

Charakterisierung von Patienten mit inoperablem malignem Melanom im Stadium IIB-D

Anne Zaremba¹, Carsten Weishaupt², Valerie Glutsch³, Bastian Schilling³, Carmen Loquai⁴, David Ali Rafei-Shamsabadi⁵, Frank Meiß⁵, Ralf Gutzmer⁶, Sebastian Haferkamp⁷, Katharina Kähler⁸, Alvaro Moreira⁹, Lucie Heinzerling⁹, Kai-Martin Thoms¹⁰, Felix Kiecker¹¹, Claudia Pföhler¹², Selma Ugurel¹, Alexander Rösch¹, Lisa Zimmer¹, Dirk Schadendorf¹, Elisabeth Livingstone¹

¹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen, ²Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster, ³Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg, ⁴Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Mainz, ⁵Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Freiburg, ⁶Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, MHH Hannover, ⁷Klinik und Poliklinik für Dermatologie Universitätsklinikum Regensburg, ⁸Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Kiel, ⁹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Erlangen, ¹⁰Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Göttingen, ¹¹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité Berlin, ¹²Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum des Saarlandes

Einleitung: Etwa 8% aller Melanompatienten mit einer Tumordicke >1 mm entwickeln in transit-Metastasen (ITM).¹ Meist kann eine vollständige Resektion der ITM erfolgen, einzelne Patienten gelten jedoch aufgrund der Ausdehnung und Dynamik der ITM trotz fehlender Fernmetastasierung als inoperabel und verbleiben lange in diesem Erkrankungsstadium. Ziel war es, diese einzigartige Patientenkohorte genauer zu charakterisieren.

Patienten: Unter Beteiligung von 12 Hautkrebszentren konnten 140 Patienten, die aufgrund disseminierter kutaner/subkutaner Metastasen im Stad. III als inoperabel eingeschätzt wurden, identifiziert werden. Ausgewertet wurden 110 Patienten, bei denen der Abstand vom inoperablen Stad. III bis zum Progress in das Stad. IV >6 Monate betrug, um diese von rasch viszeral metastasierenden Verläufen abzugrenzen.

Ergebnisse: 58% der Patienten waren weiblich, das mediane Alter bei Erstdiagnose des Melanoms lag bei 68 Jahren (Spanne 28-91). Die mediane Beobachtungszeit ab Erstdiagnose betrug 46 Monate. 66% der Melanome war an der unteren Extremität lokalisiert, 12% im Kopf-/Halsbereich, 11% akral, 5% am Stamm und 4% an der oberen Extremität. Der häufigste histologische Subtyp war das noduläre Melanom (34%), gefolgt vom superfiziell spreitenden (16%) und akrolentiginösen Melanom (12%). 36% hatten einen pT3-Tumor, 31% einen pT4-Tumor. Bei 38% der Patienten lag eine BRAF-Mutation vor. Bei 53% der Patienten bestanden schon bei Erstdiagnose lokoregionäre Metastasen, 36% davon mit kutanen Metastasen. Die mediane Dauer von der Erstdiagnose bis zur ersten Metastase betrug 5,1 Monate (0-137,3), von der ersten Metastase bis zum nicht-resektablen Stad. III 5,1 Monate (0-111,5). Fernmetastasen waren bei 44% der Pat. aufgetreten, im Median 17,1 Monate (6,1-65,5) nach Feststellung eines inoperablen Stad. III.

Zusammenfassung: Im Vergleich zur deutschen Melanomgesamtpopulation haben Patienten mit inoperablen ITM ein höheres Lebensalter, sind häufiger weiblich und haben einen Primarius an der unteren Extremität. Der prolongierte Verlauf mit spätem Auftreten von Fernmetastasen trotz eines hohen Stadiums bei Erstdiagnose (62% der Pat. in Stad. IIC und III) weist auf eine distinkte Tumorbilogie hin.

Ausblick: Geplant sind Sequenzierungs-Untersuchungen an ITM zum besseren Verständnis von Entstehung und Verlauf dieser Metastasierung. Ziel ist die Charakterisierung der Tumorgenetik, der Einfluss des Tumormikromilieus sowie der Vergleich der Auswirkungen von Systemtherapien auf molekulargenetischer Ebene. Hieraus gewonnene Erkenntnisse könnten zur individualisierten Therapieauswahl beitragen.



Bild 1: Patient mit nicht-resektablen kutanen Metastasen im St. IIIC vor Einleitung einer Systemtherapie

Tabelle 1: Klinische Daten der Patienten

		Häufigkeit	Prozent (%)
Geschlecht	Weiblich	64	58,2
	Männlich	46	41,8
Lokalisation	Untere Extremität	73	66,4
	Kopf/Hals	13	11,8
	Akral	12	10,9
	Stamm	5	4,5
	Obere Extremität	4	3,6
	Unbekannt	3	2,7
Histologischer Subtyp	NMM	37	33,6
	SSM	17	15,5
	ALM	13	11,8
	LMM	3	2,7
	Andere/Unbekannt	40	36,4
Tumordicke	0.1-1.00 mm	6	5,5
	1.01-2.00 mm	26	23,6
	2.01-4.00 mm	39	35,5
	>4.00 mm	34	30,9
	Unbekannt	5	4,5
Tumorstadium bei Erstdiagnose (AJCC 8. Edition)	IA	3	2,7
	IB	16	14,5
	IIA	10	9,1
	IIB	13	11,8
	IIC	10	9,1
	IIIA	6	5,5
	IIIB	12	10,9
	IIIC	39	35,5
	IIID	1	0,9
BRAF-mutiert	Ja	42	38,2
	Nein	58	52,7
	Unbekannt	10	9,1
Stadium IV	Ja	48	43,6
	Nein	61	55,5
	Unbekannt	1	0,9
Gesamt		110	100

SSM: superfiziell spreitendes Melanom, NMM: noduläres malignes Melanom, ALM: akrolentiginöses Melanom, LMM: Lentigo maligna Melanom

Literatur: Read RL et al. Ann Surg Oncol 2015