

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik
für Haut-und Geschlechtskrankheiten
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Direktor: Prof. Dr. T.A. Luger

Prognosefaktoren für das Überleben bei
Schleimhautmelanom

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung des
doctor medicinae
der
Medizinischen Fakultät
der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Vorgelegt von
Sithach Mey
aus
Kampong Cham
(Kambodscha)
2004

**Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

Dekan: Univ. Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. T. A. Luger

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. H. Herbst

Tag der mündlichen Prüfung: 30.07.2004

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Haut-und Geschlechtskrankheiten
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Direktor: Prof. Dr. T.A. Luger

ZUSAMMENFASSUNG

Prognosefaktoren für das Überleben bei Schleimhautmelanom

Von Sithach Mey

Die Therapie des Schleimhautmelanoms (SHM) stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Von welchen Faktoren die Prognose der Patienten abhängt, ist bisher noch nicht gut geklärt. Daher wurde diese retrospektive Studie an 129 Patienten mit 132 SHM, die in dem Zeitraum von 1969 bis 2000 in der Fachklinik Hornheide dokumentiert wurden, eingeleitet. 59 Melanome sind im Genitalbereich, 37 im Mund-/Nasen-, 21 im Anorektal- und 15 im Augenbereich lokalisiert. Es dominieren weibliche Patienten (2:1). Von 132 SHM lagen in 64 Fällen die histologische Präparate zur Analyse der Kriterien Tumordicke, Tumorbautyp und Sicherheitsabstand der chirurgischen Entfernung vor. 82,6 % der Tumoren wiesen eine Tumordicke > 1 mm auf. Der histologische Subtyp SSM ist am häufigsten diagnostiziert worden, gefolgt von NM-, UCM- und LMM-Subtyp. 73,4% der Fälle haben einen endgültigen Sicherheitsabstand ≤ 5 mm. In dieser Arbeit wurde die Überlebenschance der Patienten mit SHM in Abhängigkeit von Geschlecht, Lokalisation an der Konjunktival-, Mund-/Nasen-, Genital- und Anorektalschleimhaut, Lokalisation an Übergangs- oder echter Schleimhaut, maximaler Tumordicke, histologischem Bautyp, Nachexzision und Sicherheitsabstand analysiert. Die Analyse ergibt, daß die Prognose der Patienten nicht von Geschlecht, Lokalisation an der Übergangs- oder der echten Schleimhaut, maximaler Tumordicke, Nachexzision und Sicherheitsabstand abhängt. Sie hängt deutlich von Tumorwachstumtyp und Lokalisation der SHM ab. Die Patienten mit histologischem NM-Subtyp haben die schlechteste Überlebenschance, eine bessere Prognose haben die Patienten mit histologischem SSM- und UCM-Subtyp. Die Patienten mit SHM des Anorektalbereiches haben eine schlechtere Überlebenschance, als die Patienten mit SHM an anderer Lokalisation.

Tag der mündlichen Prüfung: 30.07.2004

Meinen Eltern und meiner Schwester

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Vorbemerkungen	2
1.2 Allgemeine Epidemiologie	
1.2.1. Inzidenz	2
1.2.2. Geschlechts- und Altersverteilung	2
1.2.3. Auslösende bzw. prädisponierende Faktoren	3
1.2.4. Präkursorläsionen	4
1.3. Primäre Melanome der Schleimhaut	4
1.3.1. Besonderheiten bei Melanomen der Mundhöhle	6
1.3.2. Besonderheiten bei Melanomen der Nase und der Nasennebenhöhlen	7
1.3.3. Besonderheiten bei Melanomen der Vulva und Vagina	7
1.3.4. Besonderheiten bei Melanomen des Anus	8
1.3.5. Besonderheiten bei Melanomen des Gastrointestinaltraktes	8
1.3.6. Besonderheiten bei Melanomen der Harnblase	8
1.3.7. Besonderheiten bei Melanomen der Meningen und Dura mater	9
1.4. Allgemeine klinische und histologische Kriterien bei der Beurteilung des malignen Melanoms	10
1.4.1. Klinische Kriterien	10
1.4.2. Allgemeine histologische Kriterien	11
1.4.2.1. Architektonisches Muster	12
1.4.2.2. Zytologische Kriterien	12
1.4.2.3. Histologische Merkmale der Tumortypen des malignen Melanoms	13
1.4.2.3.1. Superfiziell spreitendes Melanom	13
1.4.2.3.2. Noduläres malignes Melanom	13
1.4.2.3.3. Lentigo-maligna-Melanom	14
1.4.2.3.4. Akrolentiginöses Melanom (akral lokalisiertes Melanom)	14

1.4.2.4. Tumordicke nach Breslow	14
1.4.2.5. Clark-Level	15
1.5. Stadieneinteilung des malignen Melanoms	16
1.6. Fragestellung	21
2. Patienten, Material und Methode	22
2.1. Patienten	22
2.2. Material und Methode	29
2.3. Statistische Verfahren	
3. Ergebnisse	30
3.1.1. Altersverteilung	30
3.1.2. Geschlechtsverteilung	31
3.1.3. Lokalisationsverteilung	31
3.1.4. Verteilung der Melanome auf Schleimhaut und Übergangsschleimhaut	33
3.1.5. Häufigkeit und Dauer bis zum Lokalrezidiv	34
3.1.6. Überlebenszeit nach Diagnose des Schleimhautmelanoms	38
3.2. Histologie	40
3.2.1. Tumordicke der Schleimhautmelanome	40
3.2.2. Histologische Subtypen des Schleimhautmelanoms	41
3.2.3. Sicherheitsabstand	42
3.3. Statistische Analysen	50
3.3.1. Überlebensanalyse der Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht	50
3.3.2. Überlebensanalyse der Patienten in Abhängigkeit von der Tumordicke	52
3.3.3. Überlebensanalyse der Patienten in Abhängigkeit von der Nachexzision	54
3.3.4. Überlebensanalyse der Patienten in Abhängigkeit von der Lokalisation des Melanoms an Übergangsschleimhaut oder echter Schleimhaut.	56

3.3.5. Überlebensanalyse der Patienten in Abhängigkeit von den 4 Lokalisationsgruppen	59
3.3.6. Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom histologischen Melanom-Subtyp	63
3.3.7. Überlebensanalyse der Patienten in Abhängigkeit vom endgültigen Sicherheitsabstand	67
4. Diskussion	70
4.1. Allgemeine Übersicht	70
4.2. Analyse von Prognosefaktoren im Vergleich zur Literatur	73
4.2.1. Alters- und Geschlechtsverteilung	73
4.2.2. Tumorlokalisierung	73
4.2.3. Histologischer Typ	74
4.2.4. Vertikale Tumordicke	75
4.2.5. Sicherheitsabstand	77
4.2.6. Lokalrezidive	79
4.3. Schlußfolgerungen	80
5. Zusammenfassung	81
6. Literaturverzeichnis	82

1. Einleitung

1.1. Vorbemerkungen

Die Zahl von Patienten mit malignem Melanom nimmt von Jahr zu Jahr erheblich zu. In der Therapie der Erkrankung spielt die operative Entfernung des primären Tumors nach wie vor die führende Rolle (Garbe et al., 1995). Wichtigstes Ziel chirurgischer Maßnahmen ist die Entfernung der Quelle von Tumorzellen sowie die Minimierung lokaler Rezidive (Urist et al., 1985).

Vor über einem Jahrhundert veröffentlichte der Engländer William Norris (1792-1877) eine Untersuchung über acht Patienten mit malignen Melanomen der Haut (Norris et al., 1857). Seine Forderung "the surgeon should immediately not only remove the disease, but cut away some of the healthy parts" (Davis et al., 1985) ist bis heute Kernstück der chirurgischen Melanomtherapie geblieben. Noch bis 1977 galt als optimale Exzisionsmethode für alle kutanen Melanome die operative Entfernung mit einem Sicherheitsabstand von 3 bis 5 cm vom makroskopisch sichtbaren Rand des primären Melanoms (oder der biopsierten Narbe nach Tumorbiopsie). Diese Forderung basierte auf der Untersuchung von William Sampson Handley 1907 (Hendley et al., 1907), sie wurde bestätigt durch den histologischen Nachweis atypischer Melanozyten in einem Areal von einigen Zentimetern rund um das primäre Melanom (Veronesi et al., 1991). Viele konsekutive Studien zeigten jedoch, dass breite Exzisionsränder die Überlebenszeit der betroffenen Patienten keineswegs verbessern (Ackerman et al., 1983, Bagley et al., 1981, Cascinelli et al., 1980, Elder et al., 1983, Folz et al., 1997, Olsen et al., 1967, Schmoeckel et al., 1981); an anderer Stelle wurde sogar behauptet, dass ein Zusammenhang zwischen Breite des Randschnittes und Überlebenswahrscheinlichkeit abgelehnt werden müsse (Cascinelli et al., 1980, Day et al., 1983, Golomb et al., 1983, Schmoeckel et al., 1981).

1.2. Allgemeine Epidemiologie

Das Melanom ist der maligne Tumor der Pigmentzellen, es ist die am häufigsten tödlich verlaufende Hautkrankheit, bei der weißen Bevölkerung weltweit in steilem Anstieg und der Tumor mit der höchsten Steigerungsrate überhaupt. Das Melanom stellt in mittleren Breiten etwa 3% aller Krebsfälle (nicht gerechnet das Plattenepithelkarzinom der Haut) und 1-2% der Todesfälle an Krebs (Fritsch et al., 1995).

1.2.1. Inzidenz

Das maligne Melanom ist vorwiegend ein Tumor des Weißen. Bei Afrikanern und Asiaten ist er selten ($0,2-0,4/10^5/\text{Jahr}$), von konstanter Inzidenz und betrifft vorwiegend nicht-UV-exponierte Körperregionen (Handflächen, Fußsohlen, Schleimhäute). Bei Weißen hingegen hängt die Inzidenz von der UV-Belastung der geographischen Region ab: in mittleren Breiten beträgt sie ca. $12/10^5/\text{Jahr}$ (unter Einschluss präinvasiver Melanome bis $25/10^5/\text{Jahr}$). Sie ist am höchsten in Australien ($>40/10^5/\text{Jahr}$). Die Inzidenz bei Weißen ist weltweit im Anstieg, besonders stark in Ländern mit hoher Lichteinstrahlung: Der jährliche Zuwachs beträgt zwischen 4 und 8%, dies bedeutet eine Verdoppelung der Fälle ca. alle 10-15 Jahre und eine drastische Erhöhung des Lebenszeitrisikos (Fritsch et al., 1995).

1.2.2. Geschlechts- und Altersverteilung

Frauen sind von der Erkrankung etwa 1,5mal häufiger betroffen als Männer (in den USA allerdings etwa gleich), diese Benachteiligung wird durch einen etwas milderen Verlauf ausgeglichen (Fritsch et al., 1995). Melanome können in jedem Alter auftreten, sind jedoch im Kindesalter sehr selten (meist aus kongenitalen NZN), die Mehrzahl der Tumoren entsteht zwischen dem 20. und 70. Lebensjahr (Durchschnittsalter 56 Jahre). Das Lentigo-maligna-Melanom hat hingegen seine höchste Inzidenz im 9. Jahrzehnt (Fritsch et al., 1995).

1.2.3. Auslösende bzw. prädisponierende Faktoren

Der wichtigste Faktor beim Melanom ist das UV-Licht. Dies geht aus der Korrelation der geographischen Inzidenz mit der UV-Belastung bei Weißen, der Seltenheit bei dunkelhäutigen Völkern (Ausnahme: Albinos!) und schließlich der deutlichen Bevorzugung UV-empfindlicher Personen (Hauttyp I und II) hervor. Ein wichtiges Argument ist auch die hohe Inzidenz bei Xeroderma pigmentosum. Der drastische Anstieg der Melanome wird daher auf die geänderten Lebens- bzw. Freizeitgewohnheiten vor allem in den Industrieländern zurückgeführt. Im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom korreliert die Verteilung der Melanome am Körper jedoch nur schlecht mit der kumulativen Sonnenexposition: Die konstant der Sonne exponierten Körperteile (Gesicht, Handrücken, Unterarme) sind Prädilektionsstellen nur einer Unterart des Melanoms, der Lentigo maligna des Lentigo-maligna-Melanoms. Die übrigen klinischen Typen finden sich vorwiegend an sonst bedeckten bzw. nur intermittierend exponierten Regionen (Rumpf, bei Frauen auch Unterschenkeln). Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz solcher Melanome mit der Häufigkeit schwerer Sonnenbrände korreliert (Fritsch et al., 1995, Garbe et al., 1995). Von besonderer prognostischer Relevanz sind Sonnenbrände im Kindesalter und in der Jugend. Zu dieser Zeit erfolgt schon normalerweise eine sprunghafte Vermehrung der NZN, welche durch Sonnenbrände entscheidend verstärkt wird. Wahrscheinlich erfolgen parallel bereits die ersten Schritte der Tumorgenese. Studien aus Australien (Balch et al., 1983, Fritsch et al., 1995) haben gezeigt, dass im vorpubertären Alter eingewanderte Personen später, analog den einheimischen Weissen, zahlreiche erworbene NZN und eine gleich hohe Melanomneigung entwickeln. Bei Immigration nach der Pubertät bleiben die Zahl der NZN und die Melanomneigung gering. Bei ca.10% der Melanome besteht eine familiäre Häufung. Der Erbmodus ist hier autosomal-dominant mit unregelmäßiger Penetranz. Familiäre Melanome scheinen früher aufzutreten (Durchschnittsalter 40 Jahre) und etwas milder zu verlaufen als sporadische Fälle (Everall et al., 1977, Fritsch et al., 1995, Garbe et al., 1995).

1.2.4. Präkursorläsionen

Nach Ansicht einiger Autoren korreliert die Zahl der NZN mit dem Melanomrisiko - geschätztes 64-faches Risiko bei Vorliegen von 50 NZN >2mm Durchmesser (Garbe et al., 1995). Reste von NZN in der Nachbarschaft von Melanomen wurden histologisch in 10-30% der Fälle gefunden. Die Rolle lentiginöser Läsionen an Handflächen, Fußsohlen und Mund- bzw. Genitalschleimhaut als Präkursorläsionen ist noch ungeklärt (Fritsch et al., 1995).

Tab.1.2.4: Risikofaktoren zur Entstehung von Melanomen (Fritsch et al., 1995)

Dispositionelle Faktoren	ethnische Zugehörigkeit (Weiße) Hauttyp (I, II) Albinismus gestörter DNA-Reparatur-Mechanismus (z.B. Xeroderma pigmentosum) positive Familienanamnese Geschlecht (weiblich)
Erworbene Faktoren	Anamnese von Sonnenbränden (Kindheit/ Jugend) höherer sozio-ökonomischer Status Immundefizienz
Vorläuferläsionen	multiple „typische“ NZN „atypische“ NZN dyplastische NZN kongenitale NZN

1.3. Primäre Melanome der Schleimhaut

Primäre maligne Melanome der Schleimhaut sind selten, ihr Anteil an der Gesamtheit aller malignen Melanome wird mit 0,6 bis 2% angegeben (Allen et

al., 1953, Eneroth et al., 1968, Hoyt et al., 1989, Moore et al., 1955, Peter et al., 1992, Poncet et al., 1965). 10-33% aller Melanome der Kopfes und Halses sind primäre Schleimhautmelanome (Catlin et al., 1967, Chaudhry et al., 1985, Conley et al., 1974, Eneroth et al., 1968). Wie die malignen Melanome der Haut haben Schleimhautmelanome ihren Ursprung in den Melanozyten (Catlin et al., 1967, Chaudhry et al., 1985, Conley et al., 1974, Hoyt et al., 1989, Shah et al., 1977). Extrakutane maligne Melanome sind aufgrund ihrer Seltenheit, der in Abhängigkeit von der Lokalisation erschwerten und häufig verspäteten Diagnosestellung sowie ihrer ungünstigen Prognose von besonderer Bedeutung in der Dermato-Onkologie (Stein et al., 1998). Sie gelten als biologisch aggressiver als kutane maligne Melanome. Morphologisch können Schleimhautmelanome nicht von Metastasen kutaner Melanome unterschieden werden, so dass immer ein kutaner Primärtumor ausgeschlossen werden muss (Welkoborsky et al., 1991).

Kriterien zur Differenzierung primärer melanozytärer Tumore der Schleimhaut von Metastasen eines kutanen malignen Melanoms (Stein et al., 1984):

- anamnestisch keine Hinweise auf Hautveränderungen, die einem Melanom entsprochen haben könnten,
- sorgfältige Inspektion der Haut ohne pathologischen Befund,
- Untersuchung ohne Anhalt für viszeralen Befall,
- passendes Metastasenmuster (z.B. Metastase im Becken bei Primum in der Harnblase),
- atypische Melanozyten, die jenen in der Peripherie des primären kutanen Melanoms ähneln, in der histologischen Untersuchung,
- Schleimhautmelanome sind im Gegensatz zu Metastasen eines kutanen Melanoms eher in der Peripherie der betroffenen Organe angeordnet (Peter et al., 1992).

Es existiert kein international einheitliches System zur Klassifikation der Schleimhautmelanome (Andersen et al., 1992, Stern et al., 1991), weswegen als derzeit gültige Systematisierung die Einteilung in klinische Stadien entsprechend der Empfehlung des U.S. National Institute of Health (U.S NIH) benutzt wird (Iversen et al., 1980):

• Stadium I	Lokales primäres malignes Melanom
• Stadium Ia	Lokalrezidiv
• Stadium II	regionäre Lymphknotenmetastasen
• Stadium III	Fernmetastasen

1.3.1. Besonderheiten bei Melanomen der Mundhöhle

Orale Schleimhautmelanome machen in der weißen Bevölkerung ca. 1-2,5% aller malignen Melanome aus (Cooper et al., 1982, Panje et al., 1986, Snow et al., 1978). In der Bevölkerung Japans liegt der Anteil mit 7,5 % sehr viel höher (Batsakis et al., 1982). Maligne Melanome der Mundhöhle sind besonders häufig am Gaumen und am oberen und unteren Alveolarkamm lokalisiert, selten an Lippe, bukkaler Mukosa und am Mundboden (Iversen et al., 1980, Schwipper et al., 2000, Stern et al., 1991), sehr selten an der Zunge (Trodel et al., 1970). Sie haben insgesamt eine schlechte, im Vergleich zu anderen extrakutanen Melanomen (z.B. gastrointestinal, okulär) jedoch eine relativ bessere Prognose (Stein et al., 1998). Genaue Angaben speziell zur Prognose der Mundhöhlenmelanome sind schwer möglich, da in vielen Studien wegen der geringen Fallzahlen Patienten mit Mundhöhlen-, Nasenschleimhaut- und Nasennebenhöhlen-Melanomen, manchmal auch Melanomen des oberen Verdauungstraktes, zusammengefasst wurden (Andersen et al., 1992, Berthelsen 1984, Harwood et al., 1982, Stern et al., 1991). Patienten mit Schleimhautmelanomen im Bereich der Mundhöhle zeigen im frühen Krankheitsverlauf keine Symptome. Der Grund für den Arztbesuch ist meist eine pigmentierte, sonst unauffällige Läsion (Conley et al., 1974). Gelegentlich bemerken die Patienten die Größenzunahme einer Verfärbung der Mukosa

bzw. eines Tumors oder sie berichten über Probleme mit plötzlich schlechtsitzenden Prothesen (Andersen et al., 1992, Stein et al., 1998).

1.3.2. Besonderheiten bei Melanomen der Nase und der Nasennebenhöhlen

Schleimhautmelanome im Kopf-Hals-Bereich sind hauptsächlich in der Nasenhaut- und in den Nasennebenhöhlen lokalisiert. An zweiter Stelle stehen der Häufigkeit nach die Melanome der Mundhöhle (Andersen et al., 1992, Dreher et al., 1995, Folz et al., 1997, Gaze et al., 1990, Snow et al., 1978, Stern et al., 1991). Pharyngeale und laryngeale Melanome sind am dritthäufigsten. Melanome der Nasenhöhle, des Nasopharynx, sowie der Nasennebenhöhlen werden aufgrund ihrer Symptom- und Schmerzarmut oft erst relativ spät entdeckt (Kellner et al., 1990). Häufig beschriebene Symptome sind Epistaxis, Zeichen der Nasenobstruktion, z.B. Behinderung der Nasenatmung, nasale Schwellung, Gesichtsschwellung und polypoide Wucherungen in der Nase, seltener Schmerzen (Andersen et al., 1992, Dreher et al., 1995, Folz et al., 1997, Kellner et al., 1990). Relativ hohe Lokalrezidivraten und frühe Rezidivierung lassen darauf schließen, dass der Tumor bereits über seine sichtbaren Grenzen hinaus lokal infiltrierend wächst (Folz et al., 1997, Gaze et al., 1990, Panje et al., 1986, Welkoborsky et al., 1991). Patienten, deren Tumoren primär reseziert wurden, zeigten signifikant längere Überlebenszeit als Patienten, die primär strahlentherapeutisch behandelt wurden (Folz et al., 1997, Gaze et al., 1990, Stein et al., 1998).

1.3.3. Besonderheiten bei Melanomen der Vulva und Vagina

Schleimhautmelanome im Bereich des weiblichen Genitals sind selten und machen ca. 3% aller Malignome in diesem Areal aus. Insgesamt wurden bis 1989 weniger als 140 Fälle von Melanomen im vaginalen Bereich und ca. 380 Fälle von Vulvamelanomen beschrieben (Ariel et al., 1981, Brand et al., 1989, Konstadoulakis et al. 1995). In abnehmender Häufigkeit sind Vulva, Vagina, Urethra und extrem selten Zervix (15 Fälle), Ovarien (13 Fälle) und Uterus (4 Fälle) betroffen (Ariel et al., 1981, Brand et al., 1989, Räber et al., 1996,

Ragnarsson-Olding et al., 1993). Leitsymptome waren Blutung, Juckreiz, Veränderungen vorbestehender Nävi (insbesondere Größenzunahme und zunehmende Pigmentierung), inguinale Schwellung, Miktionsbeschwerden, Schmerzen und purulenter oder faulig riechender Ausfluss (Ariel et al., 1981, Bonner et al., 1988, Hoyt et al., 1989, Stein et al., 1998).

1.3.4. Besonderheiten bei Melanomen des Anus

Das anorektale Melanom ist die dritthäufigste Form des malignen Melanoms, macht aber weniger als 1% aller Malignome in dieser Region aus (Abbas et al., 1980, Konstadoulakis et al. 1995, Nagel et al., 1986, Pack et al., 1967, Wanebo et al., 1975, Wong et al., 1996). Es ist durch seine ausgeprägte biologische Aggressivität und eine damit verbundene schlechte Prognose gekennzeichnet. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei weniger als 6% aller Betroffenen (Ross et al., 1990). Schmierblutungen und Fremdkörpergefühl sowie Defäkationsstörungen, Schmerzen und Gewichtsverlust stellen die Leitsymptome der anorektalen Melanome dar (Cooper et al., 1982, Konstadoulakis et al., 1995, Siegal et al., 1983, Stein et al., 1998).

1.3.5. Besonderheiten bei Melanomen des Gastrointestinaltraktes

Melanome des Ösophagus, des Magens, der Gallenblase und der Pankreas sind Einzelfälle in der westlichen Welt (Borja et al. 1984, Hofmann et al., 1990, Iversen et al., 1980). Die Prognose ist außerordentlich schlecht, so beträgt beispielsweise für Ösophagusmelanome die durchschnittliche Überlebenszeit lediglich 7,5 Monate (Ozden et al., 1984).

1.3.6. Besonderheiten bei Melanomen der Harnblase

Maligne Melanome der Harnblase sind extrem selten, insgesamt sind weltweit bisher nur 6 Fälle beschrieben (Anichkov et al., 1982, Stein et al., 1984, Willis et al., 1980).

1.3.7. Besonderheiten bei Melanomen der Meningen und Dura mater

Meningeale Melanome können ihren Ursprung einerseits in der Arachnoidea encephali oder Arachnoidea spinalis (Pachymeninx) bzw. der Pia mater encephali oder der Pia mater spinalis haben (Narayan et al., 1981). In vielen Veröffentlichungen wird nicht zwischen diesen unterschieden, sondern allgemein von meningealen Melanomen gesprochen. Von diesen sind die meningealen Melanozytome abzugrenzen, welche als benigne melanotische Tumoren, die von den Melanozyten der Leptomeningen ausgehen, definiert sind (Maiuri et al., 1995, Prabhu et al., 1993, Ragnarsson-Olding et al., 1993). Meningeale Melanome kommen auch bei Kindern vor, hier insbesondere auf dem Boden einer Melanosis neurocutanea. Dieses seltene kongenitale Syndrom ist als Assoziation von großen Pigmentnävi (= 20 cm Durchmesser, bei Kindern 6-9 cm) bzw. Riesenpigmentnävi oder multiplen Nävuszellnävi (= 3) mit einer leptomeningealen Melanose definiert (Mehregan et al., 1993, Narayan et al., 1981). Die Prognose leptomeningealer Melanome bei Melanosis neurocutanea ist sehr schlecht (Kadonaga et al., 1991). Die Prognose der von der Dura mater ausgehenden Melanome soll besser sein als die der leptomeningealen Melanome (Narayan et al., 1981, Stein et al., 1998, Theunissen et al., 1993).

1.4. Allgemeine klinische und histologische Kriterien bei der Beurteilung des malignen Melanoms

1.4.1. Klinische Kriterien

Die klinische Diagnostik maligner Melanomen stützt sich auf die sog. ABCDE-Regel, welche die Früherkennung melanomverdächtiger Pigmentmale erleichtert:

• A symmetrie: unregelmäßig polyzyklisch (bedingt durch unterschiedlich schnelles Wachstum in verschiedenen Richtungen)
• B egrenzung: teils scharf, teils unscharf (oberflächliche Tumornester zeichnen sich scharf ab, tiefe unscharf)
• C olorit : „bunte“ Mischung brauner, schwarzer, brau-grauer, weißer und roter Farbtöne
• D urchmesser: Melanome sind meist groß - zumindest größer als 5mm
• E rhabenheit: Die Läsion ist aus mehreren Portionen zusammengesetzt, welche mehr oder weniger flach oder knotig erhaben sein können.

Wenn mehrere Kriterien erfüllt werden, besteht ein Verdacht auf ein malignes Melanom, und der Tumor sollte entfernt werden. Unter allen Kriterien kommt der Asymmetrie die wichtigste Bedeutung zu. Als Vorläuferläsionen des malignen Melanoms gelten das Melanoma in situ und die Lentigo maligna (NIH. 1984). Beide weisen sowohl klinische als auch histologisch-morphologische Merkmale des Melanoms auf. Melanomata in situ sind makulöse oder wenig infiltrierte kleine Pigmentläsionen, bei denen die Kriterien der ABCDE-Regel meistens bereits erfüllt sind. Es kommen schwarze und rötliche Farbtöne vor, sie sind asymmetrisch und haben eine unregelmäßige Begrenzung (Dubow et al., 1990). 1969 wurden von Clark et al. Kriterien für die Unterscheidung verschiedener klinisch-histologischer Subtypen des malignen Melanoms entwickelt (Clark et al., 1969). Didaktisch haben diese sich bis heute bewährt,

wenn auch die Frage gestellt wird, ob es sich dabei tatsächlich um biologisch unterschiedliche Typen des Melanoms handelt.

Dementsprechend gelten als die vier Haupttypen des malignen Melanoms und ihre relative Häufigkeit bei Weißen in %:

• das superfiziell spreitende Melanom (SSM), Häufigkeit ca. 60%.
• das noduläre maligne Melanom (NM), Häufigkeit ca.20%.
• das Lentigo maligna-Melanom (LMM), Häufigkeit ca.10%,
• das akrolentiginöse Melanom (ALM), Häufigkeit ca.5%.
• Die restlichen 5% erfassen seltene Varianten maligner Melanome. Hierzu gehören das maligne Melanom der Schleimhäute, das amelanotische maligne Melanom, klinische Sonderformen wie das verruköse maligne Melanom, das desmoplastische maligne Melanom, das maligne Melanom in großem kongenitalem NZN, der maligne blaue Nävus und das maligne Melanom bei unbekanntem Primärtumor.

1.4.2. Allgemeine histologische Kriterien

Histologische Kriterien, die bei der Begutachtung von melanozytären Tumoren für die Diagnose eines Melanoms sprechen (Ackerman et al., 1994, Tronnier et al., 1997):

1.4.2.1. Architektonisches Muster

- asymmetrischer Aufbau,
- unscharfe seitliche Begrenzung,
- Melanozyten durchsetzen einzeln und in Nestern alle Schichten der Epidermis und liegen in unregelmäßigen Abständen zueinander,
- Nester sind unterschiedlich groß und unterschiedlich konfiguriert,
- Melanozyten befinden sich in suprabasalen Zellschichten der Epidermis,
- Melanozyten durchsetzen auch die Adnexepithelien,
- unregelmäßige Verteilung des Melanins im Gesamttumor,
- ungleichmäßige Verteilung des Entzündungsinfiltrates,
- diskontinuierlicher Tumor mit intratumoral gelegenen Epidermisabschnitten ohne Melanozyten (*skip areas*),
- große kohäsive Melanozytenverbände im Korium (*sheets*).

1.4.2.2. Zytologische Kriterien

- Polymorphie und Atypie der Melanozyten (große , pleomorphe, anisochrome Kerne, oft reichlich Zytoplasma),
- Mitosen in Melanozyten,
- fehlendes Abnehmen von Zell- und Kerngröße („Reifung“ bzw. „Maturation“) zur Basis des Tumors hin.

1.4.2.3. Histologische Merkmale der Tumortypen des malignen Melanoms

1.4.2.3.1. Superfiziell spreitendes Melanom

- ausgeprägte horizontale Ausbreitungsrichtung mit unscharfer seitlicher Begrenzung,
- Durchsetzung der Epidermis mit einzelnen oder zu Nestern aggregierten atypischen Melanozyten,
- meist sublasionales Entzündungsinfiltrat mit Melanophagen,
- nicht selten Assoziation mit melanozytären Nävi (etwa 30%).

1.4.2.3.2. Noduläres malignes Melanom

- scharfe seitliche Begrenzung (die intraepidermale Ausbreitung zu den Seiten hin darf - in Abgrenzung zum superfiziell spreitenden Melanom - drei Reteleisten nicht überschreiten),
- kompaktes knotiges vertikales Tumorwachstum,
- keine „Reifung“ zur Tiefe des Tumors hin,
- starke Vaskularisierung,
- relativ große Anzahl von Mitosen,
- epitheloide und/oder spindelzellige atypische Melanozyten.

1.4.2.3.3. Lentigo-maligna-Melanom

- atrophische Epidermis mit verstrichenen Reteleisten,
- aktinische Elastose,
- überwiegend junctionale Vermehrung meist einzeln gelegener atypischer Melanozyten,
- unregelmäßige Nestbildung,
- atypische Melanozyten auch in basalen epithelialen Zellschichten der Adnexepithelien,
- Melanophagen,
- epitheloide und/oder spindelzellige atypische Melanozyten.

1.4.2.3.4. Akrolentiginöses Melanom (akral lokalisiertes Melanom)

- lokalisationstypisches Epithel (dicke Epidermis mit kompakter Hornschicht),
- unregelmäßige und große Nestformationen,
- atypische Einzelzellen mit langen Dendriten,
- ausgeprägte Durchwanderung von Einzelzellen und Nestern durch die Epidermis,
- junctionale Einzelzellvermehrung besonders in den lateralen Anteilen,
- atypische Melanozyten in den Schweißdrüsenausführungsgängen,
- häufig spindelzellige atypische Melanozyten.

1.4.2.4. Tumordicke nach Breslow

Die Tumordicke nach Breslow ist ein wichtiger Parameter für die Prognose des malignen Melanoms (Breslow et al., 1970, Breslow et al., 1975). Am Schnittpräparat wird mittels eines Messokulars in vertikaler Richtung im Winkel

von 90° die Entfernung vom Stratum granulosum bis zur am tiefsten gelegenen Tumorzelle gemessen. Zahlreiche Schnittstufen sollten untersucht werden. Im Einzelfall kann die Bestimmung des Breslow-Index sehr schwierig sein. Die Unterscheidung der Tumorzellen von benignen Melanozyten bereitet beispielsweise bei einem Melanom, das aus einem Nävus entstanden ist, oft erhebliche Schwierigkeiten (Breslow et al., 1970). Falls eine genaue Zuordnung nicht erfolgen kann, muss bis zu dem am tiefsten gelegenen Melanozyten gemessen und im Befund auf eine mögliche Miterfassung von benignen Melanozyten hingewiesen werden. Bei ulzerierten Melanomen wird die Tumordicke von der Tumoroberfläche bis zu der am tiefsten gelegenen Tumorzelle gemessen und im Befund auf das Vorliegen der Ulzeration hingewiesen (Tronnier et al., 1997).

1.4.2.5. Clark-Level

Bei der Bestimmung des Clark-Levels erfolgt eine Korrelation der Eindringtiefe des Tumors mit den entsprechenden Hautschichten (Clark et al., 1969).

Level I	Tumorzellen innerhalb der Epidermis (Melanoma in situ)
Level II	Tumorzellen im oberen Stratum papillare
Level III	Tumorzellen füllen das Stratum papillare völlig aus
Level IV	Tumorzellen reichen bis in das Stratum reticulare
Level V	Tumorzellen reichen bis in die Subkutis

Die prognostische Bedeutung des Clark-Levels ist im Vergleich zum Breslow-Index geringer (Balch et al. 1992, Buttner et al., 1995). Insbesondere ist hierbei auf Melanome mit einem Clark-Level IV hinzuweisen. Aufgrund der Lokalisationsabhängigkeit und teilweise umfangreichen Dicke des Stratum reticulare werden auch solche Melanome in Level IV zusammengefasst, bei denen deutliche Unterschiede in der Tumordicke nach Breslow bestehen können. Auch kann die histologische Grenze zwischen Stratum papillare und

Stratum reticulare nicht immer exakt definiert und erkannt werden (Sander et al., 2000).

1.5. Stadieneinteilung des malignen Melanoms

Zur Prognoseeinschätzung und zur Durchführung einer stadiengerechten Therapie und Nachsorge ist bei jedem Patienten die Abschätzung der Tumorausbreitung und die Einordnung entsprechend einer Klassifikation erforderlich. Die wichtigsten prognostischen Kriterien beim malignen Melanom sind die Tumordicke des primären Melanoms (pT) sowie ein möglicher metastatischer Befall der Lymphknoten (N) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M). Entsprechend dieser sog. TMN-Kriterien erfolgt die Einteilung in vier Stadien (Volkenandt et al., 2000).

Tab.1.5.a: Klinische Stadieneinteilung (Balch et al., 2000, Kaufmann et al., 1998, Orfanos et al., 1994, UICC. 1987)

Stadium	DDG 1994	UICC 1992	AJCC 2000 staging klinisch	AJCC 2000 staging klinisch + histopathologisch
0	nicht vorhanden	nicht vorhanden	Tis, N0, M0	Tis, N0, M0
IA	pT1 (0,75mm), N0, M0	pT1, pT2, N0, M0	T1a, N0, M0	T1a, N0, M0
IB	pT2 (0,76-1,5mm), N0, M0		T1b-2a, N0, M0	T1a, N0, M0
IIA	pT3 (1,51-4,0mm), N0, M0	pT3, N0, M0	T2b-3a, No, M0	T2b-3a, No, M0
IIB	pT4 (>4,0mm), N0, M0		T3b-4a, No, M0	T3b-4a, No, M0
IIC	nicht vorhanden		T4b, N0, M0	T4b, N0, M0
IIIA	pTa, pTb, N0, M0	pT4, N0, M0	jedes T1-4a, N1b, M0	T1-4, N1a, M0

IIIB	jedes pT, N1-2, M0	jedes pT, N1-2, M0	jedes T1-4a, N2b, M0	T1-4a, N1b-2a, M0
IIIC	nicht vorhanden		jedes T, N2c-3, M0	jedes T, N2b-3, M0
IV	jedes pT, jedes N, M1	jedes pT, jedes N, M1	jedes T, jedes N, jedes M	jedes T, jedes N, jedes M

Die Messung der Dicke des primären Tumors (pT) erfolgt am histologischen Präparat und ist definiert durch den Abstand zwischen dem Stratum granulosum der Epidermis und der am tiefsten in das Gewebe infiltrierenden Melanomzelle (Breslow-Index) (Brand et al., 1989, Breslow et al., 1975). Hieraus ergibt sich in der neuen AJCC-Klassifikation die Unterteilung von T1 (=1mm) bis T4 (>4mm), die zudem unterscheidet zwischen nicht ulzerierten (Subtyp a) und ulzerierten (Subtyp b) Primärtumoren und die bei T1-Tumoren bei Clark-Level IV oder V ebenfalls in den Subtyp b eingeteilt werden. Satelliten-Metastasen sind Metastasen, die bis zu 2 cm vom Primärtumor entfernt sind. In-transit-Metastasen sind Metastasen der Haut oder der Subkutis, die mehr als 2 cm vom Primärtumor entfernt sind, aber nicht jenseits der regionären Lymphknoten liegen. Satelliten-Metastasen werden mit pTa und in-transit-Metastasen mit pTb gekennzeichnet (Balch et al., 2000).

Bezüglich der regionären Lymphknoten (N) sollte aufgrund neuer diagnostischer Entwicklungen angegeben werden, wie die Beurteilung erfolgt: klinisch, sonographisch, computertomographisch, histologisch nach Sentinel-Lymphknotendissektion oder histologisch nach prophylaktischer Lymphknotendissektion. Regionäre Lymphknoten entsprechen den Regionen des primären Lymphabstromgebietes des jeweiligen Melanoms. Es ist unbestritten, dass die genaue Definition dieser Region im Einzelfall schwierig sein kann und Unsicherheiten mit sich bringt (Milton et al., 1982). Zudem ist anatomisch bekannt, dass beispielsweise Melanome im Bereich der Mitte des Stammes prinzipiell in vier Regionen primär drainieren können (rechte oder linke Achsel; rechte oder linke Leiste). Da der Stamm die häufigste Lokalisation

primärer Melanome ist, stellt dies ein erhebliches Problem dar und unterstreicht die Wertigkeit der Sentinel-Lymphknoten-Technik.

Unterschieden werden folgende Gruppen (Balch et al., 2000):

N0	Keine Lymphknotenmetastase regionär
N1	Eine Lymphknotenmetastase
N2	2-3 Lymphknotenmetastasen
N3	4 oder mehr Lymphknotenmetastasen oder Kombination von In-transit-/Satellitenmetastasen oder ulzeriertes Melanom und metastatische Lymphknoten

Bei N1- und N2-Stadien wird unterschieden zwischen histopathologisch diagnostizierten Mikrometastasen (Subtyp a) und klinisch oder sonographisch nachgewiesenen Makrometastasen (Subtyp b).

Fernmetastasen (M) sind Metastasen jenseits der regionären Lymphknoten.

Unterschieden werden folgende Gruppen:

M0	keine Fernmetastasen
M1	ferne Haut-, subkutane oder Lymphknotenmetastasen jenseits der regionären Lymphknoten
M2	Lungenmetastasen
M3	alle anderen viszeralen oder alle anderen Fernmetastasen

Da die Bestimmung des Invasionslevels des Primärtumors nach Clark jedoch histologisch oft schwierig und nachweislich wenig reproduzierbar ist (Breslow et al., 1970), findet dieser in der Klassifikation der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) keine Berücksichtigung. Allerdings erfolgt in der Klassifikation der DDG die Erfassung von Satelliten-Metastasen und in-transit-Metastasen in einem gesonderten Stadium (IIIa), wobei entsprechenden Patienten eine eigene Risikogruppe zugeordnet wird. Die in Tab.1.5.b zur Stadieneinteilung der DDG rechts aufgeführten 10-Jahres-Überlebensraten wurden anhand der Krankheitsverläufe von 2495 Patienten im Rahmen einer

multizentrischen Studie des Zentralregisters „Malignes Melanom“ der DDG berechnet (Haffner et al., 1992, Orfanos et al., 1994).

Tab.1.5.b: Stadieneinteilung des malignen Melanoms (DDG) (Haffner et al., 1992, Orfanos et al., 1994)

Stadium	Primärtumor	Regionäre Met.	Fernmetastasen	10-Jahres-Überlebensrate
	(pT)	Lymphknoten	(M)	(N)
Ia	pT1 (<=0,75mm)	N0	M0	97%
Ib	pT2 (0,76-1,5mm)	N0	M0	90%
IIa	pT3 (1,51-4,0mm)	N0	M0	67%
IIb	pT4 (>4,0mm)	N0	M0	43%
IIIa	jedes pT, zusätzlich Satelliten-Metastasen oder in-transit-Metastasen (=pT1-4a)	N0	M0	28%
IIIb	jedes pT	N1,N2	M0	19%
IV	jedes pT	jedes N	M1	3%

pT	Primärtumor	
pT1	Tumordicke <0,75mm	und/oder Clark-Level II
pT2	Tumordicke 0,76-1,5mm	und/oder Clark-Level III
pT3	Tumordicke 1,51-4,0mm	und/oder Clark-Level IV
pT4 (a)	Tumordicke >4,0mm	und/ oder Clark-Level V
pT4 (b)		Satelliten innerhalb von 2cm vom Primärtumor

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

N	regionäre Lymphknoten
N1	Metastase(n) 3cm oder weniger in größter Ausdehnung in einem regionären Lymphknoten
N2	Metastase(n) mehr als 3cm in größter Ausdehnung in einem regionären Lymphknoten und/oder In-transit-Metastasen
N2a	Metastase(n) mehr als 3cm in größter Ausdehnung
N2b	In-transit-Metastase(n)
N2c	Metastase(n) mehr als 3cm in größter Ausdehnung und in-transit-Metastase(n)

M	Fernmetastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1 (a)	Befall von Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten
M1 (b)	viszerale Metastasen.

1.6. Fragestellung

Schleimhautmelanome unterliegen besonderen Kriterien. Es fehlt bislang ein Ansatz zur Klassifikation bzw. Subtypisierung der im Stadium I diagnostizierten Schleimhautmelanome, um daraus - wie bei den kutanen Melanomen - Angaben zur Prognose und zum Therapieansatz abzuleiten (Stein et al., 1998). Einigkeit besteht hingegen darüber, dass Schleimhautmelanome eine deutlich schlechtere Prognose als kutane Melanome haben. Zur Erklärung bieten sich folgende Hypothesen an:

1.	Schleimhautmelanome haben eine höhere Eindringtiefe, weil sie zu spät erkannt werden oder weil sie schneller wachsen.
2.	Schleimhautmelanome werden nicht im Gesunden exzidiert, weil der adäquate Sicherheitsabstand nicht bekannt ist oder sog. skip lesions (Satellitenherde) bereits vorliegen.
3.	Schleimhautmelanome metastasieren schneller durch frühzeitige Invasion kapillärer Gefäße im gefäßreicheren Stroma der Schleimhaut.
4.	Die Prognose invasiver Schleimhautmelanome ist abhängig von Wachstumstyp, z.B. Fernmetastasen bei nodulär aufgebauten Schleimhautmelanomen früher als bei superfiziell spreitendem Melanom-Bautyp.

2. Patienten, Material und Methode

2.1. Patienten

In dem gewählten Zeitraum vom 1969 bis 2000 wurden in der Fachklinik Hornheide insgesamt 129 Patienten mit 132 malignen Melanomen an der Schleimhaut erfasst und behandelt. Für 64 untersuchte Schleimhautmelanome dieses Gesamtkollektivs waren die histologischen Präparate in der Fachklinik Hornheide verfügbar und wurden zur Beantwortung der o.a. Fragen histologisch zusätzlich weiter ausgewertet.

2.2. Material und Methode

Von den in den Jahren 1969 bis 2000 dokumentierten 129 Patienten mit insgesamt 132 Schleimhautmelanomen (Tab. 2.2.a) wurden die Krankenunterlagen zur Beantwortung folgender Fragen ausgewertet:

- Alter und Geschlecht der Patienten,
- Lokalisation des Schleimhautmelanoms,
- Tumordicke und histologischer Bautyp des Schleimhautmelanoms (Tab. 2.2.a),
- Nachexzision mit Größe des Sicherheitsabstands,
- Lokalrezidiv,
- Überlebenszeit nach Diagnosestellung des Schleimhautmelanoms.

Die in dem genannten Zeitraum gesammelten 64 histologischen Präparate der Patienten mit Schleimhautmelanom wurden zur Beantwortung folgender Fragen mikroskopisch (Mikroskop Dialux 22, Firma Leitz) untersucht:

- Tumordicke und histologischer Bautyp des Schleimhautmelanoms (Tab.3.2.3.a),

- Sicherheitsabstand zwischen letzter Tumorzelle und seitlichem Schnittrand bei Primärtumor-Operation (Tab.3.2.3.a) und
- Nachexzision (Tab. 3.2.3.b) zur Beurteilung der Entfernung im Gesunden und des endgültigen Sicherheitsabstands (Tab. 3.2.3.c).

Hierzu wurden zur Vermeidung statistischer Fehler alle Präparate rechtsbündig auf den Präparatetisch des Mikroskops gelegt. Dann wurden in jedem Präparat die letzten nachweisbaren Tumorzellen (atypische Melanozyten) auf dem rechten und linken Tumorrand nachgewiesen und zum jeweiligen Exzisionsrand ausgemessen. Bei der Ausmessung wurde das Messokular horizontal parallel zur Epidermisoberfläche gelegt. Hierbei wurde der kleinste Abstand vom letzten atypischen Melanozyten des rechten oder linken Tumorrandes zum jeweiligen Exzisionsrand als Sicherheitsabstand definiert. Falls eine Nachexzision erfolgt war, wurde das entsprechende Präparat ebenfalls ausgemessen. Hier wurde von der alten Exzisionsnarbe bis zum rechten und linken Exzisionsrand gemessen. Der kleinste Abstand von der Exzisionsnarbe zum jeweiligen Exzisionsrand galt als Sicherheitsabstand der Nachexzision. Der endgültige Sicherheitsabstand des Tumors in der vorliegenden Untersuchung ist als der kleinste Abstand bei der ersten Exzision des Tumors und dem hinzuaddierten kleinsten Abstand der Nachexzision desselben Tumors definiert.

Tab. 2.2.a: Schleimhautmelanome im Gesamtkollektiv der Fachklinik Hornheide 1969-2000 (n=132 Fälle); o. A. = ohne Angabe

Nr.	Pat. Nr.	Histo. Nr.	Lokalisation	MM-Typ	TD in mm
1	3502	o. A.	Konjunctiva bulbi	o. A.	o. A.
2	5268	254-71	Nasenschleimhaut	o. A.	3,71
3	7831	898-72	Konjunctiva	o. A.	1,74
4	20169	2276-73	Glans penis	o. A.	0,16
5	20640	3337-73	Mundschleimhaut	o. A.	6,76
6	20677	3494-74	inneres Praeputium	o. A.	4,09

7	21744	1757-74	Konjunktiva	o. A.	1,16
8	25488	o. A.	Mundschleimhaut	SSM	o. A
9	27957	o. A.	Anorektalschleimhaut	NM	3,00
10	27833	o. A.	Vagina (Harnröhre)	o. A.	o. A.
11	28743	4734-77	Mundschleimhaut	o. A.	1,40
12	40291	5228-77	Nasenschleimhaut	o. A.	5,00
13	41103	2134-78	Anorektalschleimhaut	SSM	2,57
14	43439	o. A.	Labia minora	o. A.	6,00
15	45677	5334-79	Anorektalschleimhaut	NM	5,18
16	46188	215-80	Labia minora	o. A.	0,36
17	50220	4697-80	Labia minora	NM	4,00
18	52636	o. A.	Mundschleimhaut	o. A	o. A
19	52864	2900-81	Labia minora	SSM	9,00
20	53909	o. A.	Konjunktiva bulbi	o. A.	o. A.
21	53398	3552-81	Anorektalschleimhaut	o. A.	5,00
22	53388	5517-81	Nasenschleimhaut	o. A.	3,79
23	54996	o. A.	Mundschleimhaut	o. A.	1,35
24	58600	6215-82	Anorektalschleimhaut	o. A.	1,44
25	63458	6537-83	Labia minora	UCM	4,15
26	64804	8575-83	Konjunktiva bulbi	o. A.	o.A
27	64880	o. A.	Vagina	o. A.	o. A
28	64693	50-84	Mundschleimhaut	NM	5,24
29	65109	837-84	Labia minora	UCM	1,11
30	66386	3495-84	Vagina	NM	9,00
31	70959	1313-85	Anorektalschleimhaut	o. A.	8,45
32	73620	o. A.	Labia minora	NM	7,00
33	72644	6947-85	Glans penis	SSM	4,65
34	72988	o. A.	Labia minora	o. A.	o. A.

35	74210	11459-85	Anorektalschleimhaut	o. A.	15,00
36	74812	o. A.	Anorektalschleimhaut	o. A.	4,00
37	75912	2741-86	Mundschleimhaut (Lippenrot)	o. A.	3,71
38	76022	3257-86	Mundschleimhaut	LMM	4,00
39	78733	8400-86	inneres Praeputium	SSM	5,51
40	78822	o. A.	inneres Praeputium	NM	9,00
41	80544	o. A.	Mundschleimhaut	o. A.	o. A.
42	81772	1532-87	Labia minora	SSM	8,00
43	81893	1242-87	Mundschleimhaut (Lippenrot)	o. A.	1,32
44	83649	o. A.	Conjunctiva	o. A.	o. A.
45	83863	5587-87	Nasenschleimhaut	o. A.	4,00
46	85385	7997-87	Labia minora	SSM	2,15
47	85732	o. A.	Konjunctiva bulbi	o. A.	o. A.
48	87127	o. A.	Konjunctiva bulbi	o. A.	o. A.
49	88671	1917-88	Mundschleimhaut	o. A.	3,50
50	91390	7537-88	Labia minora	o. A.	0,56
51	94918	2419-89	Mundschleimhaut	o. A.	3,90
52	94955	2760-89	inneres Praeputium	o. A.	0,39
53	96226	o. A.	Conjunctiva	LMM	1,00
54	97343	6690-89	Conjunctiva bulbi	o. A.	1,67
55	99271	o. A.	Mundschleimhaut	o. A.	o. A.
56	99354	10250-89	Mundschleimhaut	o. A.	4,00
57	101095	o. A.	Nasenschleimhaut	UCM	o. A.
58	101307	1434-90	Labia minora	o. A.	0,83
59	101484	1729-90	Labia minora	SSM	1,25
60	101484	1730-90	Anorektalschleimhaut	SSM	0,64

61	105166	8428-90	Labia minora	SSM	1,20
62	108255	o. A.	Anorektalschleimhaut	NM	o. A.
63	108419	2829-91	Anorektalschleimhaut	o. A.	15,00
64	108550	3200-91	Mundschleimhaut	o. A.	8,00
65	109395	3941-91	Mundschleimhaut	NM	2,90
66	116849	6965-92	Labia minora	o. A.	6,59
67	117019	o. A.	Anorektalschleimhaut	NM	2,88
68	118141	o. A.	Labia minora	o. A.	o. A.
69	118395	8282-92	Labia minora	SSM	1,26
70	118878	o. A.	Labia minora	SSM	8,00
71	120283	o. A.	Labia minora	o. A.	o. A.
72	122502	5833-93	Vagina	o. A.	14,00
73	124011	8714-93	Mundschleimhaut	o. A.	2,60
74	124373	9101-93	Labia minora	o. A.	1,80
75	128643	o. A.	Nasenschleimhaut	o. A.	o. A.
76	128688	o. A.	Konjunctiva bulbi	o. A.	o. A.
77	129173	o. A.	Labia minora	SSM	2,20
78	129414	6271-94	Labia minora	UCM	1,00
79	130409	o. A.	Mundschleimhaut	o. A.	o. A.
80	130855	o. A.	Mundschleimhaut	o. A.	o. A.
81	131015	9565-94	inneres Praeputium	SSM	1,80
82	131646	o. A.	Mundschleimhaut	o. A.	1,50
83	131756	9610-94	Glans penis	UCM	1,03
84	132054	o. A.	Anorektalschleimhaut	o. A.	o. A.
85	132146	10222-94	Labia minora	SSM	1,15
86	132421	o. A.	Anorektalschleimhaut	o. A.	o. A.
87	132581	o. A.	Labia minora	o. A.	o. A.
88	133614	2688-95	Anorektalschleimhaut	SSM	1,18

89	133620	o. A.	Labia minora	o. A.	1,35
90	133748	3232-95	Labia minora	o. A.	2,24
91	135485	o. A.	Vagina	o. A.	o. A.
92	136803	8822-95	Mundschleimhaut	o. A.	2,80
93	137449	13983-99	Labia minora	SSM	0,99
94	137742	12210-95	Labia minora	UCM	4,25
95	138481	o. A.	Labia minora	o. A.	3,19
96	139750	o. A.	Nasenschleimhaut	o. A.	3,89
97	140581	3556-96	Anorektalschleimhaut	o. A.	0,46
98	141285	o. A.	Anorektalschleimhaut	o. A.	o. A.
99	141399	o. A.	Vagina (Portio uteri)	o. A.	o. A.
100	141977	6681-96	Labia minora	o. A.	1,12
101	142826	o. A.	Nasenschleimhaut	o. A.	o. A.
102	142981	o. A.	Anorektalschleimhaut	NM	4,50
103	144274	o. A.	Mundschleimhaut	o. A.	o. A.
104	144979	o. A.	Labia minora	SSM	1,20
105	145879	14278-96	Labia minora	NM	6,09
106	146214	118-97	Nasenschleimhaut	o. A.	8,00
107	147250	1517-97	Labia minora	o. A.	4,00
108	147625	o. A.	Vagina	o. A.	2,10
109	148275	o. A.	Nasenschleimhaut	o. A.	o. A.
110	148890	o. A.	Labia minora	o. A.	o. A.
111	149353	o. A.	Konjunktiva bulbi	o. A.	o. A.
112	151633	12812-97	Vagina	o. A.	1,60
113	156956	2120-98	Vagina	o. A.	5,00
114	162176	o. A.	Anorektalschleimhaut	o. A.	o. A.
115	164781	12850-98	Nasenschleimhaut	UCM	4,50
116	165323	13452-98	Anorektalschleimhaut	o. A.	2,80

117	165440	13543-98	Labia minora	SSM	2,20
118	166263	14353-98	Anorektalschleimhaut	o. A.	10,00
119	166277	454-99	Nasenschleimhaut	o. A.	2,20
120	166756	o. A.	inneres Praeputium	SSM	2,16
121	167487	10978-99	Vagina	o. A.	o.A.
122	167487	10979-99	Labia minora	o. A.	In situ
123	167487	10380-99	Labia minora	o. A.	In situ
124	167913	o. A.	Konjunctiva bulbi	o. A.	o. A.
125	63596	2800-99	Labia minora	UCM	8,50
126	168471	4175-99	Anorektalschleimhaut	UCM	11,40
127	171341	7110-99	Konjunctiva bulbi	UCM	2,60
128	172775	9290-99	Konjunctiva bulbi	o. A.	20,00
129	173288	10102-99	Mundschleimhaut	o. A.	7,50
130	173798	o. A.	Labia minora	o. A.	1,00
131	174812	448-00	Mundschleimhaut	o. A.	6,00
132	178799	4969-00	Mundschleimhaut	o. A.	o. A.

2.3. Statistische Verfahren

In dieser Arbeit wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit Schleimhautmelanom in Abhängigkeit folgender Parameter untersucht:

- Geschlecht,
- Lokalisation an Konjunktival-, Mund-/Nasen-, Genital- oder Anorektalschleimhaut,
- Lokalisation an Übergangsschleimhaut oder Schleimhaut,
- Maximale Tumordicke des primären Schleimhautmelanoms,
- Histologischer Bautyp des Schleimhautmelanoms,
- Sicherheitsabstand zwischen letzter Tumorzelle und seitlichem Schnittrand und
- Nachexzision.

Dabei wird der Tod des Patienten an den Folgen des Schleimhautmelanoms als statistisches „Zielereignis“ gewertet. Im einzelnen werden folgende statistische Verfahren verwendet:

- Berechnung der Mittel- und Medianwerte mit Standardabweichung,
- Analyse der Kaplan-Meier-Kurve,
- Analyse des Log-Rank-Tests,
- Analyse der 4 Felder-Kreuztabelle und
- Analyse des Chi-Quadrat-Tests zur Beurteilung der statistischen Signifikanz.

3. Ergebnisse

3.1.1. Altersverteilung

Der Altersdurchschnitt im Gesamtkollektiv (n=129 Patienten) beträgt zum Zeitpunkt der Diagnose 58,0 Jahre, in der histologisch ausgewerteten Gruppe 60,5 Jahre. Der jüngste Patient im Gesamtkollektiv ist 18 Jahre, der älteste 90 Jahre alt bzw. 18 und 88 Jahre in der histologisch ausgewerteten Gruppe (Tab. 3.1.1.a und Tab. 3.1.1.b).

Tab. 3.1.1.a: Das mittlere Alter der Patienten mit Schleimhautmelanom im Gesamtkollektiv (n=129 Patienten)

	Jahre
Mittelwert	58,00
Median	60,00
Minimum	18,00
Maximum	90,00

Tab.3.1.1.b: Das mittlere Alter der Patienten mit Schleimhautmelanom in der histologisch ausgewerteten Patientengruppe (n=61 Patienten)

	Jahre
Mittelwert	60,51
Median	61,34
Minimum	18,00
Maximum	88,00

3.1.2. Geschlechtsverteilung

71,3% der Patienten im Gesamtkollektiv sowie 73,4% der histologisch ausgewerteten Patienten sind Frauen, nur 28,7% im Gesamtkollektiv bzw. 26,6% der histologisch ausgewerteten Patienten sind Männer (Tab. 3.1.2.a und Tab. 3.1.2.b).

Tabelle 3.1.2.a: Geschlechtsverteilung der Patienten mit Schleimhautmelanom im Gesamtkollektiv (n=129 Patienten).

Geschlecht	Häufigkeit	Prozent
weiblich	92	71,32
männlich	37	28,68
insgesamt	129	100,00

Tab. 3.1.2.b: Geschlechtsverteilung der histologisch ausgewerteten Patienten mit Schleimhautmelanom (n=61 Patienten).

Geschlecht	Häufigkeit	Prozent
weiblich	44	73,40
männlich	17	26,60
insgesamt	61	100,00

3.1.3. Lokalisationsverteilung

Die untersuchten Schleimhautmelanome manifestieren sich an folgenden 4 Lokalisationen:

- Konjunktivalschleimhaut,
- Mund-/Nasenschleimhaut,
- Genitalschleimhaut und
- Anorektalschleimhaut.

Im Gesamtkollektiv (Tab. 3.1.3.a) ist die häufigste Lokalisation des Schleimhautmelanoms mit 44,7% im Genitalbereich (n=59), gefolgt von Mund-/Nasen-, Anorektal- und Augenbereich. Die 64 histologisch ausgewerteten Melanome (Tab. 3.1.3.b) zeigen die häufigste Lokalisation mit 48,4% ebenso im Genitalbereich (n=31), gefolgt von Mund-/Nasen-, Anorektal- und Augenbereich (Tab. 3.1.3.b).

Von den 59 genitalen Schleimhautmelanomen des Gesamtkollektivs sind 9 maligne Melanome am männlichen Genitale (6 am inneren Praeputium, 3 an der Glans penis), 50 am weiblichen Genitale (40 an der kleinen Labie, 10 an der Vagina) lokalisiert. Unter den 10 vaginalen Schleimhautmelanomen liegt ein Melanom an der Harnröhre und ein Melanom an der Portio uteri.

Von den 37 Schleimhautmelanomen der Mund-/Nasenschleimhaut sind 12 an der Nasenschleimhaut und 25 Melanome an der Mundschleimhaut lokalisiert, darunter 2 maligne Melanome am Lippenrot.

Die 15 malignen Melanome an der Konjunktivalschleimhaut verteilen sich auf die Conjunctiva bulbi (n=11) und die Konjunktivalschleimhaut der Augenlider (n=4).

Die Lokalisationsverteilung in der histologisch ausgewerteten Gruppe der Schleimhautmelanome ist in Tab. 3.1.3.b aufgeführt.

Tab. 3.1.3.a: Lokalisation der Schleimhautmelanome im Gesamtkollektiv (n=132 Fälle).

Lokalisation	Häufigkeit	Prozent
Konjunktivalschleimhaut	15	11,40
Mund-/Nasenschleimhaut	37	28,00
Genitalschleimhaut	59	44,70
Anorektalschleimhaut	21	15,90
insgesamt	132	100,00

Tab. 3.1.3.b: Lokalisation der Schleimhautmelanome in der histologisch ausgewerteten Gruppe (n=64 Fälle).

Lokalisation	Häufigkeit	Prozent
Konjunktivalschleimhaut	4	6,30
Mund-/Nasenschleimhaut	19	29,70
Genitalschleimhaut	31	48,40
Anorektalschleimhaut	10	15,60
insgesamt	64	100,00

3.1.4. Verteilung der Melanome auf Schleimhaut und Übergangsschleimhaut

Als Übergangsschleimhautmelanome werden die malignen Melanome am Lippenrot, an der kleinen Labie, am inneren Praeputium, an der Glans penis und an der anorektalen Übergangsschleimhaut bezeichnet. Die malignen Melanome der übrigen untersuchten Lokalisationen sind echte Schleimhautmelanome: Konjunktivalschleimhaut an Bulbus und Augenlidern, Mundschleimhaut, Nasenschleimhaut und Vagina.

Tab. 3.1.4.a: Lokalisation der Melanome an Schleimhaut und Übergangsschleimhaut im Gesamtkollektiv (n=132 Fälle).

Lokalisation	Häufigkeit	Prozent
Schleimhaut	60	45,50
Übergangsschleimhaut	72	54,50
insgesamt	132	100,00

Tab. 3.1.4.b: Lokalisation der histologisch ausgewerteten Melanome an Schleimhaut und Übergangsschleimhaut (n=64 Fälle).

Lokalisation	Häufigkeit	Prozent
Schleimhaut	26	40,60
Übergangsschleimhaut	38	59,40
insgesamt	64	100,00

3.1.5. Häufigkeit und Dauer bis zum Lokalrezidiv

Bei insgesamt 20 der dokumentierten 132 Schleimhautmelanome (15,2%) bzw. histologisch nachuntersuchten 64 Schleimhautmelanome (31,2%) kam es zu einem Lokalrezidiv (Tab. 3.1.5.a und Tab. 3.1.5.b). 50% der Lokalrezidive traten an der Mund-/Nasenschleimhaut auf, gefolgt von Genitalschleimhaut, Anorektal- und Konjunktivalschleimhaut (Tab. 3.1.5.c). 80% der Lokalrezidive traten beim histologischen Subtyp eines SSM auf, 15% beim NM und 5% bei UCM (unklassifizierbares Melanom) (Tab. 3.1.5.d). Etwas mehr als die Hälfte der Lokalrezidive (55%) manifestierten sich im ersten Jahr nach Erstdiagnose des Schleimhautmelanoms, nach 2 Jahren waren 85% aller Lokalrezidive manifest (Tab. 3.1.5.e). Der Mittelwertzeitraum bis zum Lokalrezidiv beträgt 19 Monate, der Median lag bei 11,5 Monaten (Tab. 3.1.5.f). 85% der rezidierten Schleimhautmelanome hatten eine Tumordicke von >1mm, nur 15% hatten eine Tumordicke \leq 1mm (Tab. 3.1.5.g). Beim low- risk malignen Melanom mit Eindringtiefe unter 1mm wurden 3 Lokalrezidive bei Patienten mit einer Tumordicke von 0,15 mm, 0,17 mm und 0,85 mm gesehen. Der Mittelwert der Tumordicke bei rezidierten Schleimhautmelanomen betrug 4,19 mm, der Median lag bei 3,95 mm (Tab. 3.1.5.h). 80% der rezidierten Schleimhautmelanome hatten einen Sicherheitsabstand von weniger als 5mm (Tab. 3.1.5.i). Der Mittelwert des Sicherheitsabstands bei rezidierten Schleimhautmelanomen betrug 1,94 mm, der Median lag bei 0,00 mm (Tab. 3.1.5.j).

Tab. 3.1.5.a: Anzahl der Schleimhautmelanome mit Lokalrezidiv im Gesamtkollektiv (n=132 Fälle)

Rezidiv	Häufigkeit	Prozent
ja	20	15,20
nein	112	84,80
insgesamt	132	100,00

Tab. 3.1.5.b: Anzahl der Melanome mit Lokalrezidiv der histologisch untersuchten Melanome (n=64 Fälle)

Rezidiv	Häufigkeit	Prozent
Ja	20	31,20
Nein	44	68,80
insgesamt	64	100,00

Tab. 3.1.5.c: Rezidivrate in den 4 Lokalisationsgruppen

Lokalisation	Häufigkeit	Prozent
Konjunktivschleimhaut	1	5,00
Mund-/Nasenschleimhaut	10	50,00
Genitalschleimhaut	6	30,00
Anorektalschleimhaut	3	15,00
insgesamt	20	100,00

Tab.3.1.5.d: Rezidivrate bei den histologischen Subtypen

MM-Typ	Häufigkeit	Prozent
SSM	16	80,00
NM	3	15,00
UCM	1	5,00
insgesamt	20	100,00

Tab. 3.1.5.e: Zeitabstand bis zum Lokalrezidiv

Zeit im Monaten	Häufigkeit	Prozent
3	2	10,00
5	1	5,00
7	1	5,00
8	3	15,00
9	1	5,00
10	1	5,00
11	1	5,00
12	1	5,00
13	1	5,00
15	1	5,00
16	1	5,00
17	1	5,00
19	1	5,00
23	1	5,00
36	1	5,00
58	1	5,00
100	1	5,00
insgesamt	20	100,00

Tab.3.1.5.f: Mittelwertzeitraum bis zum Lokalrezidiv

	Zeit in Monaten
Mittelwert	19,05
Median	11,50
Minimum	3
Maximum	97

Tab. 3.1.5.g: Rezidivrate in Abhängigkeit zur Tumordicke

Tumordicke in mm	Häufigkeit	Prozent
≤ 1 mm	3	15
>1 mm	17	85
insgesamt	20	100,00

Tab. 3.1.5.h. Mittelwert der Tumordicke der rezidierten Schleimhautmelanome

	Tumordicke in mm
Mittelwert	4,187
Median	3,95
Minimum	0,56
Maximum	14,00

Tab. 3.1.5.i: Rezidivrate in Abhängigkeit zum seitlichen Sicherheitsabstand

Sicherheitsabstand in mm	Häufigkeit	Prozent
≤ 5 mm	16	80,00
> 5 mm	4	20,00
insgesamt	20	100,00

Tab. 3.1.5.j: Mittelwert des Sicherheitsabstands der rezidierten Schleimhautmelanome

	Sicherheitsabstand in mm
Mittelwert	1,939
Median	0,000
Minimum	0,000
Maximum	10,600

3.1.6. Überlebenszeit nach Diagnose des Schleimhautmelanoms

Im Gesamtkollektiv der zwischen 1969 und 2000 dokumentierten und in August 2003 ausgewerteten Patienten mit Schleimhautmelanom betrug die mittlere Überlebenszeit 29,93 Monate, der Median lag bei 20,5 Monaten. In der histologisch ausgewerteten Gruppe betrug die mittlere Überlebenszeit 33,50 Monate, der Median lag bei 23,50 Monaten.

Im Gesamtkollektiv der zwischen 1969 und 2000 dokumentierten 129 Patienten mit Schleimhautmelanom waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im August 2003 70 Patienten (54,3%) an den Folgen des Tumors verstorben (Tab. 3.1.6.a), unter den Patienten mit histologisch ausgewerteten Schleimhautmelanomen waren es 32 von 61, d.h. 52,5% der Patienten waren verstorben (Tab. 3.1.6.b).

Tab. 3.1.6.a: Anzahl der Überlebenden und Verstorbenen im Gesamtkollektiv (n=129 Patienten) der Schleimhautmelanome

	Häufigkeit	Prozent
lebend	59	45,74
verstorben	70	54,26
insgesamt	129	100,00

Tab. 3.1.6.b: Anzahl der Überlebenden und Verstorbenen im histologisch ausgewerteten Kollektiv (n=64 Fälle) der Schleimhautmelanome

	Häufigkeit	Prozent
lebend	29	47,54
verstorben	32	52,46
insgesamt	61	100,00

Tab.3.1.6.c: Überlebenszeit der Patienten mit Schleimhautmelanom in Monaten (n=129 Patienten)

	Überleben in Monaten
lebend	
Mittelwerte	45,39
Median	29,50
Maximum	285
verstorben	
Mittelwerte	29,93
Median	20,50
Maximum	118

Tab. 3.1.6.d: Überlebenszeit der Patienten mit histologisch ausgewerteten Schleimhautmelanomen (n=64 Fälle) in Monaten

	Überleben in Monaten
lebend	
Mittelwerte	58,37
Median	38,00
Maximum	285
verstorben	
Mittelwerte	33,50
Median	23,50
Maximum	101

3.2. Histologie

Die 129 Patienten mit Schleimhautmelanom, welche in den Jahren 1969 bis 2000 dokumentiert wurden, wiesen insgesamt 132 Schleimhautmelanome auf. Davon standen 64 Schleimhautmelanome als histologische Original-Präparate zur Verfügung, die in der vorliegenden Arbeit weiter ausgewertet werden konnten.

3.2.1. Tumordicke der Schleimhautmelanome

Im Gesamtkollektiv der 132 dokumentierten Schleimhautmelanome war in nur 98 Fällen die maximale vertikale Tumordicke (Tumordicke nach Breslow) bekannt (fehlende Angabe: 25,9%). Unter den 98 ausgemessenen Schleimhautmelanomen wiesen 17 Fälle (17,4%) eine Tumordicke von ≤ 1 mm, die übrigen 81 Fälle (82,6%) eine Tumordicke von >1 mm auf (Tab. 3.2.1.a). Von den in der Fachklinik Hornheide histologisch untersuchten 64 Schleimhautmelanomen wiesen 15,6% eine maximale vertikale Tumordicke von

≤1mm, 84,4% eine Tumordicke von >1mm auf (Tab. 3.2.1.b). Der Mittelwert betrug 4,13 mm.

Tab. 3.2.1.a: Tumordicke der Schleimhautmelanome im Gesamtkollektiv (n=132 Fälle)

Tumordicke	Häufigkeit	Prozent
fehlende Angaben	34	25,90
≤ 1 mm	17/98	17,35
> 1 mm	81/98	82,65
insgesamt	98	100,00

Tab. 3.2.1.b: Tumordicke der histologisch ausgewerteten Schleimhautmelanome (n=64 Fälle).

Tumordicke	Häufigkeit	Prozent
=1mm	10	15,60
>1mm	54	84,40
insgesamt	64	100,00

3.2. 2.Histologische Subtypen des Schleimhautmelanoms

Im Gesamtkollektiv der 132 dokumentierten Schleimhautmelanome war in nur 44 Fällen der histologische Subtyp bekannt (fehlende Angabe: 70%). Unter den 44 klassifizierten Schleimhautmelanomen wiesen 19 Fälle (43,2%) den SSM-Typ auf, gefolgt von 27,3 % NM, 25% UCM und 4,5% LMM (Tab. 3.2.2.a). Von den histologisch untersuchten 64 Schleimhautmelanomen wiesen 71,9% den SSM-Typ, 12,5% den NM-Typ, 9,4% den UCM-Typ und 6,2% den LMM-Typ auf (Tab. 3.2.2.b).

Tab. 3.2.2.a: Histologische Subtypen des Schleimhautmelanoms im Gesamtkollektiv (n=132 Fälle)

MM-Subtyp	Häufigkeit	Prozent
fehlende Angaben	88/132	70,00
SSM	19/44	3,18
NM	12/44	27,27
UCM	11/44	25,00
LMM	2	4,55
insgesamt	44	100,00

Tab. 3.2.2.b: Histologische Subtypen der histologisch ausgewerteten Schleimhautmelanome (n=64 Fälle).

MM-Subtyp	Häufigkeit	Prozent
SSM	46	71,90
NM	8	12,50
UCM	6	9,40
LMM	4	6,20
insgesamt	64	100,00

3.2.3. Sicherheitsabstand

Die Auswertung der Krankenunterlagen ergab, dass nur 18 der 64 Patienten mit Schleimhautmelanomen einer Nachexzision zur Herstellung eines größeren Sicherheitsabstands unterzogen worden waren, 46 der 64 Patienten (71,9%) blieben ohne Nachexzision (Tab. 3.2.3.a).

Zur Beurteilung des Sicherheitsabstands (SA) als kürzeste Entfernung einer Tumorzelle von den seitlichen Resektionsrändern (SA1) wurden zunächst die

Originalpräparate ausgemessen (Tab. 3.2.3.b). Die Meßwerte der kleinsten Sicherheitsabstände bei der Nachexzision der Schleimhautmelanome (SA2) sind in Tab. 3.2.3.c. wiedergegeben.

Aus der Summation von SA1 und SA2 errechnet sich der in Tab. 3.2.3.d. angegebene endgültige Sicherheitsabstand (SA3) für alle 64 histologisch untersuchten Schleimhautmelanome.

Tab. 3.2.3.a: Nachexzision ja/nein

Nachexzision	Häufigkeit	Prozent
ja	18	28,10
nein	46	71,90
insgesamt	64	100,00

Tab. 3.2.3.b: Kleinster Sicherheitsabstand (SA) bei der ersten Exzision (n=64) des primären Schleimhautmelanoms (SA1)

Nr.	Pat. Nr.	Histo. Nr.	Lokalisation	TD in mm	MM-Typ	SA1 in mm
1	5268	00254-71	Nasenschleimhaut	3,71	SSM	0,000
2	7831	00898-72	Conjunctiva	1,74	SSM	0,000
3	20640	03337-73	Mundschleimhaut	6,76	UCM	0,000
4	20677	03494-73	inneres Praeputium	4,09	SSM	0,000
5	21744	01757-74	Conjunctiva	1,16	SSM	0,758
6	28743	04734-77	Mundschleimhaut	1,40	SSM	0,000
7	40291	05228-77	Nasenschleimhaut	5,00	SSM	0,000
8	41103	02134-79	Anorektalschleimhaut	2,57	SSM	0,000
9	45677	05334-79	Anorektalschleimhaut	5,18	NM	5,600
10	46188	00215-80	Labia minora	0,36	UCM	0,000
11	50220	04697-80	Labia minora	4,00	NM	0,000

12	52864	02900-81	Labia minora	9,00	NM	3,600
13	53389	03552-81	Anorektalschleimhaut	5,00	SSM	0,000
14	58600	06215-82	Anorektalschleimhaut	1,44	UCM	0,000
15	63458	06537-83	Labia minora	4,15	SSM	0,000
16	64693	00050-84	Mundschleimhaut	5,24	NM	2,923
17	64804	08575-83	Conjunctiva bulbi	1,53	UCM	0,000
18	66386	03495-84	Vagina	9,00	NM	6,557
19	75912	02741-86	Mundschleimhaut	3,71	SSM	5,506
20	76022	03257-86	Mundschleimhaut	4,00	SSM	1,422
21	78733	08400-86	inneres Praeputium	5,51	SSM	13,000
22	81772	01532-87	Labia minora	8,00	SSM	4,100
23	81893	01242-87	Mundschleimhaut	1,32	NM	0,000
24	83863	05587-87	Nasenschleimhaut	4,00	UCM	0,000
25	85385	07997-87	Labia minora	2,15	SSM	0,000
26	88671	01917-88	Mundschleimhaut	3,50	SMM	0,000
27	91390	07537-88	Labia minora	0,56	SSM	3,000
28	94918	02419-89	Mundschleimhaut	3,90	SSM	0,000
29	94955	02760-89	inneres Praeputium	0,39	SSM	0,924
30	97343	6690-89	Conjunctiva bulbi	1,67	SSM	0,000
31	99354	10250-89	Mundschleimhaut	4,00	SSM	0,000
32	101307	01434-90	Labia minora	0,83	SSM	0,000
34	101484	01729-90	Labia minora	1,25	SSM	0,000
34	101484	01730-90	Anorektalschleimhaut	0,64	SSM	2,291
35	108419	2829-91	Anorektalschleimhaut	15,00	UCM	0,000
36	108550	03200-91	Mundschleimhaut	8,00	SSM	0,000
37	116849	6965-92	Labia minora	6,59	SSM	0,395
38	118395	08282-92	Labia minora	1,26	SSM	3,081
39	122502	5833-93	Vagina	14,00	NM	0,000

40	124011	08714-93	Mundschleimhaut	2,60	SSM	0,000
41	129414	06271-94	Labia minora	1,00	SSM	0,000
42	131015	09565-94	innneres Praeputium	1,80	SSM	0,605
43	133614	02688-95	Anorektalschleimhaut	1,18	SSM	5,600
44	133748	3232-95	Labia minora	2,24	SSM	0,000
45	136803	8822-95	Mundschleimhaut	2,80	SSM	0,000
46	137449	13983-99	Labia minora	0,99	SSM	1,374
47	137742	12210-95	Labia minora	4,25	SSM	3,207
48	140581	3556-96	Anorektalschleimhaut	0,46	SSM	0,000
49	141977	6681-96	Labia minora	1,12	SSM	0,000
50	145879	14278-96	Labia minora	6,09	NM	0,847
51	146214	00118-97	Nasenschleimhaut	8,00	SSM	0,000
52	147250	1517-97	Labia minora	4,00	SSM	0,000
53	151633	12812-97	Vagina	1,60	SSM	0,000
54	156956	02120-98	Vagina	5,50	SSM	0,000
55	164781	12850-98	Nasenschleimhaut	4,50	SSM	0,220
56	165323	13452-98	Anorektalschleimhaut	2,80	SSM	0,000
57	165440	13543-98	Anorektalschleimhaut	2,20	SSM	1,106
58	166263	14353-98	Labia minora	10,00	NM	0,000
59	167487	10380-99	Labia minora	in situ	LMM	0,000
60	167487	10978-99	Vagina	in situ	LMM	0,000
61	167487	10979-99	Labia minora	in situ	LMM	0,000
62	168471	04175-99	Anorektalschleimhaut	11,40	SSM	0,000
63	173288	10102-99	Mundschleimhaut	7,50	SSM	1,548
64	174812	00448-00	Mundschleimhaut	6,00	SSM	2,786

Tab. 3.2.3.c: Kleinster Sicherheitsabstand bei der Nachexzision (n=18 Fälle) des Schleimhautmelanoms (SA2).

Nr.	Pat. Nr.	Histo. Nr.	Lokalisation	TD in mm	MM-Typ	SA2 in mm
1	46188	00215-80	Labia minora	0,36	UCM	4,400
2	50220	04697-80	Labia minora	4,00	NM	22,000
3	63458	06537-83	Labia minora	4,15	SSM	4,000
4	64693	00050-84	Mundschleimhaut	5,24	NM	5,500
5	81893	01242-87	Mundschleimhaut	1,32	NM	10,600
6	85385	07997-87	Labia minora	2,15	SSM	11,300
7	88671	01917-88	Mundschleimhaut	3,50	SSM	5,600
8	94955	02760-89	inneres Praeputium	0,39	SSM	0,000
9	97343	06690-89	Konjunktiva bulbi	1,60	SSM	5,600
10	101307	01434-90	Labia minora	0,83	SSM	0,000
11	101484	01730-90	Labia minora	0,64	SSM	8,000
12	118395	08282-92	Labia minora	1,26	SSM	11,20
13	129414	06271-94	Labia minora	1,00	SSM	6,000
14	133614	02688-95	Anorektalschleimhaut	1,18	SSM	11,50
15	133748	03232-95	Labia minora	2,24	SSM	4,100
16	145879	14278-96	Labia minora	6,09	NM	18,500
17	165323	13452-98	Anorektalschleimhaut	2,80	SSM	0,600
18	165440	13543-98	Labia minora	2,20	SSM	9,700

Tab. 3.2.3.d: Endgültiger Sicherheitsabstand (SA3) der Schleimhautmelanome
(n=64 Fälle)

Nr.	Pat. Nr.	Histo. Nr.	Lokalisation	TD in mm	MM-Typ	SA3 in mm
1	5268	00254-71	Nasenschleimhaut	3,71	SSM	0,000
2	7831	00898-72	Konjunktiva	1,74	SSM	0,000
3	20640	03337-73	Mundschleimhaut	6,76	UCM	0,000
4	20677	03494-73	inneres Praeputium	4,09	SSM	0,000
5	21744	01757-74	Konjunktiva	1,16	SSM	0,758
6	28743	04734-77	Mundschleimhaut	1,40	SSM	0,000
7	40291	05228-77	Nasenschleimhaut	5,00	SSM	0,000
8	41103	02134-79	Anorektalschleimhaut	2,57	SSM	0,000
9	45677	05334-79	Anorektalschleimhaut	5,18	NM	5,600
10	46188	00215-80	Labia minora	0,36	UCM	4,400
11	50220	04697-80	Labia minora	4,00	NM	22,000
12	52864	02900-81	Labia minora	9,00	NM	3,600
13	53389	03552-81	Anorektalschleimhaut	5,00	SSM	0,000
14	58600	06215-82	Anorektalschleimhaut	1,44	UCM	0,000
15	63458	06537-83	Labia minora	4,15	SSM	4,000
16	64693	00050-84	Mundschleimhaut	5,24	NM	2,923
17	64804	08575-83	Conjunctiva bulbi	1,53	UCM	0,000
18	66386	03495-84	Vagina	9,00	NM	6,557
19	75912	02741-86	Mundschleimhaut	3,71	SSM	5,506
20	76022	03257-86	Mundschleimhaut	4,00	SSM	1,422
21	78733	08400-86	inneres Praeputium	5,51	SSM	13,000
22	81772	01532-87	Labia minora	8,00	SSM	4,100
23	81893	01242-87	Mundschleimhaut	1,32	NM	10,600
24	83863	05587-87	Nasenschleimhaut	4,00	UCM	0,000
25	85385	07997-87	Labia minora	2,15	SSM	11,300

26	88671	01917-88	Mundschleimhaut	3,50	SMM	5,600
27	91390	07537-88	Labia minora	0,56	SSM	3,000
28	94918	02419-89	Mundschleimhaut	3,90	SSM	0,000
29	94955	02760-89	inneres Praeputium	0,39	SSM	10,924
30	97343	6690-89	Conjunctiva bulbi	1,67	SSM	5,600
31	99354	10250-89	Mundschleimhaut	4,00	SSM	0,000
32	101307	01434-90	Labia minora	0,83	SSM	0,000
34	101484	01729-90	Labia minora	1,25	SSM	0,000
34	101484	01730-90	Anorektalschleimhaut	0,64	SSM	10,291
35	108419	02829-91	Anorektalschleimhaut	15,00	UCM	0,000
36	108550	03200-91	Mundschleimhaut	8,00	SSM	0,000
37	116849	6965-92	Labia minora	6,59	SSM	0,395
38	118395	08282-92	Labia minora	1,26	SSM	14,281
39	122502	05833-93	Vagina	14,00	NM	0,000
40	124011	08714-93	Mundschleimhaut	2,60	SSM	0,000
41	129414	06271-94	Labia minora	1,00	SSM	6,000
42	131015	09565-94	inneres Praeputium	1,80	SSM	0,605
43	133614	02688-95	Anorektalschleimhaut	1,18	SSM	17,100
44	133748	03232-95	Labia minora	2,24	SSM	4,100
45	136803	08822-95	Mundschleimhaut	2,80	SSM	0,000
46	137449	13983-99	Labia minora	0,99	SSM	1,374
47	137742	12210-95	Labia minora	4,25	SSM	3,207
48	140581	03556-96	Anorektalschleimhaut	0,46	SSM	0,000
49	141977	06681-96	Labia minora	1,12	SSM	0,000
50	145879	14278-96	Labia minora	6,09	NM	19,349
51	146214	00118-97	Nasenschleimhaut	8,00	SSM	0,000
52	147250	01517-97	Labia minora	4,00	SSM	0,000
53	151633	12812-97	Vagina	1,60	SSM	0,000

54	156956	02120-98	Vagina	5,50	SSM	0,500
55	164781	12850-98	Nasenschleimhaut	4,50	SSM	0,220
56	165323	13452-98	Anorektalschleimhaut	2,80	SSM	6,000
57	165440	13543-98	Anorektalschleimhaut	2,20	SSM	10,806
58	166263	14353-98	Labia minora	10,00	NM	0,000
59	167487	10380-99	Labia minora	in situ	LMM	0,000
60	167487	10978-99	Vagina	in situ	LMM	0,000
61	167487	10979-99	Labia minora	in situ	LMM	0,000
62	168471	04175-99	Anorektalschleimhaut	11,40	SSM	0,000
63	173288	10102-99	Mundschleimhaut	7,50	SSM	1,548
64	174812	00448-00	Mundschleimhaut	6,00	SSM	2,786

Die Auswertung des endgültigen Sicherheitsabstands (SA3) der 64 Schleimhautmelanome zeigt, daß bei der Mehrzahl der Sicherheitsabstand kleiner als 5 mm war (73,4%), bei 17 der 64 Melanome (26,6%) lag der Sicherheitsabstand über 5 mm (Tab. 3.2.3.e).

Tab. 3.2.3.e: Endgültiger Sicherheitsabstand (SA3) der Schleimhautmelanome (n=64 Fälle)

Sicherheitsabstand	Häufigkeit	Prozent
≤ 5 mm	47	73,40
> 5 mm	17	26,60
insgesamt	64	100,00

3.3. Statistische Analysen

3.3.1. Überlebensanalyse der Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht

Überlebenszeit (in Monaten) in Abhängigkeit vom Geschlecht im Gesamtkollektiv (n=132)

Tab. 3.3.1.a: Faktor „männliches Geschlecht“

	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	55	8	40
Median	37	10	17

Tab. 3.3.1.b: Faktor „weibliches Geschlecht“

	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	88	14	60
Median	42	10	17

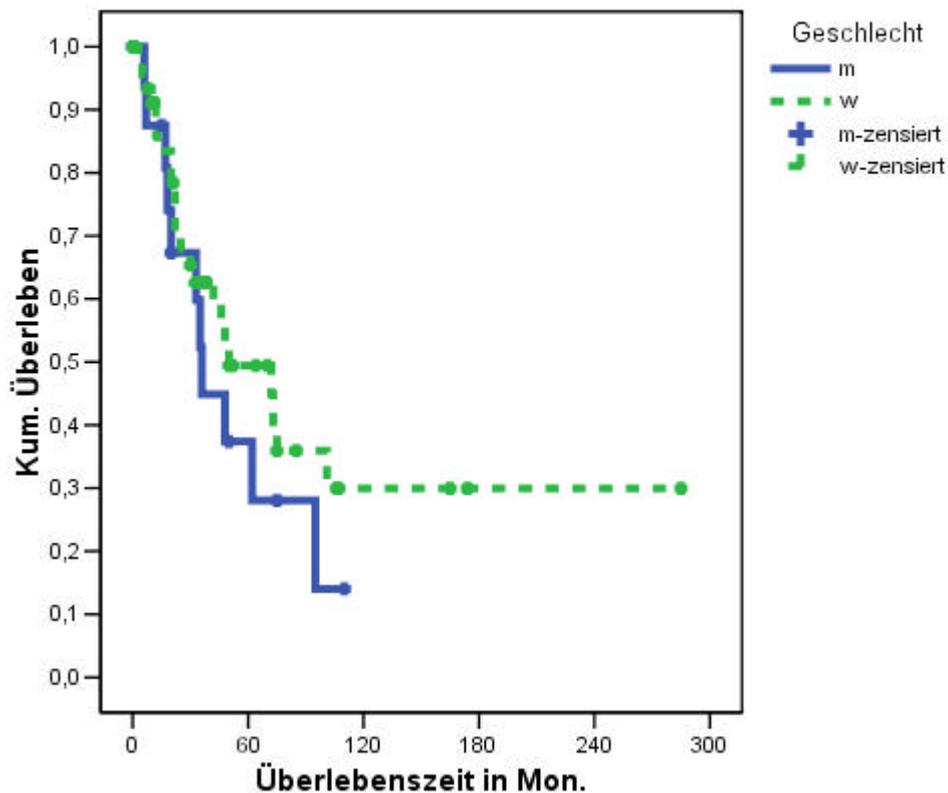
Tab. 3.3.1.c: Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Geschlecht

Geschlecht	Total	Anzahl Ereignisse	Zensierte	Prozent Zensierte
männlich	37	19	18	48,65
weiblich	95	51	44	46,32
insgesamt	132	70	62	46,88

Tab. 3.3.1.d: Log Rank-Test für das Geschlecht

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	0,02	1	0,8911

Tab. 3.3.1.e: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenszeit (in Monaten) in Abhängigkeit vom Geschlecht



Bei männlichen Patienten beträgt die mittlere Überlebenszeit 55 Monate, der Median liegt bei 37 Monaten. Bei weiblichen Patienten beträgt die mittlere Überlebenszeit 88 Monate, der Median 42 Monate (Tab. 3.3.1.a und Tab. 3.3.1.b).

Der Unterschied zwischen diesen Mittelwerten kann statistisch jedoch nicht gesichert werden ($p > 0,05$) (Tab. 3.3.1d und Tab. 3.3.1.e).

Ohne Berücksichtigung der Tumordicke, des Sicherheitsabstands und des histologischen Subtyps gibt es keinen signifikanten Unterschied des Überlebens zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht.

3.3.2. Überlebensanalyse der Patienten in Abhängigkeit von der Tumordicke

Überlebenszeit (in Monaten) in Abhängigkeit von der Tumordicke.

Tab. 3.3.2.a: Faktor „TD \leq 1 mm“

	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	110	37	38
Median	30		

Tab. 3.3.2.b: Faktor „TD $>$ 1 mm“

	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	92	18	57
Median	48	8	31

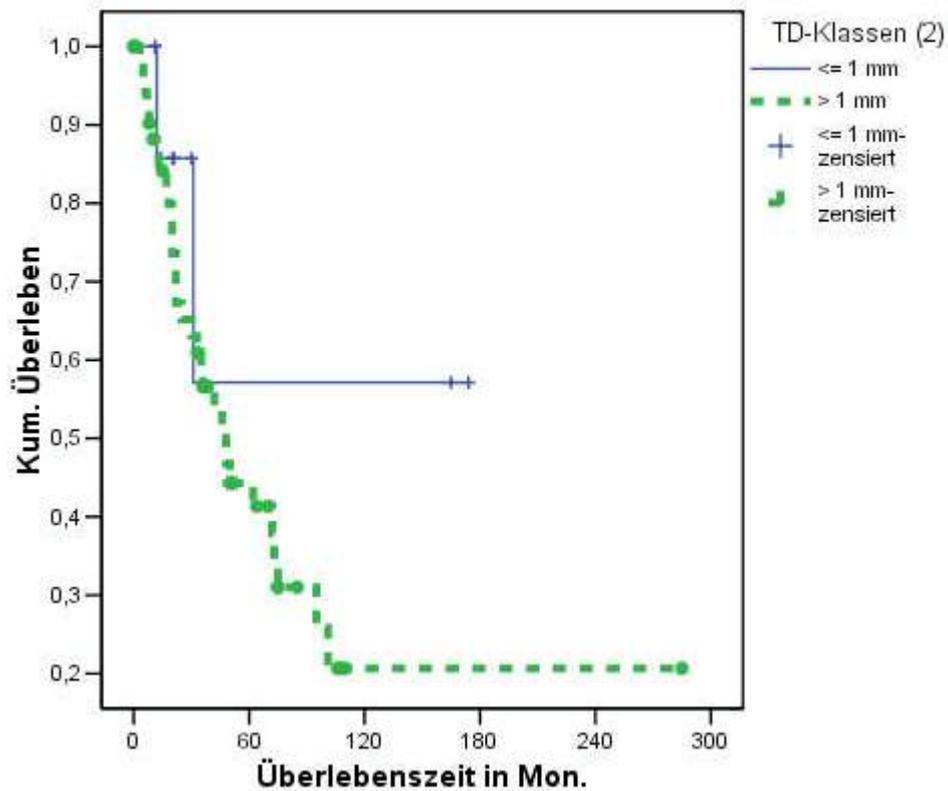
Tab. 3.3.2.c: Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der Tumordicke

Tumordicke	Total	Anzahl Ereignisse	Zensierte	Prozent Zensierte
\leq 1mm	10	2	8	80,00
$>$ 1mm	54	32	22	40,74
insgesamt	64	34	30	46,88

Tab. 3.3.2.d: Log Rank-Test für Tumordicke

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	1,63	1	0,2016

Tab. 3.3.2.e: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenszeit (in Monaten) in Abhängigkeit von der Tumordicke



Bei Patienten mit einer Tumordicke bis zu 1mm beträgt die mittlere Überlebenszeit 110 Monate, der Median liegt bei 30 Monaten. Bei einer Tumordicke >1 mm beträgt die mittlere Überlebenszeit 92 Monate, der Median 48 Monate (Tab. 3.3.2 a und Tab. 3.3.2.b).

Die Analyse zeigt, daß Patienten mit einer Tumordicke >1 mm tendentiell früher sterben als Patienten mit sog. Low-risk Melanom bei Eindringtiefe ≤1 mm. Allerdings konnte der Unterschied zwischen beiden Mittelwerten statistisch nicht gesichert werden ($p > 0,05$) (Tab. 3.3.2.d und Tab. 3.3.2.e).

3.3.3. Überlebensanalyse der Patienten in Abhängigkeit von der Nachexzision (n=64 Fälle)

Überlebenszeit (in Monaten) in Abhängigkeit von der Nachexzision.

Tab. 3.3.3.a: Faktor „Nachexzision“

	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	89	20	129
Median	46	12	69

Tab. 3.3.3.b: Faktor „ohne Nachexzision“

	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	90	19	52
Median	50	13	24

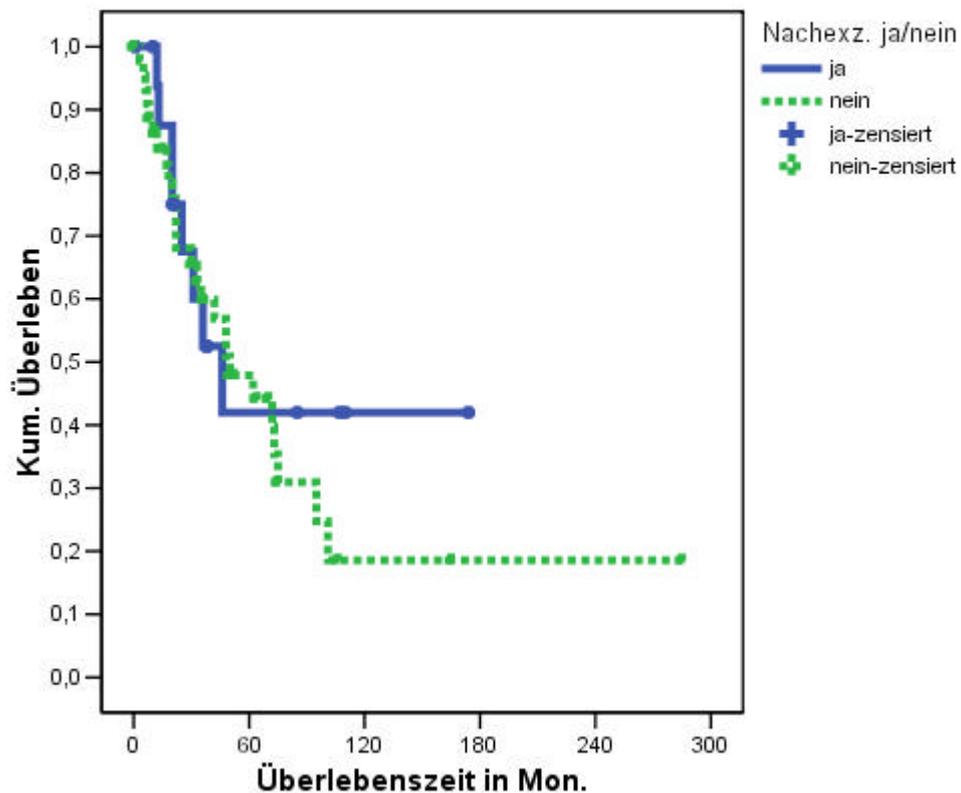
Tab. 3.3.3.c: Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der Nachexzision

	Total	Anzahl Ereignisse	Zensierte	Prozent Zensierte
Nachexzision	18	8	10	55,56
ohne Nachexzision	46	26	20	43,48
insgesamt	64	34	30	46,88

Tab. 3.3.3.d: Log Rank-Test für die Nachexzision

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	0,36	1	0,5479

Tab. 3.3.3.e: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenszeit (in Monaten) in Abhängigkeit von der Nachexzision



Patienten, die eine Nachexzision zur Herstellung eines Sicherheitsabstands erhielten, weisen eine mittlere Überlebenszeit von 89 Monaten bei einem Median von 46 Monaten auf. Bei Patienten ohne Nachexzision beträgt die mittlere Überlebenszeit 90 Monate, der Median 50 Monate (Tab.3.3.3.a und Tab.3.3.3.b).

Tendenziell profitieren die Patienten von der Nachexzision, statistisch ist dies aber nicht gesichert ($p > 0,05$) (Tab. 3.3.3.d und Tab. 3.3.3.e).

3.3.4. Überlebensanalyse der Patienten in Abhängigkeit von der Lokalisation des Melanoms an Übergangsschleimhaut oder echter Schleimhaut.

Tab.3.3.4.a: Kreuztabelle

Lokalisation		lebend	verstorben
Schleimhaut	Anzahl	29	31
	% von Übergangsschleimhaut	48,30%	51,70%
	% von Überlebenden	46,80%	44,30%
Übergangsschleimhaut	Anzahl	33	39
	% von Übergangsschleimhaut	45,80%	54,20%
	% von Überlebenden	53,2%	55,70%
insgesamt	Anzahl	62	70
	% von Übergangsschleimhaut	46,97%	53,03%
	% von Überlebenden	100,00%	100,00%

Die Analyse der Kreuztabelle zeigt, dass in dem untersuchten Gesamtkollektiv – in dem der Anteil der Melanome an der Übergangsschleimhaut (54,5%) höher war als an der Schleimhaut (45,5%) – der Anteil der verstorbenen Patienten mit malignem Melanom an der Übergangsschleimhaut (55,7%) höher ist als in der Gruppe der echten Schleimhautmelanome (44,3%).

Überlebenszeit (in Monaten) in Abhängigkeit von der Lokalisation des Melanoms an Übergangsschleimhaut oder echter Schleimhaut.

Tab. 3.3.4.b: Faktor „Schleimhaut“

	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	102	26	52
Median	62	24	15

Tab. 3.3.4.c: Faktor „Übergangsschleimhaut“

	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	74	13	48
Median	48	9	31

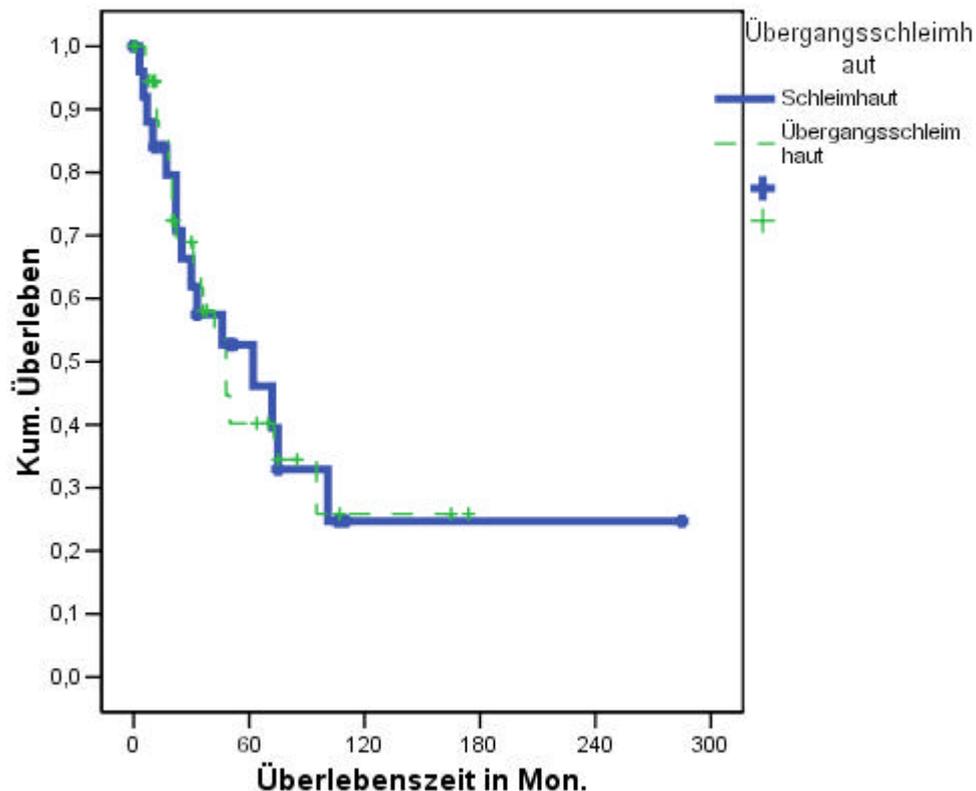
Tab. 3.3.4.d: Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der Übergangsschleimhaut

Lokalisation	Total	Anzahl Ereignisse	Zensierte	Prozent Zensierte
Schleimhaut	26	15	11	42,31
Übergangsschleimhaut	38	19	19	50,00
insgesamt	64	34	30	46,88

Tab.3.3.4.e: Log Rank-Test für Lokalisationsübergangsschleimhaut

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	0,00	1	0,9899

Tab. 3.3.4.f: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenszeit (in Monaten) in Abhängigkeit von der Lokalisation des Schleimhautmelanoms an Übergangsschleimhaut oder echter Schleimhaut



In der Gruppe der Patienten mit malignem Melanom an der echten Schleimhaut beträgt die mittlere Überlebenszeit 102 Monate, der Median 62 Monate. Bei malignem Melanom an der Übergangsschleimhaut beträgt die mittlere Überlebenszeit der Patienten 74 Monate, der Median 48 Monate (Tab. 3.3.4.b und Tab. 3.3.4.c).

Insgesamt zeigt sich kein Unterschied des Überlebens zwischen Patienten mit malignen Melanomen an der echten Schleimhaut und Patienten mit malignen Melanomen an der Übergangsschleimhaut. Der Unterschied in den Mittelwerten konnte statistisch nicht gesichert werden ($p > 0,05$) (Tab. 3.3.4. e und Tab. 3.3.4.f).

3.3.5. Überlebensanalyse der Patienten in Abhängigkeit von den 4 Lokalisationsgruppen

Überlebenszeit (in Monaten) in Abhängigkeit von den 4 Lokalisationsgruppen

Tab. 3.3.5.a: Faktor „Genitalschleimhaut“

	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	89	16	58
Median	50	18	14

Tab. 3.3.5.b: Faktor „Mund-/Nasenschleimhaut“

	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	97	27	44
Median	36	21	0

Tab. 3.3.5.c: Faktor „Anorektalschleimhaut“

	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	47	13	22
Median	20	13	0

Tab 3.3.5.d: Faktor „Konjunktivalschleimhaut“

	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	83	21	41
Median	101	0	

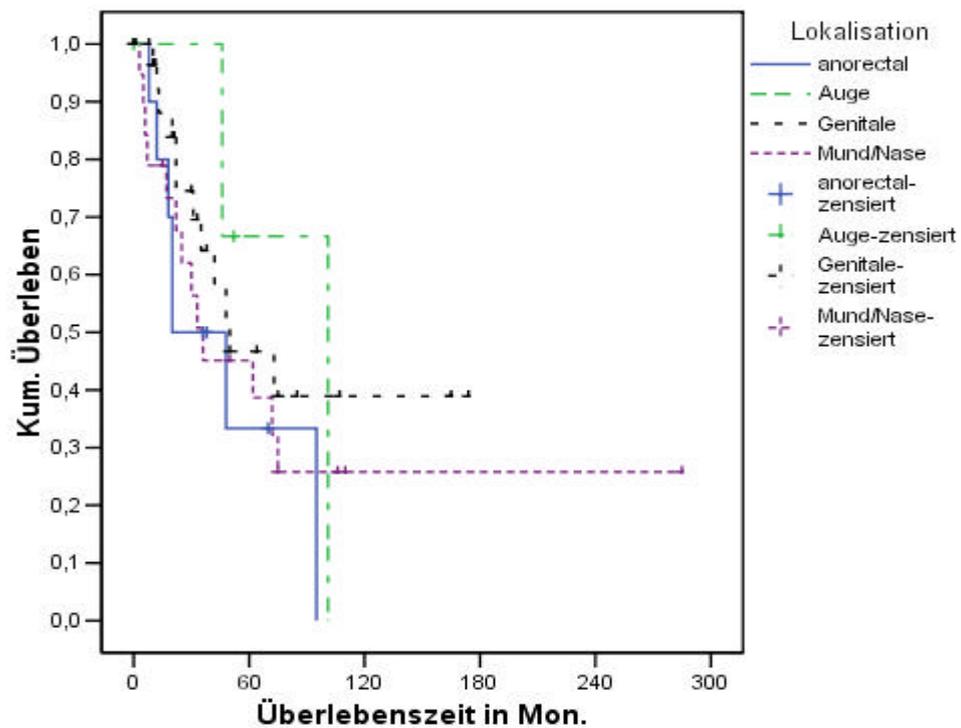
Tab. 3.3.5.e: Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit von den 4 Lokalisationsgruppen

Lokalisation	Total	Anzahl Ereignisse	Zensierte	Prozent Zensierte
Genitalschleimhaut	31	12	19	61,29%
Mund/Naseschleimhaut	19	13	6	31,58%
Anorektalschleimhaut	10	7	3	30,00%
Konjunktival-Schleimhaut	4	2	2	50,00%
insgesamt	64	34	30	46,88%

Tab. 3.3.5.f: Log Rank-Test für 4 Lokalisationsgruppe

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	2,33	3	0,5067

Tab. 3.3.5.g. Kaplan-Meier der 4 Lokalisationgruppen



Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit malignem Melanom an der Konjunktivalschleimhaut liegt bei 83 Monaten, gefolgt von Lokalisationen an Genitalschleimhaut (89 Monate), Mund/Nasenschleimhaut (97 Monate) und Anorektalschleimhaut (47 Monate).

In der Gruppe der histologisch ausgewerteten Schleimhautmelanome (n=64 Fälle) sind im Untersuchungszeitraum von 1969 bis 2003 bei Lokalisation anorektal 7 der 10 Patienten (70%) verstorben, ihre durchschnittliche Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt 20 Monate, bei Lokalisation oronasal sind 13 der 19 Patienten (68,6%) nach durchschnittlich 36 Monaten gestorben, bei Lokalisation genital 12 von 31 Patienten (38,7%) nach durchschnittlich 50 Monaten gestorben, bei Lokalisation konjunktival 2 von 4 Patienten (50 %) nach durchschnittlich 101 Monaten gestorben.

Der Unterschied der 4 Mittelwerte kann statistisch also nicht gesichert werden ($p > 0,05$) (Tab.3.3.5.f und Tab.3.3.5.g).

Tab. 3.3.5.g: Kreuztabelle

Lokalisation		lebend	verstorben	insgesamt
Konjunktival-Schleimhaut Anzahl		9	6	15
	% an 4 Lokalisationsgruppen	60,00%	40,00%	100,00%
	% der Überlebenden	14,50%	8,60%	11,40%
Anorektalschleimhaut Anzahl		4	17	21
	% an 4 Lokalisationsgruppen	19,00%	81,00%	100,00%
	% der Überlebenden	6,50%	24,30%	15,90%
Genitalschleimhaut Anzahl		36	23	59
	% an 4 Lokalisationsgruppen	61,00%	39,00%	100,00%
	% der Überlebenden	58,1%	32,90%	44,70%
Mund-/Nasenschleimhaut Anzahl		13	24	37
	% an 4 Lokalisationsgruppen	35,10%	64,90%	100,00%
	% der Überlebenden	21,00%	34,30%	28,00 %
insgesamt Anzahl		62	70	132
	% an 4 Lokalisationsgruppen	46,97%	53,03%	100,00%
	% der Überlebenden	100,0%	100,00%	100,00%

Tab.3.3.5.h: Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	14,350	3	0,002
Likelihood-Quotient	14,989	3	0,002
Anzahl der gültigen Fälle	132		

Im Gesamtkollektiv der ausgewerteten Schleimhautmelanome (n=132) sind im Untersuchungszeitraum von 1969 bis 2003 bei Lokalisation anorektal 81% der Patienten, bei Lokalisation oronasal 64,9%, konjunktival 40% und genital 39% gestorben.

Die statistische Analyse mittels Chi-Quadrat-Test zeigt, daß die Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, an einem Schleimhautmelanom zu sterben, signifikant von der Lokalisation des Primärtumors abhängen ($p < 0,05$) (Tab. 3.3.5.h): Patienten mit Melanom an der Anorektalschleimhaut haben die schlechteste Prognose, besser schneiden Patienten mit Melanom an der Mund- und Nasenschleimhaut und an der Konjunktivalschleimhaut ab. Patienten mit Melanom an der Genitalschleimhaut haben im Vergleich zu den anderen Schleimhautmelanom-Patienten die beste Überlebenschance.

3.3.6. Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom histologischen Melanom-Subtyp

Überlebenszeit (in Monaten) in Abhängigkeit vom histologischen Melanom-Subtyp

Tab. 3.3.6.a: Faktor "SSM"

	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	125	22	81
Median	62	18	27

Tab. 3.3.6.b: Faktor „LMM“

	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	75	0	75
Median	75		

Tab. 3.3.6.c: Faktor „NM“

	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	21	4	13
Median	18	6	7

Tab. 3.3.6.d: Faktor „UCM“

	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	57	30	0
Median	8	3	2

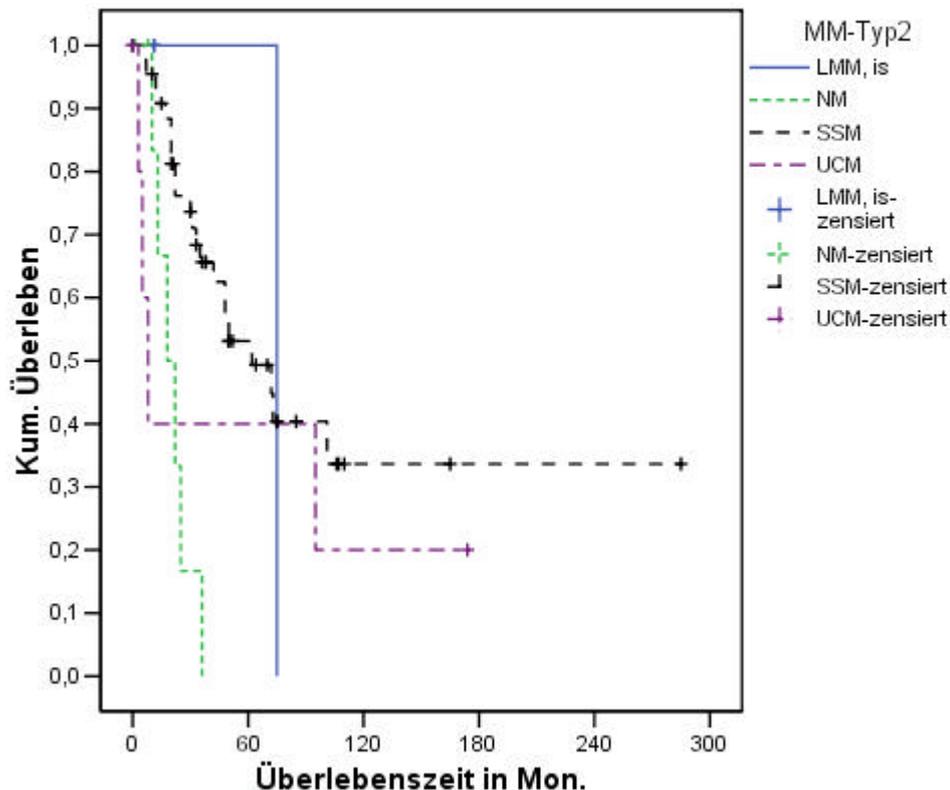
Tab. 3.3.6.e: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom histologischen Melanom-Subtyp

MM-Subtyp	Total	Anzahl Ereignisse	Zensierte	Prozent Zensierte
SSM	46	23	23	50,00%
NM	8	6	2	25,00%
UCM	6	4	2	33,33%
LMM	4	1	3	75,00%
insgesamt	64	34	30	46,88%

Tab. 3.3.6.f: Log Rank-Test für histologischen Melanom-Subtyp

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	11,60	4	0,0206

Tab. 3.3.6.g: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenszeit (in Monaten) in Abhängigkeit von histologischen Melanom-Subtyp



Bei Patienten mit Schleimhautmelanom vom SSM-Typ beträgt die mittlere Überlebenszeit 125 Monate, mit LMM-Typ 75 Monate, mit UCM-Typ 54 Monate, mit NM-Typ 21 Monate.

In der Gruppe der histologisch ausgewerteten Schleimhautmelanome (n=64) sind im Untersuchungszeitraum von 1969 bis 2003 bei Nachweis des NM-Typs 6 der 8 Patienten (75%) verstorben, ihre durchschnittliche Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt 18 Monate, bei UCM-Typ sind 4 der 6 Patienten (66,7%) nach durchschnittlich 8 Monaten gestorben, bei SSM-Typ sind 23 von 46 Patienten (50%) nach durchschnittlich 62 Monaten, bei LMM-Typ 1 von 4 Patienten (25%) nach durchschnittlich 75 Monaten verstorben (Tab. 3.3.6.e).

Der Unterschied der 4 Mittelwerte für die durchschnittliche Überlebenszeit in Abhängigkeit vom histologischen Melanom-Subtyp ist statistisch gesichert ($p < 0,05$) (Tab. 3.3.6.f und 3.3.6.g).

Tab. 3.3.6.h: Kreuztabelle

histologischer Melanom-Subtyp		lebend	verstorben	insgesamt
SSM	Anzahl	28	27	55
	% aller Schleimhautmelanome	50,90%	49,10%	100,00%
	% von Überlebenden	45,2%	38,57	41,67%
LMM	Anzahl	4	1	5
	% aller Schleimhautmelanome	80,0%	20,0%	100,00%
	% von Überlebenden	6,50%	1,42%	3,79%
NM	Anzahl	3	12	15
	% aller Schleimhautmelanome	20,0%	80,0%	100,0%
	% von Überlebenden	4,8%	17,14%	11,36%
UCM	Anzahl	17	15	32
	% aller Schleimhautmelanome	53,1%	46,9%	100,0%
	% von Überlebenden	27,4%	21,43%	24,24%
SH-MM o.A.	Anzahl	10	15	25
	% von MM-Typ	40,00%	60,00%	100,00%
	% von Überlebenden	16,10%	21,43%	18,94%
insgesamt	Anzahl	62	70	132
	% aller Schleimhautmelanome	46,97%	53,03%	100,00%
	% von Überlebenden	100,00%	100,00%	100,00%

Tab. 3.3.6.i: Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,048	4	0,090
Likelihood-Quotient	8,542	4	
Zusammenhang linear-mit-linear	0,799	1	0,074
Anzahl der gültigen Fälle	131		0,371

Die Kreuztabelle zeigt, dass im Gesamtkollektiv der Schleimhautmelanome (n=132) die Patienten mit histologischem Subtyp des NM die höchste Sterberate (80%) und mit LMM die höchste Überlebensrate (80%) aufweisen im Vergleich zu allen anderen histologischen Subtypen an der Schleimhaut (Tab. 3.3.6.h). Die statistische Analyse mittels Chi-Quadrat-Test kann diesen Unterschied jedoch nicht bestätigen ($p > 0,05$) (Tab. 3.3.6.i).

3.3.7. Überlebensanalyse der Patienten in Abhängigkeit vom endgültigen Sicherheitsabstand (SA3)

Überlebenszeit (in Monaten) in Abhängigkeit vom endgültigen Sicherheitsabstand (SA3)

Tab. 3.3.7.a: Faktor „SA3 ≤ 5 mm“

	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	110	21	70
Median	72	14	44

Tab. 3.3.7.b: Faktor „SA3 > 5 mm“

	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	45	11	24
Median	36	13	11

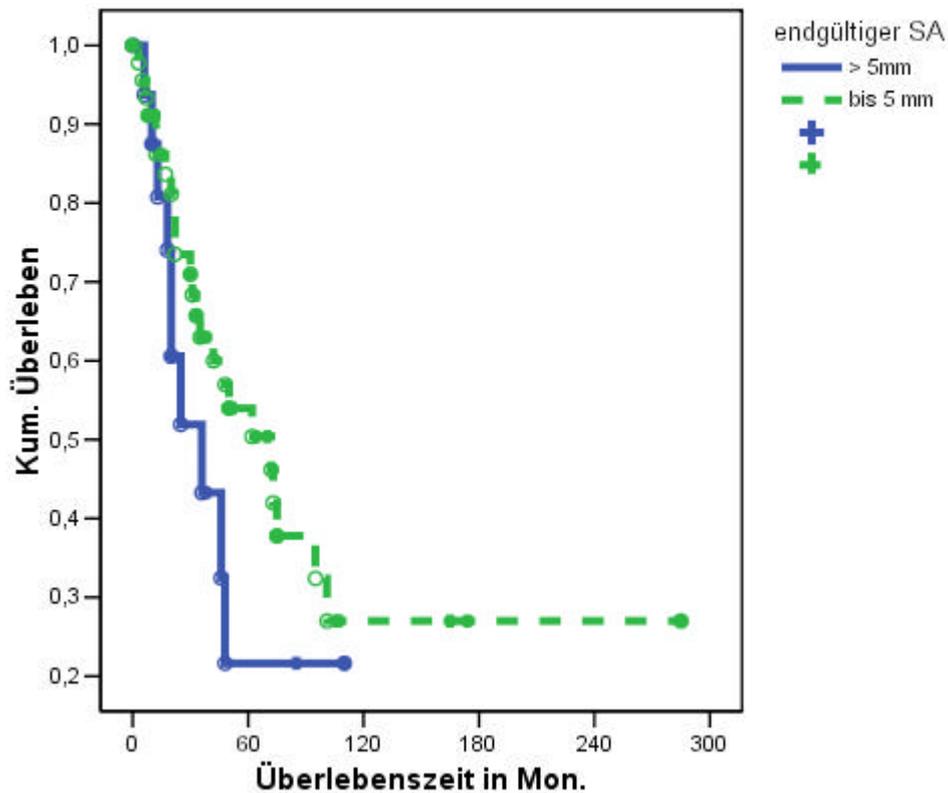
Tab. 3.3.7.c: Überlebenszeit (in Monaten) in Abhängigkeit vom endgültigen Sicherheitsabstand (SA3)

SA3	Total	Anzahl Ereignisse	Zensierte	Prozent Zensierte
≤ 5 mm	47	24	23	48,94
> 5 mm	17	10	7	41,18
insgesamt	64	34	30	46,88

Tab. 3.3.7.d: Log Rank-Test für endgültiger Sicherheitsabstand

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	1,84	1	0,1753

Tab. 3.3.6.e: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenszeit (in Monaten) in Abhängigkeit vom endgültigen Sicherheitsabstand



Die mittlere Überlebenszeit der Patienten, deren Schleimhautmelanom mit einem endgültigen Sicherheitsabstand (SA3) von ≤ 5 mm exzidiert bzw. nachoperiert worden ist, beträgt 110 Monate, dagegen bei einem endgültigen Sicherheitsabstand von > 5 mm nur 45 Monate (Tab. 3.3.7.a und Tab. 3.3.7. b).

In der Gruppe der histologisch ausgewerteten Schleimhautmelanome (n=64) sind im Untersuchungszeitraum bei einem SA3 von ≤ 5 mm 24 der 47 Patienten (52,1%) verstorben, ihre durchschnittliche Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt 72 Monate, bei einem SA3 von > 5 mm sind 10 von 17 Patienten (58,8%) nach durchschnittlich 36 Monaten gestorben (Tab. 3.3.7.c). Dieser Unterschied kann statistisch nicht gesichert werden ($P > 0,05$) (Tab. 3.3.7.d).

4. Diskussion

4.1. Allgemeine Übersicht

Das primäre Schleimhautmelanom (SHM) ist ein seltener Tumor, der etwa 0,6 - 2% aller malignen Melanome betrifft (Chang et al., 1998). Bisher publizierte Studien umfassen – im Gegensatz zur vorgelegten Arbeit mit 132 ausgewerteten SHM - nur kleine Patientenkollektive mit zumeist weit weniger als 100 Fällen, die oft keine statistisch abgesicherte Aussage zur Einschätzung von Prognosefaktoren erlauben.

Im Unterschied zu den kutanen Melanomen wissen wir nur sehr wenig über ätiologische Faktoren bei SHM. Die bei malignen Melanomen der Haut bedeutsame Einwirkung von UV-Strahlung (Balch et al., 1989, Fritsch et al., 1998, Garbe et al., 1995, Mastrangelo et al., 1984) ist für die Melanomentwicklung an den Schleimhäuten wahrscheinlich von untergeordneter Bedeutung (Welkoborsky et al., 1991).

Das klinische Stadium, definiert als lokaler Tumor (Stadium I, T_{alle}, N₀, M₀), Tumor mit regionalen Lymphknotenmetastasen (Stadium II, T_{alle}, N_{alle}, M₀) und Tumor mit Fernmetastasen (Stadium III, T_{alle}, N_{alle}, M₁) scheint der signifikanteste Prognosefaktor zu sein. Darüber hinaus haben verschiedene Arbeiten (Shah et al., 1977, Patel et al., 2002, Prasad et al., 2002 und 2004) gezeigt, daß intravasale Infiltration, Nekrose und polymorphe Tumorzellmorphologie bei SHM ebenso mit verkürztem Überleben assoziiert sind, wie das für kutane Melanome bekannt ist. Heute gehen wir davon aus, daß bei histologischem Nachweis einer Lymphangiomatosis melanomatosa oder Ulzeration ein prognostisch fortgeschrittenes Tumorstadium vorliegt, während die Beurteilung der Tumorzytologie sehr subjektiv ist und der Pleomorphiegrad innerhalb eines Tumors nicht einheitlich, sondern polyklonal verteilt sein kann.

Aus der Literatur ist bekannt, daß das SHM - im Gegensatz zu kutanen Melanomen - eine insgesamt schlechtere Prognose aufweist (Moore et al., 1955, Nagel et al., 1974, Welkoborsky et al., 1991).

In der vorgelegten Arbeit waren von den zwischen 1969 und 2000 dokumentierten 129 Patienten mit insgesamt 132 SHM zum Zeitpunkt der Untersuchung im August 2003 54% der Patienten nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 45 Monaten etwa verstorben. Die mittlere Überlebenszeit dieser verstorbenen Patienten liegt bei (29,9) knapp 30 Monaten und damit etwas günstiger als in der Studie von Hoyt et al., die eine durchschnittliche Überlebenszeit von etwa 20,5 Monaten angeben (Hoyt et al., 1989). Es stellt sich deshalb die Frage, ob dies auf die meist nicht direkt einsehbare Lokalisation an der Schleimhaut zurückzuführen ist, die im Frühstadium nicht bemerkt wird, oder ob andere Faktoren hier eine Rolle spielen. Wegen häufiger Ulzeration und Pleomorphie der Tumorzellen wird das SHM als aggressiver Tumor angesehen mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 0-55% (Patel et al., 2002, Shah et al., 1977, Snow et al., 1978). Während an der Haut der Anteil der intraepidermalen Melanome (Melanoma in situ, Clark-Level I) im Durchschnitt bei etwa 15 % aller kutanen Melanome liegt, bestätigt die vorliegende Arbeit, daß der Anteil der Level I-Melanome an der Schleimhaut deutlich niedriger ist. So wurde in der hier untersuchten Patientengruppe kein einziges Präparat mit rein intraepithelalem SHM gesehen. In der Literatur beträgt der Anteil der nicht-invasiven SHM maximal 6,5% (Prasad et al., 2004). Das heißt, die große Mehrzahl aller SHM ist bei Diagnosestellung bereits invasiv. Darüber hinaus bestätigen die vorgelegten Daten, daß die meisten SHM (mehr als 80 %) bereits bei Diagnosestellung eine verglichen mit kutanen Melanomen hohe Eindringtiefe (> 1mm) aufweisen (Moore et al., 1955, Nagel et al., 1974, Welkoborsky et al., 1991) und somit als „high-risk“-Melanome einzuordnen sind. Auch hier ergibt sich die Frage, ob das SMH aufgrund seiner Lokalisation häufig zu spät erkannt wird oder ob andere Risikofaktoren daran beteiligt sind, weshalb das invasive SHM eine schlechtere Prognose hat als kutane Melanome.

Im Gegensatz zu kutanen Melanomen sind histologische Prognosefaktoren bei SHM nicht etabliert. Das bisher routinemäßige histologische Staging der kutanen Melanome mittels Clark-Level kann nicht an der Schleimhaut

angewendet werden, weil histologische Strukturen wie papilläre und retikuläre Dermis fehlen. Kürzlich haben Prasad et al. (2004) berichtet, daß bei Kopf-Hals-SHM prognostisch signifikante Unterschiede bezüglich der 5-Jahresüberlebensrate und des rezidivfreien Überlebens dann festzustellen sind, wenn histologisch zwischen intraepitheliale SHM (Level I), Tumordinfiltration der Lamina propria (Level II) und Befall submuköser Strukturen wie Skelettmuskulatur, Knochen oder Knorpel (Level III) unterschieden wird. Hierzu ist jedoch festzuhalten, daß bei einer insgesamt kleinen Fallzahl von 61 untersuchten Patienten in nur 4 Fällen ein Level I-SHM vorlag, aber dennoch 1 Patient mit Level I innerhalb von 5 Jahren verstorben war, während bei Level II-SHM nur 51,9% von 29 Patienten nach 5 Jahren und bei Level III-SHM nur 23,2% von 28 Patienten nach 5 Jahren überlebt hatten. Der signifikante Unterschied zwischen Level II- und Level III-SHM erklärt sich daraus, daß bei Befall bereits extramuköser Strukturen erwartungsgemäß die Einschätzung der Prognose äußerst ungünstig ist. Dies ist ja auch für kutane Melanome bereits lange bekannt, nur daß hier bei extrakutaner Infiltration wie z.B. der Subkutis, Muskulatur oder Knochen definitionsgemäß bereits ein Clark-Level V – und nicht wie bei Prasad et al. ein Level III – vorliegt. So waren bei Melanomen an der Vulva Clark-Level <III prognostisch signifikant günstiger als Clark-Level >III (Räber et al., 1996), und eine Abhängigkeit der Überlebensraten konnte erst für einen Clark-Level V gezeigt werden (Podratz et al., 1983). Entsprechend kamen auch Eisen und Vorhees (1991) zu dem Ergebnis, daß der Clark-Level bei SHM allgemein für die Einschätzung der Prognose nicht anwendbar ist.

Da vor der Entwicklung regionaler oder Fernmetastasen keine histologischen Prognoseparameter bekannt sind, wurden in der vorliegenden Arbeit ausschließlich lokale, lymphknotennegative, primäre SHM, also im klinischen Stadium I zum Zeitpunkt der Erstvorstellung untersucht, um nach einem prognostisch signifikanten Mikrostaging-System und anderen histologischen Prognoseindikatoren zu suchen.

4.2. Analyse von Prognosefaktoren im Vergleich zur Literatur

4.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose des SHM liegt im Median zwischen 58 und 60,5 Jahren. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen verschiedene andere Arbeitsgruppen (Catlin et al., 1967, Hormia et al., 1969, Hoyt et al., 1989, Siegal et al., 1983, Shah et al., 1977). Daraus kann abgeleitet werden, daß das SHM im Durchschnitt etwa 20 Jahre später auftritt als kutane Melanome (Chang et al., 1998).

In der vorliegenden Arbeit ist der Anteil der weiblichen zu männlichen Patienten mit SHM mit mehr als 70% deutlich höher, als in Berichten mit kleineren Fallzahlen, die eine Ratio von etwa 1:1 (DeMatos et al., 1998, Lopez-Graniel et al., 1999) oder eine Dominanz männlicher Patienten angeben (Catlin et al., 1967, Hoyt et al., 1989, Shah et al., 1977, Snow et al., 1978).

4.2.2. Tumorlokalisation

Bei der Auswertung wurde zunächst anatomisch und histologisch unterschieden zwischen echten Schleimhautmelanomen an Vagina, Mundschleimhaut, Nasenschleimhaut und Konjunktivalschleimhaut, die insgesamt 45,5% aller untersuchten SHM betrafen, und den Melanomen an der Übergangsschleimhaut von Lippenrot, kleinen Labien, innerem Präputium, Glans penis und Analkanal, die in 54,5% aller untersuchten Patienten mit SHM gesehen wurden. Bei der statistischen Analyse zeigte sich eindeutig, daß - unabhängig von der Tumordicke - die Manifestation eines SHM am Übergangsepithel der Schleimhaut oder am echten Schleimhautepithel keinen Einfluß hat auf die Überlebensrate und -zeit.

Bei Gegenüberstellung der verschiedenen Schleimhautregionen ist in der vorgelegten Arbeit das SHM am häufigsten im Genitalbereich lokalisiert (nahezu 45%), gefolgt von Mund-/Nasen-, Anorektal- und Augenbereich.

Vergleichbar berichteten DeMentos et al. (1998), daß bei ihren 119 Patienten das SHM am häufigsten im Urogenitaltrakt gelegen war, gefolgt vom Kopf-Hals- und Anorektalbereich. Im Kopf-Hals-Bereich fanden Peter et al. (1992) die meisten SHM an der Mund- und Nasenschleimhaut, gefolgt vom Oropharynx, während in der vorliegenden Arbeit das Risiko für ein an der Mundschleimhaut lokalisiertes SHM (n=25) mehr als doppelt so hoch ist wie an der Nasenschleimhaut (n=12) und Konjunktivalschleimhaut (n=11). Die vorliegende Arbeit beschreibt, daß Patienten mit anorektalem SHM scheinbar die schlechteste Prognose mit einer mittleren Überlebenszeit von nur 47 Monaten haben im Vergleich zu annähernd doppelt so langen mittleren Überlebenszeiten bei Lokalisation oronasal (97 Monate), genital (89 Monate) und konjunktival (83 Monate). Noch sehr viel ungünstiger fällt die Überlebenszeit für Patienten mit anorektalem SHM in anderen Arbeiten aus, Stremmel et al. (1996) berichten von einer mittleren Gesamtüberlebenszeit von 10,5-19,5 Monaten, Nast-Kolb et al. (1985) von 15 Monaten. Die statistische Analyse in der vorliegenden Untersuchung bestätigt, daß die Wahrscheinlichkeit, an einem SHM zu sterben, signifikant von der Lokalisation des Primärtumors abhängt. Die schlechteste Prognose haben Patienten mit SHM anorektal, die beste Überlebenschance Patienten mit genitalen SHM.

4.2.3. Histologischer Typ

Bei kutanen Melanomen lassen sich histologisch 5 Typen des malignen Melanoms voneinander abgrenzen: das superfiziell- spreitende Melanom (SSM), das noduläre Melanom (NM), das Lentigo-maligna-Melanom (LMM), das akrolentiginöse Melanom (ALM) und das unklassifizierbare Melanom (UCM). Untersuchungen haben gezeigt, daß das primär noduläre Melanom prognostisch ungünstiger ist als die übrigen Bautypen. Entsprechend nehmen neuere Studien auch bei SHM eine analoge Klassifizierung vor, um daraus mögliche Rückschlüsse für die Prognose zu stellen. Die vorgelegte Arbeit bestätigt frühere Berichte, daß der histologische Bautyp eines SSM an der Schleimhaut häufiger ist als der NM-Subtyp (Bradgate et al., 1990, Johnson et

al., 1986, Podratz et al., 1983, Rose et al., 1988), gefolgt vom UCM-Typ (Scheistrøen et al., 1995) und LMM-Subtyp. Demgegenüber fanden andere Autoren, daß der histologische NM-Subtyp am häufigsten vorkommt (Bouma et al., 1982, Landthaler et al., 1985, Vavra et al., 1991).

Die multivariate statistische Analyse zeigt, daß die durchschnittliche Überlebenszeit der an SHM verstorbenen Patienten signifikant vom histologischen Bautyp abhängt. Sie ist mit durchschnittlich 125 Monaten am längsten bei dem SSM-Typ, gefolgt vom LMM-Typ mit 75 Monaten, vom UCM-Typ mit 54 Monaten, die ungünstigste Prognose weisen Patienten mit SHM vom NM-Typ mit durchschnittlich nur 21 Monaten Überlebenszeit auf. Die Ergebnisse in der Literatur sind diesbezüglich widersprüchlich. Arbeiten mit kleineren Patientenzahlen bestätigen, daß bei histologischem Bautyp des NM eine schlechtere Prognose zu erwarten ist als bei SSM-Bautyp (Johnson et al., 1986, Podratz et al., 1983, Morrow et al., 1972 und 1976), oder sehen keinen Unterschied in der Überlebenschance von Patienten mit SSM- und NM-Subtyp (Bradgate et al., 1990, Rose et al., 1988). In einer univariaten, aber nicht multivariaten Analyse fanden Scheistrøen et al. (1995), daß Patienten mit dem UCM-Bautyp eine signifikante schlechte Prognose als diejenigen mit SSM- oder NM-Bautyp haben. Darüber hinaus zeigt die vorliegende Arbeit, daß Patienten mit histologischem Bautyp des NM die höchste Sterberate (80%) aufweisen, gefolgt vom SSM (49,1%), UCM (46,9%) und LMM (20%). Daraus läßt sich ableiten, daß die Beurteilung des histologischen Bautyps, speziell die Berücksichtigung des NM-Subtyps, nicht nur bei kutanen Melanomen, sondern auch bei dem SHM wichtig für die prognostische Einordnung des Tumorverlaufs ist.

4.2.4. Vertikale Tumordicke

Einer der wichtigsten prognostischen Faktoren beim kutanen Melanom ist die vertikale Eindringtiefe nach Breslow am histologischen Präparat. Bei einer Eindringtiefe von < 0,75 mm beträgt die Zehnjahresüberlebensrate ca. 97%, bei

1,5 – 4 mm ca. 65%, > 4 mm ca. 50 %. Für das SHM ist umstritten, ob der Breslow-Index für die Prognoseeinschätzung hilfreich ist (Blatchford et al., 1986, Chung et al., 1975, Trimble et al., 1992, Scheistrøen et al., 1995) oder nicht korreliert (Prasad et al., 2002 und 2003, Thompson et al., 2003). Für intraorale SHM berichten Batsakis et al. (1982), daß Tumore mit einer Eindringtiefe von mehr als 0,5 mm eine schlechtere Prognose haben als Melanome kleiner als 0,5 mm Tumordicke. Für Melanome der Vulva mit einem Breslow-Index < 1,5 mm finden sich signifikant längere Überlebenszeiten als bei Breslow-Index > 1,5 mm (Räber et al., 1996, Podratz et al., 1983). Ragnarsson-Olding et al. (1993) teilen mit, daß die meisten ihrer Patientinnen mit Vulva- und Vaginalmelanom eine Tumordicke von größer als 2 mm aufweisen und deshalb eine schlechtere Prognose haben als diejenigen mit flacheren SHM bei Erstvorstellung.

In der vorliegenden Arbeit ist ein Zusammenhang zwischen der nach Breslow gemessenen Eindringtiefe des SHM und der Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten nicht signifikant meßbar. Die Auswertung zeigt, daß Patienten mit „high risk“-SHM (Eindringtiefe > 1 mm) bei einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 92 Monaten tendentiell früher sterben, als Patienten mit „low risk“-SHM (durchschnittliche Überlebenszeit 110 Monate). Allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant und bestätigt Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen (Hoyt et al., 1989), daß bei SHM die vertikale Eindringtiefe des Primärtumors nicht als ein gesicherter Prognosefaktor angesehen werden kann. Dieses Ergebnis war insofern überraschend, weil in der vorgelegten Arbeit, in der der überwiegende Teil der Patienten mit SHM - annähernd 85% - bei Erstdiagnose bereits eine Eindringtiefe von größer als 1 mm aufwies, der Mittelwert der Tumordicke schon bei 4,1 mm lag. In Kenntnis der Prognosedaten bei kutanen Melanomen war hier eine Unterscheidung zu den flacheren SHM zu erwarten, aber statistisch nicht zu objektivieren.

4.2.5. Sicherheitsabstand

Dünne kutane Melanome (Tumordicke < 1 mm) sollen mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm, dickere kutane Melanome (Tumordicke > 1 mm) mit einem weiteren Sicherheitsabstand von 2 cm exzidiert werden, um Lokalrezidive zu verhindern. Allerdings ist bis heute umstritten, ob derartige Sicherheitsabstände oder Nachexzisionen zur Herstellung dieses Sicherheitsabstands die Prognose des Patienten bezüglich Lokalrezidiv und Langzeitüberlebensrate verbessern (Urist et al., 1984, Veronesi et al., 1991) oder nicht (Ackerman et al., 1983, Bagley et al., 1981, Esmaeli et al., 2003, Cascinelli et al., 1980, Day et al. 1983, Elder et al., 1983, Folz et al., 1997, Golomb et al., 1983, Olsen et al., 1967, Schmoeckel et al., 1981).

Bei SHM kann es aufgrund der anatomischen Gegebenheiten äußerst schwierig sein, bei der Resektion einen Sicherheitsabstand einzuhalten (Hoyt et al., 1989, Moore et al. 1955, Nagel et al., 1974, Shah et al., 1977, Welkoborsky et al. 1991). In der vorliegenden Arbeit war in 20 der dokumentierten 132 SHM ein Lokalrezidiv aufgetreten, mehrheitlich (50%) an der Mund- und Nasenschleimhaut, gefolgt von Genital- Anorektal- und Konjunktivalschleimhaut. Dabei wurden die meisten Lokalrezidive (80%) bei SHM vom histologisch superfiziell spreitenden Bautyp gesehen, seltener bei knotigen (15%) oder unklassifizierbaren Melanomen (5%), die typischerweise intraepithelial keine spreitende Ausbreitung zeigen. Deshalb kann hier eine Reduktion des Sicherheitsabstands aus Lokalisationsgründen notwendig werden. Vor allem bei SHM mit dem SSM-Bautyp bietet sich wegen der kontinuierlichen subklinischen Ausbreitung des intraepithelialen Melanomanteils die mikrographische Chirurgie mit einem reduzierten Sicherheitsabstand (3-5 mm) zur Exzision oder lokalen Nachoperation an.

Charakteristisch für die Lokalrezidive war ihre rasche klinische Manifestation. Innerhalb von 1 bzw. 2 Jahren waren 55% bzw. 85% der Lokalrezidive erkannt. Interessanterweise war das Risiko für ein Lokalrezidiv bei flachen SHM

(Tumordicke < 1 mm) geringer (15%), als bei dickeren SHM (Tumordicke > 1 mm), die im Mittel eine Tumordicke von 4,19 mm aufwiesen. Die Analyse der Sicherheitsabstände zeigte, daß 80% der rezidierten SHM einen Sicherheitsabstand von weniger als 5 mm aufwiesen, der durchschnittliche Mittelwert der Sicherheitsabstände aller rezidierten SHM betrug nur 1,94 mm. Die Auswertung der vorliegenden Unterlagen ergab, daß nur in einem kleinen Anteil von 28,1% eine Nachexzision zur Vergrößerung des Sicherheitsabstands erfolgt war, daß aber der in dieser Studie erstmalig histologisch nachgemessene endgültige Sicherheitsabstand aller SHM nur in 26,6% der SHM größer als 5 mm war, während der überwiegende Teil der SHM (73,4%) trotz Nachexzision einen Sicherheitsabstand von unter 5 mm histologisch kontrolliert aufwiesen. Die Überlebensanalysen zeigen, daß Patienten mit SHM tendentiell von der Nachexzision zur Herstellung eines größeren Sicherheitsabstands profitieren: Mehr als 40% der Patienten mit SHM, die eine Nachexzision erhalten hatten, und weniger als 20% der Patienten ohne Nachexzision hatten nach mehr als 180 Monaten überlebt; allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht gesichert. Es gibt bisher kaum Arbeiten, die die Prognose von SHM in Abhängigkeit zum Sicherheitsabstand untersucht haben. Die Untersuchung von Patientinnen mit SHM an der Vulva und einer Tumordicke < 2 mm zeigt, daß bei Exzision mit einem Sicherheitsabstand von weniger als 2 cm häufiger ein Rezidiv auftritt und die Überlebensrate niedriger ist, als bei einer Exzision mit einem Sicherheitsabstand von mehr als 2 cm (Rose et al., 1988). Andererseits berichten dieselben Autoren ,Rose et al., (1988) ebenso wie Bradgate et al. (1990) und Davidson et al. (1985), daß eine radikale Vulvektomie im Vergleich zur lokalen Nachexzision die Überlebenschance der Patientinnen nicht verbessert. Auch Podratz et al. (1983) berichten, daß Patientinnen mit dickerem SHM an der Vulva (Clark-Level III-V) eine hohe Lokalrezidivrate haben und empfehlen deshalb einen Sicherheitsabstand von 4-5 cm. Demgegenüber fanden Wanebo et al. (1981) und Slingluff et al. (1992) bei Patienten mit SHM anorektal keinen Einfluß auf die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Wahl zwischen primär lokaler oder

ausgedehnt radikaler Exzision und bestätigen damit die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.

4.2.6. Lokalrezidive

Zahlreiche Autoren berichten, daß Lokalrezidive des SHM häufig sind (Stein et al., 1984, Moore et al., 1955, Welkoborsky et al., 1991). In einer Untersuchung von Hoyt et al. (1989) wurde bei 80% der Patienten mit SHM ein Lokalrezidiv beobachtet. Shah et al. (1977) diskutierten, daß bei einem Großteil der SHM intraläsional bereits eine klinisch nicht sichtbare, diffuse oder intravasale Streuung vorliegt. Demgegenüber entwickelten in der vorliegenden Arbeit nur 15 % der 132 SHM ein Lokalrezidiv. Davon waren etwas mehr als die Hälfte (55%) im ersten Jahr nach Diagnosestellung des SHM und 85% nach 2 Jahren manifest.

Chung et al. (1975) haben Lokalrezidive bei SHM mit einer Tumordicke unter 1 mm nie gesehen, aber bei mehr als 60% der Patienten mit einer Tumordicke über 1 mm. Demgegenüber entfielen in dieser Arbeit 15% der 20 Lokalrezidive auf „low risk“-Melanome mit Eindringtiefe unter 1 mm. Dabei zeigte sich, daß 80% der Lokalrezidive bei primären SHM mit dem histologischen Bautyp eines SSM aufgetreten waren, während noduläre oder Lentigo maligna-artige Melanom-Bautypen nur ein geringes (15%) oder gar kein Risiko für ein Lokalrezidiv darstellen.

4.3. Schlußfolgerungen

Die Diagnostik und Therapie des malignen Melanoms an der Schleimhaut (SHM) stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Es gibt noch kein durch Prognosefaktoren abgesichertes Therapieschema des primären SHM zur Verbesserung der Überlebenschance der Patienten. Statistisch ist allerdings aufgrund der geringen Zahl der Patienten schwer, eine klare Meinung zu äußern. Dennoch zeigt die vorliegende Arbeit, daß eine frühe Erkennung des SHM und sichere Entfernung im Gesunden die Überlebensprognose der Patienten verbessert. Zur weiteren Analyse ist eine Zusammenarbeit mehrerer Zentren im Rahmen von Studien wünschenswert.

Die Untersuchung zeigt, daß die Überlebenschance der Patienten mit SHM eindeutig von dem Tumorwachstumstyp und von der Lokalisation des Primärtumors abhängt.

Da Patienten mit SHM und einer Tumordicke von größer als 1 mm, das mit einem Sicherheitsabstand von mehr als 5 mm exzidiert worden war, tendentiell eine bessere Überlebensrate aufwies, ist hier künftig möglichst ein Sicherheitsabstand von mindestens 5 mm anzustreben.

5. Zusammenfassung

Die Therapie des Schleimhautmelanoms (SHM) stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Von welchen Faktoren die Prognose der Patienten abhängt, ist bisher noch nicht gut geklärt. Daher wurde diese retrospektive Studie an 129 Patienten mit 132 SHM, die in dem Zeitraum von 1969 bis 2000 in der Fachklinik Hornheide dokumentiert wurden, eingeleitet. 59 Melanome sind im Genitalbereich, 37 im Mund-/Nasen-, 21 im Anorektal- und 15 im Augenbereich lokalisiert. Es dominieren weibliche Patienten (2:1). Von 132 SHM lagen in 64 Fällen die histologische Präparate zur Analyse der Kriterien Tumordicke, Tumorbautyp und Sicherheitsabstand der chirurgischen Entfernung vor. 82,6 % der Tumoren wiesen eine Tumordicke > 1 mm auf. Der histologische Subtyp SSM ist am häufigsten diagnostiziert worden, gefolgt von NM-, UCM- und LMM-Subtyp. 73,4% der Fälle haben einen endgültigen Sicherheitsabstand ≤ 5 mm. In dieser Arbeit wurde die Überlebenschance der Patienten mit SHM in Abhängigkeit von Geschlecht, Lokalisation an der Konjunktival-, Mund-/Nasen-, Genital- und Anorektalschleimhaut, Lokalisation an Übergangs- oder echter Schleimhaut, maximaler Tumordicke, histologischem Bautyp, Nachexzision und Sicherheitsabstand analysiert. Die Analyse ergibt, daß die Prognose der Patienten nicht von Geschlecht, Lokalisation an der Übergangs- oder der echten Schleimhaut, maximaler Tumordicke, Nachexzision und Sicherheitsabstand abhängt. Sie hängt deutlich von Tumorwachstumtyp und Lokalisation der SHM ab. Die Patienten mit histologischem NM-Subtyp haben die schlechteste Überlebenschance, eine bessere Prognose haben die Patienten mit histologischem SSM- und UCM-Subtyp. Die Patienten mit SHM des Anorektalbereiches haben eine schlechtere Überlebenschance, als die Patienten mit SHM an anderer Lokalisation.

6. Literaturverzeichnis

1. Abbas JS, Karakousis CP, Holyoke ED (1980)
Anorectal melanoma: Clinical features, recurrence and patient survival.
Int Surg 65(5): 423-426
2. Ackerman AB, Scheiner AM (1983)
How wide and deep is wide and deep enough? A critique of surgical practice in excisions of primary cutaneous malignant melanoma.
Hum Pathol 14(9): 743-744
3. Ackerman AB, Cerroni L, Kerl H (1994)
Pitfalls in histopathologic diagnosis of malignant melanoma. Lea & Febiger, Philadelphia Baltimore Hong Kong.
4. Allen AC, Spitz S (1953)
Malignant melanoma; a clinicopathological analysis for diagnosis and prognosis.
Cancer 6(1): 1-45
5. Andersen LJ, Berthelsen A, Hansen HS (1992)
Malignant melanoma of the upper respiratory tract and the oral cavity.
J Otolaryngol. 21(3): 180-185
6. Ariel IM (1981)
Malignant melanoma of the female genital system : a report of 48 cases and review of the literature.
J Surg Oncol 16(4): 371- 383
7. Anichkov NM, Nikonov AA (1982)
Primary malignant melanomas of the bladder.
J Urol. 128(4): 813-815

8. Bagley FH, Cady B, Lee A, Legg MA (1981)
Changes in clinical presentation and management of malignant melanoma.
Cancer 47(9): 2126-2134
9. Bagley FH (1984)
Margins of surgically excised malignant melanoma are related to the
diameters of their lesions.
Am J Dermatopathol 6 suppl: 127-128
10. Balch CM, Soong SJ, Milton GW, et al (1983)
Changing trends in cutaneous melanoma over a quarter century in
Alabama, USA and New South Wales, Australia.
Cancer 52(9): 1748-1753
11. Balch CM, Houghton A, Peters L (1989)
Cutaneous melanoma, in: Cancer, principles and practice, 3rd Edition,
Lippincott Cie. S 1499-1542
12. Balch CM, Soong SJ, Shaw HM, Urist MM, McCarthy WH (1992)
An analysis of prognostic factors in 8500 patients with malignant
melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soong SJ
(eds.) Cutaneous melanoma, 2rd ed. Lippincott, Philadelphia. S 165-187
13. Balch CM, et al (2000)
A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous
melanoma.
Cancer 88(6): 1484-1491
14. Batsakis JG, Regezi JA, Solomon AR, Rice DH (1982)
The pathology of head and neck tumors: mucosal melanomas, part 13.
Head Neck Surg 4(5): 404- 418

15. Berthelsen A, Andersen AP, Jensen ST, Hansen HS (1984)
Melanomas of the mucosa in the oral cavity and upper the respiratory passages.
Cancer 54(5): 907-912
16. Blatchford SJ, Koopman CF Jr, Coulthard SW (1986)
Mucosal melanoma of the head and neck.
Laryngoscope 96: 929-934
17. Bonner JA, Perez-Tamayo C, Reid GC, Roberts JA, Morley GW (1988)
The management of vaginal melanoma.
Cancer 62(9): 2066-2076
18. Borja SR, Meyer WR, Cahill JP (1984)
Malignant melanoma of the gallbladder. Report of a case.
Cancer 54: 929- 931
19. Bouma J, Weening JJ, Elders A (1982)
Malignant melanoma of the vulva: Report of 18 cases.
Eur j Obstet Gynecol Reprod Biol 13(4): 237-251
20. Bradgate MG, Rollason TP, McConcey CC, Powell J (1990)
Malignant melanoma of the vulva: a clinicopathological study of 50 women.
Br J Obstet Gynecol 97: 124-133
21. Brand E, Fu SY, Lagasse LD, Berek JS (1989)
Vulvovaginal Melanoma: report of seven cases and literature review.
Gynecol. Oncol 33(1): 54-60
22. Breslow A (1970)
Thickness, cross- sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma.
Ann Surg 172(5): 902-908

23. Breslow A (1975)
Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma.
Ann Surg 182: 572- 575
24. Büttner P, Garbe C, Bertz J, Burg G, d`Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE, et al (1995)
Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumors thickness and importance of Clark`s level for prognostic classification.
Cancer 75(10): 2499-2506
25. Cagir B, Whiteford MH, Topham A, Rakinic J, Fry RD (1999)
Changing epidemiology of anorectal melanoma.
Dis Colon Rectum 42: 1203-1208
26. Cascinelli N, van der Esch EP, Breslow A, Morabito A, Bufalino R (1980)
Stage I melanoma of the skin: the problem of resection margins.
Eur J Cancer 16 : 797-801
27. Catlin D (1967)
Mucosal melanomas of the head and neck.
Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 99(4): 809-816
28. Chang AE, Karnell LH, Menck HR(1998)
The national Cancer Data base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. A summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer an the the American Cancer Society.
Cancer 83:1664-1678
29. Chaudhry AP, Hampel A, Gorlin RJ (1985)
Primary malignant melanoma of the oral cavity.
Cancer 11: 923-927

30. Chung AF, Woodruff JM, Lewis JL (1975)
Malignant melanoma of the vulva: A report of 44 cases.
Obstet Gynecol 45(6): 638-646
31. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC (1969)
The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin.
Cancer Res 29(3): 705-727
32. Conley J, Pack GT (1974)
Melanomas of the mucous membranes of the head and neck.
Arch Otolaryngol 99(5), 315-319
33. Cooper PH, Mills SE, Allen MS (1982)
Malignant melanoma of the anus: report of 12 patients and analysis of 225 additional cases.
Dis Colon Rectum 25(7) : 693-703
34. Davidson T, Kissin M, Westburg G (1987)
Vulvo-vaginal melanoma- Should radical surgery be abandoned?
Br J Obstet Gynecol 94: 473-476
35. Davis NC, Leod MC, Leod GR (1985)
The history of melanoma from Hunter to Handley (1787-1907). In: Balch CM, Milton GW (ed.) Cutaneous melanoma, Clinical management and treatment results worldwide. J. B. Lippincott Company Philadelphia. S 3-8.
36. Day CL Jr, et al (1983)
Malignant melanoma prognostic factors 3: surgical margins.
J Dermatol Surg Oncol 9(10): 797- 801
37. DeMatos P, Tyler DS, Seigler HF (1998)
Malignant melanoma of the mucous membranes: a review of 199 cases.
Ann Surg Oncol 5(8): 733-742

38. Dreher A, Grevers G (1995)
Maligne Melanome der Nasenhaupt- und -nebenhöhle.
Laryngorhinootologie 74 (2): 95-97
39. Dubow BE, Ackerman AB (1990)
Ideas in pathology. Malignant melanoma in situ: the evolution of a concept.
Mod Pathol 3(6): 734-744
40. Dvir E (1985)
Surgical management of cutaneous melanoma.
Ann Surg 201(4): 533
41. Eisen D, Voorhees JJ (1991)
Oral melanoma and other pigmented lesions of the oral cavity.
J Am Acad Dermatol. 24: 527-537
42. Elder DE, Guerry D, Heiberger RM, et al (1983)
Optimal resection margin for cutaneous malignant melanoma.
Plast Reconstr Surg 71(1): 66-72
43. Eneroth CM (1968)
Maligne Melanome des Gaumens.
HNO 16(5): 136-137
44. Esmaeli B, Yousef A, Naderi A, Ahmadi MA, Meyer DR, McNab (2003)
Margins of exzision for cutaneous melanoma of the eyelid skin: the
Collaboative Eyelid Skin Melanoma Group Report.
Ophthal Plast Reconstr Surg 19(2): 96-101
45. Everall JD, Down PM (1977)
Dianogsis, prognosis, and treatment of melanoma.
Lancet 2(8032): 286-289
46. Folz BJ et al (1997)

Mucosal membrane melanoma of the upper aerodigestive tract. An analysis of 34 cases.

Laryngorhinootologie 76(5): 289-294

47. Fritsch P, Zelger B, Sepp N (1998)
Tumoren der Haut: Melanozytäre Tumoren. In: Fritsch P Dermatologie und Venerologie Lehrbuch und Atlas. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. S 574-599
48. Garbe C (1995)
Risikofaktoren für die Entwicklung maligner Melanome und Identifizierung von Risikopersonen im deutschsprachigen Raum.
Hautarzt 46(5): 309-314
49. Gaze MN, Kerr JR, Smyth JF (1990)
Mucosal melanomas of the head and neck. The Scottish experience. The Stottish Melanoma Group.
Clin Oncol (R Coll Radiol) 2(5): 277-283
50. Golomb FM (1983)
Discussion of patients` perceptions of the cosmetic impact of melanoma resection and optimal resection margin for cutaneous malignant melanoma.
J Plast Reconstr Surg 71: 76-78
51. Haffner AC, Garbe C, Burg G, Buttner P, Orfanos CE, Rassner G (1992)
The prognosis of primary and metastasising melanoma. An evaluation of the TNM classification in 2,945 patients.
Br J Cancer 66(5): 856-861
52. Handley WS (1907)
The pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment.
Lancet 1: 927-933
53. Harwood AR, Cummings BJ (1982)

- Radiotherapie for mucosal melanomas.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 8(7): 1121-1126
54. Hofmann GO (1990)
Primäres malignes Melanom des Magens?
Chirurg 61(1): 77- 80
55. Hormia M, Vouri EE (1969)
Mucosal melanomas of the head and neck.
J Laryngol Otol 83: 349-358
56. Hoyt DJ, Jordan T, Fischer SR (1989)
Mucosal melanoma of head and neck.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 115(9): 1096-1099
57. Iversen K, Robins RE (1980)
Mucosal malignant melanoma.
Am J Surg 139(5): 660-664
58. Johnson TL, Kumar NB, White CD, Morley GW (1986)
Prognostic features of vulva melanoma: a clinicopathologic analysis.
Int J Gynecol Pathol 5: 110-118
59. Kadonaga JN, Frieden IJ (1991)
Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature.
J Am Acad Dermatol 24: 747-755
60. Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C (1998)
Malignes Melanom. In: Garbe C (Hrsg): Diagnostische und therapeutische Standards in der dermatologischen Onkologie. Zuckschwerdt, München S 33-37
61. Kellner J (1990)

Maligne Melanome im HNO-Bereich In: Voigt H, Kleebery UR (Hrsg.)
Malignes Melanom springer Heidelberg

62. Konstadoulakis MM, Ricaniadis N, Walsh D, Karakousis CP (1995)
Malignant melanoma of the anorectal region.
J Surg Oncol 58(2): 118-120
63. Landthaler M, Braun-Falco O, Richter K, Baltzer J, Zander J (1985)
Maligne Melanome der Vulva.
Dtsch Med Wschr 110: 789-794
64. Lopez-Graniel CM, Ochoa-Carillo FJ, Meneses- Garcia A (1999)
Malignant melanoma of oral cavity: diagnosis and treatment. Experience in
a Mixican population.
Oral Oncol 25: 425-430
65. Mastrangelo MJ, Baker AR, Katz HR (1984)
Cutaneous melanoma. In: Cancer-Principles and Practice of Oncology .
Chapter 39: 1371-1411
66. Maiuri F, Iaconetta G, Benvenuti D, Lamaida E, Decaro ML (1995)
Intracranial meningeal melanocytoma: case report.
Surg Neurol 44(6): 556- 561
67. Mehregan AH, Mehregan D (1993)
Malignant melanoma in childhood.
Cancer 71: 4093-4103
68. Milton GW, Shaw HM, McCarthy WH, Oearson L, Balch CM, Soong SJ
(1982)
Prophylactic lymph node dissection in clinical stage I Cutaneous malignant
melanoma. Results of surgical treatment in 1319 patients.
Br J Surg 69: 108-111
69. Moore ES, Martin H (1955)

- Melanoma of the upper respiratory tract and oral cavity.
Cancer 8: 1167-1176
70. Morrow CP, Rutledge FN (1972)
Melanoma of the vulva
Obst Gynecol 39(5): 745-752
71. Morrow CP, Dissaia Pj (1976)
Malignant melanoma of the femal genitalia: a clinical analysis
Obstet Gynecol Surv 31(4): 223-271
72. Narayan RK, Rosner MJ, Povlishok JT, Girevendulis A, Becker DP (1981)
Primary dural melanoma: a clinical and morphological study.
Neurosurgery 9(6): 710-717
73. Nast-Kolb D, Landthaler M, Schweiberer L, Braun-Falco O (1985)
Anorektale maligne Melanome. Bericht von 7 eigenen Fällen und 374
Fällen aus der Literatur.
Chirurg 56: 100-104
74. NIH Consensus conference 1984 precursors to melanoma.
J AMA 251:1864- 1867
75. Nagel F (1974)
Die chirurgische Behandlung von malignen Melanomen im Kopf- und
Halsbereich.
Laryngol Rhinol Otol (Stuttg) 53(4): 241-248
76. Nagel K, Ghussen F, Günther M (1986)
Das maligne Melanom des Anorektums.
Dtsch Med Wochenschr 111(9):337-341.

77. Norrist W (1857)
Eight cases of melanosis with pathological and therapeutical remarks on that disease. London, Longman, Brown, Green, Longman and Roberts.
78. Olsen G (1967)
The malignant melanoma of the skin: new theories based on a study of 500 cases.
Dan Med Bull 14(9): 229-238
79. Orfanos CE, Jung EG, Rassner G, Wolff HH, Garbe C (1994)
Stellungnahme und Empfehlungen der Kommission malignen Melanoms der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge des malignen Melanoms der Haut.
Hautarzt 45: 285-291
80. Ozden B, Barlas O, Hacıhanefioğlu U (1984)
Primary dural melanomas: report of two cases and review of the literature.
Neurosurgery 15(1): 104-107
81. Pack GT, Oropeza A (1967)
A comparative study of melanoma and epidermoid carcinoma of the anal canal: A review of 20 melanoma and 29 epidermoid carcinomas (1930 to 1965).
Dis Colon Rectum 10(3):161-176.
82. Panje WR, Moran WJ (1986)
Melanoma of the upper digestive tract: A review of 21 cases.
Head Neck Surg 8: 309-312
83. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, et al (2002)
Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck
Head Neck 24: 247-257

84. Peter RU, Landthaler M, Braun-Falco O (1992)
Extrakutane maligne Melanome: Klinik und Biologie.
Hautarzt 43: 535-541
85. Podratz KC, Gaffey TA, Symmonds RE, Johansen KL, O'Brian PC (1983)
Melanoma of the vulva: an update.
Gynecol Oncol 16: 153-168
86. Poncet P (1965)
Die Melanome der Nasenhöhle.
Munch Med Wochenschr 107(26): 1303-1307
87. Prabhu SS, Lynch PG, Keogh AJ, Parekh HC (1993)
Intracranial meningeal melanocytoma: A report of two cases and a review
of the literature.
Surg Neurol 40(6): 516-521
88. Prasad ML, Patel SG, Huvos AG, Shah JP, Busam KJ (2004)
Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck: a proposal
for microstaging localized, stage I (lymph node-negative) tumors.
Cancer 100(8): 1657-1664
89. Räber G, Mempel V, Jackisch C, Hundeiker M, Heinecke A, Kurzl R,
Glaubitz M, Rompel R, Schneider HP (1996)
Malignant Melanoma of the vulva.
Cancer 78(11): 2353- 2358
90. Ragnarsson-Olding B, Johansson J, Rutqvist LE, Ringbork U (1993)
Malignant melanoma of the vulva and vagina: Trends incidence, age
distribution, and long-term survival among 245 consecutive cases in
sweden 1960-1984.
Cancer 71: 1893- 1897
91. Rose PG, Piver S, Tsukada Y, Lau T (1988)

Conservative therapy for melanoma of the vulva.

Am J Obstet Gynecol 159: 52-55

92. Ross M, Pezzi C, Pezzi T, Meurer D, Hickey R, Balch C (1990)
Patterns of failure in anorectal melanoma . A guide to surgical therapy.
Arch Surg 125: 313-316
93. Sander CA, Flaig MJ, Starz H, Gummer M, Haraida S (2000)
Histopathologie des malignen Melanoms. In: MANUAL Maligne Melanome:
Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt,
München Bern Wien New York 5. überarbeitete Aufl. S 28-31
94. Scheistrøen M, Trope´ C, Koern J, Pettersen EO, Aberler VM, kristensen
GB (1995)
Malignant melanoma of the vulva. Evaluation of prognostic factors with
emphasis on DANN Ploidy in 75 Patients.
Cancer 75: 72-80
95. Schmoeckel C, Bockelbrink A, Bockelbrink H, Kirstler H, Braun-Falco O
(1981)
Is wide excision necessary in malignant melanoma?
J Invest Dermatol 76: 424
96. Schwippen V (2000)
Malignes Melanom der Kopf-Hals- Region
MundkieferGesichtsChir 4 Suppl: 177-186
97. Shah JP, Huvos AG, Strong EW (1977)
Mucosal melanoma of the head and neck.
Am J Surg 134: 531-535
98. Siegal B, Cohen D, Jakob ET (1983)
Surgical treatment of anorectal melanomas.
Am J Surg 146: 336-338

99. Slingluff CL, Seigler HF (1992)
Anorectal melanoma. clinical characteristics and the role of abdominoperineal resection.
Ann Plast Surg 28: 85-88
100. Snow GB, van der Esch EP, van Slooten EA (1978)
Mucosal melanoma of the head and neck.
Head Neck Surg 1: 24-30
101. Stehlin JS Jr (1968)
Malignant melanoma: An appraisal.
Surgery 64(6): 1149-1157
102. Stein A, Schadendorf D (1998)
Primäre extrakutane malignes Melanom: Ein Überblick unter besonderer Berücksichtigung der Therapie.
Akt Dermatol 24: 210-216
103. Stein BS, Kendall AR (1984)
Malignant melanoma of the genitourinary tract.
J Urol.132: 859-867
104. Stern SJ, Guilamondegui OM (1991)
Mucosal melanoma of the head and neck.
Head Neck 13(1): 22-27
105. Stremmel C, Schlag PM (1996)
Malignes Melanom des Ösophagus und des Anorektums.
Dtsch Med Wschr 121: 1573-1575
106. Theunissen P, Spincemaille G, Pannebakker M, Lambers J (1993)
Meningeal melanoma associated with naevus of Ota: case report and review.

Clin Neuropathol 12(3) : 125-129

107. Trimble EL, Lewis JL, Williams LL, Custin JP, Chapmann D, Woodruff JM, et al (1992)

Management of vulva melanoma.

Gynecol Oncol 45 : 254-258

108. Trodahl JN, Spragne WG (1970)

Benign and malignant melanocytic lesions of the oral mucosa: an analysis of 135 cases.

Cancer 25: 812-823

109. Tronnier M, Garbe C, Bröcker EB, Stadler R, Steinkraus V, Soxer HP, Wolff HH (1997)

Standards der histopathologischen Diagnose maligner Melanome: Empfehlungen der Arbeitsgruppe des Zentralregisters malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.

Hautarzt 48: 720-729

110. UICC. (Union Internationale Contre le Cancer) (1987)

TNM-Klassifikation maligner Tumoren. In :Hermanek P, Scheibe O, Spiessl B, Wagner G(Hrsg) 4. Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo.

111. Urist MM, Balch CM, Soong SJ, et al (1984)

Head and neck melanoma in 534 clinical stage I patients: A prognostic factor analysis and results of surgical treatment.

Ann Surg 200: 769- 775

112. Vavra N, Seifert M, Czerwenka K, Pehamberger H, Kucera H, Weghaupt K (1991)

Melanome der Vulva. Bericht über 12 Fälle.

Geburtsh u. Frauenheilk 51: 379-382

113. Veronesi U, Cascinelli N (1991)
Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma.
Arch Surg 126(4): 438-441
114. Volkenandt M, Schmid-Wendtner MH, Messer G, Plewig G (2000)
Stadieneinteilung des malignen Melanoms. In: MANUAL Maligne Melanome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York 5. überarbeitete Aufl. S 16-18
115. Wanebo HJ, Woodruff JM, Farr GH, Quan SH (1981)
Anorectal melanoma.
Cancer 47(7): 1891-1900
116. Welkoborsky HJ, Sorger K, Knuth A, BernalL-Spekrelsen M, Dippold WG (1991)
Maligne Melanome der Schleimhäute des oberen Aerodigestives.
Laryngo-Rhino-Otol 70(6): 302-306
117. Willis AJ, Huang AH, Carroll P (1980)
Primary melanoma of the bladder: a case report and review.
J Urol 123(2): 278-281
118. Wong SS, Rajakulendran S (1996)
Peutz-Jeghers Syndrome associated with primary malignant melanoma of the rectum.
Br J Dermatol 135: 439-442

Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Joachim Schulze danke ich für die Überlassung des Themas und für seine freundliche Hilfe, Unterstützung, Ermutigung und Motivation. Er betreute mich bei der Durchführung der Arbeit.

Frau Dr. sc. hum. Andrea Lippold (Fachklinik Hornheide, Münster) unterstützte mich bei der statistischen Auswertung der Daten sowie bei der Erstellung der Tabellen und Graphiken ganz wesentlich.

Herr Dr. med. Christoph Bendick, Köln betreut mich seit meinem medizinischen Studium. Ohne ihn hätte ich mein Interesse an der Dermatologie verloren.

Herr Dr. med. Albrecht Noebel, Münster, half mir bei der Präparatausmessung.

Frau Inge Golling, Köln, betreute mich bei den sprachlichen Formulierungen.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Informatik- und Archivabteilung der Fachklinik Hornheide, Münster, stellten mir die erforderlichen Patienten-Daten zur Verfügung.

Frau Margret Leygraf, Frau Anne Bussmann und die Mitarbeiterinnen des histologischen Labors der Fachklinik Hornheide, Münster, unterstützten mich bei der Wahl der für meine Untersuchungen notwendigen Präparate.

Alle Genannten wurden mir zu Freunden. Bei ihnen bedanke ich mich aufrichtig und werde ihrer in meiner Heimat Kambodscha gerne gedenken.

LEBENS LAUF

Persönliche Angaben

Name: Sithach Mey

Anschrift: #18, Str. 326, Group 2, Psah Doemkor, Toul Kok Phnom Penh,
Kambodscha

Geburtsdatum: 15.05.1971

Geburtsort: Kampong Cham, Kambodscha

Staatsangehörigkeit: Kambodschanisch

Konfession: Buddhist

Familienstand: ledig

Eltern: Yam Mey, Krankenpfleger und Yay Saing, Hausfrau

Geschwister: Sitha Mey, Krankenpfleger
Sithan Mey †
Sithin Mey, Tierarzt

Schulischer und beruflicher Werdegang

1980-1984 Grundsschule

1984-1987 Hauptschule

1987-1990 höhere Schule

1990 Abitur

1990-1997 Studium der Humanmedizin an der Universität Phnom Penh,
Kambodscha

12/1997 Staatexamen und Approbation

1996-1999 Weiterbildung im Fach "Haut- und Geschlechtskrankheiten,, im
Rahmen der Zusammenarbeit mit Dr. med. C. Bendick

(Langzeitdozent des Deutschen Akademischen
Austauschdienstes in Kambodscha)

1998-1999 Assistenzarzt im Fach "Allgemeinmedizin,,General Hospital
Udong, Kampong Speu, Kambodscha

9/1999-3/2000 Sprachkurs Deutsch, Marburg

4/2000-10/2002 DAAD-Stipendiat im Fach "Haut- und Geschlechtskrankheiten"
an der Fachklinik Hornheide, Münster

01/2003-06/2004 Assistenzarzt an der Universitäts-Hautklinik, Münster

Münster, den 15.04.04

Sithach Mey