanischen Schrifttum vorwiegend für Einwanderer aus Mittel- und Südamerika, z. T. mit indianischem Einschlag, verwendet. Der Anteil an Nicht-Kaukasiern unterschied sich zwischen der präpubertalen Altersgruppe mit 18,8 % (6/32) und der (post-)pubertalen Altersgruppe mit 17,9 % (7/39) nur minimal.

3.2.2 Kutane Melanome

Für die Gruppen A und B zusammengefasst lagen in 50 Fällen Daten zur ethnischen Herkunft bzw. Hautfarbe vor. 46 Patienten (92,0 %) waren kaukasisch, 2 Patienten (4,0 %) dunkelhäutig und weitere 2 (4,0 %) asiatisch. In der präpubertalen Altersgruppe betrug der Anteil an Nicht-Kaukasiern 9,1 % (2/22) und in der (post-)pubertalen Altersgruppe 7,2 % (2/28). Unter den letal verlaufenen Fällen (Gruppe A) handelte es sich mit Ausnahme eines asiatischen Falles ausschließlich um Kaukasier (97 %; 35/36). Unter den Patienten mit metastasiertem Melanom ohne dokumentierten letalen Ausgang (Gruppe B) fanden sich 78,6 % Kaukasier (11/14).

Insgesamt litten 6 der Patienten mit kutanem Melanom an der Erbkrankheit Xeroderma pigmentosum. In weiteren 5 Fällen wurde ein Melanom in der Familienanamnese beschrieben. In einem Fall war ein Retinoblastom und in einem anderen Fall eine akute lymphatische Leukämie dem Melanom vorausgegangen. Bei einem weiteren Kind kam es zu einem zeitgleichen Auftreten von Melanom und akuter lymphatischer Leukämie.

3.2.3 Extrakutane Melanome und Melanome mit unbekanntem Primärtumor

Es lagen in 21 der 52 Fälle entsprechende Daten vor. Patienten mit okulärem Melanom waren ausschließlich kaukasischer Abstammung (Angaben in 6 von 9 Fällen). Insgesamt lag der Anteil der Kaukasier bei 57,2 % (12/21). 4 (19,1 %) hatten eine dunkle Hautfarbe, weitere 4 (19,1 %) waren asiatischer Herkunft und 1 Patient war hispanischer Abstammung.

3.3 Geschlechtsverteilung

3.3.1 Überblick

Angaben über das Geschlecht lagen in 250 der insgesamt 258 tabellarisch erfassten Fallberichte vor. Mit 126 weiblichen und 124 männlichen Patienten ergab sich ein ausge-

3 Ergebnisse

glichenes Verhältnis. Bei den präpubertalen Patienten lag das Verhältnis m:w bei 1,22:1 (45:37); bei den (post-)pubertalen Patienten bei 0,89:1 (79:89).

3.3.2 Kutane Melanome

Dieses Patientenkollektiv (Gruppen A und B) wies eine relativ ausgeglichene Geschlechtsverteilung mit insg. leichter weiblicher Dominanz von m:w = 0,89:1 (94:106) auf. Bei den präpubertalen Melanomen betrug das Verhältnis 1:1 (31:31). In der Gruppe der letal verlaufenden kutanen Melanome (Gruppe A) lag das Verhältnis m:w bei 0,74:1 (64:87). In der Gruppe der metastasierten Melanome ohne dokumentierten Tod (Gruppe B) waren Jungen dagegen häufiger vertreten als Mädchen mit einem Verhältnis m:w = 1,58:1 (30:19).

3.3.3 Extrakutane Melanome und Melanome mit unbekanntem Primärtumor

In Gruppe C fanden sich 30 männliche und 20 weibliche Patienten (m:w = 1,5:1). Das Geschlechtsverhältnis in der Untergruppe der ZNS-Melanome war besonders deutlich zugunsten des männlichen Geschlechts verschoben. Hier betrug das Verhältnis m:w = 2,75:1 (11:4).

3.4 Alter bei Diagnosestellung

3.4.1 Überblick

Die Spannweite reichte von 0 bis 18 Jahre. Da es sich beim "Alter bei Diagnosestellung" um ein obligates Einschlusskriterium handelte, lag diese Angabe in 100 % der Fälle vor. Das mittlere Alter betrug 12,1 Jahre (median 12 Jahre). Insgesamt waren 85 Kinder (33 %) bei Diagnosestellung 10 Jahre oder jünger. 173 Kinder (67 %) waren zwischen 11 und 18 Jahre alt.

3 Ergebnisse

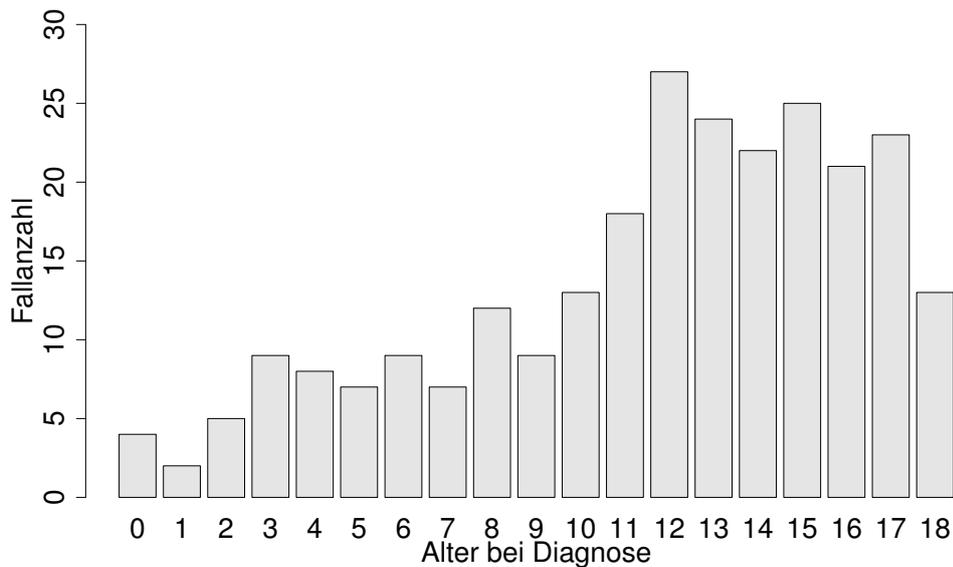


Abb. 2: Altersverteilung, gesamtes Patientenkollektiv (Gruppen A, B und C),
n = 258

3.4.2 Kutane Melanome

Bei den kutanen Melanomen (Gruppen A und B) betrug das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung 12,5 Jahre (median 13 Jahre). In Gruppe A (letal verlaufene Melanome) lag es bei 13,1 Jahren (median 14 Jahre). 41 Patienten aus Gruppe A waren zum Diagnosezeitpunkt zwischen 0 und 10 Jahre alt und 114 waren 11 Jahre oder älter. In 17 Fällen dieser Gruppe wurde die richtige Diagnose erst mit einer Verzögerung von zum Teil mehreren Jahren gestellt, da zunächst von einem benignen Geschehen ausgegangen wurde (die Altersangabe bezieht sich auf den Zeitpunkt der korrekten Diagnosestellung, der tatsächliche Beginn der Erkrankung war in diesen Fällen früher). In Gruppe B (metastasierte Melanome) betrug das Durchschnittsalter bei (korrekter) Diagnosestellung 10,6 Jahre (median 11 Jahre). Bei den 51 Patienten dieser Gruppe wurde der kutane Primärtumor in 10 Fällen zunächst als benigne interpretiert. 23 Kinder waren weniger als 11 Jahre, 28 Kinder zwischen 11 und 18 Jahre alt.

3 Ergebnisse

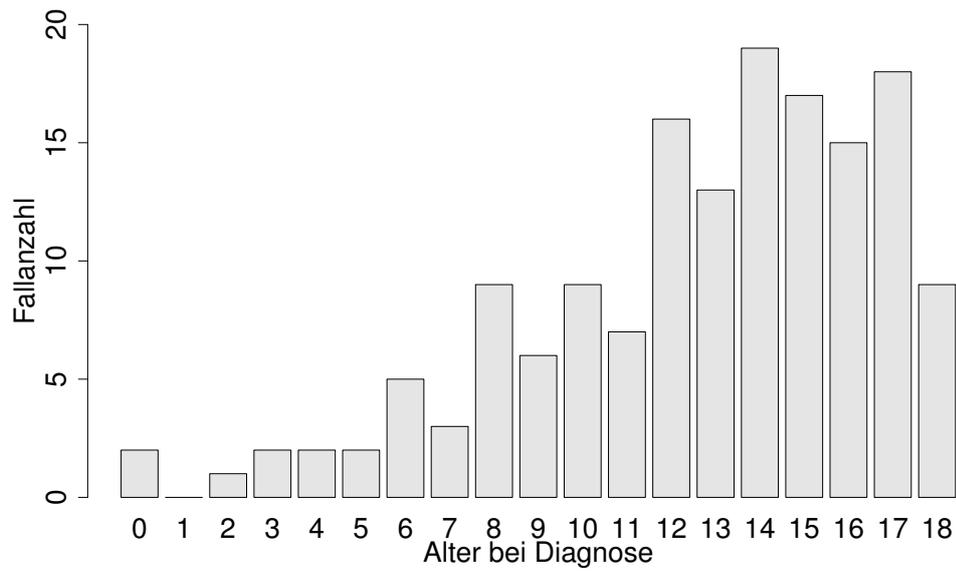


Abb. 3: Altersverteilung, kutane Melanome mit letalem Verlauf (Gruppe A),
n = 155

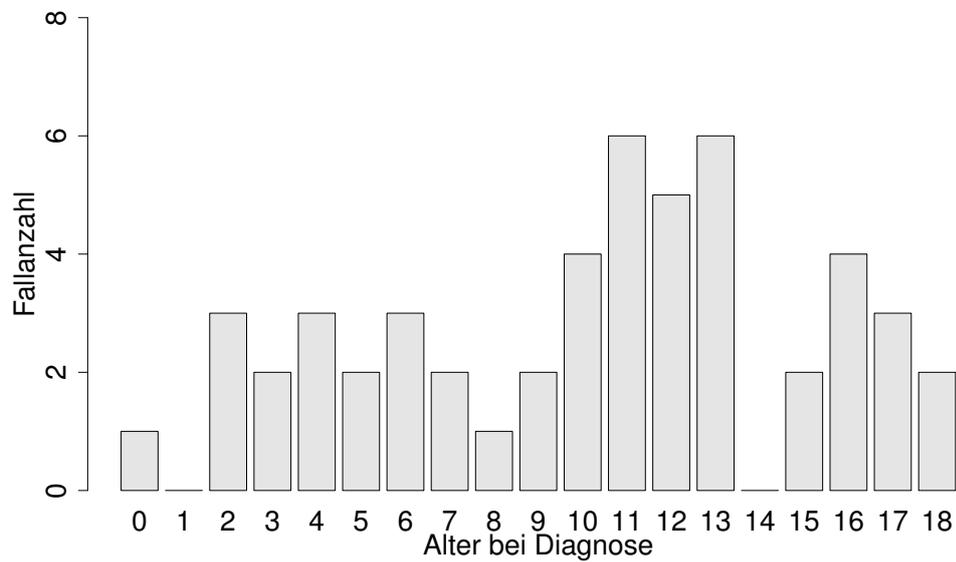


Abb. 4: Altersverteilung, kutane Melanome mit fortgeschrittener Metastasierung
(Gruppe B), n = 51

3.4.3 Extrakutane Melanome und Melanome mit unbekanntem Primärtumor

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug hier 10,5 Jahre (median 11,5 Jahre). 21 Patienten waren zu diesem Zeitpunkt zwischen 0 und 10 Jahre alt; 31 waren zwischen 11 und 18 Jahre alt. Die Diagnose konnte in 5 Fällen erst post mortem gesichert werden, 4 davon betrafen Melanome des ZNS. Das Diagnosealter bei den Kindern mit ZNS-Melanomen war mit durchschnittlich 7,3 Jahren (median 4,5 Jahre) vergleichsweise niedrig.

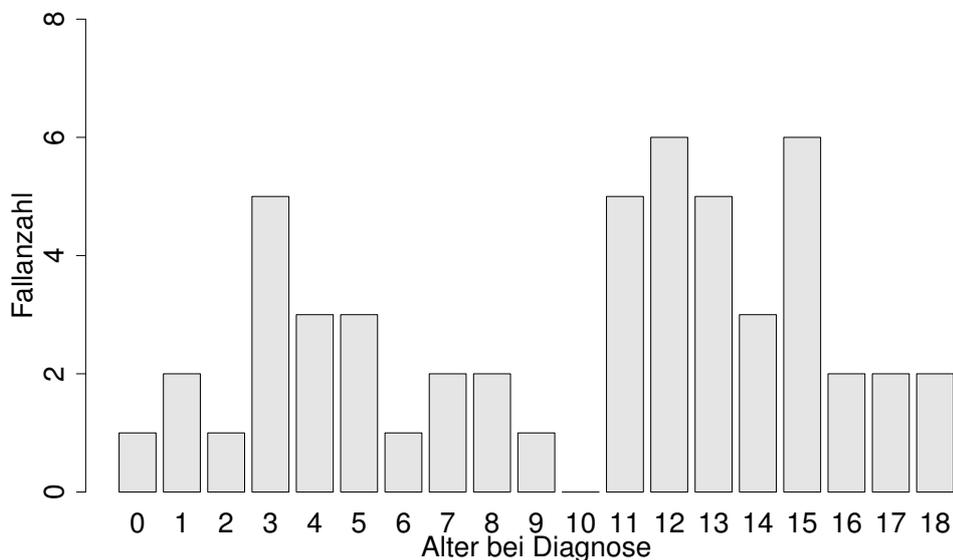


Abb. 5: Altersverteilung, extrakutane Melanome und Melanome mit unbekanntem Primärtumor (Gruppe C), n = 52

3.5 Überlebens- bzw. Nachbeobachtungszeit

3.5.1 Kutane Melanome mit letalem Verlauf

In 145 von 155 Fällen lagen Angaben zur Überlebenszeit vor, in den restlichen 10 Fällen wurde lediglich über die Tatsache des letalen Ausgangs des Tumorleidens berichtet. Die mittlere Überlebensdauer betrug 36,1 Monate (median 24 Monate).

3 Ergebnisse

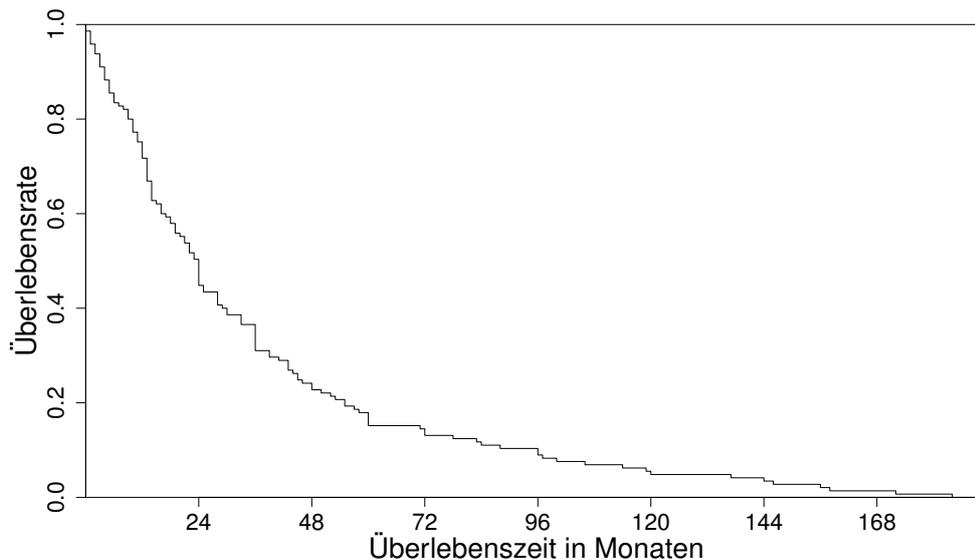


Abb. 6: Überlebenszeit, kutane Melanome mit letalem Verlauf (Gruppe A),
n = 145

Bei der getrennten Betrachtung der Altersgruppen 0-10 und 11-18 Jahre zeigte sich in der jüngeren Gruppe mit 40,3 Monaten eine - im Vergleich zu der älteren Gruppe mit 34,8 Monaten - längere mittlere Überlebenszeit. Der Median verhielt sich umgekehrt (14 vs. 24 Monate). Die Überlebensdauer schwankte dabei zwischen 0 und 172 Monaten (präpubertale Fälle) bzw. zwischen 0 und 184 Monaten ((post-)pubertale Fälle).

Die mittlere Überlebenszeit bei an den Extremitäten lokalisierten Melanomen betrug 42,8 Monate (median 31,5 Monate), bei am Rumpf lokalisierten Melanomen betrug sie 34,9 Monate (median 18,5 Monate) und bei Melanomen der Kopf-Hals-Region 32,7 Monate (median 20 Monate).

Tendenziell war die Dauer der Überlebenszeit umgekehrt proportional zur Tumordicke. Für Melanome im Stadium T1 (Tumordicke $\leq 1,0$ mm) betrug sie 72,6 Monate (median 43 Monate [6-184 Monate], n = 5), für Melanome im Stadium T2 (Tumordicke $>1,0-2,0$ mm) 46,1 Monate (median 43 Monate [1-146 Monate], n = 27), für Melanome im Stadium T3 (Tumordicke $>2,0-4,0$ mm) 37,9 Monate (median 33 Monate [1-158 Monate], n = 27) und für Melanome im Stadium T4 (Tumordicke $>4,0$ mm) 30,8 Monate (median 13,5 Monate [0-172 Monate], n = 24).

3.5.2 Metastasierte kutane Melanome

In den hier zugehörigen Fällen (Gruppe B) wurde im Krankheitsverlauf entweder über makroskopische Lymphknotenmetastasen und/oder Fernmetastasen berichtet, es war jedoch kein Tod an der Krankheit dokumentiert. In 33 der 51 Fälle waren Informationen über die Dauer der Nachbeobachtungszeit verfügbar und in 19 Fällen lagen Angaben über den Zustand am Ende der Nachbeobachtungszeit vor. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 89,9 Monate (median 72 Monate [0-267 Monate]). In der jüngeren Altersgruppe (0-10 Jahre) war die Nachbeobachtungszeit länger als in der älteren Gruppe (durchschnittlich 111,9 vs. 69,2 Monate; median 86,5 vs. 72 Monate). Am Ende der Nachbeobachtungszeit war bei 12 Patienten kein Tumornachweis mehr zu erbringen. In 11 dieser 12 Fälle fand sich eine Angabe zur Länge der Nachbeobachtungszeit. Sie lag hier in einem Bereich von 28 bis 267 Monaten (durchschnittlich 136,9 Monate; median 115 Monate). 6 Patienten lebten am Ende der Nachbeobachtungszeit mit nachgewiesenen Metastasen (davon 4 palliativ); ein Patient verstarb an einer anderen Erkrankung. 10 der 12 Patienten ohne Tumornachweis befanden sich zum Diagnosezeitpunkt im präpubertalen Alter (0-10 Jahre). 5 der 6 Patienten mit Metastasierungsnachweis gehörten der (post-)pubertalen Altersgruppe an.

3.5.3 Extrakutane Melanome und Melanome mit unbekanntem Primärtumor

Gruppe C umfasste Melanome mit und ohne dokumentierten letalen Verlauf, es lag aber zumindest eine makroskopische Lymphknoten- bzw. Fernmetastasierung vor. Zwei Fallbeschreibungen in dieser Gruppe gaben keinerlei Aufschluss über Nachbeobachtungszeit und Ausgang der Erkrankung. Von den restlichen 50 Patienten waren 5 am Ende der Nachbeobachtungszeit noch am Leben. In einem Fall konnte die Situation zu diesem Zeitpunkt als palliativ eingestuft werden, in drei weiteren Fällen mit einer Nachbeobachtungszeit von 5, 8 und 12 Monaten war der Tumornachweis positiv. Lediglich ein Patient - mit einem in die Leber metastasierten Melanom der Choroidea - lebte nach 346 Monaten Nachbeobachtungszeit ohne Tumornachweis. Von den 45 Patienten mit letalem Verlauf lagen in 44 Fällen Angaben zur Dauer des Überlebenszeitraums vor. Das mittlere Über-

3 Ergebnisse

leben betrug 15,4 Monate (median 6,5 Monate [0-149 Monate]). Mittleres und medianes Überleben waren bei präpubertalen Kindern kürzer als in der Gruppe der älteren Kinder (durchschnittlich 7,9 vs. 20,6 Monate; median 4,5 vs. 11,5 Monate). Bei Melanomen des ZNS betrug die Überlebenszeit in 6 Fällen <1 Monat, wobei in 4 dieser Fälle von einer Diagnose post mortem auszugehen ist.

3.6 Lokalisation des Primärtumors

3.6.1 Kutane Melanome

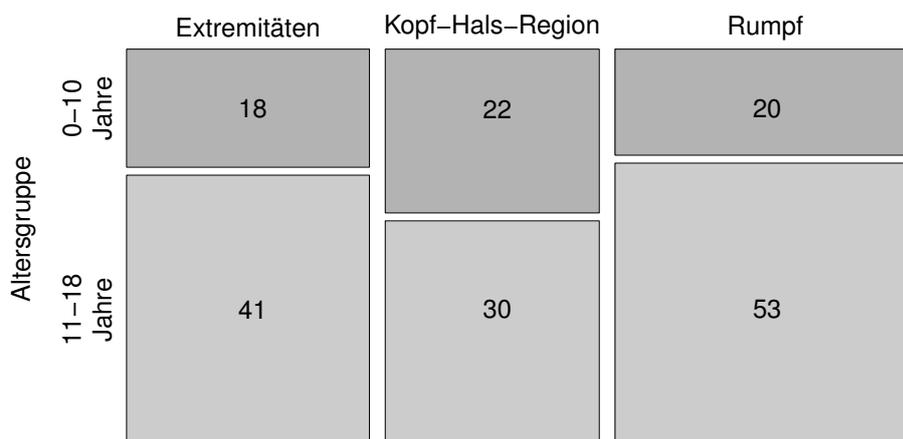


Abb. 7: Lokalisation des Primärtumors nach Altersgruppe, kutane Melanome (Gruppen A und B), n = 184

Von den 206 kutanen Melanomen konnten 184 einer groben Lokalisation zugeordnet werden. 73 Melanome (39,7 %) fanden sich am Rumpf, 59 (32,1 %) an den Extremitäten und 52 (28,3 %) in der Kopf-Hals-Region.

Zu den Melanomen am Rumpf lagen in 55 der 73 Fälle exaktere Lokalisationsangaben vor, wobei hier mit 38/55 Fällen (69,1 %) der Rücken die bevorzugte Lokalisation darstellte. Von den 47 genauer beschriebenen Melanomen der Kopf-Hals-Region entwickelten sich 21 (44,7 %) an der Gesichtshaut, 17 (36,2 %) an der behaarten Kopfhaut, 6 (12,8 %)

3 Ergebnisse

im Bereich des Nackens und 3 (6,4 %) im Bereich des Ohres. Von den 56 genauer beschriebenen Melanomen der Extremitäten fanden sich 46 (82,1 %) an der unteren und 10 (17,9 %) an der oberen Extremität.

Die getrennte Betrachtung der zwei Altersgruppen zeigte, dass in der jüngeren Patientengruppe (0-10 Jahre) die meisten Melanome in der Kopf-Hals-Region entstanden, während sich in der älteren Gruppe (11-18 Jahre) die Melanome am häufigsten am Rumpf präsentierten (Abb. 7).

Weiterhin wurden die Daten auf einen Zusammenhang zwischen Lokalisation und Geschlecht untersucht. Von den insgesamt 59 an den Extremitäten entstandenen Melanomen waren 58 einem Geschlecht zuzuordnen. 26 dieser Tumore entstanden bei Jungen und 32 bei Mädchen (m:w = 0,82:1); bei Melanomen der unteren Extremitäten betrug das Verhältnis m:w = 0,73:1 (19:26). Bei den am Rumpf lokalisierten Melanomen betrug das Verhältnis m:w = 0,76:1 (31:41). Bei den Melanomen der Kopf-Hals-Region überwog das männliche Geschlecht mit m:w = 1,4:1 (28:20).

3.6.2 Extrakutane Melanome

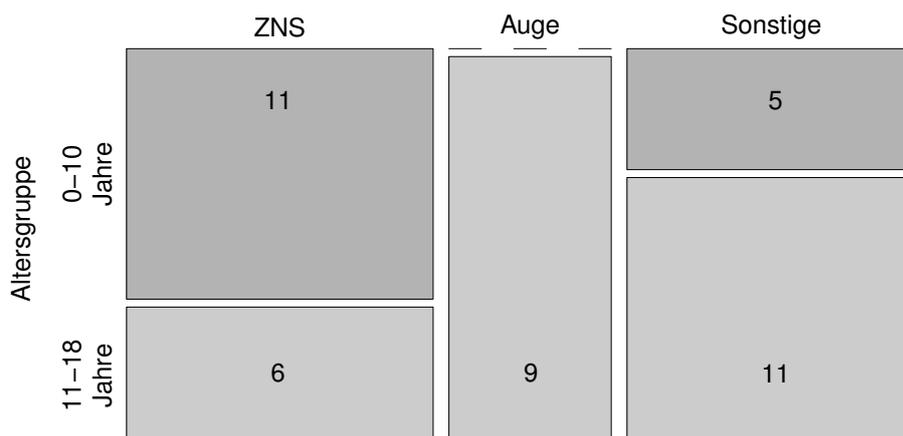


Abb. 8: Lokalisation des Primärtumors nach Altersgruppe, extrakutane Melanome (Gruppe C), exklusive der Melanome mit unbekanntem Primärtumor, n = 42

3 Ergebnisse

Der Ursprung des Primärtumors wurde in 42 der 52 Fälle beschrieben, in den restlichen 10 Fällen handelte es sich um ein Melanom mit unbekanntem Primarius. Mit 17 Fällen war das ZNS die am häufigsten betroffene Lokalisation. In einem weiteren Fall war unklar, ob es sich um einen Tumor des ZNS oder PNS handelte. 9 Melanome fanden sich am Auge; in 2 Fällen war die Lokalisation nicht näher beschrieben, 3 entstammten der Choroidea, weitere 3 der Iris und ein Melanom war konjunktivalen Ursprungs. Neben Mundschleimhaut (3 Fälle) und Ösophagus (1 Fall) wurden außerdem Gonaden, Bänder und Sehnen sowie "Weichgewebe" verschiedener Körperpartien als Ursprungsort eines Melanoms beschrieben.

3.7 Makroskopische Merkmale des Primärtumors

Lediglich 19 der 258 Fallberichte enthielten fotografische Abbildungen des Primärtumors, eine Auswahl davon befindet sich im Anhang (7.1). Da die Qualität oft eingeschränkt war, insbesondere bei den Artikeln, die nicht als PDF-Datei vorlagen, mussten wir uns auf die Auswahl weniger Abbildungen beschränken.

Die extrakutanen Melanome wurden aus diesem Teil der Auswertung ausgeklammert, da die zum Primärtumor gegebenen Daten sehr heterogen und zumeist wenig ausführlich waren.

Informationen über die Farbe des Primärtumors lagen in 51 der 206 Fälle (Gruppen A und B) vor. 80,4 % (41/51) waren pigmentiert, 19,6 % (10/51) waren amelanotisch. In der jüngeren Altersgruppe (0-10 Jahre) betrug das Verhältnis von pigmentierten zu amelanotischen Läsionen 21:3 (12,5 % amelanotisch) und in der älteren Altersgruppe (11-18 Jahre) betrug es 20:7 (25,9 % amelanotisch). Zum Durchmesser wurden in 40 Fällen Angaben gemacht, der Durchschnittswert belief sich auf 16,6 mm (median 10 mm [3-100 mm]). In der präpubertalen Altersgruppe betrug der mittlere Durchmesser 19,7 mm (median 10 mm); in der (post-)pubertalen Gruppe betrug der Durchmesser im Mittel 13,9 mm (median 11 mm).

Eine Ulzeration wurde bei insg. 37 Melanomen beschrieben, wovon 15 der präpubertalen Patientengruppe zuzuordnen waren. Die makroskopische Form des Tumors wurde in 29/206 Fällen beschrieben, wovon 9 als "erhaben" bezeichnet wurden und 7 als "nodu-

3 Ergebnisse

lär“. Andere beschreibende Begriffe waren “warzenartig“, “einem Granuloma pyogenicum ähnlich sehend“, “voluminös“, “kuppelartig“, “halbkugelförmig“, “papulös“, “polypös“, “gestielt“. Nur ein Melanom wurde als “flach“ beschrieben.

Die getrennte Betrachtung der Gruppen A und B ergab keine nennenswerten Abweichungen.

3.8 Histologische Merkmale des Primärtumors

3.8.1 Überblick

Klassifiziert wurde nach klinisch-histologischem Typ, Breslow-Index und Clark-Level. Somit beschränkte sich dieser Teil der Auswertung auf die kutanen Melanome (Gruppen A und B).

3.8.2 Klinisch-histologischer Typ

In 66 der 206 kutanen Fälle lagen Angaben zum Melanomtyp vor. 30 Melanome (45,6 %) wurden als nodulär eingestuft und 22 (33,3 %) als superfiziell spreitend. 9 Melanome wiesen spitzoide Merkmale auf, 5 waren kleinzellig. Jeweils ein Melanom wurde als akrolentiginös, pagetoid bzw. spindelzellig beschrieben. Von den nodulären Melanomen fanden sich 9 und von den superfiziell spreitenden Melanomen 3 in der präpubertalen Altersgruppe.

3.8.3 Breslow-Index

Der Breslow-Index lag in 99/206 Fällen vor. Der Mittelwert belief sich auf 4,0 mm (median 3,0 [0,5-15mm]). Alle drei Lokalisationen (Kopf-Hals-Region, Rumpf, Extremitäten) wiesen vergleichbare mittlere Tumordicken auf - Kopf-Hals-Region: 3,8 mm (median 2,8 mm); Rumpf: 4,2 mm (median 3,5 mm); Extremitäten: 3,9 mm (median 3,0 mm).

Untersuchungen auf Zusammenhänge zwischen Breslow-Index und Alter zeigten, dass

3 Ergebnisse

in der jüngeren Altersgruppe eine höhere mittlere und mediane Tumordicke vorlag als in der älteren Patientengruppe (durchschnittlich 4,6 vs. 3,8 mm; median 4,5 vs. 2,9 mm).

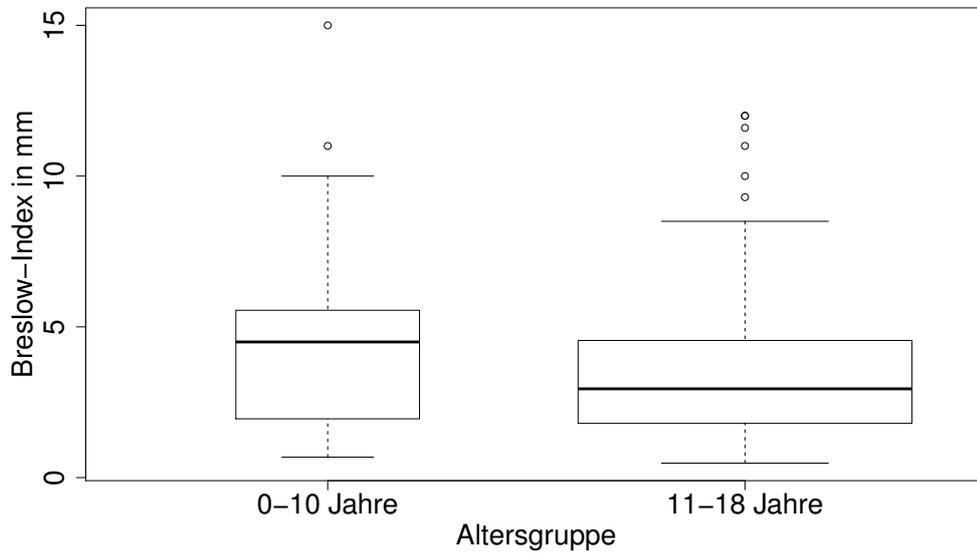


Abb. 9: Breslow-Index nach Altersgruppe, kutane Melanome (Gruppen A und B), n = 99 (präpubertal: n = 23; (post-)pubertal: n = 76)

3.8.4 Clark-Level

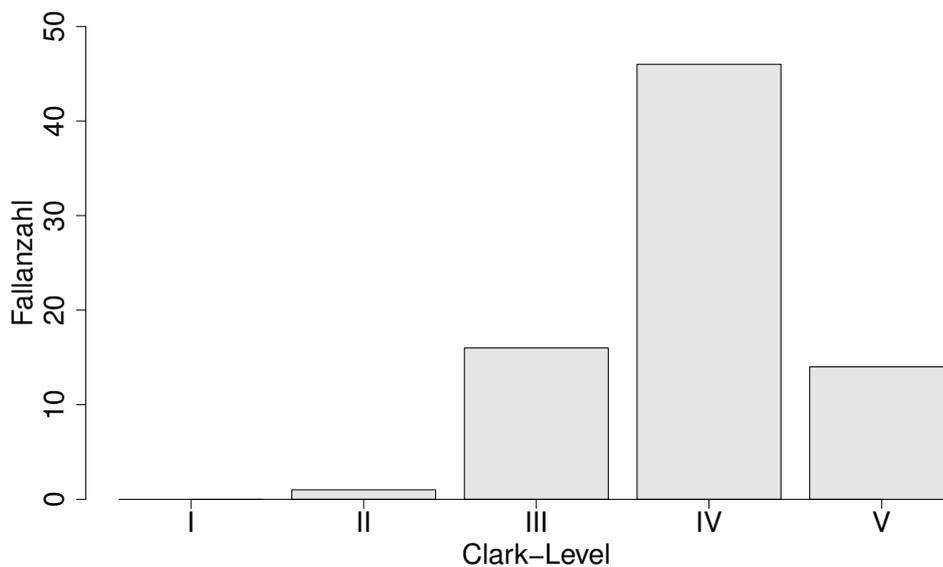


Abb. 10: Clark-Level, kutane Melanome (Gruppen A und B), n = 77

3 Ergebnisse

Angaben zum Clark-Level lagen in 77/206 Fällen vor. Mit 59,7 % (46/77) war Level IV (Tumorausdehnung bis in die retikuläre Dermis) mit Abstand am häufigsten vertreten, gefolgt von Level III (16/77) und Level V (14/77), s. Abb. 10. In der präpubertalen Gruppe war Level V (Tumorausdehnung bis in die Subkutis) mit 8/16 Fällen am häufigsten vorhanden (Level IV: 7 Fälle; Level III: 1 Fall).

3.9 Stadieneinteilung (TNM) bei Diagnosestellung

3.9.1 Überblick

Die Auswertung beruht auf der Anwendung der international gebräuchlichen TNM-Klassifikation der AJCC. Da die in den Fallberichten enthaltenen Informationen selten für eine vollständige Tumorklassifikation ausreichten, werden im Folgenden Tumordicke, Lymphknoten- und Fernmetastierungsstatus getrennt ausgewertet. Beim Lymphknoten- und Fernmetastierungsstatus erforderte die Lückenhaftigkeit der Daten eine Beschränkung auf die Angabe, *ob* Metastasen zum Diagnosezeitpunkt vorlagen (pos. vs. neg.). Auf die heterogene Gruppe der extrakutanen Melanome wird in diesem Abschnitt nicht eingegangen. Die Gruppen A und B werden im Folgenden gemeinsam ausgewertet.

3.9.2 Kutane Melanome

Es lagen in 109 Fällen Daten zum Status des Primärtumors vor. Die meisten Melanome ließen sich als T2-4 (T2: 28,4 %; T3: 33,0 %; T4: 31,2 %) klassifizieren; 7,3 % der Primärtumore befanden sich bei Diagnose im Stadium T1 (Abb. 11). In der präpubertalen Gruppe war die Verteilung wie folgt: T1: 8,0 % (2/25); T2: 24,0 % (6/25); T3: 20,0 % (5/25); T4: 48,0 % (12/25).

3 Ergebnisse

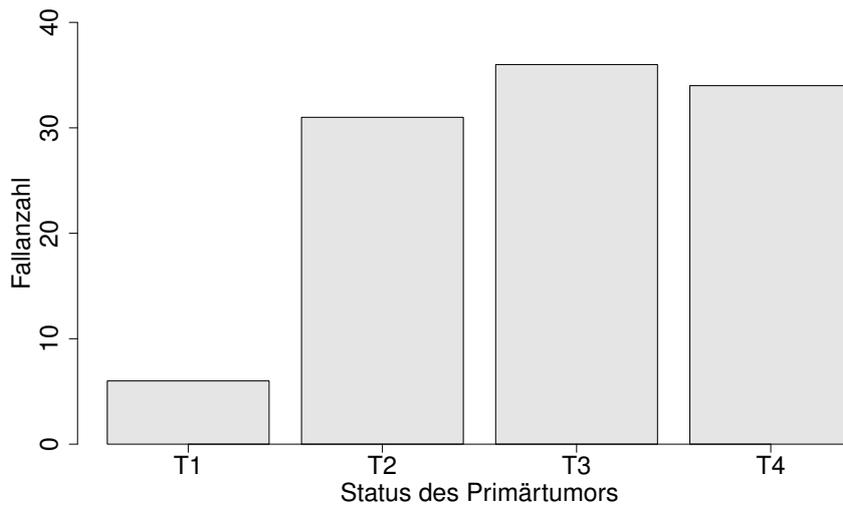


Abb. 11: Status des Primärtumors, kutane Melanome (Gruppen A und B),
n = 109

Informationen zum Lymphknotenstatus waren in 112 Fällen gegeben. Mit 57,1 % wies die Mehrheit der Patienten bei Diagnose noch keine Lymphknotenmetastasen auf. Hier ergaben sich keine nennenswerten Abweichungen zwischen prä- und (post-)pubertaler Gruppe.

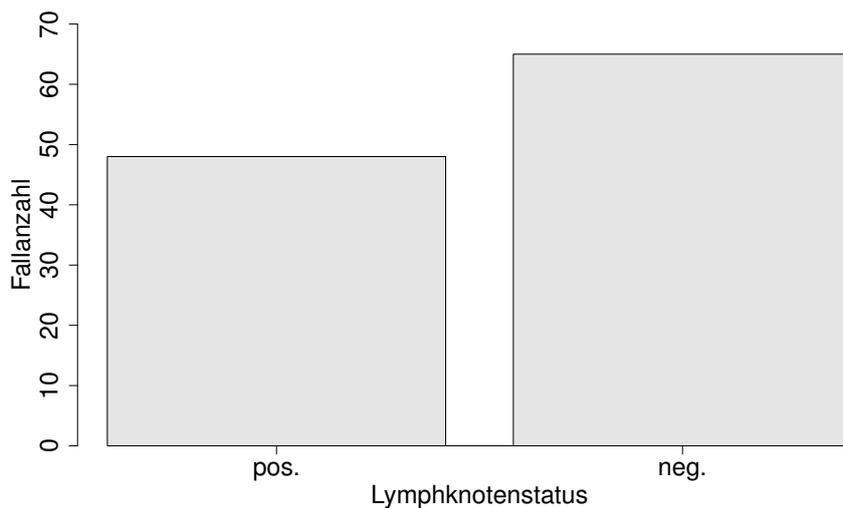


Abb. 12: Lymphknotenstatus (pos. vs. neg.), kutane Melanome (Gruppen A und B), n = 112

Zum Fernmetastasierungsstatus waren in 97 Fällen Daten verfügbar. 9,3 % der Tumo-

3 Ergebnisse

re hatten zum Diagnosezeitpunkt bereits nachweisbare Fernmetastasen gebildet. In der präpubertalen Altersgruppe hatte von 26 Melanomen nur ein Tumor (3,9 %) bereits bei Diagnosestellung metastasiert.

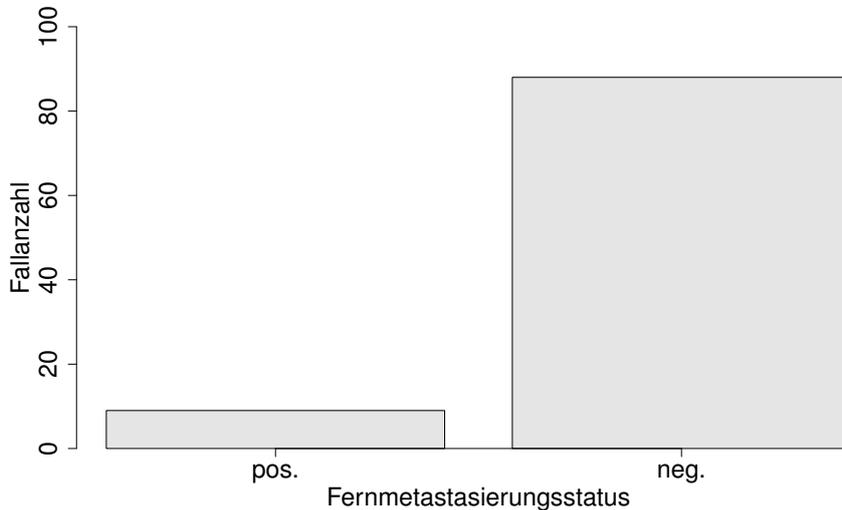


Abb. 13: Fernmetastasierungsstatus (pos. vs. neg.), kutane Melanome (Gruppen A und B), n = 97

3.10 Fernmetastasierung im Krankheitsverlauf

3.10.1 Kutane Melanome

Von den 206 Fallbeschreibungen enthielten 81 mindestens eine spezifische Angabe zur Fernmetastasierung. Am häufigsten wurden Metastasen in der Lunge beschrieben (38 Fälle). Am zweithäufigsten fanden sich Absiedlungen im Gehirn (24 Fälle). Darauf folgten Haut- und Lebermetastasen mit 18 bzw. 17 Fällen. Metastasen in anderen Organen wurden seltener beschrieben.

Von den 24 Fällen mit Hirnmetastasen fand sich der Primärtumor in 12 Fällen (50,0 %) am Rumpf, in 8 Fällen (33,3 %) an den Extremitäten und in 4 Fällen (16,7 %) in der Kopf-Hals-Region (davon in einem Fall an der behaarten Kopfhaut).

Bezüglich der Lokalisation von Fernmetastasen fanden sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen der prä- und (post-)pubertalen Gruppe.

3.10.2 Extrakutane Melanome und Melanome mit unbekanntem Primärtumor

In dieser Gruppe enthielten 13 der 52 Fallbeschreibungen Informationen über die Lokalisation von Fernmetastasen. Die Lunge wurde in 5 Fällen genannt. Knöchernen Strukturen waren in 4, das Gehirn in 3, Leber und Ovar jeweils in 2 Fällen betroffen. Einfach erwähnt wurden Pankreas, Haut und Schilddrüse.

4 Diskussion

4.1 Material und Methoden

4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien von Fallberichten

Die Anzahl an Mindestkriterien, die ein Fallbericht erfüllen musste, um in die Analyse aufgenommen zu werden, wurde absichtlich klein gehalten, um einen möglichst umfassenden Überblick über die Datenlage zum kindlichen Melanom geben zu können. Das resultierte in einer deutlichen Heterogenität der Fallbeschreibungen. Dadurch, dass ausschließlich Fallberichte von Melanomen mit letalem Verlauf bzw. fortgeschrittener Metastasierung berücksichtigt wurden, sollte sichergestellt werden, dass es sich bei den Tumoren tatsächlich um maligne Melanome und nicht um benigne Melanomsimulatoren handelte. Benigne Melanozytenansammlungen in Lymphknoten sind keine Rarität und ihre Abgrenzung zu Mikrometastasen nicht immer eindeutig (Mentrikoski et al., 2009; Dalton et al., 2010). In unsere Analyse flossen deshalb ausschließlich Melanome mit makroskopischer Lymphknotenmetastasierung oder Fernmetastasen ein. Allerdings berücksichtigten wir Fallberichte mit klinisch nachgewiesenen Metastasen (auch ohne histologische Sicherung). Bei ZNS-Melanomen stellt der letale Verlauf kein sicheres Malignitätskriterium dar: Auch die "benigne" Melanozytose des ZNS kann - durch lokal verdrängendes Wachstum - schwere Symptomatiken verursachen und zum Tod führen.

4.1.2 Literaturrecherche

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Sammlung von Fallberichten basiert auf einer systematischen Literatursuche in PubMed, der umfangreichsten Datenbank für medizinische Fachliteratur. Wir gehen davon aus, den Großteil aller in Fachzeitschriften veröffentlichten Fallberichte zum malignen Melanom bei Kindern identifiziert zu haben. Es ist nicht auszuschließen, dass weitere Fallberichte von kindlichen Melanomen in der medizinischen Literatur existieren, z. B. in Kongressbänden, älteren sowie anderweitigen, nicht in Pubmed gelisteten Zeitschriften. Die Auswahl der Suchbegriffe war relativ allgemein gehalten ("childhood", "melanoma"), um eine hohe Trefferzahl zu erzielen. Wir haben ver-

4 Diskussion

sucht, die Sensitivität und Spezifität der Literatursuche durch ein aufwändiges Einzelstudium aller Resultate sowie durch eingebaute Qualitätskontrollen (Sekundär-, Tertiärsuche, interne Qualitätskontrolle der Arbeitsgruppe) zu optimieren. Dennoch sind Verzerrungen durch die Wahl der Suchbegriffe nicht auszuschließen. So wurden z.B. möglicherweise aufgrund des Suchbegriffs "neurocutaneous" überproportional viele Berichte von ZNS-Melanomen im Vergleich zu Melanomen anderer extrakutaner Entstehungsorte gefunden. Ein generelles Problem der Literaturanalyse von Fallberichten ist der "publication bias", was bedeutet, dass eine Verzerrung in Richtung besonderer, publikationswürdiger Einzelfälle vorliegt ("Interessantheitsauslese"; so werden bevorzugt seltene sowie von Ausprägung und Verlauf her ungewöhnliche Fälle publiziert). Es konnte daher nicht das Ziel der Arbeit sein, epidemiologische Rückschlüsse aus den gewonnenen Daten zu ziehen.

4.1.3 Gruppierung der Fallberichte und Erstellung der Datentabellen

Die isolierte Betrachtung von kindlichen Melanomen *ohne* assoziierten kongenitalen Nävus in der vorliegenden Arbeit sollte verhindern, dass pathogenetisch distinkte Subtypen kindlicher Melanome miteinander vermischt werden. Für große (und mittelgroße) kongenitale Nävi wurde in den letzten Jahren eine eigenständige Pathogenese nachgewiesen (Ichii-Nakato et al., 2006; Bauer et al., 2007; Kinsler et al., 2013; Charbel et al., 2014). Es wird am Ende dieser Arbeit zu diskutieren sein, ob sich aus den Ergebnissen unserer Arbeitsgruppe Hinweise darauf ergeben, dass eine Einteilung kindlicher Melanome in "KMN-assoziiert" und "nicht KMN-assoziiert" sinnvoll ist.

Die Gruppierung der 258 Fälle von malignem Melanom ohne assoziierten KMN in die Gruppen A-C erfolgte nach den Kriterien: dokumentierter Tod/fortgeschrittene Metastasierung (Gruppen A/B) und unter dem Gesichtspunkt, dass extrakutane Melanome von kutanen Melanomen abzugrenzen sind (Gruppe C). Da der dokumentierte Verlauf das einzige Unterscheidungskriterium zwischen den Gruppen A und B darstellte, wurden diese zur besseren Übersichtlichkeit in der Auswertung oftmals zusammengefasst. Gruppe C stellte eine in sich sehr heterogene Gruppe dar. Auf eine detaillierte Auswertung der verschiedenen Untergruppen (Melanome der Uvea, der Schleimhäute, des ZNS etc.) mussten wir aus Gründen der Übersichtlichkeit und der jeweils geringen Fallanzahl wei-

testgehend verzichten.

Das strukturierte Vorgehen, nach dem die aus den Fallberichten gewonnenen Daten in Tabellen übertragen wurden, bildete die Grundlage für eine einheitliche Auswertung. Bei der Interpretation zu berücksichtigen sind, wie bereits erwähnt, die deutlichen Unterschiede in Art und Genauigkeit der Originaldaten.

4.1.4 Statistische Analyse

Aufgrund der Einschränkungen der epidemiologischen Aussagekraft unserer Methodik wurde auf die Anwendung statistischer Tests verzichtet. Stattdessen beinhaltet diese Arbeit eine umfassende und detaillierte deskriptive Analyse. Gezeigte Zusammenhänge sollten nicht als kausal interpretiert werden.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Ethnische Merkmale und prädisponierende Faktoren

Es ist bekannt, dass ein heller Hauttyp einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung des kutanen malignen Melanoms darstellt. In den analysierten Fallberichten waren 92 % der Patienten mit kutanem Melanom (und sogar 97 % der Patienten mit letal verlaufendem kutanem Melanom - Gruppe A) kaukasischer Abstammung. Dieser Prozentsatz ist höher als der Anteil kaukasischer Patienten in der von unserer Arbeitsgruppe parallel untersuchten Gruppe letal verlaufener, kindlicher Melanome mit assoziiertem KMN (78,6 %; Neuhold et al., im Druck). Im Gegensatz zu erworbenen melanozytären Nävi treten KMN bei Nicht-Kaukasiern keineswegs seltener auf als in der hellhäutigen Bevölkerung (Alper und Holmes, 1983; Hidano et al., 1986; Boccardi et al., 2007; Monteagudo et al., 2011). Dies könnte erklären, warum auch KMN-assoziierte Melanome weniger deutlich mit dem kaukasischen Hauttyp assoziiert sind. Bei der Analyse der ethnischen Zusammensetzung unseres Kollektivs ist zu berücksichtigen, dass der überwiegende Anteil der medizinischen Fachliteratur aus Ländern mit hellhäutiger Bevölkerung stammt.

4 Diskussion

Lange et al. (2007) beschrieben einen höheren Anteil an Nicht-Kaukasiern bei jüngeren Kindern mit kutanem Melanom. In der vorliegenden Arbeit war der Anteil an Nicht-Kaukasiern in beiden Altersgruppen ähnlich (9,1 % (2/22) in der präpubertalen Altersgruppe und 7,2 % (2/28) in der (post-)pubertalen Altersgruppe). Bei der Interpretation dieser Werte muss die geringe Fallzahl bedacht werden.

In unserem Kollektiv fanden sich 6 Fallberichte von kindlichem Melanom bei Xeroderma pigmentosum. Für die Erstmanifestation eines Melanoms bei Patienten mit Xeroderma pigmentosum ermittelten Bradford et al. (2011) ein medianes Diagnosesalter von 22 Jahren. Das Risiko, an einem Melanom zu erkranken, war bei unter 20-Jährigen mit Xeroderma pigmentosum im Vergleich zur amerikanischen Normalbevölkerung um das 2000fache erhöht (Bradford et al., 2011).

Es konnten zwei Patientenfälle mit assoziierter akuter lymphatischer Leukämie identifiziert werden. 1996 wurde von Naldi et al. ein Zusammenhang zwischen akuter Leukämie in der Kindheit und einer erhöhten Nävusanzahl beschrieben; bekannt ist ferner ein Einfluss immunsuppressiver Therapien auf die Entwicklung von Nävi (Zattra et al., 2009). Ein weiteres Kind litt in der Vorgeschichte an einem Retinoblastom. Ein gehäuftes Auftreten von Melanomen als Zweitumoren wurde beschrieben, sodass hier ein Zusammenhang möglich erscheint (Moll et al., 1997). Andererseits besteht unter Umständen ein erhöhtes Malignomrisiko nach kindlicher Chemotherapie.

Unter den in dieser Arbeit untersuchten Patientenfällen mit *extrakutanem* Melanom betrug der Anteil an Kaukasiern nur 57 %. Epidemiologische Befunde stützen die Vermutung, dass viszerale Melanome bei weißen und farbigen US-Amerikanern in vergleichbarer Häufigkeit auftreten (Neugut et al., 1994). Hingegen treten okuläre Melanome hauptsächlich bei Kaukasiern auf. McLaughlin et al. (2005) beschrieben ein 8-10fach häufigeres Auftreten in der hellhäutigen US-Bevölkerung im Vergleich zu anderen Ethnien. Die in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Fälle von okulärem Melanom betrafen, soweit die Ethnie angegeben war, ausschließlich Kaukasier.

4.2.2 Geschlechtsverteilung

Insgesamt war das Verhältnis m:w mit 124:126 ausgeglichen, jedoch mit verschiedenen Trends in den einzelnen Untergruppen. Bei den kutanen Melanomen war die Geschlechtsverteilung mit m:w = 0,89:1 leicht in Richtung weiblich verschoben. Diese Beobachtung deckt sich mit der von Lange et al. (2007). Die Autoren beschrieben einen weiblichen Anteil von 55,5 % bei Patienten im Alter von 1-19 Jahren, dagegen eine männliche Dominanz bei den 1- bis 4-Jährigen (60,7 % männlich) und 5- bis 9-Jährigen (54,1 % männlich). In unserem Kollektiv waren von kutanen Melanomen im präpubertalen Alter gleich viele Mädchen und Jungen betroffen.

Eine Mehrheit an männlichen Patienten fiel hingegen in der Gruppe der extrakutanen Melanome auf. Hier betrug das Verhältnis m:w = 1,5:1. Besonders auffällig war diese Ungleichverteilung bei den ZNS-Melanomen mit m:w = 2,75:1. Interessant ist, dass bei den ZNS-Melanomen, welche mit einem KMN vergesellschaftet waren, ein gleicher Trend beobachtbar war (Neuhold et al., im Druck).

4.2.3 Alter bei Diagnosestellung

Die Mehrheit der Patienten befand sich zum Diagnosezeitpunkt entweder in der Pubertät oder hatte diese schon abgeschlossen. Bei der Festlegung der Altersgrenzen der prä- und (post-)pubertalen Altersgruppen orientierten wir uns an der Arbeit von Mones und Ackerman (2003), die histopathologisch charakteristische Besonderheiten von Melanomen in der Gruppe der 0- bis 10-Jährigen nachweisen konnten. Der Pubertätsbeginn ist interindividuell sehr unterschiedlich und hängt von zahlreichen Faktoren, u. a. dem Geschlecht, ab. Bei einem Diagnosealter von 10 Jahren oder jünger kann bei Mädchen sowie auch Jungen mit einiger Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die hormonelle Umstellung noch nicht nennenswert fortgeschritten ist. Des Weiteren muss bedacht werden, dass es sich bei den Angaben um das Alter bei Diagnosestellung handelt und der Tumor zu diesem Zeitpunkt evtl. schon über eine längere Zeit vorhanden war. Gerade weil maligne Melanome bei Kindern so selten sind, wird diese Differenzialdiagnose nicht immer sofort bedacht, und selbst wenn, so ist es in einigen Fällen klinisch wie auch histopathologisch schwierig, zwischen benignen und malignen Veränderungen zu differenzieren. Von

4 Diskussion

den 206 Fällen von kutanem malignem Melanom wurde in 27 Fällen beschrieben, dass die Diagnose ärztlicherseits mit (teilweise jahrelanger) Verzögerung gestellt wurde.

Einen altersabhängigen Anstieg der Melanominzidenz bei Kindern und Jugendlichen zeigten auch populationsbasierte Statistiken (Linabery und Ross, 2008; Lange et al., 2007). Es ist unklar, ob und ggf. warum das Einsetzen der Pubertät die Wahrscheinlichkeit, an einem Melanom zu erkranken, erhöht. Bestimmte hormonelle Einflüsse werden als begünstigende Kofaktoren für die Melanomentstehung diskutiert (Grandini et al., 2011). Es gibt Hinweise darauf, dass eine Schwangerschaft mit einem leicht erhöhten Melanomrisiko einhergeht. Es wurden mehrere Fälle berichtet, in denen lang existente Nävi während einer Schwangerschaft in ein malignes Melanom übergingen (Dillman et al., 1996).

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug bei Patienten mit kutanem Melanom 12,5 Jahre. Die Altersstruktur unterschied sich deutlich von der im Rahmen der Arbeitsgruppe parallel untersuchten Gruppe kindlicher Melanome mit KMN. Das mittlere Alter betrug in diesem Patientenkollektiv lediglich 5,7 Jahre, bei isolierter Betrachtung der größeren KMN (>20 cm Durchmesser) war es noch geringer (Neuhold et al., im Druck). Daten aus prospektiven Kohortenstudien und systematischen Literaturanalysen belegen in Bezug auf die Entartung größerer KMN ein höheres Risiko und früheres Erkrankungsalter (Krengel et al., 2006; Kinsler et al., 2009). Demgegenüber ist eine Entartung kleiner und mittelgroßer KMN vor der Pubertät eine Rarität (Illig et al., 1985; Neuhold et al., im Druck). Von den innerhalb der Arbeitsgruppe untersuchten, mit KMN assoziierten Melanomen traten die mit kleinen und mittelgroßen KMN assoziierten Melanome im prä- und (post-)pubertalen Alter in vergleichbarer Häufigkeit auf; insgesamt waren Melanome auf kleineren KMN sehr viel seltener als auf KMN mit >20 cm Durchmesser (Neuhold et al., im Druck). Molekulare Befunde zeigen, dass den meisten großen - sowie auch vielen mittelgroßen - KMN eine Mutation des NRAS-Gens zugrunde liegt; hingegen liegen bei kleinen KMN - wie auch bei den meisten erworbenen Nävi - häufig BRAF-Mutationen vor (Ichii-Nakato et al., 2006; Bauer et al., 2007; Dessars et al., 2009; Qi et al., 2011; Charbel et al., 2014). Daher unterliegt den - auch in der vorliegenden Arbeit erkennbaren - Alterstrends möglicherweise folgende Dichotomie: a) BRAF-mutierte Melanome entstehen deutlich häufiger nach der Pubertät, vorzugsweise de novo oder auf kleinen kongenitalen Nävi; b) NRAS-mutierte Melanome entstehen häufig bereits im frühen Kindesalter auf dem Boden größerer kongenitaler Nävi. Bislang liegen für kindliche Melanome auf-

4 Diskussion

grund ihrer Seltenheit - im Gegensatz zu Melanomen des Erwachsenenalters - noch keine belastbaren Statistiken zum Mutationsstatus vor. Da diese Untersuchung jedoch zur Planung antikörperbasierter Melanomtherapien mittlerweile als Standard gilt, wird es in absehbarer Zeit möglich sein, die hier postulierte Abhängigkeit des Manifestationsalters vom Mutationsstatus zu überprüfen.

Bei Patienten mit extrakutanem Melanom war das mittlere Alter bei Diagnosestellung mit 10,4 Jahren etwas geringer als bei Kindern mit kutanem Melanom. Besonders fiel das geringe Diagnosealter (im Mittel 7,3 Jahre) bei Melanomen des ZNS auf. Ein ähnlich geringes Durchschnittsalter bei Diagnose fand sich auch bei den ZNS-Melanomen, die in Assoziation mit einem KMN auftraten (Neuhold et al., im Druck). Die Gemeinsamkeiten zwischen ZNS-Melanomen mit und ohne Assoziation zu einem KMN (frühes Kindesalter, männliche Prädominanz) weisen auf eine gleichartige Pathogenese hin: ZNS-Melanome bei Kindern könnten unabhängig vom Bestehen eines Nävus der Haut auf das kongenitale Vorliegen genetisch alterierter Melanozytenvorläuferzellen aus der Neuralleiste im ZNS zurückzuführen sein (Kinsler et al., 2012; Neuhold et al., im Druck). Pedersen et al. (2013) berichteten über zwei Fälle von ZNS-Melanomen bei Jungen im Alter von 4 und 7 Jahren - einer ohne KMN, der andere mit Riesen-KMN und multiplen Satelliten - mit der gleichen NRAS-Mutation in Kodon 61.

4.2.4 Überlebens- bzw. Nachbeobachtungszeit

In Gruppe A (letal verlaufene kutane Melanome) betrug die mittlere Überlebenszeit 36,1 Monate, wobei die einzelnen Werte mitunter sehr weit auseinander lagen. Das spiegelt die Heterogenität des Krankheitsverlaufs wider. In der Gruppe der präpubertal aufgetretenen Melanome wichen Mittelwert (40,3 Monate) und Median (14 Monate) am weitesten voneinander ab, was auf eine geringe Fallanzahl ($n = 35$) bei sehr breiter Streuung (Minimum 0 Monate; Maximum 172 Monate) zurückzuführen ist. Auch in der Gruppe der (post-)pubertalen Fälle zeigten sich zahlreiche fulminante, aber auch langsame Krankheitsverläufe (Minimum 0 Monate; Maximum 184 Monate Überlebenszeit). Für die mittlere Überlebenszeit fanden sich keine ausgeprägten Unterschiede zwischen der prä- und (post-)pubertalen Gruppe, trotz eines höheren mittleren Breslow-Index in der präpubertalen Altersgruppe. Die von der Arbeitsgruppe parallel untersuchten KMN-assoziierten

4 Diskussion

Melanome zeigten ein im Vergleich etwas kürzeres Überleben (durchschnittlich 21 Monate, median 10,5 Monate), wobei hier jüngere Kinder (0-10 Jahre) gegenüber älteren (11-18 Jahre) eine reduzierte Überlebenszeit aufwiesen (Neuhold et al., im Druck).

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit in Gruppe B (metastasierte kutane Melanome) betrug 89,9 Monate, für die Untergruppe der präpubertalen Melanome betrug sie 111,9 Monate. Die vergleichsweise lange Nachbeobachtungszeit der präpubertalen Melanompatienten könnte darauf hinweisen, dass die Metastasierung, wenn sie stattfindet, bei älteren Kindern eher aggressiver verläuft. Die Tatsache, dass von den 12 Patienten, die am Ende der Nachbeobachtungszeit tumorfrei waren, 10 bei Diagnosestellung im präpubertalen Alter waren, unterstützt diese These. Von den 6 Patienten, bei denen am Ende der Nachbeobachtungszeit Metastasen nachweisbar waren, waren hingegen 5 zum Diagnosezeitpunkt der Altersgruppe der 11- bis 18-Jährigen zuzuordnen. Ergebnisse bereits publizierter Studien zeigten, dass kindliche Melanome häufiger in die regionären Lymphknoten metastasierten als Melanome bei Erwachsenen mit gleicher Tumordicke und gleicher oder längerer Überlebenszeit (Han et al., 2012). Lange et al. (2007) analysierten US-amerikanische Krebsregisterdaten (SEER) und fanden, dass 1- bis 9-jährige Kinder häufiger bereits bei Diagnosestellung Lymphknoten- oder Fernmetastasen aufwiesen und eine geringere 5-Jahres-Überlebensrate hatten als ältere Kinder. Allerdings wurden hier alle Kinder mit kutanem Melanom eingeschlossen, während unsere Analyse lediglich die letal verlaufenen und fortgeschritten metastasierten Fälle berücksichtigte.

Die längste Überlebenszeit hatten an den Extremitäten lokalisierte Melanome, gefolgt von Melanomen am Rumpf und in der Kopf-Hals-Region. Dieselbe Korrelation zwischen Überlebenszeit und Lokalisation zeigte sich auch bei den KMN-assoziierten Melanomen (Neuhold et al., im Druck). Auch bei Erwachsenen weisen Melanome der Kopf-Hals-Region ein höheres Risiko für Rezidive und für einen letalen Krankheitsverlauf auf (Fadaki et al., 2013).

Eine Sonderstellung nehmen in jedem Fall die extrakutanen Melanome und solche mit unbekanntem Primarius (Gruppe C) ein. Im Vergleich zu Gruppe A und B (kutane Melanome) fiel die deutlich geringere Überlebenszeit in diesem Patientenkollektiv auf. Unter den verstorbenen Patienten lag die mittlere Überlebenszeit bei nur 15,4 Monaten, mit besonders geringer mittlerer Überlebenszeit (7,9 Monate) in der Gruppe der 0- bis 10-

Jährigen. Dies mag zu einem großen Teil durch die oft späte Diagnosestellung extrakutaner Melanome bedingt sein. In fünf der ausgewerteten Fälle wurde die Diagnose erst post mortem gestellt. Insbesondere bei ZNS-Melanomen ist die Diagnosestellung schwierig. ZNS-Melanome zeigten generell einen raschen Krankheitsverlauf und traten vor allem in der früheren Kindheit auf, wodurch sie wesentlich zu der kurzen mittleren Überlebenszeit der präpubertalen Fälle beitrugen.

4.2.5 Lokalisation des Primärtumors

Insgesamt zeigte sich hier keine klare Präferenz: der Rumpf stellte die am häufigsten betroffene Lokalisation dar (39,7 %), gefolgt von den Extremitäten (32,1 %) und der Kopf-Hals-Region (28,3 %). Unter den präpubertalen Fällen war die Verteilung etwas abweichend: am häufigsten war hier die Kopf-Hals-Region (36,7 %) betroffen, am zweithäufigsten der Rumpf (33,3 %) und am seltensten die Extremitäten (30,0 %). Dass Melanome bei jüngeren Kindern bevorzugt in der Kopf-Hals-Region entstehen, wurde in der Literatur beschrieben (Handfield-Jones und Smith, 1996; Lange et al., 2007). Bei Erwachsenen finden sich Melanome häufiger an Rumpf und Extremitäten, wobei geschlechtsspezifische Unterschiede vorliegen: Frauen entwickeln Melanome am häufigsten an den unteren Extremitäten und Männer vor allem am Rumpf. Als möglicher Grund werden geschlechtsspezifische Unterschiede der UV-Exposition diskutiert (Bulliard und Cox, 2000; Chevalier et al., 2014). Einige Studien belegen eine lokalisationsspezifische Angleichung der Inzidenzraten zwischen Männern und Frauen, was wiederum auf veränderte Freizeitgewohnheiten zurückzuführen sein könnte (Clark et al., 2007; Bradford et al., 2010). Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Fällen zeigte das Geschlechterverhältnis bei an den Extremitäten und am Rumpf entstandenen Melanomen ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts, von Melanomen der Kopf-Hals-Region waren hingegen mehr Jungen als Mädchen betroffen.

In den letzten Jahren wurden Fortschritte auf dem Weg zu einer pathogenetisch orientierten Melanomklassifikation erzielt (Curtin et al., 2005). Hierbei wird die verschiedenartige UV-Belastung unterschiedlicher Körperstellen berücksichtigt. Es wird unterschieden zwischen: chronisch-UV-exponierten Körperstellen (vor allem Kopf und Hals), intermittierend UV-exponierten Arealen (Rumpf und Beine) und nicht UV-exponierten Stellen (Schleim-

4 Diskussion

häute). In diesen Arealen treten in unterschiedlicher Häufigkeit (mehrheitlich) UV-bedingte genetische Alterationen (BRAF-, NRAS-Mutationen) bzw. (eher) UV-unabhängige Mutationen (cKit) auf (Platz et al., 2008). Für kindliche Melanome existieren nur eine kleinere Studie bzw. einige sporadische Berichte zum Mutationsstatus (Daniotti et al., 2009). Vermutlich ist die mutagene Rolle von UV-Licht gerade bei frühkindlichen Melanomen noch gering. Bei Melanomen auf großen kongenitalen Nävi spielt eine postzygotische NRAS-Mutation (als "first hit") eine entscheidende Rolle (Shakova et al., 2012). Zur Aufklärung der Pathogenese nicht-KMN-assoziiertes kindlicher Melanome sind weitere systematische, molekulare Analysen einer größeren Zahl von Fällen erforderlich.

Unter den extrakutanen Melanomen (Gruppe C) war die mit über 40 % quantitativ am stärksten vertretene Untergruppe die der ZNS-Melanome, gefolgt von Lokalisationen am Auge. Hierbei muss der oben erwähnte "publication bias" berücksichtigt werden. In der Studie von Lange et al. (2007) stellten okuläre Melanome die häufigste extrakutane Manifestation bei Kindern dar. Interessanterweise fanden sich in der Gruppe der KMN-assoziierten kindlichen Melanome als extrakutane Manifestation ausschließlich Fälle von ZNS-Melanomen.

4.2.6 Makroskopische Merkmale des Primärtumors

Unter den kutanen Melanomen (Gruppen A und B) betrug der Anteil amelanotischer Melanome 19,6 %. Ferrari et al. (2005) berichteten sogar über eine Rate amelanotischer Tumore von ca. 50 % in einem Patientenkollektiv, welches 33 Kinder zwischen 0 und 14 Jahren umfasste. In unserem Patientenkollektiv konnte keine höhere Rate amelanotischer Tumore in der präpubertalen Altersgruppe festgestellt werden - im Gegenteil (12,5 % amelanotische Tumore in der Gruppe der 0- bis 10-Jährigen; 25,9 % in der Gruppe der 11- bis 18-Jährigen).

Von den 206 kutanen Melanomen wurden 37 (18 %) explizit als ulzeriert beschrieben, mit leichter Häufung in der präpubertalen Gruppe. Da es in den meisten Fällen jedoch keine Angaben zum Ulzerationsstatus gab, ist diese Zahl höchstwahrscheinlich nach oben zu korrigieren.

Angaben zur Form des Primärtumors gab es in insgesamt 29 Fällen. Nur ein Tumor wurde

als "flach" beschrieben, alle anderen waren in irgendeiner Art und Weise erhoben. Auch Ferrari et al. (2005) stellten bei der Mehrheit der beschriebenen kindlichen Melanome (73 %) Erhabenheit fest.

Der mittlere Durchmesser der kutanen Melanome lag bei knapp 1,7 cm und war damit deutlich geringer als der mittlere Durchmesser der KMN-assoziierten Melanome (5,4 cm; Neuhold et al., im Druck).

4.2.7 Histologische Merkmale des Primärtumors

Bei Erwachsenen stellt die vertikale Tumordicke (Breslow-Index) im Stadium des (lokal invasiven) Primärtumors einen der wichtigsten Prognoseparameter dar. Aus unseren Daten können keine prognostischen Parameter abgeleitet werden, da ausschließlich letal verlaufene bzw. fortgeschritten metastasierte Melanome in die Analysen einbezogen wurden. Dennoch konnten wir Zusammenhänge zwischen mittlerem Breslow-Index und mittlerer Überlebenszeit herausarbeiten. Es zeigte sich eine Assoziation von höherer Tumordicke mit tendenziell geringerer Überlebensdauer. Allerdings ist die breite Streuung zu beachten, die auf interindividuell sehr unterschiedliche Krankheitsverläufe zurückzuführen ist.

Der mittlere wie auch der mediane Breslow-Index lagen in der präpubertalen Altersgruppe über dem der (post-)pubertalen Altersgruppe, bei vergleichbarer Überlebensdauer (Gruppe A) bzw. längerer Nachbeobachtungszeit (Gruppe B) der präpubertalen Fälle.

Ob und inwieweit der Breslow-Index ein geeigneter Prognoseparameter für das kindliche Melanom darstellt, bleibt unklar. Lange et al. (2007) fanden bei 1- bis 19-Jährigen im Stadium des lokal invasiven Melanoms keine Korrelation zwischen Tumordicke und Dauer der Überlebenszeit.

Mit etwas über 45 % war der klinisch-histologische Typ des nodulären Melanoms unter allen kutanen Melanomen am häufigsten vertreten, in der präpubertalen Gruppe war der Anteil noch höher. Ein Drittel wies Charakteristika des superfiziell-spreitenden Typs auf. Knapp 14 % zeigten spitzoide Merkmale. Die bereits mehrfach beschriebene Beobachtung (Handfield-Jones und Smith, 1996; Mones und Ackerman, 2003), dass unter kindlichen Melanomen, im Gegensatz zu denen des Erwachsenenalters, mehr noduläre als superfiziell spreitende Tumortypen auftreten, wird somit von unseren Daten unter-

mauert. Die relativ häufig vorkommenden spitzoiden Melanome können bei Kindern die Abgrenzung zwischen einem Melanom und einem benignen Melanomsimulator erheblich erschweren.

4.2.8 Stadieneinteilung (TNM) bei Diagnosestellung und Fernmetastasierung im Krankheitsverlauf

Obwohl wir lediglich letal verlaufene bzw. metastasierte Fälle betrachteten, lagen bei der Mehrzahl der Patienten zum Diagnosezeitpunkt noch keine Metastasen vor. Dies steht im Kontrast zu den parallel von der Arbeitsgruppe untersuchten KMN-assoziierten kindlichen Melanomen, von denen die Mehrheit bereits bei Diagnosestellung metastasiert war - in 80 % der Fälle waren Lymphknotenmetastasen dokumentiert, in 73 % Fernmetastasen (Neuhold et al., im Druck). Bei den in dieser Arbeit untersuchten - nicht KMN-assoziierten - Melanomen waren, falls bereits bei Diagnosestellung Metastasen nachweisbar waren, zumeist die regionären Lymphknoten betroffen. Dies entspricht der auch bei Erwachsenen üblichen Abfolge: Meier et al. (2002) zeigten bei 466 metastasierten kutanen Melanomen des Erwachsenenalters, dass die Hälfte der Patienten zunächst regionäre Lymphknotenmetastasen entwickelte. Bei 28,1 % fielen als erstes Fernmetastasen auf und bei 21,7 % bildeten sich zuerst Satelliten- oder In-transit-Metastasen.

Von Fernmetastasen war in unserem Kollektiv nach der Lunge am häufigsten das Gehirn betroffen. Bei der Interpretation dieser Daten ist zu berücksichtigen, dass von den Autoren der ausgewerteten Artikel mitunter nicht alle Metastastasierungslokalisationen genannt wurden. Außerdem wurde in der Auswertung nicht unterschieden zwischen klinisch und autoptisch diagnostizierten Metastasen. Lunge und Gehirn sind auch bei Erwachsenen häufig von Melanommetastasen betroffene Organe. Nach Leiter et al. (2004) wurden in Autopsieserien in 70-87 % Metastasen in der Lunge gefunden. Es ist zu beachten, dass das Metastasierungsverhalten extrakutaner Melanome abweichen kann. Zum Beispiel metastasieren choroidale Melanome in erster Linie in die Leber (Collaborative Ocular Melanoma Study Group, 2001).

Eine Korrelation zwischen der Lokalisation des Primärtumors an der Kopfhaut und der Häufigkeit von Hirnmetastasen, wie kürzlich für Erwachsene gezeigt (Huisman et al., 2014), konnten wir in unserem Kollektiv nicht finden.

4.3 Schlussfolgerung

Unsere Auswertung von Fallberichten kindlicher Melanome gibt einen Einblick in das klinische Spektrum dieser seltenen Tumorentität. Wir unternahmen zum einen eine differenzierte Analyse von Subgruppen (letal/metastasierend, kutan/extrakutan, prä-/postpubertal) und zogen zum anderen Vergleiche zu Melanomen bei Erwachsenen und zu kindlichen Melanomen in Assoziation mit kongenitalen Nävi. Wir fanden trotz des selektionierten Datenmaterials Übereinstimmungen mit bereits beschriebenen epidemiologischen Befunden: so fanden sich deutlich mehr Fallberichte von älteren als von jüngeren Kindern. Auch fanden wir Hinweise dafür, dass Melanome des Kindesalters im Vergleich zu Melanomen des Erwachsenenalters häufiger ein knotiges Wachstumsverhalten zeigen. Besonders hoch war der Anteil nodulärer Melanome in der präpubertalen Gruppe; die Melanome dieser Gruppe entstanden außerdem häufiger im Kopf-Hals-Bereich und zeigten einen gegenüber der (post-)pubertalen Gruppe höheren Breslow-Index bei vergleichbarer Überlebenszeit (Gruppe A) bzw. sogar längerer Nachbeobachtungszeit (Gruppe B). Interessant war der innerhalb unserer Arbeitsgruppe mögliche Vergleich mit KMN-assoziierten kindlichen Melanomen. Besonders auffällig war das wesentlich niedrigere Manifestationsalter von Melanomen, die mit größeren KMN (>20 cm Durchmesser) assoziiert waren. Melanome auf kleineren KMN fanden sich hingegen mit vergleichbarer Häufigkeit im prä- und (post-)pubertalen Alter.

Die Fragestellung dieser Arbeit kann folgendermaßen beantwortet werden: Melanome des Kindesalters zeigen gegenüber Melanomen bei Erwachsenen charakteristische Besonderheiten, die beim klinischen Umgang mit der Erkrankung, besonders bei Diagnostik und Prognosestellung, zu berücksichtigen sind. Es wäre allerdings vereinfachend und irreführend, kindliche Melanome insgesamt oder präpubertale Melanome als eigenständige Entität abzugrenzen. Die Arbeit gibt jedoch Hinweise auf eine Sonderstellung von ZNS-Melanomen sowie von Melanomen, die auf dem Boden (großer) KMN entstehen. Dies deckt sich mit aktuellen Ergebnissen, die für diese Melanome Mutationen in Kodon 61 des NRAS-Gens nachwiesen.

5 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es, Charakteristika des kindlichen malignen Melanoms herauszuarbeiten. Die Datenbasis bildete eine umfangreiche, systematische Literaturanalyse. Zum Ausschluss möglicher Melanomsimulatoren wurden nur Fallberichte von Melanomen mit letalem Verlauf oder fortgeschrittener Metastasierung berücksichtigt. Ausgewertet wurden 206 Fälle kutaner Melanome sowie 52 Fälle extrakutaner Melanome (oder Melanome mit unbekanntem Primärtumor). Unter den Kindern mit kutanem Melanom betrug das mittlere Alter bei Diagnosestellung 12,5 Jahre; es zeigte sich in Übereinstimmung mit Literaturangaben eine mit dem Alter ansteigende Erkrankungshäufigkeit. Der mittlere Breslow-Index lag bei 4,0 mm. 39,7 % der Melanome fanden sich am Stamm, 32,1 % an den Extremitäten, 28,3 % in der Kopf-Hals-Region. Den vorherrschenden klinisch-histologischen Typ stellte das noduläre Melanom dar. Es bestand eine leichte weibliche Prädominanz. Unter den extrakutanen Melanomen und denjenigen mit unbekanntem Primarius betrug das Durchschnittsalter 10,5 Jahre. Die Untergruppe der ZNS-Melanome nahm eine Sonderstellung ein: hier waren die Kinder bei Diagnosestellung im Mittel nur 7,3 Jahre alt und es zeigte sich eine deutliche männliche Prädominanz. Um Hinweisen aus der Literatur nachzugehen, dass präpubertale Melanome innerhalb der kindlichen Melanome eine Sonderstellung einnehmen, wurde eine Auswertung der kutanen Melanome nach Altersgruppen vorgenommen. Präpubertale Melanome (0-10 Jahre, n = 64) entstanden etwas häufiger in der Kopf-Hals-Region und wiesen im Vergleich zu den (post-)pubertalen Melanomen (11-18 Jahre, n = 142) einen höheren mittleren Breslow-Index auf. Schließlich wurde ein Vergleich zu kindlichen Melanomen, die in Assoziation mit einem kongenitalen Nävus auftraten, gezogen. Es zeigte sich ein wesentlich früheres mittleres Erkrankungsalter bei Kindern mit großen kongenitalen Nävi (> 20 cm); ferner fanden sich Unterschiede in Bezug auf Ethnie, Alter, Tumordurchmesser, Metastasierungsstatus und Überlebenszeit. Aus unseren Daten können aufgrund der stark selektionierten Fallauswahl ("publication bias") keine epidemiologischen Rückschlüsse gezogen werden. Die synoptische Darstellung einer größeren Anzahl von Fällen von kindlichem Melanom weist jedoch auf einige wichtige Besonderheiten dieser seltenen Erkrankung hin.

6 Literatur

- [1] Alper JC, Holmes LB. The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4,641 newborns. *Pediatr Dermatol* 1, 58–68 (1983)
- [2] Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27, 6199–206 (2009)
- [3] Bauer J, Curtin JA, Pinkel D, Bastian BC. Congenital melanocytic nevi frequently harbor NRAS mutations but no BRAF mutations. *J Invest Dermatol* 127, 179–82 (2007)
- [4] Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res* 16, 297–306 (2003)
- [5] Benjamin CL, Ananthaswamy HN. p53 and the pathogenesis of skin cancer. *Toxicol Appl Pharmacol* 224, 241–8 (2007)
- [6] Boccardi D, Menni S, Ferraroni M, Stival G, Bernardo L, La Vecchia C, Decarli A. Birthmarks and transient skin lesions in newborns and their relationship to maternal factors: a preliminary report from northern Italy. *Dermatology* 215, 53–8 (2007)
- [7] Bradford PT, Anderson WF, Purdue MP, Goldstein AM, Tucker MA. Rising melanoma incidence rates of the trunk among younger women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19, 2401–6 (2010)
- [8] Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, Oh KS, Imoto K, Inui H, Moriwaki S, Emmert S, Pike KM, Raziuddin A, Plona TM, DiGiovanna JJ, Tucker MA, Kraemer KH. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet* 48, 168–76 (2011)

6 Literatur

- [9] Bulliard JL, Cox B. Cutaneous malignant melanoma in New Zealand: trends by anatomical site, 1969-1993. *Int J Epidemiol* 29, 416–23 (2000)
- [10] Charbel C, Fontaine RH, Malouf GG, Picard A, Kadlub N, El-Murr N, How-Kit A, Su X, Coulomb-L'Hermine A, Tost J, Mourah S, Aractingi S, Guégan S. NRAS mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol* 134, 1067–74 (2014)
- [11] Chevalier V, Barbe C, Le Clainche A, Arnoult G, Bernard P, Hibon E, Grange F. Comparison of anatomical locations of cutaneous melanoma in men and women: a population-based study in France. *Br J Dermatol* (Epub ahead of print) (2014)
- [12] Clark LN, Shin DB, Troxel AB, Khan S, Sober AJ, Ming ME. Association between the anatomic distribution of melanoma and sex. *J Am Acad Dermatol* 56, 768–73 (2007)
- [13] Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 29, 705–27 (1969)
- [14] Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature* 218, 652–6 (1968)
- [15] Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol* 119, 670–6 (2001)
- [16] Colombino M, Capone M, Lissia A, Cossu A, Rubino C, De Giorgi V, Massi D, Fonsatti E, Staibano S, Nappi O, Pagani E, Casula M, Manca A, Sini M, Franco R, Botti G, Caracò C, Mozzillo N, Ascierto PA, Palmieri G. BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 30, 2522–9 (2012)
- [17] Cordoro KM, Gupta D, Frieden IJ, McCalmont T, Kashani-Sabet M. Pediatric melanoma: results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol* 68, 913–25 (2013)

6 Literatur

- [18] Culpepper KS, Granter SR, McKee PH. My approach to atypical melanocytic lesions. *J Clin Pathol* 57, 1121–31 (2004)
- [19] Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Bröcker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *New Engl J Med* 353, 2135–47 (2005)
- [20] Dalton SR, Gerami P, Kolaitis NA, Charzan S, Werling R, LeBoit PE, Bastian BC. Use of fluorescence in situ hybridization (FISH) to distinguish intranodal nevus from metastatic melanoma. *Am J Surg Pathol* 34, 231–7 (2010)
- [21] Daniotti M, Ferrari A, Frigerio S, Casieri P, Miselli F, Zucca E, Collini P, Della Torre G, Manoukian S, Peissel B, Bono A, Santinami M, Parmiani G, Rivoltini L, Pilotti S, Rodolfo M. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence shows frequent loss of INK4A and gain of KIT. *J Invest Dermatol* 129, 1759–68 (2009)
- [22] Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417, 949–54 (2002)
- [23] Dessars B, De Raeve LE, Morandini R, Lefort A, El Housni H, Ghanem GE, Van den Eynde BJ, Ma W, Roseeuw D, Vassart G, Libert F, Heimann P. Genotypic and gene expression studies in congenital melanocytic nevi: insight into initial steps of melanotumorigenesis. *J Invest Dermatol* 129, 139–47 (2009)
- [24] Dillman RO, Vandermolen LA, Barth NM, Bransford KJ. Malignant melanoma and pregnancy ten questions. *West J Med* 164, 156–61 (1996)
- [25] Dong J, Phelps RG, Qiao R, Yao S, Benard O, Ronai Z, Aaronson SA. BRAF oncogenic mutations correlate with progression rather than initiation of human melanoma. *Cancer Res* 63, 3883–5 (2003)

6 Literatur

- [26] Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 73, 198–203 (1997)
- [27] Fadaki N, Li R, Parrett B, Sanders G, Thummala S, Martineau L, Cardona-Huerta S, Miranda S, Cheng ST, Miller JR 3rd, Singer M, Cleaver JE, Kashani-Sabet M, Leong SP. Is head and neck melanoma different from trunk and extremity melanomas with respect to sentinel lymph node status and clinical outcome? *Ann Surg Oncol* 20, 3089–97 (2013)
- [28] Ferrari A, Bono A, Baldi M, Collini P, Casanova M, Pennacchioli E, Terenziani M, Marcon I, Santinami M, Bartoli C. Does melanoma behave differently in younger children than in adults? A retrospective study of 33 cases of childhood melanoma from a single institution. *Pediatrics* 115, 649–54 (2005)
- [29] Gandini S, Iodice S, Koomen E, Di Pietro A, Sera F, Caini S. Hormonal and reproductive factors in relation to melanoma in women: current review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 47, 2607–17 (2011)
- [30] Garbe C, Büttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, Tilgen W, Guggenmoos-Holzmann I, Orfanos CE. 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, 965–9 (1994)
- [31] Haiducu ML, Hinek A, Astanehe A, Lee TK, Kalia S. Extracutaneous melanoma epidemiology in British Columbia. *Melanoma Res* 24, 377–80 (2014)
- [32] Hamre MR, Chuba P, Bakhshi S, Thomas R, Severson RK. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence. *Pediatr Hematol Oncol* 19, 309–17 (2002)
- [33] Han D, Zager JS, Han G, Marzban SS, Puleo CA, Sarnaik AA, Reed D, Messina JL, Sondak VK. The unique clinical characteristics of melanoma diagnosed in children. *Ann Surg Oncol* 19, 3888–95 (2012)
- [34] Handfield-Jones SE, Smith NP. Malignant melanoma in childhood. *Br J Dermatol* 134, 607–16 (1996)

6 Literatur

- [35] Hidano A, Purwoko R, Jitsukawa K. Statistical survey of skin changes in Japanese neonates. *Pediatr Dermatol* 3, 140–4 (1986)
- [36] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. National Cancer Institute Bethesda, MD (based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014). URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/
- [37] Huismans AM, Haydu LE, Shannon KF, Quinn MJ, Saw RP, Spillane AJ, Stretch JR, Thompson JF. Primary Melanoma Location on the Scalp is an Important Risk Factor for Brain Metastasis: A Study of 1,687 Patients with Cutaneous Head and Neck Melanomas. *Ann Surg Oncol* (Epub ahead of print) (2014)
- [38] Ichii-Nakato N, Takata M, Takayanagi S, Takashima S, Lin J, Murata H, Fujimoto A, Hatta N, Saida T. High frequency of BRAFV600E mutation in acquired nevi and small congenital nevi, but low frequency of mutation in medium-sized congenital nevi. *J Invest Dermatol* 126, 2111–8 (2006)
- [39] Illig L, Weidner F, Hundeiker M, Gartmann H, Biess B, Leyh F, Paul E. Congenital nevi less than or equal to 10 cm as precursors to melanoma. 52 cases, a review, and a new conception. *Arch Dermatol* 121, 1274–81 (1985)
- [40] Ishihara K, Saida T, Yamamoto A. Japanese Skin Cancer Society Prognosis and Statistical Investigation Committee. *Int J Clin Oncol* 6, 109–16 (2001)
- [41] Jones WO, Harman R, Ng AK, Shaw JH. Incidence of malignant melanoma in Auckland, New Zealand: highest rates in the world. *World J Surg* 23, 732–5 (1999)
- [42] Kinsler VA, Birley J, Atherton DJ. Great Ormond Street Hospital for Children Registry for congenital melanocytic naevi: prospective study 1988-2007. Part 1-epidemiology, phenotype and outcomes. *Br J Dermatol* 160, 143–50 (2009)
- [43] Kinsler VA, Chong WK, Aylett SE, Atherton DJ. Complications of congenital melanocytic naevi in children: analysis of 16 years' experience and clinical practice. *Br J Dermatol* 159, 907–14 (2008)

6 Literatur

- [44] Kinsler VA, Paine SM, Anderson GW, Wijesekara DS, Sebire NJ, Chong WK, Harkness W, Aylett SE, Jacques TS. Neuropathology of neurocutaneous melanosis: histological foci of melanotic neurones and glia may be undetectable on MRI. *Acta Neuropathol* 123, 453–6 (2012)
- [45] Kinsler VA, Thomas AC, Ishida M, Bulstrode NW, Loughlin S, Hing S, Chalker J, McKenzie K, Abu-Amero S, Slater O, Chanudet E, Palmer R, Morrogh D, Stanier P, Healy E, Sebire NJ, Moore GE. Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS. *J Invest Dermatol* 133, 2229–36 (2013)
- [46] Koch SE, Lange JR. Amelanotic melanoma: the great masquerader. *J Am Acad Dermatol* 42, 731–4 (2000)
- [47] Krengel S. Nevogenesis—new thoughts regarding a classical problem. *Am J Dermatopathol* 27, 456–65 (2005)
- [48] Krengel S, Hauschild A, Schaefer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol* 155, 1–8 (2006)
- [49] Krengel S, Marghoob AA. Current management approaches for congenital melanocytic nevi. *Dermatol Clin* 30, 377–87 (2012)
- [50] Krüger S, Garbe C, Büttner P, Stadler R, Guggenmoos-Holzmann I, Orfanos CE. Epidemiologic evidence for the role of melanocytic nevi as risk markers and direct precursors of cutaneous malignant melanoma. Results of a case control study in melanoma patients and nonmelanoma control subjects. *J Am Acad Dermatol* 26, 920–6 (1992)
- [51] Lange JR, Palis BE, Chang DC, Soong SJ, Balch CM. Melanoma in children and teenagers: an analysis of patients from the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* 25, 1363–68 (2007)
- [52] Lee JH, Choi JW, Kim YS. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Br J Dermatol* 164, 776–84 (2011)

6 Literatur

- [53] Leiter U, Meier F, Schitteck B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol* 86, 172–8 (2004)
- [54] Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer* 112, 416–32 (2008)
- [55] Livestro DP, Kaine EM, Michaelson JS, Mihm MC, Haluska FG, Muzikansky A, Sober AJ, Tanabe KK. Melanoma in the young: differences and similarities with adult melanoma: a case-matched controlled analysis. *Cancer* 110, 614–24 (2007)
- [56] Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, Vachon CM, Schild SE, McWilliams RR, Hand JL, Laman SD, Kottschade LA, Maples WJ, Pittelkow MR, Pulido JS, Cameron JD, Creagan ET. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc* 82, 364–80 (2007)
- [57] McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer* 103, 1000–7 (2005)
- [58] Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Schitteck B, Rassner G, Garbe C. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 147, 62–70 (2002)
- [59] Mentrikoski MJ, Ma L, Pryor JG, McMahon LA, Yang Q, Spaulding BO, Scott GA, Wang HL, Xu H. Diagnostic utility of IMP3 in segregating metastatic melanoma from benign nevi in lymph nodes. *Mod Pathol* 22, 1582–7 (2009)
- [60] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 151, 264–9 (2009)
- [61] Moll AC, Imhof SM, Bouter LM, Tan KE. Second primary tumors in patients with retinoblastoma. A review of the literature. *Ophthalmic Genet* 18, 27–34 (1997)
- [62] Mones JM, Ackerman AB. Melanomas in prepubescent children: review comprehensively, critique historically, criteria diagnostically, and course biologically. *Am J Dermatopathol* 25, 223–38 (2003)

6 Literatur

- [63] Monteagudo B, Labandeira J, Acevedo A, Ramírez-Santos A, Cabanillas M, Corrales A, Carballeira I, Toribio J. Prevalence and clinical features of congenital melanocytic nevi in 1,000 Spanish newborns. *Actas Dermosifiliogr* 102, 114–20 (2011)
- [64] Naldi L, Adamoli L, Fraschini D, Corbetta A, Imberti L, Reseghetti A, Reciputo A, Rossi E, Cainelli T, Masera G. Number and distribution of melanocytic nevi in individuals with a history of childhood leukemia. *Cancer* 77, 1402–8 (1996)
- [65] Neugut AI, Kizelnik-Freilich S, Ackerman C. Black-white differences in risk for cutaneous, ocular, and visceral melanomas. *Am J Public Health* 84, 1828–9 (1994)
- [66] Neuhold J, Friesenhahn J, Gerdes N, Krengel S. Case reports of fatal or metastasizing melanoma in children and adolescents: A systematic analysis of the literature. *Pediatr Dermatol* (im Druck)
- [67] Pappo AS. Melanoma in children and adolescents. *Eur J Cancer* 39, 2651–61 (2003)
- [68] Pedersen M, Küsters-Vandeveldde HV, Viros A, Groenen PJ, Sanchez-Laorden B, Gilhuis JH, van Engen-van Grunsven IA, Renier W, Schieving J, Niculescu-Duvaz I, Springer CJ, Küsters B, Wesseling P, Blokx WA, Marais R. Primary melanoma of the CNS in children is driven by congenital expression of oncogenic NRAS in melanocytes. *Cancer Discov* 3, 458–69 (2013)
- [69] Platz A, Egyhazi S, Ringborg U, Hansson J. Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. *Mol Oncol* 1, 395–405 (2008)
- [70] Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM, Moses TY, Hostetter G, Wagner U, Kakareka J, Salem G, Pohida T, Heenan P, Duray P, Kallioniemi O, Hayward NK, Trent JM, Meltzer PS. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet* 33, 19–20 (2003)
- [71] Qi RQ, He L, Zheng S, Hong Y, Ma L, Zhang S, Zhao L, Guo X, Wang Y, Yu JY, Fu L, Zhang W, Long T, Zhang C, Chen G, Lin J, Wang C, Zhou L, Mi Q, Weiland M, Chen JZ, McHenga SS, Wang YK, McHepange U, Wang Z, Chen HD, Gao XH. BRAF exon 15 T1799A mutation is common in melanocytic nevi, but less prevalent

6 Literatur

- in cutaneous malignant melanoma, in Chinese Han. *J Invest Dermatol* 131, 1129–38 (2011)
- [72] Robert Koch-Institut (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV (Hrsg). *Krebs in Deutschland 2007-2008. Ausgabe 8* (Berlin, 2012)
- [73] Sanchez PC, Noda AY, Franco DD, Lourenço SV, Sanguenza M, Neto CF. Melanoma in children, adolescents, and young adults: a clinical pathological study in a brazilian population. *Am J Dermatopathol* 36, 620–8 (2014)
- [74] Shakhova O, Zingg D, Schaefer SM, Hari L, Civenni G, Blunski J, Claudinot S, Okoniewski M, Beermann F, Mihic-Probst D, Moch H, Wegner M, Dummer R, Barandon Y, Cinelli P, Sommer L. Sox10 promotes the formation and maintenance of giant congenital naevi and melanoma. *Nat Cell Biol* 14, 882–90 (2012)
- [75] Skender-Kalnenas TM, English DR, Heenan PJ. Benign melanocytic lesions: risk markers or precursors of cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 33, 1000–7 (1995)
- [76] Smalberger GJ, Siegel DM, Khachemoune A. Lentigo maligna. *Dermatol Ther* 21, 439–46 (2008)
- [77] Spatz A, Ruitter D, Hardmeier T, Renard N, Wechsler J, Bailly C, Avril MF, Kwee H, Bastian BC, Hill C, De Potter C, Prade M. Melanoma in childhood: an EORTC-MCG multicenter study on the clinico-pathological aspects. *Int J Cancer* 68, 317–24 (1996)
- [78] Strouse JJ, Fears TR, Tucker MA, Wayne AS. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol* 23, 4735–41 (2005)
- [79] Tom WL, Hsu JW, Eichenfield LF, Friedlander SF. Pediatric “STUMP” lesions: evaluation and management of difficult atypical Spitzoid lesions in children. *J Am Acad Dermatol* 64, 559–72 (2011)
- [80] Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 113, 1968–74 (2004)

6 Literatur

- [81] Williams ML, Pennella R. Melanoma, melanocytic nevi, and other melanoma risk factors in children. *J Pediatr* 124, 833–45 (1994)
- [82] Zattra E, Fortina AB, Bordignon M, Piaserico S, Alaibac M. Immunosuppression and melanocyte proliferation. *Melanoma Res* 19, 63–8 (2009)
- [83] Zedek DC, McCalmont TH. Spitz nevi, atypical spitzoid neoplasms, and spitzoid melanoma. *Clin Lab Med* 31, 311–20 (2011)

7 Anhang

7.1 Auswahl fotografischer Abbildungen aus den Fallberichten



Noduläres Melanom - Axilla

Patient männlich, 13 Jahre

Quelle:

Mole B, Banzet P, Cesarini JP. Mélanomes malins de l'enfant. Revue anatomoclinique de douze cas. Ann Chir Plast 27, 87-90 (1982)

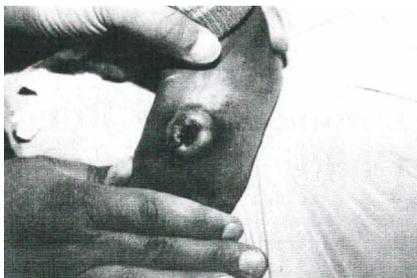


Pinkfarbenes noduläres Melanom - Gesicht temporal

Patient männlich, 8 Jahre

Quelle:

Goldes J, Holmes S, Satz M, Cich J, Dehner L. Melanoma masquerading as Spitz nevus following acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Dermatol 1, 295-298 (1984)



Noduläres amelanotisches Melanom - Fußsohle

Patient weiblich, 3 Jahre

Quelle:

Ghorbani Z, Dowlati Y, Mehregan AH. Amelanotic Spitzoid melanoma in the burn scar of a child. Pediatr Dermatol 13, 285-287 (1996)



Noduläres Melanom - Abdomen

Patient männlich, 15 Jahre

Quelle:

Nixon RS, Geiss D, Campbell S. Fatal malignant melanoma in an adolescent. Pediatr Dermatol 27, 201-203 (2010)

7.2 Datentabellen

7.2.1 Tabelle 1 - Kutane Melanome mit letalem Verlauf (Gruppe A)

| Publikation | Fallnummer | Geschlecht (W:Weiblich; M:Männlich) | Alter bei Diagnose in Jahren | Überlebenszeit in Monaten | Ethnie | Lokalisation des Primärtumors | Aussehen des Primärtumors: pigmentiert (p), amelanotisch (a), ulzeriert (u) | Makroskopische Form des Primärtumors | Maximaler Durchmesser in mm | Klinisch-histologischer Typ (SSM: superfi­ziell spreiten­des Melanom; NM: noduläres Melanom; ALM: akrolen­iginöses Melanom) und ggf. weitere histologische Merkmale | Bres-low-In­dex in mm | Clark-Level (Level I-V nach histolo­gischer Ein­dringtiefe) | Status des Primärtumors (T) bei Dia­gnose (Stadi­en 1-4 nach Tumordicke in mm) | Lymphkno­tenstatus (N) bei Diagnose (pos./neg.) | Fernmetasta­sierungssta­tus (M) bei Diagnose (pos./neg.) | Von Fernme­tastasen be­troffene Körperregio­nen/Organe (GIT: Gastroin­testinaltrakt) | Verzögerte Diagnosestel­lung | Besonderes |
|-----------------------------|------------|-------------------------------------|------------------------------|---------------------------|------------|-------------------------------|---|--------------------------------------|-----------------------------|---|-----------------------|---|--|---|--|--|------------------------------|---|
| Coe, 1925 | 1925 – 1 | W | 0 | 1 | kaukasisch | behaarte Kopf­haut | p,u | nodulär | 50,8 | | | | | pos. | | | | kongenitales Melanom |
| Hendrix, 1954 | 1954 – 1 | W | 15 | 36 | | | | | | | | | | | | | | |
| Brandt, 1956 | 1956 – 1 | M | 17 | 10 | | Rücken | p,u | erhaben | 30 | | | | | | | Lunge | | vorausgegan­genes Trauma 1 Jahr zuvor |
| Pontius und Dziabis, 1961 | 1961 – 1 | M | 7 | 10 | kaukasisch | Rücken | p | flach | 7 | | | | | pos. | | Lunge, Leber, Mediastinum, Pankreas, GIT, Nieren | ja | |
| Miller und Pack, 1962 | 1962 – 1 | M | 13 | 7 | kaukasisch | Gesicht | p,u | | 30 | | | | | pos. | | Lunge | | pos. Famili­enanamnese |
| Masters, 1963 | 1963 – 1 | M | 10 | 13 | kaukasisch | Nacken | p | erhaben | | | | | | pos. | | Mediastinum, Lunge, Epidu­ralraum | | kurz zuvor Trauma, Som­mersprossen an Gesicht, Schultern, Ex­tremitäten |
| McGovern und Goulston, 1963 | 1963 – 2 | W | 6 | 36 | kaukasisch | Gesicht | | | | | | | | | | | | Xeroderma pigmentosum ; Melanom behaart |
| McSwain et al., 1964 | 1964 – 1 | M | 10 | 72 | kaukasisch | untere Extremität | | | | | | | | | | Mediastinum, Epigastrium | | |
| Shapiro und Kopf, 1965 | 1965 – 1 | W | 9 | 2 | kaukasisch | Rücken | p | erhaben | | | | | | pos. | pos. | Lunge, Leber | | optisch Halo­Nävus, multiple andere kutane Nävi optisch unauffällig |
| SkovJensen et al., 1966 | 1966 – 1 | W | 14 | 9 | | perineal | a | | | | | | | pos. | | | ja | |
| Saksela und Rintala, 1968 | 1968 – 1 | M | 14 | 9 | | Rücken | u | | | | | | | pos. | | Haut | ja | bereits zuvor exzidiertes Me­lanom erst an­hand von 2 Jahre später auftretenden axillären Meta­stasen diagno­stiziert |
| Lerman et al., 1970 | 1970 – 1 | W | 14 | 2 | kaukasisch | Rücken | p | | | | | | | pos. | | | ja | |
| Olbourne und Harrison, 1974 | 1974 – 1 | W | 3 | 3 | | behaarte Kopf­haut | p,u | warzenartig | | | | | | pos. | | Lunge | | |
| Vannucci und Baten, 1974 | 1974 – 2 | | 13 | 19 | | Rücken | | | | | | | | | | Lunge, Gehirn | | |
| Kopf und Bart, 1977 | 1977 – 1 | W | 15 | 25 | | untere Extremität | a | halbkugelför­mige Papel | 8 | | | | | | | Lungen, Leber, Milz, Ovarien, Omentum | | amelanotische „Papel“ auf pigmentiertem Nävus, der seit früher Kindheit bekannt war ; wdh. Verlet­zungen durch Rasierer |
| Okun, 1979 | 1979 – 1 | M | 16 | 14 | | Rücken | p | erhaben | | | | V | | | | Gehirn | ja | Mutter entwi­ckelte Jahre später eben­falls Melanom auf Rücken |
| Okun, 1979 | 1979 – 2 | W | 14 | 60 | | behaarte Kopf­haut | p | erhaben | | | | III | | | | Haut, viszeral | | Diagnose zu­nächst unklar (Spindel­zellnävus vs. Melanom) |
| Pratt et al., 1981 | 1981 – 1 | W | 12 | 28 | kaukasisch | behaarte Kopf­haut | | | | | | | | neg. | neg. | Lungen, Kno­chen | | angeborene Auffälligkeiten: heterochrome Iris + 1 Café-au­lait-Fleck |
| Pratt et al., 1981 | 1981 – 2 | W | 11 | 21 | kaukasisch | Gesicht | | | | | | | | pos. | neg. | Gehirn | | |

| Publikation | Fallnummer | Geschlecht (W:Weiblich; M:Männlich) | Alter bei Dia- gnose in Jah- ren | Überlebens- zeit in Mona- ten | Ethnie | Lokalisation- des Primär- tumors | Aussehen des Primärtumors: pigmentiert (p), amelano- tisch (a), ulze- riert (u) | Makroskopi- sche Form des Primär- tumors | Maximaler Durchmesser in mm | Klinisch-histo- logischer Typ (SSM: superfi- ziell spreiten- des Melanom; NM: noduläres Melanom; ALM: akrolen- tiginöses Me- lanom) und ggf. weitere histologische Merkmale | Bres-low-In- dex in mm | Clark-Level (Level I-V nach histolo- gischer Ein- dringtiefe) | Status des Primärtumors (T) bei Dia- gnose (Stadi- en 1-4 nach Tumordicke in mm) | Lymphkno- tenstatus (N) bei Diagnose (pos./neg.) | Fernmetasta- sierungssta- tus (M) bei Diagnose (pos./neg.) | Von Fernme- tastasen be- troffene Körperregio- nen/Organe (GIT: Gastroin- testinaltrakt) | Verzögerte Diagnosestel- lung | Besonderes |
|------------------------------|------------|---|--|-------------------------------------|------------|--|--|---|-----------------------------------|---|---------------------------|---|--|---|--|--|-------------------------------------|---|
| Pratt et al., 1981 | 1981 – 3 | W | 8 | 23 | kaukasisch | Gesäß | | | | | | | | neg. | neg. | Gehirn | | |
| Pratt et al., 1981 | 1981 – 4 | W | 10 | 22 | kaukasisch | untere Extremität | | | | | | | | neg. | neg. | Gehirn | | |
| Mole et al., 1982 | 1982 – 1 | M | 13 | 10 | kaukasisch | axillär | p | erhaben | | NM | | | | pos. | | Gehirn | | |
| Lerner und Kirkwood, 1984 | 1984 – 1 | W | 15 | 18 | kaukasisch | Rücken | p | | | | | | | | | | | initiale Behandlung eines Hämangioms mit Röntgenstrahlung im Säuglingsalter, später Exzision des Hämangioms und nun Melanom in Narbe ; Halo-Nävus; pos. Fam.anamnese (Melanom bei Cousin) |
| Goldes et al., 1984 | 1984 – 2 | M | 8 | 20 | kaukasisch | Gesicht | p | nodulär | 10 | Spindelzelltyp | | | | pos. | | Orbitae, Haut, Gehirn, Lungen, Nebennieren, Pankreas, GIT, Peritoneum, Pleura | ja | vorangegangene, behandelte akute lymphatische Leukämie |
| Hayes und Green, 1984 | 1984 – 3 | M | 10 | 100 | kaukasisch | Rumpf | | | | | | | | neg. | neg. | Knochen, Leber, Nieren | | |
| Vennin et al., 1985 | 1985 – 1 | W | 14 | 14 | | Rücken | p,u | | 10 | | | | | pos. | | Lunge, Gehirn | | |
| Melnik et al., 1986 | 1986 – 1 | W | 10 | 156 | kaukasisch | Gesicht | p,u | | 20 | | | | | | | Haut, Subkutis, Periostr | | Xeroderma pigmentosum |
| Moss und Briggs, 1986 | 1986 – 2 | M | 17 | 11 | | obere Extremität | | | | | 4,89 | IV | 4 | neg. | neg. | | | |
| Moss und Briggs, 1986 | 1986 – 3 | W | 18 | 43 | | untere Extremität | | | | | 2,00 | III | 2 | neg. | neg. | | | |
| Moss und Briggs, 1986 | 1986 – 4 | W | 18 | 45 | | Rücken | | | | | 3,60 | IV | 3 | neg. | neg. | | | |
| Moss und Briggs, 1986 | 1986 – 5 | M | 13 | 30 | | Ohr | | | | | | | | neg. | neg. | | ja | |
| Fisher et al., 1988 | 1988 – 1 | | 18 | 60 | | Nacken | | | | | 1,06 | III | 2 | neg. | neg. | | | |
| Fisher et al., 1988 | 1988 – 2 | | 17 | 36 | | behaarte Kopfhaut | | | | | | IV | | neg. | neg. | | | |
| Fisher et al., 1988 | 1988 – 3 | | 17 | 120 | | behaarte Kopfhaut | | | | | 0,61 | III | 1 | neg. | neg. | | | |
| Baas et al., 1989 | 1989 – 1 | M | 18 | 60 | | untere Extremität | | | | | 2,3 | IV | 3 | neg. | neg. | | | |
| Partoft et al., 1989 | 1989 – 2 | W | 13 | 28 | | | | | | | | | | | | | | |
| Partoft et al., 1989 | 1989 – 3 | M | 13 | 29 | | | | | | | | | | | | | | |
| Partoft et al., 1989 | 1989 – 4 | W | 11 | 41 | | | | | | | | | | | | | | |
| Partoft et al., 1989 | 1989 – 5 | W | 13 | 16 | | | | | | | | | | | | | | |
| Roth et al., 1990 | 1990 – 1 | W | 16 | 11 | kaukasisch | Flanke | a,u | gestielt | 26 | NM | > = 4 | IV | 4 | | | Knochen | | hohe Sonnenexposition |
| Song et al., 1990 | 1990 – 2 | M | 0 | 0 | | Nacken | p,u | voluminös | 100 | | | | | neg. | neg. | | | kongenitales Melanom (Differentialdiagnose: kongenitales Melanom auf kongenitalem Nävus), Kind starb nach 2h (Diagnose wahrscheinlich post mortem) |

| Publikation | Fallnummer | Geschlecht (W:Weiblich; M:Männlich) | Alter bei Dia- gnose in Jah- ren | Überlebens- zeit in Mona- ten | Ethnie | Lokalisation- des Primär- tumors | Aussehen des Primärtumors: pigmentiert (p), amelano- tisch (a), ulze- riert (u) | Makroskopi- sche Form des Primär- tumors | Maximaler Durchmesser in mm | Klinisch-histo- logischer Typ (SSM: superfi- ziell spreiten- des Melanom; NM: noduläres Melanom; ALM: akrolen- tiginöses Me- lanom) und ggf. weitere histologische Merkmale | Bres-low-In- dex in mm | Clark-Level (Level I-V nach histolo- gischer Ein- dringtiefe) | Status des Primärtumors (T) bei Dia- gnose (Stadi- en 1-4 nach Tumordicke in mm) | Lymphkno- tenstatus (N) bei Diagnose (pos./neg.) | Fernmetasta- sierungssta- tus (M) bei Diagnose (pos./neg.) | Von Fernme- tastasen be- toreffene Körperregio- nen/Organe (GIT: Gastroin- testinaltrakt) | Verzögerte Diagnosestel- lung | Besonderes |
|-----------------------------------|------------|---|--|-------------------------------------|------------|--|--|---|-----------------------------------|---|---------------------------|---|--|---|--|---|-------------------------------------|---|
| Temple et al., 1991 | 1991 – 1 | W | 18 | 10 | | Kopf-Hals-Re- gion | | | | | 0,48 | III | 1 | neg. | neg. | | | |
| Temple et al., 1991 | 1991 – 2 | W | 10 | 6 | | Rumpf | | | | | 0,68 | | 1 | neg. | neg. | | | |
| Temple et al., 1991 | 1991 – 3 | M | 17 | 1 | | Kopf-Hals-Re- gion | | | | | 1,10 | IV | 2 | neg. | neg. | | | |
| Temple et al., 1991 | 1991 – 4 | W | 15 | 0 | | Rumpf | u | | | | 4,50 | IV | 4 | neg. | neg. | | | |
| Temple et al., 1991 | 1991 – 5 | W | 12 | 1 | | Rumpf | | | | | 2,20 | V | 3 | neg. | neg. | | | |
| Temple et al., 1991 | 1991 – 6 | M | 15 | 3 | | Kopf-Hals-Re- gion | | | | | 1,81 | IV | 2 | neg. | neg. | | | pos. Famili- enanamnese |
| Sybert, 1991 | 1991 – 7 | W | 15 | 24 | | retroaurikulär | | | | | | | | | | | | erbliches bila- terales Retinob- lastom |
| Crotty et al., 1992 | 1992 – 1 | W | 6 | 158 | | Gesäß | | | 9 | NM | 2,6 | IV | 3 | neg. | neg. | Leber | | |
| Crotty et al., 1992 | 1992 – 2 | W | 12 | 36 | | untere Extremi- tät | | | 17 | NM | 3,1 | IV | 3 | pos. | neg. | | | |
| Crotty et al., 1992 | 1992 – 3 | W | 5 | 146 | | untere Extremi- tät | | | 5,2 | | 1,6 | IV | 2 | neg. | neg. | Leber, Omen- tum, Ovarien | | |
| Crotty et al., 1992 | 1992 – 4 | W | 12 | 36 | | untere Extremi- tät | | | | | | | | pos. | neg. | Haut | | |
| Crotty et al., 1992 | 1992 – 5 | M | 8 | 14 | | untere Extremi- tät | | | | SSM | | | | | | | | |
| Crotty et al., 1992 | 1992 – 6 | W | 8 | 11 | | | | | 3 | | 5,5 | V | 4 | pos. | neg. | Haut | | |
| Pfaffenthaler, 1992 | 1992 – 7 | W | 14 | 72 | | Rücken | | | | | 12,0 | V | 4 | neg. | neg. | Lunge | | |
| Pfaffenthaler, 1992 | 1992 – 8 | M | 18 | 24 | | Rücken | | | | | 4,5 | IV | 4 | pos. | neg. | Lunge | | |
| Pfaffenthaler, 1992 | 1992 – 9 | W | 15 | 97 | | untere Extremi- tät | | | | | 1,8 | IV | 2 | neg. | neg. | Lunge | | |
| Pfaffenthaler, 1992 | 1992 – 10 | M | 17 | 144 | | untere Extremi- tät | | | | | | | | neg. | neg. | Gehirn | | |
| Pfaffenthaler, 1992 | 1992 – 11 | W | 14 | 57 | | untere Extremi- tät | | | | | | | | neg. | neg. | Lunge | | |
| Pfaffenthaler, 1992 | 1992 – 12 | W | 18 | 44 | | untere Extremi- tät | | | | | 1,2 | III | 2 | neg. | neg. | Leber, Lunge | | |
| Pfaffenthaler, 1992 | 1992 – 13 | W | 17 | 24 | | untere Extremi- tät | | | | | 8,0 | IV | 4 | neg. | neg. | Lunge | | |
| Scott und Tre- peta, 1993 | 1993 – 1 | W | 12 | 4 | | Ohr | p,u | nodulär | 8 | | | | | pos. | | Parotis, Kno- chenmark, Lungen, Leber, Milz, Dia- phragma, Peri- kard, Ovar | ja | Diagnose von akuter lymphati- scher Leuk- ämie zeitgleich zur Diagnose vom Melanom. Autopsie bestä- tigte Tod am Melanom. |
| Mehregan und Mehregan, 1993 | 1993 – 2 | W | 9 | 24 | | Rücken | p | erhaben | | spitzoid | | | | | | | ja | |
| Mehregan und Mehregan, 1993 | 1993 – 3 | W | 13 | 12 | | Brustwand | a | kuppelartig | | spitzoid | | | | | | Gehirn | ja | |
| Pensler et al., 1993 | 1993 – 4 | M | 13 | 36 | | obere Extremi- tät | | | | | | | | pos. | neg. | | | |
| Pensler et al., 1993 | 1993 – 5 | W | 10 | 12 | | | | | | | | | | pos. | neg. | | | |
| Chun et al., 1993 | 1993 – 6 | W | 14 | 1 | | untere Extremi- tät | | | | | | | | pos. | pos. | Brust, Gehirn | | |
| Chun et al., 1993 | 1993 – 7 | W | 16 | 24 | | untere Extremi- tät | | | | | | | | pos. | pos. | Lunge | | |
| Tate et al., 1993 | 1993 – 8 | M | 16 | 58 | kaukasisch | Rücken | | | | SSM | 1,4 | | 2 | neg. | | Lunge, Niere | | |
| Morse et al., 1994 | 1994 – 1 | M | 13 | 28 | | Rücken | | | | | | IV | | | | Lunge, Gehirn | | |
| Bartoli et al., 1994 | 1994 – 2 | M | 2 | 4 | kaukasisch | untere Extremi- tät | | | | | | | | pos. | neg. | | | |

| Publikation | Fallnummer | Geschlecht (W:Weiblich; M:Männlich) | Alter bei Diagnose in Jahren | Überlebenszeit in Monaten | Ethnie | Lokalisation des Primärtumors | Aussehen des Primärtumors: pigmentiert (p), amelanotisch (a), ulzeriert (u) | Makroskopische Form des Primärtumors | Maximaler Durchmesser in mm | Klinisch-histologischer Typ (SSM: superfi­ziell spreiten­des Melanom; NM: noduläres Melanom; ALM: akrolen­tinöses Me­lanom) und ggf. weitere histologische Merkmale | Bres-low-In­dex in mm | Clark-Level (Level I-V nach histolo­gischer Ein­dringtiefe) | Status des Primärtumors (T) bei Dia­gnose (Stadi­en 1-4 nach Tumordicke in mm) | Lymphkno­tenstatus (N) bei Diagnose (pos./neg.) | Fernmetasta­sierungsstatus (M) bei Diagnose (pos./neg.) | Von Fernme­ tastasen be­ troffene Körperregio­ nen/Organe (GIT: Gastroin­ testinaltrakt) | Verzögerte Diagnosesel­ lung | Besonderes |
|---------------------------------|------------|-------------------------------------|------------------------------|---------------------------|------------|-------------------------------|---|--------------------------------------|-----------------------------|---|-----------------------|---|--|---|---|--|------------------------------|---|
| Bartoli et al., 1994 | 1994 – 3 | M | 9 | 22 | kaukasisch | untere Extremität | | | | | 3,00 | III | 3 | neg. | neg. | | | |
| Bartoli et al., 1994 | 1994 – 4 | W | 10 | 71 | kaukasisch | Brustwand | | | | | | | | neg. | neg. | | | |
| Bartoli et al., 1994 | 1994 – 5 | W | 12 | 3 | kaukasisch | Brustwand | | | | | | | | pos. | neg. | | | |
| Bartoli et al., 1994 | 1994 – 6 | M | 14 | 18 | kaukasisch | Gesicht | | | | | | | | neg. | neg. | | | |
| Bartoli et al., 1994 | 1994 – 7 | W | 14 | 28 | kaukasisch | untere Extremität | | | | | | | | neg. | neg. | | | |
| Barnhill et al., 1995 | 1995 – 1 | W | 4 | 5 | | behaarte Kopfhaut | | | | kleinzellig | 15 | V | 4 | | | | | |
| Barnhill et al., 1995 | 1995 – 2 | M | 13 | 16 | | Nacken | | | | kleinzellig | 2,82 | IV | 3 | | | | | |
| Barnhill et al., 1995 | 1995 – 3 | W | 12 | 36 | | behaarte Kopfhaut | | | | kleinzellig | 2,80 | III | 3 | | | | | |
| Barnhill et al., 1995 | 1995 – 4 | M | 4 | 12 | | behaarte Kopfhaut | | | | kleinzellig | 5,4 | V | 4 | | | | | |
| Barnhill et al., 1995 | 1995 – 5 | W | 15 | 24 | | Rücken | | | | pagetoid | 1,12 | IV | 2 | | | | | |
| Barnhill et al., 1995 | 1995 – 6 | M | 15 | 48 | | Rücken | | | | NM | 8,30 | IV | 4 | | | | | |
| Barnhill et al., 1995 | 1995 – 7 | M | 14 | 5 | | Nacken | | | | spitzoid | 2,95 | IV | 3 | | | | | |
| Lartigau et al., 1995 | 1995 – 8 | M | 14 | 13 | | untere Extremität | | | | | 3,6 | IV | 3 | pos. | neg. | | | |
| Lartigau et al., 1995 | 1995 – 9 | M | 16 | 60 | | Rücken | | | | | 2,5 | IV | 3 | neg. | neg. | | | |
| Ghorbani et al., 1996 | 1996 – 1 | W | 3 | 13 | kaukasisch | untere Extremität | a,u | nodulär | 30 | NM, spitzoid | | | | pos. | neg. | | | |
| Spatz et al., 1996 | 1996 – 2 | W | 13 | 4 | | untere Extremität | u | | | SSM | 3,5 | III | 3 | pos. | neg. | Haut | | |
| Spatz et al., 1996 | 1996 – 3 | M | 16 | 78 | | Rücken | u | | 7 | SSM | 2,94 | IV | 3 | neg. | neg. | Haut | | |
| Spatz et al., 1996 | 1996 – 4 | M | 14 | 13 | | untere Extremität | | | 11 | ALM | 3,93 | IV | 3 | pos. | neg. | Haut | | |
| Spatz et al., 1996 | 1996 – 5 | W | 6 | 172 | | Brustwand | u | | 10 | NM | 5,1 | IV | 4 | pos. | neg. | Knochen | | pos. Familienanamnese |
| Spatz et al., 1996 | 1996 – 6 | W | 14 | 21 | | Rücken | u | | 10 | | 4 | IV | 3 | neg. | neg. | | | |
| Spatz et al., 1996 | 1996 – 7 | M | 12 | 19 | | obere Extremität | u | | 15 | | 10 | V | 4 | pos. | neg. | | | |
| Spatz et al., 1996 | 1996 – 8 | M | 11 | 39 | | Gesicht | u | | 8 | SSM | 2,75 | IV | 3 | neg. | neg. | | | |
| Handfield-Jones und Smith, 1996 | 1996 – 9 | M | 6 | 14 | | | p,u | warzenartig | | spitzoid | | | 2 | pos. | | | ja | |
| Naasan et al., 1996 | 1996 – 10 | M | 18 | 19 | | | | | | | | | 2 | neg. | neg. | | | |
| Naasan et al., 1996 | 1996 – 11 | M | 15 | 45 | | | | | | | | | 2 | neg. | neg. | | | |
| Naasan et al., 1996 | 1996 – 12 | W | 16 | 15 | | | | | | | | | 2 | pos. | neg. | | | |
| Naasan et al., 1996 | 1996 – 13 | W | 17 | 53 | | | | | | | | | 2 | neg. | neg. | | | |
| Naasan et al., 1996 | 1996 – 14 | M | 16 | 5 | | | | | | | | | 2 | neg. | neg. | | | |
| Naasan et al., 1996 | 1996 – 15 | W | 17 | 33 | | | | | | | | | 2 | neg. | neg. | | | |
| Naasan et al., 1996 | 1996 – 16 | W | 10 | 12 | | | | | | | | | 2 | neg. | neg. | | | |
| Naasan et al., 1996 | 1996 – 17 | M | 16 | 55 | | | | | | | | | 2 | neg. | neg. | | | |
| Kocabalkan et al., 1997 | 1997 – 1 | M | 7 | 6 | | Gesicht | p,u | | 40 | | | V | | | neg. | | | Xeroderma pigmentosum, an Krankheit gestorben, jedoch ohne systemische Metastasen |

| Publikation | Fallnummer | Geschlecht (W:Weiblich; M:Männlich) | Alter bei Diagnose in Jahren | Überlebenszeit in Monaten | Ethnie | Lokalisation des Primärtumors | Aussehen des Primärtumors: pigmentiert (p), amelanotisch (a), ulzeriert (u) | Makroskopische Form des Primärtumors | Maximaler Durchmesser in mm | Klinisch-histologischer Typ (SSM: superfi­ziell spreiten­des Melanom; NM: noduläres Melanom; ALM: akrolentiginöses Melanom) und ggf. weitere histologische Merkmale | Bres-low-Index in mm | Clark-Level (Level I-V nach histologischer Eindringtiefe) | Status des Primärtumors (T) bei Diagnose (Stadien 1-4 nach Tumordicke in mm) | Lymphknotenstatus (N) bei Diagnose (pos./neg.) | Fernmetastasenstatus (M) bei Diagnose (pos./neg.) | Von Fernmetastasen betroffene Körperregion/Organe (GIT: Gastrointestinaltrakt) | Verzögerte Diagnosesstellung | Besonderes |
|--------------------------------|------------|-------------------------------------|------------------------------|---------------------------|------------|-------------------------------|---|--------------------------------------|-----------------------------|---|----------------------|---|--|--|---|--|------------------------------|-----------------------|
| Wu und Lambert, 1997 | 1997 – 2 | M | 11 | 8 | | behaarte Kopfhaut | | | | | | | | | | | | |
| Wu und Lambert, 1997 | 1997 – 3 | W | 12 | 16 | | Rücken | | | | | 3,5 | III | 3 | | | Gehirn | | |
| Wu und Lambert, 1997 | 1997 – 4 | M | 8 | 9 | | Gesicht | | | | | | | | | | Lunge | | |
| Scalzo et al., 1997 | 1997 – 5 | W | 12 | 84 | | behaarte Kopfhaut | | | | SSM | | | | | | | | |
| Scalzo et al., 1997 | 1997 – 6 | W | 14 | 12 | | Rücken | | | | SSM | 1,10 | III | 2 | | | | | |
| Rodriguez-Galindo et al., 1997 | 1997 – 7 | M | 17 | 52 | kaukasisch | behaarte Kopfhaut | | | | | 3,72 | IV | 3 | pos. | neg. | Lunge, Gehirn | | |
| Rodriguez-Galindo et al., 1997 | 1997 – 8 | M | 16 | 33 | kaukasisch | Brustwand | | | | | 4 | IV | 3 | neg. | neg. | GIT, Gehirn | | |
| Rodriguez-Galindo et al., 1997 | 1997 – 9 | W | 11 | 30 | kaukasisch | untere Extremität | | | | | 9,3 | V | 4 | pos. | neg. | Lunge, Gehirn | | |
| Rodriguez-Galindo et al., 1997 | 1997 – 10 | M | 15 | 22 | kaukasisch | Rücken | u | | | | 1,4 | IV | 2 | neg. | neg. | Lunge, Gehirn | | |
| Zhu et al., 1997 | 1997 – 11 | M | 8 | 88 | | behaarte Kopfhaut | | | | | | | | | | | ja | |
| Milton et al., 1997 | 1997 – 12 | W | 12 | | | untere Extremität | | | | | | | | neg. | neg. | | | |
| Milton et al., 1997 | 1997 – 13 | M | 7 | | | untere Extremität | | | | | | | | neg. | neg. | | | |
| Milton et al., 1997 | 1997 – 14 | W | 9 | | | Gesicht | | | | | 5,00 | | 4 | neg. | neg. | | | |
| Milton et al., 1997 | 1997 – 15 | W | 6 | | | Rumpf | | | | | 2,40 | | 3 | neg. | neg. | | | |
| Milton et al., 1997 | 1997 – 16 | W | 9 | | | Nacken | | | | | | | | neg. | neg. | | | |
| Milton et al., 1997 | 1997 – 17 | W | 5 | | | untere Extremität | | | | | 1,40 | | 2 | neg. | neg. | | | |
| Milton et al., 1997 | 1997 – 18 | W | 12 | | | untere Extremität | | | | | 4,00 | | 3 | neg. | neg. | | | |
| Sander et al., 1999 | 1999 – 1 | W | 16 | 184 | | Rumpf | u | | | NM | 0,8 | III | 1 | | | | | |
| Sander et al., 1999 | 1999 – 2 | W | 16 | 137 | | obere Extremität | | | | SSM | 1,8 | III | 2 | | | | | |
| Sander et al., 1999 | 1999 – 3 | M | 14 | 83 | | Rumpf | | | | NM | 5,0 | IV | 4 | | | | | |
| Sander et al., 1999 | 1999 – 4 | M | 17 | 46 | | Rumpf | | | | SSM | 1,3 | III | 2 | | | | | |
| Sander et al., 1999 | 1999 – 5 | M | 17 | 43 | | Kopf-Hals-Region | u | | | NM | 1,0 | II | 1 | | | | | |
| Sander et al., 1999 | 1999 – 6 | M | 14 | 13 | | Rumpf | u | | | NM | 6,8 | IV | 4 | | | | | |
| Sander et al., 1999 | 1999 – 7 | M | 12 | 25 | | Rumpf | u | | | NM | 3,1 | IV | 3 | | | | | |
| Sander et al., 1999 | 1999 – 8 | W | 12 | 17 | | Rumpf | | | | NM | 1,8 | IV | 2 | | | | | |
| Spatz und Barnhill, 1999 | 1999 – 9 | W | 12 | 36 | kaukasisch | behaarte Kopfhaut | p | | 12 | kleinzellig | 2,80 | | 3 | | | viszeral | | |
| Strojan und Lamovec, 2000 | 2000 – 1 | W | 11 | 6 | | perianal | a | polypenartig | 12 | | 11 | | 4 | pos. | | Leber | ja | |
| Strojan und Lamovec, 2000 | 2000 – 2 | M | 12 | 50 | | Rücken | p,u | | | | | | | | | Haut, Leber | | pos. Familienanamnese |
| Fabrizi und Massi, 2001 | 2001 – 1 | M | 15 | 96 | | untere Extremität | a | | 5 | spitzoid | 2 | | 2 | | | Lunge, Gehirn | ja | |
| Granter et al., 2001 | 2001 – 2 | M | 15 | 24 | | Rücken | p | | 5 | | 4 | | 3 | | | Haut, Lunge | | |
| Proscodimo et al., 2002 | 2002 – 1 | M | 17 | 13 | | Gesicht | | | | | | | | pos. | | | ja (mehrfach) | |
| SchmidWendtner et al., 2002 | 2002 – 2 | M | 15 | 114 | | Rumpf | | | | | 2,1 | | 3 | | | Lunge, Leber | | |
| SchmidWendtner et al., 2002 | 2002 – 3 | W | 17 | 5 | | Rumpf | | | | NM | 3,0 | | 3 | pos. | | | | |

| Publikation | Fallnummer | Geschlecht (W:Weiblich; M:Männlich) | Alter bei Diagnose in Jahren | Überlebenszeit in Monaten | Ethnie | Lokalisation des Primärtumors | Aussehen des Primärtumors: pigmentiert (p), amelanotisch (a), ulzeriert (u) | Makroskopische Form des Primärtumors | Maximaler Durchmesser in mm | Klinisch-histologischer Typ (SSM: superfi­ziell spreiten­des Melanom; NM: noduläres Melanom; ALM: akrolentiginöses Melanom) und ggf. weitere histologische Merkmale | Bres-low-Index in mm | Clark-Level (Level I-V nach histolo­gischer Ein­dringtiefe) | Status des Primärtumors (T) bei Dia­gnose (Stadi­en 1-4 nach Tumordicke in mm) | Lymphkno­tenstatus (N) bei Diagnose (pos./neg.) | Fernmetasta­sierungssta­tus (M) bei Diagnose (pos./neg.) | Von Fernme­ tastasen be­ troffene Körperre­ gionen/Organe (GIT: Gastroin­ testinaltrakt) | Verzögerte Diagnosesel­ lung | Besonderes |
|--------------------------|------------|-------------------------------------|------------------------------|---------------------------|------------|---------------------------------------|---|--------------------------------------|-----------------------------|---|----------------------|---|--|---|--|---|------------------------------|--|
| Mones und Ackerman, 2003 | 2003 – 1 | M | 8 | 33 | japanisch | untere Extremität | p | | | | 11 | | 4 | | | | ja | |
| de Sá et al., 2004 | 2004 – 1 | W | 17 | 119 | | Rumpf, Kopf-Hals-Region, Extremitäten | | | | SSM | 1,2 / 1,2 / in situ | | 2 | neg. | neg. | | | Xeroderma pigmentosum |
| de Sá et al., 2004 | 2004 – 2 | W | 11 | 43 | | Extremitäten | | | | | | | | | pos. | | | |
| de Sá et al., 2004 | 2004 – 3 | W | 13 | 14 | | Rumpf | | | | SSM | 11,6 | | 4 | neg. | neg. | | | |
| de Sá et al., 2004 | 2004 – 4 | M | 17 | 13 | | Extremitäten | | | | NM | 12,0 | | 4 | pos. | neg. | | | |
| de Sá et al., 2004 | 2004 – 5 | M | 8 | 106 | | Kopf-Hals-Region | | | | NM | 4,5 | | 4 | neg. | neg. | | | Xeroderma pigmentosum |
| de Sá et al., 2004 | 2004 – 6 | W | 14 | 3 | | Extremitäten | | | | NM | 5,5 | | 4 | pos. | neg. | | | |
| Avril, 2004 | 2004 – 7 | W | 16 | 48 | kaukasisch | obere Extremität | p | nodulär | | | 2,7 | IV | 3 | | | | viszeral | |
| Jafrarian et al., 2005 | 2005 – 1 | W | 9 | 14 | | Rumpf | u | | | NM, spitzoid | 1,55 | IV | 2 | neg. | neg. | | | |
| Jafrarian et al., 2005 | 2005 – 2 | W | 16 | 39 | | untere Extremität | | | | NM, spitzoid | 2,3 | IV | 3 | neg. | neg. | | | |
| Tesolin et al., 2005 | 2005 – 3 | W | 15 | 23 | | Rücken | | | | NM | 5,58 | IV | 4 | neg. | neg. | Haut, Herz, Lungen, Gehirn, Meningen, Leber, Nieren, Milz, Brust, Ovarien, seröse Häute, Blutgefäße | | |
| Leman et al., 2005 | 2005 – 4 | M | 15 | | | Rumpf | | | | NM | 1,0 | | 1 | | | | | |
| Bütter et al., 2005 | 2005 – 5 | W | 8 | | | Rücken | u | | | | | | | pos. | neg. | | | |
| Bütter et al., 2005 | 2005 – 6 | W | 14 | | | Rücken | | | | | | | 3 | neg. | neg. | | | |
| Rütten, 2007 | 2007 – 1 | W | 17 | 96 | | untere Extremität | | | | | | | | | | | ja | |
| Rütten, 2007 | 2007 – 2 | W | 16 | 4 | | Rücken | | ähnlich eines Granuloma pyogenicum | | SSM, sekundär knotig | 6,0 | | 4 | | pos. | | | |
| Becker und Gaiser, 2009 | 2009 – 1 | W | 18 | 55 | kaukasisch | untere Extremität | | | | SSM | 1,5 | IV | 2 | neg. | neg. | Haut, Mukosa der Zunge, Gehirn, Knochen, Lunge, Leber, Niere, Mesenterium | | Abbruch der Therapie aufgrund von Leberuptur nach Verkehrsunfall |
| Nixon et al., 2010 | 2010 – 1 | M | 15 | 2 | kaukasisch | Abdomen | p,u | | 30 | NM | 8 | | 4 | pos. | pos. | Haut | | tausende, diffus verteilte, 1-2mm große Metastasen auf Gesicht, Nacken, Brust und Beinen |
| Paradela et al., 2010 | 2010 – 2 | W | 17 | 24 | kaukasisch | obere Extremität | | | | SSM | 2,40 | IV | 3 | pos. | neg. | Lunge, Gehirn | | Patientin war bei Diagnose im 8. Monat schwanger |

7.2.2 Tabelle 2 - Metastasierte kutane Melanome (Gruppe B)

| Publikation | Fallnummer | Geschlecht (W:Weiblich; M:Männlich) | Alter bei Dia- gnose in Jah- ren | Mindestnach- beobach- tungszeit in Monaten | Ethnie bzw. Hautfarbe | Lokalisation des Primär- tumors | Aussehen des Primärtumors: pigmentiert (p), amelano- tisch (a), ulze- riert (u) | Makroskopi- sche Form des Primär- tumors | Maximaler Durchmesser in mm | Klinisch-histo- logischer Typ (SSM: superfi- ziell spreiten- des Melanom; NM: noduläres Melanom) und ggf. weitere histologische Merkmale | Breslow-Index in mm | Clark-Level (Level I-V nach histolo- gischer Ein- dringtiefe) | Status des Primärtumors (T) bei Dia- gnose (Stadi- en 1-4 nach Tumordicke in mm) | Lymphkno- tenstatus (N) bei Diagnose (pos./neg.) | Fernmetasta- sierungssta- tus (M) bei Diagnose (pos./neg.) | Ort der Meta- stasierung (LK: Lymph- knoten) | Tumornach- weis am Ende der Nachbe- obachtungs- zeit | Verzögerte Diagnosestel- lung | Besonderes | |
|--------------------------------|------------|---|--|---|--------------------------|---------------------------------------|--|---|-----------------------------------|---|------------------------|---|--|---|--|--|--|-------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Xeroderma pigmentosum | |
| Flarer, 1937 | 1937 – 1 | | 3 | | | Gesicht | | | | | | | | | | | | | | Xeroderma pigmentosum |
| Webster et al., 1944 | 1944 – 1 | W | 8 | 144 | kaukasisch | Schulter | p | nodulär | 20 | | | | | | | LK zervikal, Haut | | | | |
| McWhorter und Woolner, 1954 | 1954 – 1 | W | 4 | 252 | | Gesicht | | erhaben | 10 | | | | | pos. | | LK zervikal | nein | | | |
| Dobson, 1955 | 1955 – 1 | M | 4 | 112 | kaukasisch | obere Extremität | a | erhaben | 10 | | | | | | | LK axillär | nein | ja | | |
| Hoagland und Hughes, 1960 | 1960 – 1 | M | 10 | 27 | kaukasisch | Brustwand | p,u | | | | | | | | | LK axillär | | | | |
| SkovJensen et al., 1966 | 1966 – 1 | M | 2 | 60 | | untere Extremität | a,u | | 11 | | | | | | | LK inguinal | nein | | | |
| Zwaveling et al., 1966 | 1966 – 2 | | 6 | | | untere Extremität | p | | 20 | | | | | | | LK | nein | | | |
| Lerman et al., 1970 | 1970 – 1 | M | 9 | 60 | kaukasisch | obere Extremität | p | | | | | | | | | LK axillär | | | | |
| Trozak et al., 1975 | 1975 – 1 | M | 0 | 240 | | Gesicht | p | papulös | 3 | | | | | neg. | neg. | LK | nein | | | |
| Goubran et al., 1978 | 1978 – 1 | M | 7 | | dunkelhäutig | Gesicht | p,u | polypenartig | | | | | | | | LK submandi- bulär, Satelliten | ja, palliatives Management | | | |
| Lerner et al., 1979 | 1979 – 1 | W | 13 | 72 | | Rücken | | | | SSM | | | | | | | ja | | | |
| Stromberg, 1979 | 1979 – 2 | M | 12 | 92 | kaukasisch | Rücken | | | | | | | | | | LK axillär, Haut an Rücken und Gesäß | nein | | | |
| Hayes und Green, 1984 | 1984 – 1 | W | 16 | | kaukasisch | | | | | | | | | pos. | neg. | LK, Eingeweide | ja | | | |
| Hayes und Green, 1984 | 1984 – 2 | M | 11 | | kaukasisch | Rumpf | | | | | 2,5 | IV | 3 | pos. | pos. | LK, Pleura (höchstwahrscheinlich, keine biopt. Abklärung) | | | | |
| Donner et al., 1988 | 1988 – 1 | W | 11 | 115 | dunkelhäutig | obere Extremität | p | kuppelartig | 17 | | | | | | | LK axillär | nein | | | |
| Kwee et al., 1992 | 1992 – 1 | M | 11 | 36 | | Gesicht | p,u | | | SSM | 2,55 | IV | 3 | | | Hals, Lunge | ja, palliatives Management | | | |
| Tate et al., 1993 | 1993 – 1 | W | 15 | 24 | kaukasisch | Gesicht | | | | | | | | | | Parotis, Gehirn, Knochen | | | | |
| Tate et al., 1993 | 1993 – 2 | W | 12 | 180 | kaukasisch | untere Extremität | | | | SSM | 0,92 | III | 1 | | | Lunge, Kno- chen | | ja | | |
| Tate et al., 1993 | 1993 – 3 | M | 13 | 36 | kaukasisch | Rücken | | | | NM | 8,5 | V | 4 | | | Lunge, Gehirn | | ja | | |
| Jain et al., 1994 | 1994 – 1 | M | 12 | | | untere Extremität | p | nodulär | 20 | | | | | | | LK inguinal, iliakal, retrope- ritoneal, Kno- chen, Lunge, Leber, Milz | ja, palliatives Management | ja | | |
| Lartigau et al., 1995 | 1995 – 1 | M | 2 | 267 | | untere Extremität | | | | | spitzoid | 0,85 | V | 1 | | LK | nein | | | |
| Lartigau et al., 1995 | 1995 – 2 | M | 5 | 61 | | untere Extremität | | | | SSM | 2,97 | IV | 3 | | | LK | nein | | | |
| Lartigau et al., 1995 | 1995 – 3 | W | 5 | 135 | | Rumpf | | | | NM | 10 | V | 4 | | | LK | nein | | | |
| Lartigau et al., 1995 | 1995 – 4 | W | 6 | 187 | | Rumpf | | | | NM | 5,6 | V | 4 | | | LK | | | | Tod an weiterer Tumorerkrankung |
| Lartigau et al., 1995 | 1995 – 5 | M | 10 | 7 | | untere Extremität | | | | | 2,3 | IV | 3 | | | LK | | | | |
| Lartigau et al., 1995 | 1995 – 6 | W | 13 | 4 | | untere Extremität | | | | | 3,4 | III | 3 | | | LK | | | | |
| Kaste et al., 1996 | 1996 – 1 | W | 13 | | | untere Extremität | | | | | | IV | | | | LK (regional+ fern), Gehirn, Abdomen | | | | |
| Kaste et al., 1996 | 1996 – 2 | M | 17 | | | | | | | | | | | | | LK inguinal, Pleura | | | | |
| Kaste et al., 1996 | 1996 – 3 | M | 7 | | | Rücken | | | | | | V | | | | LK axillär, retro- peritoneal | | | | |
| Kaste et al., 1996 | 1996 – 4 | W | 11 | | | Hüfte | | | | | | | | | | LK inguinal, Haut | | | | |
| Kaste et al., 1996 | 1996 – 5 | M | 17 | | | Gesicht | | | | | | IV | | | | subkutan, zer- vikal, Lunge, Abdomen | | | | |

| Publikation | Fallnummer | Geschlecht (W:Weiblich; M:Männlich) | Alter bei Diagnose in Jahren | Mindestnachbeobachtungszeit in Monaten | Ethnie bzw. Hautfarbe | Lokalisation des Primärtumors | Aussehen des Primärtumors: pigmentiert (p), amelanotisch (a), ulzeriert (u) | Makroskopische Form des Primärtumors | Maximaler Durchmesser in mm | Klinisch-histologischer Typ (SSM: superficiell spreitendes Melanom; NM: noduläres Melanom) und ggf. weitere histologische Merkmale | Breslow-Index in mm | Clark-Level (Level I-V nach histologischer Eindringtiefe) | Status des Primärtumors (T) bei Diagnose (Stadien 1-4 nach Tumordicke in mm) | Lymphknotenstatus (N) bei Diagnose (pos./neg.) | Fernmetastasierungsstatus (M) bei Diagnose (pos./neg.) | Ort der Metastasierung (LK: Lymphknoten) | Tumornachweis am Ende der Nachbeobachtungszeit | Verzögerte Diagnosestellung | Besonderes |
|---|------------|-------------------------------------|------------------------------|--|-----------------------|-------------------------------|---|--------------------------------------|-----------------------------|--|---------------------|---|--|--|--|--|--|---------------------------------|------------|
| Kaste et al., 1996 | 1996 – 6 | M | 10 | | | Rücken | | | | | | IV | | | | Knochen, Leber, Milz, Dünndarm, Niere | | | |
| Kaste et al., 1996 | 1996 – 7 | M | 18 | | | untere Extremität | | | | NM | | | | | | LK inguinal, Leber | | | |
| Handfield-Jones und Smith, 1996 | 1996 – 8 | W | 4 | 18 | | Gesicht | | | | NM | 7,8 | | 4 | | | LK zervikal | | klinische Diagnose: Spitz-Nävus | |
| Handfield-Jones und Smith, 1996 | 1996 – 9 | M | 6 | 144 | | untere Extremität | | | | NM | 4,5 | | 4 | | | LK inguinal | nein | | |
| Spatz et al., 1996 | 1996 – 10 | M | 16 | 39 | | Rücken | | | 7 | SSM | 1,88 | | 2 | neg. | neg. | LK, Haut, Lunge | | | |
| Spatz et al., 1996 | 1996 – 11 | M | 13 | 84 | | Rücken | u | | 3 | | 6,68 | | 4 | neg. | neg. | Leber | | | |
| Török und Kiss, 1997 | 1997 – 1 | M | 17 | | | behaarte Kopfhaut | | | | NM | 6,6 | | 4 | pos. | pos. | LK nuchal, Niere, Ureter | | | |
| Eedy, 1997 | 1997 – 2 | M | 10 | 48 | | Rücken | p,u | | 6 | SSM | 1,1 | | 2 | | | LK okzipital, zervikal | | | |
| Eedy, 1997 | 1997 – 3 | M | 12 | 12 | | behaarte Kopfhaut | p,u | kuppelartig | | NM | 4,6 | | 4 | pos. | neg. | LK okzipital | | | ja |
| Ruiz-Maldonado und Orozco-Covarrubias, 1997 | 1997 – 4 | W | 9 | | kaukasisch | Brustwand | p | | | | | | | | | LK supraclavikulär | | | |
| Kogut et al., 2000 | 2000 – 1 | M | 2 | | | Gesicht | | | | | 6 | | 4 | | | LK submandibulär, zervikal | | | |
| Davis, 2000 | 2000 – 2 | M | 12 | 132 | | behaarte Kopfhaut | | | | | 1,4 | | 2 | neg. | neg. | Darm | ja, palliatives Management | | |
| Mihic-Probst et al., 2001 | 2001 – 1 | W | 16 | | | untere Extremität | | | | SSM | | | | | | LK inguinal | | | ja |
| Schmid-Wendtner et al., 2002 | 2002 – 1 | M | 15 | 90 | | | | | | | | | | | | LK axillär | | | |
| Schmid-Wendtner et al., 2002 | 2002 – 2 | W | 16 | 132 | | Rumpf | | | | SSM | 3,1 | | 3 | | | LK | | | |
| Reynolds et al., 2003 | 2003 – 1 | W | 3 | 28 | | Gesicht | p,u | | 9 | | | | | | | LK submandibulär | nein | | ja |
| Takata et al., 2003 | 2003 – 2 | M | 13 | 84 | japanisch | obere Extremität | p | | | | | | | | | LK | | | ja |
| de Sá et al., 2004 | 2004 – 1 | W | 18 | 9 | | | | | | | | | | | pos. | | | | |
| Son und Lee, 2007 | 2007 – 1 | W | 11 | | | Rücken | | | | | | | | | | Herz, Darm | | | |
| Goh et al., 2008 | 2008 – 1 | M | 11 | 36 | | untere Extremität | a | | | | | | | pos. | | Lunge | | | ja |

7.2.3 Tabelle 3 - Extrakutane Melanome und Melanome mit unbekanntem Primärtumor (Gruppe C)

| Publikation | Fallnummer | Geschlecht (W:Weiblich; M:Männlich) | Alter bei Diagnose in Jahren | Überlebenszeit bzw. Nachbeobachtungszeit in Monaten | Tod an der Krankheit (T) oder am Leben (L) mit oder ohne Tumornachweis am Ende der Nachbeobachtungszeit | Ethnie bzw. Hautfarbe | Aussehen des Primärtumors: pigmentiert (p), amelanotisch (a), ulzeriert (u) | Lokalisation des Primärtumors | Metastasen (LK: Lymphknoten) | Verzögerte Diagnosesstellung | Besonderes |
|------------------------------|------------|-------------------------------------|------------------------------|---|---|-----------------------|---|---|---|------------------------------|--|
| Dieckmann, 1930 | 1930 – 1 | M | 12 | 0 (Diagnose post mortem) | T | | p | ZNS (Leptomeninx) | ja (innerhalb des Gehirns) | | |
| Nowkirischky, 1935 | 1935 – 1 | W | 11 | 7 | T | kaukasisch | p | Augenlid (konjunktival) | disseminiert | ja | |
| Spitz, 1948 | 1948 – 1 | W | 12 | 4 | T | | a | Fußsohle, nicht an der Haut | | | |
| Hall et al., 1952 | 1952 – 1 | M | 11 | 5 | T | | | | | | |
| Poore et al., 1954 | 1954 – 1 | M | 4 | 14 | T | dunkelhäutig | a | Mundschleimhaut | | | adrenokortikales Karzinom in Vorgeschichte |
| Ehmann, 1963 | 1963 – 1 | M | 1 | 3 | T | kaukasisch | a | über Scapula (amelanotisches Melanoblastom) | | | |
| Tveten, 1965 | 1965 – 1 | M | 0 | 0 (Diagnose post mortem) | T | kaukasisch | p | ZNS (Leptomeninx) | | | maligne meningeale Melanose |
| Cheah und King, 1969 | 1969 - 1 | M | 12 | 4 | T | chinesisch | | | | | |
| Slaughter et al., 1969 | 1969 – 2 | M | 1 | 0 (Diagnose post mortem) | T | kaukasisch | p | ZNS (Leptomeninx) | | | |
| Basque et al., 1970 | 1970 – 1 | M | 7 | 6 | T | kaukasisch | u | Ösophagus | | | |
| Lerman et al., 1970 | 1970 – 2 | W | 12 | 17 | T | | | Weichgewebe der Orbita | | | |
| Lerman et al., 1970 | 1970 – 3 | W | 14 | 9 | T | | | | Ovarien | | |
| Stanlay et al., 1977 | 1977 – 1 | W | 12 | 1 | T | kaukasisch | p | Nervensystem (PNS oder ZNS: sympathische Ganglien oder Leptomeningen) | Lunge | | |
| Kynaston, 1978 | 1978 – 1 | M | 18 | 60 | T | | | | | | |
| Reeh et al., 1979 | 1979 – 1 | M | 3 | 16 | T | kaukasisch | p | Auge (Choroida) | | | |
| Sunba et al., 1980 | 1980 – 1 | M | 13 | 28 | T | | p | Auge (Iris) | | ja | |
| Crisp und Thompson, 1981 | 1981 – 1 | W | 4 | 1 | T | | p | ZNS (Meningen) | | ja | |
| Pratt et al., 1981 | 1981 – 2 | M | 13 | 29 | T | kaukasisch | | Auge | | | |
| Pratt et al., 1981 | 1981 – 3 | M | 15 | 36 | T | kaukasisch | | Auge | | | |
| Hanchard und Salmon, 1985 | 1985 – 1 | W | 4 | | | dunkelhäutig | p | Mundschleimhaut | LK (submandibulär, zervikal, supraclavikulär) | | |
| Nakamura und Becker, 1985 | 1985 – 2 | M | 13 | 7 | T | | | ZNS (Leptomeninx) | | | |
| Nakamura und Becker, 1985 | 1985 – 3 | M | 3 | 0 | T | | | ZNS (Leptomeninx) | | | |
| Van Haelst und Holland, 1987 | 1987 – 1 | M | 15 | 6 | T | | | Ulna | | | |
| Morishita et al., 1987 | 1987 – 2 | M | 15 | 14 | T | | | Knie | | ja | |
| Krüger und Hartmann, 1987 | 1987 – 3 | M | 15 | 3 | T | | | | Gehirn, Lunge, Schilddrüse | | |
| Rosenbaum et al., 1988 | 1988 – 1 | M | 5 | 8 | L – Tumornachweis | kaukasisch | p | Auge (Iris) | Nasopharynx, Knochen (Schädel) | | |
| Panizzo et al., 1990 | 1990 – 1 | W | 16 | 0 (Diagnose post mortem) | T | | p | ZNS (Leptomeninx) | | | |
| Allcutt et al., 1993 | 1993 – 1 | | 13 | 6 | T | | | ZNS (Leptomeninx) | | | |
| Allcutt et al., 1993 | 1993 – 2 | | 3 | 1 | T | | | ZNS (Leptomeninx) | | | |
| Allcutt et al., 1993 | 1993 – 3 | W | 2 | 0 | T | | p | ZNS (Leptomeninx) | | | |
| Allcutt et al., 1993 | 1993 – 4 | W | 11 | 15 | T | | p | ZNS (Leptomeninx) | | ja | |
| Allcutt et al., 1993 | 1993 – 5 | M | 9 | 54 | T | | p | ZNS (Leptomeninx) | | | |
| Pensler et al., 1993 | 1993 – 6 | M | 5 | 6 | T | | | ZNS | | | |
| Pappo et al., 1995 | 1995 – 1 | M | 17 | 23 | T | dunkelhäutig | | | Lunge, Haut, Skelett | | Lentigo simplex |
| Pappo et al., 1995 | 1995 – 2 | W | 6 | 13 | T | dunkelhäutig | | | Knochen, epidural paravertebral, Lunge | | |
| Stanford et al., 1993 | 1993 – 7 | W | 11 | 149 | T | | p | Auge (Iris) | | | |
| Hicks et al., 1995 | 1995 – 1 | M | 15 | 5 | L – Tumornachweis | hispanisch | | Halswirbel | Lunge | | |
| Chong et al., 1997 | 1997 – 1 | W | 12 | 15 | T | chinesisch | | gluteal | | | |
| Wu und Lambert, 1997 | 1997 – 2 | M | 3 | 1 | T | | | ZNS (Leptomeninx) | | | |
| Makin et al., 1999 | 1999 – 1 | M | 5 | 6 | T | asiatisch | | ZNS (Leptomeninx) | | ja | |
| Gündüz et al., 2000 | 2000 – 1 | W | 8 | 12 | L – Tumornachweis | | p | Auge (Choroida) | Leber, Pankreas | | |

| Publikation | Fallnummer | Geschlecht (W:Weiblich; M:Männlich) | Alter bei Dia- gnose in Jah- ren | Überlebens- zeit bzw. Nachbeobach- tungszeit in Monaten | Tod an der Krankheit (T) oder am Le- ben (L) mit oder ohne Tumornach- weis am Ende der Nachbe- obachtungs- zeit | Ethnie bzw. Hautfarbe | Aussehen des Primärtumors: pigmentiert (p), amelano- tisch (a), ulze- riert (u) | Lokalisation des Primär- tumors | Metastasen (LK: Lymph- knoten) | Verzögerte Diagnostestel- lung | Besonderes |
|--------------------------------|------------|---|--|---|--|--------------------------|--|---------------------------------------|---|--------------------------------------|---|
| Aoyama et al., 2000 | 2000 – 2 | W | 16 | 346 | L – kein Tu- mornachweis | kaukasisch | | Auge (Choroi- dea) | Leber | | |
| López-Castilla et al., 2001 | 2001 – 1 | M | 7 | 0 (Diagnose post mortem) | T | | | | | | |
| Moritake et al., 2002 | 2002 – 1 | W | 13 | 59 | T | japanisch | | Achillessehne | | | |
| Kutlu et al., 2003 | 2003 – 1 | M | 15 | | T | | | gluteal | | | |
| Rosenthal et al., 2003 | 2003 – 2 | M | 11 | 16 | T | | | ZNS (Lepto- meninx) | | | |
| Kasow et al., 2003 | 2003 – 3 | W | 14 | 21 | T | kaukasisch | | | Gehirn | | |
| Jafarian et al., 2005 | 2005 – 1 | W | 8 | 10 | T | | | Mundschleim- haut | | | |
| Russo et al., 2006 | 2006 – 1 | W | 14 | 2 | T | | | Gonaden | | | Karyotyp XY |
| McCluggage et al., 2006 | 2006 – 2 | W | 18 | | | | | Ovar | Ovar kontra- lateral, Peritone- um, Omentum, LK periaortal | | |
| Blüher et al., 2008 | 2008 – 1 | M | 3 | 11 | T | | | ZNS (Menin- gen) | | | okkludierender kongenitaler Hydrocephalus |
| Collins, 2010 | 2010 – 1 | M | 17 | | L – Tumor- nachweis (pal- liatives Mana- gement) | | | | Knochen | | schwarzer Nävus am Oberschenkel |

7.3 Literaturverzeichnis - in die Auswertung einbezogene Publikationen

- [1] Allcutt D, Michowiz S, Weitzman S, Becker L, Blaser S, Hoffman HJ, Humphreys RP, Drake JM, Rutka JT. Primary leptomeningeal melanoma: an unusually aggressive tumor in childhood. *Neurosurgery* 32, 721–729 (1993)
- [2] Aoyama T, Mastrangelo MJ, Berd D, Nathan FE, Shields CL, Shields JA, Rosato EL, Rosato FE, Sato T. Protracted survival after resection of metastatic uveal melanoma. *Cancer* 89, 1561–1568 (2000)
- [3] Avril MF. Aspects cliniques du mélanome cutané. *Rev Prat* 54, 1187–1192 (2004)
- [4] Baas PC, Hoekstra HJ, Schraffordt Koops H, Oosterhuis WJ, van der Weele LT. Hyperthermic isolated regional perfusion in the treatment of extremity melanoma in children and adolescents. *Cancer* 63, 199–203 (1989)
- [5] Barnhill RL, Flotte TJ, Fleischli M, Perez-Atayde A. Cutaneous melanoma and atypical Spitz tumors in childhood. *Cancer* 76, 1833–1845 (1995)
- [6] Bartoli C, Bono A, Zurrada S, Clemente C, Del Prato I, De Palo G, Cascinelli N. Childhood Cutaneous Melanoma. *J Dermatol* 21, 289–293 (1994)
- [7] Basque GJ, Boline JE, Holyoke JB. Malignant melanoma of the esophagus: first reported case in a child. *Am J Clin Pathol* 53, 609–611 (1970)
- [8] Becker MR, Gaiser T. Impressive regression of visceral and cerebral melanoma metastases under combination treatment including dacarbazine, radiotherapy and celecoxib. *Int J Dermatol* 48, 207–209 (2009)
- [9] Blüher S, Schulz M, Bierbach U, Meixensberger J, Tröbs RB, Hirsch W, Schober R, Kiess W, Siekmeyer W. Central lactic acidosis, hyperventilation, and respiratory alkalosis: leading clinical features in a 3-year-old boy with malignant meningeal melanoma. *Eur J Pediatr* 167, 483–485 (2008)

- [10] Brandt G. Melanoma of the skin, with special reference to histological differential diagnosis, clinical picture, and end results of treatment. *Ann Chir Gynaecol Suppl* 45, 1–128 (1956)
- [11] Bütter A, Hui T, Chapdelaine J, Beaunoyer M, Flageole H, Bouchard S. Melanoma in children and the use of sentinel lymph node biopsy. *J Pediatr Surg* 40, 797–800 (2005)
- [12] Cheah JS, Ting SK. Fatal malignant melanoma in a prepubertal chinese boy. *Singapore Med J* 10, 174–177 (1969)
- [13] Chong SM, Nilsson BS, Quah TC, Wee A. Malignant melanoma: an uncommon cause of small round cell malignancy in childhood. *Acta Cytol* 41, 609–610 (1997)
- [14] Chun K, Vázquez M, Sánchez JL. Malignant melanoma in children. *Int J Dermatol* 32, 41–43 (1993)
- [15] Coe HE. Malignant pigmented mole in an infant. *Northwest Med* 24, 181–182 (1925)
- [16] Collins JD. A man with pain and a large nevus on his thigh. *J Natl Med Assoc* 102, 647–649 (2010)
- [17] Crisp DE, Thompson JA. Primary malignant melanomatosis of the meninges. Clinical course and computed tomographic findings in a young child. *Arch Neurol* 38, 528–529 (1981)
- [18] Crotty KA, McCarthy SW, Palmer AA, Ng AB, Thompson JF, Gianoutsos MP, Shaw HM. Malignant melanoma in childhood: a clinicopathologic study of 13 cases and comparison with Spitz nevi. *World J Surg* 16, 179–185 (1992)
- [19] Davis C. Late recurrence in paediatric melanoma. *N Z Med J* 113, 407 (2000)
- [20] De Sá BC, Rezze GG, Scramim AP, Landman G, Neves RI. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence: retrospective study of 32 patients. *Melanoma Res* 14, 487–492 (2004)
- [21] Dieckmann H. Primäre Melanocytoblastose der Pia Mater. *Virchows Arch* 275, 785–789 (1930)

- [22] Dobson L. Prepubertal malignant melanomas; report of two cases. *Am J Surg* 89, 1128–1135 (1955)
- [23] Donner LR, Manriquez M, Greene JF Jr. Minimal deviation spindle cell melanoma: unusual histologic pattern in an 11-year-old black girl. *Pediatr Pathol* 8, 401–407 (1988)
- [24] Eedy DJ. Malignant melanoma in childhood. *Br J Dermatol* 136, 137–138 (1997)
- [25] Ehmann B. Maligne Melanome bei Kindern. *Z Kinderheilkd* 88, 468–474 (1963)
- [26] Fabrizi G, Massi G. Spitzoid malignant melanoma in teenagers: an entity with no better prognosis than that of other forms of melanoma. *Histopathology* 38, 448–453 (2001)
- [27] Fisher SR, Reintgen DS, Seigler HF. Juvenile malignant melanoma of the head and neck. *Laryngoscope* 98, 184–189 (1988)
- [28] Flarer F. Discheratosi, epitelioni multipli e melanosarcoma in bambino di tre anni con xeroderma pigmentoso. *Riforma Med* 53, 635–638 (1937)
- [29] Ghorbani Z, Dowlati Y, Mehregan AH. Amelanotic Spitzoid melanoma in the burn scar of a child. *Pediatr Dermatol* 13, 285–287 (1996)
- [30] Goh EH, Zarina AL, Thambidorai CR, Maizatun AA, Siti AM, Somasundram S. Amelanotic spitzoid melanoma in a prepubescent boy. *Pediatr Surg Int* 24, 447–449 (2008)
- [31] Goldes J, Holmes S, Satz M, Cich J, Dehner L. Melanoma masquerading as Spitz nevus following acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Dermatol* 1, 295–298 (1984)
- [32] Goubran GF, Adekeye EO, Edwards MB. Melanoma of the face and mouth in Nigeria. A review and comment on three cases. *Int J Oral Surg* 7, 453–462 (1978)
- [33] Granter SR, McKee PH, Calonje E, Mihm MC Jr, Busam K. Melanoma associated with blue nevus and melanoma mimicking cellular blue nevus: a clinicopathologic study of 10 cases on the spectrum of so-called 'malignant blue nevus'. *Am J Surg Pathol* 25, 316–323 (2001)

- [34] Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Eagle RC Jr, Singh AD. Iris mammillations as the only sign of ocular melanocytosis in a child with choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 118, 716–717 (2000)
- [35] Hall JR, Phillips C, White RR. Melanoma: A study of 222 Cases. *Surg Gynecol Obstet* 95, 184–190 (1952)
- [36] Hanchard B, Salmon B. Primary malignant melanoma of the maxillary gingiva in a 4-year-old girl. *West Indian Med J* 34, 278–281 (1985)
- [37] Handfield-Jones SE, Smith NP. Malignant melanoma in childhood. *Br J Dermatol* 134, 607–616 (1996)
- [38] Hayes FA, Green AA. Malignant Melanoma in Childhood: Clinical Course and Response to Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2, 1229–1234 (1984)
- [39] Hendrix RC. Juvenile melanomas, benign and malignant; fatal melanoblastoma in a two-year-old boy. *Arch Pathol* 58, 636–644 (1954)
- [40] Hicks MJ, Saldivar VA, Chintagumpala MM, Horowitz ME, Cooley LD, Barrish JP, Hawkins EP, Langston C. Malignant melanoma of soft parts involving the head and neck region: review of literature and case report. *Ultrastruct Pathol* 19, 395–400 (1995)
- [41] Hoagland PW, Hughes CW. Melanocarcinoma of Childhood. Report of a case. *Arch Surg* 81, 957–960 (1960)
- [42] Jafarian F, Powell J, Kokta V, Champagne M, Hatami A, McCuaig C, Marcoux D, Savard P. Malignant melanoma in childhood and adolescence: report of 13 cases. *J Am Acad Dermatol* 53, 816–822 (2005)
- [43] Jain Y, Arya LS, Sarma D. Metastatic malignant melanoma in a child. *Ind J Pediatr* 61, 192–194 (1994)
- [44] Kasow KA, Handgretinger R, Krasin MJ, Pappo AS, Leung W. Possible allogeneic graft-versus-tumor effect in childhood melanoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 25, 982–986 (2003)

7 Anhang

- [45] Kaste SC, Pappo AS, Jenkins JJ 3rd, Pratt CB. Malignant melanoma in children: imaging spectrum. *Pediatr Radiol* 26, 800–805 (1996)
- [46] Kocabalkan O, Ozgür F, Erk Y, Gürsu KG, Güngen Y. Malignant melanoma in xeroderma pigmentosum patients: report of five cases. *Eur J Surg Oncol* 23, 43–47 (1997)
- [47] Kogut KA, Fleming M, Pappo AS, Schropp KP. Sentinel lymph node biopsy for melanoma in young children. *J Pediatr Surg* 35, 965–966 (2000)
- [48] Kopf AW, Bart RS. Tumor conference No. 13. Fatal amelanotic nodular melanoma in a 15-year old girl. *J Dermatol Surg Oncol* 3, 490–492 (1977)
- [49] Krüger J, Hartmann V. Brain metastases of an amelanotic melanoma as the primary manifestation in a 15-year old boy. *Anticancer Res* 7, 437–439 (1987)
- [50] Kutlu NO, Aydin NE, Aslan M, Bulut T, Özgen U. Malignant melanoma of the soft parts showing calciphylaxis. *Pediatr Hematol Oncol* 20, 141–146 (2003)
- [51] Kwee WS, Meulenber FA, Casparie-van Velsen IJ, Ruiter DJ. Drie kinderen met een melanoom van de huid. *Ned Tijdschr Geneesk* 136, 276–280 (1992)
- [52] Kyanaston B. The radiotherapy of melanoma. *Aust N Z J Surg* 48, 36–39 (1978)
- [53] Lartigau E, Spatz A, Avril MF, Bailly C, Lemerie J, Terrier-Lacombe MJ, et al. Melanoma arising de novo in childhood. Experience of the Gustave-Roussy Institute. *Melanoma Res* 5, 117–122 (1995)
- [54] Leman JA, Evans A, Mooi W, MacKie RM. Outcomes and pathological review of a cohort of children with melanoma. *Br J Dermatol* 152, 1321–1323 (2005)
- [55] Lerman RI, Murray D, O'Hara JM, Booher RJ, Foote FW. Malignant melanoma of childhood. A clinicopathologic study and a report of 12 cases. *Cancer* 25, 436–449 (1970)
- [56] Lerner AB, Kirkwood JM. Vitiligo and melanoma: can genetically abnormal melanocytes result in both vitiligo and melanoma within a single family? *J Am Acad Dermatol* 11, 696–701 (1984)

- [57] Lerner AB, Nordlund JJ, Kirkwood JM. Effects of oral contraceptives and pregnancy on melanomas. *New Engl J Med* 301, 47 (1979)
- [58] López-Castilla J, Díaz-Fernández F, Soult JA, Muñoz M, Barriga R. Primary leptomeningeal melanoma in a child. *Pediatr Neurol* 24, 390–392 (2001)
- [59] Makin GW, Eden OB, Lashford LS, Moppett J, Gerrard MP, Davies HA, Powell CV, Campbell AN, Frances H. Leptomeningeal melanoma in childhood. *Cancer* 86, 878–886 (1999)
- [60] Masters PL. Malignant melanoma in a child. *Med J Australia* 7, 620–626 (1963)
- [61] McCluggage WG, Bissonnette JP, Young RH. Primary malignant melanoma of the ovary: a report of 9 definite or probable cases with emphasis on their morphologic diversity and mimicry of other primary and secondary ovarian neoplasms. *Int J Gynecol Pathol* 25, 321–329 (2006)
- [62] McGovern VJ, Goulston E. Malignant moles in childhood. *Med J Australia* 1, 181–184 (1963)
- [63] McSwain B, Riddell DH, Richie RE, Crocker EF. Malignant Melanoma: Report of 203 Patients. *Ann Surg* 159, 967–975 (1964)
- [64] McWhorter HE, Woolner LB. Pigmented nevi, juvenile melanomas and malignant melanomas in children. *Cancer* 7, 564–585 (1954)
- [65] Mehregan AH, Mehregan DA. Malignant melanoma in childhood. *Cancer* 71, 4096–4103 (1993)
- [66] Melnik MK, Urdaneta LF, Al-Jurf AS, Foucar E, Jochimsen PR, Soper RT. Malignant melanoma in childhood and adolescence. *Am Surg* 52, 142–147 (1986)
- [67] Mihic-Probst D, Zhao J, Saremaslani P, Baer A, Komminoth P, Heitz PU. Spitzoid malignant melanoma with lymph-node metastasis. Is a copy-number loss on chromosome 6q a marker of malignancy? *Virchows Arch* 439, 823–826 (2001)
- [68] Miller TR, Pack GT. The familial aspect of malignant melanoma. *Arch Dermatol* 86, 35–39 (1962)

- [69] Milton GW, Shaw HM, Thompson JF, McCarthy WH. Cutaneous melanoma in childhood: Incidence and prognosis. *Australas J Dermatol* 38 (Suppl.), 44–48 (1997)
- [70] Mole B, Banzet P, Cesarini JP. Mélanomes malins de l'enfant. Revue anatomoclinique de douze cas. *Ann Chir Plast* 27, 87–90 (1982)
- [71] Mones JM, Ackerman AB. Melanomas in prepubescent children: review comprehensively, critique historically, criteria diagnostically, and course biologically. *Am J Dermatopathol* 25, 223–238 (2003)
- [72] Morishita S, Onomura T, Yamamoto S, Nakashima Y. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses (malignant melanoma of soft parts) with unusual roentgenologic findings. Case report. *Clin Orthop Relat Res* 216, 276–279 (1987)
- [73] Moritake H, Sugimoto T, Asada Y, Yoshida MA, Maehara Y, Epstein AL, Kuroda H. Newly established clear cell sarcoma (malignant melanoma of soft parts) cell line expressing melanoma-associated Melan-A antigen and overexpressing C-MYC oncogene. *Cancer Genet Cytogenet* 135, 48–56 (2002)
- [74] Morse HG, Moore GE, Ortiz LM, Gonzalez R, Robinson WA. Malignant melanoma: from subcutaneous nodule to brain metastasis. *Cancer Genet Cytogenet* 72, 16–23 (1994)
- [75] Moss AL, Briggs JC. Cutaneous malignant melanoma in the young. *Br J Plast Surg* 39, 537–541 (1986)
- [76] Naasan A, al-Nafussi A, Quaba A. Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents in Scotland, 1979-1991. *Plast Reconstr Surg* 98, 442–446 (1996)
- [77] Nakamura Y, Becker LE. Meningeal tumors of infancy and childhood. *Pediatr Pathol* 3, 341–358 (1985)
- [78] Nixon RS, Geiss D, Campbell S. Fatal malignant melanoma in an adolescent. *Pediatr Dermatol* 27, 201–203 (2010)
- [79] Nowkirischky AD. Über einen Fall von malignem Melanom der Lider im jugendlichen Alter mit Metastasenbildung und tödlichem Ausgang. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 94, 521–528 (1935)

7 Anhang

- [80] Okun MR. Melanoma resembling spindle and epithelioid cell nevus. *Arch Dermatol* 115, 1416–1420 (1979)
- [81] Olbourne NA, Harrison SH. Malignant melanoma in childhood. *Br J Plast Surg* 27, 305–307 (1974)
- [82] Panizzo R, Menis M, Antoci B. Il melanoblastoma delle meningi: Studio immunohistochemico et ultrastrutturale di un caso. *Pathologica* 82, 447–457 (1990)
- [83] Pappo AS, Kuttesch JF, Kaste SC, Parham DM, Rao BN, Pratt CB. Malignant melanocytic lesions of unknown primary site in children and adolescents. *Med Pediatr Oncol* 24, 315–320 (1995)
- [84] Paradela S, Fonseca E, Pita-Fernandez S, Kantrow SM, Goncharuk VN, Ivan D, Herzog CE, Sturgis EM, Prieto VG. Melanoma under 18 years and pregnancy: report of three cases. *Eur J Dermatol* 20, 186–188 (2010)
- [85] Partoft S, Osterlind A, Hou-Jensen K, Drzewiecki KT. Malignant melanoma of the skin in children (0 to 14 years of age) in Denmark, 1943-1982. *J Plast Surg Hand Surg* 23, 55–58 (1989)
- [86] Pensler JM, Hijjawi J, Paller AS. Melanoma in prepubertal children. *Int Surg* 78, 247–249 (1993)
- [87] Pfaffenthaler EC. Maligne Melanome im Jugendalter. *Wien Klin Wochenschr* 104, 211–214 (1992)
- [88] Pontius EE, Dziabis M. Malignant melanoma in children. *J Indiana State Med Assoc* 54, 478–483 (1961)
- [89] POORE JB, MERMANN AC, YU JS. Adrenal-cortical carcinoma and melanocarcinoma in a 5-year-old Negro child. *Cancer* 7, 1235–1241 (1954)
- [90] Pratt CB, Palmer MK, Thatcher N, Crowther D. Malignant melanoma in children and adolescents. *Cancer* 47, 392–397 (1981)
- [91] Prosdocimo T, Smith M, Polack EP. The diagnosis and treatment of childhood melanoma. *W V Med J* 98, 149–151 (2002)

- [92] Reeh MJ, Petersen P, Kobrin JG, Chenoweth RG. Malignant melanoma of choroid developing in the eye of a three-year-old boy. *Ann Ophthalmol* 11, 57–70 (1979)
- [93] Reynolds N, Ali-Khan AS, Rigby H, Orlando A. Nodal metastatic melanoma in the neck of a 4-year-old girl after diagnosis of Spitz nevus of the cheek. *Ann Plast Surg* 50, 555–557 (2003)
- [94] Rodriguez-Galindo C, Pappo AS, Kaste SC, Rao BN, Cain A, Jenkins JJ, Kun LE, Pratt CB. Brain metastases in children with melanoma. *Cancer* 79, 2440–2445 (1997)
- [95] Rosenbaum PS, Boniuk M, Font RL. Diffuse uveal melanoma in a 5-year-old child. *Am J Ophthalmol* 106, 601–606 (1988)
- [96] Rosenthal G, Gomori JM, Tobias S, Diment J, Shoshan Y. Unusual cases involving the CNS and nasal sinuses. *J Clin Oncol* 21, 3875–3880 (2003)
- [97] Roth ME, Grant-Kels JM, Kuhn MK, Greenberg RD, Hurwitz S. Melanoma in children. *J Am Acad Dermatol* 22, 265–274 (1990)
- [98] Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias ML. Malignant melanoma in children. A review. *Arch Dermatol* 133, 363–371 (1997)
- [99] Russo D, Blanco M, Falke G, Rocca Rivarola M, Séller R, Puigdevall JC, Bergada C. Disgenesia gonadal pura o síndrome de Swyer. A propósito de un caso con degeneración tumoral: melanoma. *Cir Pediatr* 19, 244–246 (2006)
- [100] Rütten A. Maligne Melanome bei Kindern und Jugendlichen. *Pathologe* 28, 437–444 (2007)
- [101] Saksela E, Rintala A. Misdiagnosis of prepubertal malignant melanoma. Reclassification of a Cancer Registry Material. *Cancer* 22, 1308–1314 (1968)
- [102] Sander B, Karlsson P, Rosdahl I, Westermarck P, Boeryd B. Cutaneous malignant melanoma in Swedish children and teenagers 1973-1992: a clinico-pathological study of 130 cases. *Int J Cancer* 80, 646–651 (1999)
- [103] Scalzo DA, Hida CA, Toth G, Sober AJ, Mihm MC Jr. Childhood melanoma: a clinicopathological study of 22 cases. *Melanoma Res* 7, 63–68 (1997)

- [104] Schmid-Wendtner MH, Berking C, Baumert J, Schmidt M, Sander CA, Plewig G, Volkenandt M. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence: an analysis of 36 patients. *J Am Acad Dermatol* 46, 874–879 (2002)
- [105] Scott GA, Trepeta R. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses and malignant blue nevus arising in prepubescent children. Report of two cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 15, 139–145 (1993)
- [106] Shapiro L, Kopf AW. Leukoderma acquisitum centrifugum. An unusual case. *Arch Dermatol* 92, 64–68 (1965)
- [107] Skov-Jensen T, Hastrup J, Lambrechtsen E. Malignant melanoma in children. *Cancer* 19, 620–626 (1966)
- [108] Slaughter JC, Hardman JM, Kempe LG, Earle KM. Neurocutaneous melanosis and leptomeningeal melanomatosis in children. *Arch Pathol* 88, 298–304 (1969)
- [109] Son JK, Lee EY. Metastatic melanoma in a pediatric patient. *Pediatr Radiol* 37, 328 (2007)
- [110] Song KY, Song HG, Chi JG, Graham JG. Congenital malignant melanoma. A case report. *J Korean Med Sci* 5, 91–95 (1990)
- [111] Spatz A, Barnhill RL. Small cell melanoma in childhood. *Pathology Case Reviews* 4, 103–106 (1999)
- [112] Spatz A, Ruiter D, Hardmeier T, Renard N, Wechsler J, Bailly C, Avril MF, Kwee H, Bastian BC, Hill C, De Potter C, Prade M. Melanoma in childhood: an EORTC-MCG multicenter study on the clinico-pathological aspects. *Int J Cancer* 68, 317–324 (1996)
- [113] Spitz S. Melanomas of Childhood. *Am J Pathol* 24, 591–609 (1948)
- [114] Stanford DG, Hart R, Thompson JF. Ocular melanoma in childhood. *Aust N Z J Surg* 63, 729–731 (1993)
- [115] Stanlay P, Siegel SE, Isaacs H. Calcification in a Paraspinal Malignant Melanoma in a Child. *Am J Roentgenol* 129, 143–145 (1977)

- [116] Strojan P, Lamovec J. Prepubertal malignant melanoma: report of three cases. *Pediatr Hematol Oncol* 17, 163–169 (2000)
- [117] Stromberg BV. Malignant melanoma in children. *J Pediatr Surg* 14, 465–467 (1979)
- [118] Sunba MS, Rahi AH, Morgan G. Tumors of the anterior uvea. I. Metastasizing malignant melanoma of the iris. *Arch Ophthalmol* 98, 82–85 (1980)
- [119] Sybert V. Six children with malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 24, 666–667 (1991)
- [120] Takata M, Maruo K, Kageshita T, Ikeda S, Ono T, Shirasaki F, Takehara K, Bastian BC. Two cases of unusual acral melanocytic tumors: illustration of molecular cytogenetics as a diagnostic tool. *Hum Pathol* 34, 89–92 (2003)
- [121] Tate PS, Ronan SG, Feucht KA, Eng AM, Das Gupta TK. Melanoma in childhood and adolescence: clinical and pathological features of 48 cases. *J Pediatr Surg* 28, 217–222 (1993)
- [122] Temple WJ, Mulloy RH, Alexander F, Marx LH, Jenkins M, Jerry LM. Childhood Melanoma. *J Pediatr Surg* 26, 135–137 (1991)
- [123] Tesolin M, Lapierre C, Oligny L, Bigras JL, Champagne M. Cardiac metastases from melanoma. *Radiographics* 25, 249–253 (2005)
- [124] Török P, Kiss T. Multiple Metastases of a Malignant Cutaneous Melanoma in the Cavitory System of the Upper Urinary Tract. *Int Urol Nephrol* 29, 19–24 (1997)
- [125] Trozak DJ, Rowland WD, Hu F. Metastatic malignant melanoma in prepubertal children. *Pediatrics* 55, 191–204 (1975)
- [126] Tweten L. Primary meningeal melanosis. A clinico-pathological report of two cases. *Acta Pathol Microbiol Scand* 63, 1–10 (1965)
- [127] van Haelst UJ, Holland R. Straight intracisternal tubules in rough endoplasmic reticulum of human melanoma cells. *Ultrastruct Pathol* 11, 787–791 (1987)
- [128] Vannucci RC, Baten M. Cerebral metastatic disease in childhood. *Neurology* 24, 981–985 (1974)

7 Anhang

- [129] Webster JP, Stevenson TW, Stout AP. Symposium on reparative surgery- Surgical treatment of malignant melanomas of the skin. *Surg Clin North Am* 34, 319–339
- [130] Wu SJ, Lambert DR. Melanoma in children and adolescents. *Pediatr Dermatol* 14, 87–92 (1997)
- [131] Zhu N, Warr R, Cai R, Rigby HS, Burd DA. Cutaneous malignant melanoma in the young. *Br J Plast Surg* 50, 10–14 (1997)
- [132] Zwaveling A, Westbroek DL, van der Huel RO, Blok AP. Maligne melanoom bij kinderen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 110, 754–757 (1966)

8 Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. Zillikens, Direktor der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, für die Möglichkeit, die Dissertation an der Klinik durchzuführen sowie für die Ermöglichung des Zugangs zur Fernleihe.

Insbesondere danke ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Sven Kregel - nicht nur für die Überlassung des Themas - sondern vor allem für die hervorragende Betreuung und Motivation, was beides maßgeblich mit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Ein großes "Dankeschön" auch an Johanna und Nina: Ich hätte mir keine bessere Arbeitsgruppe wünschen können.

Ganz vielen Dank auch dir, Bernhard, für die geduldige Hilfe, immer wenn mein Computer mich im Stich ließ.

Nicht zuletzt danke ich von ganzem Herzen meiner lieben Familie und meinen Freunden, die mich immer unterstützt und aufgebaut haben.

9 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name Johanna Friesenhahn

Geburtsdatum 10.01.1988

Geburtsort Ahaus



Hochschulstudium

2007-2014 Medizinstudium an der Universität zu Lübeck

09/2009 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

06/2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Approbation als Ärztin

09/2010 - 11/2014
Dissertation:
Eine systematische Literaturanalyse mit dem Thema
"Das maligne Melanom im Kindes- und Jugendalter
- eine systematische Literaturanalyse"
Aus der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie,
Universität zu Lübeck,
unter der Anleitung von Herrn PD Dr. Sven Krengel

2014
Publikation:
Neuhold J*, Friesenhahn J*, Gerdes N, Krengel S.
Case reports of fatal or metastasizing melanoma in children
and adolescents - a systematic analysis of the literature.
Pediatric Dermatology, im Druck
*=geteilte Erstautorenschaft