

Immuntherapie beim mukosalen Melanom: Therapievergleich der Mono- und Kombinationstherapie und deren Einfluss auf die Prognose – eine bizentrische retrospektive Analyse

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Zahnmedizin (Dr. med. dent.) an der medizinischen Fakultät der

Universität Hamburg

vorgelegt von

Wieland Sven Löffel

aus

Annweiler

2024

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 25.08.2025

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation:	Prof. Dr. Christoffer Gebhardt
Gutachter:in der Dissertation:	Prof. Dr. Christian Betz

Inhaltsverzeichnis

1 Fragestellung	5
2 Einleitung	5
2.1 Definition des mukosalen malignen Melanoms	5
2.2 Epidemiologie und Ätiopathogenese	5
2.3 Lokalisation und Verteilung der Schleimhautmelanome	7
2.4 Klinik und Symptome	9
2.5 Histologie	9
2.5.1 Histogenese vom Melanozyt zur mukosalen Melanomzelle	10
2.6 Tumorbilogie und molekulare Eigenschaften	11
2.7 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung	14
2.7.1 TNM-Klassifikation, Stadieneinteilung beim kutanen Melanom	15
2.7.2 TNM-Klassifikation, Stadieneinteilung beim Schleimhautmelanom des oberen Aero-Digestivtrakts	18
2.8 Metastasierung	19
2.9 Diagnostik	20
2.10 Therapie	21
2.10.1 Chirurgische Resektion	21
2.10.2 Radiotherapie	22
2.10.3 Systemtherapie	23
2.11 Prognose	24
3 Material und Methoden	24
3.1 Patient:innenspezifische Daten	24
3.2 Tumorspezifische Daten	25
3.3 Statistische Auswertung	25
4 Ergebnisse	26
4.1 Demographie und klinische Charakteristika	26
4.2 Lokalisation	26
4.3 Tumorspezifische Charakteristika	27
5 Diskussion	37
6 Zusammenfassung	50

7 Literaturverzeichnis	51
8 Abkürzungsverzeichnis	59
9 Abbildungsverzeichnis	60
10 Tabellenverzeichnis	61
11 Eidesstattliche Versicherung	62
12 Danksagung	63

1 Fragestellung

Ist die Therapie mit einem PD-1 Antikörper und CTLA-4 Antikörper gegenüber einer alleinigen Therapie mit einem PD-1 Antikörper bei Patient:innen mit fortgeschrittenem, nicht vollständig reseziertem mukosalem Melanom überlegen und welchen Einfluss hat eine operative in sano Resektion auf die Prognose? Welche Rolle spielt die Lokalisation im Hinblick auf mukosale Melanome des aerodigestiven und anogenitalen Trakts?

2 Einleitung

2.1 Definition des mukosalen malignen Melanoms

Das mukosale Melanom oder Schleimhautmelanom (SHM) ist ein seltener Tumor, welcher das erste Mal 1856 von Weber beschrieben wurde. (Lourenco et al., 2014). Er entsteht durch mutierte Melanozyten, die sich wiederum von Zellen der Neuralleiste ableiten. Grundsätzlich kann sich der Tumor in allen Geweben mit Melanozyten ausbreiten, wobei Haut, Schleimhaut, Konjunktiva, Nagelbett, Ösophagus oder auch die Leptomeningen betroffen sein können. Drei Subtypen werden dabei unterschieden: Das kutane, mukosale und das okuläre Melanom. (Vagero et al., 1990). Durch den aggressiven Verlauf und die häufig späte Diagnosestellung des SHMs haben Patient:innen meist eine schlechte Prognose (Nassar and Tan, 2020).

2.2 Epidemiologie und Ätiopathogenese

Die durchschnittliche Inzidenz des malignen Melanoms liegt bei 2,8 bis 3,1 pro 100.000 Einwohner:innen. Dabei kommt das kutane Melanom mit über 90 % am häufigsten vor. Weltweit gehört es damit zu den 20 am häufigsten diagnostizierten Tumoren, wobei es große geographische Unterschiede gibt. Australien ist mit einer Inzidenz von 37 pro 100.000 Einwohner:innen am stärksten betroffen, wohingegen Süd- und Zentralafrika mit 0,2 pro 100.000 das Schlusslicht bildet (Ali et al., 2013). Nach dem kutanen Melanom hat das okuläre Melanom mit 5,3 % den zweithöchsten Anteil. 2,2 % der Melanome haben einen unbekannten Primärtumor und 1,3 % sind mukosalen Ursprungs (Chang et al., 1998). Beim kutanen Melanom nimmt die Inzidenz seit Jahren stetig zu (Ahmed et al.,

2020) und auch beim SHM wird ein Aufwärtstrend in der Inzidenz beschrieben, wobei die jährliche prozentuale Veränderung bei 2,4 % liegt. Ursächlich dafür scheint die zunehmende Häufigkeit des nasalen und anorektalen SHMs zu sein. Der Grund für diesen Trend ist noch unklar (Marcus et al., 2012, Youssef et al., 2017, Cote and Sobin, 2009). Verglichen zu dem kutanen Melanom entwickelt sich das Schleimhautmelanom wesentlich später. Im Median sind die Patient:innen mit kutanem Melanom bei Diagnose 50 Jahre alt, wohingegen das SHM durchschnittlich 20 Jahre später, mit 70 diagnostiziert wird (Chang et al., 1998) (Wong et al., 2005). In asiatischen Ländern tritt das SHM weit- aus häufiger auf. 22,6 % aller Melanome bei chinesischen Patient:innen sind mukosalen Ursprungs (Guo et al., 2022). Die Inzidenz des anorektalen Melanoms steigt mit 0,4 : 1 000 000 an und repräsentiert bis zu 2 % aller anorektalen Malignitäten (Khan et al., 2014). Das vulvovaginale Melanom stellt insgesamt 7 % aller SHM bei Frauen dar (Ragnarsson-Olding et al., 1999). Mit einer Inzidenz von 0,2 pro 100.000 ist das vulvale Melanom, nach dem Plattenepithelkarzinom, die zweithäufigste maligne Erkrankung der Vulva (Sugiyama et al., 2007). Dabei besteht bei Frauen europäischer Abstammung ein höheres Risiko (Weinstock, 1994). Das seltenere vaginale Melanom (Inzidenz: 0,026: 100.000) repräsentiert 3 % aller vaginalen Malignitäten (Ghosh et al., 2007). Das durchschnittliche Diagnosealter liegt bei 60 Jahren, wobei hauptsächlich weiße Frauen betroffen sind (Reid et al., 1989). Mukosale Melanome am Penis sind noch seltener und wurden in der Literatur bisher wenig beschrieben (Posfai et al., 2023).

Bei den Risikofaktoren gibt es zwischen Hautmelanom und SHM ebenfalls große Unterschiede. Während beim kutanen Melanom v.a. die Exposition mit ultravioletttem Licht und der Hauttyp von großer Bedeutung sind (Rastrelli et al., 2014), werden dem SHM keine expliziten Risikofaktoren zugeschrieben. Es wird angenommen, dass Kanzerogene des Rauchens und Formaldehyd zur Genese beitragen (McLaughlin et al., 2005, Holmstrom and Lund, 1991). Das höhere Risikoprofil von Raucher:innen fußt auf der erhöhten Anzahl an oralen Pigmentierungen (Axell and Hedin, 1982). Zusätzlich scheinen, zumindest beim oralen SHM, bestehende Schleimhautläsionen einen Einfluss auf die Entwicklung der malignen Transformation zu haben (Batsakis et al., 1982). Ursächlich für entsprechende Schleimhautläsionen können mechanische Irritationen durch z.B. schlechtsitzende Zahnprothesen sein. Insgesamt ist der wissenschaftliche Nachweis für die Korrelation der Risikofaktoren aber gering (Aguas et al., 2009).

2.3 Lokalisation und Verteilung der Schleimhautmelanome

Hinsichtlich der Prognose und des klinischen Erscheinungsbildes unterscheidet man das SHM im oberen Aerodigestivtrakt bzw. im Kopf-Hals-Bereich, das vulvovaginale und das anorektale Melanom. Dabei verteilen sich die Lokalisationen ungleich, wobei der Kopf-Hals-Bereich mit 55 % den überwiegenden Anteil ausmacht. Hingegen sind Anorektum und Vulvovaginalbereich mit 24 % bzw. 18 % vergleichsweise weniger häufig betroffen. Urogenitaltrakt, Tracheal-Bronchial-Baum, Magen und Ösophagus (3%) kommen am seltensten vor (Spencer and Mehnert, 2016) (Abbildung 1).

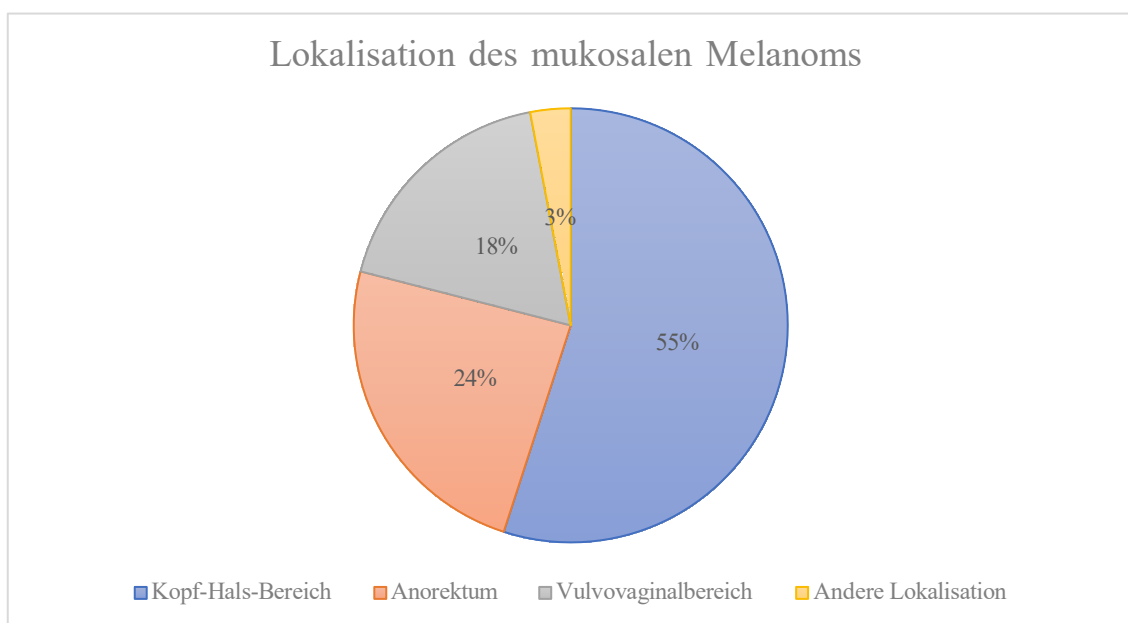


Abbildung 1: Lokalisation des mukosalen Melanoms. Modifiziert nach Spencer und Mehnert, Cancer Treat Res, 2016.

60-80 % aller mukosalen Melanome im Kopf-Hals-Bereich entstehen in der Nasenhöhle und in den Nasennebenhöhlen, obwohl der exakte Ursprung oft nicht genau zu determinieren ist. Ursächlich ist mit hoher Wahrscheinlichkeit die Tatsache, dass die sinusale Schleimhaut eine höhere Dichte an Melanozyten aufweist als andere mit Mukosa ausgekleidete Lokalisationen, wobei bei 21 % der Individuen Melanozyten in der sinusalen Mukosa gefunden wurden (Uehara et al., 1987) (Mihajlovic et al., 2012). Insgesamt entfallen 4 % aller sinusalen Tumore auf das SHM (Mendenhall et al., 2005). Häufigster Ursprung bilden dabei die laterale Nasenwand und das Nasenseptum (Moreno et al., 2010). Untere und mittlere Nasenmuscheln sind seltener betroffen. Bei den Nasenneben-

höhlen bildet die Kieferhöhle den häufigsten Ursprungsort, gefolgt von den Siebbeinzellen (<10%), der Stirn- und der Keilbeinhöhle (1%). Bei den Schleimhautmelanomen innerhalb des gastrointestinalen Trakts handelt es zum größten Teil um Melanome innerhalb des Anorektums (53,6%), gefolgt von Oropharynx (32,8%), Ösophagus (5,9%), Magen (2,7%), Dünndarm (2,3%), Gallenblase (1,4%) und Dickdarm (0,9%) (Cheung et al., 2008).

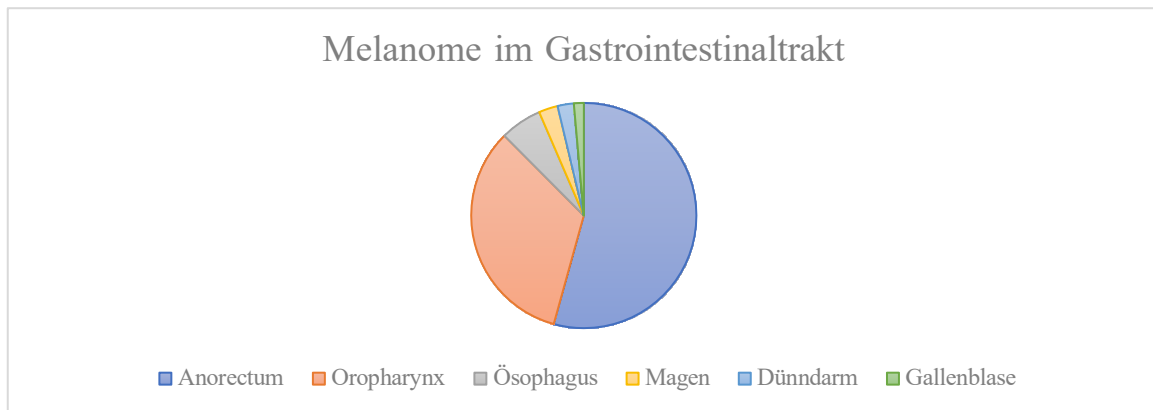


Abbildung 2: Verteilung der Melanome im Gastrointestinaltrakt. Modifiziert nach Cheung et al., J Gastrointest Surg, 2008.

In der Gesamtheit der Malignitäten der Mundhöhle handelt es sich bei 0,5 % um Schleimhautmelanome bzw. 20 bis 40 % aller SHM im Kopf-Hals-Bereich sind oral lokalisiert. Am häufigsten sind der harte Gaumen und der obere Alveolarfortsatz betroffen (Patel et al., 2002). Im Unterkiefer ist der Tumor meist an der bukkalen Mukosa oder an der Lippe lokalisiert, seltener am Mundboden, der Zunge oder den Tonsillen (Hicks and Flaitz, 2000). Yanagi et al. haben aufgezeigt, dass die Dichte an Melanozyten in der Unterlippe vor allem bei Männern mit dem Alter stark ansteigt (Yanagi et al., 1996, McLean et al., 2008).

Anorektale Melanome können innerhalb des Rektums und des Analkanals vorkommen, wobei letzteres weitaus häufiger diagnostiziert wurde (Zhang et al., 2010).

Das vulvovaginale Melanom manifestiert sich zum größten Teil an der Vulva, nur 5 % entstehen in der Vagina. In einem Fünftel der Fälle kann der genaue Ursprung nicht bestimmt werden (Ragnarsson-Olding et al., 1999).

Der Großteil der vulvalen Melanome manifestiert sich an der Labia majora und an der Klitoris, seltener an der Labia minora und dem periurethralen Bereich. Dabei sind v.a. die haarlosen Bereiche betroffen. Beim vaginalen Melanom entsteht der Primarius meist im unteren Drittel der Vagina (Gungor et al., 2009).

2.4 Klinik und Symptome

Schleimhautmelanome der Mundhöhle stellen sich zu Beginn als unregelmäßig pigmentierte, makuläre oder minimal erhabene Läsionen dar. Erst spät treten Symptome wie Blutung, Ulzerationen, Schmerzen und Zahnmobilitäten auf. Außerdem können auch Satellitenläsionen vorhanden sein. Bei einem Viertel der Patient:innen liegen bei Diagnose regionale Lymphknotenmetastasen vor (Devi et al., 2011).

Beim SHM in der Nase und in den Nasennebenhöhlen sind die Symptome meist unspezifisch, wodurch die frühe Diagnosestellung, v.a. bei Tumoren in den Nasennebenhöhlen, beeinträchtigt ist. Wie bei allen sinunasalen Tumoren können z.B. eine nasale Atmungsbehinderung, Gesichtsschmerz, andauernde Epistaxis oder Rhinorrhoe auftreten (Thompson et al., 2003). Erst im fortgeschrittenen Stadium zeigen sich neurologische Symptome wie Proptosis oder Diplopie. Makroskopisch erscheinen die Tumore meist polypös, dunkel pigmentiert und ulzerös. Der durchschnittliche Durchmesser des Tumors liegt bei 2,4 cm, wobei sich die Prognose bei größerem Tumor (> 3 cm) wesentlich verschlechtert (Thompson et al., 2003).

Anorektale SHM stellen sich meist als polypoide und oft auch ulzerierte Tumore dar. Häufig kommt es zu anorekalen Blutungen, Schmerzen und Unwohlsein beim Stuhlgang (Chute et al., 2006). Aufgrund der amelanotischen, polypoiden Morphologie und der unspezifischen Symptome kommt es bei zwei Dritteln der Patient:innen zunächst zu Fehldiagnosen wie Hämorrhoiden, Adenokarzinom, Polypen und Rektumkarzinom (Chute et al., 2006).

Beim vulvovaginalen SHM können Miktionsbeschwerden, Blutungen, Noduli, Schmerzen, Ausfluss und Juckreiz auftreten. Bei 22 % der Patientinnen liegen bei Diagnose Satellitenläsionen vor (Ragnarsson-Olding et al., 1999).

2.5 Histologie

Histologisch bestehen SHM aus mittelgroßen bis großen Zellen, die polyedrisch, rund, fusiform, epitheloid, spindelförmig, pleomorph, mikrozytär oder eine Mischung daraus sein können. Sie weisen einen erheblichen Pleomorphismus mit großen, hyperchromatischen Kernen und auffälligen, eosinophilen Nukleoli auf. Zudem haben sie eine erhöhte Mitoserate und können in die Submukosa, sowie in Lymph- und Blutgefäße metastasieren. Die Zellen wachsen entweder in soliden, locker zusammenhängenden, storiformen,

pseudoalveolären oder organoiden Mustern (Cardesa et al., 2006, Wenig et al., 2005). Das Auftreten von verschiedenen zellulären Phänotypen ist mit einer höheren Metastasierungswahrscheinlichkeit assoziiert (Lourenco et al., 2009). Etwa zwei Drittel der SHM enthalten Melanin, welches in den Melanomzellen oder in Makrophagen lokalisiert ist. Amelanotische Läsionen, welche je nach Studie 15-50 % der Fälle repräsentieren, stellen eine besondere Herausforderung in der histopathologischen Untersuchung dar, da sie andere maligne Tumoren, wie schlecht differenzierte Karzinome, Lymphome und Sarkome, imitieren (Cardesa et al., 2006, Lourenco et al., 2014). Zusätzlich erschweren die verschiedenen Wachstumsmuster und die Ähnlichkeit zu benignen Läsionen die Diagnosestellung (Ma et al., 2021). Aufgrund des unterschiedlichen histologischen Aufbaus der Mukosa im Gegensatz zur Dermis eignet sich die von Clark eingeführte Aufteilung des kutanen Melanoms nicht für das SHM. 2004 haben Prasad et al. eine histopathologische Klassifizierung entworfen und dabei die verschiedenen Level nach ihrer Prognose unterschieden:

Level 1: Dabei handelt es sich um ein Melanom in situ ohne Invasionszeichen oder lediglich mit Mikroinvasionen. Voraussetzung ist, dass sich weniger als 10 atypische Zellen in der Nähe der epithelialen-subepithelialen-Grenze befinden.

Level 2: Die Invasion ist auf die Lamina Propria begrenzt.

Level 3: Es liegt eine tiefe Gewebsinvasion mit einer Beteiligung von Muskulatur, Knochen und/oder Knorpel vor.

Wenn mehr als 25 % der Zellen undifferenziert vorlagen, wird der Tumor als undifferenziert bezeichnet. Undifferenzierte Zellen zeigen sich als kleine Zellen mit hyperchromatischen, kleinen Zellkernen und geringen Zytoplasmaanteilen oder als sehr große, bizarre und mehrkernige Riesenzellen. Undifferenzierte und dicke Tumoren (Level 3) verzeichneten die schlechteste Prognose (Prasad et al., 2004).

2.5.1 Histogenese vom Melanozyt zur mukosalen Melanomzelle

Melanozyten zeichnen sich durch eine geringe mitotische Aktivität, kleine Zellkerne und einen solitären Verbund aus. Sie haben ein dendritisches Zytoplasma, welches Melanosomen, d.h. mit Melanin gefüllte Vesikel, enthält. Durch hormonelle Veränderungen, lokale Verletzungen, Medikamente oder durch unbekannte Toxine kann es zur Proliferation der Melanozyten entlang der epithelialen Basalzellschicht und somit zur Naevusbildung kommen. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich aber um angeborene Naevi (Stern and Guillamondegui, 1991). Mukosale Naevi können Vorläuferläsionen für SHM darstellen

oder Hinweis für ein erhöhtes Risiko eines Melanoms an einer anderen Lokalisation sein. Bei etwa einem Drittel der primären SHM im Kopf- und Halsbereich wird eine vorbestehende melanozytäre Läsion festgestellt (Barker et al., 1997). Naevuszellen verlieren, im Gegensatz zu Melanozyten, ihre Kontakthemmung und weisen ein eiförmiges, spindelförmiges Zytoplasma ohne dendritische Fortsätze auf. Sie sind in der Lage über die Basalzellschicht hinweg in die Submukosa zu immigrieren. Allerdings haben sie keine zytologische Atypie oder eine abnorm gesteigerte mitotische Aktivität. Kommt es zur Melanininkontinenz, d.h. zur Freisetzung des Melanins und zur Phagozytose durch Makrophagen (Melanophagen), können dunkelbraun- bis schwarzpigmentierte Läsionen mit einem Durchmesser von 1-2 mm entstehen. Histologisch gibt es verschiedene Formen von mukosalen Naevi, wobei der epitheloide und spindelzellige Nävus ein SHM imitieren kann (Eisen and Voorhees, 1991).

Neben mukosalen Naevi existieren auch mukosale Makulae. Dabei handelt es sich um benigne Läsionen, welche meist kleiner als 1 cm in der maximalen Ausdehnung sind und eine scharfe Begrenzung aufweisen. Es liegt hierbei keine vergrößerte Anzahl von Melanozyten vor, sondern lediglich die Ablagerung von Melanin in der basalen Zellschicht ist erhöht (Eisen and Voorhees, 1991). In einigen veröffentlichten Fallberichten ist die Umwandlung gutartiger Makulae in maligne orale Melanome nach Jahren der Diagnose beschrieben, weswegen mukosale Makulae als potenzielle Vorläuferläsionen zu betrachten sind (Ma et al., 2021) (Eisen and Voorhees, 1991).

Des Weiteren werden Melanomakanthome als mögliche Vorstufe des SHMs diskutiert. Dabei handelt es sich um seltene, gutartige Läsionen mit Proliferation von Melanozyten und Keratozyten, die rasch an Größe zunehmen und das SHM imitieren können (Ma et al., 2021).

2.6 Tumorbilogie und molekulare Eigenschaften

Obwohl alle Melanozyten den gleichen embryologischen Ursprung haben, unterscheidet sich die Mikroumgebung der Melanozyten in der Epidermis und Dermis erheblich von den Melanozyten der Mukosa hinsichtlich der umliegenden Zelltypen und -strukturen. Auch die zur Tumorgenese beitragenden Mutationen variieren beim mukosalen und kutanen Melanom in ihrer Ausprägung und Häufigkeit (Aoki et al., 2009):

Während beim kutanen Melanom v.a. der Mitogen-assoziierte Proteinkinase (MAPK)-Signalweg eine wichtige Rolle spielt, ist beim SHM die Aktivierung von C-KIT entscheidend. 94 % aller kutanen Melanome weisen MAPK aktivierende Mutationen in den wichtigsten Signalkomponenten wie NRAS, BRAF oder MEK auf, während es bei den Schleimhautmelanomen lediglich 28 % sind. Nur bei 6 % der Patient:innen mit SHM wurde eine beim kutanen Melanom in 35-50 % vorkommende Mutation des Onkogen BRAF-V600 nachgewiesen (Nassar and Tan, 2020). Dafür wurde eine erhöhte Anzahl an BRAF-Mutationen gefunden, welche zu einer geringeren Aktivierung des MAPK-Signalwegs als BRAF V600 führen. Inwieweit diese Mutationen auf BRAF- und MEK-Inhibitoren ansprechen, ist jedoch weitestgehend unklar (Wan et al., 2004). Laut dem *Cancer Genome Atlas Network* liegen beim kutanen Melanom in 28 % NRAS-Mutationen vor (Cancer Genome Atlas, 2015). Das Schleimhautmelanom verzeichnet nur in 14 % NRAS-Mutationen, wobei diese beim vaginalen Melanom mit 43 % weitaus häufiger nachgewiesen werden (Omholt et al., 2011).

Sowohl das Haut-, als auch das Schleimhautmelanom verzeichnen eine Mutationsrate bei Neurofibromin (NF1) von 14 %, wobei es sich am häufigsten um Mutationen handelt, welche zum Verlust der Funktion führen (Cancer Genome Atlas, 2015, Nassar and Tan, 2020). Das Protein NF1 steigert die GTPase Aktivität von RAS, wodurch RAS-GTP in RAS-GDP konvertiert und die Aktivität des MAPK-Signalwegs herabgesetzt wird. Mutationen von NF1, welche zu einer gesteigerten RAS-Funktion führen, erhöhen das Melanomrisiko um den Faktor 3,6 (Kiuru and Busam, 2017).

Ein wichtiger Signalweg bei der Tumorgenese des malignen Melanoms, stellt die Aktivierung von C-KIT dar. Das C-KIT Gen codiert für eine Rezeptor-Tyrosin-Kinase, welche u.a. den MAPK- Signalweg mit BRAF, MEK und ERK und den PI3K (PI3K-AKT-mTor)-Signalweg aktiviert (Pham et al., 2020, Santeufemia et al., 2023).

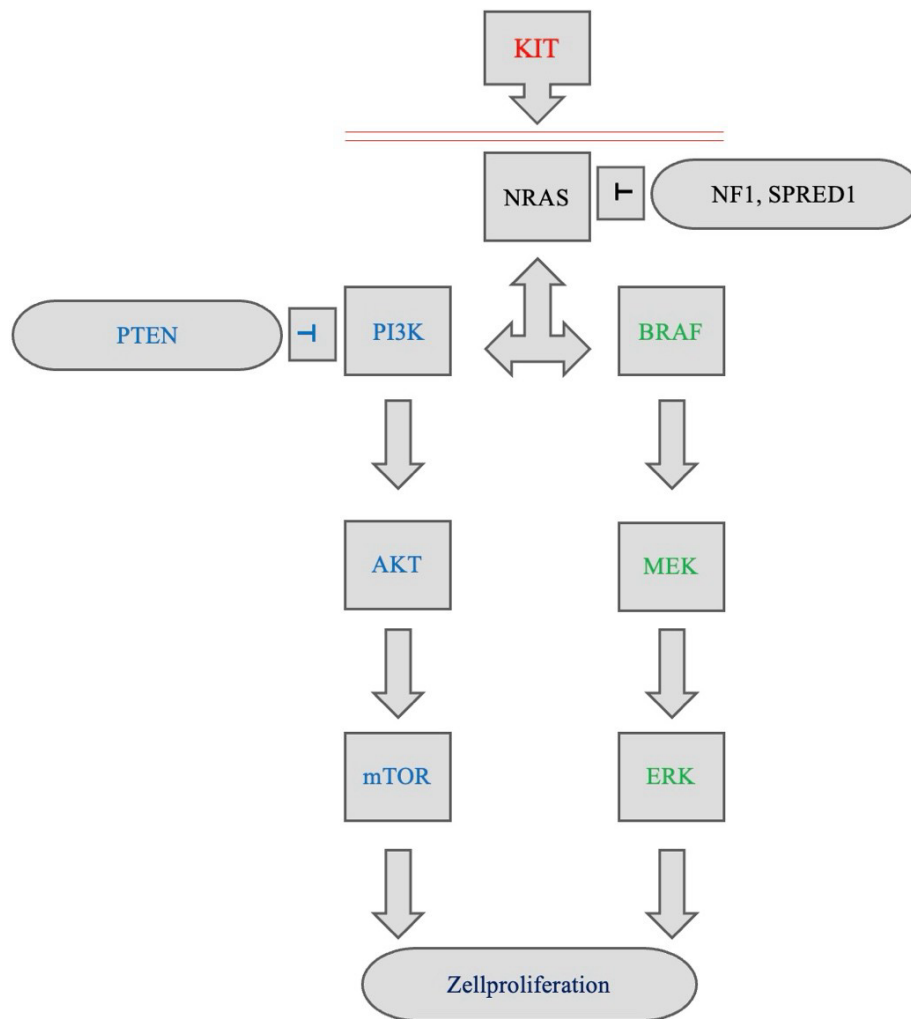


Abbildung 3: KIT-Aktivierung, modifiziert nach Santeufemia et al., Cancers (Basel), 2023. KIT: Rezeptor Tyrosin Kinase, NRAS: Neuroblastoma RAS, NF1: Neurofibromin 1, SPRED1: Sprossenverwandtes EVH1-Domäne enthaltendes Protein, PTEN: Phosphatase und Tensin-Homolog, PI3K: Phosphatidylinositol 3 Kinase, BRAF: B-RAF Protoonkogen, AKT: Proteinkinase B, MEK: Mitogen-aktivierte- Proteinkinase-Kinase, mTOR: Ziel des Rapamycins im Säugetier, ERK: Extrazelluläre signalregulierte Kinase.

C-KIT Proteine sind für Wachstum, Differenzierung und Migration der Melanozyten verantwortlich. Zusätzlich spielen sie eine wichtige Rolle bei der Hämatogenese und Gametogenese. Eine durch Fehlmutationen und Amplifikationen verursachte Dysregulation von C-KIT kann zur Entwicklung von Neoplasien führen (Satzger et al., 2008). Das Onkogen KIT ist häufig in normalen Melanozyten, melanozytären Naevi und in In-Situ Melanomen vorhanden. Satzger et al. haben C-KIT Proteine bei 91 % der SHM in mindestens 10 % der Tumorzellen nachgewiesen und bei 16 % lagen C-KIT-Mutationen vor (Satzger

et al., 2008). Bei Pham et al. lag die Mutationsrate sogar bei 39 %, wobei 70 % der Mutationen in den Exonen 11 und 13 lokalisiert sind. Bei Exon 11 ist die Aminosäure Lysin durch Prolin ersetzt, bei Exon 13 liegt meist eine Methionin-zu-Glutaminsäure Mutation vor (Pham et al., 2020). Die daraus resultierende Konformationsänderung des Rezeptors führt zu einer konstitutiven Aktivierung des MAPK- und PI3K/AKT-Signalwegs (Shtivelman et al., 2014). Interessanterweise wurde in einer Studie bei 32 % der Patient:innen mit SHM eine gleichzeitige Mutation von C-KIT und NF1 nachgewiesen; wesentlich häufiger als beim kutanen Melanom (4%) (Hintzsche et al., 2017).

Ein weiterer molekularer Treiber, welcher das Risiko für die Entstehung eines SHMs steigert, ist der Verlust von SPRED1. Der negative Regulator SPRED1 transportiert NF1 zur Plasmamembran, welches, wie oben erwähnt, RAS-GTP in den inaktiven Zustand überführt. Bei ca. einem Viertel der Patient:innen mit SHM liegt ein biallelischer SPRED1-Verlust vor (Ablain et al., 2018).

Eine weitere Besonderheit des SHMs gegenüber dem kutanen Melanom ist eine erhöhte Mutationsrate des SF3B1-Gens, welches für die größte Untereinheit des Spleißfaktors 3b codiert. Alternativ gespleißte mRNA-Sequenzen, d.h. aus einem Gen unterschiedlich gespleißte mRNA-Isoformen, sind für die Entstehung von Neoplasien von großer Bedeutung (Cilloni et al., 2022). 35 % der Patient:innen mit SHM weisen eine SF3B1 Mutation auf, wobei auffällig ist, dass vulvovaginaler (44,4%) und anorektaler Bereich (60%) weit- aus häufiger betroffen sind als nasopharyngeale Melanome (20%) (Hintzsche et al., 2017).

2.7 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Wie viele andere Tumore auch, wird das Melanom nach dem TNM- System klassifiziert. Das Staging erfolgt nach der aktuellen Version 8.0 der *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Keung and Gershenwald, 2018). Dabei werden die Patient:innen anhand ihrer Tumordicke (T), dem regionären Lymphknotenbefall (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M) beurteilt (Keung and Gershenwald, 2018). Diese Klassifikation wird meist auch für anorektale und urogenitale Melanome genutzt. Für SHM im Aero-Digestivtrakt wird die AJCC-Klassifikation in der Version 7 aus dem Jahr 2009 angewandt (siehe unten) (Garbe et al., 2020).

2.7.1 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung beim kutanen Melanom

Tabelle 1: T-Klassifikation des Primärtumors der kutanen Melanome, modifiziert nach AJCC Version 8.

T: Tumordicke.

T-Klassifikation	Tumordicke nach Breslow	Ulzeration
T0 (Kein Anhalt für einen Primärtumor)	k.A. (keine Angabe)	k.A.
Tis (Melanoma In-situ)	k.A.	k.A.
Tx (Tumordicke kann nicht bestimmt werden)	k.A.	k.A.
T1	< 1,0 mm	nicht spezifiziert, oder unbekannt
T1a	< 0,8 mm	ohne Ulzeration
T1b	< 0,8 mm	mit Ulzeration
	0,8 mm – 1,0mm	mit/ohne Ulzeration
T2	1,0 – 2,0 mm	nicht spezifiziert, oder unbekannt
T2a	1,0 – 2,0 mm	ohne Ulzeration
T2b	1,0 – 2,0 mm	mit Ulzeration
T3	2,0 – 4,0 mm	nicht spezifiziert, oder unbekannt
T3a	2,0 – 4,0 mm	ohne Ulzeration
T3b	2,0 – 4,0 mm	mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	nicht spezifiziert, oder unbekannt
T4a	> 4,0 mm	ohne Ulzeration
T4b	> 4,0 mm	mit Ulzeration

Tabelle 2: N-Klassifikation des Primärtumors beim kutanen Melanom, modifiziert nach AJCC Version 8. N: regionärer Lymphknotenbefall, LK: metastatisch befallener Lymphknoten.

N-Klassifikation	Anzahl metastatische befallener Lymphknoten	Vorhandensein von Satelliten-, Intransit-, und/oder
------------------	---	---

		MikrosatellitenMetastasen
Nx	Regionale Lymphknoten wurde nicht beurteilt	Nein
N0	Keine LK nachweisbar	Nein
N1	1 LK oder Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen ohne einen befallenen LK	
N1a	1 klinisch „okkult“ LK	Nein
N1b	1 klinisch befallener LK	Nein
N1c	kein befallener LK	Ja
N2	2 oder 3 LK oder Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit einem befallenen LK	
N2a	2 oder 3 „okkulte“ LK	Nein
N2b	2 oder 3 LK, mind. ein klinisch diagnostizierter LK	Nein
N2c	1 LK („okkult“ oder klinisch)	Ja
N3	≥ 4 LK oder Satelliten- Intransit-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit ≥ 2 LK oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat ohne Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen	
N3a	≥ 4 „okkulte“ LK	Nein
N3b	≥ 4 LK, mind. ein klinisch diagnostizierter LK	Nein
N3c	≥ 2 „okkulte“ oder klinisch LK und/oder „verbackenes“ LK-Konglomerat	Ja

Tabelle 3: M-Klassifikation des Primärtumors beim kutanen Melanom, modifiziert nach AJCC Version 8. M: Fernmetastasen.

M-Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen vorhanden	
M1a	Haut, Weichteile, Muskel und/ oder nicht regionäre Lymphknoten	nicht dokumentiert/bestimmt
M1a (0)		Normal
M1a (1)		Erhöht
M1b	Lunge, mit oder ohne Beteiligung von als M1a klassifizierte Metastasen	nicht dokumentiert/bestimmt
M1b (0)		Normal
M1b (1)		Erhöht
M1c	Viszerale Lokalisationen ohne ZNS-Beteiligung, mit oder ohne Beteiligung als M1a, M1b klassifizierte Metastasen	nicht dokumentiert/bestimmt
M1c (0)		Normal
M1c (1)		Erhöht
M1d	ZNS-Beteiligung, mit/ohne Beteiligung als M1a, M1b, M1c klassifizierter Metastasen	nicht dokumentiert/bestimmt
M1d (0)		Normal
M1d (1)		Erhöht

Tabelle 4: Stadieneinteilung des kutanen Melanoms, modifiziert nach AJCC Version 8.

T: Tumordicke, N: regionärer Lymphknotenbefall, M: Fernmetastasen.

T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation	Stadium
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB

T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
Jedes T, Tis	≥ N1	M0	III
Jedes T	Jedes N	M1	IV

2.7.2 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung beim SHM des oberen Aero-Digestivtrakts

Bei der TDM-Klassifikation des SHMs im oberen Aero-Digestivtrakt entfallen die Klassifikationen T1 und T2, sowie die Stadien I und II, wodurch die insgesamt schlechtere Prognose des SHMs ggü. dem kutanen Melanom berücksichtigt wird (Amin et al., 2017).

Tabelle 5: Ausdehnung des Primärtumors, modifiziert nach AJCC Version 7.

T: Tumordicke.

T3	Auf die Schleimhaut und das unmittelbar darunter liegende Weichgewebe begrenzte Tumoren, unabhängig von ihrer Dicke oder größten Ausdehnung; z. B. polypöse Nasenerkrankungen, pigmentierte oder nicht pigmentierte Läsionen der Mundhöhle, des Rachens oder des Kehlkopfs
T4a	Fortgeschrittene Erkrankung Tumor, der tiefes Weichgewebe, Knorpel, Knochen oder die darüber liegende Haut befällt
T4b	Sehr fortgeschrittene Erkrankung Tumor mit Beteiligung des Gehirns, der Dura mater, der Schädelbasis, der unteren Hirnnerven (IX, X, XI, XII), des Kauorgans, der Arteria carotis, des prävertebralen Raums oder mediastinaler Strukturen

Tabelle 6: Regionale Lymphknotenbeteiligung, modifiziert nach AJCC Version 7.

N: regionärer Lymphknotenbefall.

N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen

Tabelle 7: Vorhandensein von Fernmetastasen, modifiziert nach AJCC Version 7.

M: Fernmetastasen.

M0	Keine Fernmetastasierung
M1	Fernmetastasierung vorhanden

Tabelle 8: Stadieneinteilung der mukosalen Melanome des oberen Aero-Digestivtrakts, modifiziert nach AJCC Version 7.

T: Tumordicke, N: regionärer Lymphknotenbefall, M: Fernmetastasen.

Stadium	T	N	M
III	T3	N0	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T3-T4a	N1	M0
IVB	T4b	Jedes N	M0
IVC	Jedes T	Jedes N	M1

2.8 Metastasierung

Melanome können sowohl auf hämatogenem als auch lymphatischem Weg metastasieren, wobei eine lymphogene Metastasierung in der Regel der hämatogenen vorausgeht (Damsky et al., 2014). Einzigartig an den anatomischen Lokalisationen des SHMs sind ausgedehnte Gefäß- und Lymphgefäßnetze in unmittelbarer Nähe des Primärtumors, welche eine diffuse Ausbreitung ermöglichen (Carvajal et al., 2012). Im Durchschnitt liegen bei fast einem Viertel der Patient:innen mit SHM bei Diagnose bereits Fernmetastasen vor (Lian et al., 2017). Etwa zwei Drittel der Patient:innen mit SHM weisen eine Beteiligung der Lymphknoten auf (Keller et al., 2013). Sinunasale Melanome zeigen bei Diagnose lediglich in 10-20 % Lymphknotenmetastasen. Bei weiteren 20 % kommt es während des Krankheitsverlaufs zu Lymphknotenbeteiligung und bei ca. der Hälfte zu Fernmetastasen in Lunge, Gehirn, Knochen und Leber (Medhi et al., 2012). In 40 % der Fälle

kommt es auch zu vaskulären und neuralen Invasionen (Barrett and Raja, 1997). Zum Zeitpunkt der Diagnose liegen beim anorektalen Melanom in bereits über 30 % regionale oder Fernmetastasen vor (Iddings et al., 2010) und im Vergleich zu SHM im Kopf-Hals-Bereich metastasieren anorektale Melanome häufiger in die Leber (Mulligan et al., 2023).

2.9 Diagnostik

Grundsätzlich ist die Diagnose der SHM aufgrund der Variabilität der histologischen Erscheinung und des meist zunächst asymptomatisch verlaufenden Wachstums eine Herausforderung (Salari et al., 2022).

Laut der S3-Leitlinie des Melanoms sind für das SHM keine histopathologischen Beurteilungskriterien vorhanden. Allerdings sollten folgende Faktoren berücksichtigt werden: Makroskopische Tumordicke, Vertikale Tumordicke in mm, Bestätigung durch Immunhistochemie, Vorhandensein von Ulzerationen, Zytomorphologische Subtypen, Mitosen/mm², Perineurale und lymphatisch-vaskuläre Invasion und Ausbreitung in anatomische Strukturen (Garbe et al., 2020). Zur Bestätigung der melanozytären Differenzierung und zur Sicherung der Diagnose können positive immunhistochemische Färbungen von HMB-45, Melan-A und S-100 beitragen, wobei der Nachweis von S-100 die höchste Sensitivität hat (Prasad et al., 2004). Vor allem beim oralen Melanom hat der noch relativ neue Marker SOX 10 ebenfalls eine hohe Sensitivität. (Ma et al., 2021).

Da gutartige Pigmentierungen in der Mundhöhle häufiger vorkommen, ist die differentialdiagnostische Abgrenzung besonders wichtig. Typische Differentialdiagnosen sind z.B. orale Naevi und Maculae (siehe oben), rauchassoziierte Melanose, postentzündliche Pigmentierung, Amalgamtätowierung, Peutz-Jeghers-Syndrom und Karposi Sarkom (Hicks and Flaitz, 2000). Generell gilt, dass bei Mundschleimhautveränderung, welche über zwei Wochen persistieren, eine Probebiopsie durchgeführt werden sollte (Bacher et al., 2011). Liegen Lymphknotenmetastasen oder eine lokale Inoperabilität vor, sollte ein Mutationsstatus hinsichtlich BRAF, KIT, NRAS erhoben werden (Garbe et al., 2020). Außer bei in situ Melanomen wird eine Sonographie der regionären Lymphknoten empfohlen. Zusätzlich betont die Leitlinie im Rahmen der Diagnostik die Notwendigkeit einer interdisziplinären Abstimmung der jeweiligen Fachabteilungen wie z.B. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie oder Gynäkologie (Garbe et al., 2020). Nach De Pascalis et. al kann auch die Konfokale Reflexionsmikroskopie eine valide und nicht-invasive Technologie für die Frühdiagnose des SHMs sein (De Pascalis et al., 2021).

2.10 Therapie

2.10.1 Chirurgische Resektion

Die radikale in sano Tumorexzision (R0) mit tumorfreien Resektionsrändern und ausreichendem Sicherheitsabstand gilt als einer der wichtigsten Eckpfeiler bei der Behandlung des SHMs. Die anatomische Komplexität und die Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, insbesondere im Kopf-Hals-Bereich, erschweren jedoch eine radikale Operation (Bachar et al., 2008).

Während sich beim kutanen Melanom die Empfehlungen über adäquate Sicherheitsabstände an der Tumordicke orientieren, liegen beim SHM keine klar definierten Empfehlungen vor (Betz et al., 2023). Nach S3-Leitlinie wird ein adäquater Sicherheitsabstand von 10 mm empfohlen, wobei die Resektion nach Möglichkeit funktionserhaltend sein soll (Garbe et al., 2020). Andere Autor:innen halten, wenn möglich, mindestens 15 mm für notwendig (Xu et al., 2021). Dabei wird unter anderem die Tatsache berücksichtigt, dass in manchen Fällen die Ergebnisse des intraoperativen Schnellschnitts nicht mit denen des permanenten Schnitts übereinstimmen. Denn bei melanozytären Läsionen kann die verminderte histologische Qualität, bedingt durch den Gefrierschnitt, zu einem falsch negativen Ergebnis und somit zur Notwendigkeit einer Randrevision führen (Betz et al., 2023).

Häufig sind Operationen beim SHM im Kopf-Hals-Bereich mit ausgedehnten Resektionen und damit einhergehenden Einschränkungen verbunden. So wird z.B. beim sinusalen Melanom eine kraniofaziale Resektion erforderlich, sobald der Tumor in die Lamina cribrosa hineinreicht. Bei einer diffusen Ausdehnung in der Nasenschleimhaut ist häufig auch eine komplette Exenteration der Nase indiziert (Carvajal et al., 2012). Die Resektion kann entweder offen oder endoskopisch erfolgen, wobei keine Methode, in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS), als überlegen gilt (Farber et al., 2019, Hur et al., 2019). Die endoskopische Resektion zeichnet sich aber durch eine geringere Morbidität und kürzere Krankenhausaufenthalte aus (Farber et al., 2019).

Bei Melanomen im anogenitalen Bereich wurden früher umfassende, radikale chirurgische Resektionen im Sinne einer abdominoperinealen Rektumexstirpation (anorektale Melanome) bzw. einer Exenteratio pelvis (vulvovaginale Melanome) durchgeführt. Da diese Verfahren aber mit umfassenden funktionellen Einschränkungen einhergehen und die Verbesserung der lokalen Kontrolle bei dieser Herangehensweise nicht umfassend bewiesen ist, hat eine breite lokale Exzision die beiden Verfahren weitestgehend ersetzt

(Carvajal et al., 2012). Eine Wächterlymphknotenbiopsie (WLKB) kann nach S3-Leitlinie Patient:innen mit SHM angeboten werden (Garbe et al., 2020). Verglichen zum kutanen Melanom ist beim SHM die prognostische Bedeutung der WLKB in der Wissenschaft wenig beschrieben und es gibt keinen allgemein akzeptierten Behandlungsstandard für die Behandlung regionärer Lymphknoten (Carvajal et al., 2012) (siehe Diskussion).

2.10.2 Radiotherapie

Während früher das Melanom als weitestgehend strahlenresistenter Tumor beschrieben wurde, haben mittlerweile mehrere Studien gezeigt, dass kutane als auch mukosale Melanomzellen empfindlich auf Radiotherapie reagieren (Stevens and McKay, 2006). Aufgrund der bereits thematisierten hohen Rezidivrate des Schleimhautmelanoms ist die postoperative Radiotherapie heutzutage ein wichtiger Bestandteil der lokalen Behandlung. Die alleinige Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung ist im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Behandlung bei Schleimhautmelanomen im Kopf-Hals-Bereich weniger erfolgreich. Jedoch zeigt sich eine deutliche Verbesserung der lokalen Kontrolle, wenn die Strahlentherapie postoperativ angewendet wird (Grant-Freemantle et al., 2021). In einer Multicenter-Studie von Koto et al. wurde festgestellt, dass die Anwendung einer Kohlenstoff-Ionen-Strahlentherapie mit einer signifikant besseren lokalen Kontrolle assoziiert war als bei Studien, die sich mit der Anwendung von Photonenbestrahlungen befassten. Bei Verwendung dieser Technik kommt es zudem seltener zu strahleninduzierten Toxizitäten (Koto et al., 2017). Was das optimale Fraktionierungsschemata und die richtige Dosierung angeht, gibt es bisher keinen klaren Konsens. Nach Wada et al. führt eine Dosis von ≥ 3 Gray pro Fraktion zu einer besseren lokalen Kontrolle (Wada et al., 2004). Die Anwendung von höheren Dosen fußt auf der Überlegung, dass Melanomzellen eine hohe Kapazität zur Reparatur von Zellschädigungen haben (Dewey, 1971). Bei der Hypofraktionierung ist allerdings Vorsicht geboten, wenn eine Nähe zu Augen und ZNS gegeben ist, da diese Strukturen sehr empfindlich für strahlungsbedingte Schäden sind (Mayo et al., 2010). Nach der S3-Leitlinie kann eine Strahlentherapie bei Lymphknotenmetastasen und/oder bei R1- oder R2- resezierten Schleimhautmelanomen durchgeführt werden. Liegt ein vollständig exzidiert Primarius vor, kann zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle eine adjuvante Radiotherapie angeboten werden (Garbe et al., 2020).

2.10.3 Systemtherapie

Angesichts des häufigen Therapieversagens ist es von entscheidender Bedeutung, geeignete systemische Therapien zu identifizieren (Xu et al., 2021). Bis zum Aufkommen der Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI), galt die Chemotherapie mit Dacarbazin als Standard in der Therapie des metastasierten Melanoms, wobei die objektive Ansprechrates (ORR) bei lediglich 20 % lag (Serrone et al., 2000). Der therapeutische Ansatz veränderte sich, als mehrere Autor:innen die höhere Wirksamkeit der ICI beschrieben. 2011 ergab eine Studie von Robert et al., dass die Kombination von Dacarbazin und Ipilimumab, einem ICI, mit einem signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen Gabe von Dacarbazin assoziiert war (Robert et al., 2011). Die Wirkung der ICI besteht in der Hemmung von inhibitorischen Immuncheckpoints wie bspw. dem zytotoxischen T-Lymphozyten-assoziierten Protein 4 (CTLA-4) oder dem programmierten Zelltod-Protein 1 (PD-1). Bei diesen Proteinen handelt es sich um Zellrezeptoren der T-Zellen, welche, nach Bindung eines entsprechenden Liganden, für die Verminderung der Aktivität der Immunzellen verantwortlich sind. Bei vielen Tumoren, darunter auch das Melanom, sind die entsprechenden Liganden hochreguliert, wodurch der Tumor dem Immunsystem entgeht. Die ICI, bestehend aus monoklonalen Antikörpern, begünstigen also eine Immunantwort der T-Zellen. Derzeit sind für die Behandlung des SHMs drei ICI zugelassen: Nivolumab und Pembrolizumab (PD-1 Inhibitoren), sowie Ipilimumab (CTLA-4 Inhibitoren). Verglichen zum kutanen Melanom sind beim SHM zielgerichtete Therapien allerdings eingeschränkter möglich. Denn einerseits ist das Gesamtansprechen auf Immuntherapien geringer und außerdem fehlt es an dominanten MAPK-aktivierenden Mutationen, welche mittels MAPK-Inhibitoren therapiert werden können (Ma et al., 2021). Die Wirksamkeit von BRAF- und MEK-Inhibitoren beim SHM ist somit weitaus geringer (Wong et al., 2005). Aufgrund des gehäufteten Auftretens von C-KIT-Mutationen beim SHM, können stattdessen Rezeptor-Tyrosin-Kinase-Inhibitoren wie Imatinib, Nilotinib und Desatinib bei vorliegender CKIT-Mutation eingesetzt werden (Ma et al., 2021, Steeb et al., 2021). Nach Steeb et al. liegt dabei die ORR bei 15 % und bei 45 % der Patient:innen trat mindestens eine schwerwiegende Komplikation auf (Steeb et al., 2021). Die adjuvante Systemtherapie wird im letzten Teil dieser Arbeit noch ausführlicher thematisiert (siehe Diskussion).

2.11 Prognose

Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 25 % (Olla and Neumeister, 2021) ist die Prognose eines SHMs wesentlich schlechter als beim kutanen Melanom (5-Jahres-Überlebensrate: 93 %) (Gershenwald et al., 2017). Für die Prognose der Patient:innen spielt vor allem das Tumorstadium im Rahmen der TNM-Klassifikation eine maßgebliche Rolle. Ebenfalls von Bedeutung sind Ulzerationen und Infiltration von Lymphgefäßen. Eine größere Tumordicke, Ulzerationen und lymphovaskuläre Invasion sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Keller et al., 2013). Beim SHM im Kopf-Hals-Bereich weisen Melanome der Nasenhöhle eine bessere Prognose auf als Tumore der Nasennebenhöhlen, da sie meist früher symptomatisch und generell früher diagnostiziert werden (Moreno et al., 2010). Die schlechteste Prognose haben metastasierende anorektale SHM, gefolgt von metastasierenden Melanomen im Urogenital- und Kopf-Halsbereich (Mulligan et al., 2023).

3 Material und Methode

3.1 Patient:innenspezifische Daten

Für die vorliegende Auswertung wurden retrospektiv die Daten von Patient:innen mit SHM erhoben, welche zwischen 2008 und 2023 an der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) oder an der Klinik für Dermatologie des Elbe Klinikums Buxtehude eine Systemtherapie mit ICI und/oder eine Tumorresektion erhalten haben. Bei den ICI handelte es sich bei der Monotherapie um Nivolumab oder Pembrolizumab. Die Kombinationstherapie erfolgte mit Nivolumab und Ipilimumab. Teilweise wurde der TNFalpha Inhibitor Infliximab zur Abmilderung der Nebenwirkungen und möglichen antitumoralen Effekte ergänzt. Dabei wurden sowohl in Hamburg als auch in Buxtehude die Informationen aus den digitalen Patient:innenakten gewonnen. Die Daten der Patient:innen wurden während der täglichen ärztlichen und pflegerischen Betreuung erfasst und anschließend retrospektiv in die interne Datenbank des Krankenhauses eingetragen. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über den gesamten Krankenhausaufenthalt und den weiteren Vorstellungen im Rahmen der dermatonkologischen Therapie. Teilweise wurden die Daten mit Hilfe von Informationen aus

externen Dokumenten anderer medizinischer Einrichtungen, wie niedergelassenen Facharztpraxen, ergänzt.

3.2 Tumorspezifische Daten

Die folgenden Daten zu den Tumoreigenschaften und der Therapie der Patient:innen wurden erfasst: Primärtumorlokalisation, Stadieneinteilung gemäß der TNM-Klassifikation, Tumordicke, lymphatische Invasion, Lokalisation und Zeitpunkt von erfassten Fernmetastasen sowie der Mutationsstatus hinsichtlich BRAF-, NRAS-, C-KIT- und PIK3CA-Mutationen. Bei Patient:innen, deren Erstdiagnose (ED) vor Veröffentlichung der achten AJCC-Klassifikation lag, wurden die Daten des Tumors entsprechend auf die aktuelle Klassifikation angewandt. Außerdem wurde die Anzahl, Dauer und Gesamtdosis der Radiotherapien, die Anzahl und der Resektionsstatus der durchgeführten Tumorresektionen und die Anzahl der erfassten Rezidive mit und ohne nachfolgender Resektion erfasst. Darüber hinaus wurde die Anzahl, Dauer und Art der durchgeführten Systemtherapien, die Art und der Schweregrad therapiebedingter Toxizität und die daraus resultierenden Therapieabbrüche dokumentiert. Zusätzlich wurden folgende Blutwerte bei Diagnose, Beginn der Systemtherapie sowie bei den Stagings nach 3, 6 und 12 Monaten und zum Zeitpunkt des letzten Stagings erhoben: Leukozyten, Lymphozyten, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten, CRP, LDH, S100 und D-Dimere.

3.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse verwendeten wir R Studio mit den Paketen "finalfit" und "survminer". Wir verwendeten den Pearson's χ^2 -Test und den Kruskal-Wallis-Test, um Vergleiche zwischen den Subgruppen der Patient:innen mit aerodigestivem Melanom und denen mit anogenitalem Melanom durchzuführen. Diese Unterscheidung wurde aufgrund der unterschiedlichen TNM-Klassifikationen (siehe oben) vorgenommen. Progression im wurde gemäß den RECIST-V.1.1-Kriterien einschließlich Tod durch jede Ursache definiert. Das rezidivfreie Überleben (RFS), das progressionsfreie Überleben (PFS) und das OS nach Beginn der ICI wurden durch univariate Kaplan-Meier-Regression geschätzt und mit dem Log-Rank-Test getestet. Alle Tests waren zweiseitig und bei einem p-Wert <0,05 wurde eine signifikante Korrelation angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Demographie und klinische Charakteristika

Insgesamt wurden 48 Patient:innen in die Auswertung einbezogen. Dabei hatten 18 Patient:innen ein anogenitales Melanom und 30 Patient:innen ein Melanom im oberen Aerodigestivtrakt. Die mediane Dauer des Beobachtungszeitraums betrug beim aerodigestiven Melanom 2,5 Jahre und beim anogenitalen Melanom 2,0 Jahre. In der Gesamtkohorte lag das Durchschnittsalter bei Diagnose bei 68,2 Jahren; bei Patient:innen mit aerodigestivem Melanom bei 68,8 und bei Patient:innen mit anogenitalem Melanom bei 67,2. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung waren in der Gesamtkohorte 39,6 % männlich und 60,4 % weiblich. Bei den anogenitalen Melanompatient:innen war der Unterschied noch deutlicher, wobei lediglich 16,7 % männlich und 83,3 % weiblich waren. Aerodigestive Melanome traten in 46,7 % bei weiblichen und in 53,3 % bei männlichen Patient:innen auf (Abbildung 4).

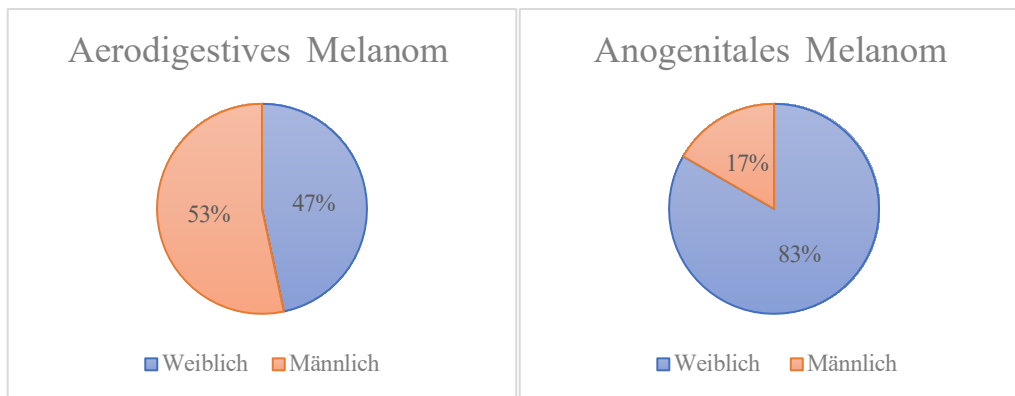


Abbildung 4: Deskriptive Statistik der Geschlechterverteilung beim aerodigestiven und anogenitalen Melanom.

Body-Mass-Index. Im Median betrug der *Body-Mass-Index* beim aerodigestiven Melanom 24,2; also nach WHO-Klassifikation im Bereich des Normalgewichts, während er beim anogenitalen Melanom bei 25,4; also im Bereich des Übergewichts lag.

4.2 Lokalisation

Insgesamt waren 62,5 % der SHM aerodigestiven Ursprungs, die restlichen 37,5 % entfielen auf die anogenitalen Melanome. Von den 30 aerodigestiven Melanomen war der

Primarius am häufigsten nasal und/oder paranasal lokalisiert (80,0%); bei 4 Patient:innen (13,3%) wurde das Melanom in der Cavitas Oris diagnostiziert; bei einer Patientin im Ösophagus und bei einer Patientin im Colon (Tabelle 9). Bei den oralen Melanomen waren zwei an der Gingiva des Oberkiefers lokalisiert und jeweils eins an der Wangenschleimhaut bzw. an der Mukosa der Unterlippe. Bei den anogenitalen Melanomen lag der Primarius am häufigsten vulval oder vaginal (77,8%), gefolgt vom Analkanal (11,1%), Urethra und Anus (jeweils 5,5%) (Tabelle 10).

Tabelle 9: Deskriptive Statistik zur Häufigkeitsverteilung des aerodigestiven Melanoms.

	Total (N=30)
<i>Lokalisation</i>	
nasal/paranasal	24 (80%)
oral	4 (13,3%)
Ösophagus	1 (3,3%)
Colon	1 (3,3%)

Tabelle 10: Deskriptive Statistik zur Häufigkeitsverteilung des anogenitalen Melanoms.

	Total (N=18)
<i>Lokalisation</i>	
Vulva, Vagina	14 (77,8%)
Analkanal	2 (11,1%)
Anus	1 (5,5%)
Urethra	1 (5,5%)

4.3 Tumorspezifische Charakteristika

Mutationen: Bei 37 Patient:innen konnten die Daten über den Mutationsstatus erfasst werden. Untersucht wurden Mutationen bei BRAF, C-KIT, NRAS und PIK3CA. Von den 37 Patient:innen hatten 13 ein anogenitales und 24 ein aerodigestives Melanom. Bei den anogenitalen Melanompatient:innen wurde viermal eine C-KIT Mutation und zweimal eine BRAF-Mutation nachgewiesen (30,8%; 15,4%). Bei den aerodigestiven Melanompatient:innen wurde lediglich bei einem Patienten eine PIK3CA Mutation erfasst und drei

Patient:innen waren NRAS positiv (4,2%; 12,5%). Somit waren in der Gesamtkohorte 27 Patient:innen (72,9%) auf die untersuchten Mutationen negativ (Tabelle 11).

Tabelle 11: Deskriptive Statistik zur Verteilung der Mutationen beim anogenitalen und aerodigestiven Melanom.

BRAF: B-RAF Protoonkogen, C-KIT: Rezeptor Tyrosin Kinase, NRAS: Neuroblastoma RAS, PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-kinase

Mutationen	Gesamt (N=37)	aerodigestives Melanom (N=24)	anogenitales Melanom (N=13)
BRAF	2 (5,4%)	0 (0%)	2 (15,4%)
C-KIT	4 (10,8%)	0 (0%)	4 (30,8%)
NRAS	3 (8,1%)	3 (12,5%)	0 (0,0%)
PIK3CA	1 (2,7%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)
keine Mutation nachgewiesen	27 (73%)	20 (83,3%)	7 (53,8%)

AJCC-Klassifikation: Da bei einer Person das T-Stadium nicht bestimmt wurde, liegen nur die Daten von 47 Patient:innen für die T-Klassifikation vor. Beim aerodigestiven Melanom wurden 18 Tumore (62,1%) der T3-Klassifikation zugeordnet, während 11 Tumore (37,9%) der T4-Klassifikation zugeordnet wurden. Für das anogenitale Melanom, das vier T-Klassifikationen aufweist, wurden 2 Tumore (11,1%) als T1, 3 Tumore (16,7%) als T2, 6 Tumore (33,3%) als T3 und 7 Tumore (38,9%) als T4 klassifiziert (Abbildung 5).

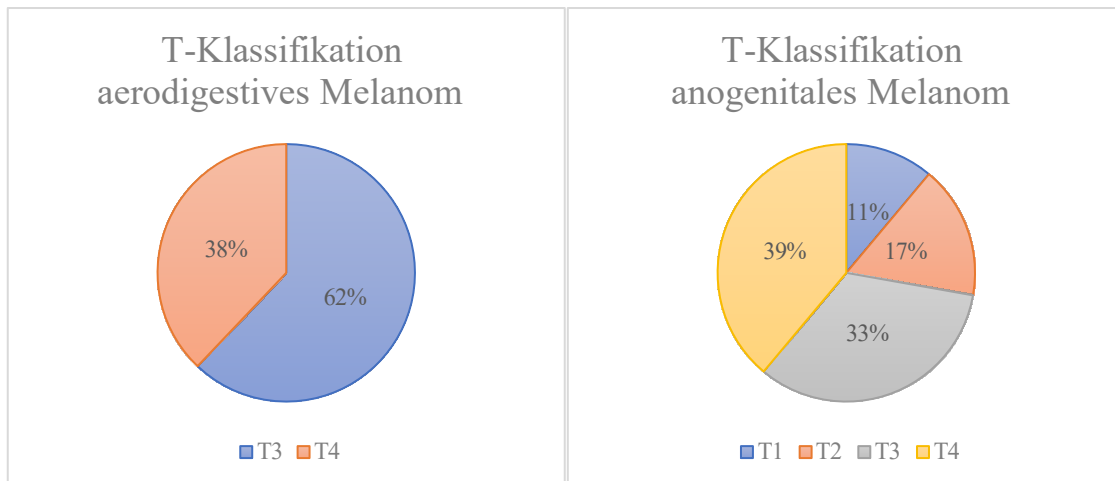


Abbildung 5: Deskriptive Statistik zur Häufigkeitsverteilung der T-Klassifikation beim aerodigestiven und anogenitalen Melanom.

Beim anogenitalen Melanom waren Tumore im Stadium II am häufigsten vertreten (55,6%), gefolgt von Tumoren im Stadium III (27,8%) und Stadium I (16,7%). Bei ED lag bei keinem der Patient:innen mit anogenitalem Melanom Stadium IV vor. Beim aerodigestiven Melanom wurde 17-mal Stadium III und 13-mal Stadium IV diagnostiziert (Abbildung 6).

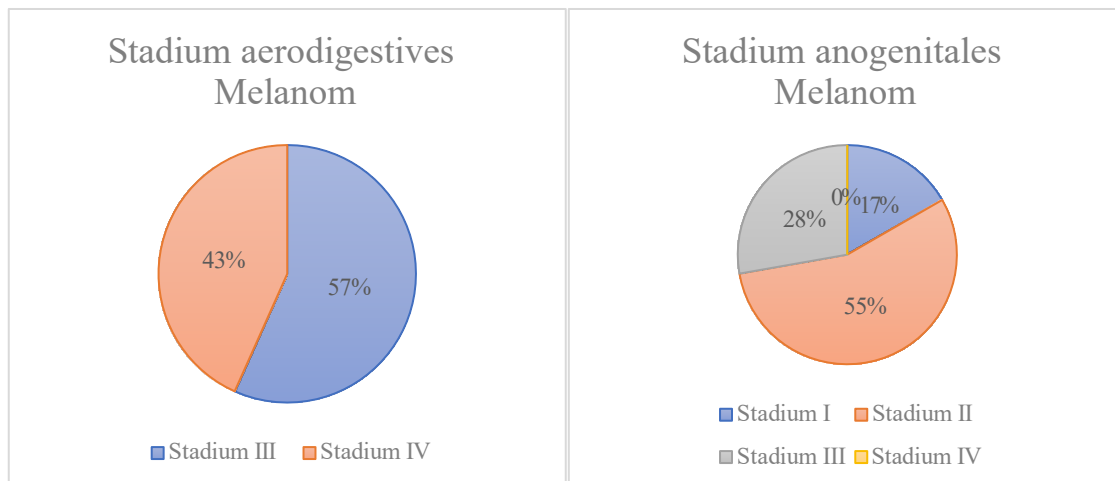


Abbildung 6: Deskriptive Statistik zur Häufigkeitsverteilung des Stadiums bei Erstdiagnose beim aerodigestiven und anogenitalen Melanom.

Tumordicke: Bei lediglich 20 Patient:innen wurde die Tumordicke des Primarius bestimmt. Innerhalb der untersuchten Gesamtkohorte lag die durchschnittliche Tumordicke bei 4,3 mm. Beim aerodigestiven Melanom betrug sie 4,0 mm (1,0-25,6 mm) und beim anogenitalen Melanom 4,5 mm (2,0-6,0 mm).

R0-Status: 42 Patient:innen wurden hinsichtlich des Resektionsstatus untersucht. Bei 25 Patient:innen (59,5%) lag nach der chirurgischen Therapie der R0-Status vor. Von den 26 dokumentierten aerodigestiven Melanompatient:innen wurde in 15 Fällen (57,7%) der R0-Status erreicht, in 11 Fällen (42,3%) waren die Resektionsränder nicht tumorfrei (R1- oder R2-Status). Beim anogenitalen Melanom erreichten 10 Patient:innen (62,5%) R0-Status, während bei 6 Patient:innen (37,5%) der R0-Status nicht erzielt wurde. Im Durchschnitt lag die Anzahl an Operationen bei 3,1.

Fernmetastasen: Das anogenitale Melanom zeigte im Beobachtungszeitraum eine höhere Metastasierungsrate, mit insgesamt 10 von 18 Fällen (55,6%), während das aerodigestive Melanom in 11 von 30 Fällen (36,7%) metastasierte (Tabelle 12).

Tabelle 12: Deskriptive Statistik zur Häufigkeit von neu aufgetretenen Fernmetastasen im Beobachtungszeitraum.

aerodigestives Melanom (N=30)		anogenitales Melanom (N=18)	
Fernmetastasen			
ja	11 (36,7,0%)	ja	10 (55,6%)
nein	19 (63,3%)	nein	8 (44,4%)

ICI: Innerhalb der Gesamtkohorte haben 30 Patient:innen (62,5%) eine Immuntherapie mittels ICI in der Erstlinie erhalten. Bei 26 Patient:innen wurde die Immuntherapie palliativ beim fortgeschrittenen, nicht vollständig resezierten Melanom angewandt. Vier Patient:innen erhielten eine Monotherapie im adjuvanten Setting. Von den 4 Patient:innen mit vollständig resezierten Tumor hatten zwei Patient:innen ein anogenitales und zwei ein aerodigestives Melanom. Zwei Patient:innen des adjuvanten Settings blieben tumorfrei, bei zwei Patient:innen lag das RFS bei 715 bzw. 258 Tagen. Von den 26 Patient:innen der palliativen Gruppe haben 14 Patient:innen als Erstlinientherapie eine Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab erhalten. Die restlichen 12 Patient:innen erhielten eine Monotherapie. Bei 18 der 26 Patient:innen war das Melanom aerodigestiv lokalisiert (66,7%); bei 8 Patient:innen handelte es sich um ein anogenitales Melanom (33,3%). Während beim aerodigestiven Melanom häufiger eine kombinierte Immuntherapie mit Ipilimumab und Nivolumab im Vergleich zur Monotherapie als Erstlinientherapie verabreicht wurde (61,1%; 38,9%), wurde beim anogenitalen Melanom häufiger die Monotherapie angewendet (37,5%; 62,5%). Insgesamt traten bei der Erstlinientherapie im palliativen Setting 11 Fälle von therapiebedingten Toxizitäten auf, wobei acht davon auf eine Kombinationstherapie und drei auf eine Monotherapie zurückzuführen waren. Unabhängig von der Erstlinientherapie wurden zwei Patient:innen mit dem Tyrosin-Kinase-Inhibitor Imatinib und ein Patient mit Binimetinib, einem MEK-Inhibitor behandelt.

Tabelle 13: Deskriptive Statistik zur Häufigkeit der Kombinations- und Monotherapie beim aerodigestiven und anogenitalen Melanom und aufgetretene Nebenwirkungen im palliativen Setting.

	Kombinationstherapie (anti-PD-1/anti-CTLA-4)	Monotherapie (anti-PD-1)
Insgesamt	14 (53,8%)	12 (46,2%)

Aerodigestiv	11 (61,1%)	7 (38,9%)
Anogenital	3 (37,5%)	5 (62,5%)
Behandlungs-bedingte Nebenwirkungen	8 (57,1%)	3 (25%)

Best Overall Response: In der palliativen Gruppe konnte bei 25 Patient:innen die *best overall response* (BOR) ermittelt werden. Beim aerodigestiven Melanom war die häufigste BOR eine stabile Erkrankung (*stable disease*, SD) (47,1%), gefolgt von einer progressiven Erkrankung (*progressive disease*, PD) (29,4%) und einer partiellen Remission (*partial remission*, PR) bzw. einer kompletten Remission (*complete remission*, CR) (jeweils 11,8%). Die häufigste BOR beim anogenitalen Melanom war PD (40,0%), gefolgt von SD (25%). CR und PR traten seltener auf (jeweils 12,5%) (Tabelle 14). Mittels Pearson's χ^2 -Test und dem Kruskal-Wallis-Test ergab sich zwischen den beiden Gruppen keine Signifikanz ($p=0,727$).

Tabelle 14: Deskriptive Statistik zur Häufigkeit der *best overall response* (BOR) im palliativen Setting. CR: komplette Remission, PD: Progressive Erkrankung, PR: Partielle Erkrankung, SD: Stabile Erkrankung.

	aerodigestives Melanom (N=17)	anogenitales Melanom (N=8)
BOR		
CR	2 (11,8%)	1 (12,5%)
PD	5 (29,4%)	4 (40%)
PR	2 (11,8%)	1 (12,5%)
SD	8 (47,1%)	2 (25%)

Innerhalb der Gesamtkohorte zeigte das anogenitale Melanom in Bezug auf das OS eine tendenziell schlechtere Prognose. Ein signifikanter Unterschied blieb allerdings aus (Abbildung 7).

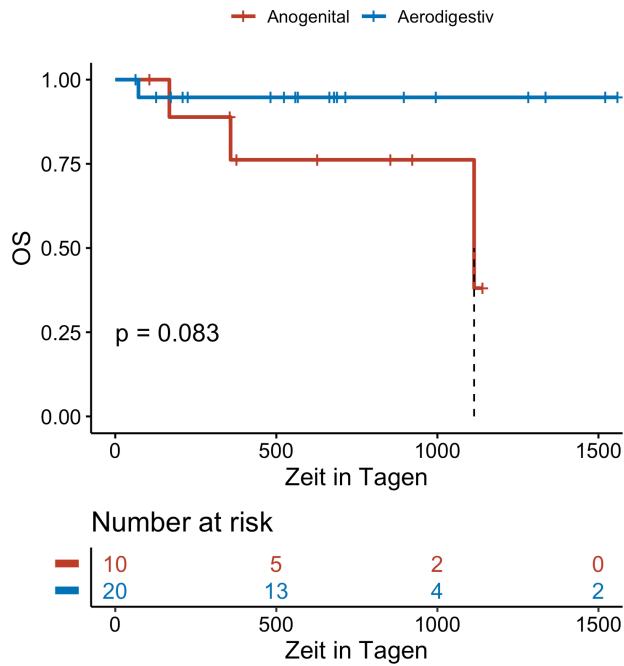


Abbildung 7: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen aerodigestiven und anogenitalen Melanomen innerhalb der Gesamtkohorte mittels Kaplan-Meier-Kurve.

Beim Vergleich des OS und PFSs im palliativen Setting zeigte das anogenitale Melanom ebenfalls eine schlechtere Prognose. In Bezug auf das PFS war das anogenitale Melanom mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert ($p=0,04$) (Abbildung 8 und 9).

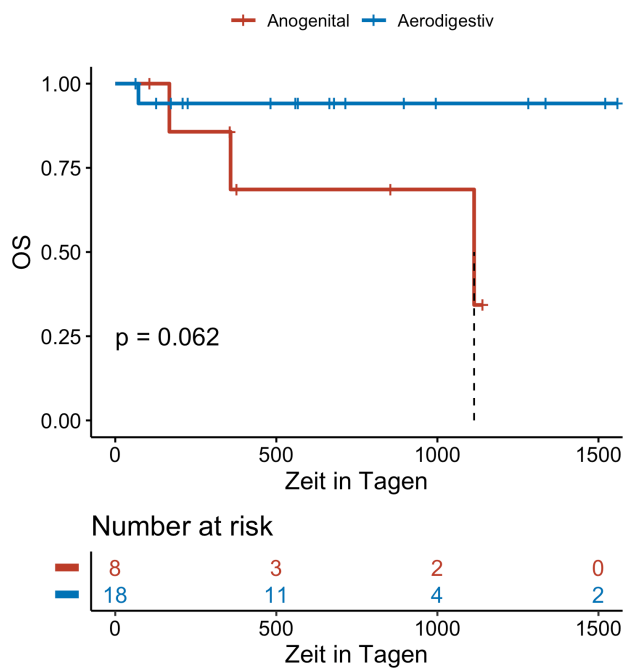


Abbildung 8: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen aerodigestiven und anogenitalen Melanomen im palliativen Setting mittels Kaplan-Meier-Kurve.

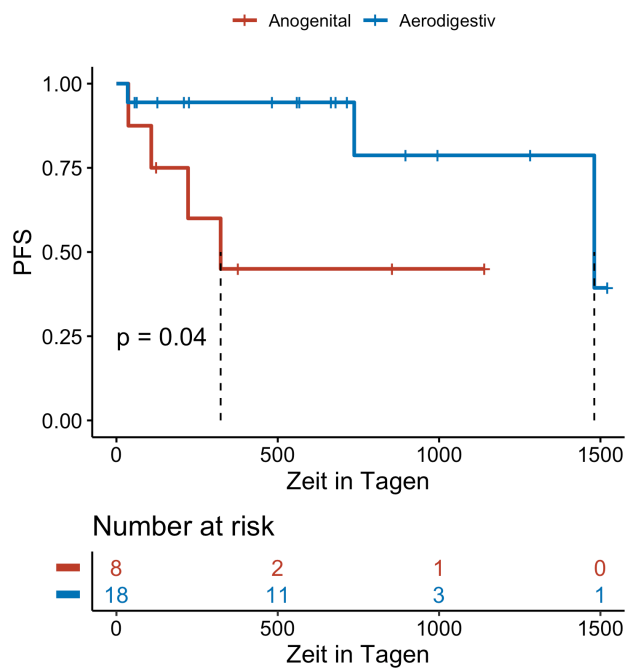


Abbildung 9: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) zwischen aerodigestiven und anogenitalen Melanomen im palliativen Setting mittels Kaplan-Meier-Kurve.

Zwischen der Monotherapie mittels PD-1 Inhibitor (Nivolumab oder Pembrolizumab) und einer Kombinationstherapie aus PD-1 Inhibitor und CTLA-4 Inhibitor (Nivolumab und Ipilimumab) konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Prognose beim fortgeschrittenen, nicht vollständig resezierten SHM festgestellt werden. Allerdings ergab die Kombinationstherapie in der Tendenz eine bessere Prognose (Abbildung 10 und 11).

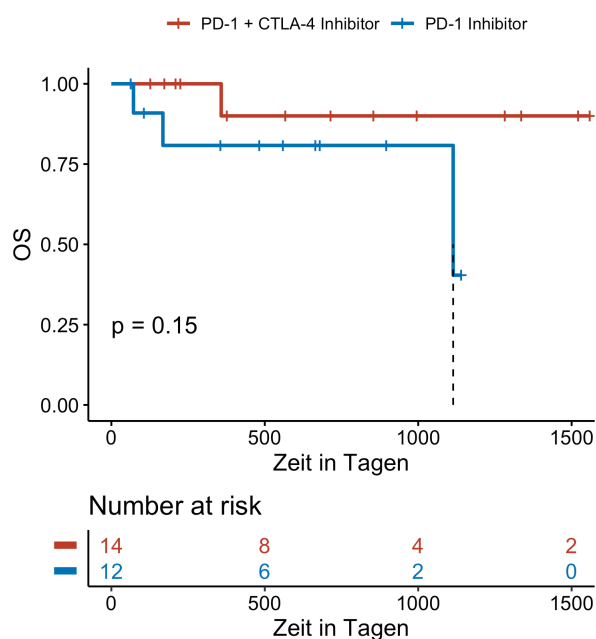


Abbildung 10: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) im palliativen Setting zwischen PD-1 + CTLA-4 Inhibitor und PD-1 Inhibitor ohne CTLA-4 Inhibitor mittels Kaplan-Meier-Kurve.

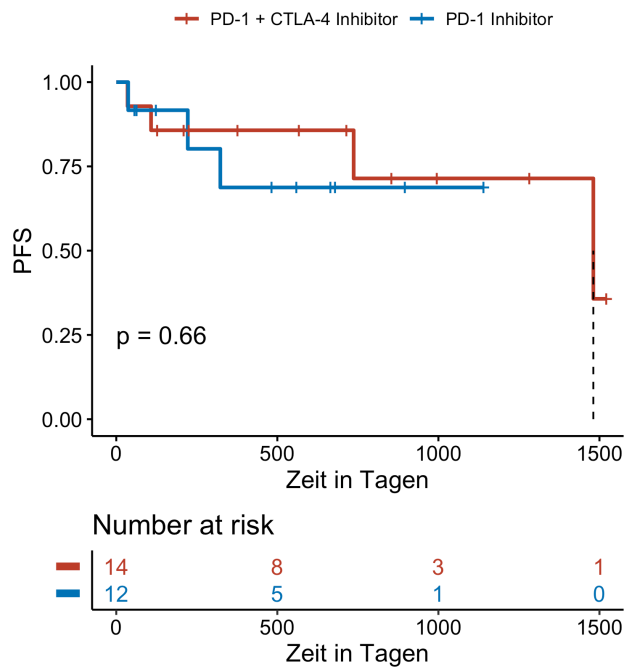


Abbildung 11: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) im palliativen Setting zwischen PD-1 + CTLA-4 Inhibitor und PD-1 Inhibitor ohne CTLA-4 Inhibitor mittels Kaplan-Meier-Kurve.

Zusätzlich wurde untersucht, inwieweit eine adjuvante Radiotherapie die Prognose des SHMs beeinflusst. Sowohl innerhalb der Gesamtkohorte als auch im palliativen Setting gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patient:innen, die eine Radiotherapie erhalten haben und jenen, bei denen keine Radiotherapie durchgeführt wurde (Abbildung 12-14).

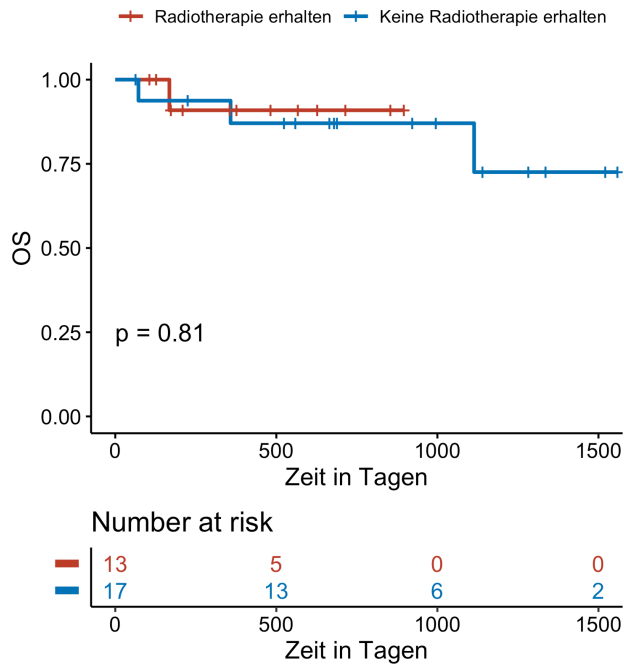


Abbildung 12: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) bei Patient:innen mit und ohne adjuvante Radiotherapie innerhalb der Gesamtkohorte mittels Kaplan-Meier-Kurve.

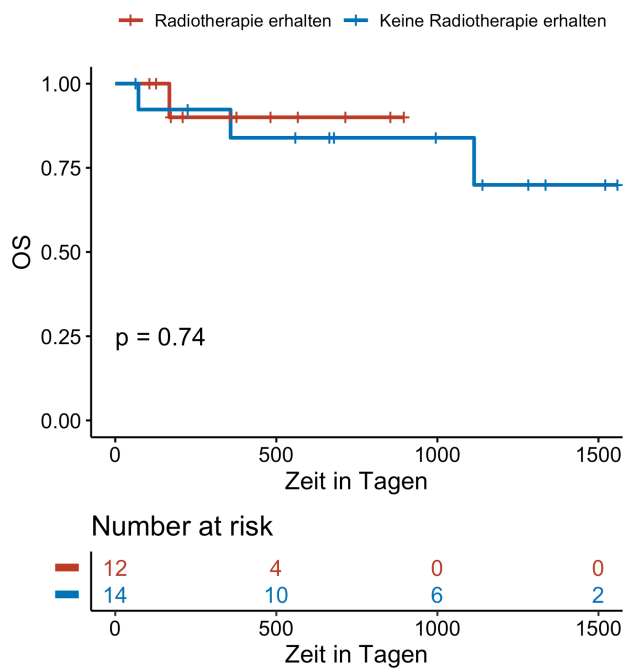


Abbildung 13: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) bei Patient:innen mit und ohne adjuvante Radiotherapie im palliativen Setting mittels Kaplan-Meier-Kurve.

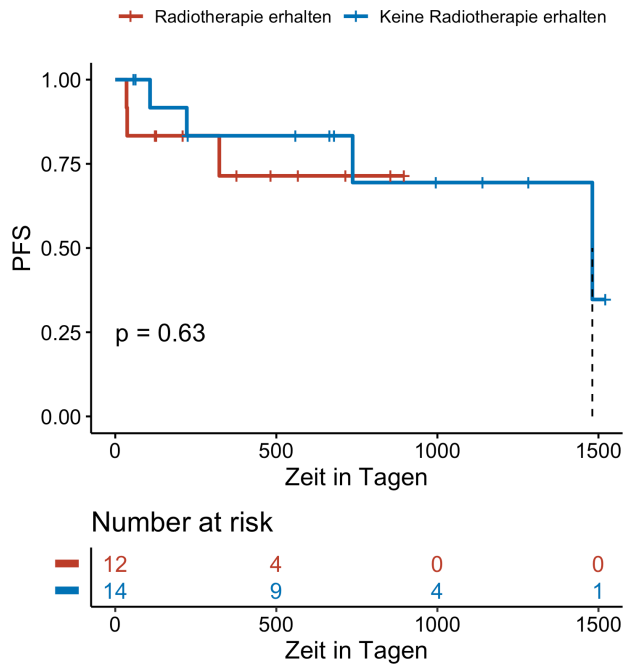


Abbildung 14: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei Patient:innen mit und ohne adjuvante Radiotherapie im palliativen Setting mittels Kaplan-Meier-Kurve.

Außerdem wurde in der Gesamtkohorte das OS zwischen Patient:innen mit komplett reseziertem (R0) und inkomplett reseziertem Primärtumor untersucht. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied (Abbildung 15).

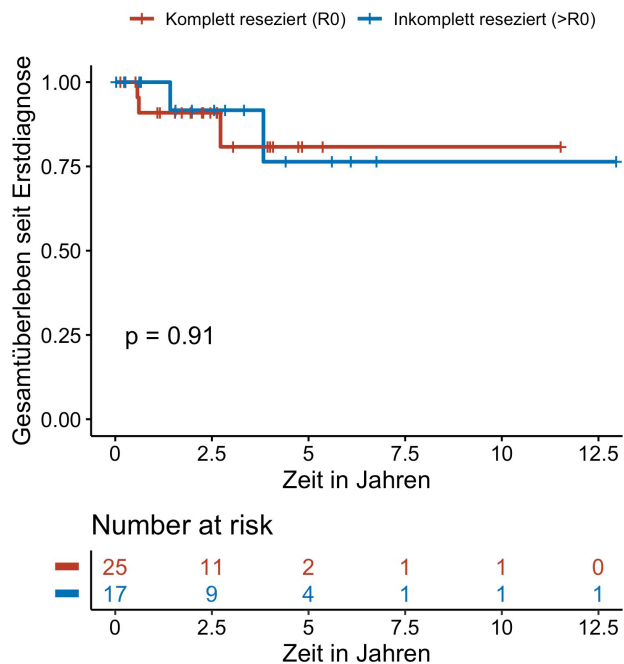


Abbildung 15: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) in der Gesamtkohorte zwischen Patient:innen mit komplett reseziertem und inkomplett reseziertem Primärtumor mittels Kaplan-Meier-Kurve.

5 Diskussion

In der bizentrischen retrospektiven Studie wurden 48 Patient:innen mit SHM eingeschlossen, die von 2008 bis 2023 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf oder am Elbe Klinikum Buxtehude behandelt wurden.

Hinsichtlich der Demographie der untersuchten Patient:innen fällt auf, dass die überwiegende Mehrheit der Patient:innen weiblich ist. Insbesondere beim anogenitalen Melanom ist der Unterschied besonders deutlich (siehe Abbildung 4). Das häufigere Auftreten des SHMs bei Frauen entspricht den Angaben der Literatur, wobei nach Napierala und Czarnecka die Häufigkeit des SHMs bei Frauen um 87 % erhöht ist. Ursächlich dafür ist auch die Tatsache, dass die Inzidenz des genitalen Melanoms bei Frauen wesentlich höher ist als bei Männern (Napierala and Czarnecka, 2019). Dies spiegelt sich auch in der untersuchten Gesamtkohorte wider, in der 14 Patientinnen mit SHM an der Vulva erfasst wurden. Chen et al. lieferten Hinweise darauf, dass die Inzidenz bei Frauen auch unabhängig von anatomischen Gegebenheiten erhöht ist. Dabei liegt die Inzidenz des anorektalen Melanoms pro 1 Millionen Einwohner:innen bei Frauen bei 0,407 und bei Männern bei 0,259. Der in deren Arbeit beschriebene, geschlechtsunabhängige Inzidenzanstieg des anorektalen Melanoms lässt sich auf keine genaue Ursache zurückführen (Chen et al., 2016). Entweder handelt es sich um einen tatsächlichen Inzidenzanstieg oder die diagnostischen Möglichkeiten haben sich weiterentwickelt (Cote and Sobin, 2009, Chen et al., 2016). Dass bei Frauen häufiger anogenitale Melanome diagnostiziert werden, könnte auch daran liegen, dass sie häufiger zum Arzt gehen und Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen (Sondik et al., 2001). Die Geschlechterverteilung beim aerodigestiven Melanom ist in der untersuchten Kohorte, wie in Abbildung 4 ersichtlich, annähernd gleich, was sich in der Literatur bestätigt (Lopez et al., 2016, Tas and Keskin, 2013).

Das Durchschnittsalter der Gesamtkohorte bei Diagnose stimmt mit 68,2 Jahren mit den Ergebnissen der Literatur überein (Karp and N., 2024). Somit wird es durchschnittlich über 20 Jahre später diagnostiziert als das kutane Melanom (Ballester Sanchez et al., 2015). Im Gegensatz zu kutanen Melanomen, die durch regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen entdeckt werden können, gibt es für Schleimhautmelanome aufgrund ihrer Seltenheit und versteckten Lage keine etablierten Screening-Protokolle (Seetharamu et al., 2010). Dass Frauen häufiger zum Arzt gehen, bietet auch einen Erklärungsansatz dafür, wieso das vaginale Melanom im Schnitt 10 Jahre früher entdeckt wird (Reid et al., 1989).

Sowohl im 2015 erschienenen Buch „Melanoma“ von Kaufman und Mehnert, als auch in der vorliegenden Arbeit überwiegen die aerodigestiven Melanome hinsichtlich der Häufigkeit gegenüber den anogenitalen Melanomen (siehe Abbildung 1) (Spencer and Mehnert, 2016). Im Kopf-Hals-Bereich befindet sich ein großer Teil der Schleimhautoberflächen des Körpers, einschließlich der Nasenhöhle, der Mundhöhle, des Rachens und des Kehlkopfs. Dies bietet im Vergleich zu anderen Körperregionen mehr potenzielle Lokalisationen für die Entwicklung eines SHMs. Die in manchen Studien diskutierten Risikofaktoren inhalativer Karzinogene wie Formaldehyd sind zudem spezifisch für aerogene Lokalisationen (Holmstrom and Lund, 1991).

Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Lokalisationen der aerodigestiven Melanome in dieser Arbeit stimmt zum Teil mit Angaben aus der Literatur überein. In der Übersichtsarbeit von Ballester Sánchez et al. sind die SHM im Kopf-Hals-Bereich mit 59-80 % am häufigsten nasal bzw. paranasal lokalisiert, gefolgt vom oralen Melanom mit 16-41 % (Ballester Sanchez et al., 2015). In der untersuchten Gesamtkohorte waren 80 % der aerodigestiven Melanome nasal bzw. paranasal lokalisiert; bei lediglich 13,3 % lag der Primarius in der Mundhöhle (siehe Tabelle 9). Hervorzuheben ist, dass in der vorliegenden Arbeit beim aerodigestiven Melanom auch Patient:innen mit Melanom im Colon und Ösophagus miteinbezogen wurden. Die Angaben in der Literatur beziehen sich meist auf Melanome im Kopf-Hals-Bereich. Aufgrund der Seltenheit der Melanome im Verdauungstrakt sind die Unterschiede allerdings gering. Da es in der vorliegenden Arbeit auch nur jeweils eine Patientin bzw. einen Patienten mit Melanom im Colon bzw. im Ösophagus gab, konnten aufgrund der geringen Anzahl keine Schlüsse hinsichtlich Prognose und Verlauf im Vergleich zu den anderen Lokalisationen gezogen werden. Bei den anogenitalen Melanomen ist auffällig, dass es sich bei der überwiegenden Mehrheit um vulvale Lokalisationen des Primarius handelt (Tabelle 10). Dieser Umstand entspricht nicht den in der Literatur beschriebenen Angaben, wonach anorektale Melanome weitaus häufiger vorkommen als Vulvamelanome (Ottaviano et al., 2022).

Hinsichtlich des Mutationsstatus war, wie in Tabelle 11 ersichtlich, der Großteil der Patient:innen gegenüber den untersuchten Mutationen von BRAF, C-KIT, NRAS und PIK3CA negativ (73%). Nur bei insgesamt vier Patient:innen mit aerodigestivem und bei 6 Patient:innen mit anogenitalem Melanom wurde eine der untersuchten Mutation nachgewiesen. In der Literatur ist der beschriebene Anteil an Patient:innen mit Mutationsnachweis wesentlich höher. Vorweg ist allerdings anzumerken, dass sich in den entsprechen-

den Studien das untersuchte Mutationsprofil, im Vergleich zu den retrospektiv gesammelten Daten der vorliegenden Arbeit, unterscheidet. Eine vergleichbare Arbeit, mit den gleichen untersuchten Mutationen, lässt sich in den letzten 30 Jahren nicht finden. In einer 2023 veröffentlichten Studie von Thierauf et al. wurden insgesamt 39 Patient:innen hinsichtlich des Mutationsstatus untersucht. Dabei wurde bei 33 Proband:innen (85%) mindestens eine aktivierende Mutation nachgewiesen. Am häufigsten kam es dabei zu Mutationen bei NRAS/KRAS (28%), gefolgt von NF1 (18%) und BRAF (5%). Der Nachweis einer NRAS/KRAS-Mutation war dabei mit einer schlechteren Gesamtprognose assoziiert (Thierauf et al., 2023). In einer anderen Studie aus Spanien wurden die Daten aller Patient:innen mit SHM untersucht, die zwischen 1994-2018 im Girona Krebs Register registriert waren. Von den insgesamt 24 Patient:innen, die hinsichtlich ihres Mutationsstatus analysiert wurden, wurde in 18 Fällen (75%) eine pathogene Mutation nachgewiesen (Carbo-Bague et al., 2022).

Sowohl in unserer Gesamtkohorte als auch in den beiden genannten Studien wurden bestimmte Mutationen wie SPRED1 und SF3B1 nicht bestimmt. Es ist also anzunehmen, dass der Anteil an Patient:innen mit positiven Mutationsnachweis insgesamt höher ist. Dabei finden sich in der Literatur durchaus Hinweise darauf, dass Nachweise dieser, in der Einleitung bereits beschriebenen, Treibermutationen Auswirkungen auf die Therapie haben können: Nach Ablain et. al kommt es bei 26 % der Patient:innen zu einem biallelischen Verlust des Tumorsuppressors SPRED1 und zusätzlich liegt häufig auch eine NF1-Mutation vor. Außerdem trat der SPRED1-Verlust in 30 % der Fälle gemeinsam mit KIT-Veränderung auf. Bei in vitro- und in vivo-Untersuchungen zeigte sich, dass der Verlust von SPRED1 die Empfindlichkeit gegenüber KIT-Inhibitoren bei KIT-mutierten Melanomen verringert (Ablain et al., 2018). Dass SPRED1 die Zellproliferation bei KIT-gesteuerten Melanomen fördert, indem er die MAPK-Signalübertragung verstärkt, deutet außerdem darauf hin, dass Patient:innen mit SPRED1-Verlust von Inhibitoren des MAPK-Signalwegs profitieren könnten (Sergi et al., 2023). Neben SPRED1 ist nach Newell et al. auch SF3B1 eine wichtige Treibermutation beim SHM (Newell et al., 2019). Dabei sind SF3B1 mutierte Melanome, insbesondere vulvovaginale Melanome, mit einem schlechteren OS und PFS assoziiert als SF3B1-Wildtyp-Melanome (Quek et al., 2019). Während z.B. NRAS-Mutationen überwiegend bei rezidivierenden und metastasierenden Tumoren nachgewiesen werden, geschieht der Nachweis von SF3B1 eher bei Primärtumoren. Außerdem zeigt SF3B1, im Gegensatz zu anderen molekularen Treibern, wenig Überschneidung mit MAPK-aktivierenden Mutationen. (Newell et al., 2019). Nach Newell et al.

könnte, insbesondere wenn MAPK-aktivierende Mutationen fehlen, die Identifizierung von SF3B1 möglicherweise neue Wege für gezielte Therapien eröffnen (Newell et al., 2019).

In unserer Gesamtkohorte lagen, nach dem Wildtyp, am häufigsten C-KIT-Mutationen vor, was sich mit den Ergebnissen der Literatur deckt, wonach KIT-Mutationen zu den häufigsten molekularen Treibern gehören (Nassar and Tan, 2020). Nach Bai et al. ist der Nachweis einer C-KIT-Mutation mit einem schlechteren OS assoziiert als bei NRAS- oder BRAF-Mutationen, welche keinen Einfluss auf die Prognose des SHMs haben (Bai et al., 2017). Andere Studien ergaben keinen prognostischen Einfluss einer C-KIT-Mutation auf die Prognose des SHMs (Cinotti et al., 2017, Toscano de Mendonca et al., 2018). Nach Buchbinder et. al, welche 46 SHM-Patient:innen untersucht haben, welche mit ICI behandelt wurden, war der dauerhaft klinische Nutzen der ICI bei KIT-mutierten Melanomen höher als beim KIT-Wildtyp (71% vs. 28%). Allerdings lag aufgrund der kleinen Kohorte keine statistische Signifikanz vor (Buchbinder et al., 2021). Dieser in der Literatur wiederkehrende Umstand der geringen Patient:innenanzahl verdeutlicht die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen innerhalb dieser Patient:innenpopulation. Da auch in unserer Gesamtkohorte die Anzahl der Patient:innen mit C-KIT-Mutation zu gering war, konnten keine Aussagen über einen möglichen Zusammenhang zwischen KIT-Mutationen und OS bzw. PFS getroffen werden.

Bei KIT-mutierten Melanomen können C-KIT-Inhibitoren wie Imatinib eingesetzt werden (Ma et al., 2021). Allerdings beziehen sich die meisten klinischen Studien über die Wirksamkeit von Imatinib auf die Gesamtheit der Melanome, also einschließlich kutaner Melanome. In einer vom Memorial Sloan Kettering Krebs Zentrum in New York durchgeführten Studie wurden 295 Tumorproben von Melanompatient:innen auf das Vorhandensein von KIT-Mutationen untersucht und diese Veränderungen bei 25 % der SHM festgestellt. Von den 25 auswertbaren Patient:innen, die mit Imatinib behandelt wurden, hatten 13 ein SHM, von denen drei (23%) ein deutliches Ansprechen zeigten. Die Reaktionen waren allgemein sehr unterschiedlich, aber es haben sich Muster herauskristallisiert, die darauf hindeuten, dass Tumore mit spezifischen KIT-Veränderungen, insbesondere in den Exons 11 und 13, eher von einer KIT-Hemmung profitieren als solche mit einer Amplifikation allein oder mit anderen KIT-Veränderungen. Dies deutet darauf hin, dass nicht alle KIT-Veränderungen gleichermaßen für eine therapeutische Hemmung von Vorteil sind (Carvajal et al., 2011, Carvajal et al., 2012). In einer anderen Studie von Hodi

et al., in der neben SHM auch kutane Melanome miteinbezogen wurden, wurden 24 Patient:innen hinsichtlich der Ansprechrate auf Imatinib untersucht. Dabei wiesen 8 Patient:innen eine KIT- Mutation auf, bei 11 lag eine KIT-Amplifikation vor und 5 hatten beides. In der mutierten Gruppe betrug die Ansprechrate 54 %; bei Patient:innen mit Amplifikation lag sie bei 0 %. Hinsichtlich des medianen PFS zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen (Hodi et al., 2013). Die Wirksamkeit von C-KIT- Inhibitoren wie Imatinib ist also begrenzt und es ist nicht davon auszugehen, dass eine alleinige Imatinibgabe bei Patient:innen mit KIT-Mutation einen signifikanten klinischen Nutzen bietet (Kim and Alrwas, 2014). Zusätzlich wurde bei Patient:innen, die anfänglich auf KIT-Inhibitoren ansprachen, eine frühzeitige Resistenzentwicklung beobachtet. Der Mechanismus ist dabei unklar, wobei neu auftretende Mutationen als Ursache diskutiert werden (Ballester Sanchez et al., 2015).

In einer Studie von Minor et al., in der Tumorgewebe von 90 Patient:innen mit mukosalem und kutanem Melanom auf KIT-, BRAF-, NRAS- und GNAQ-Mutationen untersucht wurde, zeigte sich beispielsweise eine zuvor nicht nachgewiesene NRAS-Mutation (Minor et al., 2012). NRAS-Mutationen wurden in der untersuchten Gesamtkohorte nur dreimal nachgewiesen, wobei der Nachweis lediglich bei aerodigestiven SHM erfolgte. In der Literatur sind NRAS-Mutationen häufiger bei genitalen SHM beschrieben (Omholt et al., 2011). Der Anteil an Patient:innen mit BRAF Mutation entspricht in unserer Kohorte mit 5,4 % den Angaben von Nassar und Tan, wonach BRAF-Mutationen bei 6 % der Schleimhautmelanompatient:innen auftreten, wobei es keinen Unterschied hinsichtlich aerodigestiven und anogenitalen Melanomen gibt (Nassar and Tan, 2020). Inwieweit sich eine BRAF-Mutation auf das OS und PFS auswirkt, konnte aufgrund der geringen Fallzahlen nicht überprüft werden.

In einer 2014 veröffentlichten Studie aus Tübingen wurden 116 Patient:innen mit SHM im Zeitraum September 1984 bis Februar 2011 untersucht. Dabei wurde u.a. die anatomische Lokalisation und die Tumordicke dokumentiert und das OS mittels Kaplan-Meier-Methode nach 2, 5 und 10 Jahren erfasst. Zunächst fällt auf, dass, ähnlich wie in unserer Gesamtkohorte, bei einem großen Anteil (44%) die Tumordicke des Primarius nicht dokumentiert werden konnte (Mehra et al., 2014). In unserer Gesamtkohorte betrug der Anteil nicht erfasster TD bei Erstdiagnose 58 %. Die Autor:innen der genannten Studie legen nahe, dass die Schwierigkeit, die häufig versteckten Lokalisationen zu erreichen und vollständig zu untersuchen, zu der hohen Rate nicht dokumentierter Tumordicken beitragen kann, insbesondere in Bereichen wie den oberen Atemwegen und dem Magen-Darm-

Trakt. Somit ist eine genaue Messung der TD zum Zeitpunkt der Diagnose nicht immer möglich. Die mediane TD der Studie aus Tübingen betrug 2,9 mm, wobei die TD der Melanome im Gastrointestinaltrakt am höchsten war (7,0 mm), gefolgt von Vagina (6,5 mm), oberen Atemwegen (5,0 mm), Vulva (2,0 mm), Penis (2,0 mm) und Konjunktiva (0,7 mm). Laut Mehra et al. verschlechtert sich die Prognose mit zunehmender Tumordicke (Mehra et al., 2014). In unserer Kohorte war die durchschnittliche TD beim anogenitalen Melanom um 0,5 mm höher als beim aerodigestiven Melanom, was sich auch in einem schlechterem OS und PFS in der Gruppe der anogenitalen Melanome widerspiegelte (siehe Abbildung 7-9). Ob die Tumordicke tatsächlich direkt mit der schlechteren Prognose zusammenhängt, konnte jedoch nicht abschließend geklärt werden. Das anogenitale Melanom war also mit einer schlechteren Prognose assoziiert, obwohl es sich bei Erstdiagnose besser präsentierte (siehe Abbildung 6). In Übereinstimmung mit der schlechteren Prognose, entwickelten die Patient:innen der anogenitalen Gruppe im Beobachtungszeitraum auch häufiger Fernmetastasen (55,6% vs. 40%) (siehe Tabelle 12). Eine Ursache für die schlechtere Prognose könnte sein, dass in der anogenitalen Gruppe lediglich 44,4 % eine ICI erhalten haben, während es beim aerodigestiven Melanom 60 % waren. Insgesamt war die Ansprechrate der ICI beim anogenitalen Melanom tendenziell schlechter, wobei keine statistische Signifikanz erreicht wurde (siehe Tabelle 14).

Nach Mulligan et al. ist es für die Prognose der Melanome im anorektalen und urogenitalen Bereich nicht förderlich, dass dafür keine formalisierten Stadienrichtlinien existieren und diese weitestgehend nach den Leitlinien für kutane Melanome eingeteilt werden. Die fehlende Unterscheidung kann die Festlegung geeigneter Behandlungsstrategien erschweren (Mulligan et al., 2023). Die Autor:innen plädieren für weitere Forschungsarbeiten zur Entwicklung eines umfassenden Rahmens für eine Stadieneinteilung, welche die einzigartigen Merkmale des SHMs an verschiedenen anatomischen Lokalisationen berücksichtigt (Mulligan et al., 2023). Auch Cui et al. haben bereits die Notwendigkeit einer standardisierten Stadieneinteilung beschrieben, um die Therapie und Prognosebestimmung von SHM zu verbessern. Basierend auf der Analyse des OS von 1814 Patient:innen mit SHM haben sie ein eigenes Staging-System vorgeschlagen, welches aber in der Praxis noch keine Anwendung findet. Die Autor:innen sind sich einig, dass die Anwendung eines einheitlichen Klassifizierungssystems auch die Gestaltung von klinischen Studien verbessern kann, was letztlich auch zur Verbesserung des Patient:innenmanagements führt (Cui et al., 2022). Die in unserer Kohorte beobachtete schlechtere Prognose von anogenitalen

Melanomen im Vergleich zu kutanen Melanomen, obwohl für beide die gleiche Stadieneinteilung verwendet wird, steht im Einklang mit den Ergebnissen von Mulligan et al. und Cui et al. Zudem stimmt die in der Literatur beschriebene fortgeschrittene Progression anogenitaler Melanome, im Vergleich zu kutanen Melanomen, zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit unseren Ergebnissen überein, bei denen bei ED nur 11 % der Fälle als T1 und 17 % als T2 eingestuft wurden (Ottaviano et al., 2022) (siehe Abbildung 5).

Die Anwendung der Stadieneinteilung des AJCC für aerodigestive Melanome hat sich in der Literatur als geeignete Klassifizierungsmethode erwiesen. Xu et al. untersuchten retrospektiv das OS, das metastasenfreie Überleben und das krankheitsfreie Überleben von 262 Patient:innen mit SHM im Kopf-Hals-Bereich. Ihre Ergebnisse bestätigen, dass die AJCC-Stadieneinteilung eine wirksame und sinnvolle Einteilung bietet. Zur Verbesserung des OS empfehlen die Autor:innen, basierend auf ihren Ergebnissen, eine Kombinationstherapie aus immunologischer/gezielter Behandlung und chirurgischer Therapie (Xu et al., 2021).

Wie in Abbildung 15 dargestellt, gab es bei Patient:innen mit komplett reseziertem Tumor hinsichtlich des OS keinen nennenswerten Unterschied zur Gruppe mit inkomplett reseziertem Tumor. In der Literatur wird der chirurgischen Resektion eine unterschiedlich hohe Bedeutung beigemessen. Mehrere Autor:innen haben bereits die Bedeutung von tumorfreien Resektionsändern verdeutlicht. Penel et al. haben bspw. aufgezeigt, dass eine erfolglose R0-Resektion das Sterberisiko bei Patient:innen mit SHM 21-fach erhöht (Penel et al., 2006). Zusätzlich wurde bei nicht erreichter in sano Resektion ein gehäuftes Auftreten von Fernmetastasen (14-71%) beschrieben (Lee et al., 1994). Dabei muss berücksichtigt werden, dass zum Zeitpunkt der Veröffentlichungen von Penel et al. und Lee et al. die ICI nicht zugelassen und nicht verfügbar war. Aufgrund des Fehlens dieses wichtigen therapeutischen Ansatzes kam der chirurgischen Behandlung wahrscheinlich eine größere Bedeutung zu.

In einer 2021 veröffentlichten Studie wurden mit Hilfe der nationalen Krebsdatenbank der USA von 2010 bis 2015 die Daten von Patient:innen mit sinunasalem SHM retrospektiv analysiert. Dabei wurden Patient:innen mit positivem und negativem Resektionsrand hinsichtlich Überlebensraten verglichen. Außerdem wurden Patient:innen miteinbezogen, die gar keine chirurgische Therapie erhalten haben. Bei den insgesamt 446 Patient:innen, welche die Einschlusskriterien erfüllten, lag in 59 % ein negativer, in 26,9 % ein positiver Resektionsrand vor, während bei 14,1 % keine chirurgische Resektion durchgeführt wurde. Die 2-Jahres Überlebensrate war bei der Gruppe mit negativem Resektionsrand

signifikant höher als bei der Gruppe mit positiven Rand (72,1% vs. 36,3 %). Zwischen der Gruppe ohne chirurgische Therapie und positivem Resektionsrand bestand kein signifikanter Zusammenhang. Die Autor:innen der Studie verdeutlichen zudem die Notwendigkeit einer chirurgischen Therapie in spezialisierten Krankenhäusern, da in ihrer Studie dort signifikant weniger positive Tumorränder auftraten (Elsamna et al., 2021). Ansonsten lassen sich in der Literatur kaum Hinweise für eine signifikante Verbesserung der Prognose durch die chirurgische Therapie finden.

In einer 2017 von Lee et al. veröffentlichten Studie wurde die prognostische Bedeutung chirurgischer und adjuvanter Therapien bei operablen SHM im Kopf-Hals-Bereich untersucht. Dabei wurden 31 Patient:innen, die eine endoskopische oder offene chirurgische Therapie erhalten hatten, hinsichtlich des Rezidivmusters sowie des krankheitsspezifischen und krankheitsfreien Überlebens untersucht. Die Gesamtrezidivrate betrug 61 %. Bei Patient:innen im Stadium III traten Rezidive in 50 % der Fälle auf, während bei allen Patient:innen im Stadium IV Rezidive auftraten. Von den analysierten Variablen erwiesen sich lediglich das Alter und die T-Klassifikation als signifikante Prognostikfaktoren, wohingegen der chirurgische Ansatz keinen signifikanten Einfluss zeigte. Die adjuvante Strahlentherapie verbesserte die lokale Kontrolle, während die adjuvante Systemtherapie das Risiko insgesamt nicht reduzieren konnte (Lee et al., 2017). Im Allgemeinen treten, trotz chirurgischer Resektion, in 50-90 % Lokalrezidive auf (Carvajal et al., 2012). Nach Erreichen des R0-Status kommt es bei SHM im Kopf-Hals-Bereich im Median nach 6-12 Monaten zum Rezidiv (Panje and Moran, 1986). Dass in unserer Kohorte lediglich bei 25 Patient:innen (59,5%) der R0-Status erreicht wurde, obwohl durchschnittlich mehr als drei Operationen durchgeführt wurden, spiegelt die hohe Rezidivrate und die Aggressivität des SHMs wider.

Wie im Review von Ballester Sanchez et al. beschrieben, lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die chirurgische Therapie die Prognose nicht verbessert (Ballester Sanchez et al., 2015). Angesichts der häufig schwierigen Operabilität zum Erreichen des R0-Status sowie der damit verbundenen erhöhten Morbidität und der funktionellen und ästhetischen Einschränkungen sollten ausgedehnte chirurgische Therapien beim SHM kritisch hinterfragt werden. Dass es in unserer Kohorte keinen Vorteil beim Gesamtüberleben in der Gruppe mit komplett reseziertem Tumor gab, unterstreicht diesen Umstand ebenfalls. Auch eine WLKB bzw. eine Lymphadenektomie kann nach Ballester Sanchez nicht zu einer Verbesserung der Prognose beitragen (Ballester Sanchez et al., 2015).

Beim kutanen Melanom hat die Bedeutung der WLKB als prognostischer Marker durch die Verwendung von gewebebasierten und molekularen Tests wie Genexpressionsprofilierung und Immunhistochemie abgenommen (Kott et al., 2024).

Beim SHM ist die Datenlage über die SLNB und deren prognostischen Bedeutung begrenzt (Prinzen et al., 2019, Garbe et al., 2020). Prinzen et al. haben 2019 im Rahmen einer retrospektiven Studie anhand von 50 Patient:innen mit SHM im Kopf-Hals-Bereich den Einfluss potentieller Risikofaktoren für die Prognose der Patient:innen analysiert. In der aus Münster stammenden Studie bekamen 5 Patient:innen mit cN0 eine WLKB und nur die zwei positiven WLK-positiven Patient:innen entwickelten im weiteren Verlauf Fernmetastasen. Weitere Forschungsarbeiten sind notwendig, um die Bedeutung der WLKB als Staging-Instrument zu definieren (Prinzen et al., 2019). Auch bei der elektiven Halsdissektion ist die Studienlage eingeschränkt. Inwieweit eine Lymphknotenexstirpation beim SHM sinnvoll sein könnte, hängt auch von der Lokalisation des SHMs ab (Garbe et al., 2020). Da bspw. sinunasale Melanome, im Vergleich zu oralen Melanomen, seltener Lymphknotenmetastasen bilden, wird eine elektive Halsdissektion beim sinunasalen SHM kritischer beurteilt (Garbe et al., 2020). In einer 2018 veröffentlichten Studie aus Texas wurden 198 Patient:innen mit sinunasalem SHM, die zwischen 1985 und 2016 am MD Anderson Krebszentrum an der Universität Texas in Houston behandelt wurden, hinsichtlich ihres pathologischen und klinischen Lymphknotenstatus evaluiert. In der Multivarianzanalyse war die Fernmetastasierung die einzige signifikante Variable beim Gesamtüberleben (Amit et al., 2018). Aber auch beim oralen Melanom wird die prognostische Bedeutung der elektiven Halsdissektion in der Wissenschaft noch unterschiedlich beurteilt: Bei Wu et al., die retrospektiv 254 Patient:innen mit oralem SHM analysiert haben, war die prophylaktische Halsdissektion bei nodulären Melanomen des Typs cN0 mit einem besseren OS assoziiert ($p=0,0016$) (Wu et al., 2014). In einer 2023 veröffentlichten Arbeit von Haimowitz et al. wurden die Daten von 432 Patient:innen mit oralem SHM ausgewertet, um Prognosefaktoren zu identifizieren, die mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert waren. Eine Lymphknotenbeteiligung bei Diagnose war zwar mit einem schlechteren OS verbunden, allerdings ergab eine elektive Halsdissektion bei cN0 keinen Überlebensvorteil (Haimowitz et al., 2023).

Dass, wie in Abbildung 12-14 dargestellt, eine Radiotherapie die Prognose des SHM nicht verbessert, entspricht weitestgehend den Ergebnissen der Literatur. Mehrere Autor:innen haben den Einfluss einer adjuvanten Strahlentherapie, v.a. bei SHM im Kopf-Hals-Bereich, untersucht. Nach einer Meta-Analyse von Li et al., bei der 12 Studien mit insgesamt

1593 Patient:innen miteinbezogen wurden, ergab die postoperative Radiotherapie im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Therapie keinen Überlebensvorteil. Außerdem wurde das Risiko einer Fernmetastasierung nicht reduziert. Dennoch empfehlen die Autor:innen aufgrund der verringerten Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs eine adjuvante Strahlentherapie (Li et al., 2015).

In einem Review von Grant-Freemantle et al., das 22 Publikationen mit insgesamt 2489 Patient:innen einschloss, zeigte die postoperative Strahlentherapie einen moderaten Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Therapie (RR 0,93 (95% KI=0,87, 0,98) P=0,01). Die Autor:innen geben an, dass dies womöglich auf die verbesserte lokale Kontrolle zurückzuführen ist. Einen Einfluss auf das Auftreten von Fernmetastasen wird ebenfalls nicht beschrieben (Grant-Freemantle et al., 2021). Beim anogenitalen Melanom ist die Studienlage hinsichtlich der Radiotherapie noch begrenzter und weitere Forschungsarbeiten sind notwendig, um effektive Therapieprotokolle zu etablieren (Ottaviano et al., 2022). In einer Übersichtsarbeit von Fastner et al. wird bei metastasierten anorektalen Melanomen kein Einfluss einer adjuvanten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben beschrieben. Lediglich bei lokalen Entitäten und Patient:innen ohne Lymphknotenmetastasen ergab sich eine Verbesserung der Gesamtprognose durch eine adjuvante Strahlentherapie. Im Rahmen einer multimodalen Behandlung sollte eine adjuvante Radiotherapie dennoch in Betracht gezogen werden, da sie die lokale Tumorkontrolle ebenfalls verbessern kann (Fastner et al., 2023). Außerdem wurde in der Literatur ein synergetischer Effekt bei der Kombination von Immun- und Radiotherapie beschrieben. Kim et al. haben anhand von 23 SHM-Patient:innen beide Therapiemodalitäten und deren Kombination untersucht. 11 Patient:innen erhielten lediglich eine Radiotherapie, bei den restlichen 12 Patient:innen wurde eine kombinierte Therapie aus ICI mit dem PD-1 Antikörper Pembrolizumab und Radiotherapie durchgeführt. 8 Patient:innen mit metastasiertem SHM, welche eine Immuntherapie erhalten haben, dienten als Vergleichsgruppe. Beim Vergleich der lokalen Kontrolle zeigte die kombinierte Therapie aus ICI und Radiotherapie signifikant bessere Ergebnisse als in den beiden anderen Gruppen. Dabei waren bei der kombinierten Behandlungsgruppe im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie-Gruppe die therapiebedingten Nebenwirkungen nicht signifikant erhöht. Als potentielle Ursache für die Verbesserung der lokalen Kontrolle bei der kombinierten Therapie geben die Autor:innen die radiosensibilisierende Wirkung der ICI an (Kim et al., 2019). In einer anderen retrospektiven Analyse von 10 Patient:innen mit nasalem SHM, bei denen eine Kombination aus PD-1 Antikörper und Radiotherapie angewandt wurde,

lag die lokale Kontrolle der primären Läsion und der regionalen Lymphknoten bei 100 %. Allerdings betrug die mediane PFS 29,6 Wochen und bei einem Patienten kam es zu einer schweren Mukositis. In der Theorie führt die Radiotherapie, durch die Erhöhung der Infiltration von T-Zellen in die Mikroumgebung des Tumors, zu einer Hochregulierung der Immunreaktion (Hanaoka et al., 2020). Auch in unserer bizenitrischen Studie wurde die Radiotherapie in Kombination mit ICIs angewendet. Untersuchungen bezüglich des unterschiedlichen Ansprechens von kombinierter Therapie und Immun- bzw. Radiotherapie alleine wurden allerdings aufgrund der kleinen Kohorte nicht durchgeführt.

Wie in Abbildung 10 und 11 ersichtlich, zeigte der Vergleich der Prognosen der Kombinationstherapie mit PD-1 und CTLA-4 Inhibitoren gegenüber der Monotherapie ohne CTLA-4 Inhibitor im palliativen Therapiesetting keinen signifikanten Unterschied, obwohl die Kombinationstherapie tendenziell eine bessere Prognose aufwies. In der Literatur überwiegen jedoch Hinweise auf eine Überlegenheit der Kombinationstherapie in Bezug auf Ansprechrate und Gesamtüberleben. In der 2020 veröffentlichten Phase III Studie „CheckMate 067: Long-term outcomes in patients with mucosal melanoma“ von Shoushtari et al. wurde die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zu einer Nivolumab- oder Ipilimumab-Monotherapie bei zuvor unbehandelten 79 SHM-Patient:innen untersucht. Die Patient:innen wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten Nivolumab und Ipilimumab für vier Dosen alle drei Wochen, gefolgt von Nivolumab alle zwei Wochen, Nivolumab alle zwei Wochen plus Placebo oder Ipilimumab alle drei Wochen plus Placebo bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu inakzeptabler Toxizität. Die Wirksamkeit wurde anhand OS, PFS und ORR bewertet. Bei einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 60 Monaten war die Behandlung mit Nivolumab und Ipilimumab mit der höchsten 5-Jahres-ORR (43% vs. 30% bei Nivolumab und 7% bei Ipilimumab), dem besten PFS (29% vs. 14% und 0%) und dem besten OS (36% vs. 17% und 7%) verbunden. Dies stimmte mit den Trends in der *intent-to-treat* Population überein, allerdings waren die Ergebnisse der Langzeitwirksamkeit im Vergleich zur *intent-to-treat* Population insgesamt schlechter. Die Autor:innen sind sich einig, dass weitere Forschungsarbeiten notwendig sind, um die langfristige Prognose bei Patient:innen mit SHM zu verbessern (Shoushtari et al., 2020). In einer gepoolten Analyse von D’Angelo et al. wurde bei insgesamt 1.112 Patient:innen mit mukosalem und kutanem Melanom die Therapie mittels Nivolumab und Nivolumab und Ipilimumab verglichen. 121 Patient:innen hatten ein mukosales, 991 Patient:innen ein kutanes Melanom. Auch die Patient:innen der CheckMate 067 Studie wurden miteinbezogen. Zunächst einmal zeigte

sich eine insgesamt geringere Wirksamkeit der ICIs beim SHM, wobei die ORR der Kombinationstherapie beim SHM 37,1 % und beim kutanen Melanom 60,4% betrug. Allerdings traten beim kutanen Melanom auch häufiger behandlungsbedingte Toxizitäten auf (40 % vs. 54,9 %). Während bei der Nivolumab Monotherapie das mediane PFS 3,0 Monate betrug, waren es bei der Kombinationstherapie 5,9 Monate (D'Angelo et al., 2017). Die Überlegenheit der Kombinationstherapie im Hinblick auf die Prognose wird auch im Review von Li et al. beschrieben. Dabei lag die ORR der kombinierten Therapie 33,3 % über der Monotherapie von entweder Nivolumab, Ipilimumab oder Pembrolizumab. Die Autor:innen sind sich einig, dass qualitativ hochwertige Belege für die klinische Anwendung begrenzt sind und dass weitere Forschungsarbeit notwendig ist (Li et al., 2020).

Zu einem anderen Ergebnis kam eine 2021 veröffentlichte multizentrische Studie aus Japan. Wie auch in unserer Gesamtkohorte wurden hier Patient:innen mit fortgeschrittenem SHM, die mit PD1- oder PD1- plus CTLA-4 Inhibitor behandelt wurden, retrospektiv analysiert. 263 Patient:innen erhielten eine Monotherapie, während bei 66 Patient:innen eine Kombinationstherapie angewendet wurde. Dabei wurden ORR, PFS und OS mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse untersucht. Außerdem wurde das Auftreten von Toxizitäten in beiden Gruppen analysiert. Hinsichtlich der ORR, PFS und OS wurde zwischen der Mono- und Kombinationstherapie kein signifikanter Unterschied festgestellt, allerdings sind in der Gruppe mit PD-1- plus CTLA-4 Inhibitor vermehrt $\geq$ Grad 3 Toxizitäten aufgetreten (53% vs. 17%; $p < 0,001$). Das gehäufte Auftreten von Nebenwirkungen bei der Kombinationstherapie zeigte sich auch in unserer Kohorte (siehe Tabelle 13). Limitationen der japanischen Studie sind die retrospektive Analyse mit mehreren ungleichen Patient:innenmerkmalen, die kleine Stichprobe und die kurze Nachbeobachtungszeit (Nakamura et al., 2021). Eine andere retrospektive Studie von Dimitriou et al., die insgesamt 545 Patient:innen mit SHM aus 25 Krebszentren in Australien, Europa, den USA und Asien einschloss, kam zu einem ähnlichen Ergebnis. OS, PFS und Ansprechrate zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Kombinationstherapie aus PD-1 und CTLA-4 Inhibitor und Monotherapie ohne CTLA-4 Inhibitor. Lediglich bei naso-oralen Primärlokalisationen war die Ansprechrate der Kombinationstherapie höher. Mögliche Verzerrungen bei der Patient:innenauswahl und der retrospektive Charakter, der sich in Unterschieden bei einigen Ausgangsmerkmalen zwischen den Behandlungsgruppen zeigt, müssen bei der Studie berücksichtigt werden. (Dimitriou et al., 2022). Sowohl Nakamura et al. und Dimitriou et al. sind sich einig, dass weitere randomisierte Studien notwendig sind (Nakamura et al., 2021, Dimitriou et al., 2022).

Vor dem Hintergrund der gesteigerten Morbidität und der hohen Rezidivquote trotz chirurgischer Resektion wird zunehmend die neoadjuvante Systemtherapie beim SHM in Betracht gezogen (Jung and Johnson, 2022). Nachdem beim kutanen Melanom vielversprechende Ansprechraten im neoadjuvanten Setting beobachtet wurden (Amaria et al., 2018), gibt es auch ähnliche Hinweise beim SHM: Ho et al. haben 36 Patient:innen mit resezierbarem SHM, die zwischen 2015 und 2019 eine neoadjuvante Therapie mit PD-1 Inhibitor als Monotherapie oder in Kombination mit einem CTLA-4 Inhibitor erhalten haben, erfasst. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 37,9 Monaten betrug das mediane ereignisfreie Überleben 9,2 Monate. Das mediane OS wurde nicht erreicht, die 3-Jahres-OS-Rate lag bei 55 %. Die ORR lag bei 47 % und die pathologische Ansprechrate betrug 35 %. Das ereignisfreie Überleben war bei Patient:innen mit objektivem und pathologischem Ansprechen signifikant höher. Außerdem wurden Toxizitäten des Grades 3 bei 39 % der Patient:innen festgestellt (Ho et al., 2022). In unserer Kohorte erhielten keine Patient:innen eine neoadjuvante oder perioperative Behandlung, da diese zur Zeit nicht zugelassen ist. Dementsprechend konnten hierzu keine Aussagen getroffen werden. Angesichts des schlechteren Ansprechens der ICI beim SHM im Vergleich zum kutanen Melanom sowie der in der Einleitung bereits beschriebenen Herausforderungen einer R0-Resektion, erscheinen weitere Forschungsarbeiten zur neoadjuvanten Therapie als äußerst sinnvoll.

Limitationen dieser Arbeit umfassen die retrospektive Analyse, die geringe Stichprobengröße sowie den kurzen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 2,0 Jahren (aerodigestives Melanom) und 2,5 Jahren (anogenitales Melanom). Grund für die geringe Anzahl an Proband:innen ist vor allem die Seltenheit des Tumors und die sich somit ergebende geringe Anzahl an behandelten Patient:innen mit SHM im Untersuchungszeitraum am Universitätsklinikum Eppendorf und am Elbe Klinikum Buxtehude. Eine weitere Limitation stellen die verschiedenen ICIs in der Monotherapie dar; jedoch wurde aufgrund der kleinen Kohorte keine differenzierte Analyse von OS und PFS zwischen den beiden anti-PD-1 Antikörpern Nivolumab und Pembrolizumab durchgeführt. Darüber hinaus variierten die Ausgangsmerkmale, wie beispielsweise das Tumorstadium der Patient:innen und hinzu kommt die sich unterscheidende Stadieneinteilungen des aerodigestiven und anogenitalen Melanoms. Eine weiterführende statistische Analyse im adjuvanten Setting wurde aufgrund der geringen Patient:innenanzahl ($n = 4$) nicht durchgeführt.

Um differenziertere Analysen zwischen einzelnen Subgruppen durchzuführen, wäre eine größere Gesamtstichprobe zum Beispiel im Rahmen einer deutschlandweiten Registerabfrage (ADOREg) erforderlich.

6 Zusammenfassung

In der bizenrischen Studie zeigten Patient:innen mit anogenitalem Melanom trotz besserer Präsentation bei Erstdiagnose eine schlechtere Prognose als Patient:innen mit aerodigestivem Melanom. Die kombinierte Therapie mit PD-1 und CTLA-4 Inhibitor war gegenüber der Monotherapie ohne CTLA-4 Inhibitor beim fortgeschrittenen, nicht vollständig resezierten mukosalen Melanom nicht mit einer signifikant besseren Prognose assoziiert. Da eine R0 Resektion das OS nicht verbessert und Operationen beim SHM häufig mit starken Einschränkungen verbunden sind, sollte die Notwendigkeit einer chirurgischen Therapie immer kritisch geprüft werden. Aufgrund der Rarität und der noch unzureichenden Studienlage von SHM sind weitere randomisierte Studien notwendig, um die Prognose der Patient:innen zu verbessern und standardisierte Therapieprotokolle zu etablieren.

Abstract

In the bicenter study, patients with anogenital melanoma showed a worse prognosis than patients with aerodigestive melanoma despite better presentation at diagnosis. Combined therapy with PD-1 and CTLA-4 inhibitor was not associated with a significantly better prognosis compared to monotherapy without CTLA-4 inhibitor in advanced mucosal melanoma. Since R0 resection does not improve the OS and surgery in SHM is often associated with severe complications, the need for surgical therapy should always be critically evaluated. Due to the rarity and the limited number of studies on SHM, further randomized studies are needed to improve the prognosis of patients and establish standardized treatment concepts.

7 Literaturverzeichnis

- ABLAIN, J., XU, M., ROTHSCHILD, H., JORDAN, R. C., MITO, J. K., DANIELS, B. H., BELL, C. F., JOSEPH, N. M., WU, H., BASTIAN, B. C., ZON, L. I. & YEH, I. 2018. Human tumor genomics and zebrafish modeling idenXfy SPRED1 loss as a driver of mucosal melanoma. *Science*, 362, 1055-1060.
- AGUAS, S. C., QUARRACINO, M. C., LENCE, A. N. & LANFRANCHI-TIZEIRA, H. E. 2009. Primary melanoma of the oral cavity: ten cases and review of 177 cases from literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 14, E265-71.
- AHMED, B., QADIR, M. I. & GHAFOOR, S. 2020. Malignant Melanoma: Skin Cancer-Diagnosis, PrevenXon, and Treatment. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 30, 291-297.
- ALI, Z., YOUSAF, N. & LARKIN, J. 2013. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *EJC Suppl*, 11, 81-91.
- AMARIA, R. N., REDDY, S. M., TAWBI, H. A., DAVIES, M. A., ROSS, M. I., GLITZA, I. C., CORMIER, J. N., LEWIS, C., HWU, W. J., HANNA, E., DIAB, A., WONG, M. K., ROYAL, R., GROSS, N., WEBER, R., LAI, S. Y., EHLERS, R., BLANDO, J., MILTON, D. R., WOODMAN, S., KAGEYAMA, R., WELLS, D. K., HWU, P., PATEL, S. P., LUCCI, A., HESSEL, A., LEE, J. E., GERSHENWALD, J., SIMPSON, L., BURTON, E. M., POSADA, L., HAYDU, L., WANG, L., ZHANG, S., LAZAR, A. J., HUDGENS, C. W., GOPALAKRISHNAN, V., REUBEN, A., ANDREWS, M. C., SPENCER, C. N., PRIETO, V., SHARMA, P., ALLISON, J., TETZLAFF, M. T. & WARGO, J. A. 2018. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med*, 24, 1649-1654.
- AMIN, S. E., F. G. & AL., E. 2017. *AJCC Cancer Staging Manual, 8th ediBon. 8 ed.*, New York, NY, Springer.
- AMIT, M., TAM, S., ABDELMEGUID, A. S., ROBERTS, D. B., RAZA, S. M., SU, S. Y., KUPFERMAN, M. E., DEMONTE, F. & HANNA, E. Y. 2018. Approaches to regional lymph node metastasis in paXents with head and neck mucosal melanoma. *Cancer*, 124, 514-520.
- AOKI, H., YAMADA, Y., HARA, A. & KUNISADA, T. 2009. Two disXnct types of mouse melanocyte: differenXal signaling requirement for the maintenance of non-cutaneous and dermal versus epidermal melanocytes. *Development*, 136, 2511-21.
- AXELL, T. & HEDIN, C. A. 1982. Epidemiologic study of excessive oral melanin pigmentaXon with special reference to the influence of tobacco habits. *Scand J Dent Res*, 90, 434-42.
- BACHAR, G., LOH, K. S., O'SULLIVAN, B., GOLDSTEIN, D., WOOD, S., BROWN, D. & IRISH, J. 2008. Mucosal melanomas of the head and neck: experience of the Princess Margaret Hospital. *Head Neck*, 30, 1325-31.
- BACHER, M., CORNELIUS, C., GELLRICH, N., HYCKEL, P., JUNDT, G., KÜBLER, N., MACHTENS, E., MARTINI, M., MAST, G., PREIN, J., RASSE, M., REICH, R., REINERT, S., REUTHER, J., SCHRAMM, A., SCHRAMM, T., SCHUMANN, D. & ZÖLLER, J. 2011. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie* Stulgart, Schwenzer, N Ehrenfeld, M.
- BAI, X., KONG, Y., CHI, Z., SHENG, X., CUI, C., WANG, X., MAO, L., TANG, B., LI, S., LIAN, B., YAN, X., ZHOU, L., DAI, J., GUO, J. & SI, L. 2017. MAPK Pathway and TERT Promoter Gene MutaXon Palern and Its PrognosXc Value in Melanoma PaXents: A RetrospecXve Study of 2,793 Cases. *Clin Cancer Res*, 23, 6120-6127.
- BALLESTER SANCHEZ, R., DE UNAMUNO BUSTOS, B., NAVARRO MIRA, M. & BOTELLA ESTRADA, R. 2015. Mucosal melanoma: an update. *Actas Dermosifiliogr*, 106, 96-103.
- BARKER, B. F., CARPENTER, W. M., DANIELS, T. E., KAHN, M. A., LEIDER, A. S., LOZADA-NUR, F., LYNCH, D. P., MELROSE, R., MERRELL, P., MORTON, T., PETERS, E., REGEZI, J. A., RICHARDS, S. D., RICK, G. M., ROHRER, M. D., SLATER, L., STEWART, J. C. B., TOMICH, C. E., VICKERS, R. A., WOOD, N. K. & YOUNG, S. K. 1997. Oral mucosal melanomas: The WESTOP Banff workshop proceedings. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and EndodonBcs*, 83, 672-679.

- BARRETT, A. W. & RAJA, A. M. 1997. The immunohistochemical identification of human oral mucosal melanocytes. *Arch Oral Biol*, 42, 77-81.
- BATSAKIS, J. G., REGEZI, J. A., SOLOMON, A. R. & RICE, D. H. 1982. The pathology of head and neck tumors: mucosal melanomas, part 13. *Head Neck Surg*, 4, 404-18.
- BETZ, S. J., JELMINI, J. J. & KIM, R. Y. 2023. Early Stage Melanoma of the Vermillion with Mucosal Melanoma in Situ: A Clinical Conundrum. *Head Neck Pathol*, 17, 815-820.
- BUCHBINDER, E. I., WEIRATHER, J. L., MANOS, M., QUATTROCHI, B. J., SHOLL, L. M., BRENNICK, R. C., BOWLING, P., BAILEY, N., MAGARACE, L., OTT, P. A., HAQ, R., IZAR, B., GIOBBIE-HURDER, A. & HODI, F. S. 2021. Characterization of geneXcs in patients with mucosal melanoma treated with immune checkpoint blockade. *Cancer Med*, 10, 2627-2635.
- CANCER GENOME ATLAS, N. 2015. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*, 161, 1681-96.
- CARBO-BAGUE, A., RUBIO-CASADEVALL, J., PUIGDEMONT, M., SANVISENS, A., OLIVERAS, G., COLL, M., DEL OLMO, B., PEREZ-BUENO, F. & MARCOS-GRAGERA, R. 2022. Epidemiology and Molecular Profile of Mucosal Melanoma: A Population-Based Study in Southern Europe. *Cancers (Basel)*, 14.
- CARDESA, A., SLOOTWEG, P. J., GALE, N. & FRANCHI, A. 2006. *Pathology of the Head and Neck*, Springer.
- CARVAJAL, R. D., ANTONESCU, C. R., WOLCHOK, J. D., CHAPMAN, P. B., ROMAN, R. A., TEITCHER, J., PANAGEAS, K. S., BUSAM, K. J., CHMIELOWSKI, B., LUTZKY, J., PAVLICK, A. C., FUSCO, A., CANE, L., TAKEBE, N., VEMULA, S., BOUVIER, N., BASTIAN, B. C. & SCHWARTZ, G. K. 2011. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*, 305, 2327-34.
- CARVAJAL, R. D., SPENCER, S. A. & LYDIATT, W. 2012. Mucosal melanoma: a clinically and biologically unique disease entity. *J Natl Compr Canc Netw*, 10, 345-56.
- CHANG, A. E., KARNELL, L. H. & MENCK, H. R. 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 and the American Cancer Society. *Cancer*, 83, 1664-78.
- CHEN, H., CAI, Y., LIU, Y., HE, J., HU, Y., XIAO, Q., HU, W. & DING, K. 2016. Incidence, Surgical Treatment, and Prognosis of Anorectal Melanoma From 1973 to 2011: A Population-Based SEER Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 95, e2770.
- CHEUNG, M. C., PEREZ, E. A., MOLINA, M. A., JIN, X., GUTIERREZ, J. C., FRANCESCHI, D., LIVINGSTONE, A. S. & KONIARIS, L. G. 2008. Defining the role of surgery for primary gastrointestinal tract melanoma. *J Gastrointest Surg*, 12, 731-8.
- CHUTE, D. J., COUSAR, J. B. & MILLS, S. E. 2006. Anorectal malignant melanoma: morphologic and immunohistochemical features. *Am J Clin Pathol*, 126, 93-100.
- CILLONI, D., ITRI, F., BONUOMO, V. & PETITI, J. 2022. SF3B1 Mutations in Hematological Malignancies. *Cancers (Basel)*, 14.
- CINOTTI, E., CHEVALLIER, J., LABEILLE, B., CAMBAZARD, F., THOMAS, L., BALME, B., LECCIA, M. T., D'INCAN, M., VERCHERIN, P., DOUCHET, C., RUBEGNI, P. & PERROT, J. L. 2017. Mucosal melanoma: clinical, histological and c-kit gene mutational profile of 86 French cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31, 1834-1840.
- COTE, T. R. & SOBIN, L. H. 2009. Primary melanomas of the esophagus and anorectum: epidemiologic comparison with melanoma of the skin. *Melanoma Res*, 19, 58-60.
- CUI, C., LIAN, B., ZHANG, X., WU, D., LI, K., SI, L., YANG, Y., TIAN, H., ZHOU, L., CHI, Z., SHENG, X., KONG, Y., MAO, L., WANG, X., BAI, X., YAN, X., LI, S., DAI, J., TANG, B., WEI, X., GERSHENWALD, J. E., BALCH, C. M. & GUO, J. 2022. An Evidence-Based Staging System for Mucosal Melanoma: A Proposal. *Ann Surg Oncol*, 29, 5221-5234.
- D'ANGELO, S. P., LARKIN, J., SOSMAN, J. A., LEBBE, C., BRADY, B., NEYNS, B., SCHMIDT, H., HASSEL, J. C., HODI, F. S., LORIGAN, P., SAVAGE, K. J., MILLER, W. H., JR., MOHR, P., MARQUEZ-RODAS, I., CHARLES, J., KAATZ, M., SZNOL, M., WEBER, J. S., SHOUSHARI, A. N., RUISI, M., JIANG, J. & WOLCHOK, J. D. 2017. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone

- or in CombinaXon With Ipilimumab in PaXents With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol*, 35, 226-235.
- DAMSKY, W. E., THEODOSAKIS, N. & BOSENBERG, M. 2014. Melanoma metastasis: new concepts and evolving paradigms. *Oncogene*, 33, 2413-22.
- DE PASCALIS, A., PERROT, J. L., TOGNETTI, L., RUBEGNI, P. & CINOTTI, E. 2021. Review of Dermoscopy and Reflectance Confocal Microscopy Features of the Mucosal Melanoma. *DiagnosBcs (Basel)*, 11.
- DEVI, P., BHOVI, T., JAYARAM, R. R., WALIA, C. & SINGH, S. 2011. Malignant melanoma of the oral cavity showing satellitism. *J Oral Sci*, 53, 239-44.
- DEWEY, D. L. 1971. The radiosensitivity of melanoma cells in culture. *Br J Radiol*, 44, 816-7.
- DIMITRIOU, F., NAMIKAWA, K., REIJERS, I. L. M., BUCHBINDER, E. I., SOON, J. A., ZAREMBA, A., TETERCZ, P., MOORADIAN, M. J., ARMSTRONG, E., NAKAMURA, Y., VITALE, M. G., TRAN, L. E., BAI, X., ALLAYOUS, C., PROVENT-ROY, S., INDINI, A., BHAVE, P., FARID, M., KAHLER, K. C., MEHMI, I., ATKINSON, V., KLEIN, O., STONESIFER, C. J., ZAMAN, F., HAYDON, A., CARVAJAL, R. D., HAMID, O., DUMMER, R., HAUSCHILD, A., CARLINO, M. S., MANDALA, M., ROBERT, C., LEBBE, C., GUO, J., JOHNSON, D. B., ASCIERTO, P. A., SHOUSHARI, A. N., SULLIVAN, R. J., CYBULSKA-STOPA, B., RUTKOWSKI, P., ZIMMER, L., SANDHU, S., BLANK, C. U., LO, S. N., MENZIES, A. M. & LONG, G. V. 2022. Single-agent anti-PD-1 or combined with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: an international, retrospective, cohort study. *Ann Oncol*, 33, 968-980.
- EISEN, D. & VOORHEES, J. J. 1991. Oral melanoma and other pigmented lesions of the oral cavity. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 24, 527-537.
- ELSAMNA, S. T., AHSANUDDIN, S., MIR, G. S., SUKYTE-RAUBE, D., FANG, C. H., BAREDES, S. & ELOY, J. A. 2021. Surgical Margin Status and Survival Following Resection of Sinonasal Mucosal Melanoma. *Laryngoscope*, 131, 2429-2435.
- FARBER, N. I., BAVIER, R. D., CRIPPEN, M. M., VATSA, N., HSUEH, W. D. & ELOY, J. A. 2019. Comparing endoscopic resection and open resection for management of sinonasal mucosal melanoma. *Int Forum Allergy Rhinol*, 9, 1492-1498.
- FASTNER, S., HIEKEN, T. J., MCWILLIAMS, R. R. & HYNIGSTROM, J. 2023. Anorectal melanoma. *J Surg Oncol*, 128, 635-644.
- GARBE, P. D. C., SCHADENDORF, P. D. D., EIGENTLER, P. D. T. & HOGE, D. M. J. 2020. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Kurzversion 3.3, 2020f, AWMF Registernummer: 032/024OL. In: LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE DER ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN E.V. (AWMF), D. K. E. V. D. U. D. K. D. (ed.) *Leitlinienprogramm Onkologie AWMF*.
- GERSHENWALD, J. E., SCOLYER, R. A., HESS, K. R., SONDAK, V. K., LONG, G. V., ROSS, M. I., LAZAR, A. J., FARIES, M. B., KIRKWOOD, J. M., MCARTHUR, G. A., HAYDU, L. E., EGGERMONT, A. M. M., FLAHERTY, K. T., BALCH, C. M., THOMPSON, J. F., FOR MEMBERS OF THE AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER MELANOMA EXPERT, P., THE INTERNATIONAL MELANOMA, D. & DISCOVERY, P. 2017. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, 67, 472-492.
- GHOSH, A., PRADHAN, S., SWAMI, R., KC, S. R. & TALWAR, O. 2007. Primary malignant melanoma of vagina--a case report with review of literature. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 46, 203-5.
- GRANT-FREEMANTLE, M. C., LANE O'NEILL, B. & CLOVER, A. J. P. 2021. The effectiveness of radiotherapy in the treatment of head and neck mucosal melanoma: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck*, 43, 323-333.
- GUNGOR, T., ALTINKAYA, S. O., OZAT, M., BAYRAMOGLU, H. & MOLLAMAHMUTOGLU, L. 2009. Primary malignant melanoma of the female genital tract. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 48, 169-75.

- GUO, W., YIN, G., CUI, C., KONG, Y., HUANG, Z. & CHEN, X. 2022. Gene mutaXons and clinical prognosis of mucosal melanoma in different locaXons of head and neck. *Acta Otolaryngol*, 142, 94-99.
- HAIMOWITZ, S., COHEN, D. A., DHANDA, A., BARRON, K., POVOLOTSKIY, R. & RODEN, D. 2023. Mucosal Melanoma of the Oral Cavity: What is the Role of ElecXve Neck DissecXon? *Laryngoscope*, 133, 317-326.
- HANAOKA, Y., TANEMURA, A., TAKAFUJI, M., KIYOHARA, E., ARASE, N., SUZUKI, O., ISOHASHI, F., OGAWA, K. & FUJIMOTO, M. 2020. Local and disease control for nasal melanoma treated with radiaXon and concomitant anX-programmed death 1 anXbody. *J Dermatol*, 47, 423-425.
- HICKS, M. J. & FLAITS, C. M. 2000. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol*, 36, 152-69.
- HINTZSCHE, J. D., GORDEN, N. T., AMATO, C. M., KIM, J., WUENSCH, K. E., ROBINSON, S. E., APPLGATE, A. J., COUTS, K. L., MEDINA, T. M., WELLS, K. R., WISELL, J. A., MCCARTER, M. D., BOX, N. F., SHELLMAN, Y. G., GONZALEZ, R. C., LEWIS, K. D., TENTLER, J. J., TAN, A. C. & ROBINSON, W. A. 2017. Whole-exome sequencing idenXfies recurrent SF3B1 R625 mutaXon and comutaXon of NF1 and KIT in mucosal melanoma. *Melanoma Res*, 27, 189-199.
- HO, J., MATTEI, J., TETZLAFF, M., WILLIAMS, M. D., DAVIES, M. A., DIAB, A., OLIVA, I. C. G., MCQUADE, J., PATEL, S. P., TAWBI, H., WONG, M. K., FISHER, S. B., HANNA, E., KEUNG, E. Z., ROSS, M., WEISER, R., SU, S. Y., FRUMOVITZ, M., MEYER, L. A., JAZAERI, A., PETTAWAY, C. A., GUADAGNOLO, B. A., BISHOP, A. J., MITRA, D., FAROOQI, A., BASSETT, R., FARIA, S., NAGARAJAN, P. & AMARIA, R. N. 2022. Neoadjuvant checkpoint inhibitor immunotherapy for resectable mucosal melanoma. *Front Oncol*, 12, 1001150.
- HODI, F. S., CORLESS, C. L., GIOBBIE-HURDER, A., FLETCHER, J. A., ZHU, M., MARINO-ENRIQUEZ, A., FRIEDLANDER, P., GONZALEZ, R., WEBER, J. S., GAJEWSKI, T. F., O'DAY, S. J., KIM, K. B., LAWRENCE, D., FLAHERTY, K. T., LUKE, J. J., COLLICHIO, F. A., ERNSTOFF, M. S., HEINRICH, M. C., BEADLING, C., ZUKOTYNSKI, K. A., YAP, J. T., VAN DEN ABBEELE, A. D., DEMETRI, G. D. & FISHER, D. E. 2013. ImaXnib for melanomas harboring mutaXonally acXvated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*, 31, 3182-90.
- HOLMSTROM, M. & LUND, V. J. 1991. Malignant melanomas of the nasal cavity aoer occupaXonal exposure to formaldehyde. *Br J Ind Med*, 48, 9-11.
- HUR, K., ZHANG, P., YU, A., KIM-ORDEN, N., KYSH, L. & WROBEL, B. 2019. Open Versus Endoscopic Approach for Sinonasal Melanoma: A SystemaXc Review and Meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*, 33, 162-169.
- IDDINGS, D. M., FLEISIG, A. J., CHEN, S. L., FARIES, M. B. & MORTON, D. L. 2010. PracXce palerns and outcomes for anorectal melanoma in the USA, reviewing three decades of treatment: is more extensive surgical resecXon beneficial in all paXents? *Ann Surg Oncol*, 17, 40-4.
- JUNG, S. & JOHNSON, D. B. 2022. Management of Acral and Mucosal Melanoma: Medical Oncology PerspecXve. *Oncologist*, 27, 703-710.
- KARP, P., LEWKOWICZ & N., A. Ž., A. 2024. Mucosal melanoma – diagnosXc challenge. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*, 1/2024 vol. 111.
- KELLER, D. S., THOMAY, A. A., GAUGHAN, J., OLSZANSKI, A., WU, H., BERGER, A. C. & FARMA, J. M. 2013. Outcomes in paXents with mucosal melanomas. *J Surg Oncol*, 108, 516-20.
- KEUNG, E. Z. & GERSHENWALD, J. E. 2018. The eighth ediXon American Joint Commilee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implicaXons for melanoma treatment and care. *Expert Rev AnBcancer Ther*, 18, 775-784.
- KHAN, M., BUCHER, N., ELHASSAN, A., BARBARYAN, A., ALI, A. M., HUSSAIN, N. & MIRRAKHIMOV, A. E. 2014. Primary anorectal melanoma. *Case Rep Oncol*, 7, 164-70.

- KIM, H. J., CHANG, J. S., ROH, M. R., OH, B. H., CHUNG, K. Y., SHIN, S. J. & KOOM, W. S. 2019. Effect of Radiotherapy Combined With Pembrolizumab on Local Tumor Control in Mucosal Melanoma PaXents. *Front Oncol*, 9, 835.
- KIM, K. B. & ALRWAS, A. 2014. Treatment of KIT-mutated metastaXc mucosal melanoma. *Chin Clin Oncol*, 3, 35.
- KIURU, M. & BUSAM, K. J. 2017. The NF1 gene in tumor syndromes and melanoma. *Lab Invest*, 97, 146-157.
- KOTO, M., DEMIZU, Y., SAITOH, J. I., SUEFUJI, H., TSUJI, H., OKIMOTO, T., OHNO, T., SHIOYAMA, Y., TAKAGI, R., NEMOTO, K., NAKANO, T., KAMADA, T. & JAPAN CARBON-ION RADIATION ONCOLOGY STUDY, G. 2017. MulXcenter Study of Carbon-Ion RadiaXon Therapy for Mucosal Melanoma of the Head and Neck: Subanalysis of the Japan Carbon-Ion RadiaXon Oncology Study Group (J-CROS) Study (1402 HN). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 97, 1054-1060.
- KOTT, J., ZIMMERMANN, N., ZELL, T., RUNGER, A., HEIDRICH, I., GEIDEL, G., SMIT, D. J., HANSEN, I., ABECK, F., SCHADENDORF, D., EGGERMONT, A., PUIG, S., HAUSCHILD, A. & GEBHARDT, C. 2024. SenXnel lymph node risk prognosXcaXon in primary cutaneous melanoma through Xssue-based profiling, potenXally redefining the need for senXnel lymph node biopsy. *Eur J Cancer*, 202, 113989.
- LEE, G., BAEK, C. H., CHOI, N. Y. & CHUNG, M. K. 2017. The PrognosXc Role of the Surgical Approach and Adjuvant Therapy in Operable Mucosal Melanoma of the Head and Neck. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 10, 97-103.
- LEE, S. P., SHIMIZU, K. T., TRAN, L. M., JUILLARD, G. & CALCATERRA, T. C. 1994. Mucosal melanoma of the head and neck: the impact of local control on survival. *Laryngoscope*, 104, 121-6.
- LI, J., KAN, H., ZHAO, L., SUN, Z. & BAI, C. 2020. Immune checkpoint inhibitors in advanced or metastaXc mucosal melanoma: a systemaXc review. *Ther Adv Med Oncol*, 12, 1758835920922028.
- LI, W., YU, Y., WANG, H., YAN, A. & JIANG, X. 2015. EvaluaXon of the prognosXc impact of postoperaXve adjuvant radiotherapy on head and neck mucosal melanoma: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 15, 758.
- LIAN, B., CUI, C. L., ZHOU, L., SONG, X., ZHANG, X. S., WU, D., SI, L., CHI, Z. H., SHENG, X. N., MAO, L. L., WANG, X., TANG, B. X., YAN, X. Q., KONG, Y., DAI, J., LI, S. M., BAI, X., ZHENG, N., BALCH, C. M. & GUO, J. 2017. The natural history and palerns of metastases from mucosal melanoma: an analysis of 706 prospecXvely-followed paXents. *Ann Oncol*, 28, 868-873.
- LOPEZ, F., RODRIGO, J. P., CARDESA, A., TRIANTAFYLLOU, A., DEVANEY, K. O., MENDENHALL, W. M., HAIGENTZ, M., JR., STROJAN, P., PELLITTERI, P. K., BRADFORD, C. R., SHAHA, A. R., HUNT, J. L., DE BREE, R., TAKES, R. P., RINALDO, A. & FERLITO, A. 2016. Update on primary head and neck mucosal melanoma. *Head Neck*, 38, 147-55.
- LOURENCO, S. V., A, M. S., SOTTO, M. N., BOLOGNA, S. B., GIACOMO, T. B., BUIM, M. E., COUTINHO-CAMILLO, C. M., SILVA, S. D., LANDMAN, G., SOARES, F. A. & SIMONSEN NICO, M. M. 2009. Primary oral mucosal melanoma: a series of 35 new cases from South America. *Am J Dermatopathol*, 31, 323-30.
- LOURENCO, S. V., FERNANDES, J. D., HSIEH, R., COUTINHO-CAMILLO, C. M., BOLOGNA, S., SANGUEZA, M. & NICO, M. M. 2014. Head and neck mucosal melanoma: a review. *Am J Dermatopathol*, 36, 578-87.
- MA, Y., XIA, R., MA, X., JUDSON-TORRES, R. L. & ZENG, H. 2021. Mucosal Melanoma: Pathological EvoluXon, Pathway Dependency and Targeted Therapy. *Front Oncol*, 11, 702287.
- MARCUS, D. M., MARCUS, R. P., PRABHU, R. S., OWONIKOKO, T. K., LAWSON, D. H., SWITCHENKO, J. & BEITLER, J. J. 2012. Rising incidence of mucosal melanoma of the head and neck in the United States. *J Skin Cancer*, 2012, 231693.

- MAYO, C., MARTEL, M. K., MARKS, L. B., FLICKINGER, J., NAM, J. & KIRKPATRICK, J. 2010. Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76, S28-35.
- MCLAUGHLIN, C. C., WU, X. C., JEMAL, A., MARTIN, H. J., ROCHE, L. M. & CHEN, V. W. 2005. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*, 103, 1000-7.
- MCLEAN, N., TIGHIOUART, M. & MULLER, S. 2008. Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma. *Oral Oncol*, 44, 1039-46.
- MEDHI, P., BISWAS, M., DAS, D. & AMED, S. 2012. Cytodiagnosis of mucosal malignant melanoma of nasal cavity: A case report with review of literature. *J Cytol*, 29, 208-10.
- MEHRA, T., GROZINGER, G., MANN, S., GUENOVA, E., MOOS, R., ROCKEN, M., CLAUSSEN, C. D., DUMMER, R., CLASEN, S., NAUMANN, A. & GARBE, C. 2014. Primary localization and tumor thickness as prognostic factors of survival in patients with mucosal melanoma. *PLoS One*, 9, e112535.
- MENDENHALL, W. M., AMDUR, R. J., HINERMAN, R. W., WERNING, J. W., VILLARET, D. B. & MENDENHALL, N. P. 2005. Head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol*, 28, 626-30.
- MIHAJLOVIC, M., VLAJKOVIC, S., JOVANOVIC, P. & STEFANOVIC, V. 2012. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol*, 5, 739-53.
- MINOR, D. R., KASHANI-SABET, M., GARRIDO, M., O'DAY, S. J., HAMID, O. & BASTIAN, B. C. 2012. Sunitinib therapy for melanoma patients with KIT mutations. *Clin Cancer Res*, 18, 1457-63.
- MORENO, M. A., ROBERTS, D. B., KUPFERMAN, M. E., DEMONTE, F., EL-NAGGAR, A. K., WILLIAMS, M., ROSENTHAL, D. S. & HANNA, E. Y. 2010. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer*, 116, 2215-23.
- MULLIGAN, K. M., CULLISON, C. R., ZHENG, D. X., ROTHERMEL, L. D., LEVOSKA, M. A. & SCOTT, J. F. 2023. Mucosal melanoma and organ-specific metastasis: Differences in survival outcomes between tumor primary sites. *J Am Acad Dermatol*, 88, 678-680.
- NAKAMURA, Y., NAMIKAWA, K., YOSHIKAWA, S., KINIWA, Y., MAEKAWA, T., YAMASAKI, O., ISEI, T., MATSUSHITA, S., NOMURA, M., NAKAI, Y., FUKUSHIMA, S., SAITO, S., TAKENOUCHI, T., TANAKA, R., KATO, H., OTSUKA, A., MATSUYA, T., BABA, N., NAGASE, K., INOZUME, T., FUJIMOTO, N., KUWATSUKA, Y., ONISHI, M., KANEKO, T., ONUMA, T., UMEDA, Y., OGATA, D., TAKAHASHI, A., OTSUKA, M., TERAMOTO, Y. & YAMAZAKI, N. 2021. Atezolizumab monotherapy versus atezolizumab plus nivolumab combination therapy as first-line immunotherapy in unresectable or metastatic mucosal melanoma: a retrospective, multicenter study of 329 Japanese cases (JMAC study). *ESMO Open*, 6, 100325.
- NAPIERALA, M. J. & CZARNECKA, A. M. 2019. Mucosal melanoma - clinical presentation and treatment based on a case series *Via Medica* 15 7.
- NASSAR, K. W. & TAN, A. C. 2020. The mutational landscape of mucosal melanoma. *Semin Cancer Biol*, 61, 139-148.
- NEWELL, F., KONG, Y., WILMOTT, J. S., JOHANSSON, P. A., FERGUSON, P. M., CUI, C., LI, Z., KAZAKOFF, S. H., BURKE, H., DODDS, T. J., PATCH, A. M., NONES, K., TEMBE, V., SHANG, P., VAN DER WEYDEN, L., WONG, K., HOLMES, O., LO, S., LEONARD, C., WOOD, S., XU, Q., RAWSON, R. V., MUKHOPADHYAY, P., DUMMER, R., LEVESQUE, M. P., JONSSON, G., WANG, X., YEH, I., WU, H., JOSEPH, N., BASTIAN, B. C., LONG, G. V., SPILLANE, A. J., SHANNON, K. F., THOMPSON, J. F., SAW, R. P. M., ADAMS, D. J., SI, L., PEARSON, J. V., HAYWARD, N. K., WADDELL, N., MANN, G. J., GUO, J. & SCOLYER, R. A. 2019. Whole-genome landscape of mucosal melanoma reveals diverse drivers and therapeutic targets. *Nat Commun*, 10, 3163.
- OLLA, D. & NEUMEISTER, M. W. 2021. Mucosal Melanoma. *Clin Plast Surg*, 48, 707-711.

- OMHOLT, K., GRAFSTROM, E., KANTER-LEWENSOHN, L., HANSSON, J. & RAGNARSSON-OLDING, B. K. 2011. KIT pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites. *Clin Cancer Res*, 17, 3933-42.
- OTTAVIANO, M., GIUNTA, E. F., MARANDINO, L., TORTORA, M., ATTADEMO, L., BOSSO, D., CARDALESI, C., FABBROCINI, A., ROSANOVA, M., SILVESTRI, A., MONTELLA, L., TAMMARO, P., MARRA, E., TROJANIELLO, C., VITALE, M. G., SIMEONE, E., TROIANI, T., DANIELE, B. & ASCIERTO, P. A. 2022. Anorectal and Genital Mucosal Melanoma: Diagnostic Challenges, Current Knowledge and Therapeutic Opportunities of Rare Melanomas. *Biomedicines*, 10.
- PANJE, W. R. & MORAN, W. J. 1986. Melanoma of the upper aerodigestive tract: a review of 21 cases. *Head Neck Surg*, 8, 309-12.
- PATEL, S. G., PRASAD, M. L., ESCRIG, M., SINGH, B., SHAHA, A. R., KRAUS, D. H., BOYLE, J. O., HUVOS, A. G., BUSAM, K. & SHAH, J. P. 2002. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck*, 24, 247-57.
- PENEL, N., MALLEY, Y., MIRABEL, X., VAN, J. T. & LEFEBVRE, J. L. 2006. Primary mucosal melanoma of head and neck: prognostic value of clear margins. *Laryngoscope*, 116, 993-5.
- PHAM, D. D. M., GUHAN, S. & TSAO, H. 2020. KIT and Melanoma: Biological Insights and Clinical Implications. *Yonsei Med J*, 61, 562-571.
- POSFAL, B., SZENTKERESZTY, M., SANTA, F., BAJORY, Z., SIMON, A., KOZEKI, Z., CSANYI, I., AKGUL, M. & KUTHI, L. 2023. Penile melanoma: a pathological report of two cases. *Diagn Pathol*, 18, 117.
- PRASAD, M. L., PATEL, S. G., HUVOS, A. G., SHAH, J. P. & BUSAM, K. J. 2004. Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, Stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer*, 100, 1657-64.
- PRINZEN, T., KLEIN, M., HALLERMANN, C. & WERMKER, K. 2019. Primary head and neck mucosal melanoma: Predictors of survival and a case series on sentinel node biopsy. *J Craniomaxillofac Surg*, 47, 1370-1377.
- QUEK, C., RAWSON, R. V., FERGUSON, P. M., SHANG, P., SILVA, I., SAW, R. P. M., SHANNON, K., THOMPSON, J. F., HAYWARD, N. K., LONG, G. V., MANN, G. J., SCOLYER, R. A. & WILMOTT, J. S. 2019. Recurrent hotspot SF3B1 mutations at codon 625 in vulvovaginal mucosal melanoma identified in a study of 27 Australian mucosal melanomas. *Oncotarget*, 10, 930-941.
- RAGNARSSON-OLDING, B. K., NILSSON, B. R., KANTER-LEWENSOHN, L. R., LAGERLOF, B. & RINGBORG, U. K. 1999. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: predictors of survival. *Cancer*, 86, 1285-93.
- RASTRELLI, M., TROPEA, S., ROSSI, C. R. & ALAIBAC, M. 2014. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*, 28, 1005-11.
- REID, G. C., SCHMIDT, R. W., ROBERTS, J. A., HOPKINS, M. P., BARRETT, R. J. & MORLEY, G. W. 1989. Primary melanoma of the vagina: a clinicopathologic analysis. *Obstet Gynecol*, 74, 190-9.
- ROBERT, C., THOMAS, L., BONDARENKO, I., O'DAY, S., WEBER, J., GARBE, C., LEBBE, C., BAURAIN, J. F., TESTORI, A., GROB, J. J., DAVIDSON, N., RICHARDS, J., MAIO, M., HAUSCHILD, A., MILLER, W. H., JR., GASCON, P., LOTEM, M., HARMANKAYA, K., IBRAHIM, R., FRANCIS, S., CHEN, T. T., HUMPHREY, R., HOOS, A. & WOLCHOK, J. D. 2011. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 364, 2517-26.
- SALARI, B., FOREMAN, R. K., EMERICK, K. S., LAWRENCE, D. P. & DUNCAN, L. M. 2022. Sinonasal Mucosal Melanoma: An Update and Review of the Literature. *Am J Dermatopathol*, 44, 424-432.
- SANTEUFEMIA, D. A., PALMIERI, G., MIOLO, G., COLOMBINO, M., DORO, M. G., FROGHERI, L., PALIOGIANNIS, P., CAPOBIANCO, G., MADONIA, M., COSSU, A., LO RE, G. & CORONA, G. 2023. Current Trends in Mucosal Melanomas: An Overview. *Cancers (Basel)*, 15.

- SATZGER, I., SCHAEFER, T., KUETTLER, U., BROECKER, V., VOELKER, B., OSTERTAG, H., KAPP, A. & GUTZMER, R. 2008. Analysis of c-KIT expression and KIT gene mutations in human mucosal melanomas. *Br J Cancer*, 99, 2065-9.
- SEETHARAMU, N., OTT, P. A. & PAVLICK, A. C. 2010. Mucosal melanomas: a case-based review of the literature. *Oncologist*, 15, 772-81.
- SERGI, M. C., FILONI, E., TRIGGIANO, G., CAZZATO, G., INTERNO, V., PORTA, C. & TUCCI, M. 2023. Mucosal Melanoma: Epidemiology, Clinical Features, and Treatment. *Curr Oncol Rep*, 25, 1247-1258.
- SERRONE, L., ZEULI, M., SEGA, F. M. & COGNETTI, F. 2000. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res*, 19, 21-34.
- SHOUSHARI, A. N., WAGSTAFF, J., ASCIERTO, P. A., BUTLER, M. O., LAO, C. D., MARQUEZ-RODAS, I., CHIARION-SILENI, V., DUMMER, R., FERRUCCI, P. F., LORIGAN, P., SMYLLIE, M., DIJCK, W. V., RIZZO, J. I., HODI, F. S. & LARKIN, J. M. G. 2020. CheckMate 067: Long-term outcomes in patients with mucosal melanoma. *Journal of Clinical Oncology*.
- SHTIVELMAN, E., DAVIES, M. Q., HWU, P., YANG, J., LOTEM, M., OREN, M., FLAHERTY, K. T. & FISHER, D. E. 2014. Pathways and therapeutic targets in melanoma. *Oncotarget*, 5, 1701-52.
- SONDIK, E. J., MADANS, J. H., ANDERSON, J. R., COX, L. H., MADANS, J. H., WILLIAMS, P. D., HUNTER, E. L., MADANS, J. H., ZINN, D. L. & ROTHWELL, C. J. 2001. Utilization of Ambulatory Medical Care by Women: United States, 1997-98. In: PREVENTION, U. S. D. O. H. A. H. S. C. F. D. C. A. (ed.) *National Center for Health Statistics. Hyattsville, Maryland*.
- SPENCER, K. R. & MEHNERT, J. M. 2016. Mucosal Melanoma: Epidemiology, Biology and Treatment. *Cancer Treat Res*, 167, 295-320.
- STEEB, T., WESSELY, A., PETZOLD, A., KOHL, C., ERDMANN, M., BERKING, C. & HEPPT, M. V. 2021. c-Kit inhibitors for unresectable or metastatic mucosal, acral or chronically sun-damaged melanoma: a systematic review and one-arm meta-analysis. *Eur J Cancer*, 157, 348-357.
- STERN, S. J. & GUILLAMONDEGUI, O. M. 1991. Mucosal melanoma of the head and neck. *Head & neck*, 13, 22-27.
- STEVENS, G. & MCKAY, M. J. 2006. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol*, 7, 575-83.
- SUGIYAMA, V. E., CHAN, J. K., SHIN, J. Y., BEREK, J. S., OSANN, K. & KAPP, D. S. 2007. Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients. *Obstet Gynecol*, 110, 296-301.
- TAS, F. & KESKIN, S. 2013. Mucosal melanoma in the head and neck region: different clinical features and same outcome to cutaneous melanoma. *ISRN Dermatol*, 2013, 586915.
- THIERAUF, J. C., KALUZIAK, S. T., CODD, E., DYBEL, S. N., JOBBAGY, S., PUROHIT, R., FARAHANI, A. A., DEDEILIA, A., NARANBHAI, V., HOANG, M. P., FISCH, A. S., RITTERHOUSE, L., BOLAND, G. M., LENNERZ, J. K. & IAFRATE, A. J. 2023. Prognostic biomarkers for survival in mucosal melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*, 36, 378-387.
- THOMPSON, L. D., WIENEKE, J. A. & MIETTINEN, M. 2003. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol*, 27, 594-611.
- TOSCANO DE MENDONCA, U. B., CERNEA, C. R., MATOS, L. L. & MONTEIRO DE ARAUJO LIMA, R. R. 2018. Analysis of KIT gene mutations in patients with melanoma of the head and neck mucosa: a retrospective clinical report. *Oncotarget*, 9, 22886-22894.
- UEHARA, T., MATSUBARA, O. & KASUGA, T. 1987. Melanocytes in the nasal cavity and paranasal sinus. Incidence and distribution in Japan. *Acta Pathol Jpn*, 37, 1105-14.
- VAGERO, D., SWERDLOW, A. J. & BERAL, V. 1990. Occurrence and malignant melanoma: a study based on cancer registration data in England and Wales and in Sweden. *Br J Ind Med*, 47, 317-24.

- WADA, H., NEMOTO, K., OGAWA, Y., HAREYAMA, M., YOSHIDA, H., TAKAMURA, A., OHMORI, K., HAMAMOTO, Y., SUGITA, T., SAITOH, M. & YAMADA, S. 2004. A mulX-insXtuXonal retrospecXve analysis of external radiotherapy for mucosal melanoma of the head and neck in Northern Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 59, 495-500.
- WAN, P. T., GARNETT, M. J., ROE, S. M., LEE, S., NICULESCU-DUVAZ, D., GOOD, V. M., JONES, C. M., MARSHALL, C. J., SPRINGER, C. J., BARFORD, D., MARAIS, R. & CANCER GENOME, P. 2004. Mechanism of acXvaXon of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutaXons of B-RAF. *Cell*, 116, 855-67.
- WEINSTOCK, M. A. 1994. Malignant melanoma of the vulva and vagina in the United States: palerns of incidence and populaXon-based esXmates of survival. *Am J Obstet Gynecol*, 171, 1225-30.
- WENIG, B., DULGUEROV, P. & KAPADIA, S. 2005. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, et al. Neuroectodermal tumours World Health OrganizaXon ClassificaXon of Tumours Pathology and GeneXcs of Head and Neck Tumors. Lyon, France IARC Press.
- WONG, C. W., FAN, Y. S., CHAN, T. L., CHAN, A. S., HO, L. C., MA, T. K., YUEN, S. T., LEUNG, S. Y. & CANCER GENOME, P. 2005. BRAF and NRAS mutaXons are uncommon in melanomas arising in diverse internal organs. *J Clin Pathol*, 58, 640-4.
- WU, Y., ZHONG, Y., LI, C., SONG, H., GUO, W. & REN, G. 2014. Neck dissecXon for oral mucosal melanoma: cauXon of nodular lesion. *Oral Oncol*, 50, 319-24.
- XU, Q. Q., LAI, Y. Z., HUANG, Z. L., ZENG, Z. Y., ZHANG, Y. N., OU, R. Y., WU, W. M., CHEN, L. & LU, L. X. 2021. Clinical outcomes and palerns of failure of head and neck mucosal melanoma treated with mulXple treatment modaliXes. *Radiat Oncol*, 16, 138.
- YANAGI, K., HANEJI, N., ISHIMARU, N., HAMANO, H. & HAYASHI, Y. 1996. Immunopathological analysis of mucosal melanocyte distribuXon in the human lower lip of the elderly. *Pathobiology*, 64, 156-60.
- YOUSSEF, D., VASANI, S., MARQUESS, J. & CERVIN, A. 2017. Rising incidence of head and neck mucosal melanoma in Australia. *J Laryngol Otol*, 131, S25-S28.
- ZHANG, S., GAO, F. & WAN, D. 2010. Effect of misdiagnosis on the prognosis of anorectal malignant melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 136, 1401-5.

8 Abkürzungsverzeichnis

AJCC: American Joint Committee on Cancer

BOR: Best Overall Response

bspw.: beispielsweise

CTLA-4: zytotoxische T-Lymphozyten assoziierte Protein 4

ICI: Immuncheckpoint-Inhibitor

k.A.: keine Angabe

mm: Millimeter

NF1: Neurofibromin

ORR: Objektive Ansprechrate

OS: Gesamtüberleben

PD-1: programmierte Zelltod Protein 1

PFS: progressionsfreies Überleben

RFS: rezidivfreies Überleben

SHM: Schleimhautmelanom

WLK: Wächterlymphknoten

WLKB: Wächterlymphknotenbiopsie

TD: Tumordicke nach Breslow

v.a.: vor allem

z.B.: zum Beispiel

ZNS: Zentrales Nervensystem

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lokalisation des mukosalen Melanoms. Modifiziert nach Spencer und Mehner, Cancer Treat Res, 2016.

Abbildung 2: Verteilung der Melanome im Gastrointestinaltrakt, Cheung et al., J Gastrointest Surg, 2008.

Abbildung 3: KIT-Aktivierung, modifiziert nach Santeufemia et al., Cancers (Basel), 2023.

Abbildung 4: Deskriptive Statistik der Geschlechterverteilung beim aerodigestiven und anogenitalen Melanom.

Abbildung 5: Deskriptive Statistik zur Häufigkeitsverteilung der T-Klassifikation beim aerodigestiven und anogenitalen Melanom.

Abbildung 6: Deskriptive Statistik zur Häufigkeitsverteilung des Stadiums bei Erstdiagnose beim aerodigestiven und anogenitalen Melanom.

Abbildung 7: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen aerodigestiven und anogenitalen Melanomen innerhalb der Gesamtkohorte mittels Kaplan-Meier-Kurve.

Abbildung 8: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen aerodigestiven und anogenitalen Melanomen im palliativen Setting mittels Kaplan-Meier-Kurve.

Abbildung 9: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) zwischen aerodigestiven und anogenitalen Melanomen im palliativen Setting mittels Kaplan-Meier-Kurve.

Abbildung 10: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) im palliativen Setting zwischen PD-1 + CTLA-4 Inhibitor und PD-1 Inhibitor ohne CTLA-4 Inhibitor mittels Kaplan-Meier-Kurve.

Abbildung 11: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) im palliativen Setting zwischen PD-1 + CTLA-4 Inhibitor und PD-1 Inhibitor ohne CTLA-4 Inhibitor mittels Kaplan-Meier-Kurve.

Abbildung 12: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) bei Patient:innen mit und ohne adjuvante Radiotherapie innerhalb der Gesamtkohorte mittels Kaplan-Meier-Kurve.

Abbildung 13: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) bei Patient:innen mit und ohne adjuvante Radiotherapie im palliativen Setting mittels Kaplan-Meier-Kurve.

Abbildung 14: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei Patient:innen mit und ohne adjuvante Radiotherapie im palliativen Setting mittels Kaplan-Meier-Kurve.

Abbildung 15: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) in der Gesamtkohorte zwischen Patient:innen mit komplett reseziertem und inkomplett reseziertem Primärtumor mittels Kaplan-Meier-Kurve.

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Klassifikation des Primärtumors der kutanen Melanome, modifiziert nach AJCC Version 8.

Tabelle 2: N-Klassifikation des Primärtumors beim kutanen Melanom, modifiziert nach AJCC Version 8.

Tabelle 3: M-Klassifikation des Primärtumors beim kutanen Melanom, modifiziert nach AJCC Version 8.

Tabelle 4: Stadieneinteilung des kutanen Melanoms, modifiziert nach AJCC Version 8.

Tabelle 5: Ausdehnung des Primärtumors, modifiziert nach AJCC Version 7.

Tabelle 6: Regionale Lymphknotenbeteiligung, modifiziert nach AJCC Version 7.

Tabelle 7: Vorhandensein von Fernmetastasen, modifiziert nach AJCC Version 7.

Tabelle 8: Stadieneinteilung der mukosalen Melanome des oberen Aero-Digestivtrakts, modifiziert nach AJCC Version 7.

Tabelle 9: Deskriptive Statistik zur Häufigkeitsverteilung des aerodigestiven Melanoms.

Tabelle 10: Deskriptive Statistik zur Häufigkeitsverteilung des anogenitalen Melanoms.

Tabelle 11: Deskriptive Statistik zur Verteilung der Mutationen beim anogenitalen und aerodigestiven Melanom.

Tabelle 12: Deskriptive Statistik zur Häufigkeit von neu aufgetretenen Fernmetastasen im Beobachtungszeitraum.

Tabelle 13: Deskriptive Statistik zur Häufigkeit der Kombinations- und Monotherapie beim aerodigestiven und anogenitalen Melanom und aufgetretene Nebenwirkungen im palliativen Setting.

Tabelle 14: Deskriptive Statistik zur Häufigkeit der *best overall response* (BOR) im palliativen Setting.

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

01.11.24

Datum



Unterschrift

12 Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die mich beim Verfassen der Dissertation unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Christoffer Gebhardt, sowie meinem Betreuer, Dr. Julian Kött, für die ausgezeichnete Betreuung während der gesamten Arbeit und die zeitnahen und konstruktiven Rückmeldungen. Außerdem bedanke ich mich bei Noah Zimmermann, Student der Humanmedizin an der Universität Hamburg, der mich bei der statistischen Auswertung unterstützt hat. Zuletzt möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, als ehemaliger Student der Zahnmedizin im universitären Hauttumorzentrum promovieren zu dürfen.