

Aus der Klinik für Dermatologie und Venerologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Das Maligne Melanom ohne bekannten Primärtumor: Eine retrospektive
Analyse (1984-2005) aus der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Otto-
von-Guericke-Universität Magdeburg**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Axel Winkelmann
aus Magdeburg
Quedlinburg 2010

Dokumentationsblatt

Bibliografische Beschreibung:

Winkelmann, Axel

Das Maligne Melanom ohne bekannten Primärtumor: Eine retrospektive Analyse (1984-2005) aus der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. - 2009. - 75 Seiten: 25 Abb., 6 Tab.

Kurzreferat

Im Melanomregister der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg wurden von 1984 bis 2004 insgesamt 2480 Patienten mit Malignem Melanom (MM) registriert. In 1,05% (n=26) ließ sich kein Primärtumor nachweisen (MUP). Betrachtet wurden das diagnostische Vorgehen, die Klinik, Therapie und Prognose. Die Metastasenverteilung und das Erkrankungsstadium zeigten deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede. Ein lokoregionäres Metastasierungsmuster wiesen 34,6%, ein disseminiertes 65,4% auf. Häufigste Fernmetastasen waren mit 42,9% Metastasen des ZNS. Die mittlere Überlebenszeit aller MUP-Patienten lag bei 58,5 Mo (Median=31,7) was einer 5-Jahres Überlebensrate (5JÜR) von 30,1% entspricht. Als wichtigster Prognosefaktor konnte die Metastasenverteilung herausgestellt werden. Die 5JÜR betrug bei lokaler vs. disseminierter Tumorerkrankung 58,3% vs. 15,5% (p=0,05). Beim Auftreten von Organmetastasen 50,3% vs. 0% (p=0,02). Die Lymphknotenultraschalluntersuchung und tomografischen Untersuchungen wiesen einen hohen Anteil an positiven Metastasennachweisen auf. Es wird ein modifiziertes Basisdiagnostikregime für das MUP vorgeschlagen. Die Krankenhausverweildauer zur Primärdiagnostik sank von 32,0 auf 16,9 Tage im betrachteten Zeitraum, was zur Minderung der Gesamtkosten um 48,9% führte. Jedoch stiegen die Ausgaben für diagnostische Maßnahmen um 136,8%. Das macht den Bedarf einer effektiven Ausbreitungsdiagnostik deutlich. Die relativ günstigen Überlebenszeiten im Vergleich zu MM-Patienten unterstreichen die Notwendigkeit zur Anpassung des bestehenden Klassifikationssystems und stellen das MUP als prognostisch günstige Subgruppe des CUP-Syndroms heraus.

Schlüsselwörter:

Malignes Melanom ohne Primärtumor, MUP, Malignes Melanom, MKP, Tumorerkrankung bei unbekanntem Primärtumor, Cancer of unknown primary site, CUP-Syndrom, Ätiologie, Epidemiologie, Diagnostik, Stadieneinteilung, Prognose, Überlebenszeitanalyse, Kostenanalyse

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	5
1.1. Das Maligne Melanom der Haut	5
1.1.1. Epidemiologie	5
1.1.2. Ätiologie	5
1.1.3. Melanomtypen, Stadieneinteilung und Prognose	6
1.1.4. Therapie	6
1.2. Metastasen bei unbekanntem Primärtumor – Cancer of unknown primary site (CUP-Syndrom)	9
1.2.1. Definition und Epidemiologie	9
1.2.2. Ätiologie und Pathogenese	9
1.2.3. Stadieneinteilung und Prognose	10
1.2.4. Diagnose und Klinik	11
1.2.5. Therapie	13
1.3. Das Maligne Melanom ohne Primärtumor – Melanoma of unknown primary (MUP)	15
1.3.1. Definition und Epidemiologie	15
1.3.2. Ätiologie	15
1.3.3. Stadieneinteilung und Prognose	16
1.3.4. Diagnose und Klinik	17
1.3.5. Therapie	19
2. Ziele der vorliegenden Arbeit	21
3. Patienten und Methoden	23
3.1. Patienten	23
3.1.1. Patientenauswahl	23
3.1.2. Patientenspezifische Parameter	24
3.1.3. Stadieneinteilung	24
3.2. Methoden	25
3.2.1. Nachbeobachtung	25
3.2.2. Statistische Methoden	25
3.2.3. Grundlagen der Kostenberechnung	26
4. Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zum Malignen Melanom ohne bekannten Primärtumor	28
4.1. Epidemiologische Daten des MUP	28
4.1.1. Auswahl der Patienten	28
4.1.2. Inzidenz und Anteil der MUP-Patienten an der Gesamtheit der im untersuchten Zeitraum diagnostizierten Malignen Melanome	28
4.1.3. Geschlechtsverteilung und Alter zum Diagnosezeitpunkt	30

4.2.	Klinische Daten des MUP	31
4.2.1.	Anamnestische und allgemein klinische Befunde	31
4.2.2.	Erkrankungsstadien mit Alters- und Geschlechtsverteilung	33
4.2.3.	Metastasenlokalisationen	34
4.3.	Diagnostische Merkmale des MUP	37
4.3.1	Ergebnisse konsiliarischer Untersuchungen	37
4.3.2	Ergebnisse apparativer Untersuchungen	38
4.4.	Therapie des MUP	40
4.5.	Überlebenszeitanalysen für am MUP Erkrankte unter Berücksichtigung verschiedener Subpopulationen	41
4.5.1.	Überlebenszeitanalyse der Gesamtheit aller untersuchten MUP-Patienten	41
4.5.2.	Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter	42
4.5.3.	Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Diagnosezeitraum und Pigmentierungsstatus der Metastasen	44
4.5.4.	Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom therapeutischen Vorgehen	45
4.5.5.	Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium	48
4.6.	Kostenanalyse	50
4.6.1.	Krankenhausverweildauer	50
4.6.2.	Konsiliarische und apparative Untersuchungskosten	51
4.6.3.	Gesamtkostenberechnung	52
5.	Diskussion	54
5.1.	Das MUP – eine seltene Entität	54
5.2.	Ätiologie des MUP	54
5.3.	Epidemiologische Aspekte des MUP	55
5.4.	Klinische Charakteristika des MUP	55
5.5.	Diagnostisches Vorgehen	58
5.6.	Prognosefaktoren	60
5.7.	Kostenanalytische Betrachtung	62
5.8.	Ausblick	62
6.	Zusammenfassung	64
7.	Literaturverzeichnis	65
8.	Danksagung	73
9.	Erklärung	74
10.	Darstellung des Bildungsweges	75

Abkürzungsverzeichnis

2JÜR	Zweijahresüberlebensrate
5JÜR	Fünffjahresüberlebensrate
Abb.	Abbildung
AFP	Alpha-Fetoprotein
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APUD	Amine precursor uptake and decarboxylation
bzw.	beziehungsweise
ca.	cirka
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomografie
CUP	Tumorerkrankung ohne bekannten Primärtumor (Cancer of unknown primary site)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure
evtl.	eventuell
EGF-R	Epidermal-Growth-Factor-Receptor
€	Euro
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HCG	humanes Choriongonadotropin
HE	Hämatoxylin-Eosin
HMB-45	immunhistochemischer Marker für Melanome
HNO	Hals-Nasen-Ohren
INF	Interferon
i.v.	intravenös
J	Jahr(e)
LDH	Laktatdehydrogenase
LJ	Lebensjahr(e)
LKS	Lymphknotenschwellung
M	Median
MeÜZ	mediane Überlebenszeit
mgl.	möglich
MiÜZ	mittlere Überlebenszeit
MiSV	mittlere stationäre Verweildauer
MKP	primär kutanes Melanom (Melanoma of known primary)
Mo	Monat(e)

MRT	Magnetresonanztomografie
MUP	Melanom ohne bekannten Primärtumor (Melanoma of unknown primary)
n	Anzahl
Nr.	Nummer
o.g.	oben genannt
ÖGD	Ösophagogastroskopie
PET	Positronenemissionstomografie
PET-CT	Hybridverfahren von PET und CT
PSA	prostata-spezifisches Antigen
s	Standardabweichung
S-100	immunhistochemischer Marker u.a. für Melanome
SLNB	Schildwächter-Lymphknoten-Biopsie (Sentinel lymph node biopsy)
syn.	Synonym
Tab.	Tabelle
TNM	Tumorklassifikationssystem (Tumordicke, Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung)
u.a.	unter anderem
VEGF-R	Vascular endothelial growth factor receptor
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Das Maligne Melanom der Haut

1.1.1. Epidemiologie

In Deutschland erkranken im Jahr etwa 15000 Menschen am Malignen Melanom. In den letzten Jahrzehnten stieg die Inzidenz in dramatischer Weise. Im Jahr 1976 lag sie für Männer und Frauen bei 3,4 bzw. 4,3 und stieg bis 2003 auf 10,3 bzw. 13,3/100000/Jahr. Die Mortalität hingegen stagnierte bzw. sank im gleichen Zeitraum für Männer von 1,5 auf 0,8, für Frauen von 2,5 ebenfalls auf 0,8/100000/Jahr. Ursache hierfür könnte eine verbesserte (Früh-) Diagnostik sein [74]. Aktuellste Zahlen für das Land Schleswig-Holstein zeigen eine Inzidenz für das Jahr 2006 für Männer von 15,1 und für Frauen bei 14,4/100000/Jahr. Die Mortalität lag bei 2,8 bzw. 1,6/100000/Jahr (Raten jeweils Europastandard) [73]. Das Maligne Melanom gehört somit zu den bösartigsten Tumorerkrankungen und rangiert unter den zehn häufigsten soliden Tumorentitäten.

Der Großteil aller Malignen Melanome wird zwischen der 5. und 6. Lebensdekade diagnostiziert. Der Anteil der Frauen liegt dabei etwas höher, jedoch scheint der Anteil der Männer in den letzten Jahren zu zunehmen [19].

1.1.2. Ätiologie

Neben den bekannten Risikofaktoren, wie der Häufigkeit und Intensität der UV-Exposition, vorangegangener Sonnenbrände in der Kindheit und dem bestehenden Hautbräunungstyp, spielt bei einem Teil der Patienten auch die genetische Disposition eine große Rolle. Das familiär gehäufte Auftreten Maligner Melanome bei einem Teil der Erkrankten, postuliert werden hier 8-14% aller Melanompatienten [45], ist ein Indiz dafür. Assoziationen zu Mutationen an den chromosomalen Loci 1p36 und 9p21 wurden beschrieben. Eine Mutation an 9p21, kodiert für das Tumorsuppressorgen cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A), konnte bei 50% der Patienten aus so genannten Melanomfamilien, aber auch bei 25-40% sporadischen Melanomfällen nachgewiesen werden [64]. Auch die höhere Melanominzidenz bei Patienten mit erworbenen multiplen Nävuszell-Nävi (>100), das Auftreten von atypischen Nävi und das Vorbestehen großer kongenitaler Nävi scheint einen Einfluss auf das Risiko der Melanomentstehung zu haben.

1.1.3. Melanomtypen, Stadieneinteilung und Prognose

Die klinische Einteilung dermalen Melanome nach ihrer Häufigkeit beinhaltet das superfiziell spreitende Melanom (>50%), das noduläre Melanom (ca. 20%), das Lentigo-maligna-Melanom (ca. 10%) und das akrolentiginöse Melanom (ca. 5%). Neben diesen Haupttypen (ca. 90% aller Melanome) kommen seltener klinische und histologische Melanomformen vor. Dazu zählen z.B. das desmoplastische Melanom, Melanome der Schleimhäute und der Retina, das „spitzoide Melanom“ und das Melanom ohne bekannten Primärtumor.

Das bestehende internationale AJCC-Klassifikationssystem summiert seit 2002 wichtige prognostische Faktoren für das Überleben nach erfolgter Tumordiagnose [10]. Unterteilt wird hier in vier Tumorstadien nach dem TNM-System, wobei zur Klassifizierung die Tumordicke nach Breslow, die Eindringtiefe und der Invasionslevel nach Clark, nachweisbare Ulzerationen des Primärtumors, das Auftreten von Mikro- und Makrometastasen in Lymphknoten sowie das Auftreten und die Verteilung von Fernmetastasen herangezogen werden. Der entscheidende prognostische Faktor ist die vertikale Tumordicke nach Breslow, gefolgt von dem Auftreten und der Ausdehnung einer Lymphknotenmetastasierung und einer Ulzeration des Primärtumors. Nach Auftreten einer Fernmetastasierung, also im Stadium IV, sinken bei Lungen- und viszeralen Metastasen die 5-Jahres-Überlebensraten in den einstelligen Prozentbereich. Hinsichtlich der Fernmetastasierung besteht eine gewisse Variationsbreite der Überlebenszeit. Treten kutane, subkutane und juxta-regionäre Lymphknotenmetastasen auf, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 18,8%, bei Lungenmetastasen bei 6,7% und bei anderen viszeralen Metastasen bei 9,5%. Zusätzlich ließ sich als Serummarker der Nachweis einer wiederholten LDH-Erhöhung zum Zeitpunkt des Stagings als ein ungünstiger prognostischer Faktor belegen [7].

1.1.4. Therapie

Die komplette Primärtumorexzision gilt unbestritten als Therapie der 1. Wahl. Sie ermöglicht als einzige, vor allem bei frühzeitig diagnostizierten malignen Melanomen, eine sichere lokale Tumorkontrolle bzw. sogar Heilung. Bei inoperablen oder aufgrund funktioneller Notwendigkeiten nur unvollständig resezierten Primärtumoren stellt die Strahlentherapie als Methode der zweiten Wahl eine weitere, diesen Einzelfällen vorbehaltene, Therapieoption dar [40,107].

Die chirurgische Therapie unterlag in den letzten Jahren einer drastischen Wandlung. Die Einführung der mittlerweile standardmäßig durchgeführten Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) und die weniger radikalen Exzisionen der Primärtumore und Lymphknoten konnten, bei Senkung des operativen Risikos und der Komplikationsraten für den Patienten,

überwiegend vergleichbare bis bessere Ergebnisse zum radikalen operativen Vorgehen hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens nachweisen [9,25]. Zusätzlich konnte sich der Status des Sentinel-Lymphknotens unbestritten als ein wichtiger diagnostischer und prognostischer Marker etablieren. Morton et al. konnten 2006 eine Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit nach SLNB im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nachweisen. Bei Mikrometastasierung erschien die anschließende radikale Lymphadenektomie günstiger. Ein Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit konnte allerdings nicht nachgewiesen werden [89]. Die SLNB ermöglicht somit eine effektive lokoregionale Tumorkontrolle. Abschließende valide Daten zu therapeutischem Nutzen der SLNB und, bei Positivität, der anschließenden radikalen Lymphadenektomie sind derzeit noch Gegenstand klinischer Studien.

Auch bei Nachweis von solitären Fernmetastasen, vor allem Lungen- und Hirnmetastasen, stellt das chirurgische Vorgehen unter Anstrengung einer R0-Resektion die zu bevorzugende Therapieoption dar. Nach Leo et al. können in diesen Einzelfällen bei ca. 5% aller fernmetastasierten Melanompatienten ein Langzeitüberleben oder sogar die Heilung erreicht werden [13,79]. Bei solitärer und disseminierter Hirnmetastasierung zeigten mehrere Studien, dass eine Strahlentherapie die mediane Überlebenszeit deutlich verlängern kann [31,103,110]. Nach Buchsbaum et al. und Brown et al. kann man mit einer stereotaktischen Einzeitbestrahlung bzw. chirurgischen Resektion von solitären Hirnmetastasen kombiniert mit einer Ganzhirnbestrahlung eine Verdoppelung der medianen Überlebenszeit von ca. 4 auf 10 Monate erreichen [15,17]. Bei Skelettmetastasen kommt die Strahlentherapie neben dem Einsatz von Bisphosphonaten als palliative Therapieoption in Frage. Des Weiteren bietet sich, nach Ergebnissen von Burmeister et al., der adjuvante Einsatz der Radiotherapie als postoperative Bestrahlung nach vollständiger Entfernung von Lymphknotenmetastasen an. Die Arbeitsgruppe konnte eine sehr hohe lokoregionäre Kontrollrate von 91% nachweisen [18]. Bei R1- oder R2-Resektionen regionärer Lymphknotenmetastasen sollte üblicherweise die Indikation zur Strahlentherapie gestellt werden.

Adjuvante, immunmodulatorische Therapien, z.B. mit Interferon alpha (high-, low-dose, pegyliert) in den Stadien II und III, sowie palliative Therapieansätze mittels Mono- und Polychemotherapie haben einen festen Stellenwert in der Therapie des metastasierten Malignen Melanoms. Der therapeutische Nutzen scheint aber, in adjuvanter Therapiesituation, überwiegend auf eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens beschränkt zu sein [46,52,67]. Die Ergebnisse einer Metaanalyse von Wheatley et al. konnten zeigen, dass man mit dem Einsatz von Interferon alpha (verschiedener Therapie- und Dosisschemata) als adjuvante Therapie bei high-risk Melanomen einen Vorteil hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens erreichen kann. Der Effekt auf die Überlebenszeit stellte sich weniger klar dar. Die Daten zeigten hier einen sehr kleinen, klinisch eher nicht bedeutsamen bzw. einen moderaten, aber klinisch günstigen Vorteil, im Vergleich zu

Unbehandelten. Des Weiteren ergaben sich Hinweise auf eine Dosisabhängigkeit mit steigender Dosis auf das rezidivfreie, nicht aber auf das Gesamtüberleben [114]. Grundsätzlich werden eine Niedrig- (3x3Mio/Wo 18-24 Monate) und eine Hochdosis-Interferontherapie (nach Initiierung: 3x10 Mio/m²/Wo 11 Monate) unterschieden. Derzeitig wird für Patienten im Stadium II die Niedrigdosis und im Stadium III die Hochdosistherapie favorisiert [40,41]. Unter Berücksichtigung des umfangreichen Nebenwirkungsspektrums von Interferon alpha sollte eine genaue Nutzen-Risiko-Abwägung für den Patienten erfolgen und gegebenenfalls eher ein Niedrigdosisschema bevorzugt angewendet werden. Der Einsatz von pegyliertem Interferon zeigte, laut EORTC 18991 Studie, bei gleichbleibenden Wirkspiegel bei nur 1x wöchentlicher Applikation, ebenfalls nur einen Effekt auf die rezidivfreie Überlebenszeit und bei frühen Stadien III-Patienten auch auf die fernmetastasenfreie Überlebenszeit [33].

Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittener-rezidivierender, inoperabler bzw. fernmetastasierter Tumorerkrankung (Stadium III und IV) gestaltet sich weiterhin schwierig und erfolgt überwiegend palliativ als zunächst Monochemotherapie evtl. in Kombination mit einer Immuntherapie. Eine Kombination mit Interferon oder Interleukin-2 als sogenannte Biochemotherapie konnte bisher keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit zeigen, ist aber zumeist mit einer höheren Toxizität verbunden [34]. Als second-line Therapie stehen verschiedene Polychemotherapie-Protokolle zur Verfügung. Auch hier konnte bisher bei oft guten Ansprechraten kein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden.

Modernere Therapieansätze mittels Inhibitoren zellulärer Signalwege, wie Tyrosinkinaseinhibitoren (z.B. Sorafenib) und antiapoptotischer Proteine (z.B. Oblimersen), als Mono- oder in Kombination mit einer Chemotherapie, stellen Vertreter von Targettherapien dar, konnten teils vielversprechende Ergebnisse zeigen und sind Gegenstand aktueller Untersuchungen [51,53].

1.2. Metastasen bei unbekanntem Primärtumor – Cancer of unknown primary site (CUP-Syndrom)

1.2.1. Definition und Epidemiologie

Unter dem Begriff „cancer of unknown primary site“, im folgenden CUP-Syndrom genannt, werden bei derzeit noch fehlender einheitlicher Definition üblicherweise metastasierte Tumorerkrankungen subsumiert, bei denen nach Abschluss der primären Diagnostik kein Nachweis eines Primärtumors gelingt. Die Variabilität, z.B. bei atypischen Metastasierungsmustern, histopathologischer Befunde und Krankheitsverläufe stellt eine enorme diagnostische und therapeutische Herausforderung dar.

Es handelt sich hier um keine seltene Tumorentität, da das CUP-Syndrom 3-5% aller Tumorerkrankungen ausmacht und somit zu den 10 häufigsten Tumorerkrankungen zählt [93]. Einige Studien zeigen einen Rückgang der Inzidenz, was auf eine verbesserte Diagnostik zurückzuführen sein kann [1,116]. Haupterkrankungsalter ist das 6. Lebensjahrzehnt. Männer scheinen geringfügig häufiger als Frauen betroffen zu sein (Verhältnis 52:48) [115].

1.2.2. Ätiologie und Pathogenese

Mehrere Erklärungsmodelle zur bisher unklaren Ätiologie und Pathogenese des CUP-Syndroms wurden von verschiedenen Autoren beschrieben und werden im Folgenden dargestellt. Als ursächlich kann unter anderem ein Wachstumsvorteil für Metastasen gegenüber dem Primärtumor angenommen werden. In einer Arbeit von Yuhas et al. von 1974 konnte im Tierexperiment bei Mäusen (BALB/c) gezeigt werden, dass sich nach i.v.-Applikation einer Bronchialkarzinom-Zelllinie Lungenmetastasen ausbildeten und diese gleichzeitig zu einer Wachstumsinhibition von subkutan platzierten Tumorzellen führte [117]. Weitere Modelle favorisieren eine durch immunologische Mechanismen bedingte Rückbildung des Primärtumors, z.B. nach abgelaufener Entzündung und eine maligne Transformationen versprengter Epithelzellen, vor allem im HNO-Bereich [20,37]. Als Mechanismen der frühen Metastasenentstehung diskutieren Neben et al., dass bei schon sehr kleinen Primärtumoren mit früher Metastasierung die Tumorzellen bereits einen hohen Anteil an Zellen mit metastatischem Phänotyp (z.B. metastasentypische Genexpression bei Adenokarzinomen) beinhalten könnten, wohingegen sich auch Belege finden lassen, die von einer während des Metastasierungsprozesses erworbenen Veränderung ausgehen. Insgesamt scheinen die Ursachen für das CUP-Syndrom aber nach wie vor unklar [70,93,96,102].

1.2.3. Stadieneinteilung und Prognose

Grundsätzlich kann beim CUP-Syndrom die Stadieneinteilung nicht nach den üblichen Klassifikationssystemen (z.B. TNM-System, Lokalisation und Größe des Primärtumors) erfolgen. Üblicherweise werden ein disseminiertes, charakterisiert durch Vorhandensein von Metastasen in mehr als einem Organsystem bzw. in mehr als zwei direkt benachbarten Lymphknotenregionen, und ein lokalisiertes Erkrankungsstadium mit Vorhandensein einer Lymphknotenmetastase bzw. einer Organmetastase, unterschieden.

Die Prognose des CUP-Syndroms wurde früher häufig als unangemessen schlecht eingeschätzt. So wiesen die Patienten einer Population aus den Niederlanden (1984-1992) in der Studie von van de Wouw et al. nur eine mediane Überlebenszeit von nur 11 Wochen auf. Hier erhielten jedoch nur 33% der Patienten eine tumorspezifische Therapie [116]. Hingegen konnte eine prospektive Studie von Hess et al. ein medianes Überleben von 11 Monaten mit einem 5-Jahresüberleben von 11% nachweisen, was eine vergleichbare Prognose zu anderen fortgeschrittenen Tumorerkrankungen darstellt [54,56].

Als prognostisch eher günstig gelten, neben dem ausschließlich lokoregionalem Tumorgeschehen, international sieben Subgruppen, deren Anteil jedoch nur 15 % aller CUP-Syndrom-Erkrankten umfasst. Sie manifestieren sich ähnlich wie andere Primärtumoren und sollten einer entsprechenden Therapie zugeführt werden. Dazu zählen Frauen mit axillären Lymphknotenmetastasen eines Adenokarzinoms, Frauen mit Peritonealkarzinose durch ein serös-papilläres Adenokarzinom, Patienten mit zervikalen Lymphknotenmetastasen eines undifferenzierten oder Plattenepithelkarzinoms, Patienten mit solitärer Organmetastase bzw. Befall nur einer Lymphknotenregion, Patienten mit neuroendokrinen Karzinome und jüngere Männer mit Kriterien eines extragonadalen Keimzelltumors [56]. Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung weisen eine mittlere Überlebenszeit von ca. 20 Monaten und eine 5-Jahresüberlebensrate von ca. 30-35% auf [28].

Als prognostisch eher ungünstig gelten eine in der Mehrzahl der Fälle vorliegende disseminierte Erkrankungssituation mit Auftreten multipler Metastasierung mit einer mittleren Überlebenszeit von ca. 7 Monaten und einer 5-Jahresüberlebensrate von höchstens 5%, sowie eine LDH-Erhöhung und ein schlechter Allgemeinzustand [28,54].

In Anbetracht der beschriebenen Variationsbreite der Prognosen beim CUP-Syndrom ist eine genaue Diagnosestellung unter Berücksichtigung der einzelnen Subpopulationen mit nachfolgend individueller Therapieentscheidung für den CUP-Patienten unverzichtbar.

1.2.4. Diagnose und Klinik

Die Durchführung einer effektiven Diagnostik ist beim CUP-Syndrom mit insgesamt recht schlechter Prognose unverzichtbar, um Patienten mit bestimmten therapiesensitiven Subgruppen eine potentiell heilende bzw. lebensverlängernde Therapie vorschlagen zu können. Zielstellung ist neben der Primärtumoridentifikation eine Ausbreitungsdiagnostik [61]. Dazu stehen eine Vielzahl diagnostischer Verfahren zur Verfügung, deren zielgerichtete Anwendung den Zeitraum der Diagnosefindung verkürzen kann und somit hilft, die bestmögliche Therapie auszuwählen.

Das von Abbruzzese et al. 1995 erstmals definierte Diagnostikbasisprogramm umfasst die gründliche Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung, inklusive der gynäkologischen Untersuchung bei der Frau, bzw. Hodenpalpation beim Mann, den dreimaligen Hämocultttest, die Bestimmung potentiell wegweisender Tumormarker (AFP, Beta-HCG, PSA, Calcitonin bei neuroendokrinen Tumoren), sowie bildgebende Untersuchungen, wie Röntgen-Thorax, CT-Thorax, Abdomensonografie, Mamma- und vaginale Sonografie [2]. Mittlerweile stehen umfassendere diagnostische Möglichkeiten zur Verfügung. Rades stellt hier die Frage, „ob das Basisprogramm von Abbruzzese überhaupt noch zeitgemäß ist bzw. ob das diagnostische Vorgehen beim CUP-Syndrom neu definiert werden muss“ [101]. Insbesondere sind verbesserte und umfangreichere Möglichkeiten der Anwendung von Computertomografie, Magnetresonanztomografie und Positronenemissionstomografie sowie PET-CT-Hybridtechnologien zu nennen.

Des Weiteren stellen natürlich die Tumorbiopsie und zytologische Untersuchungen mit nachfolgend histologischer bzw. immunhistologischer Diagnostik wichtige Maßnahmen im Diagnoseregime dar. Histologisch lassen sich bestimmte Primärgewebe jeweils mit verschiedenen Anteilen finden. Beim CUP-Syndrom werden von einigen Autoren vier Subtypen charakterisiert. Dazu zählen Adenokarzinome (50-60%), undifferenzierte Karzinome (25-40%), Plattenepithelkarzinome (5-15%) und undifferenzierte Tumoren (5%) [24,44,74,112]. Relativ selten sind neuroendokrin differenzierte Tumoren und kleinzellige Karzinome (2-4%). Sie stellen jedoch aufgrund ihrer Chemotherapiesensitivität eine besonders zu beachtende Subgruppe dar [50]. Wittekind und Horn formulieren drei Ziele der histologischen Diagnostik. Erstes Ziel ist es, das Vorliegen einer gutartigen Veränderung oder eines eindeutig einzuordnenden Primärtumors auszuschließen. Zweites Ziel ist es, Tumorentitäten, die als potentiell heilbar anzusehen sind zu diagnostizieren (z.B. maligne Lymphome, Keimzelltumoren). Als drittes Ziel sollten lokal begrenzte Tumorentitäten erkannt werden, wie z.B. bei zervikalen Lymphknotenmetastasen ein Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich, was durch eine kombinierte Therapie aus Operation und Radiochemotherapie potentiell heilbar wäre [115]. Im Fall eines undifferenzierten malignen Tumors, der eine

Ausschlussdiagnose darstellt, wird von denselben Autoren ein Algorithmus zur Durchführung immunhistochemischer Untersuchungen vorgeschlagen, in dem dem Pathologen mannigfaltige immunhistochemische Marker zur Verfügung stehen. Eine zunehmend bedeutende Rolle scheint der Bestimmung des Rezeptorstatus, für z.B. Wachstumsfaktoren, Hormone, Her2/neu, zuzukommen, da mittlerweile „targeted therapies“ zur Verfügung stehen. Massard et al. konnten in Proben bei Adenokarzinomen und undifferenzierten Tumoren beim CUP in 66% der Fälle immunhistochemisch eine Epidermal-growth-factor-Rezeptor-Expression (EGFR) nachweisen [85]. So konnten zwei Studien, z.B. beim Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches und beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Cetuximab als first-line-Therapie einen signifikanten Überlebensvorteil aufzeigen [100,113]. Bisher ausschließlich experimentell und nicht in der klinischen Routinediagnostik des CUP-Syndroms kommen, wegen der noch nicht überzeugenden Datenlage, molekulargenetische Methoden, z.B. als cDNA- oder Oligonukleotid-Microarrays, zum Einsatz [11,14,102,104,111]. Neben der (immun-)histologischen Sicherung der Tumorentität kommt der Ausbreitungsdiagnostik und Metastasenlokalisation ein großer Anteil am diagnostischen Vorgehen beim CUP-Syndrom zu. Mittels radiologischer und endoskopischer apparativer Verfahren konnte nur in <20% der CUP-Patienten der Primärtumor identifiziert werden [2,112]. Daher kann neueren bildgebenden Verfahren, wie der PET und der PET-CT, in der Diagnostik des CUP-Syndroms eine wichtigere Rolle zukommen. Bei der Primumsuche und der Ausbreitungsdiagnostik konnte eine Überlegenheit der PET deutlich gegenüber den projektionsradiologischen Methoden (konventionelles und kontrastmittelunterstütztes Röntgen) und selbst gegenüber der CT und MRT nachgewiesen werden [30,105,108]. Rades zeigte in einer Übersichtsarbeit, die sieben, nach dem Jahr 2000 publizierte Studien mit mindestens 25 Patienten berücksichtigte (insgesamt 300 Patienten), eine Detektionsrate für Primärtumore mittels PET von durchschnittlich 37%. In 14% kam es zu falsch positiven Befunden. Die Rate einer neu entdeckten Disseminierung betrug im Mittel 14%. Durch Kombination von PET und CT gelingt eine verbesserte anatomische Zuordnung der Aktivitätsanreicherungen. In fünf, seit dem Jahr 2005 erschienen Arbeiten zum diagnostischen Stellenwert der PET-CT beim CUP-Syndrom wurden insgesamt 186 Patienten eingeschlossen. Die Detektionsrate des Primärtumors mittels PET-CT lag bei 44%, falsch positive Befunde mussten in 13% verzeichnet werden. Die Unterschiede zur alleinigen PET waren nicht signifikant (44% vs. 37%, $p=0,26$; 14% vs. 13%, $p=0,82$) [101].

Die Rolle der Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) und Koloskopie in der CUP-Syndrom-Diagnostik untersuchten Ayoub et al. Eingeschlossen wurden 500 Patienten mit Lebermetastasen. Bei 27% (135) der Patienten wurde ein Primärtumor entdeckt. Am häufigsten fanden sich jedoch Bronchialkarzinome ($n=25$), gefolgt von kolorektalen ($n=23$)

und Pankreaskarzinomen (n=22). Die ÖGD konnte lediglich bei sechs, die Koloskopie bei fünf Patienten den Primärtumor detektieren [6]. Andere Ergebnisse zeigte die Studie von Haas et al., die die Rolle der Panendoskopie bei CUP-Syndrom mit zervikalen Lymphknotenmetastasen an 57 Patienten untersuchte. Hier gelang in Kombination mit Stufenbiopsien die Detektion des Primärtumors in 33% (19) der Fälle [47].

Zur abschließenden Beurteilung der apparativen Diagnostik beim CUP-Syndrom fehlen prospektive, randomisierte Studien mit großen Patientenkollektiven.

1.2.5. Therapie

Nach der deutschen Leitlinie CUP-Syndrom der DGHO richtet sich die Behandlungsstrategie nach dem Befallsmuster, der Histologie/Immunhistologie, der Arbeitsdiagnose, der Möglichkeit des Vorliegens einer günstigen prognostischen Gruppe und dem Zustand und Therapiewunsch des Patienten. Bei solitären Metastasen oder Befall nur einer Lymphknotenregion sollte eine lokal radikale Therapie mit kurativer Intention erfolgen. Die Therapie disseminierter Erkrankungsstadien ist in aller Regel palliativ, wobei die entsprechende Mono- oder Kombinationschemotherapie auf den möglicherweise zugrundeliegenden Primärtumor ausgerichtet sein muss und orientierend Alter, funktionellen Status und den Therapiewunsch des Patienten berücksichtigen sollte [57]. Internationale Leitlinien, wie die des NCCN, unterstützen eine weitgehend ähnliche therapeutische Vorgehensweise [92].

Für die kleinere Anzahl (ca. 15-25%) von CUP-Patienten aus unter 1.2.3. genannten prognostisch günstigen Subgruppen stehen spezifische, teils gut validierte Therapieoptionen zur Verfügung. Die Chance einer kurativen Therapie bei diesen Subgruppen ist also direkt von einer Separierung dieser Subgruppen basierendem diagnostischen Vorgehen abhängig. Als Sonderfall soll hier kurz auf Erkrankte mit Nachweis zervikaler Lymphknotenmetastasen eingegangen werden. Bei Befall hoher und mittlerer jugularer Lymphknoten liegen in 60-80% Plattenepithelkarzinommetastasen vor. Der Anteil der Adenokarzinom- und undifferenzierter Metastasen liegt hier nur bei 15-25%. In tieferen Abschnitten steigt dieser auf bis zu 35% mit einem Anteil von ca. 50% pulmonaler Metastasen. Empfohlen wird therapeutisch und aus diagnostischer Sicht eine modifiziert-radikale Neck-Dissektion und postoperative Radiotherapie, kombiniert bei N2- und N3-Situation mit einer platinbasierten Chemotherapie [57,91].

Der Großteil (75-85%) der CUP-Syndrom-Patienten zeigt ein disseminiertes Erkrankungsstadium. Hier empfehlen die Leitlinien unter Berücksichtigung der patientenbezogenen Kofaktoren, wie Alter >70 LJ, Comorbidität und Allgemeinzustand, überwiegend palliative Kombinationschemotherapien. Zum Einsatz kommen bei den

Adenokarzinomen cisplatinhaltige Chemotherapiekombinationen, die in vergleichenden Studien mit nicht platinhaltigen Regimen überlegen zu sein scheinen. Dabei lagen die Ansprechraten bei cisplatinhaltigen bei 27-50%, gegenüber bei nicht platinhaltigen bei 14-42%. Keine der Studien konnte einen deutlich signifikanten Unterschied im medianen Gesamtüberleben (Median 4,5-9,4 Monate) nachweisen [32,38,87]. Neuere Studien zeigten einen Nutzen der Kombination von Platinderivaten mit Taxanen, Gemcitabin und Irinotecan. Hierunter konnten Ansprechraten zwischen 20-55% und ein medianes Gesamtüberleben von 6 bis zu 13,6 Monaten erreicht werden [27,58,99]. Bei Kontraindikationen gegen platinhaltige Chemotherapeutika oder schlechtem Allgemeinzustand des Patienten kann eine Monochemotherapie mit Gemcitabin erfolgen [48,57]. Zur Therapie bei Plattenepithelkarzinomen wird eine kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil, ggf. mit Paclitaxel favorisiert. Hierbei konnten Ansprechraten bis 33% erzielt werden [55,92]. Höhere Ansprechraten von 53% bzw. 73% konnten Hainthworth et al. und Okamoto et al. in der Therapie schlecht differenzierter neuroendokriner Tumore mit auf Platinderivaten basierenden Chemotherapiekombinationen mit Etoposide nachweisen. Dabei lagen die Zeiten des medianen Gesamtüberlebens bei 14,5 bzw. ca. 10 Monaten [50,97]. Neue systemische Therapieansätze, die auf Rezeptorinteraktionen beruhen, könnten neue Behandlungsmöglichkeiten für CUP-Patienten aufzeigen. EGF-Rezeptor-Expression, wie sie Massard et al in 66% aller CUP-Tumoren nachweisen konnten, lässt vermuten, dass man mit spezifischen Inhibitoren positiv auf den Erkrankungsverlauf Einfluss nehmen kann [85]. In einer Phase-II-Studie behandelte eine Arbeitsgruppe überwiegend chemotherapeutisch vorbehandelte CUP-Patienten mit dem EGF-R-Inhibitor Erlotinib und dem antiangiogenetischen VEGF-R-Antikörper Bevacizumab. Dabei erreichten 10% aller Patienten eine partielle Remission, 61% zeigten keine Progression nach acht Wochen bei einem mittleren Gesamtüberleben von 7,4 Monaten [49].

1.3. Das Maligne Melanom ohne Primärtumor – Melanoma of unknown primary (MUP)

1.3.1. Definition und Epidemiologie

Sehr selten treten lymphogene oder viszerale Metastasen eines Malignen Melanoms ohne einen auffälligen Primärtumor der Haut oder Schleimhaut auf. Trotz intensiver klinischer Untersuchung und nach ausführlicher Anamneseerhebung, insbesondere in Hinblick auf vorbestehende, evtl. regressive melanozytäre Veränderungen, kann ein Primärtumor an Haut und Schleimhaut nicht immer eruiert werden. In den bisher zum Thema veröffentlichten Publikationen sind sehr variable Häufigkeiten von Melanomen ohne Primärtumor von 2,2% bis 8,1% aller neu diagnostizierten Malignen Melanome beschrieben, bei denen sich trotz Metastasennachweis kein Primärtumor finden ließ [21,81]. Dieses Phänomen wurde 1952 erstmals als „Melanoma with unknown primary“ (im Folgenden als MUP abgekürzt) von Pack et al. beschrieben und 1963 von Das Gupta et al. mittels vier Diagnosekriterien definiert [29,98]. Sind folgende Kriterien erfüllt, liegt ein MUP per definitionem vor.

1. Die histologische Bestätigung eines Malignen Melanoms, einschließlich evtl. zusätzlicher immunhistochemischer Untersuchung bei atypischen Formen.
2. Die Bestätigung der metastasierenden Charakteristik durch die histologische Untersuchung.
3. Der Ausschluss eines zuvor bestehendem, ohne histologische Sicherung exzidiertem, oder anderweitig regressivem, pigmentierten oder nichtpigmentierten Hauttumors, nach ausführlicher Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung des Patienten.
4. Die Abwesenheit von kutanen und mukosalen Melanomen nach kompletter klinischer, urogenitaler, HNO- und ophthalmologischer Untersuchung.

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung bei MUP-Patienten wird in den meisten Publikationen ein höherer Anteil erkrankter Männern beschrieben [4,21,26,63]. Betrachtet man das Alter bei Diagnosestellung liegt dies gehäuft um die fünfte Lebensdekade, wobei Männer früher als Frauen zu erkranken scheinen [75]. Wie zu erwarten liegt im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, also bei Auftreten viszeraler Metastasen, das Alter der Patienten deutlich höher. Ebenso zeigen mehr Männer bei Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Metastasierungstadium als Frauen [106].

1.3.2. Ätiologie

Unwahrscheinlich erscheint, dass die bekannten Risikofaktoren des Malignen Melanoms mit bekanntem Primärtumor (im Folgenden als MKP bezeichnet) eine ebenso große Rolle bei

der Entstehung eines MUP spielen. Die Häufigkeit und Intensität der UV-Exposition, vorangegangene Sonnenbrände in der Kindheit und der bestehenden Hautbräunungstyp sind bei Abwesenheit melanozytärer kutaner Tumore wohl zu vernachlässigen. Die genetischen Dispositionen, wie unter 1.1.2. schon beschrieben, und spezifische immunologische Mechanismen scheinen beim MUP deutlich mehr Einfluss auf die Entstehung und den Erkrankungsverlauf zu haben. Hinweise auf eine modifizierte stärkere Immunantwort finden sich in vielen zuvor publizierten Untersuchungen, die ein signifikant besseres Überleben, teilweise allerdings nur in früheren Erkrankungsstadien, von MUP- vs. MKP-Patienten postulieren [4,26,75,76,106]. Die mit Abstand größte Studie von Chang et al, die 1893 MUP-Fälle retrospektiv untersuchte, konnte dies jedoch nicht zeigen [21].

Vier Erklärungsversuche zur bisher unklaren Ätiologie des MUP wurden von Anbari et al. 1997 diskutiert. Dazu zählen, 1. ein gleichzeitig bestehendes oder bisher nicht entdecktes, 2. ein zuvor bestehendes exzidiertes, falsch klinisch, oder auch histologisch diagnostiziertes, 3. ein zuvor unbemerktes, spontan regressives primäres kutanes Melanom, oder 4. ein de-novo maligne transformierter abberierender Melanozyt im Lymphknoten liegt oder lag bereits vor [26].

Weiterhin strittig hinsichtlich ihrer Einordnung als Primärtumor oder Metastase sind Lokalisationen von bösartigen melanozytären Neubildungen, z.B. im Gastrointestinaltrakt, die einige Autoren als Primärtumor werten [84,90]. Insbesondere nicht im Ileum lokalisierte Melanome, hier ist eine Verschleppung von Melanoblasten aus der Neuralleiste nicht möglich, könnten de novo aus dem APUD-Zellsystem entstanden sein [3]. Ebenso werden Tumorentstehungen in primär subkutanen Lokalisationen, ausgehend von nichtepidermalen Melanozyten, z.B. aus eingewanderten embryonal-melanozytären oder residuellen Zellen der Neuralleiste, diskutiert [16].

1.3.3. Stadieneinteilung und Prognose

Das seit 2002 bestehende internationale AJCC-Klassifikationssystem für Maligne Melanome ist für das MUP nur unzureichend anwendbar [21,116]. Wichtige Klassifizierungsmerkmale und Prognosefaktoren beim primär kutanen Melanom, wie die Tumordicke nach Breslow, die Eindringtiefe oder der Invasionslevel nach Clark und nachweisbare Ulzerationen können bei fehlendem kutanem Primum nicht erhoben werden [39]. Das Auftreten von subkutanen Metastasen, Lymphknotenmetastasen oder Organmetastasen führt zu ungenauen Einordnungen in die Stadien IIIA bis IV und kann somit ein Upgrading darstellen, da viele Studien in Vergleichen mit MKP-Patienten ein gleich gutes oder auch signifikant besseres Überleben für MUP-Patienten gleicher Stadien zeigen konnten [4,26,76,106].

Aufgrund dieser Schwierigkeiten bei der Klassifikation wählten viele Autoren eine vereinfachte Einteilung und unterschieden in ein loko-regionales vs. disseminiertes Tumorgeschehen bzw. unterteilten nach dem Auftreten von Organmetastasen. Die verschiedenen gewählten Einteilungen lassen Vergleiche von Ergebnissen zwischen den Arbeiten nur bedingt zu. Unklar bleibt z.B. die Zuordnung einer subkutanen Metastasierung, die als loko-regionale, in-transit-Metastase oder Fernmetastase gewertet werden kann.

Das Auftreten einer Organmetastasierung beeinflusst die Länge der Überlebenszeit ungünstig. Alle Autoren konnten hier einen negativen Effekt im Vergleich zu ausschließlich loko-regionalem Tumorgeschehen bei MUP-Patienten nachweisen [4,16,21,63,106].

1.3.4. Diagnose und Klinik

Neben der ausführlichen allgemeinen und dermatoonkologischen Anamnese, der klinischen Untersuchung und der Erhebung eines vollständigen Haut- und Lymphknotenstatus stehen variable apparative Diagnosemethoden zur Verfügung. Primär im Vordergrund steht zunächst die Suche nach dem Primärtumor und das initiale Staging zur Verifizierung des Metastasierungsgrades. Ein leitliniengerechtes diagnostisches Vorgehen für Patienten mit MUP wurde bisher nicht definiert.

Unter der Annahme, dass eine Vielzahl der Patienten aufgrund einer initialen Schwellung von Lymphknoten die Erkrankung selbst bemerkt, erfolgt bei fehlender kutaner Tumorpräsentation die primäre Diagnostik häufig unter dem Verdacht auf eine Metastase anderer Malignome (z.B. Mammakarzinom) durch Chirurgen oder durch andere operative Fachrichtungen. Dabei steht die chirurgische Tumorexzision bzw. Biopsie und die nachfolgend histologische Sicherung einer Melanommetastase im Vordergrund. Neben der konventionellen HE-Färbung kommen bei der histologischen Diagnosesicherung verschiedene immunhistochemische Verfahren zur Anwendung. Diese sind vor allem bei nicht eindeutiger konventioneller Histologie indiziert. Ein beträchtlicher Anteil der exzidierten Metastasen stellt sich wenig bis un-differenziert bzw. teils als amelanotische Melanommetastase dar. Zur eindeutigen Zuordnung zum Malignen Melanom stehen diverse spezifische immunhistochemische Marker zur Verfügung. Dazu gehören u.a. Antikörper gegen Melanom-assoziierte Antigene wie HMB-45, S100 Protein und Melan A, die in einer Vielzahl der Fälle zur sicheren Diagnosefindung beitragen können [40,43,83,94]. Als allgemeine Proliferationsmarker gelten MIB-1 und Ki-67. Bei fortgeschrittener Entdifferenzierung kann die Zuordnung von Metastasen beim Karzinom mit unklarem Primum seit neuestem mittels molekulargenetischer Methoden, z.B. mit cDNA- oder Oligonukleotid-Micoarrays gelingen [11,14,82,102,104,111]. Wegen des großen

experimentellen Aufwandes und der spärlichen Datenlage erfolgt der Einsatz solcher Analysen bisher nicht in der klinischen Routine [93].

Wurde die Diagnose MUP gesichert, stehen die Ausbreitungsdiagnostik und Primärtumorsuche im Vordergrund. Da entsprechende Leitlinien fehlen, kommen diverse apparative diagnostische Maßnahmen zum Einsatz. Abbruzzese et al. definierten als erste 1995 ein Diagnostikbasisprogramm für Patienten mit Karzinomen ohne bekannten Primärtumor (CUP). Dieses beinhaltet neben Anamnese und körperlicher Untersuchung, inklusive der gynäkologischen Untersuchung bei der Frau, bzw. Hodenpalpation beim Mann, den dreimaligen Hämocculttest, die Bestimmung potentiell wegweisender Tumormarker, sowie bildgebende Untersuchungen, wie Röntgen-Thorax, CT-Thorax, Abdomensonografie, Mamma- und vaginale Sonografie [2]. In Abwandlung für das MUP kamen und kommen zusätzliche apparative Untersuchungen zum Einsatz. Dazu zählen insbesondere die Lymphknotenultraschalluntersuchung, die MRT des Schädels, die Gastroskopie und Koloskopie und evtl. die Positronenemissionstomografie (PET). Zur vollständigen Primumsuche gehören des Weiteren die HNO-ärztliche, ophthalmologische und urologische Untersuchung.

Schlangenhauff et al. definierten erstmals 1997 ein Diagnoseregime für das MUP. Als Basisdiagnostik wurden hier das Röntgen- bzw. CT-Thorax, die Lymphknotenultraschalluntersuchung, die Abdomensonografie und die MRT des Schädels genannt. Nur in Spezialfällen werden, z.B. bei Lebermetastasen die ophthalmologische, bei zervikalen Metastasen die HNO-ärztliche und bei inguinalen Metastasen die gynäkologische bzw. rektoskopische Untersuchung empfohlen. Nur in Abhängigkeit von auftretender Symptomatik sollte eine Gastro- oder / und Koloskopie und eine Knochenszintigrafie erfolgen [106].

Die PET scheint beim CUP-Syndrom, wie unter 1.2.4 bereits dargelegt, in der Primumsuche und der Ausbreitungsdiagnostik, den projektionsradiologischen Methoden deutlich und selbst der CT und MRT, überlegen zu sein [30,105,108]. Ob diese Daten so ebenfalls auf das MUP zu übertragen sind, bleibt offen. Erste positive Ergebnisse zum Metastasennachweis beim MUP in Verbindung mit einer S100-Bestimmung lieferte die Arbeit von Oberholzer et al. [95]. Da es sich bei der PET noch um eine sehr kostenintensive Methode handelt [42], gerade in Verbindung mit anderen diagnostischen Maßnahmen, ist ein effektives und kostensparendes Management bei der Primärdiagnostik angezeigt. Einige Autoren favorisieren neben einer Grunddiagnostik die nur symptomorientierte weiterführende apparative Diagnostik. Hübner et al. schlägt ein Basisprogramm für die Diagnostik beim CUP-Syndrom vor, welches durch Rades unter besonderer Berücksichtigung der PET modifiziert wurde [61,101]. Umfassende Daten und belastbare prospektive randomisierte Studien gibt es dazu bisher für das CUP und MUP nicht. Gerade auch in Hinblick auf einen unnötigen Zeitverlust durch die Primärtumorsuche vor der notwendigen Therapie der malignen Erkrankung, die bisher keinen Überlebensvorteil sicher nachweisen kann, erscheint es nachvollziehbar, die

Diagnostik auf das Notwendige zu minimieren. Im Vordergrund sollte die Ausbreitungsdiagnostik stehen, deren Befunde beim MUP und CUP einen deutlichen Einfluss auf die Prognose der Patienten haben [59,60]. Dazu zählen unter anderen der Ausschluss einer disseminierten Metastasierung und bestimmte Metastasenlokalisationen, wie z.B. die Hirnmetastasierung.

1.3.5. Therapie

Die Therapie des MUP orientiert sich in erster Linie an der des MKP in den Stadien III und IV. Da diese jedoch in der Regel leitlinien- und stadienorientiert erfolgt, ergeben sich aufgrund der für das MUP teils unklaren Stadieneinteilung therapeutische Divergenzen und Graubereiche. Viele Studien konnten auch für das MUP nach radikaler chirurgischer Therapie subkutaner und Lymphknotenmetastasen, also bei lokoregionalem Tumorgeschehen, einen Überlebensvorteil zeigen. Teilweise konnten hinsichtlich des Langzeitüberlebens damit bessere Ergebnisse als beim MKP erzielt werden [4,26,76,106]. Im Vordergrund stehen hier die vollständige Resektion subkutaner Metastasen und die radikale Lymphadenektomie bei solitäreren Lymphknotenmetastasen. Üblicherweise sollte sich eine adjuvante Immuntherapie (low- oder highdose- Interferon alpha) anschließen, obwohl sich beim MKP (siehe 1.1.4) ein positiver Effekt auf die rezidivfreie Überlebenszeit, aber nur ein marginaler auf die Gesamtüberlebenszeit nachweisen ließ [68,69,114].

Schwieriger gestaltet sich die Therapie nach Auftreten einer Organmetastasierung oder disseminierter Metastasierung in mehreren Körper- und / oder Lymphknotenregionen. Der Nutzen einer chirurgischen Intervention gilt hier als beschränkt und sollte Einzelfällen, z.B. bei Verdrängung von lebenswichtigen Strukturen, vorbehalten werden. Bei Inoperabilität und aus schmerztherapeutischen Überlegungen insbesondere bei ossärer Metastasierung kann eine Radiatio erwogen werden. Zusätzlich ist bei drohenden skelettbezogenen Komplikationen die Gabe von Bisphosphonaten indiziert. Eine Ausnahme bildet die Hirnmetastasierung, bei der die Strahlentherapie die mediane Überlebenszeit deutlich verlängern kann [17,31,103,110]. Des Weiteren hat sich bei disseminiertem Tumorgeschehen ein palliativer Therapieansatz mittels einer Monochemotherapie, mit z.B. Dacarbazin (DTIC), bewährt [23]. Bisher konnte keine Überlegenheit einer anderen Mono- oder Kombinationschemotherapie gegenüber der Behandlung mit Dacarbazin nachgewiesen werden [22,23]. Alternativ bzw. wegen seiner Liquorgängigkeit beim Vorliegen von Hirnmetastasen, kann die Therapie, z.B. mit Temozolomid (Temodal) oder Fotemustine, erfolgen [66,86,88].

Auch Polychemotherapien, teils als Chemoimmuntherapie in Kombination mit Interferon-alpha oder Interleukin-2, konnten bisher nur eine Erhöhung der rezidivfreien Überlebenszeit,

aber keinen positiven Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit nachweisen. Des Weiteren zeigten sich hier fast immer Erhöhungen der Toxizität einhergehend mit schlechterer Verträglichkeit der Therapie [5,36]. Bei ausschließlich extremitätenbezogener Metastasenlokalisation kann eine Extremitätenperfusion mit Melphalan und ggf. zusätzlich Tumornekrosefaktor alpha, erwogen werden [65,80].

Insgesamt zeigt bei disseminiertem Tumorgeschehen die Therapie des MUP im Vergleich zum MKP hinsichtlich der Überlebensraten gleiche bis bessere Ergebnisse, was die oft grundsätzlich negativere Prognoseannahme beim MUP somit nicht zu rechtfertigen scheint [21,75].

2. Ziele der vorliegenden Arbeit

Seit 1952 sind zum Thema „Malignes Melanom ohne Primärtumor“ weniger als 30 Arbeiten publiziert worden, die teils sehr heterogene Ergebnisse bezüglich der Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik, Therapie und Prognose lieferten. Sehr heterogen war z.B. die Anzahl der jeweils untersuchten Fälle. Diese reichten von 1893 Fällen bei Chang et al. [21] bis zu einzelnen Fallberichten [12,16,84]. Zusammenfassend soll mit dieser Arbeit ein Patientenkollektiv aus der Klinik für Dermatologie und Venerologie am Universitätsklinikum Magdeburg aus insgesamt 20 Jahren hinsichtlich Parametern der Epidemiologie, Klinik, dem diagnostischen und therapeutischen Vorgehen sowie den prognostischen Faktoren untersucht werden. Zusätzlich resultieren eine Kostenanalyse und eine Betrachtung der Kostenentwicklung über die letzten 20 Jahre.

Mit einem Anteil um 5% an allen neudiagnostizierten Malignen Melanomen, also ca. 750 Fälle/Jahr in Deutschland, stellt das MUP zwar ein seltenes, aber mit einer hohen diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen behaftetes Krankheitsbild dar. Bis auf die Arbeiten von Schlagenauff et al. und Oberholzer et al., deren Gegenstand unter anderem auch das diagnostische Vorgehen beim MUP war, wurden bisher, insbesondere zu Kosten und Nutzen diagnostischer Maßnahmen, keine weiteren Arbeiten zum Thema veröffentlicht.

Ziel ist es am hier untersuchten lokalen Patientenkollektiv aus insgesamt 20 Jahren Aussagen darüber zu treffen:

- Welche diagnostischen Maßnahmen wurden durchgeführt, welche Ergebnisse erbrachten sie und mit welchen Kosten waren diese verbunden?
- Gab es im betrachteten Zeitraum Änderungen im Diagnoseregime und hatten diese Einfluss auf die Kostenentwicklung und Prognose?
- Wie stellt sich die Kostenentwicklung pro neu diagnostizierten MUP-Patienten insgesamt dar? Sind hier noch Einsparungen möglich? Dazu wurden die selbsterhobenen Daten mit Arbeiten zum CUP-Syndrom in Beziehung gesetzt und flossen in die Diskussion der Ergebnisse dieser Studie ein.

Des Weiteren ist, wie unter 1.3.3. dargelegt, für das MUP die Einordnung in das bestehende Klassifikationssystem des Malignen Melanoms bisher nicht eindeutig, was eine Aussage über dessen Prognose nach wie vor sehr schwierig macht. Hier stellen sich die Fragen:

- Können epidemiologische und klinische Besonderheiten für MUP-Patienten nachgewiesen werden?

- Gibt es im untersuchten Patientenkollektiv Unterschiede in Hinblick auf Subpopulationen und die Metastasenlokalisationen?
- Sind unsere Ergebnisse zur Überlebenszeit von MUP-Patienten mit zuvor publizierten Studien vergleichbar?
- Sind die hier erhobenen epidemiologischen und klinischen Daten vergleichbar?
- Wie ist die Prognose des MUP im Vergleich zur Prognose von CUP-Syndrom-Patienten und handelt es sich dabei evtl. um eine prognostisch günstige Subpopulation des CUP-Syndroms?

3. Patienten und Methoden

3.1. Patienten

3.1.1. Patientenauswahl

Die Patientenauswahl erfolgte mit Hilfe von Daten aus dem Melanomregister der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. In den Jahren von 1984 bis 2004 wurden in der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg insgesamt 2480 Patienten mit Malignem Melanom neu diagnostiziert. Von diesen 2480 Patienten wurden primär 31 als am Malignen Melanom ohne Primärtumor erkrankt identifiziert. Deren komplette stationäre und ambulante Krankenakten wurden manuell ausgewertet und in eine Datenbank (Microsoft Office Excel 2003 SP3) integriert. Mittels Versenden von Fragebögen an die jeweils ambulant betreuenden Haut- bzw. Hausärzte wurde versucht, fehlende Daten zum Krankheitsverlauf zu komplettieren. Der Fragebogen enthielt Fragen nach dem Todesdatum, der zum Tod führenden Ursache bzw. dem letzten Zeitpunkt eines Patientenkontaktes und dem aktuell weiter betreuenden Arzt.

Zur Verifizierung der Diagnose eines Malignen Melanoms ohne Primärtumor wurden die 1952 von Das Gupta et al. aufgestellten vier Kriterien berücksichtigt [29]. Dazu zählen:

1. Die histologische Bestätigung eines Malignen Melanoms, einschließlich evtl. zusätzlicher immunhistochemischer Untersuchung bei atypischen Formen.
2. Die Bestätigung der metastasierenden Charakteristik durch die histologische Untersuchung.
3. Der Ausschluss eines zuvor bestehenden, ohne histologische Sicherung exzidierten, oder anderweitig regressiven, pigmentierten oder nichtpigmentierten Hauttumors, nach ausführlicher Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung des Patienten.
4. Die Abwesenheit von kutanen und mukosalen Melanomen nach kompletter klinischer, urogenitaler, HNO- und ophthalmologischer Untersuchung.

Nach Anlegen dieser vier Kriterien wurden fünf Patienten aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Bei zwei Patienten ergab sich nach Aktensichtung ein zuvor vorhandenes primäres Malignes Melanom der Haut. Zwei weitere Patienten hatten in ihrer Anamnese Hinweise auf eine Vorexzision einer histologisch gesicherten regressiven melanozytären Hautveränderung im gleichen Lymphabstromgebiet einer jetzt neu diagnostizierten Lymphknotenmetastase. Ein weiterer Patient hatte anamnestisch vor Jahren eine

Vorexzision einer suspekten Hautveränderung ohne erfolgte histologische Sicherung. Somit konnten 26 Patienten in die finale Analyse aufgenommen werden.

3.1.2. Patientenspezifische Parameter

Neben den allgemeinen und anamnestischen patientenspezifischen Parametern erfolgte die Datenerhebung in Hinblick auf die durchgeführte Diagnostik mit dem jeweiligen Ergebnis und die Verlaufparameter aus der Nachbeobachtung, insbesondere den Todesdaten bzw. dem Datum der letzten Beobachtung.

Aus den jeweils vorhandenen Patientenakten wurden für jeden Patienten folgende allgemeine und anamnestische Parameter erhoben:

Das Geburtsdatum, das Geschlecht, das Datum der Diagnose und die notwendige stationäre Aufenthaltsdauer zur Diagnosestellung, das Alter bei Diagnose, der einweisende bzw. überweisende Arzt, die ersten Symptome die zur Arztkonsultation führten, die Diagnosestellung durch einen Arzt welcher Fachrichtung, der Grad der Sonnenexposition in der Vorzeit, der Hautbräunungstyp nach Fitzpatrick und die dermatoonkologische Familienanamnese.

Hinsichtlich der Diagnostik gingen folgende Parameter in die Analyse ein:

Die primäre Lokalisation der Metastasen, unterschieden nach Körperebenen bei subkutaner und Lymphknotenmetastasierung und Organmetastasierung, also dem Metastasierungsmuster bei fortgeschrittener Metastasierung, die durchgeführte Diagnostik inklusive konsiliarischer und apparativer Untersuchungen zur Primum- und Metastasensuche mit dem jeweiligen Ergebnis und die histologischen Ergebnisse. Auf eine Auswertung von labordiagnostischen Parametern musste, aufgrund einer inkompletten Datenlage und der Verschiebung von Referenzbereichen im betrachteten Zeitraum, verzichtet werden.

Die aus den therapeutischen und aus der langzeitigen Nachsorge zu erfassenden Parameter umfassten die Indikation zur und Durchführung von chirurgischer, systemischer und radiologischer Therapie mit dem jeweils erzielten Ergebnis, das Sterbedatum und die Todesursache bzw. das Datum der letzten stationären bzw. ambulanten Arztkonsultation.

3.1.3. Stadieneinteilung

Üblicherweise erfolgt bei Patienten mit Malignem Melanom die Stadieneinteilung nach dem AJCC-Klassifikationssystem von 2002 [7]. Beim untersuchten Patientenkollektiv fehlen aber wichtige Klassifikationsmerkmale des Primärtumors, wie Tumordicke und Ulzeration. Des Weiteren können subkutane und Lymphknotenmetastasen nicht klar als lokale bzw. Fernmetastasierung definiert werden. Da für das Maligne Melanom ohne Primärtumor das

AJCC-Klassifikationssystem somit nicht anwendbar ist, erfolgte die Einteilung der Patienten, in Anlehnung an bisher veröffentlichte Studien, nach dem Muster der Metastasierung [16,21]. Eingeteilt wurde in der vorliegenden Arbeit in ein loko-regionär beschränktes und ein disseminiertes Erkrankungsstadium, sowie nach dem Auftreten einer Organmetastasierung. Das loko-regionäre Erkrankungsstadium wurde definiert als ausschließliches Auftreten von Lymphknotenmetastasen oder subkutanen Metastasen in einer Lymphknoten-/Körperregion bei Diagnosestellung. Die Unterteilung der Lymphknotenregionen erfolgte nach zervikalem, axillärem und inguinalem Befall. Als Körperregionen bei Auftreten von subkutanen Metastasen wurden die Kopf/Hals-Region, der Stamm, die oberen und die unteren Extremitäten unterschieden.

Patienten mit Lymphknotenmetastasen und/oder subkutanen Metastasen und/oder Organmetastasen in mehreren Lymphknoten-/Körperregionen wurden als ein disseminiertes Erkrankungsstadium klassifiziert.

Des Weiteren erfolgte zusätzlich für die Überlebenszeitanalyse die Einteilung nach dem Auftreten einer Fernmetastasierung in viszerale Organe, Zentralnervensystem und Skelettsystem.

3.2. Methoden

3.2.1 Nachbeobachtung

Die Datenerhebung erfolgte bis einschließlich 31.08.2005. Bis dahin konnten 26 Patienten in die finale Analyse eingeschlossen werden. Die maximale Nachbeobachtungszeit nach Diagnosestellung betrug 168,1 Monate (14 Jahre), die minimale 22 Tage (0,7 Monate). Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit für alle in die Analyse aufgenommenen Patienten war 37,8 Monate (Median 19,8 Monate, Standardabweichung 43,1).

3.2.2. Statistische Methoden

Am Patientenkollektiv der in die finale Analyse eingegangenen MUP-Patienten (n=26) wurden die allgemein epidemiologischen, anamnestischen, diagnostischen und erkrankungsspezifischen Parameter betrachtet. Verglichen wurde hier überwiegend zwischen Männer und Frauen, loko-regional und disseminiert Erkrankten, sowie teils nach Diagnosezeitpunkt. Dabei erfolgten grundlegende statistische Analysen wie Berechnung des Mittelwertes, des Medians und der Standardabweichung.

Die Überlebenszeitanalysen und Erstellung der Überlebenskurven für das gesamte Patientenkollektiv und die einzelnen Subpopulationen erfolgten mittels Kaplan-Meier-Methode [62]. Zur Signifikanztestung zwischen den Überlebenszeiten der verschiedenen Subpopulationen wurde der Log-rank-Test verwendet.

Die Analysen erfolgten mit Microsoft® Office Excel 2003 (SP3 Version 11.0) und SPSS® (Version 16.0, 2007).

3.2.3. Grundlagen der Kostenberechnung

In die Kalkulation der Kosten pro Patient flossen zum einen die notwendige Krankenhausverweildauer bei Erstdiagnose und zum anderen die durchgeführten apparativen und personellen Leistungen zur Metastasendetektion ein. Unterteilt wurden Patienten aus den Zeiträumen 1984 - 1989, 1990 - 1994, 1995 - 1999 sowie 2000 - 2004. Von insgesamt 24 Patienten aus den betrachteten Zeiträumen lagen vollständige Daten vor. Diese gingen in die Kostenberechnung ein.

Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer pro MUP-Patient wurde durch Mittelwertberechnung aus Patienten des jeweiligen 5-Jahres-Zeitraums der Erstdiagnose ermittelt. Grundlage für den veranschlagten Krankenhaussatz von 382,00 €, also ausschließlich die Hotelkosten, waren hier Daten des Statistischen Bundesamtes [109]. Um Vergleichbarkeit zwischen den Patientengruppen aus verschiedenen Jahren zu schaffen wurde dieser Betrag für alle Patienten als Berechnungsgrundlage der Hotelkosten herangezogen.

Die Kosten der durchgeführten apparativen Diagnostik und den konsiliarischen Untersuchung pro MUP-Patient wurden anhand der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) ermittelt [42]. Die mittlerweile obsoleete Lymphografie wurde zur Kostenberechnung nicht herangezogen.

In die Kostenanalyse gingen folgende apparative Methoden mit dem in der GOÄ veranschlagten Betrag ein: Sonografie der Lymphknoten (GOÄ-Nr. 410, 420; 25,64€), Sonografie des Abdomens (GOÄ-Nr. 410, 420; 25,64€), Computertomografie des Schädels (GOÄ-Nr. 5370; 116,57 €), Computertomografie des Thorax (GOÄ-Nr. 5371; 134,06€), Computertomografie des Abdomens (GOÄ-Nr. 5372; 151,55€), Magnetresonanztomografie des Schädels (GOÄ-Nr. 5700; 256,46€), Magnetresonanztomografie andere Körperregion (GOÄ-Nr. 5735; 349,72€), Positronenemissionstomografie (GOÄ-Nr. 5489; 437,15€), Skelettszintigrafie (GOÄ-Nr. 5431; 131,15€), Röntgen-Thorax (GOÄ-Nr. 5137; 26,23€) und Röntgen-Abdomen (GOÄ-Nr. 5191; 29,14€).

Die personellen/konsiliarischen Kosten wurden folgendermaßen berücksichtigt: Fachärztliche Untersuchung durch Dermatologen, Augenarzt, HNO-Arzt, Internisten, Urologen und Gynäkologen (jeweils GOÄ-Nr. 1 und 8; 19,82€).

Die abschließende Kostenberechnung und deren Vergleich untereinander erfolgte für die Zeiträume 1984 -1994 und 1995-2004.

4. Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zum Malignen Melanom ohne bekannten Primärtumor

4.1. Epidemiologische Daten des MUP

4.1.1. Auswahl der Patienten

Wie bereits unter 3.1.1. dargestellt erfolgte die Patientenauswahl mit Hilfe von Daten aus dem Melanomregister der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Im Zeitraum 1984 bis 2004 wurden in der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg insgesamt 2480 Patienten mit Malignem Melanom neu diagnostiziert, wovon sich bei 31 Patienten kein Primärtumor finden ließ. Deren Krankenakten wurden manuell ausgewertet und in einer Datenbank integriert. Mittels Fragebögen, die an die ambulant betreuenden Haut- bzw. Hausärzte versendet wurden, konnten Daten zum Todesdatum bzw. dem letzten Zeitpunkt eines Patientenkontaktes und der zum Tod führenden Ursache komplettiert werden.

Zur Verifizierung der Diagnose eines Malignen Melanoms ohne Primärtumor wurden die vier 1952 von Das Gupta et al. aufgestellten Kriterien berücksichtigt. Insgesamt fünf Patienten wurden daraufhin aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Bei zwei Patienten ergab sich nach Aktensichtung ein zuvor vorhandenes primäres Malignes Melanom der Haut. Zwei weitere Patienten hatten in ihrer Anamnese Hinweise auf eine Vorexzision einer histologisch gesicherten regressiven melanozytären Hautveränderung im gleichen Lymphabstromgebiet einer jetzt neu diagnostizierten Lymphknotenmetastase. Ein weiterer Patient hatte anamnestisch vor Jahren eine Vorexzision einer suspekten Hautveränderung ohne erfolgte histologische Sicherung. Somit konnten 26 Patienten in die finale Analyse aufgenommen werden.

4.1.2. Inzidenz und Anteil der MUP-Patienten an der Gesamtheit der im untersuchten Zeitraum diagnostizierten Malignen Melanome

Im Zeitraum 1984 bis 2004 wurden an der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg insgesamt 2480 Maligne Melanome neu diagnostiziert. Somit ergibt sich für die 26 MUP-Patienten ein Anteil an der Gesamtheit von 1,05%.

Laut Melanomregister wurde 1984 bei 62 Patienten (33 Männer und 29 Frauen), 1994 bei 138 (64 Männer und 74 Frauen) und 2004 bei 178 (87 Männer und 91 Frauen) ein Malignes

Melanom neu diagnostiziert. Die Inzidenzen zeigen im Verlauf einen fast stetigen Anstieg. Lag der Anteil der Frauen im Zeitraum 1984-1989 zunächst noch mit 60,0% deutlich höher als der der Männer mit 40,0%, lässt sich hier im untersuchten Zeitraum eine Angleichungstendenz mit einem Verhältnis 51,1% Frauen vs. 48,9% Männer in den Jahren 2000-2004 verzeichnen (Abb. 1). Der Anteil der jeweils diagnostizierten MUP-Patienten zeigt dabei einen inkonstanteren Verlauf. In den Jahren 1984-1989 konnte bei fünf, 1990-1994 bei drei, 1995-1999 bei 13 und 2000-2004 wieder bei fünf Patienten kein Primärtumor identifiziert werden (Abb. 2).

Abb. 1: Inzidenz des Malignen Melanoms, Melanomregister Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Magdeburg

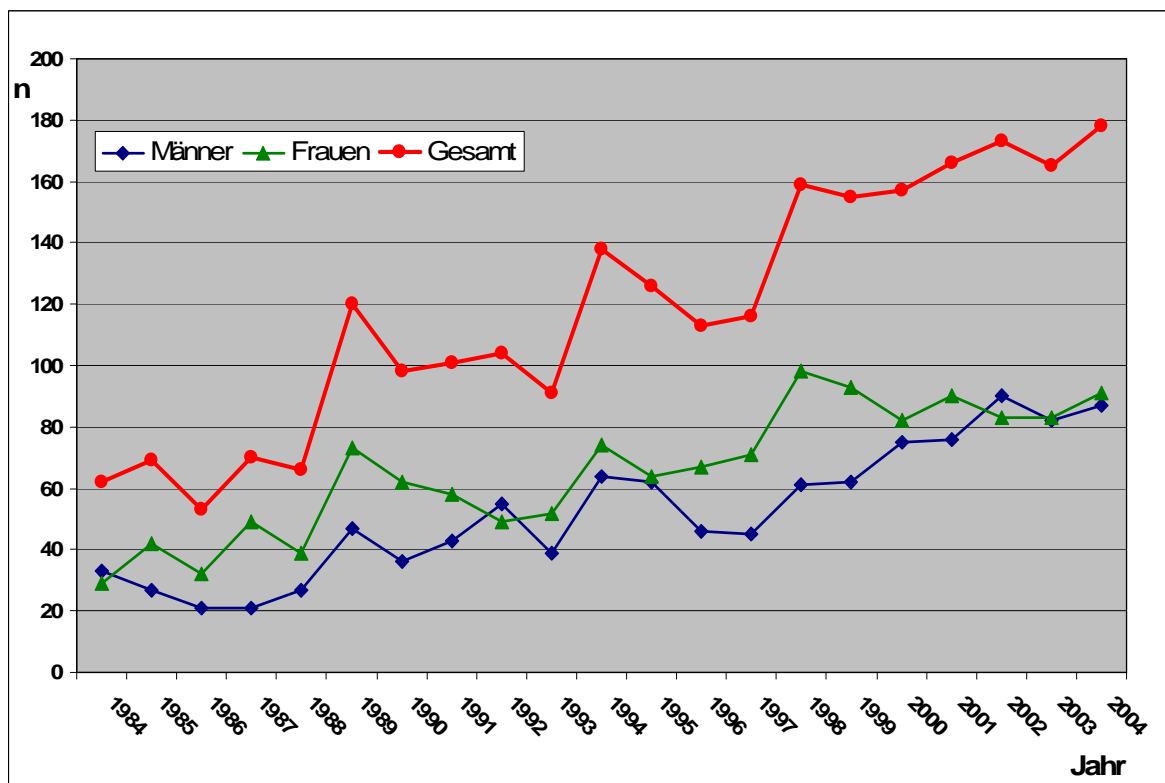
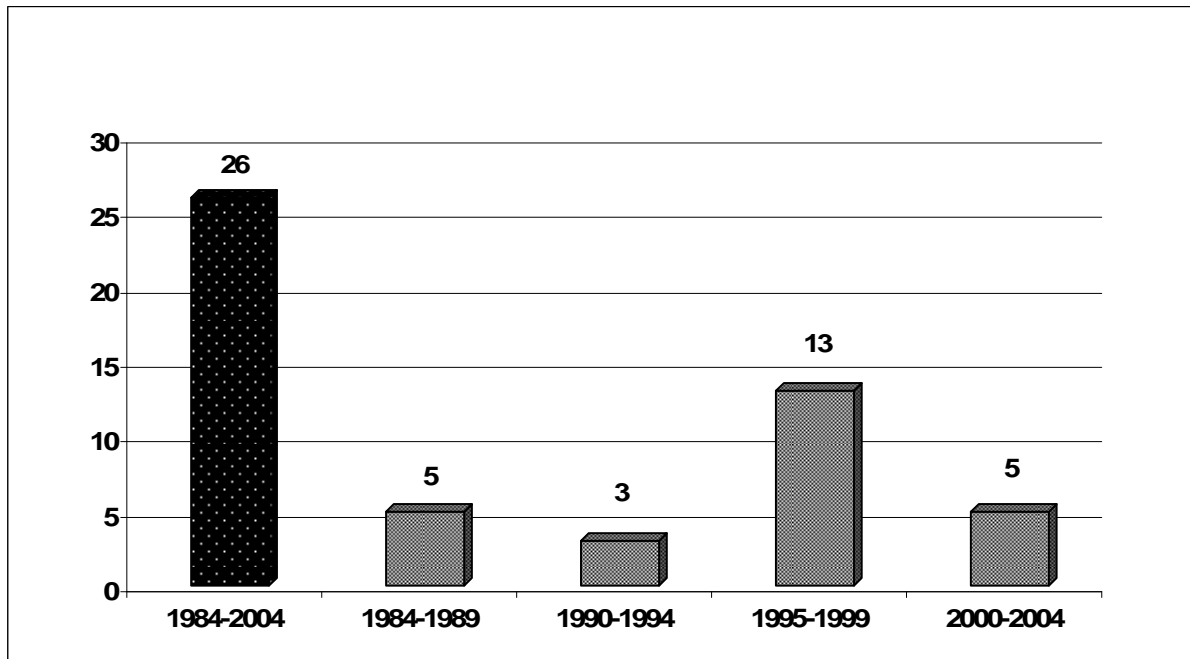


Abb. 2: Anzahl der MUP-Patienten in Jahresintervallen



4.1.3. Geschlechtsverteilung und Alter zum Diagnosezeitpunkt

Bei den Patienten mit MUP (n=26) betrug der Anteil der Frauen 46,2% (n=12) und lag leicht unter dem der Männer mit 53,8% (n=14). Das Alter zum Diagnosezeitpunkt lag im Durchschnitt bei $58,0 \pm 17,1$ Lebensjahren [LJ] (Median [M]=62,5). Frauen waren bei Diagnosestellung mit durchschnittlich $63,8 \pm 15,3$ LJ (M=66,5) älter, als die Männer mit $53,0 \pm 17,6$ LJ (M=55,5).

Betrachtet über die Diagnosezeiträume 1984-1989, 1990-1994, 1995-1999 und 2000-2004 lässt sich eine leichte Erhöhung des medianen Erkrankungsalters bei MUP-Diagnose nachweisen (Tabelle 1).

Tab. 1: Alter nach Diagnosezeitraum

Zeitraum	Median	Mittelwert (LJ)	s
1984-1989	55	49,4	15,2
1990-1994	63	63,0	7,0
1995-1999	64	59,7	17,8
2000-2004	67	59,0	22,4

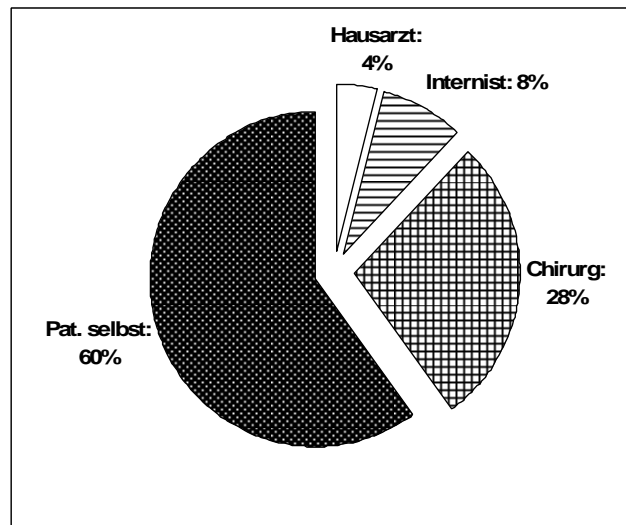
4.2. Klinische Daten des MUP

4.2.1. Anamnestische und allgemein klinische Befunde

Die Ein- bzw. Überweisung von Patienten mit MUP in die Klinik für Dermatologie erfolgte am häufigsten durch Chirurgen (48%, n=12), gefolgt von Neurochirurgen (20%, n=5), Internisten (16%, n=4), HNO-Ärzten (12%, n=3) und Gynäkologen (4%, n=1). Kein Patient wurde durch Allgemeinmediziner oder Dermatologen zugewiesen. Daten dazu standen für insgesamt 25 von 26 Patienten zur Verfügung.

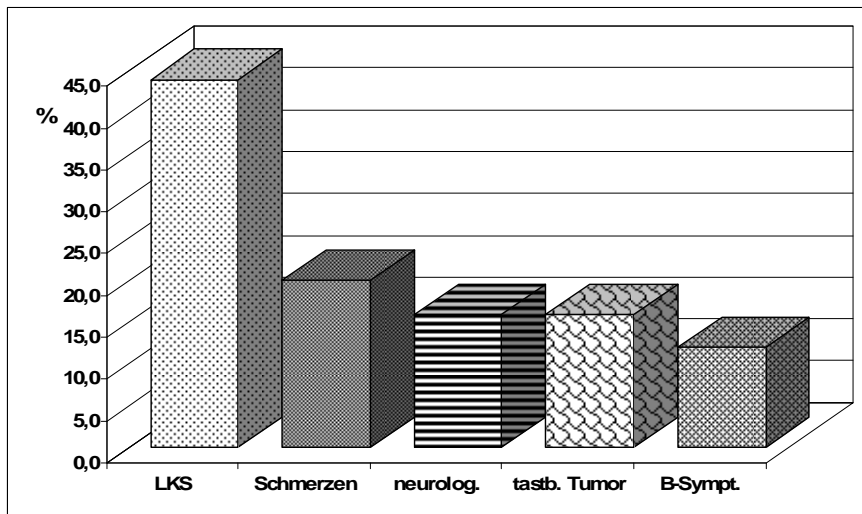
In Hinblick auf die Frage, wer die Erkrankung bemerkte, ergibt sich aus den Anamnesen ein differentes Bild. 60% (n=15) der Patienten mit MUP bemerkten sie selbst (davon 60% Frauen), 28% (n=7) wurden durch den Chirurgen, 8% (n=2) durch den Internisten und 4% (n=1) durch den Hausarzt bemerkt (Abb.3). Bei keinem MUP-Patienten ergab sich ein Zufallsbefund durch eine radiologische Untersuchung.

Abb. 3: Wem Symptome auffielen bzw. durch wen die Erkrankung diagnostiziert wurde



Untersucht wurde des Weiteren, welche Symptome zur Arztkonsultation führten bzw. primär vor Diagnosestellung bestanden. Hier waren Mehrfachnennungen möglich. Für 25 Patienten lagen dazu anamnestische Daten vor. Das mit Abstand häufigste Symptom war mit 44% (n=11) eine Schwellung der Lymphknoten, 20% (n=5) der MUP-Patienten hatten Schmerzen, jeweils 16% (n=4) wiesen neurologische Symptome auf bzw. bemerkten einen tastbaren subkutanen Tumor. Eine B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme und/oder Abgeschlagenheit bestand bei lediglich 12% (n=3) der Patienten (Abb. 4).

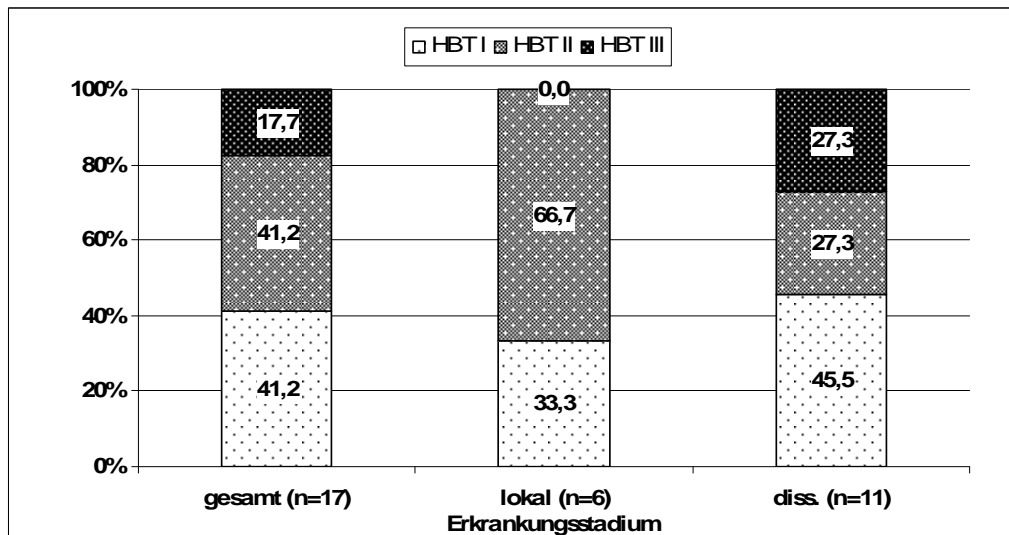
Abb. 4: Erste Symptome (in %; Mehrfachnennung möglich)



Die Familienanamnese hinsichtlich eines Malignen Melanoms war in 100% (n=25) unauffällig. Der Hautbräunungstyp, eingeteilt nach Fitzpatrick von 1988, wurde bei 65% (n=17) aller MUP-Patienten dokumentiert. Die Hautbräunungstypen I und II lagen mit einem jeweiligen Anteil von 41% (n=7) deutlich über dem Typ III mit 18% (n=3). Unterteilt man nach dem jeweiligen Erkrankungsstadium (lokoregional vs. disseminiert) wiesen bei den lokoregionär Erkrankten (n=6), insgesamt 33% (n=2) einen Typ I und 67% (n=4) einen Typ II auf. Kein lokoregionärer MUP-Patient hatte einen Typ III. Anders stellt sich die Verteilung bei den disseminiert Erkrankten (n=11) dar. Hier bestand bei 45% (n=5) ein Typ I und bei jeweils 27% (n=3) ein Typ II bzw. III (Abb. 5).

In der histologischen Begutachtung der Metastasen, die für alle Patienten vorlag, fiel ein hoher Anteil von 30,8% (n=8) amelanotischer Melanome auf. Die Reevaluierungsrate, der teils auswärtig erfolgten Histologien, lag bei 38,5% (n=10).

Abb. 5: Verteilung Hautbräunungstyp

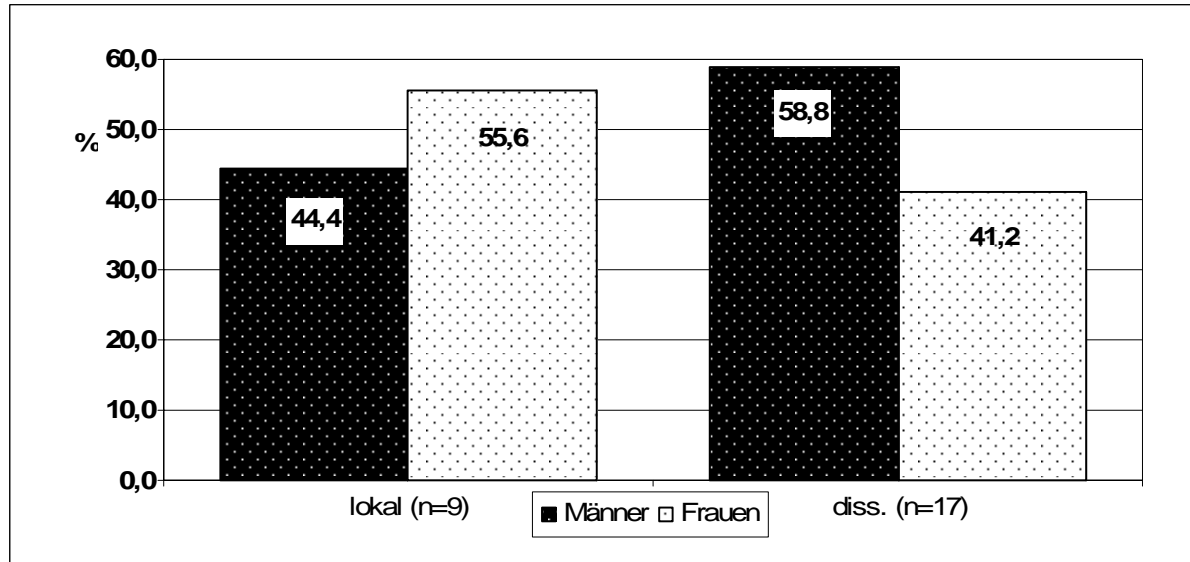


4.2.2. Erkrankungsstadien mit Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Einteilung der MUP-Patienten erfolgte hier, wie unter 3.1.3 dargelegt, in ein lokoregionäres und ein disseminiertes Tumorstadium.

Ein lokoregionäres Tumorstadium wiesen 34,6% (n=9) auf, ein disseminiertes lag bei 65,4% (n=17) der MUP-Patienten vor. Im lokoregionären Stadium betrug der Anteil der Männer 44,4% (n=4) vs. 55,6% (n=5) dem der Frauen. Das Alter bei Diagnosestellung lag für alle Patienten im lokoregionalen Stadium im Mittel bei $52,6 \pm 15,8$ LJ (M=55). Die Männer waren im Mittel $44,5 \pm 10,3$ LJ (M=44), die Frauen $59,0 \pm 17,4$ LJ (M=55) alt. Betrachtet man diese Parameter für die Erkrankten im disseminierten Tumorstadium können deutliche Unterschiede aufgezeigt werden. Der Anteil der Männer lag hier mit 58,8% (n=10) deutlich über dem der Frauen 41,2% (n=7). Das mittlere Alter für alle disseminiert Erkrankten betrug hier $60,8 \pm 17,6$ LJ (M=67), wobei disseminiert erkrankte Männer im Mittel mit $56,4 \pm 19,1$ LJ (M=65,5) jünger waren als disseminiert erkrankte Frauen mit im Mittel $67,1 \pm 13,9$ LJ (M=70).

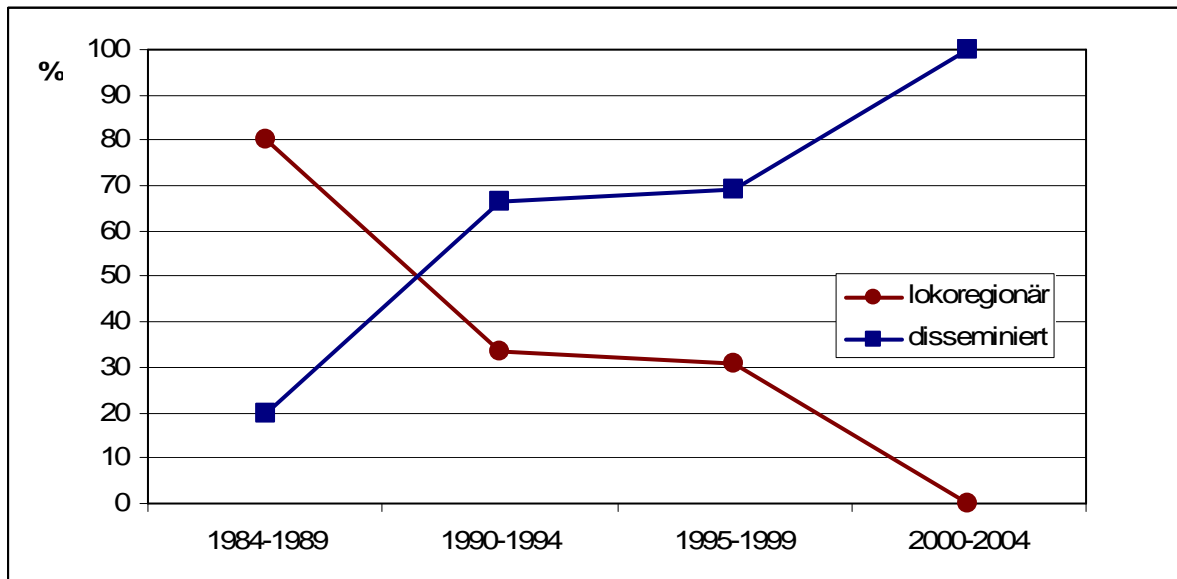
Abb. 6: Geschlechtsverteilung nach Stadien in %



Untersucht wurde des Weiteren ob es im Verlauf des betrachteten Zeitraums Änderungen in der Stadienverteilung gab. Dazu wurde, bei nur wenigen MUP-Patienten in den betrachteten 21 Jahren, in Diagnosezeiträume eingeteilt, die im Folgenden als D1 für den Zeitraum der Jahre 1984-1989, D2 für 1990-1994, D3 für 1995-1999 und D4 für 2000-2004, bezeichnet werden. In D1 (n=5) lag der Anteil lokoregional Erkrankter mit 80% (n=4) über dem der disseminiert Erkrankten mit 20% (n=1). In D2 (n=3) betrug das Verhältnis 33,3% (n=1) vs.

66,7% (n=2), vergleichbar in D3 (n=13) 30,8% (n=4) vs. 69,2% (n=9) und dann in D4 (n=5) 0% (n=0) vs. 100% (n=5). Hier lässt sich ein Trend zur Erhöhung des Anteils disseminiert Erkrankter in den letzten untersuchten Jahren erkennen. Fünf von neun lokoregional Erkrankten, also 55,5%, wurden in den ersten beiden (D 1 und 2) untersuchten Zeiträumen diagnostiziert. Hingegen lag der Anteil der disseminiert Erkrankten in den letzten beiden Zeiträumen (D3 und 4) bei 82,4% (14 von 17) (Abb. 7).

Abb. 7: Änderung der Stadienverteilung in den betrachteten Zeiträumen in %



4.2.3. Metastasenlokalisationen

Da die Lokalisation des Primärtumors beim MUP unbekannt ist, galt der Lokalisation der Metastasenpräsentation in den verschiedenen Körperregionen ein besonderes Interesse. Zum einen wurde hier nach Metastasenlokalisation in verschiedenen Körpergeweben, explizit subkutaner, lymphaler und viszeraler Metastasierung, unterteilt. Zum anderen wurde in diesen noch nach Körperebenen bzw. Organsystemen unterteilt. Mehrfachnennungen waren hier natürlich nicht ausgeschlossen.

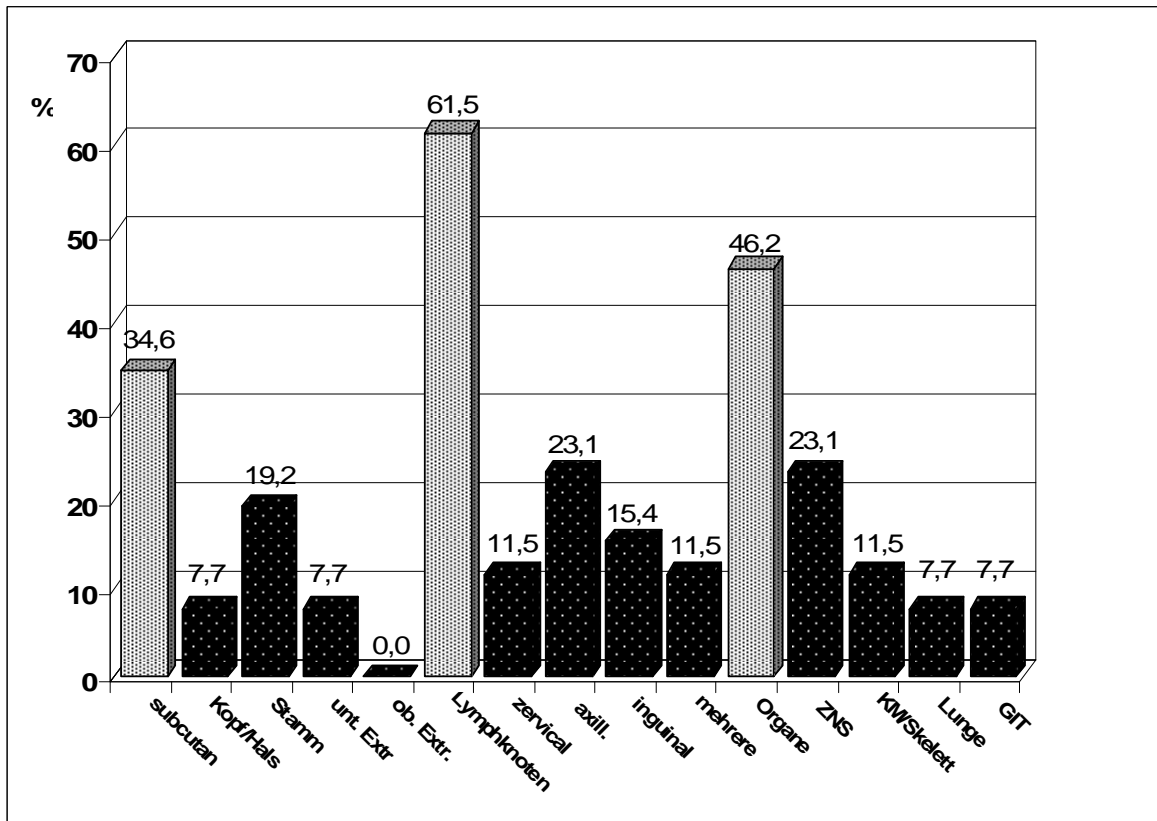
Insgesamt 34,6% (n=9) MUP-Patienten präsentierten subkutane Metastasen. Davon waren 55,6% (n=5) am Stamm, jeweils 22,2% (n=2) im Kopf-Hals-Bereich und der unteren Extremitäten und 0% an den oberen Extremitäten lokalisiert.

Über die Hälfte, 61,5% (n=16), der MUP-Patienten wiesen Lymphknotenmetastasen auf. 37,5% (n=6) davon waren axillär, 25,0% (n=4) waren inguinal und jeweils 18,8% (n=3) waren zervikal lokalisiert bzw. konnten in mehreren Lokalisationen nachgewiesen werden.

Organmetastasen, syn. viszerale Metastasen, konnten in 46,2% (n=12) der Fälle nachgewiesen werden. Den überwiegenden Anteil, mit 42,9% (n=6), stellten Metastasen des

Zentralnervensystems dar. Des Weiteren waren das Skelettsystem in 23,1% (n=3) und in jeweils 11,5% (n=2) Lunge und Gastrointestinaltrakt betroffen (Abb. 8).

Abb. 8: Verteilung der Metastasen in %, Patienten gesamt (Mehrfachnennung mgl.)



Auffällig waren Unterschiede im Metastasenverteilungsmuster zwischen Männern und Frauen. Nur 21,4% (n=3) der Männer präsentierten subkutane Metastasen, wobei diese zu 100% am Stamm lokalisiert waren. Hingegen präsentierten Frauen in 50,0% (n=6) der Fälle subkutane Metastasen von denen zu gleichen Teilen 33% (n=2) im Kopf-Hals-Bereich, am Stamm und an den oberen Extremitäten gefunden werden konnten.

Bei ähnlich häufiger Lymphknotenbeteiligung, 57,1% der Männer und 66,7% der Frauen (jeweils n=8), wiesen die Männer zu 50,0% (n=4) einen axillären und zu 37,5% (n=3) einen mehrere Regionen betreffenden Befall auf. Hingegen stellte bei den Frauen die inguinale Präsentation mit 50% (n=4) die häufigste Lokalisation dar.

Sehr deutlich lässt sich ein geschlechtsspezifischer Unterschied bei der Verteilung bzw. dem Auftreten von Organmetastasen darstellen. 64,3% (n=9) der Männer aber nur 25% (n=3) der Frauen präsentierten diese. Herauszustellen ist der hohe Anteil von Männern, bei denen sich in 55,6% (n=5), das entspricht fünf von sechs Fällen, eine ZNS-Metastasierung nachweisen ließ. Bei den Frauen lag dieser Anteil mit nur einer Betroffenen mit 33,3% deutlich unter dem der Männer (Abb. 9-11).

Abb. 9: Subkutane Metastasen (Männer vs. Frauen in % von n=9)

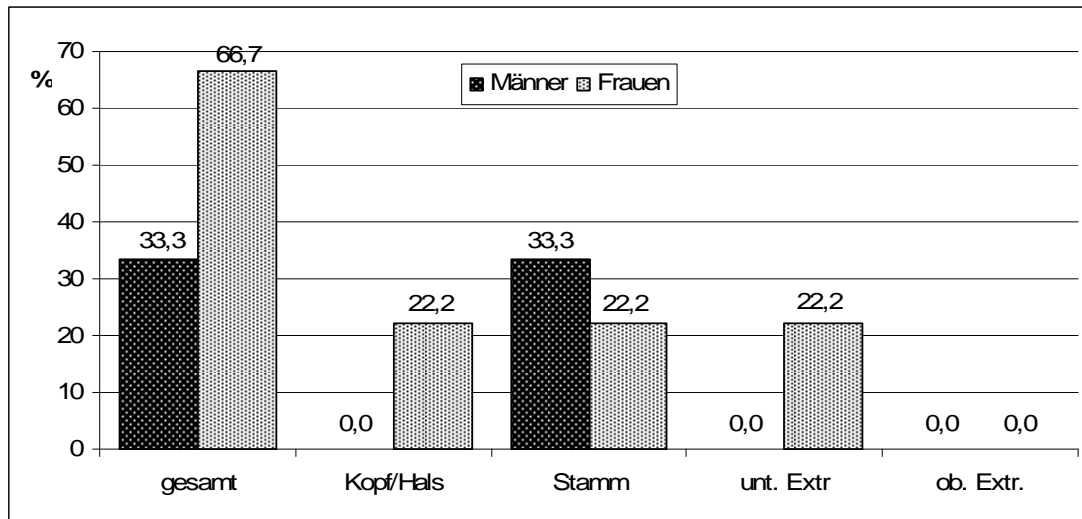


Abb. 10: Lymphknotenmetastasen (Männer vs. Frauen in % von n=16)

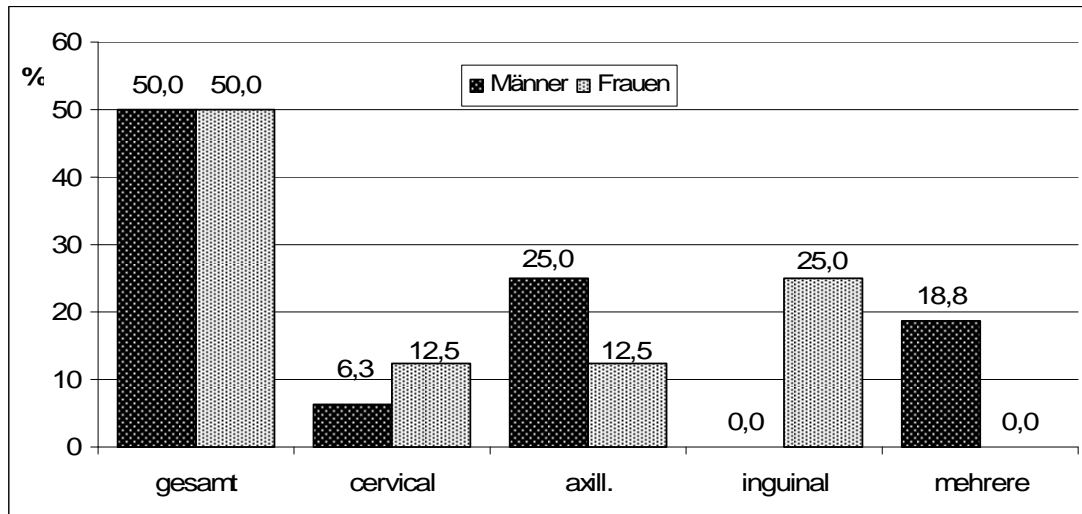
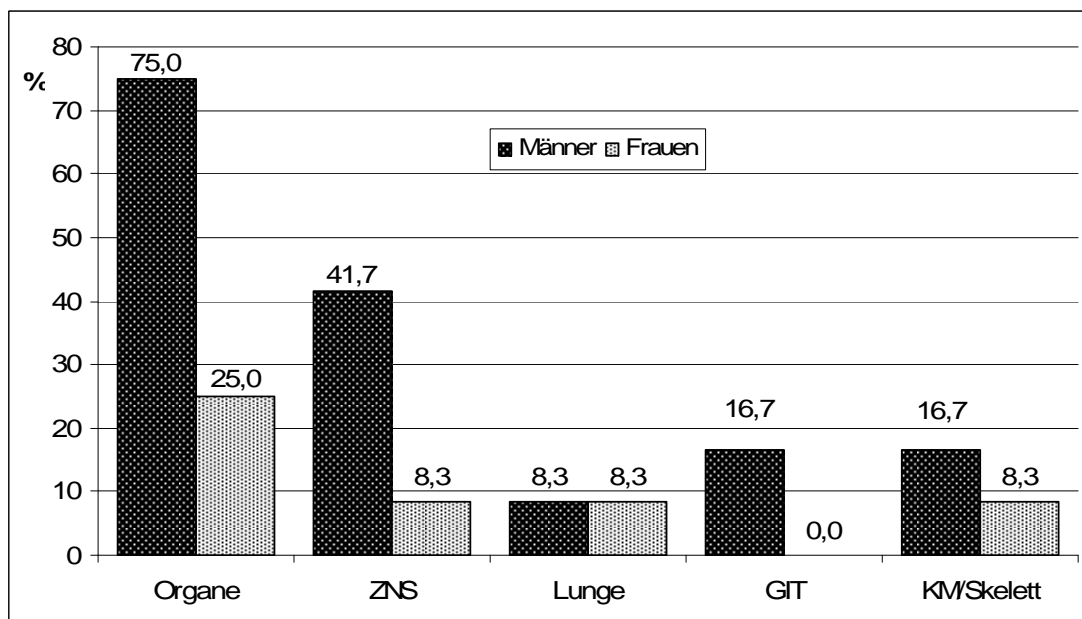


Abb. 11: Organmetastasen (Männer vs. Frauen in % von n=6)



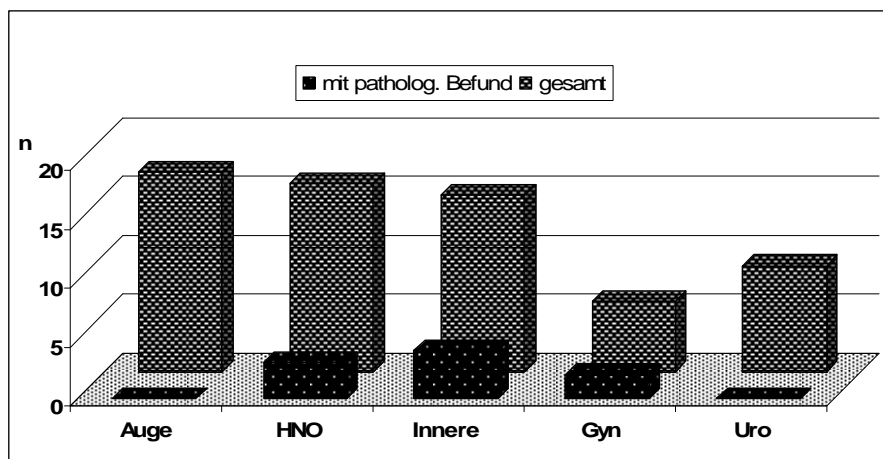
4.3. Diagnostische Merkmale des MUP

Das MUP stellt immer, nicht zuletzt wegen seiner Seltenheit und aus seiner ungeklärten Ätiologie heraus, eine große diagnostische Herausforderung für alle Behandelnden dar. Leitlinien für das diagnostische Management beim MUP existieren nicht. Neben der eingehenden klinischen Untersuchung, die einen allgemeinen internistischen Status, die ausführliche dermatologische Untersuchung unter Einbeziehung aller Schleimhautlokalisationen beinhaltet, kommt eine Vielzahl apparativer Möglichkeiten in Betracht. Ziel dieser Arbeit war es unter anderem darzustellen, mit welchen diagnostischen Maßnahmen ein Metastasennachweis beim MUP am untersuchten Patientenkollektiv gelang.

4.3.1 Ergebnisse konsiliarischer Untersuchungen

Einen großen Anteil bei der Ausbreitungsdiagnostik haben auch konsiliarische fachärztliche Untersuchungen. Dazu zählten im untersuchten Patientenkollektiv ophthalmologische, HNO-ärztliche, internistische, gynäkologische und urologische Konsultationen. Für 24 MUP-Patienten standen hierzu Daten zur Verfügung. Augenärztliche Untersuchungen wurden bei 70,8% (n=17), HNO-ärztliche bei 66,7% (n=16), internistische bei 62,5% (n=15), urologische bei 37,5% (n=9) und gynäkologische bei 25% (n=6) durchgeführt. Die Anteile der erfolgreichen Metastasennachweise durch konsiliarische fachärztliche Untersuchungen waren dabei sehr unterschiedlich. Dabei konnten zum Teil in keinem Fall, aber auch in bis zu einem Drittel der Fälle positive Befunde erhoben werden. So gelang mittels ophthalmologischer und urologischer Untersuchungen in keinem Fall ein Metastasennachweis. Hingegen konnten in 33,3% (n=2) mittels gynäkologischer, in 26,7% (n=4) mittels internistischer und in 18,8% (n=3) mittels HNO-ärztlicher Untersuchung Metastasen nachgewiesen werden (Abb.12).

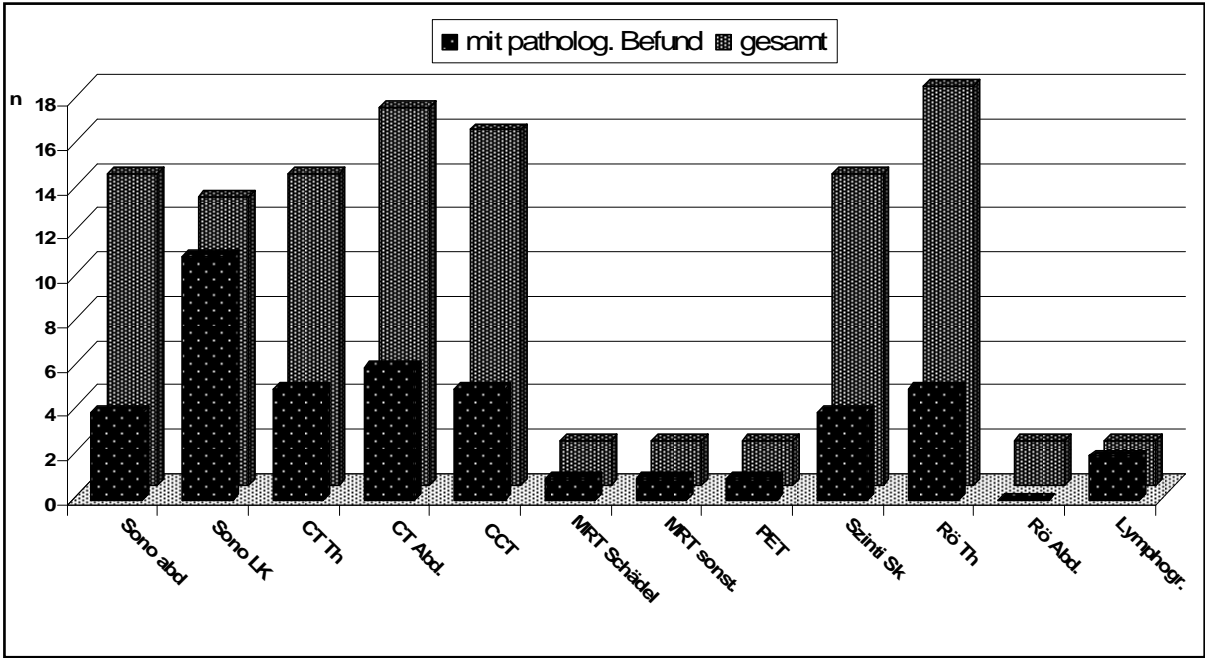
Abb. 12: Konsile gesamt vs. mit pathologischem Befund



4.3.2. Ergebnisse apparativer Untersuchungen

Die apparative Diagnostik unterlag im betrachteten Zeitraum einer umfassenden Wandlung. Standen zunächst konventionelle bildgebende Methoden, wie das Röntgen des Thorax' und des Abdomens, im Vordergrund, kamen im Verlauf computertomografische und sonografische Methoden zum Einsatz und ergänzten bzw. ersetzten diese. Im Folgenden wird die Anzahl der bei MUP-Patienten unseres Kollektivs durchgeführten bildgebenden Methoden mit dem jeweils erzielten Anteil positiver Metastasennachweise aufgeführt. Mittels Röntgen-Thorax, in 75,0% (n=18) durchgeführt, gelang in 27,8% (n=5) der Fälle, mittels Röntgen-Abdomen, 8,3% (n=2), in 0% der Fälle und mittels Lymphografie, 8,3% (n=2), in 100% (n=2) der Fälle ein Metastasennachweis. Die Sonografie des Abdomens wurde bei 58,3% (n=14), die der Lymphknoten bei 54,2% (n=13) durchgeführt und erbrachte in 28,6% (n=4) bzw. in 84,6% (n=11) einen positiven Befund. Mittels Computertomografie, dazu zählen die CT des Thorax, in 58,3% (n=14) durchgeführt, die CT des Abdomens, in 70,8% (n=17) durchgeführt und die Schädel-CT, in 66,7% (n=16) durchgeführt, konnte in 35,7% (n=5), in 35,3% (n=6) bzw. in 31,3% (n=5) eine Metastasierung nachgewiesen werden. Erst in den letzten Jahren zur Verfügung stehende Methoden sind die Magnetresonanztomografie des Schädels und anderer Regionen sowie die Positronenemissionstomografie. Hiermit wurden jeweils 8,3% (n=2) der MUP-Patienten untersucht. Eine Metastase konnte in jeweils einem Fall detektiert werden. Als nuklearmedizinische Untersuchung kam die Skelettszintigrafie bei 58,3% (n=14) der MUP-Patienten zum Einsatz und konnte in 28,6% (n=4) d. F. eine Metastase nachweisen. Diese Vielzahl von Methoden in der Metastasensuche spiegelt die diagnostischen Schwierigkeiten bei der Ausbreitungsdiagnostik wieder. Natürlich wird die apparative Diagnostik, schon aus Zeit- und Kostengründen, verdichtet und effektivitätsorientiert durchgeführt. So kann die hier gezeigte hohe Nachweisrate mittels Lymphknoten-sonografie, CT und MRT einen Wegweiser im diagnostischen Management darstellen (Abb. 13).

Abb. 13: Apparative Diagnostik gesamt vs. mit pathologischem Befund



4.4. Therapie des MUP

Als eine wichtige Frage der vorliegenden Arbeit sollten das unterschiedliche therapeutische Procedere und deren Ergebnisse bei MUP-Patienten betrachtet werden. Mit einem Anteil von 96,2% (n=25) wurden bei einem Großteil spezifische therapeutische Maßnahmen durchgeführt, die sowohl operative, systemische oder eine Radiotherapie einschlossen.

Die Indikation zur operativen Therapie wurde für 80,8% (n=21) der MUP-Patienten gestellt. In 73,1% (n=19) der Fälle erfolgte daraufhin eine Operation. In 68,4% (n=13) konnte durch die Operation eine R0-Situation erreicht werden. Bei 31,6% (n=6) gelang lediglich eine R1- bzw. R2-Resektion. Eingeschlossen sind hier auch die Patienten, die von vornherein nicht R0-resktabel waren, also palliativchirurgisch zur Tumormassenreduktion bzw. auf Grund spezifischer Symptomatik versorgt wurden.

Der Anteil der Patienten, die medikamentös-systemisch behandelt wurden, lag bei 73,1% (n=19). Davon erfolgten 73,7% (n=14) als eine adjuvante und 26,3% (n=5) als eine palliative Therapie. Diese beinhaltete die Behandlung mit Immunmodulatoren und/oder Chemotherapeutika. Aufgrund des Fehlens einer effektiven Standardtherapie lässt sich eine große Diversität der First-line-Therapie im betrachteten Zeitraum von 1985-2005 nachweisen. Einen Überblick über die verwendeten Substanzen zeigt Tabelle 2.

Tab. 2: Verwendete systemische Medikamente zur Behandlung von MUP-Patienten

Substanz	n (%)
Dacarbazin (DTIC)	8 (42,1)
+ Interferon-alpha 3x3 Mio E/Wo	3 (15,8)
+ Interferon alpha 3x9 Mio E/Wo	1 (5,3)
Fotemustin	3 (15,8)
Temozolomid	1 (5,3)
Dacarbazin, Vindesine, Cisplatin	3 (15,8)

Als weitere Therapieoption erfolgte in 30,8% (n=8) der Fälle eine Bestrahlungstherapie. Eine Kombination aus Operation und Systemtherapie wurde bei 53,8% (n=14), aus Operation, Systemtherapie und Bestrahlung bei 15,4% (n=4), aus Systemtherapie und Bestrahlung bei 7,7% (n=2) und aus Operation und Bestrahlung bei 3,8% (n=1) der MUP-Patienten durchgeführt.

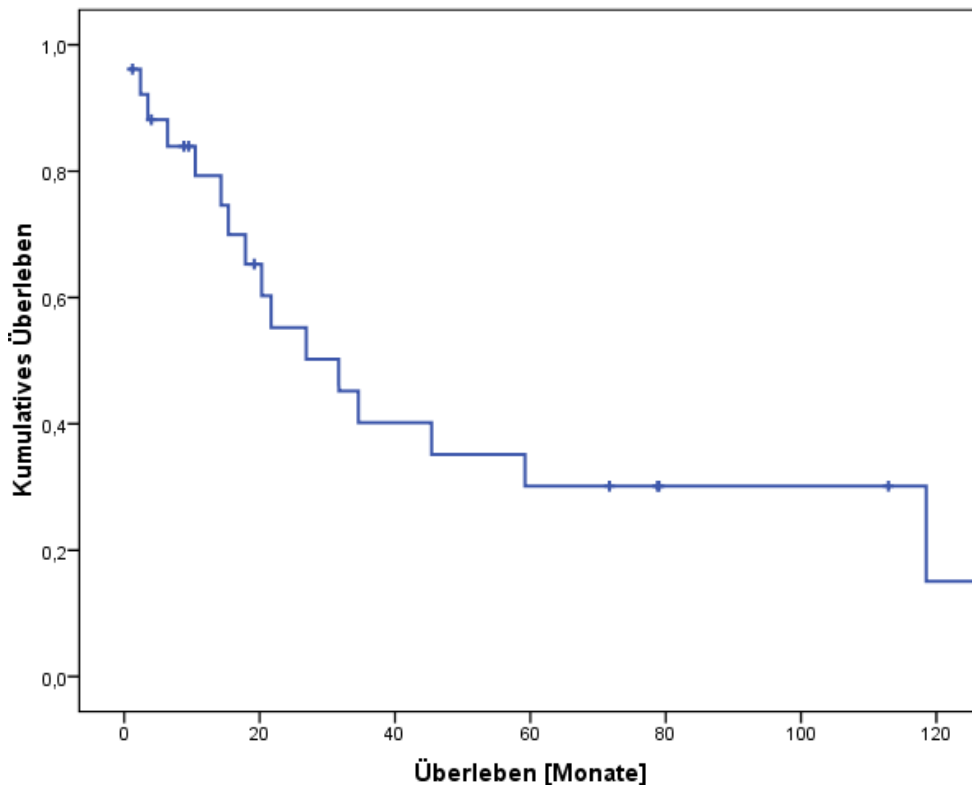
4.5. Überlebenszeitanalysen für am MUP Erkrankte unter Berücksichtigung verschiedener Subpopulationen

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode für die Gesamtheit aller MUP-Patienten und insbesondere die der betrachteten Subpopulationen beschrieben. Gegenübergestellt werden hier die Ergebnisse in Bezug auf das Geschlecht, das Alter, das Jahr der Diagnose, den Pigmentierungsstatus der Metastasen, der erfolgten Therapie und dem Erkrankungsstadium mit ggf. Auftreten einer Organmetastasierung. Dazu zählen Vergleiche der mittleren und medianen Gesamtüberlebenszeiten sowie der 5-Jahres-Überlebensraten mit der Prüfung auf signifikante Unterschiede mittels Log-rank-Test, dessen Ergebnis sich im dargestellten P-Wert widerspiegelt. Im Folgenden werden diese Parameter numerisch und grafisch als Kaplan-Meier-Plot dargestellt.

4.5.1. Überlebenszeitanalyse der Gesamtheit aller untersuchten MUP-Patienten

Zunächst soll das Gesamtüberleben aller untersuchten Patienten betrachtet werden. Im Zeitraum 1984-2005 verstarben 16 der 26 MUP-Patienten, wobei 13 Patienten nachweislich ihrem Tumorleiden erlagen, zwei an unbekannter Ursache verstarben und einer Suizid beging. Die Nachbeobachtungszeit (NBZ) für Verstorbene betrug maximal 118,8 Monate (Mo) minimal 0,7 Mo. Für die Nichtverstorbenen betrug die NBZ maximal 168,1 Mo und minimal 1,2 Mo. Die Gesamtheit aller MUP-Patienten konnte im Median 19,8 Monate (Mittelwert $37,8 \pm 43,1$ Mo) nachbeobachtet werden. Als relevante Events, die in die Berechnung der Überlebenszeiten eingingen, zählten alle Todesfälle, also auch die mit unbekannter Todesursache. Darunter auch der Suizid, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass dieser Tod mit der Erkrankung am MUP in Zusammenhang steht. Die Angabe von tumorspezifischem Überleben erfolgt daher nicht. Für alle Patienten ergibt sich somit eine mittlere Überlebenszeit (MiÜZ) von $58,5 \pm 13,6$ Mo (95% CI 31,8; 85,1) und eine mediane Überlebenszeit (MeÜZ) von $31,7 \pm 9,3$ Mo (95% CI 13,5; 49,9). Die 5-Jahres-Überlebensrate (5JÜR) beträgt 30,1% (Abb. 14).

Abb. 14: Gesamtüberleben aller MUP-Patienten



4.5.2. Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter

Der erhöhte Anteil von disseminiert erkrankten Männern gegenüber dem der Frauen, wie unter 4.2.2. beschrieben, könnte die Vermutung nahe legen, dass sich dieser in unterschiedlichen Überlebenszeiten widerspiegelt. Tatsächlich wiesen Männer eine MiÜZ von $60,0 \pm 18,9$ Mo (95% CI 23,0; 97,0) und eine MeÜZ von $31,7 \pm 14,3$ Mo (95% CI 3,6; 59,8) auf. Bei Frauen lag die MiÜZ bei $40,4 \pm 8,5$ Mo (95% CI 23,7; 57,1) und die MeÜZ bei $26,9 \pm 17,1$ Mo (95% CI 0,0; 60,4). Diese Werte zeigten mit einem $p=0,871$ jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied im Log-rank-Test. Entsprechend ergab sich eine 5JÜR von 34,9% für die Männer und 23,1% für die Frauen. Ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Männern ($n=14$) und Frauen ($n=12$) konnte somit trotz abweichendem Metastasierungsgrad durch vorliegende Daten nicht belegt werden (Abb. 15).

Des Weiteren wurde ein möglicher Einfluss des Erkrankungsalters auf das Überleben von MUP-Patienten untersucht. Dazu wurden die Überlebenszeiten von MUP-Patienten älter ($n=15$) oder jünger bzw. im 55. Lebensjahr (LJ) ($n=11$) miteinander verglichen. Erkrankte Patienten jünger als bzw. im 55. LJ wiesen eine MiÜZ von $49,9 \pm 16,1$ Mo (95% CI 18,4; 81,4) und eine MeÜZ von $21,7 \pm 2,9$ Mo (95% CI 16,0; 27,4) auf. Die 5JÜR lag bei 30,3%. Älter als 55-jährige zeigten eine MiÜZ von $66,2 \pm 20,3$ Mo (95% CI 26,3; 106,0) und eine

MeÜZ von $31,7 \pm 5,9$ Mo (95% CI 20,2; 43,2). Die 5JÜR betrug hier 29,5%. Ein signifikanter Unterschied besteht mit einem $p=0,672$ auch hier nicht (Abb. 16).

Abb. 15: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Geschlecht

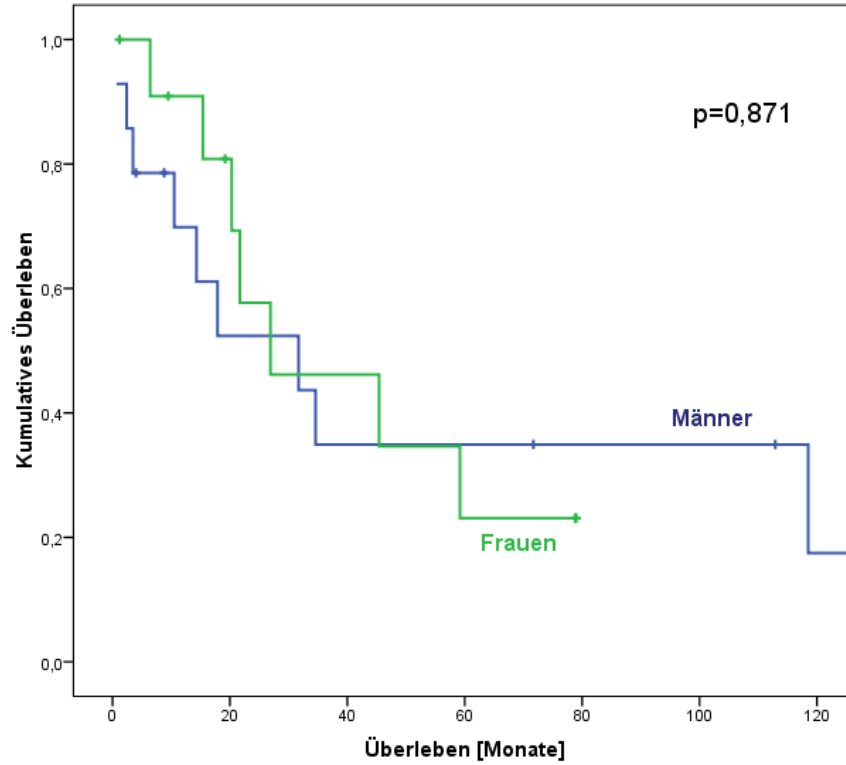
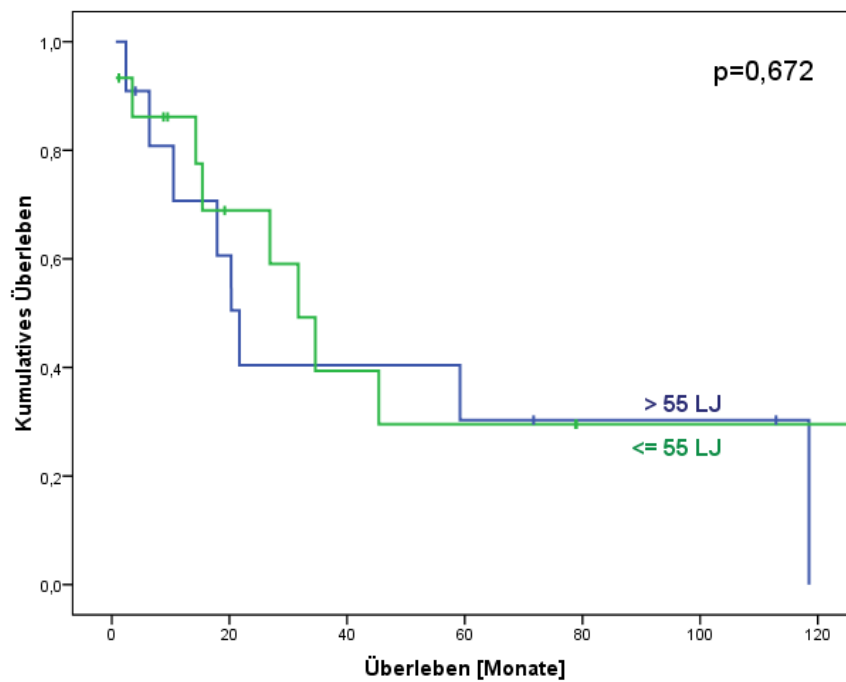


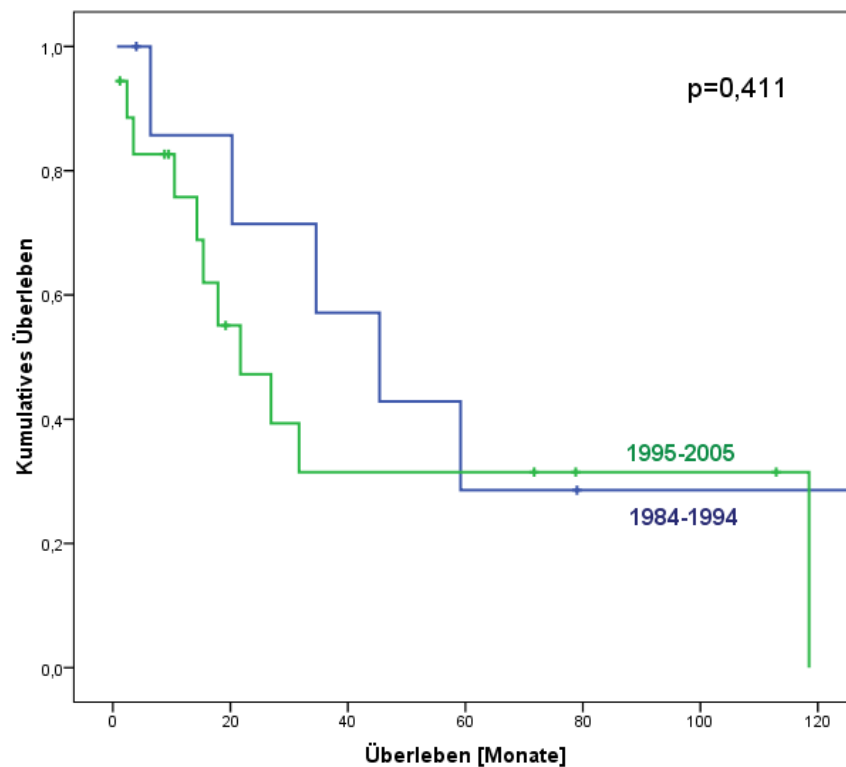
Abb. 16: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Alter



4.5.3. Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Diagnosezeitraum und Pigmentierungsstatus der Metastasen

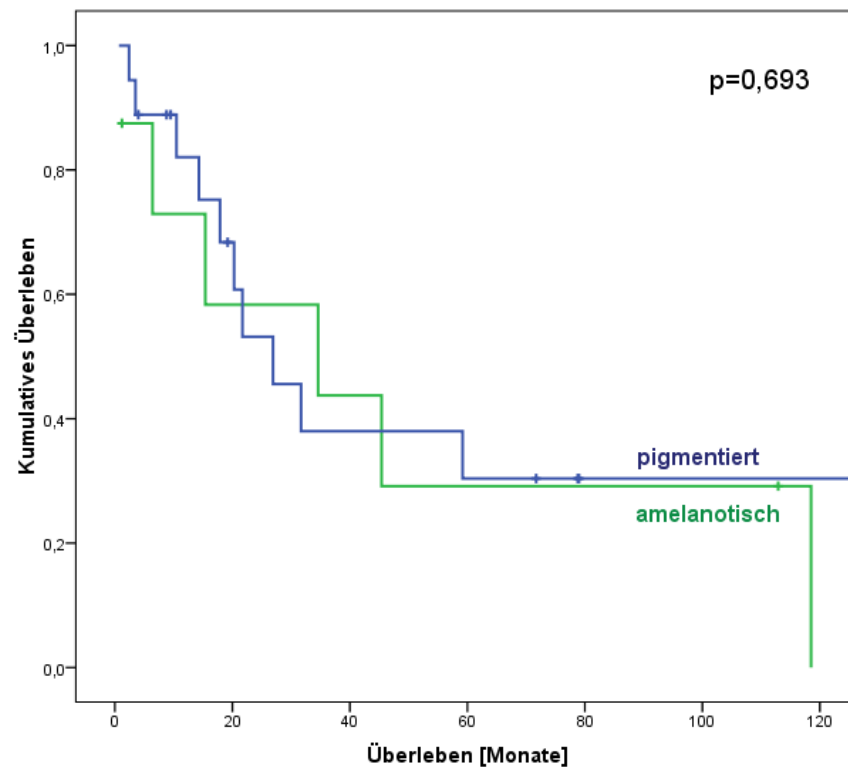
Von weiterem Interesse war, ob das Jahr der Diagnose einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Dies läge nahe, da eine Änderung des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens im untersuchten Zeitraum zu erwarten wäre. MUP-Patienten aus den Jahren 1984-1994 (n=8) wiesen eine MiÜZ von $71,7 \pm 23,8$ Mo (95% CI 25,2; 118,3) und eine MeÜZ von $45,4 \pm 14,1$ Mo (95% CI 17,7; 73,1) auf. Die 5JÜR lag bei 28,6%. Bei Patienten aus den Jahren 1995-2004 (n=18) betrug die MiÜZ $48,0 \pm 13,6$ Mo (95% CI 21,4;74,7), die MeÜZ $21,7 \pm 7,5$ Mo (95% CI 7,0; 36,4) und die 5JÜR 31,5%. Mit einem $p=0,41$ waren diese Unterschiede nicht signifikant. Der Diagnosezeitraum stellt somit keinen Einflussfaktor auf das Überleben im untersuchten Patientenkollektiv dar. (Abb. 17).

Abb. 17: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Diagnosezeitpunkt



Wie unter 4.2.1. beschrieben, wies ein hoher Anteil von mehr als 30% der MUP-Patienten in der histologischen Begutachtung amelanotischen Metastasen auf. Dies könnte auf eine vermehrte Entdifferenzierung mit einem daraus folgenden zügigeren Fortschreiten der Erkrankung hinweisen, die mit evtl. negativen Auswirkungen auf die Überlebenszeit einhergeht. MUP-Patienten mit histologisch gesicherter amelanotischer Metastasierung (n=8) wiesen eine MiÜZ von $49,5 \pm 19,2$ Mo (95% CI 11,8; 87,2), eine MeÜZ von $34,6 \pm 24,7$ Mo (95% CI 0,0; 83,1) und eine 5JÜR von 29,2% auf. Nichtamelanotische Patienten (n=18) zeigten dagegen eine MiÜZ von $66,5 \pm 18,4$ Mo (95% CI 30,5; 102,5), eine MeÜZ von $26,9 \pm 6,7$ Mo (95% CI 13,8; 40,0) und eine 5JÜR von 30,4%. Auch hier ließ sich kein signifikanter Unterschied der Überlebenszeiten nachweisen (Abb. 18).

Abb. 18: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Pigmentierungsstatus der Metastasen

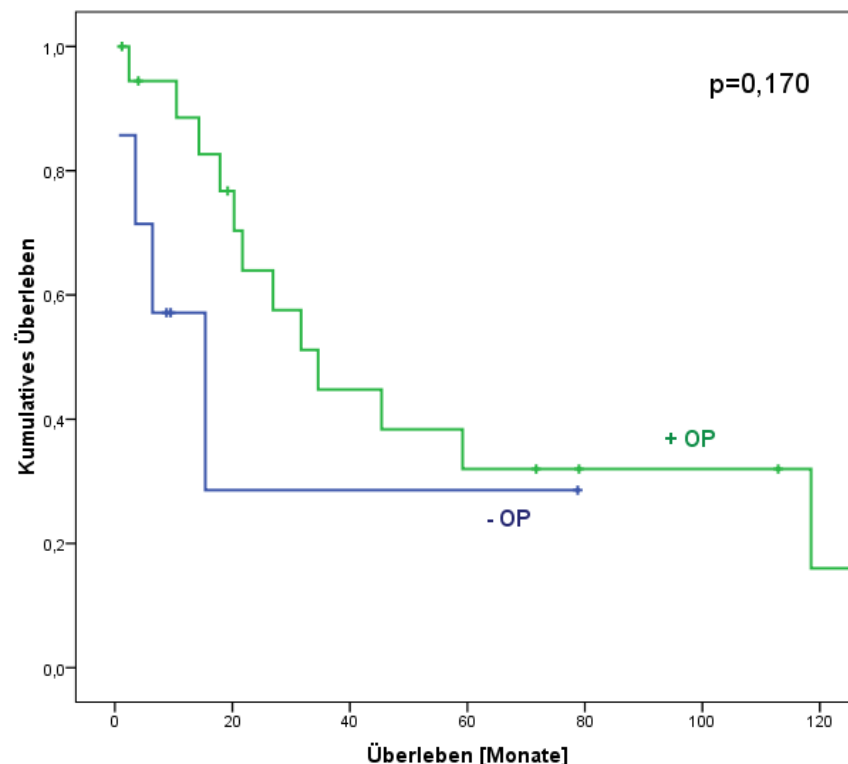


4.5.4. Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom therapeutischen Vorgehen

Weiterhin waren Untersuchungen zum Einfluss therapeutischer Maßnahmen auf die Gesamtüberlebenszeit von Interesse. Verglichen wurden zunächst die operierten und nicht operierten Patienten. Hervorzuheben ist, dass wie in 4.4. beschrieben, bei 13 der Operierten (68,4%) eine R0-Situation erreicht werden konnte. Somit wäre ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben aller operierten Patienten möglich gewesen. Für diese Patienten (n=19)

ergab sich eine MiÜZ von $63,8 \pm 15,1$ Mo (95% CI 34,3; 93,3), eine MeÜZ von $34,6 \pm 7,5$ Mo (95% CI 19,9; 49,3) und eine 5JÜR von 32,0%. Nur sieben Patienten erhielten keine operative Therapie. Für sie betrug die MiÜZ $28,4 \pm 15,2$ Mo (95% CI 0,0; 58,2), die MeÜZ $15,4 \pm 7,0$ Mo (95% CI 1,7; 29,1) und die 5JÜR 28,6%. Im Log-rank-Test stellte sich dieser Unterschied als nicht signifikant dar ($p=0,17$). Es wird hier lediglich ein Trend für besseres Überleben nach operativer Versorgung erkennbar. (Abb. 19).

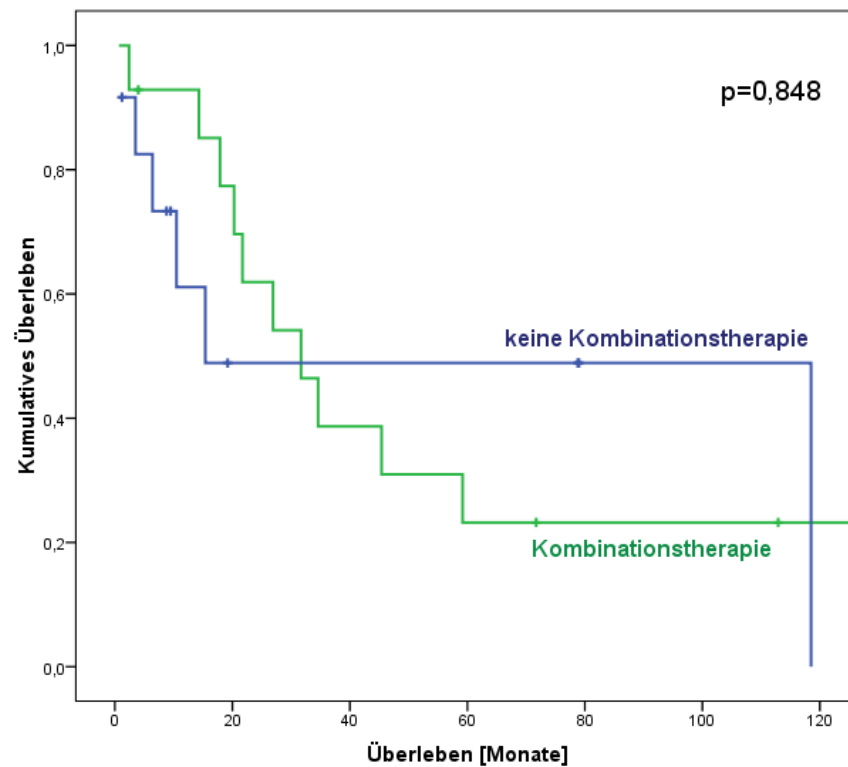
Abb. 19: Einfluss der operativen Therapie auf die Überlebenszeit von MUP-Patienten



Als Nächstes sollte die Frage geklärt werden, welchen Einfluss multimodale Therapiestrategien auf die Überlebenszeit von MUP-Patienten haben. Dazu wurden die Überlebenszeiten kombiniert behandelter Patienten, also deren Therapie eine Operation und Chemo-, ggf. kombiniert mit einer Immuntherapie, einschloss ($n=14$) mit denen, die keine oder nur eine dieser Therapien ($n=12$) erhielten, verglichen. Patienten nach operativer und Systemtherapie wiesen eine MiÜZ von $60,2 \pm 16,9$ Mo (95% CI 27,2; 93,3), eine MeÜZ von $31,7 \pm 7,7$ Mo (95% CI 16,6; 46,8) und eine 5JÜR von 23,2% auf. Patienten die keine oder nur eine Therapie erhielten, zeigten eine MiÜZ von $62,1 \pm 20,0$ Mo (95% CI 22,9; 101,3), eine MeÜZ von $15,4 \pm 29,4$ Mo (95% CI 0,0; 73,1) und eine 5JÜR von 48,9%. Die Durchführung einer Kombinationstherapie, also einer operativen Versorgung mit Chemo- und ggf. Immuntherapie, zeigte mit einem $p=0,848$ keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben zur Vergleichsgruppe (Abb. 20).

Auf eine weitere Diskriminierung zum Vergleich von Überlebenszeiten nach spezifischen therapeutischen Maßnahmen musste, wegen sich hieraus ergebenen zu kleinen Patientengruppen, verzichtet werden.

Abb. 20: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von der Durchführung einer Kombinationstherapie, bestehend aus Operation und Systemtherapie vs. keine Kombinationstherapie erhielten

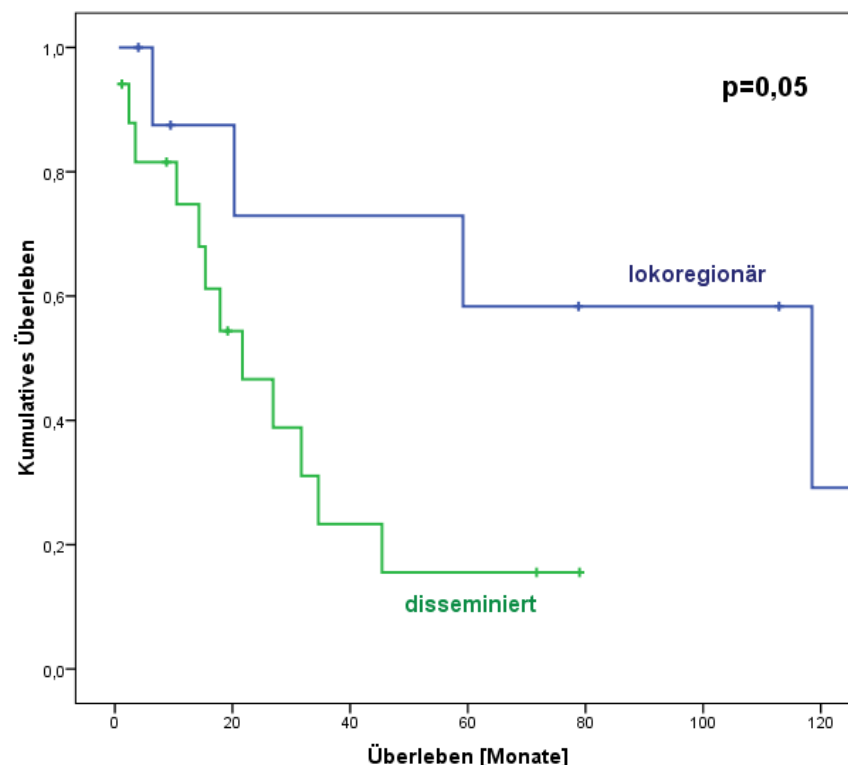


4.5.5. Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium

Wie unter 1.1.3. für das Melanom mit bekanntem Primärtumor und unter 1.3.3. für das Melanom ohne bekannten Primärtumor bereits dargestellt, zeigen die Überlebenszeiten eine Abhängigkeit vom jeweils vorliegenden Erkrankungsstadium. Mittels dieser Arbeit wurde geprüft, ob dieser Effekt im hier untersuchten Patientenkollektiv auch nachzuweisen ist.

Die Auswertung erfolgte zunächst nach dem Metastasierungsmuster. Verglichen wurden Patienten mit lokoregionärer (n=9) vs. disseminierter (n=17) Tumorerkrankung (Definition siehe hierzu 3.1.3.). Lokoregionär metastasierte Patienten wiesen eine MiÜZ von $96,0 \pm 23,8$ Mo (95%CI 49,3; 142,7), eine MeÜZ von $118,5 \pm 46,0$ Mo (95%CI 28,4; 208,6) und eine 5JÜR von 58,3% auf. Patienten im disseminierten Tumorstadium zeigten hingegen eine MiÜZ von $29,1 \pm 6,5$ Mo (95%CI 16,3; 41,9), eine MeÜZ von $21,7 \pm 6,8$ Mo (95%CI 8,4; 35,0) und eine 5JÜR von 15,5%. Hier bestand mit $p=0,050$ ein grenzwertig signifikanter Unterschied (Abb. 21).

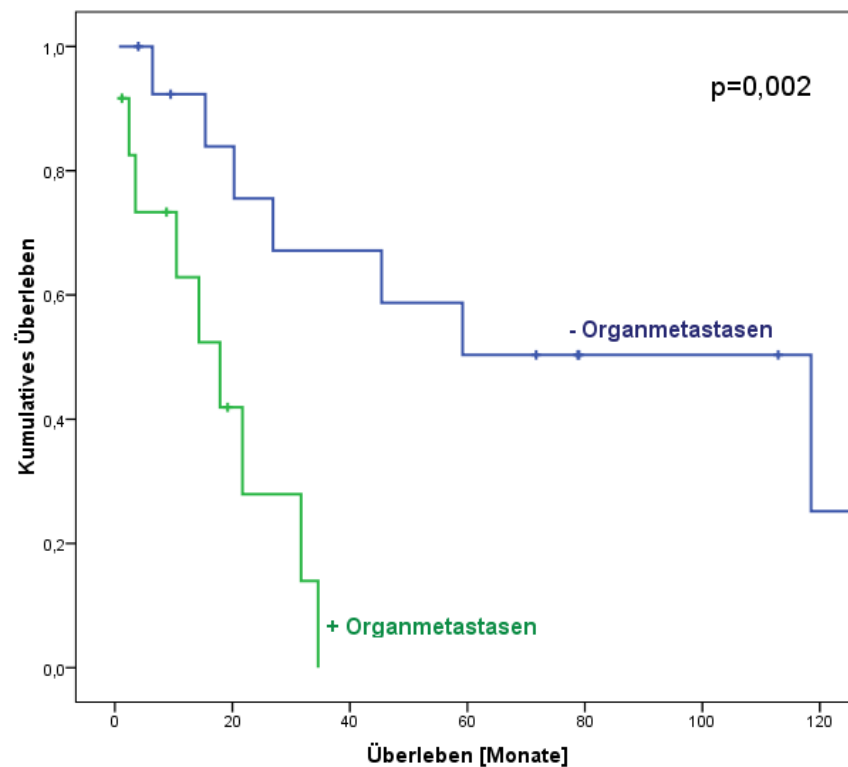
Abb. 21: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Metastasierungsmuster



Das Auftreten von Organmetastasen, ob viszeral oder intrazerebral, gilt unbestritten als ein prognostisch ungünstiger Marker beim Malignen Melanom. Als spezifisches Metastasierungsmuster wurde somit untersucht, ob Patienten mit Organmetastasen (n=12) ein schlechteres Überleben zeigen, als Patienten ohne Organmetastasierung (n=14).

Ohne Organmetastasen erreichten diese eine MiÜZ von $86,7 \pm 19,0$ Mo (95%CI 49,5; 123,9) und eine MeÜZ von $118,5 \pm 41,8$ Mo (95%CI 36,5; 200,5). Die 5JÜR lag bei 50,3%. Die Überlebenszeiten für Patienten mit Organmetastasierung betragen für die MiÜZ $17,4 \pm 3,9$ Mo (95%CI 9,6; 25,1) und die MeÜZ $17,9 \pm 5,5$ Mo (95%CI 7,1; 28,7). Kein Patient mit Organmetastasen überlebte fünf Jahre. Der Unterschied zwischen beiden Kollektiven stellte sich hoch signifikant dar ($p=0,002$) (Abb. 22).

Abb. 22: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von einer Organmetastasierung



4.6. Kostenanalyse

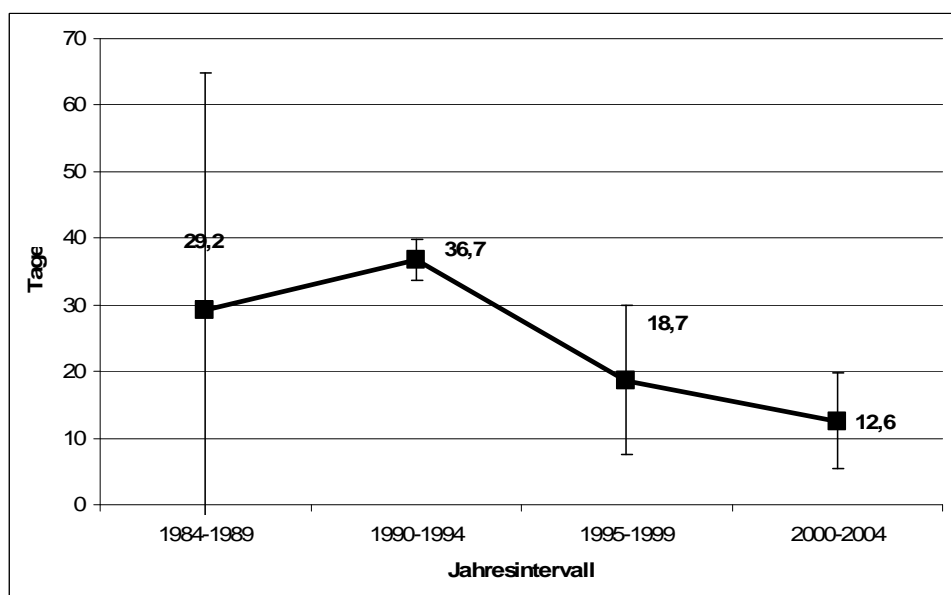
Zur Ermittlung der Gesamtkosten, die zur Diagnose eines MUP notwendig waren, wurden zum einen die Kosten für diagnostische Aufwendungen, inklusive apparativer und konsiliarischer Leistungen, zum anderen die Kosten der dazu notwendigen Krankenhausverweildauer einbezogen.

4.6.1. Krankenhausverweildauer

Ermittelt wurde die primäre Krankenhausverweildauer pro Patient, die zur Komplettierung der Diagnose eines MUP notwendig war. Dazu standen Daten von 25 MUP-Patienten zur Verfügung, die in die Berechnung gingen. Im betrachteten Gesamtzeitraum (1984-2004) waren insgesamt 543, für die Zeiträume 1984-1994 256 und 1995-2004 287 Krankenhaustage zur primären Diagnostik der MUP-Patienten notwendig.

In der Gesamtheit des betrachteten Zeitraums betrug die mittlere stationäre Verweildauer (MiSV) für die primäre Diagnostik $21,7 \pm 18,8$ Tage (d) (Median=17 d). Unterteilt nach dem Zeitpunkt der Diagnose ergaben sich für die Jahre 1984-1989 MiSV von $29,2 \pm 35,7$ d (M=6 d), für 1990-1994 von $36,7 \pm 3,1$ d (M=36 d), für 1995-1999 von $18,7 \pm 11,2$ d (M=18 d) und für 2000-2004 von $12,6 \pm 7,2$ d (M=16 d). Zusammenfassend für die ersten beiden Zeiträume (1984-1994) eine MiSV von $32,0 \pm 27,3$ d (M=35 d) und die letzten beiden Zeiträume (1995-2004) eine MiSV von $16,9 \pm 10,3$ d (M=16 d). Eine grafische Darstellung der Entwicklung der primären mittleren Krankenhausverweildauer über die betrachteten Zeiträume zeigt Abb. 23.

Abb. 23: Entwicklung der primären stationären Verweildauer



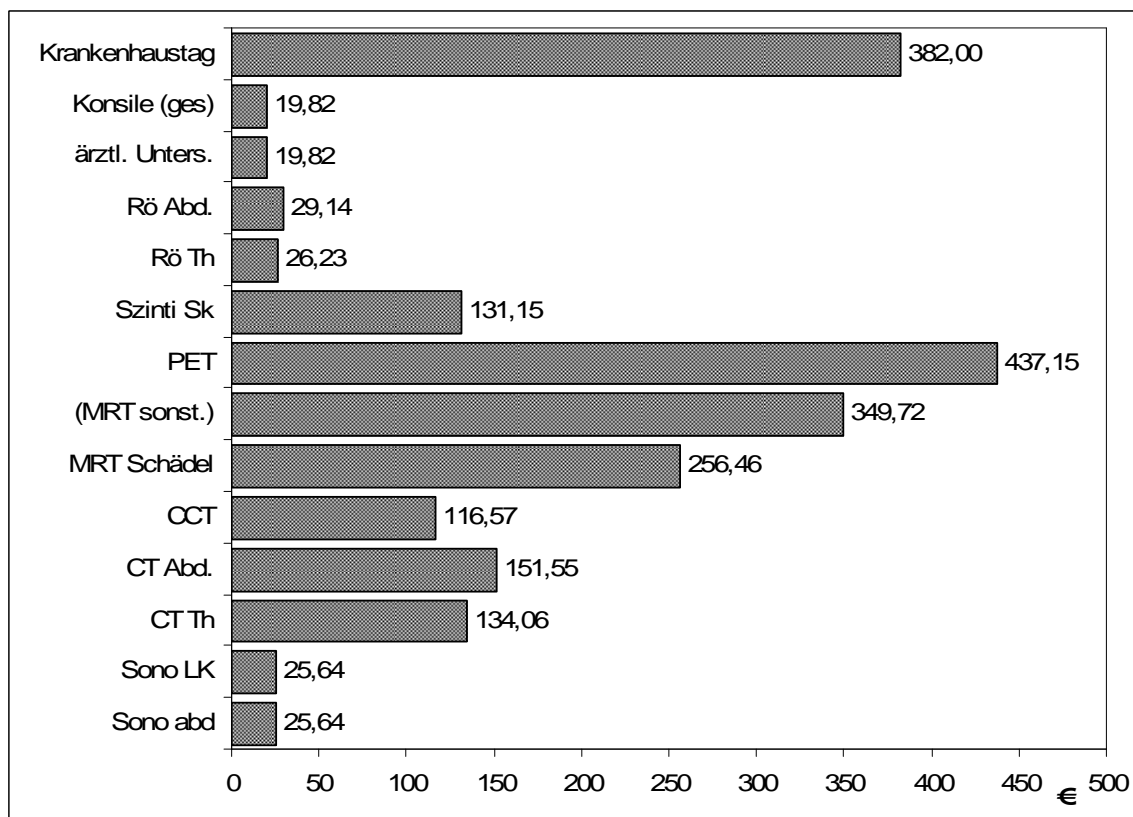
4.6.2. Konsiliarische und apparative Untersuchungskosten

Zur Berechnung der Untersuchungskosten wurden neben der Anzahl der durchgeführten konsiliarischen und der apparativen Untersuchungen, auch die entsprechenden durch die GOÄ festgesetzten Kostensätze, herangezogen. Um Vergleichbarkeit zwischen den betrachteten Zeiträumen zu gewährleisten, wurden die Kostensätze der aktuellen GOÄ verwendet (siehe 3.2.3.). Daten dazu lagen von insgesamt 24 MUP-Patienten vor. Insgesamt wurden 24 dermatologische und 63 konsiliarische Untersuchungen durchgeführt, die ophthalmologische, HNO-ärztliche, internistische, urologische und gynäkologische fachärztliche Konsultationen umfassten. In die Berechnung für die apparative Diagnostik, jeweils betrachtet für die Zeiträume 1984-1994 bzw. 1995-2004, gingen die Sonografie des Abdomens, der Lymphknoten, die Computertomografie (CT) vom Thorax, vom Abdomen, vom Schädel, die MRT vom Schädel, von sonstiger Lokalisation, die Positronenemissionstomografie, die Szintigrafie des Skeletts, das Röntgen von Thorax und des Abdomens, ein. Einen Überblick über die Anzahl durchgeführter Untersuchungen zur Primärdiagnostik mit den jeweiligen Kostensätzen für konsiliarische und apparative diagnostische Maßnahmen veranschaulichen Tabelle 3 und Abbildung 24.

Tab. 3: Anzahl konsiliarischer und apparativer Untersuchungen in den betrachteten Zeiträumen 1984-1994 bzw. 1995-2004

Untersuchungen	Anzahl 1984-1994	Anzahl 1995-2004
<i>dermatologisch</i>	7	17
<i>konsiliarisch (gesamt)</i>	9	54
<i>davon:</i>		
- ophthalmologisch	3	14
- HNO-ärztlich	3	13
- internistisch	0	15
- urologisch	1	8
- gynäkologisch	2	4
<i>apparativ:</i>		
- Sonografie des Abdomens	4	10
- Sonografie Lymphknoten	4	9
- CT-Thorax	3	11
- CT-Abdomen	4	13
- CT-Schädel	1	15
- MRT-Schädel	0	2
- MRT sonstige	0	2
- PET	0	2
- Skelettszintigrafie	0	14
- Röntgen-Thorax	11	7
- Röntgen-Abdomen	2	0

Abb. 24: Kosten pro diagnostischer Maßnahme (GOÄ) in Euro



4.6.3. Gesamtkostenberechnung

Für 24 von 26 Patienten gelang retrospektiv eine komplette Datenerhebung, die die Krankenhausverweildauer und die Anzahl und Art der diagnostischen Maßnahmen beinhaltet. Diese gingen in die Kostenanalyse ein.

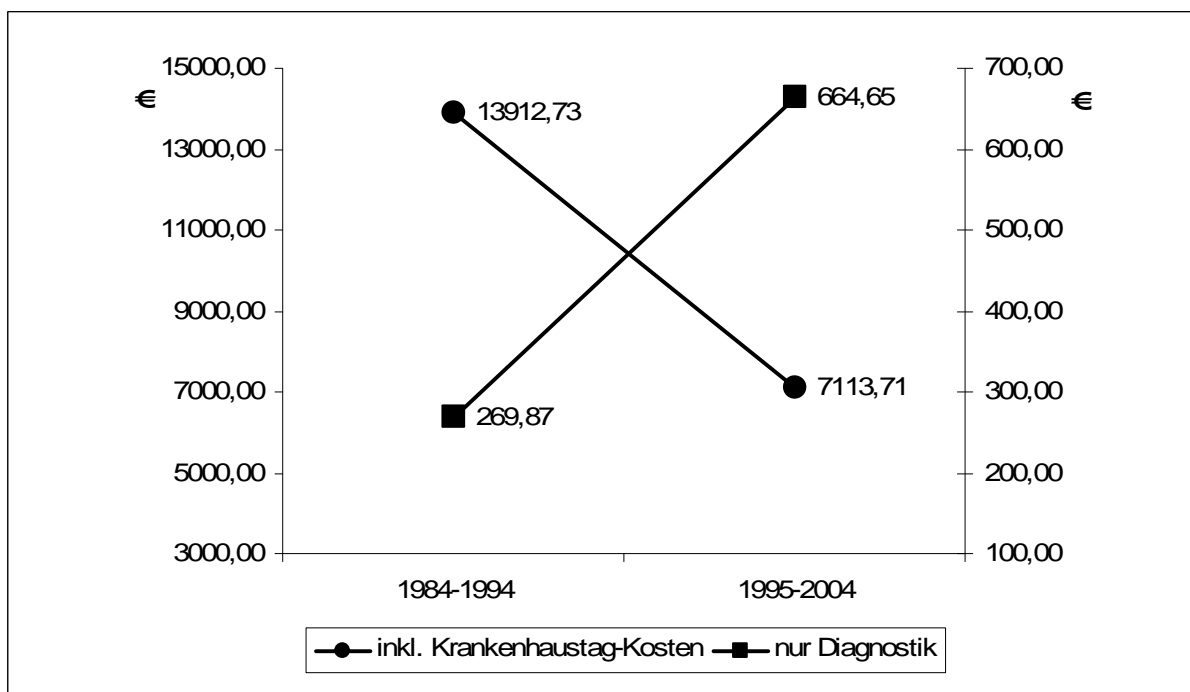
Im betrachteten Gesamtzeitraum 1984-2004 waren insgesamt 537 bzw. für 1984-1994 je 250 und 1995-2004 je 287 Krankenhaustage zur primären Diagnostik der MUP-Patienten notwendig. Bei einem Krankenhaustagesatz von 382,00 € betrug die Gesamtsumme für die stationäre Versorgung aller MUP-Patienten 205.134,00 €. Pro MUP-Patient mussten also 8547,25 € an Krankenhaustageskosten aufgebracht werden. Für die unter 4.6.2. genannten konsiliarischen und apparativen Untersuchungen betrugen die Gesamtausgaben 13.188,11€, was einem Betrag von 549,50 € pro MUP-Patient entspricht. Somit belaufen sich die Gesamtkosten (Krankenhaustageskosten und Kosten für Diagnostik) auf eine Summe von 218.322,11 €, was pro MUP-Patient 9096,75 € ausmacht.

Vergleicht man die Zeiträume 1984-1994 und 1995-2004 miteinander, ergeben sich für die Jahre 1984-1994 Gesamtkosten von 97.389,08 €, was 13.912,73 € pro MUP-Patient entspricht. Darin enthalten sind 13.642,86 € Krankenhaustageskosten und 269,87 € Kosten für diagnostische Maßnahmen. Im Zeitraum 1995-2004 lagen die Gesamtkosten bei

120.933,03 €, was 7113,71 € pro Patient entspricht. Diese setzen sich aus 6449,06 € für Krankenhaustageskosten und 664,65 € für Kosten für diagnostische Maßnahmen zusammen. Somit sanken in den betrachteten Zeiträumen, aufgrund der geringeren Krankenhausverweildauer, die Gesamtkosten pro Patient um 6799,02€ also 48,9%. Die Kosten für die Diagnostik pro Patient stiegen jedoch im gleichen Zeitraum um 394,78€, was 136,8% entspricht (Abb. 25).

Im gesamten Zeitraum betrug der prozentuale Anteil der Aufwendungen für die Diagnostik an den Gesamtkosten, exklusiv der Therapiekosten, 6,0%, im Zeitraum 1984-1994 jedoch nur 1,9%, hingegen im Zeitraum 1995-2004 9,3%.

Abb. 25: Entwicklung der Gesamtkosten pro Patient und für Diagnostik in Euro



5. Diskussion

5.1. Das MUP- eine seltene Entität

Das Maligne Melanom ohne Primärtumor ist mit einem Anteil von 1,04% am Gesamtkollektiv der Melanompatienten der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg ein seltener Tumor. Der Anteil wird in der internationalen Literatur mit 2,2-8,1% angegeben [21,81]. Die vorliegende Arbeit und andere überwiegend retrospektive Analysen mit relativ kleinen Patientenkollektiven lassen eine umfassende Betrachtung des „Phänomens“ MUP mit belastbaren wissenschaftlich-statistischen Aussagen zu Ätiologie, Epidemiologie, Prognosefaktoren, diagnostischem und therapeutischem Management nur bedingt zu. Mit dieser Arbeit, die 26 MUP-Fälle aus einem Kollektiv von im Magdeburger Melanomregister im betrachteten Zeitraum registrierten Melanompatienten (n=2480) einschloss, werden diese Charakteristika untersucht. Die Ergebnisse werden zu den wenigen hierzu veröffentlichten Studien, ca. 30 seit 1952, in Bezug gesetzt und bewertet. Problematisch stellt sich jedoch die Vergleichbarkeit der verschiedenen Kollektive dar. Teils wurden unterschiedlich definierte Krankheitsstadien betrachtet, da das bestehende Staging-System des AJCC von 2002 für das MUP nur eingeschränkt anwendbar ist [7,10,16,21,39,84]. Ergänzend wird das MUP als seltene Subgruppe des CUP-Syndroms betrachtet, gerade in Hinblick auf diagnostische Besonderheiten und seine relativ günstige Prognose im Vergleich zu CUP-Erkrankten (siehe 5.6.).

5.2. Ätiologie des MUP

Die Ätiologie des MUP ist weiter unklar. Anbari et al. formulierten dazu vier Hypothesen [4]. Dazu zählen:

1. ein zuvor unbemerktes, spontan regressives,
2. ein zuvor exzidiertes, oder anderweitig zerstörtes, falsch histologisch benigne bewertetes,
3. ein gleichzeitig bestehendes nicht diagnostiziertes Malignes Melanom bzw.
4. eine de-novo bösartige Transformation versprengter oder sessiler Melanozyten.

Durch die Festlegung auf die Kriterien von Das Gupta zur Definition des MUP, wie unter 1.3.1. beschrieben, wurden aus unserem Kollektiv Patienten, für die ätiologisch die Punkte 1 und 2 zuträfen, ausgeschlossen.

Die von einigen Autoren aus Einzelfallbeschreibungen resultierenden Thesen zur Einordnung des MUP als Primärtumoren des Gastrointestinaltrakts, der Subkutis durch Verschleppung von Melanoblasten aus der Neuralleiste, oder die Tumorentstehung aus dem APUD-Zellsystem, bleiben unklar [3,16,84,90]. Bei nur 7,7% (n=2) der MUP-Patienten

unseres Kollektivs gelang der Nachweis von Metastasen im Gastrointestinaltrakt, keiner wies ausschließlich nur diese auf. Jedoch konnten in ca. 1/3 (n=9) der Fälle subkutane Metastasen, dabei nur in 2 Fällen ausschließlich, nachgewiesen werden. Dies könnte in einem Teil der Fälle die These einer Primärtumorentstehung im Subkutangewebe unterstützen.

5.3. Epidemiologische Aspekte des MUP

Der im Vergleich relativ geringe Anteil von 1,04% an MUP-Patienten an der Gesamtheit der Patienten mit Malignem Melanom in dieser Studie kann durch mehrere Ursachen bedingt sein. Die Behandlung von MUP-Patienten durch nichtdermatologische Fachrichtungen und der daraus nicht vollständigen registralen Erfassung könnte hier eine Erklärung liefern. Des Weiteren ist bekannt, dass nach Installation von Tumorregistern eine gewisse Zeit notwendig ist, bis eine umfassende Dokumentation erfolgt.

Im Einklang mit bisher zum Thema publizierten Arbeiten liegt mit 53,8% Männern vs. 46,2% Frauen überwiegend eine ausgeglichene, bis hin zu männlichen Patienten verschobene, Geschlechtsverteilung vor [4,21,26,63,106]. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag vergleichbar zu anderen Studien bei $58,0 \pm 17,1$ Jahren (Median 62,5). Ein Erkrankungsgipfel in der fünften bis sechsten Lebensdekade wurde in diversen Studien ebenfalls beschrieben [21,63,75,106]. Ein höherer Anteil von Männern im disseminierten Tumorstadium (58,8%) und deren geringeres Alter im Vergleich zu Frauen in diesem Stadium (56,4 vs. 67,1LJ) ist ebenfalls zu vorangegangenen Studien übereinstimmend [75,106]. Die Beobachtung eines Anstiegs vom Anteil der disseminiert Erkrankten über die betrachteten Zeiträume von 20% auf 100%, wie in 4.2.2. dargestellt, wurde bisher weder beschrieben noch untersucht. Ob andere MUP-Kollektive ebenfalls solch einen Effekt aufzeigen und welche Ursachen dieser hat, sollte Gegenstand künftiger Studien sein.

5.4. Klinische Charakteristika des MUP

Die Bedeutung des Hautbräunungstyps, als bekanntem Risikofaktor für die Melanomentstehung, ist bei MUP-Patienten nicht klar und wurde bisher nur in einer Studie untersucht. Laveau et al. beschrieben eine Verschiebung zu dunkleren Hauttypen bei MUP-Patienten in einem Vergleich zwischen MKP- und MUP-Patienten [75]. In unserem Kollektiv bestand zu jeweils 41% der Typ I und II sowie in 18% der Typ III. Ein Unterschied zwischen lokal und disseminiert Erkrankten konnte bei zu geringer Anzahl von Patienten statistisch

nicht nachgewiesen werden. Eine genetische Disposition für die Entstehung von Malignen Melanomen wird diskutiert [45]. In unserem Kollektiv wies kein Patient eine positive dermatoonkologische Familienanamnese auf, was ähnliche Ergebnisse von Anbari et al. und Laveau et al. zum MUP stützen [4,75]. Dieser Faktor erscheint somit vernachlässigbar und lässt eine genetische Disposition für das MUP unwahrscheinlicher erscheinen.

Die aktuelle Einführung von flächendeckenden Hautkrebsscreeningprogrammen unterstreicht den hohen soziopolitischen Stellenwert der Sekundärprävention zur Erkennung maligner Hauttumore. Bei fehlendem kutanem Primärtumor stellt sich die Detektion von MUP-Fällen jedoch schwieriger dar und steht bei deren Seltenheit sicher nicht im Vordergrund. Deshalb kann die genauere Betrachtung erster Symptome Hinweise zur verbesserten Früherkennung auch von MUP-Patienten geben. Im untersuchten Patientengut bemerkte mit 60% ein hoher Anteil die Tumorerkrankung selbst. Deutlich mehr Frauen als Männer (60% vs. 40%) bemerkten erste Symptome und stellten sich darauf einem Arzt vor. Für das Maligne Melanom konnten Studien von Epstein et al. und Koh et al. ähnliche Phänomene beschreiben [35,71]. Welche Symptome zur Arztkonsultation führten, wurde bisher für das MUP nicht untersucht. Dazu zählte als häufigstes Erstsymptom beim MUP mit 44% das Auftreten von Lymphknotenschwellungen, gefolgt von Schmerzen bei 20% der Patienten. Dies könnte die hohe Anzahl von Primärversorgungen durch einen Chirurgen bei 48% der Fälle erklären. Eine Möglichkeit zur Optimierung der Früherkennung wäre das Hautkrebsscreening um die Erhebung des Lymphknotenstatus, wie in der allgemeinen Krebsvorsorgeuntersuchung üblich, zu ergänzen.

Auffällig, bisher nicht näher untersucht und in seiner Bedeutung unklar, war der hohe Anteil von amelanotischen Melanommetastasen in der histologischen Untersuchung. Dieser lag in unserem Kollektiv bei 30,8%. Dies könnte zum einen einer fortgeschrittenen Entdifferenzierung bei länger bestehender Tumorerkrankung geschuldet sein oder als Konsequenz aus regressiven Primärtumoren gewertet werden. Andererseits kann der auffällige Pigmentierungsstatus eine pathogenetische Spezifität des MUP darstellen. Dazu sind zukünftig weitere Untersuchungen notwendig.

Ausdrücklich wurden Metastasierungsmuster beim MUP, auch hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede betrachtet und mit Primärtumorlokalisationen des MKP verglichen. In der Gesamtheit präsentierten 34,6% ein lokoregionäres und 65,4% ein disseminiertes Erkrankungsstadium. Hinsichtlich der Metastasenverteilung ergaben sich deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede. Hier zeigten Männer mit Lymphknotenbeteiligung (57,1%) in 50,0% axilläre, Frauen (66,7%) in 50,0% inguinale Lymphknotenmetastasen. Die Beteiligung der axillären Lymphknoten stellte hier, wie schon in anderen Studien beschrieben, die häufigste Lokalisation mit 37,5% dar, dicht gefolgt von inguinalen mit 25,0% [4,26]. Subkutane Metastasen waren bei Männern alle am Stamm, bei

Frauen ohne Bevorzugung einer Körperregion lokalisiert. Sie traten allerdings bei Frauen sehr viel häufiger auf (21,4% vs. 50,0%). Die unterschiedliche Verteilung von subkutanen Metastasen ist vergleichbar der schon zuvor bei MUP-Patienten beschriebenen Metastasenverteilung und entspricht damit auffällig einer bei MKP-Patienten beschriebenen Primärtumorlokalisation [8,106]. Umgekehrt konnten Organmetastasen bei 64,3% der Männer aber nur bei 25,0% der Frauen detektiert werden. Fünf von sechs aller ZNS-Metastasen waren bei Männern nachweisbar. Frauen zeigten keine Bevorzugung eines Organsystems. Diesbezüglich konnten Katz et al. und Schlagenhauff et al. ebenfalls einen hohen Grad an ZNS-Metastasierungen (40-50% aller Organmetastasen) in ihren untersuchten MUP-Kollektiven nachweisen [63,106] (siehe auch Tabelle 4).

Tab. 4: Geschlechtsspezifische Verteilung von subkutanen, lymphogenen und Fernmetastasen in absoluten Zahlen

Region	Männer (n=14)	Frauen (n=12)
<u>subkutan (n=9)</u>	3	6
Kopf / Hals	0	2
Stamm	3	2
obere Extremität	0	2
untere Extremität	0	0
<u>Lymphknoten (n=16)</u>	8	8
zervikal	1	2
axillär	4	2
inguinal	0	4
mehrere	3	0
<u>Organe (n=12)</u>	9	3
ZNS	5	1
Skelett	2	1
Lunge	1	1
GIT	2	0

5.5. Diagnostisches Vorgehen

Das MUP verlangt ein differenziertes diagnostisches Regime. Im Vordergrund steht hier die Ausbreitungsdiagnostik, da aufgrund prognostischer Differenzen eine genaue Zuordnung zum lokoregionären bzw. disseminierten Erkrankungsstadium anzustreben ist. Dazu steht eine Vielzahl apparativer und klinischer diagnostischer Maßnahmen zur Verfügung.

Ziel dieser Arbeit war es zu zeigen, welche diagnostischen Maßnahmen zum Metastasennachweis sinnvoll und welche entbehrlich sind. Es konnte gezeigt werden, dass z.B. in keinem Fall mittels ophthalmologischer und urologischer Untersuchung Metastasen nachgewiesen werden konnten. Daraus kann aber nicht grundsätzlich geschlossen werden, dass diese Untersuchungen überflüssig sind. Patienten wären bei positivem Befund, also vorliegendem Primum, aus dieser Studie ausgeschlossen worden. Klinische Untersuchungen von Schleimhautregionen fokussieren vorwiegend auf die Primumsuche und weniger auf die Ausbreitungsdiagnostik. Im untersuchten Kollektiv gelangen jedoch auch Metastasennachweise mittels gynäkologischer Konsultation in 1/3 und durch HNO-ärztliche Untersuchungen in 1/5 der Fälle, was den Stellenwert dieser Untersuchungen auch in der Ausbreitungsdiagnostik untermauert.

Einen hohen Stellenwert haben bildgebende Methoden, wobei neuere Techniken (PET, MRT, PET-CT) hier aufgrund der weiten zeitlichen Streuung unserer Patienten deutlich unterrepräsentiert waren. Der höchste Anteil positiver Befunde (84,6%) konnte für die Sonografie der Lymphknoten nachgewiesen werden, was deren Stellenwert unterstreicht. Des Weiteren gelangen mittels computertomografischen Untersuchungen und Skelettszintigrafie in etwa 1/3 der Fälle Metastasennachweise. Die vorliegenden Daten unterstreichen die Notwendigkeit einer effektiven Diagnostik.

Das kleine Patientenkollektiv und die großen technischen Veränderungen der apparativdiagnostischen Maßnahmen im betrachteten Zeitraum, können für sich keine umfassende Empfehlung zur Diagnostik des MUP ergeben. Zusätzlich war die Bewertung diagnostischer Maßnahmen zur Primumsuche bzw. die Ausbreitungsdiagnostik bisher Gegenstand nur weniger klinischer Studien zum MUP [95,106]. Hinsichtlich der Diagnostik beim CUP-Syndrom liegen aktuellere Studien mit größeren Patientenkollektiven vor, die ein differenzierteres Bild der Wertigkeiten verschiedener diagnostischer Maßnahmen aufzeigen [2,61,101].

Ein Basisdiagnostikprogramm, das ein CT des Thorax, des Abdomens (alternativ Sonografie), ein MRT des Schädels und die Sonografie der Lymphknoten einschließt, mit symptom-spezifischen bzw. stadienspezifischen ergänzenden Untersuchungen, die die ophthalmologische, HNO-ärztliche, gynäkologische und intestinal endoskopische Untersuchung beinhaltet, wie es auch Schlagenhauff et al. für das MUP empfehlen,

kombiniert in Deckung mit hier vorliegenden Ergebnissen effektive Methoden der Diagnostik [106]. Eine Übersicht dazu zeigt Tabelle 5. Die Positronenemissionstomografie und deren Hybridtechnologien (PET-CT) könnten aber zukünftig auch beim MUP einen höheren Stellenwert einnehmen, wie positive Ergebnisse zur Diagnostik beim CUP-Syndrom und MUP zeigen konnten [30,95,105,108]. Jedoch handelt es sich hier noch um sehr kostenintensive und nicht überall verfügbare Untersuchungen [42].

Tab. 5: Primärdiagnostikprogramm beim MUP (modifiziert nach Schlagenhauff et al. und Oberholzer et al.)

Untersuchung	Basisdiagnostik	spezielle Fälle	bei Symptomen
CT-Thorax-Abdomen	X		
MRT-Schädel	X		
Lymphknotenultraschall	X		
S-100-Bestimmung	X		
ophthalmologisch		X ^a	
HNO		X ^b	
Rektoskopie		X ^c	
gynäkologisch		X ^c	
Gastro-/ Koloskopie			X
Skelettszintigrafie			X
a: bei viszeralen Metastasen, insbesondere Lebermetastasen			
b: bei Metastasen in der Kopf- und Halsregion			
c: bei inguinalen Lymphknotenmetastasen			

5.6. Prognosefaktoren

Einen hohen Stellenwert in dieser retrospektiven Betrachtung zum MUP nehmen die Überlebenszeitanalysen und daraus resultierende Prognosefaktoren sowie der Vergleich gewonnener Ergebnisse zu bisher publizierten Studien zum Thema ein. Betrachtet man die Fünf-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtheit unseres MUP-Patientenkollektivs liegt diese bei 30,1% (MiÜZ: 58,5 Mo; MeÜZ: 31,7 J). Diese Ergebnisse stehen, trotz unserer nur kleinen Patientengruppe, im Kontext zu bisher veröffentlichten Studien [4,21,26,63,76,77] (Tabelle 6).

Tab. 6: Übersicht zu Überlebenszeitanalysen bisher veröffentlichter Studien zum MUP

Studie	MUP-Pat.	MUP-Stadium	5-JÜLR [%]
Chang AE et al. (Cancer 1998)	1893	gesamt lokal disseminiert	29,1 46,3 15,8
Lee CC et al. (J Clin Oncol 2008)	262	LK- Metastasen	55
Lee CC et al. (J Clin Oncol. 2009)	392	M1	18
Cormier JN et al. (Cancer 2006)	71	LK- Metastasen	55
Katz AK et al. (Melanoma Research 2005)	65	LK- Metastasen andere Metastasen	38,7 13,9
Anbari KK et al. (Cancer 1997)	40	gesamt sc-Metastasen LK-Metastasen Organmetastasen	55 (4-JÜLR) 100 (4-JÜLR) 62 (4-JÜLR) 1,1J (MeÜLZ)
Eigene Daten (2008)	26	gesamt lokal disseminiert sc- u./o.LK-Metastasen Organmetastasen	30,1 58,3 15,5 50,3 (2-JÜLR: 75,7) 0,0 (2-JÜLR: 27,9)

Die Ergebnisse der vorliegenden Überlebenszeitanalyse für die Gesamtheit der MUP-Patienten bestätigen die Annahme, dass es sich auch beim MUP um eine der prognostisch günstigen Subgruppen (siehe hierzu 1.2.3.) im Rahmen eines CUP-Syndroms handelt.

Hess et al. konnten für CUP-Syndrom-Patienten eine MeÜZ von nur 11 Wochen und eine 5-JÜR von 11% nachweisen [54]. Culine et al. beschrieben für prognostisch günstige Subgruppen von CUP-Syndrom-Patienten, mit lokal begrenzter Erkrankung, eine MiÜZ von 20 Monaten und eine 5-JÜR von ca. 30-35% [28].

Deutlich ($p=0,050$) kann herausgestellt werden, dass MUP-Patienten mit lokoregionärer Metastasierung einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten in disseminierter Erkrankungssituation haben. Eine signifikant ($p=0,002$) kürzere Überlebenszeit zeigen MUP-Patienten mit, gegenüber denen ohne Organmetastasierung. Dies verdeutlicht den hohen prognostischen Wert des Auftretens einer Fernmetastasierung und die Bedeutung der Ausbreitungsdiagnostik beim MUP.

Die Einordnung von lokoregionär bzw. nicht fernmetastasierten MUP-Patienten in das bestehende Klassifikationssystem für Maligne Melanome der AJCC von 2002 in die Stadien IIIB bis IV birgt aktuell noch die Gefahr eines Up-Stagings, da es der zu erwartenden Prognose oft nicht entspricht. Balch et al. wiesen für MKP-Patienten der Stadien IIIB, IIIC und IV 5-Jahres-Überlebensraten von 46,3 - 59%, 24 - 29% und 6,7 - 18,8% nach [7,10]. Eingeordnet nach den 5-Jahres-Überlebensraten aus der vorliegenden Studie für lokoregionär bzw. keine Fernmetastasierung aufweisende MUP-Patienten (58,3% bzw. 50,3%) erfolgt die Einstufung am ehesten in das AJCC-Stadium IIIB. Studien, die die Überlebenszeiten von MUP- und MKP-Patienten verglichen, konnten entweder ein gleich gutes (Chang et al.) oder sogar ein signifikant besseres Überleben für MUP-Patienten gleicher Stadien nachweisen [4,21,26,76,77,106]. Ob dieser Überlebensvorteil für MUP-Patienten auf einer vermehrten Immunantwort resultiert oder ob es sich beim MUP um einen primären malignen Prozess, resultierend aus sessilen Melanozyten im Lymphknoten handelt, also ein nur lokales primäres Erkrankungsstadium darstellt, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen und bleibt weiter offen.

Weitere Subgruppen von MUP-Patienten wurden gebildet und deren Überlebenszeiten verglichen, um evtl. Einflussfaktoren zu detektieren. Der Stellenwert der chirurgischen Therapie zugänglicher solitärer Metastasen, v.a. in höheren Erkrankungsstadien des Malignen Melanoms (Stad. III und IV des MKP), ist im Allgemeinen wenig umstritten. Unsere Studie kann eine Tendenz zur Verbesserung der Überlebenszeit für MUP-Patienten nach chirurgischer Therapie, die 73,1% der MUP-Patienten ($n=19$) erhielten, zeigen. Die MeÜZ lag bei 34,6 vs. 15,4 Monaten, die 5-JÜR bei 32,0 vs. 28,6 Monaten ($p=0,17$). Die von anderen Autoren beschriebenen signifikanten Unterschiede der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht [21,26,63,77], dem Alter bei Diagnose [76,77] und dem Diagnosezeitpunkt [72,77] sowie die hier untersuchten Einflussfaktoren, wie der Erhalt einer adjuvanten medikamentös-systemischen Therapie oder eine Abhängigkeit vom Pigmentierungsgrad der Metastase, kann diese Studie nicht belegen.

5.7. Kostenanalytische Betrachtung

Aufgrund der klinischen Besonderheiten des MUP und der dargestellten Bedeutung der Ausbreitungsdiagnostik sollte ein differenziertes und effektives diagnostisches Vorgehen angestrebt werden. Unterstrichen wird dies durch die hier erstmals aufgezeigte Kostensteigerung für diagnostische Maßnahmen von +136,8% in den verglichenen Zeiträumen. Diese rückt gerade in Hinblick auf bestehende und zukünftige Vergütungen mittels Fallpauschalen immer mehr in den Vordergrund. Bei angenommenen 120 MUP-Fällen pro Jahr in Deutschland (Melanominzidenz 15/100000, davon 2%) handelt es sich hier um einen Gesamtbetrag für Krankenhausunterbringung und Diagnostik von über 850.000 Euro.

Um eine gewisse Vergleichbarkeit zwischen den betrachteten Zeiträumen zu erzielen, wurde mit stabilen Krankenhaustageskosten von 382,00 €/d kalkuliert. Diese konnten in Verknüpfung mit der notwendigen Krankenhausverweildauer zur Primärdiagnostik für MUP-Patienten als größter Kostenfaktor identifiziert werden. Die Senkung der mittleren Krankenhausverweildauer von 32 Tagen in den Jahren 1984-94 auf 17 Tage in den Jahren 1995-2004 führte zu einer Minderung der Gesamtkosten um 48,9% über die betrachteten zwei Dekaden.

Eine Optimierung der Diagnostik hinsichtlich Kosteneffektivität und benötigtem Zeitraum ist somit bei schon deutlich erfolgter Senkung der Krankenhausverweildauer ein wichtiger Faktor für weiteres Einsparpotential. Es sind zur weiteren Validierung diagnostischer Maßnahmen beim MUP prospektive Studien mit größeren Patientenkollektiven notwendig.

5.8. Ausblick

Durch den kontinuierlichen Anstieg der Neuerkrankungen von Patienten mit Malignem Melanom nimmt auch die Zahl von Malignen Melanomen ohne Primärtumor zu. Gerade wegen der diagnostischen Besonderheiten des MUP und der auch in dieser Arbeit gezeigten relativ günstigen Prognose im Vergleich zu Erkrankten mit bekanntem Primärtumor sowie die Bewertung als prognostisch günstige Subpopulation des CUP-Syndroms, stellen die Optimierung von Früherkennungsmaßnahmen und des Diagnosemanagements neue Herausforderungen dar.

Klar wurde herausgestellt, dass die Ergänzung des bestehenden Klassifikationssystems der AJCC von 2002 um die Charakteristika der am MUP Erkrankten ergänzt und ggf. modifiziert werden muss, damit deren korrekte Einordnung möglich wird. Aktuell zeichnet sich durch die Revision des AJCC-Staging-Systems die Möglichkeit der Einordnung von MUP mit Weichteilmetastasen in das Stadium III ab. Leiter et al. konnten einer aktuellen Studie

zufolge die Höhe des LDH-Spiegels und die Größe von Metastasen als prognostische Marker für das MUP nachweisen [78].

Einige o.g. Studien zur Wertigkeit der Positronenemissionstomografie und deren Hybridtechnologien, wie der PET-Computertomografie, bei der CUP-Syndrom-Ausbreitungsdiagnostik und Primärtumorsuche, lassen Diskussionen zu eventuellen Veränderungen des Diagnoseregimes unter Einbeziehung dieser Technologie beim MUP zu. Oberholzer et al. konnten dazu erstmals positive Daten in Kombination mit einer Protein-S100-Bestimmung für das MUP vorlegen [75]. Festgelegte Diagnostikstandards könnten helfen eine effektive und kostenbewusste Diagnostik auch für das MUP zu ermöglichen.

Weitere Forschungen zur Ätiologie des MUP, zu spezifischen pathogenetischen Merkmalen, eventuell vorliegenden immunologischen Besonderheiten, speziellen molekularen Biomarkerkonstellationen und daraus resultierenden „targeted therapies“, könnten die Therapie des MUP in Zukunft optimieren helfen.

6. Zusammenfassung

Die Inzidenz des Malignen Melanoms (MM) steigt weltweit besorgniserregend an. Gekennzeichnet ist es durch eine frühzeitige Metastasierung. Bei 2,2-8,1% der neu diagnostizierten metastasierten Fälle bleibt jedoch trotz intensiver Diagnostik der Primärtumor, wie beim Karzinom ohne Primärtumor (CUP), unentdeckt. Beim so genannten Malignen Melanom ohne Primärtumor (MUP) sind die korrekte Einordnung in das bestehende Stagingssystem der AJCC, damit seine Prognose und ein effektives diagnostisches Vorgehen, Gegenstand der wissenschaftlichen Debatte.

Im Melanomregister der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg wurden im Zeitraum von 1984 bis 2005 insgesamt 2860 Patienten mit MM registriert. Daraus konnten 31 Patienten mit einem MUP identifiziert werden, von denen 26 die Diagnosekriterien nach Das Gupta et al. erfüllten und in die finale Analyse gingen. Betrachtet wurden das diagnostische Vorgehen, die Klinik, Therapie und Prognose des MUP.

Die Metastasenverteilung und das Erkrankungsstadium zeigten deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede. Ein lokoregionäres Metastasierungsmuster präsentierten 34,6%, ein disseminiertes 65,4% der MUP-Patienten. Den überwiegenden Anteil an Fernmetastasen machten mit 42,9% Metastasen des Zentralnervensystems aus. Die mittlere Überlebenszeit aller MUP-Patienten lag bei 58,5 Mo (95% CI: 31,8; 85,1), die mediane bei 31,7 Mo (95% CI: 13,5; 49,9), was einer 5-Jahres Überlebensrate (5JÜR) von 30,1% entspricht. Als wichtigster Prognosefaktor konnte die Metastasenverteilung herausgestellt werden. Die 5JÜR betrug bei lokaler vs. disseminierter Tumorerkrankung 58,3% vs. 15,5% ($p=0,05$). Deutlicher wird der Unterschied beim Auftreten von Organmetastasen, 50,3% vs. 0% ($p=0,02$). Die durchgeführte Diagnostik wurde hinsichtlich entstandener Kosten und der Durchführungshäufigkeit mit der Anzahl positiver Metastasennachweise betrachtet. Die Lymphknotenultraschalluntersuchung und tomografischen Untersuchungen wiesen dabei einen hohen Anteil an positiven Metastasennachweisen auf. Durch eigene Daten gestützt und in Zusammenschau mit bisherigen Diagnoseempfehlungen, wurde ein Basisdiagnostikregime für das MUP entwickelt. Die Kostenanalyse beinhaltete die notwendige Krankenhausverweildauer zur Primärdiagnostik, welche von 32,0 auf 16,9 Tage im betrachteten Zeitraum sank und zur Minderung der Gesamtkosten um 48,9% führte. Für den gleichen Zeitraum ließ sich eine Steigerung der Ausgaben für diagnostische Maßnahmen um 136,8% nachweisen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen den prognostischen Wert des jeweiligen Metastasierungsmusters für das Gesamtüberleben von MUP-Patienten auf und betonen den Bedarf einer effektiven Ausbreitungsdiagnostik. Die relativ günstigen Überlebenszeiten im Vergleich zu MM-Patienten unterstreichen die Notwendigkeit zur Anpassung des bestehenden Klassifikationssystems und stellen das MUP als prognostisch günstige Subgruppe des CUP-Syndroms heraus.

7. Literaturverzeichnis

1. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR et al. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994; 12:1272-1280
2. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R et al. Analysis of diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol* 1995; 13:2094-2103
3. Amar A, Jougon J, Edouard A et al. Primary malignant melanoma of the small intestine. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16:365-367
4. Anbari KK, Schuchter LM, Bucky LP et al. Melanoma of unknown primary site. *Cancer* 1997; 79:1816-21
5. Atzpodien J, Neuber K, Kamanabrou D et al. Combination chemotherapy with or without s.c. IL-2 and IFN-alpha: results of a prospectively randomized trial of the Cooperative Advanced Malignant Melanoma Chemoimmunotherapy Group (ACIMM). *Br J Cancer*. 2002; 86:179-84
6. Ayoub JP, Hess KR, Abbruzzese MC et al. Unknown primary tumors metastatic to liver. *J Clin oncol* 1998; 16:2105-2112
7. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:3635-3648
8. Balch CM, Karakousis C, Mettlin C et al. Management of cutaneous melanoma in United States. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158:311-318
9. Balch CM, Soong SJ, Batolucci AA et al. Long-term results of prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:101-108
10. Balch CM, Soong CJ, Gershwald JE et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19:3622-3634
11. Bloom G, Yang IV, Boulware D et al. Multiplatform, multi-site, microarray-based human tumor classification. *Am J Pathol* 2004; 164:9-16
12. Borger M, Golz R, Prohm P. Das amelanotische Melanom des Rektums. *Chirurg* 2002; 73:1215-1217
13. Brega K, Robinson WA, Winston K et al. Surgical treatment of brain metastases in malignant melanoma. *Cancer* 1990; 66:2105-2110
14. Bridgewater J, Laar R van, Floore A et al. Gene expression profiling may improve diagnosis in patients with carcinoma of unknown primary. *Br J Cancer* 2008; 98:1425-1430
15. Brown PD, Brown CA, Pollock PE et al. Stereotactic radiosurgery for patients with „radioresistant“ brain metastases. *Neurosurgery* 2002; 51:656-665

16. Brown GM, Chang AE, Lowe L et al. Solitary melanoma confined to the dermal and / or subcutaneous tissue. *Arch Dermatol* 2000; 136:1397-1399
17. Buchsbaum JC, Suh JH, Lee SY et al. Survival by radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis class and treatment modality in patients with brain metastases from malignant melanoma: a retrospective study. *Cancer* 2002; 94:2265-2272
18. Burmeister BH, Mark SB, Burmeister E et al. A prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma – Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Study 96.06. *Radiother Oncol* 2006; 81:136-142
19. Büttner BG, Leiter U, Eigentler TK et al. Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: an analysis of the central malignant melanoma registry of the German Dermatological Society. *Cancer* 2005; 103:616-624
20. Califano J, Westra WH, Koch W et al. Unknown primary head and neck squamous cell carcinoma: molecular identification of the site of origin. *J Nat Cancer Inst* 1999; 91:599-604
21. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on cutaneous and noncutaneous melanoma – a summary of 84,836 cases from the past decade. *Cancer* 1998; 83:1664-1678
22. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regime versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2745-2751
23. Chiarion Sileni V, Nortilli R, Aversa SM et al. Phase II randomized study of dacarbazine, carmustin, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. *Melanoma Res* 2001; 11:189-196
24. Chorost MI, Lee MC, Yeoh CB et al. Unknown primary. *J Surg Oncol* 2004; 87:191-203
25. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer* 2000; 89:1495-1501
26. Cormier JN, Xing Y, Feng L et al. Metastatic melanoma to lymph nodes in patients with unknown primary sites. *Cancer* 2006; 106:2012-2020
27. Culine S, Iortholary A, Voigt JJ et al. Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomized phase II study-trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01). *J Clin Oncol* 2003; 21:3479-3482
28. Culine S, Kramar A, Saghatchian M et al. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of unknown primary site. *J Clin Oncol* 2002; 20:4679-4683
29. Das Gupta T, Bowden L, Berg JW. Malignant melanoma of unknown primary origin. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 341-345

30. Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gonzalez-Mate A et al. Meta-Analysis of the performance of 18F-FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. *J Nucl Med* 2003; 44:1301-1314
31. Douglas JG, Margolin K. The treatment of brain metastasis from malignant melanoma. *Semin Oncol* 2002; 29:518-524
32. Eagan RT, Therneau TM, Rubin J et al. Lack of value for cisplatin added to mitomycin-doxorubicin combination chemotherapy for carcinoma of unknown primary site: a randomized trial. *Am J Clin Oncol* 1987; 10:82-85
33. Eggermont AMM, Suci S, Santinami M et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alpha 2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372:117-126
34. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P et al. Palliative therapy of disseminated melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003; 4:748-759
35. Epstein DS, Lange JR, Gruber SB et al. Is physician detection associated with thinner melanomas? *JAMA* 1999; 281:640-643
36. Eton O, Legha SS, Bedikian AY et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2002; 20:2045-52
37. Fabre E, Jira H, Izard V et al. ‚Burned-out‘ primary testicular cancer. *BJU Int* 2004; 94:74-78
38. Falkson CI, Cohen GL. Mitomycin C, epirubicin and cisplatin versus mitomycin C alone as therapy for carcinoma of unknown primary origin. *Oncology* 1998; 55:116-121
39. Gamel JW, George SL, Edward MJ et al. The long-term clinical course of patients with cutaneous melanoma. *Cancer* 2002; 95:1286-1293
40. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al. Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom. In: Garbe C (Hrsg.): *Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York: pp. 23-55
41. Garbe C, Terheyden P, Keilholz U et al. Therapie des Melanoms. *Dtsch Arztebl* 2008; 105(49):845-851
42. Gebührenordnung für Ärzte vom 9. Februar 1996 Stand 01.01.2002. www.bmg.bund.de
43. Gleason BC, Nascimento AF. HMB-45 and Melan-A are useful in the differential diagnosis between granular cell tumor and malignant melanoma. *Am J Dermatopathol* 2007; 29:22-7
44. Greco FA, Hainsworth JD. Tumors of unknown origin. *CA Cancer J Clin* 1992; 42:96-115
45. Green MH. The genetics of hereditary melanoma and nevi. *Cancer* 1999; 86: 1644-1657

46. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinical detectable node metastases. French Cooperation Group of Melanoma. *Lancet* 1998; 351:1905-1910
47. Haas I, Hoffmann TK, Engers R et al. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 259:325-333
48. Hainsworth JD, Burris HA, Calvert SW et al. Gemcitabine in the second-line therapy of patients with carcinomas of unknown primary site: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer Invest* 2001; 19:335-339
49. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in carcinomas of unknown primary site: the Minnie Pearl cancer Research Network. *J Clin oncol* 2007; 25:1747-1752
50. Hainsworth JD, Spigel DR, Litchy S et al.: Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network Study. *J Clin Oncol* 2006; 24:3548-3554
51. Hauschild A, Argawala SS, Trefzer U et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:2823-2830.
52. Hauschild A, Dummer R, Garbe C et al. Adjuvante und palliative systemische Therapie des Melanoms. In: Plewig G, Kaudewitz P, Sander CA (Hrsg.). *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*, Bd. 19. Springer, Berlin Heidelberg New York 2005 S. 432-441
53. Hersey P, Bastholt L, Chiarion-Sileni V et al. Small molecules and targeted therapies in distant metastatic disease. *Annals of Oncology* 2009; Suppl. 6, 35-40
54. Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R et al. Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5:3403-3410.
55. Hitt R, López-Pouza A, Martinez-Trufero J et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:8636-8645
56. Hübner G. Prognoseklassifikation beim CUP-Syndrom. *Onkologe* 2008; 14:892-897
57. Hübner G, Bokemeyer C. Leitlinie CUP-Syndrom, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Stand: Dezember 2005. http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_144.pdf
58. Hübner G, Steinbach S, Kohne CH et al. Paclitaxel/carboplatin versus gemcitabine/vinorelbine in patients with adeno- or undifferentiated carcinoma of unknown primary (CUP) – a randomized prospective phase-II-trial. *Proc Am Soc Clin oncol* 2005; 23:330 (Abstract 4089)
59. Hübner G, Tamme C, Schöber C et al. Prognostically different subgroups in patients with carcinoma of unknown primary (CUP-Syndrome). *Z Antimikob*

- Antineopl Chemoth 1989 (Suppl 1): A16
60. Hübner G, Tamme C, Wildfang I et al. Management of patients with carcinoma of unknown primary (CUP-Syndrom). *J Cancer Res Clin Oncol* (Suppl 1) 1990; 31:116-131
 61. Hübner G, Wildfang I, Schmoll HJ. Metastasen bei unbekanntem Primärtumor – CUP-Syndrom. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (eds) *Kompendium internistische Onkologie Band 2*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 2006 pp 5317-5364
 62. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Statistics Assoc* 1958; 53:457-481
 63. Katz KA, Jonasch E, Hodi FS et al. Melanoma of unknown primary: experience at Massachusetts general Hospital and Dana-Farber Cancer Institute. *Melanoma Research* 2005; 15:77-82
 64. Keffort RF, Newton Bishop JA, Bergmann W et al. Counseling and DNA testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma: a consensus statement of the melanoma genetics consortium. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3245-3251
 65. Kettelhack C, Hohenberger P, Schlag PM. Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion beim malignen Melanom mit Melphalan und Tumornekrosefaktor. *Dtsch med Wochenschr* 1997; 122:177-181
 66. Khayat D, Avril MF, Gerard B et al. Fotemustine: an overview of its clinical activity in disseminated malignant melanoma. *Melanoma Res* 1992; 2:147-151
 67. Kirkwood JM. Adjuvant IFN alpha 2 therapy of melanoma. *Lancet* 1998;351: 1901-1903
 68. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK et al. High- and low-dose interferone alpha 2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E 1690. *J Clin Oncol* 2000;18: 2444-2458
 69. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernsthoff MS et al. Interferone alpha-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14:7-17
 70. Klein CA, Blankenstein TJ, Schmidt-Kittler O et al. Genetic heterogeneity of single disseminated tumour cells in minimal residual cancer. *Lancet* 2002; 360:638-689
 71. Koh H, Miller DR, Geller AC et al. Who discovers melanoma? Patterns from a population-based survey. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:914-919
 72. Kossaoy CL, Iles LAG, Miller BA et al. SEER cancer statistic review, 1973-1992 tables and graphs, National Cancer Institutes. NIH Pub. No. 96-2789. Bethesda: National Institutes of Health, 1995:303-305
 73. Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebs in Schleswig-Holstein, Band 7, Inzidenz und Mortalität im Jahr 2006. www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2006.pdf
 74. Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkiewicz R et al. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in southern Germany. *Cancer* 2006; 107: 1331-1339
 75. Laveau F, Picot MC, Dereure O et al. Metastatic melanoma of unknown primary

- site. *Ann Dermatol Venerol* 2001; 128:893-898
76. Lee CC; Faries MB; Wanek LA et al. Improved survival following lymphadenectomy for nodal metastasis from an unknown primary melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:535-541
 77. Lee CC, Faries MB, Wanek LA et al. Improved survival for stage IV melanoma from an unknown primary site. *J Clin Oncol.* 2009; 27:3489-3495
 78. Leiter U, Buettner P, Pfeil A et al. Melanoma of unknown primary: is classification according to the AJCC staging system possible? Abstractband EADO, 7th world congress on melanoma, 2009:215
 79. Leo F, Cangini L, Rocmans P et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer* 2000; 83:569-572
 80. Lienard D, Eggermond AM, Koop HS et al. Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha and melphalan with or without interferon-gamma for treatment of in-transit melanoma metastases: a multicenter randomized phase II study. *Melanoma Res* 1999; 9:491-502
 81. Lopez R, Holyoke ED, Moore RH. Malignant melanoma of unknown primary site. *J Surg Oncol* 1982; 19: 151-154
 82. Ma XJ, Patel R, Wang X et al. Molecular classification of human cancers using a 92-gene realtime quantitative polymerase chain reaction assay. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:465-473
 83. Magro CM, Crowson AN, Mihm MC. Unusual variants of malignant melanoma. *Mod Pathol* 2006; 19:41-70
 84. Manouras A, Gentzakis M, Lagoudianakis E et al. Malignant gastrointestinal melanomas of unknown origin: Should it be considered primary? *World J Gastroenterol* 2007; 13:4027-4029
 85. Massard C, Voigt JJ, Laplanche A et al. Carcinoma of unknown primary: are EGF receptor, Her-2/neu, and c-Kit tyrosine kinases potential targets of therapy? *Br J Cancer* 2007; 97:857-861
 86. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:158-166
 87. Milleken ST, Tattersall MH, Woods RL et al. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site: a randomized study of two combination-chemotherapy regimens. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23:1645-1648
 88. Monreux F, Thomas L, Mohr P et al. A prospective randomized multicenter phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res* 2003; 13:97-103
 89. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355:1307-1317
 90. Motella L, Vardanega A, Faruggio A et al. Unusual aspects of melanoma; Case 1. Jejunal malignant melanoma or unknown primary. *J Clin Oncol* 2004; 22: 743-744

91. Mozet C, Wuttke P, Bertolini J et al. Zervikale und axilläre Metastasen unbekanntes Ursprungs als CUP-Syndrom. *Onkologe* 2008; 14:898-907
92. NCCN clinical practice guidelines in oncology, occult primary, v.1.2009. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/occult.pdf
93. Neben K, Gattenlöhner S, Krämer A. Molekulare Pathogenese und Biologie des CUP-Syndroms. *Onkologe* 2008; 14:860-869
94. Nonaka D, Laser J, Tucker R et al. Immunohistochemical evaluation of necrotic malignant melanomas. *Am J Clin Pathol* 2007; 127:787-91
95. Oberholzer PA, Urosevic M, Steinert HC et al. Baseline staging of melanoma with unknown primary site: the value of serum s100 protein and positron emission tomography. *Dermatology*. 2008; 217:351-355
96. Offner S, Schmaus W, Witter K et al. p53 gene mutations are not required for early dissemination of cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:6942-6946
97. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H et al. Randomized phase III trial of carboplatin plus etoposide vs. split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007; 97:162-169
98. Pack GT, Gerber DM, Scharnagel IM. End results in the treatment of malignant melanoma; a report of 1190 cases. *Ann Surg.*1952;136:905-911
99. Palmeri S, Lorusso V, Palmeri L et al. Cisplatin and gemcitabine with either vinorelbine or paclitaxel in treatment of carcinomas of unknown primary site: results of an Italian multicenter, randomized, phase II study. *Cancer* 2006; 107:2895-2905
100. Pirker R, Szczesna A, von Pawel J et al. A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl abstr 3)
101. Rades D. Bildgebende Diagnostik beim CUP-Syndrom unter besonderer Berücksichtigung der Positronenemissionstomographie. *Onkologe* 2008; 14:879-891
102. Ramaswamy S, Ross KN, Landers ES et al. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. *Nat Genet* 2002; 33:49-54
103. Rate WR, Solin LJ, Turrisi AT. Palliative radiotherapy for metastatic malignant melanoma: brain metastases, bone metastases, and spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:859-864
104. Rosenfeld N, Aharonov R, Meiri E et al. Micro RNAs accurately identify cancer tissue origin. *Nat Biotechnol* 2008; 26:462-469
105. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer* 2004; 101:2641-2649

106. Schlagenhauff B, Stroebel W, Ellwanger U et al. Metastatic melanoma of unknown primary origin shows prognostic similarities to regional metastatic melanoma. *Cancer* 1997; 80:60-65
107. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Pieritz A et al. Lokal rezidiertes und metastasiertes malignes Melanom. Langzeitergebnisse und Prognosefaktoren nach perkutaner Radiotherapie. *Strahlenther Onkol* 1999; 175:450-457
108. Seve P, Billotey C, Brousolle C et al. The role of 2-Desoxy-2-[F-18]Fluoro-D-Glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2007; 109:292-299
109. Statistisches Bundesamt. Kosten je Krankenhaustag, Ad-hoc-Tabelle. www.gbe-bund.de 27.03.2008
110. Stevens G, Thompson JF, Firth I et al. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 2000; 88:88-94
111. Su AI, Welsh JB, Sapinoso LM. Molecular classification of human carcinomas by use of gene expression signatures. *Cancer Res* 2001; 61:7388-7393
112. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenz R. Diagnostik strategies for unknown primary cancer. *Cancer* 2004; 100:1776-1785
113. Vermorken JB, Mesia J, Vega-Villegas R et al. Cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and 5-fluorouracil in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006; 24, No. 18S(Suppl), Annual Meeting Proceedings, Abstract 5537
114. Wheatley K, Ives N, Hancock B et al. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treatment Reviews* 2003; 29:241-252
115. Wittekind C, Horn LC. Pathohistologie und molekulargenetische Diagnostik beim CUP-Syndrom. *Onkologe* 2008; 14:870-878
116. van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW et al. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in southeast Netherlands, 1984-1992. *Eur J Cancer* 2002; 38:409-413
117. Yuhas LM, Pazmino NH. Inhibition of subcutaneously growing line 1 carcinomas due to metastatic spread. *Cancer Res* 1974; 34:2005-2010

8. Danksagung

Herrn **Prof. Dr. med. Harald Gollnick**, Direktor der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, möchte ich für die Überlassung des Themas danken.

Herrn **Privatdozent Dr. med. Jens Ulrich**, Chefarzt der Klinik für Dermatologie und Allergologie des Klinikums Dorothea Christiane Erxleben Quedlinburg, meinem wissenschaftlichen Lehrer, gilt mein besonderer Dank für die kontinuierliche Unterstützung, die stete wohlwollende und geduldige Begleitung sowie die wertvollen Hinweise bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

Für die Unterstützung bei der wissenschaftlichen Arbeit gilt mein Dank **Frau Barbara Nowak** (Bibliothek) und **Petra Ullrich** (onkologische Dispensare) sowie den Mitarbeitern des Archivs der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Einen ganz besonderen Dank an meine Eltern und Großeltern, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

9. Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Das Maligne Melanom ohne bekannten Primärtumor: Eine retrospektive Analyse (1984-2005) aus der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg“

in der Klinik für Dermatologie und Venerologie mit Unterstützung durch Privatdozent Dr. med. Jens Ulrich ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Quedlinburg, den 15.03.2010

Axel Winkelmann

10. Darstellung des Bildungsweges

Name: Axel Winkelmann
Geburtsdatum: 20.01.1977
Geburtsort: Magdeburg
Nationalität: deutsch

Bildungsweg

09/1983 – 07/1991 Friedrich-Engels-Oberschule, Magdeburg
09/1991 – 06/1995 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife;
Immanuel-Kant-Gymnasium, Magdeburg
10/1995 – 10/1996 Zivildienst in den Pfeifferschen Stiftungen Magdeburg im
Bereich Behindertenhilfe
10/1996 – 10/1999 Ausbildung zum Krankenpfleger an der Evangelischen
Krankenpflegeschule der Pfeifferschen Stiftungen Magdeburg
(Abschlussnote: 1,66)
10/1999 – 11/2006 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
09/2002 Ärztliche Vorprüfung
08/2003 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09/2005 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/2006 Ärztliche Prüfung (Gesamtnote: 2,66)

beruflicher Werdegang:

12/2006 – 05/2007 Assistenzarzt
Klinik für Dermatologie und Allergologie
Klinikum Dorothea Christiane Erleben Quedlinburg
06/2007 – 09/2007 Assistenzarzt
Klinik für Innere Medizin, Abt.: Gastroenterologie
Pfeiffersche Stiftungen Magdeburg
seit 11/2007 Assistenzarzt
Klinik für Dermatologie und Allergologie
Klinikum Dorothea Christiane Erleben Quedlinburg