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

Charakteristika nicht-letal verlaufender Melanome des Kindes- und Jugendalters – eine Literaturanalyse

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

vorgelegt von
Nina Gerdes
aus Delmenhorst

Lübeck 2015

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Sven Krengel
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Frank Noack

Tag der mündlichen Prüfung: 09.11.2015
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 09.11.2015

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I

Abkürzungsverzeichnis IV

Tabellenverzeichnis VI

Abbildungsverzeichnis VII

1. Einleitung 1

1.1 Das maligne Melanom 1

1.1.1 Ein Überblick 1

1.1.2 Ätiopathogenese 3

1.1.3 Klinische und histologische Merkmale 3

1.1.4 Diagnose und Therapie 4

1.1.5 Prognostische Faktoren 5

1.2 Melanomsimulatoren 6

1.2.1 Allgemein 6

1.2.2 Spitz-Nävus 6

1.2.3 Blauer Nävus 7

1.2.4 Proliferative Knoten 8

1.3 Das maligne Melanom im Kindesalter 8

1.4 Zielsetzung dieser Arbeit 9

2. Material und Methoden 10

2.1 Literaturrecherche 10

2.1.1 Suchkriterien 10

2.1.2 Suchstrategie 11

2.1.2.1 Primärliteratur 11

2.1.2.2 Sekundär- und Tertiärliteratur 13

2.2 Erstellung der Datentabellen 15

2.3 Statistische Analyse 15

2.4 Registrierung der Studie 16

3. Ergebnisse 17
3.1 Allgemein 17
3.2 Fallzahlen 17
3.2.1 Kutane Melanome 17
3.2.2 Extrakutane Melanome 17
3.3 Alter bei Erstdiagnose 18
3.3.1 Kutane Melanome 18
3.3.2 Extrakutane Melanome 19
3.4 Geschlecht 19
3.4.1 Kutane Melanome 19
3.4.2 Extrakutane Melanome 19
3.5 Ethnische Zugehörigkeit 20
3.6 Prädisponierende Faktoren 20
3.7 Assoziation zu einem Nävus 20
3.8 Lokalisation des Primärtumors 21
3.8.1 Kutane Melanome 21
3.8.2 Extrakutane Melanome 22
3.9 Histologie des Primärtumors 23
3.9.1 Kutane Melanome 23
3.9.1.1 Klinisch-histologische Typen 23
3.9.1.2 Breslow-Index 24
3.9.1.3 Histologie des Primärtumors 24
3.9.2 Extrakutane Melanome 25
3.9.2.1 Histologie des Primärtumors 25
3.10 Klinische und makroskopische Merkmale des Primärtumors 25
3.10.1 Kutane Melanome 25
3.10.2 Extrakutane Melanome 26
3.11 Metastasierung 26
3.11.1 Kutane Melanome 26
3.11.2 Extrakutane Melanome 27
3.12 Nachbeobachtungszeit 28
3.12.1 Kutane Melanome 28
3.12.2 Extrakutane Melanome 28

3.13 Differentialdiagnosen 28
3.13.1 Kutane Melanome 29
3.13.2 Extrakutane Melanome 29

4. Diskussion 30
4.1 Material und Methoden 30
4.1.1 Literatursuche 30
4.1.2 Einschlusskriterien der Fallberichte 31
4.1.3 Erstellung der Datentabellen und Gruppierung der Fallberichte 31
4.1.4 Statistische Analyse 32
4.2 Ergebnisse 32
4.2.1 Alter bei Erstdiagnose 32
4.2.2 Geschlecht 33
4.2.3 Ethnische Zugehörigkeit 34
4.2.4 Prädisponierende Faktoren 34
4.2.5 Assoziation zu einem Nävus 35
4.2.6 Lokalisation des Primärtumors 36
4.2.7 Histologie des Primärtumors und Differentialdiagnosen 37
4.2.8 Klinische und makroskopische Merkmale des Primärtumors 39
4.2.9 Metastasierung und Nachbeobachtungszeit 40
4.3 Schlussfolgerung 41

5. Zusammenfassung 43

6. Literaturverzeichnis 45

7. Anhang 52
7.1 Datentabellen 52
7.1.1 Datentabelle: Kutane Melanome 52
7.1.2 Datentabelle: Extrakutane Melanome 57
7.2 Beispiele mikroskopischer und makroskopischer Abbildungen 59

8. Danksagung 61

9. Lebenslauf 62

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALK	anaplastic lymphoma kinase
ALM	akrolentiginöses Melanom
AMM	amelanotisches Melanom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BAP1	BRCA1 associated protein-1 (ubiquitin-carboxy-terminal hydrolase)
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
bzw.	beziehungsweise
CBN	cellular blue nevus
cm	Zentimeter
CCSTA	clear-cell sarcoma of tendons and aponeurosis
CDKN2a	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
CGH	comparative genomic hybridization
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated proteine 4
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
d.h.	das heißt
et al.	et alii
etc.	et cetera
FISH	fluorescence in situ hybridization
GCMN	giant congenital melanocytic nevus
GNA11	guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-11
GNAQ	guanine-binding protein G(q) subunit alpha
Gp100	Glykoprotein 100
HE	Hämotoxylin-Eosin
HRAS	harvey rat sarcoma viral oncogene homolog
J.	Jahre
KMN	kongenitaler melanozytärer Nävus
LMM	Lentigo maligna-Melanom

m	männlich
mm	Millimeter
MeSH	medical subject heading
NM	noduläres Melanom
NRAS	neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog
o.g.	oben genannt
p53	Protein 53
PD	Privatdozent
PDF	Portable Document Format
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO	International prospective register of systematic reviews
s.	siehe
SCMN	small congenital melanocytic nevus
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SSM	superfiziell spreitendes Melanom
syn.	synonym
UCM	unclassified melanoma
US	United States
USA	United States of America
UV	ultraviolett
v.a.	vor allem
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prognostische Faktoren beim Melanom (DGHO, 2014) 5
Tabelle 2: Suchabfragen 11
Tabelle 3: Weitere Suchabfragen der Arbeitsgruppe 12
Tabelle 4: Angaben zum Primärtumor (kutane Melanome) 26
Tabelle 5: Im Fallbericht diskutierte Differentialdiagnosen (kutane Melanome) 29

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Literatursuche 14
Abbildung 2: Alter bei Erstdiagnose I (kutane Melanome) 18
Abbildung 3: Alter bei Erstdiagnose II (kutane Melanome) 19
Abbildung 4: Assoziation zu einem Nävus (kutane Melanome) 21
Abbildung 5: Lokalisation des Primärtumors (kutane Melanome) 22
Abbildung 6: Lokalisation des Primärtumors (extrakutane Melanome) 23
Abbildung 7: Klinisch-histologische Typen (kutane Melanome) 24
Abbildung 8: Nachbeobachtungszeit (kutane Melanome) 28

1. Einleitung

Das maligne Melanom des Kindes- und Jugendalters – im Folgenden auch als kindliches Melanom bezeichnet – ist ein ausgesprochen seltener Tumor. Die zahlreichen in der Fachliteratur vorliegenden Fallberichte und kleineren Fallserien lassen vermuten, dass Melanome dieser Altersgruppe eigenständige klinische und histopathologische Charakteristika aufweisen, die sich von denen der – ungleich häufigeren – Melanome des Erwachsenenalters unterscheiden. Größere, aussagekräftige Studien hierzu fehlen jedoch. Die Grundidee der 2010 gegründeten Arbeitsgruppe „Melanom des Kindesalters“ (PD Dr. S. Krengel) war es, durch eine Analyse der veröffentlichten Fallberichte ein genaueres Bild dieser seltenen Melanomform zu gewinnen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, an der drei medizinische Doktorandinnen arbeitsteilig mitwirkten. Die Vielzahl der dabei identifizierten Fallberichte von kindlichen Melanomen wurde dann in drei Kategorien aufgeteilt: 1) letal verlaufende Melanome in Assoziation mit kongenitalen Nävi (Johanna Neuhold), 2) letal verlaufende Melanome ohne Assoziation zu kongenitalen Nävi (Johanna Friesenhahn) und 3) nicht letal verlaufende Melanome (Nina Gerdes). In den ersten beiden Kategorien wurden gezielt ausschließlich letale bzw. fernmetastasierte Melanome betrachtet, da gerade beim kindlichen Melanom die Abgrenzung zu benignen melanozytären Tumoren („Melanomsimulatoren“) schwierig ist und eine Vermischung mit (möglicherweise) benignen Läsionen vermieden werden sollte. Unklar blieb jedoch, welche genauen Charakteristika diejenigen kindlichen Melanomfälle aufwiesen, die *nicht* letal verliefen und *keine* Fernmetastasen entwickelten. Die Aufgabenstellung der vorliegenden Dissertation war es, diese Fallberichte zu analysieren.

1.1 Das maligne Melanom

1.1.1 Ein Überblick

Das maligne Melanom wird umgangssprachlich auch „schwarzer Hautkrebs“ genannt. Es handelt sich um einen äußerst bösartigen Tumor der Pigmentzellen (Melanozyten), der sowohl lymphogen als auch hämatogen frühzeitig metastasiert.

Die Metastasen können fast jedes Organ befallen. Besonders häufig finden sie sich in Haut, Lunge, Gehirn, Leber, Niere und Knochen.
Das Melanom kann sich sowohl kutan als auch extrakutan manifestieren, wobei eine extrakutane Manifestation selten ist und nur einen Anteil von 4-5% an allen Melanomen hat (Hussein et al., 2008). Zu den extrakutanen Lokalisationen gehören die Schleimhäute, das Auge sowie die Hirnhäute. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird, falls nicht explizit anders erwähnt, auf das kutane Melanom Bezug genommen.
Im Jahr 2010 lag die Anzahl der Neuerkrankungen an einem Melanom in Deutschland für Männer mit 9.640 (24/100.000 Einwohner/Jahr) minimal höher als für Frauen mit 9.580 (23/100.000 Einwohner/Jahr) (Robert Koch Institut, 2013). Das mittlere Erkrankungsalter lag mit 66 Jahren bei Männern höher als bei Frauen mit 58 Jahren. Die relative 5-Jahresüberlebensrate (2009-2010) betrug 89% bei Männern und 94% bei Frauen. Bei Kindern und Jugendlichen ist das Melanom ein sehr seltener Tumor; nur 0,8-2% der Melanome stammen aus dieser Altersgruppe (Hamre et al., 2002). Weltweit stieg in den letzten Jahrzehnten die Inzidenz des Melanoms bei Kaukasiern (hellhäutige europäischstämmige Personen) kontinuierlich an. Dies hat mit verschiedenen Faktoren, u.a. verändertem Sonnenverhalten, steigendem Lebensalter, aber auch verbesserter Früherkennung zu tun. Die Mortalität befindet sich dagegen seit 1999 in Deutschland auf relativ gleichem Niveau, was in erster Linie durch einen höheren Anteil dünner, prognostisch günstiger Melanome bedingt ist (Robert Koch Institut, 2013). Eine besondere Situation bietet Australien, wo nicht nur die Inzidenz, sondern auch die Mortalität gestiegen ist. In Australien ist das Melanom der dritthäufigste Tumor, in Deutschland und in den USA zum Vergleich der fünfhäufigste Tumor. Von 1995 bis 2005 stieg die Inzidenz des Melanoms in der männlichen australischen Bevölkerung um 22%, in der weiblichen australischen Bevölkerung um 17% an. Die Mortalität stieg um 16% (männliche Bevölkerung) bzw. 6% (weibliche Bevölkerung). In der hellhäutigen US-amerikanischen Bevölkerung stieg die Inzidenz in diesem Zeitraum um 17% bei Männern und um 19% bei Frauen, die Mortalität sank dagegen um 2% (Männer) bzw. 7% (Frauen) (Thompson et al., 2009).

1.1.2 Ätiopathogenese

Menschen mit einem hellen Hauttyp und einer hohen Anzahl an melanozytären Nävi haben ein erhöhtes Risiko, an einem Melanom zu erkranken. Eine hohe UV-Belastung gilt als weiterer Faktor, der die Entstehung eines Melanoms begünstigt. Hier spielen vor allem intermittierende, intensive UV-Belastungen, insbesondere die Anzahl von Sonnenbränden in der Kindheit, eine Rolle (Elwood und Jopson, 1997). Eine positive Familienanamnese begünstigt die Ausbildung eines Melanoms. In Verbindung mit der Entstehung von Melanomen werden einige Gendefekte bzw. Mutationen gebracht. Auf der Ebene von Keimbahnmutationen ist das CDKN2a-Gen zu nennen (familial atypical multiple mole melanoma-Syndrom), das jedoch eine relativ niedrige Prävalenz aufweist (Fusaro und Lynch, 2000). Eine wichtige Rolle bei der Melanomentstehung spielen somatische Mutationen von Tyrosinkinasegenen, insbesondere BRAF, NRAS und HRAS. Ca. 60% aller Melanome, aber auch die Mehrzahl der erworbenen melanozytären Nävi, weisen eine BRAF-V600E-Mutation auf (Davies et al., 2002, Dong et al., 2003; Pollock et al., 2003). BRAF-mutierte, metastasierte Melanome sprechen therapeutisch auf den BRAF-Inhibitor Vemurafenib an (Chapman et al., 2011). Bei kongenitalen Nävi (KMN) besteht eine positive Korrelation zwischen Nävusgröße und dem Risiko der Entartung (Krengel et al., 2006). Insbesondere Riesennävi mit einer Mutation in Codon 61 des NRAS-Gens neigen zur Melanomentstehung bereits in der frühen Kindheit (Kinsler et al., 2013). Für eine pathogenetische Rolle immunologischer Faktoren bei der Melanomentstehung bzw. -metastasierung spricht die im Verhältnis zu immunkompetenten Personen häufigere Ausbildung eines Melanoms bei immungeschwächten Personen (Kubica und Brewer, 2012), ferner das therapeutische Ansprechen auf Immuntherapien, insbesondere auf den CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab.

1.1.3 Klinische und histologische Merkmale

Das Melanom wird in verschiedene klinisch-histologische Typen unterteilt. Konventionell unterscheidet man das superfiziell spreitende Melanom (SSM), das noduläre Melanom (NM), das Lentigo-maligna Melanom (LMM) und das akrolentiginöse Melanom (ALM) (Clark et al., 1969). Das superfiziell spreitende Melanom ist mit mehr als der Hälfte der Fälle der häufigste Melanomtyp und zeichnet sich durch ein eher langsames, horizontales Wachstum über mehrere

Jahre aus. Das noduläre Melanom ist die aggressivste Form unter den Melanomen. Es ist charakterisiert durch ein schnelles Wachstum in vertikaler Richtung und durch eine frühe lymphogene und hämatogene Metastasierung. Es weist unter allen Melanomen die schlechteste Prognose auf. Sowohl das superfiziell spreitende als auch das noduläre Melanom sind am häufigsten an Rücken, Brust und Extremitäten lokalisiert. Das Lentigo-maligna Melanom entwickelt sich meist über Jahre aus einem In-situ-Melanom (Lentigo maligna) und tritt fast immer im Gesichtsbereich älterer Patienten auf. Das akrolentiginöse Melanom findet sich vor allem bei dunkelhäutigen und asiatischen Personen. Lokalisiert ist es meist palmoplantar sowie sub- und periungual (Ishihara et al., 2001). Daneben unterscheiden manche Autoren noch weitere seltenere Formen wie das amelanotische Melanom (AMM; Koch und Lange, 2000) sowie das unklassifizierbare Melanom (UCM=unclassified melanoma) (Haenssle et al., 2015). Seit der Entdeckung der Rolle somatischer Mutationen bei der Melanomentstehung, insbesondere von Tyrosinkinase-Genen, ist die bisherige klinisch-histologische Melanomklassifikation im Umbruch. So wird zunehmend auf molekularer Ebene, z.B. zwischen BRAF- und NRAS-mutierten Melanomen, unterschieden (Russo et al., 2009), was neben einer exakteren nosologischen Einteilung vor allem für die Therapieplanung mit monoklonalen Antikörpern von Bedeutung ist.

1.1.4 Diagnose und Therapie

Die Diagnostik eines Melanoms beginnt mit der klinischen Untersuchung. Zur ersten Abschätzung ist die allgemein gebräuchliche ABCDE-Regel für die makroskopische Begutachtung pigmentierter Hautveränderungen hilfreich:

- A = Asymmetrie der Läsion
- B = Begrenzung (unregelmäßig bzw. unscharf)
- C = Colorit (heterogene Farbe, Veränderung der Pigmentierung)
- D = Durchmesser (> 6 mm)
- E = Erhabenheit/Elevation über das Hautniveau; Entwicklung der Läsion

Mit dem Dermatoskop (Auflichtmikroskop) kann, eine entsprechende Expertise des Untersuchers vorausgesetzt, häufig bereits die Diagnose gestellt werden. Die Sicherung erfolgt histologisch nach kompletter Exzision des Primärtumors mit zunächst kleinem Sicherheitsabstand. Je nach histologischem und klinischem

Befund erfolgen dann weitere Untersuchungen (Tumorstaging). Die Therapie des Melanoms richtet sich nach dem Tumorstadium. Obligat ist die Exzision des Tumors mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand (1-2 cm, je nach histologischer Tumordicke), fakultativ kann eine Biopsie des Wächterlymphknotens (Sentinel-Lymphknotenbiopsie) erfolgen. Bei Befall von Lymphknoten wird die betroffene Lymphknotengruppe entfernt. Eine (unter Umständen auch adjuvante) Therapie richtet sich nach dem histopathologischen Befund und weiteren, z.B. radiologischen, Untersuchungsergebnissen. Sie kann in einer medikamentösen Therapie (Chemo-, Immuntherapie) oder auch Strahlentherapie bestehen. Je nach Ausbreitung und Operabilität des Tumors sowie vorhandener Metastasen ist der Ansatz kurativ oder palliativ (AWMF, 2013).

1.1.5 Prognostische Faktoren

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) hat in den aktuellen Leitlinien die wichtigsten prognostischen Faktoren beim Melanom bezogen auf die 10-Jahres-Überlebensrate aufgeführt. Hierzu zählen die vertikale Tumordicke (Breslow-Index), eine histologisch erkennbare Ulzeration, der Nachweis von Mikrometastasen in regionären Lymphknoten, das Geschlecht und ein Einbruch des Tumors in Gefäße (Tab. 1; DGHO, 2014). Mikrometastasen sind ausschließlich histologisch nachweisbare Metastasen, die klinisch unauffällig sind.

Parameter	**Prognostisch günstig***	**Prognostisch ungünstig***
Vertikale Dicke nach Breslow (am histologischen Präparat)	≤1 mm	>1,01 mm
Histologisch erkennbare Ulzeration	ohne	mit
Nachweis von Mikrometastasierung in regionären Lymphknoten	negativ	positiv
Geschlecht	weiblich	männlich
Gefäßeinbruch	nein	ja

Tabelle 1: Prognostische Faktoren beim Melanom, * 10-Jahresüberlebensraten (DGHO, 2014)

1.2 Melanomsimulatoren

1.2.1 Allgemein

Als Melanomsimulatoren bezeichnet man benigne melanozytäre Tumoren, die in ihrem klinischen und/oder histologischen Erscheinungsbild einem Melanom stark ähneln. Eine sichere Unterscheidung dieser beiden Entitäten kann extrem schwierig bis unmöglich sein und stellt nach wie vor in der Dermatohistopathologie eine der größten Herausforderungen dar. Es gab viele Studien, die nach geeigneten Methoden gesucht haben, eine sichere Unterscheidung möglich zu machen. Hierzu gehören neben immunhistologischen zunehmend auch molekulargenetische Verfahren (Bastian et al., 2002; Gill et al., 2004; Tom et al., 2011). Besondere Beachtung bei melanozytären Tumoren im Kindesalter gilt der Differenzierung von Spitz-Nävus und Melanom. Ein weiteres Beispiel stellen die so genannten proliferierenden Knoten (benign proliferative nodules) in Riesennävi dar (GCMN=giant congenital melanocytic nevus).

1.2.2 Spitz-Nävus

Der Begriff des Spitz-Nävus geht auf die Erstbeschreiberin Sophie Spitz zurück. Sie untersuchte eine Reihe von melanozytären Läsionen bei Kindern, die aus histologischer Sicht einem Melanom ähnelten, sich aber klinisch wie benigne Entitäten verhielten. Sie nannte diese Läsionen „juveniles Melanom“ (Spitz, 1948). Dieser Begriff ist seit langem nicht mehr gebräuchlich. Es gibt unterschiedliche Bezeichnungen für diese Läsionen: „Spitz´s naevus“, „naevus of large spindle and/or epitheloid cells“ und „spindle and epithelioid naevus“ (Crotty et al., 2002). Mittlerweile ist bekannt, dass Spitz-Nävi auch im Erwachsenenalter auftreten können. Spitz-Nävi und Melanome sind in ihrem klinischen, histologischen und zytologischen Erscheinungsbild jeweils sehr vielfältig und können sich gegenseitig imitieren (Crotty et al., 2002). Bei Unklarheit bezüglich der Diagnose „Melanom vs. Spitz-Nävus“ wird im Zweifelsfall eine komplette Exzision der Läsion mit histopathologischer Untersuchung empfohlen.

Typische Merkmale eine Spitz-Nävus sind die Lokalisation im Gesicht, oft als solitärer, halbkugeliger Knoten, eine glatte Oberfläche, eine hellrote bis braune Färbung sowie ein Durchmesser unter 2 cm. In der Dermatoskopie zeigen sich Spitz-Nävi meist symmetrische Strukturen, z.B. Punktgefäße oder ein radiäres Muster („starburst pattern“). Histologisch sind sie in der Regel ebenfalls relativ

symmetrisch und scharf begrenzt. Die Zellen sind von runder, ovaler, spindeliger oder polygonaler Form mit großen Kernen und befinden sich im Bereich der dermo-epidermalen Junktionszone (Hauschild et al., 2005). Spatz et al. (1999) teilten die Spitz-Nävi weiter in klassische Spitz-Nävi und atypische Spitz-Nävi ein. Die atypischen Spitz-Nävi unterscheiden sich histopathologisch in ihren Eigenschaften von den klassischen Spitz-Nävi und werden zum Teil nach Atypiegrad weiter in Nävi mit niedrigem, mittlerem und hohem Entartungsrisiko eingeteilt. Das Spektrum der Spitztumoren umfasst schließlich auch das so genannte spitzoide Melanom. Untergruppen von Spitz-Nävi weisen relativ spezifische molekulare Besonderheiten auf, so HRAS-Mutationen bei desmoplastischen Spitznävi, ALK-Translokationen bei plexiformen Spitznävi und BRAF- sowie BAP1-Mutationen bei epitheloiden Spitznävi (Wiesner und Kutzner, 2015). Insgesamt können bislang jedoch weder immunhistologische noch molekulargenetische Analyseverfahren sicher zwischen Spitznävi und spitzoidem Melanom unterscheiden (Gill et al., 2004, Tom et al., 2011).

1.2.3 Blauer Nävus

„Blauer Nävus“ ist ein Oberbegriff für eine heterogene Gruppe benigner melanozytärer Tumoren der Haut. Am häufigsten sind der gewöhnliche blaue Nävus („common blue nevus“) und der zellreiche blaue Nävus („cellular blue nevus“=CBN). Ein blauer Nävus präsentiert sich meist als scharf begrenztes, solitäres Knötchen von blaugrauer bis blauschwarzer Farbe, kann aber auch braun oder hautfarben sein. Der gewöhnliche blaue Nävus besteht histologisch aus spindelförmigen und dendritischen, zumeist stark pigmentierten Melanozyten in der Dermis, welche durch ihre Lage in den tieferen Hautschichten den zumeist blauen Farbton ausmachen. In Einzelfällen kann eine Abgrenzung zu einem Melanom oder zu einer kutanen Melanommetastase schwierig sein. Dennoch ist die Tendenz zur Entartung eines blauen Nävus sehr gering. Ist eine Diagnose klinisch eindeutig möglich, so bedarf es keiner Exzision. Kontrovers diskutiert wird der Begriff maligner blauer Nävus („malignant cellular blue nevus“=MCBN). Wird er von einigen Autoren zu den Melanomen gezählt (Kachare et al., 2013), grenzen andere ihn als eigene Entität ab (Marano et al., 1986). Aufgrund der Seltenheit des MCBN existieren in der Literatur nur wenige Fallberichte (Connelly und Smith, 1991).

1.2.4 Proliferative Knoten

Proliferative Knoten finden sich bei Kindern mit Riesennävi (GCMN), seltener auch bei Erwachsenen, in Form von zumeist rasch wachsenden Knoten innerhalb des kongenitalen Nävus. Sie können einem Melanom klinisch und histologisch ähneln, sind jedoch benigne und metastasieren so gut wie nie. Im Gegensatz zu Melanomen in kongenitalen Riesennävi treten proliferative Knoten häufiger multipel auf und ulzerieren eher selten (Yélamos, 2015). Die Entität der benignen proliferativen Knoten in KMN wurde erst 2002 genauer charakterisiert (Bastian et al., 2002). Vorher wurden rasch wachsende Knoten mit melanomähnlicher Morphologie bei Kindern mit Riesennävi nicht selten vorschnell als Melanom interpretiert. Dies trug vermutlich zur Überschätzung des Melanomrisikos kongenitaler Nävi bei (Krengel et al., 2006). Ein rasch wachsender Knoten in einem KMN sollte trotz allem in der Regel vollständig exzidiert werden. Da proliferative Knoten andere chromosomale Aberrationen als Melanome aufweisen, ist eine molekulargenetische Analyse (komparative genomische Hybridisierung) in histologisch unklaren Fällen sinnvoll (Bastian et al., 2002).

1.3 Das maligne Melanom im Kindesalter

Das Melanom bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0 bis 19 Jahren hat einen Anteil von 0,8-2% an allen Melanomerkrankungen (Hamre et al., 2002). In diesem Alter ist das maligne Melanom für ca. 3% aller Krebserkrankungen verantwortlich, mit steigender Tendenz (Linabery und Ross, 2008). Im Zeitraum von 2009 bis 2010 lag die Inzidenz des Melanoms bei den 0 bis 19jährigen in Deutschland deutlich unter 10/100.000 (Robert Koch Instituts, 2013). In den USA fand sich für diese Altersgruppe im Zeitraum von 1992 bis 2004 eine altersstandardisierte Inzidenzrate von 4,9/1.000.00/Jahr (Linabery und Ross, 2008).
Bei der Erhebung epidemiologischer Daten sind für das kindliche Melanom einige Besonderheiten zu beachten. Eine Schwierigkeit ist die histologische Unterscheidung von Melanomen und den erwähnten Melanomsimulatoren, welche vor allem bei Kindern häufig sind. Durch Fehldiagnosen eigentlich benigner melanozytärer Tumoren könnten epidemiologische Daten folglich verzerrt sein (Spatz et al., 1996). Kindliche Melanome zeigen nicht selten ein anderes histomorphologisches und klinisches Verhalten als Melanome des Erwachsenenalters. Die allgemeingültige ABCDE-Regel ist beispielsweise auf

kindliche Melanome nur eingeschränkt anwendbar (Cordoro et al., 2013). Kindliche Melanome wachsen oft relativ rasch und präsentieren sich häufiger als amelanotische und noduläre Tumoren (Mones und Ackerman, 2003; Costa Soares de Sá, 2004; Ferrari et al., 2005). Eine weitere Besonderheit ist, dass im Kindesalter benigne Ansammlungen von Melanozyten in Lymphknoten keine Rarität sind. Eine Abgrenzung zu Mikrometastastasen eines Melanoms ist nicht immer möglich und folglich kann eine stattgefundene Mikrometastasierung in regionäre Lymphknoten nicht als sicheres Malignitätszeichen gesehen werden (Dalton et al., 2010).

1.4 Zielsetzung dieser Arbeit

Das Melanom des Kindesalters ist eine seltene Erkrankung. Differentialdiagnostisch ist es oft schwer von benignen Entitäten wie einem Spitz-Nävus abzugrenzen. In dieser Arbeit wurde mittels einer systematischen Literaturrecherche eine vollständige Übersicht über Fallberichte von Kindern angestrebt, die an einem Melanom erkrankten und dieses langfristig und im Verlauf der Nachbeobachtungszeit ohne Rezidiv überlebten. Diese Fallberichte wurden dann einer eingehenden Analyse unterzogen. Da eine derartige Literaturanalyse keine epidemiologisch repräsentative Datensammlung darstellt, werden die Ergebnisse in rein deskriptiver Form detailliert aufbereitet.
Die zentralen Fragen dieser Arbeit sind:

- Welches sind die klinischen und histologischen Merkmale der Melanome, die von Kindern längerfristig und ohne Rezidiv überlebt wurden?
- Finden sich auffallende Unterschiede zu Kindern mit letal verlaufenden Melanomen? Ergeben sich hieraus eventuell Hinweise für prädiktive prognostische Parameter bei kindlichen Melanomen?
- Ergeben sich in den analysierten Fällen Hinweise für eine Rolle so genannter Melanomsimulatoren? Wie lässt sich das Spektrum von Melanomsimulatoren im Kindesalter charakterisieren?

2. Material und Methoden

2.1 Literaturrecherche

An der Literatursuche waren neben mir auch die beiden anderen Mitglieder der Arbeitsgruppe „Melanom des Kindesalters“, Johanna Neuhold und Johanna Friesenhahn, beteiligt. Wir führten arbeitsteilig eine systematische Suche nach Fallberichten zu dieser Erkrankung in der medizinischen Fachliteratur durch. Als Ausgangsbasis wurde die medizinische Datenbank „PubMed“ der US-amerikanischen „National Library of Medicine“ gewählt. Diese Datenbank indiziert medizinische Fachartikel in Zeitschriften, die bestimmten Qualitätskriterien entsprechen müssen. Hierzu zählen z.B. Wissenschaftlichkeit, Originalität und Auswahl im Rahmen eines Peer-Review-Verfahrens.

2.1.1 Suchkriterien

Für die Auswahl der Fallberichte wurden vorab folgende Einschlusskriterien festgelegt: Eingeschlossen wurden kutane und extrakutane Manifestationen eines Melanoms bzw. Melanome mit unbekanntem Primärtumor bei Kindern zwischen 0 und 18 Jahren. Das 19. Lebensjahr durfte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht vollendet sein. Alle Fallberichte, die diesem Minimalkriterium entsprachen, wurden dann gemäß folgender Einteilung von den Mitgliedern der Arbeitsgruppe selbständig weiter bearbeitet:

- Johanna Neuhold: Letale bzw. metastasierte Melanome bei Kindern mit kongenitalem melanozytären Nävus.
- Johanna Friesenhahn: Letale bzw. metastasierte Melanome bei Kindern ohne kongenitalen melanozytären Nävus.
- Nina Gerdes: Im Rahmen der vorliegenden Dissertation werden die Fallberichte der Kinder analysiert, die ein Melanom mindestens 5 Jahre überlebt haben und zum Zeitpunkt der Publikation des Fallberichts mindestens 5 Jahre rezidivfrei waren (unabhängig von der Tatsache, ob das Melanom auf dem Boden eines kongenitalen Nävus entstand).

Diese Arbeit beinhaltet nur Fälle, bei denen die endgültige Diagnose „Malignes Melanom“ lautete. Wurde die Erstdiagnose eines malignen Melanoms im Nachhinein korrigiert, z.B. zugunsten einer benignen Entität, so wurden diese

Fälle von der Analyse ausgeschlossen. Berücksichtigt wurden Publikationen in deutscher, englischer, französischer, holländischer, spanischer, italienischer und portugiesischer Sprache. Die überwiegende Zahl der in Pubmed gelisteten Fachartikel entstammt der Zeit ab 1966, allerdings wurden auch ältere Arbeiten eingeschlossen, sofern sie die o.g. Kriterien erfüllten.

2.1.2 Suchstrategie

Die Literatursuche erfolgte im Zeitraum von Februar 2010 bis Mai 2011. Die Mitglieder der Arbeitsgruppe führten zahlreiche Suchläufe mit zum Teil redundanten Suchbegriffen unabhängig voneinander aus. Hierdurch sollte verhindert werden, dass eventuell relevante Publikationen übersehen wurden. Als Leitfaden bei der Suche diente das PRISMA-Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Dieses Statement besteht aus einer Checkliste mit 27 Punkten und einem Flussdiagramm, welches in vier Phasen aufgeteilt ist (Moher et al., 2009).

2.1.2.1 Primärliteratur

Für die Suche nach potentiell relevanten Publikationen für die vorliegende Arbeit wurden in der Datenbank PubMed folgende Suchläufe durchgeführt:

Zeitpunkt	Suchbegriffe	Trefferanzahl
Februar 2010	„childhood“+ „melanoma“	581
November 2010	"melanoma" [MeSH Terms] OR "melanoma" [All Fields] limits: case reports; all child	1020

Tabelle 2: Suchabfragen

Die Titel bzw. Abstracts der angezeigten Publikationen wurden einzeln gelesen („screening“), um potentiell relevante Arbeiten, also Publikationen, die eine Fallbeschreibung eines kindlichen Melanoms beinhalteten, zu identifizieren.
Zur internen Qualitätskontrolle wurde das Screening der Abstracts eines gesamten Suchlaufs (Suchlauf vom November 2010) von Johanna Friesenhahn parallel durchgeführt. Der Vergleich unserer Ergebnisse zeigte eine Übereinstimmung der jeweils als potentiell relevant eingestuften Publikationen von 90%.

Neben den oben genannten Suchläufen fanden innerhalb der Arbeitsgruppe noch folgende Suchabfragen statt:

Zeitpunkt	Suchbegriffe	Trefferanzahl
Februar 2010	„congenital“+ „melanocytic“ + „melanoma“	526
	„neurocutaneous“ + „melanocytosis“	30
	„neurocutaneous“ + „melanoma“	121
	„neurocutaneous“ + „melanosis“	220
März 2010	„congenital“ + „melanocytic“ + „nevus“	1214
April 2010	„adolescence“ + „malignant“ + „melanoma“	2199
Mai 2011	"fatal outcome"[MeSH Terms] AND "melanoma" [MeSH Terms] AND (“infant" [MeSH Terms] OR "child" [MeSH Terms] OR “adolescent" [MeSH Terms])	39

Tabelle 3: Weitere Suchabfragen der Arbeitsgruppe

Die Trefferanzahl aus allen Suchen insgesamt betrug 5950 Publikationen, wovon 574 als potentiell relevant befunden wurden. Um eine gemeinsame Übersicht zu bekommen, stellten alle drei Mitglieder der Arbeitsgruppe die jeweils identifizierten Fallberichte in ein gemeinsames Online-Dokument des Office-Pakets „Google Docs“ (https://docs.google.com/). So konnte verhindert werden, dass die anschließende Beschaffung der Volltext-Dokumente doppelt erfolgte.
Die Suche nach der Volltextversion beinhaltete folgende Schritte: Zuerst wurde versucht, die Publikationen über die Online-Zeitschriften-Bibliothek der Zentralen Hochschulbibliothek Lübeck als PDF-Datei zu beschaffen. Eine weitere Möglichkeit bestand darin, aus dem Archiv der Zentralen Hochschulbibliothek Lübeck die Druckversion des Zeitschriftenbandes anzufordern und als Kopie zu sichern. Falls diese Wege nicht zum Ziel führten, konnte die jeweilige Arbeit über die Online-Fernleihe der Bibliothek aus Beständen anderer Bibliotheken bestellt werden. In Ausnahmefällen wurde direkter E-Mail-Kontakt mit den Autoren aufgenommen.
Von den 574 potentiell als relevant befundenen Publikationen konnten bis auf 14 Publikationen alle als Volltext beschafft werden. Die als Volltext vorliegenden Publikationen wurden nun unter Berücksichtigung von entsprechenden Ein- und

Ausschlusskriterien analysiert und bewertet. Enthielten die Publikationen tatsächlich einen Fallbericht, so wurde dieser entsprechend der jeweiligen Themengebiete einem Mitglied der Arbeitsgruppe zugeteilt.
Insgesamt enthielten von den 574 als potentiell relevant eingestuften Publikationen 203 einen oder mehrere Fallberichte von Melanomen des Kindesalters und wurden mit in die Studie aufgenommen.

2.1.2.2 Sekundär- und Tertiärliteratur

In den Volltextversionen der o.g. Suchergebnisse („Primärsuche“) fanden sich häufig Referenzen, die auf weitere potentiell relevante Publikationen hinwiesen. Waren diese Referenzen im Rahmen der Primärsuche noch nicht gefunden worden, wurden sie wiederum als Volltextversion beschafft. In der Abbildung des Flussdiagramms (Abb. 1) sind diese Artikel als „Sekundärliteratur“ aufgeführt. Analog erfolgte dann innerhalb dieser Sekundärliteratur erneut eine Suche nach bislang unentdeckten Fallberichten („Tertiärliteratur“). Für die Sekundärliteratur kam es so zu weiteren 182 potentiell relevanten Publikationen und für die Tertiärliteratur zu weiteren 20 Publikationen. Relevant waren nach Durchsicht des Volltextes 67 Publikationen der Sekundärliteratur und eine Publikation aus der Tertiärliteratur.
Insgesamt wurden aus den Suchen zur Primär-, Sekundär- und Tertiärliteratur 271 relevante Publikationen in die Studie aufgenommen. Von den insgesamt 271 relevanten Publikationen der Arbeitsgruppe wurden die Fallberichte den entsprechenden Mitgliedern der Arbeitsgruppe zugeordnet.
Für die vorliegende Dissertation waren 118 Fallberichte aus insgesamt 58 Publikationen relevant.

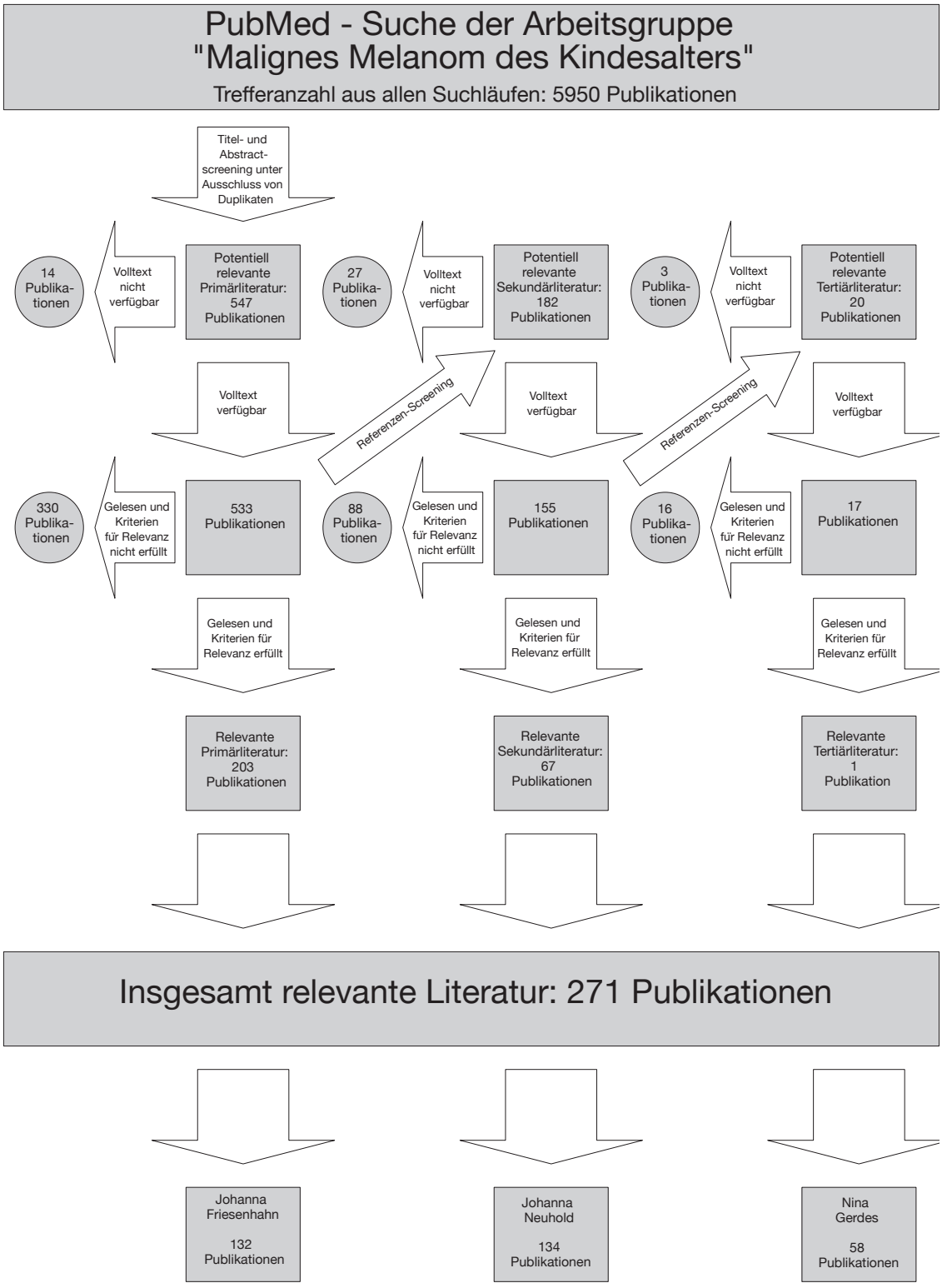


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Literatursuche

2.2 Erstellung der Datentabellen

Die für diese Arbeit relevanten Fallberichte wurden dann in einer Microsoft Excel-Tabelle aufgelistet. Die Fälle wurden in zwei Gruppen eingeteilt und in jeweils eigenen Tabellen aufgeführt. Eine Gruppe beinhaltete Kinder mit einem kutanen Melanom. Die andere Gruppe beinhaltete Kinder mit einem extrakutanen Melanom oder einem Melanom mit unbekanntem Primarius. Jede Tabellenzeile repräsentierte einen konkreten Erkrankungsfall. In den Tabellenspalten wurden die einzelnen Merkmale des jeweiligen Erkrankungsfalles aufgegliedert (z.B. Alter bei Erstdiagnose, Geschlecht, Nachbeobachtungszeit, histologische und klinische Merkmale etc.).

Um eine einheitliche Erfassung des Alters der Kinder bei Diagnosestellung zu gewährleisten, wurde wie folgt vorgegangen: War das Alter in Monaten angegeben, so wurde es in ganze Jahre umgerechnet. Es wurde auf das volle erreichte Lebensjahr abgerundet. War das genaue Alter bei Diagnosestellung nicht konkret angegeben, wurde es aus den Angaben in der Publikation, soweit möglich, näherungsweise bestimmt.

Bei der Dauer der Nachbeobachtungszeit wurde zur Vereinfachung der Erfassung wie bei den Altersangaben verfahren. Es wurden volle Jahre als Zeitmaß verwendet. War die Dauer der Nachbeobachtungszeit in Monaten angegeben, wurden diese in Jahre umgerechnet und auf volle Jahre abgerundet. War die genaue Nachbeobachtungszeit in den Publikationen nicht angegeben, so wurde diese aus den vorliegenden Angaben näherungsweise geschätzt.

2.3 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde vor Auswertung der Daten die biometrische Beratung im Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck in Anspruch genommen. Zur Erstellung der Texte, Tabellen und Grafiken wurden die Programme der Microsoft Office Suite in der Version 2011 verwendet (Microsoft Word, Microsoft Excel).

Die Auswertung der Fallberichte erfolgte zumeist getrennt in zwei Gruppen: die Gruppe der kutanen Melanome und die Gruppe der extrakutanen Melanome. Die Gesamtheit der Erkrankungsfälle wurde für Teile der Auswertung nochmals in eine präpubertale Gruppe (0-10 Jahre) und in eine (post-)pubertale Gruppe (11-18

Jahre) unterteilt. Die Ergebnisse wurden kaufmännisch auf eine Dezimalstelle gerundet.

Es erfolgte eine rein deskriptive Auswertung der Daten. Auf weitergehende statistische Tests wurde verzichtet, da die ausgewerteten Fallberichte für die Gesamtheit der Melanome des Kindesalters vermutlich nicht repräsentativ sind. Insbesondere muss bei Literaturanalysen als verzerrender Faktor eine „Interessantheitsauslese“ unterstellt werden, d.h. eine höhere Publikationswahrscheinlichkeit von besonders ausgeprägten oder außergewöhnlichen Fällen.

2.4 Registrierung der Studie

Die Studie wurde bei PROSPERO (Center for Reviews and Dissemination, University of York) registriert. PROSPERO ist ein internationales Register für systematische Übersichtsarbeiten. Durch die Registrierung von geplanten oder durchgeführten Studien soll verhindert werden, dass es zu einer Doppelung von Übersichtsarbeiten kommt. Die Studie ist unter folgender Registernummer zu finden: CRD42012002809 (Titel: Death from malignant melanoma in children with/without congenital nevi, Link: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002809, letzter Zugriff: 19.03.2015)

3. Ergebnisse

3.1 Allgemein

Das Erscheinungsjahr der Publikationen lag zwischen 1944 und 2010. 27,6% der Publikationen (n=16) erschienen vor 1980, 72,4% der Publikationen (n=42) ab 1980.

Die bei der Literatursuche identifizierten Kasuistiken wurden zunächst in kutane und extrakutane Melanomfälle eingeteilt. Zur Gruppe der extrakutanen Melanome wurden auch die vier Fälle von metastasiertem Melanom mit unbekanntem Primärtumor gerechnet.

3.2 Fallzahlen

In den für diese Arbeit relevanten Publikationen (n=58) ließen sich 118 Erkrankungsfälle identifizieren. Zur Gruppe der kutanen Melanome zählten 80,5% der Fälle (n=95). Zur Gruppe der extrakutanen Melanome zählten 19,5% der Fälle (n=23).

3.2.1 Kutane Melanome

Von den 95 Berichten über kutane Melanome lagen 38 Fälle als detaillierte und ausführliche Fallbeschreibungen, so genannte „case reports“, vor. Mikroskopische und/oder makroskopische Abbildungen der Melanome waren in 22 Publikationen vorhanden: Zu 17 Fällen gab es mikroskopische Abbildungen (Primärtumor oder Metastasen), in 12 Fällen makroskopische Abbildungen, zumeist vom Primärtumor selbst. Die Qualität der Abbildungen war bei Kopien, z.B. Fernleihartikeln, oder auch in den PDF-Dateien teilweise deutlich eingeschränkt. Einige Beispiele mikroskopischer und makroskopischer Abbildungen finden sich im Anhang (s. Abschnitt 7.2).

3.2.2 Extrakutane Melanome

Es konnten 23 Fälle von extrakutanem Melanom identifiziert werden. Hiervon lagen 18 Fälle als detaillierte case reports vor. Zu 17 Fällen gab es mikroskopische und/oder makroskopische Abbildungen.

3.3 Alter bei Erstdiagnose

Die Altersangabe (0-18 Jahre) war ein obligates Einschlusskriterium für diese Arbeit und lag somit in allen Fällen vor. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag für beide Gruppen zusammen bei 10,8 Jahren (Median=12,5 Jahre). 47 Fälle gehörten der präpubertalen Altersgruppe an (0-10 Jahre) und 71 der Fälle der (post-)pubertalen Gruppe (11-18 Jahre).

3.3.1 Kutane Melanome

Bei den 95 kutanen Melanomen betrug das Alter bei Erstdiagnose durchschnittlich 10,8 Jahre (Median: 12 Jahre) (Abb. 2).

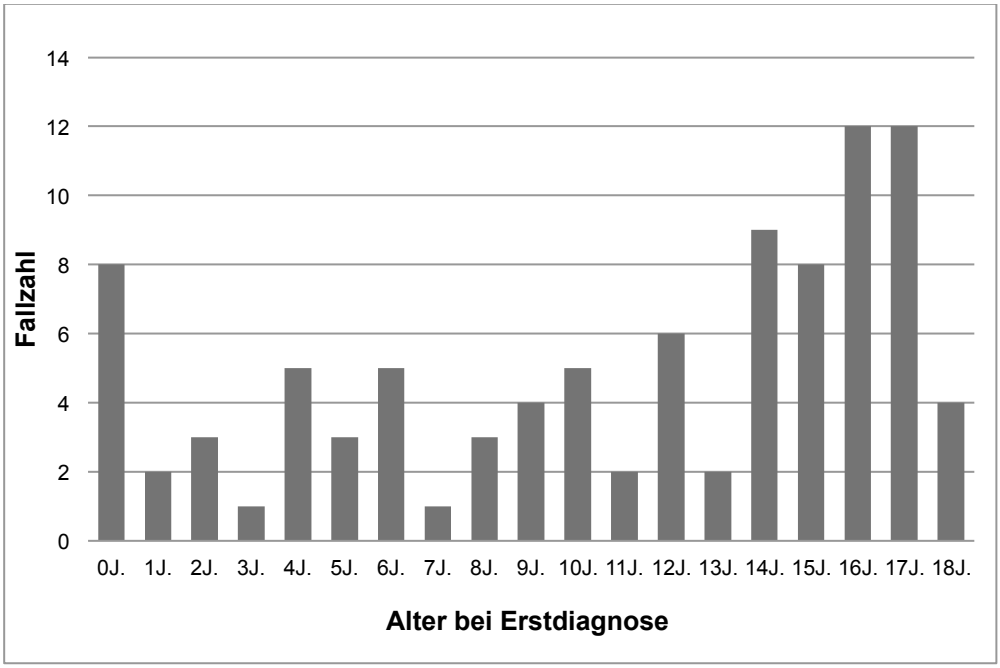


Abbildung 2: Alter bei Erstdiagnose I (kutane Melanome) (n=95)

Die präpubertale Gruppe (0-10 Lebensjahre) hatte einen Anteil von 42,1% (n=40), die (post-)pubertale Gruppe (11-18 Lebensjahre) einen Anteil von 57,9% (n=55). Die Mehrzahl der Diagnosen erfolgte somit bei (post-)pubertalen Kindern (Abb. 3).

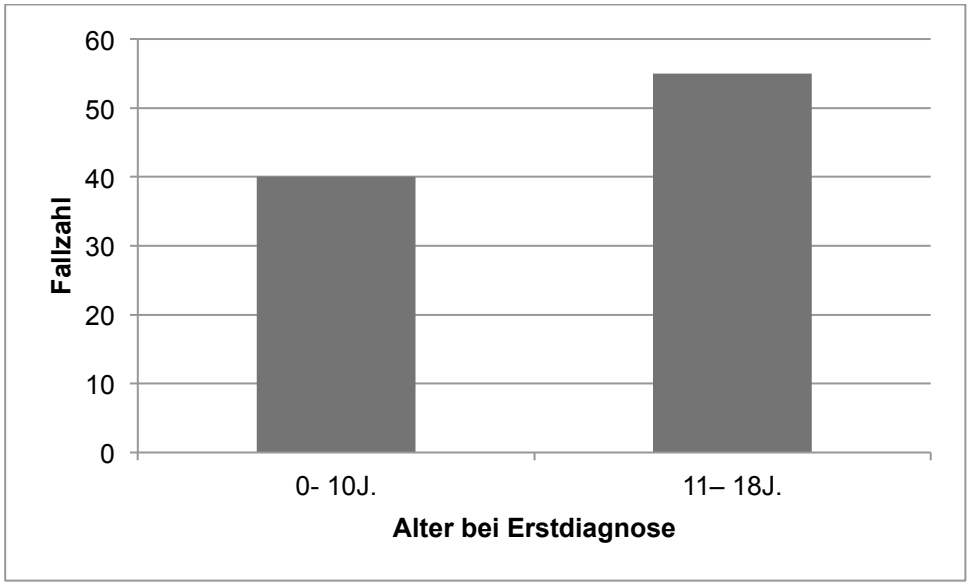


Abbildung 3: Alter bei Erstdiagnose II (kutane Melanome) (n=95)

3.3.2 Extrakutane Melanome

Der Mittelwert des Alters bei Erstdiagnose lag bei diesen 23 Fällen bei 11,0 Jahren (Median=13 Jahre). Zur Gruppe der präpubertalen Kinder gehörten 30,4% der Fälle (n=7), zur Gruppe der (post-)pubertalen Kinder gehörten 69,6% der Fälle (n=16).

3.4 Geschlecht

Angaben zum Geschlecht der Kinder lagen in 116 von 118 Fällen vor. Mädchen hatten für beide Gruppen zusammen einen Anteil von 55,2% (n=64) am Gesamtkollektiv und überwogen somit leicht. Bei 44,8% (n=52) handelte es sich um Jungen.

3.4.1 Kutane Melanome

In 93 von 95 Fällen lagen Angaben zum Geschlecht vor. In dieser Gruppe waren 57,0% der Kinder weiblichen Geschlechts (n=53) und 43,0% der Kinder männlichen Geschlechts (n=40).

3.4.2 Extrakutane Melanome

In allen 23 Fällen lagen Angaben zum Geschlecht der Kinder vor. Hier waren 47,8% (n=11) der Kinder weiblichen Geschlechts und 52,2% (n=12) der Kinder männlichen Geschlechts.

3.5 Ethnische Zugehörigkeit

Angaben zur ethnischen Zugehörigkeit der Kinder wurden in gut einem Drittel der Fälle gemacht (n=40). Der Begriff „Kaukasier“ beschreibt im dermatologischen Sprachgebrauch einen europäischstämmigen hellen Hauttyp und wurde bei 33 Kindern erwähnt (27 kutane, 6 extrakutane Melanome). Der Begriff „Hispanics“ wird in den USA für Menschen mit lateinamerikanischer oder spanischer Abstammung verwendet und betraf 3 der Kinder (alle 3 kutane Melanome). Eine afrikanische oder afroamerikanische Herkunft („negroid“) wurde bei 4 Kindern erwähnt (3 kutane, 1 extrakutanes Melanom).

3.6 Prädisponierende Faktoren

Angaben zu prädisponierenden Faktoren lagen fast ausschließlich für die kutanen Melanome vor. Ein Kind litt unter einem Xeroderma pigmentosum. Vermehrte Sonnenexposition wurde in 2 Fällen als Risikofaktor angegeben, ein vorangegangener schwerer Sonnenbrand in einem Fall. In 4 Fällen wurde von Melanomen in der Familienanamnese berichtet (Mutter, Cousine, Tante, Onkel+Großvater). In 3 Fällen verstarben die Familienmitglieder der Kinder an dem Melanom.

3.7 Assoziation zu einem Nävus

Eine Angabe zu präexistenten Nävi bezieht sich naturgemäß auf kutane Melanome und fand sich in dieser Gruppe bei 39 Kasuistiken (nävusassoziiert, n=33; explizit *de novo*, also nicht nävusassoziiert, n=6). In den 33 Fällen mit assoziierten Nävi fanden sich folgende Beschreibungen (Abb. 4): Nävus allgemein, ohne nähere Beschreibung ob angeboren oder erworben, inklusive der Bezeichnungen Muttermal, papillärer Nävus und blauer Nävus (n=11), kongenitaler Nävus ohne Größenangabe (n=12), kleiner kongenitaler Nävus (small congenital melanocytic nevus, SCMN; n=5) und kongenitaler Riesennävus (giant congenital melanocytic nevus, GCMN; n=5). Daneben wurde bei einem der Kinder mit unbekanntem Primärtumor das Vorhandensein eines SCMN erwähnt.

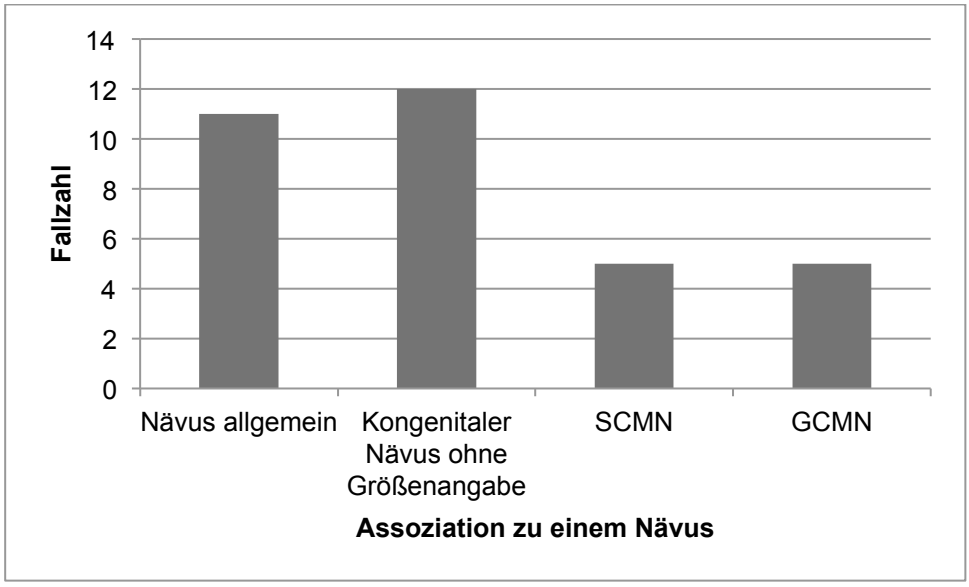


Abbildung 4: Assoziation zu einem Nävus (kutane Melanome) (n=33)

Bei der Diagnosestellung der 5 Melanome, die in GCMN entstanden, waren die Kinder durchschnittlich 1,6 Jahre alt (Median=0 Jahre). Hiervon zeigten 2 Kinder explizit ein kongenitales (also bereits bei Geburt bestehendes) Melanom, bei 2 weiteren Kindern wurde die Diagnose im ersten Lebensmonat bzw. im Alter von 4 Monaten gestellt, ein Kind war 8 Jahre alt. Bei den 5 Kindern, bei denen ein Melanom in einem SCMN entstand, betrug das durchschnittliche Alter der Kinder 11,8 Jahre (Median=17 Jahre).

3.8 Lokalisation des Primärtumors

Insgesamt existierten in 114 der 118 Fälle konkrete Angaben zur Lokalisation des Primärtumors. In 4 Fällen konnte die Lokalisation des Primärtumors nicht ermittelt werden, diese wurden hier als Melanome mit unbekanntem Primarius bezeichnet.

3.8.1 Kutane Melanome

Zur Lokalisation der kutanen Melanome lagen in allen 95 Fällen Angaben vor (Abb. 5). Die Lokalisation an der unteren Extremität machte mit 40,0% (n=38) den größten Anteil aus. Danach folgten die Lokalisation am Rumpf (n=20) und die Lokalisation an Kopf/Hals (n=20; jeweils 21,1%). Der Anteil der Melanome an der oberen Extremität betrug 13,7% (n=13). In 4,2% der Fälle (n=4) fand sich nur die Angabe „Extremitäten“ ohne Differenzierung in obere oder untere Extremität. Insgesamt waren die Melanome in 57,9% (n=55) der Fälle und somit bei mehr als der Hälfte der Kinder an den Extremitäten lokalisiert.

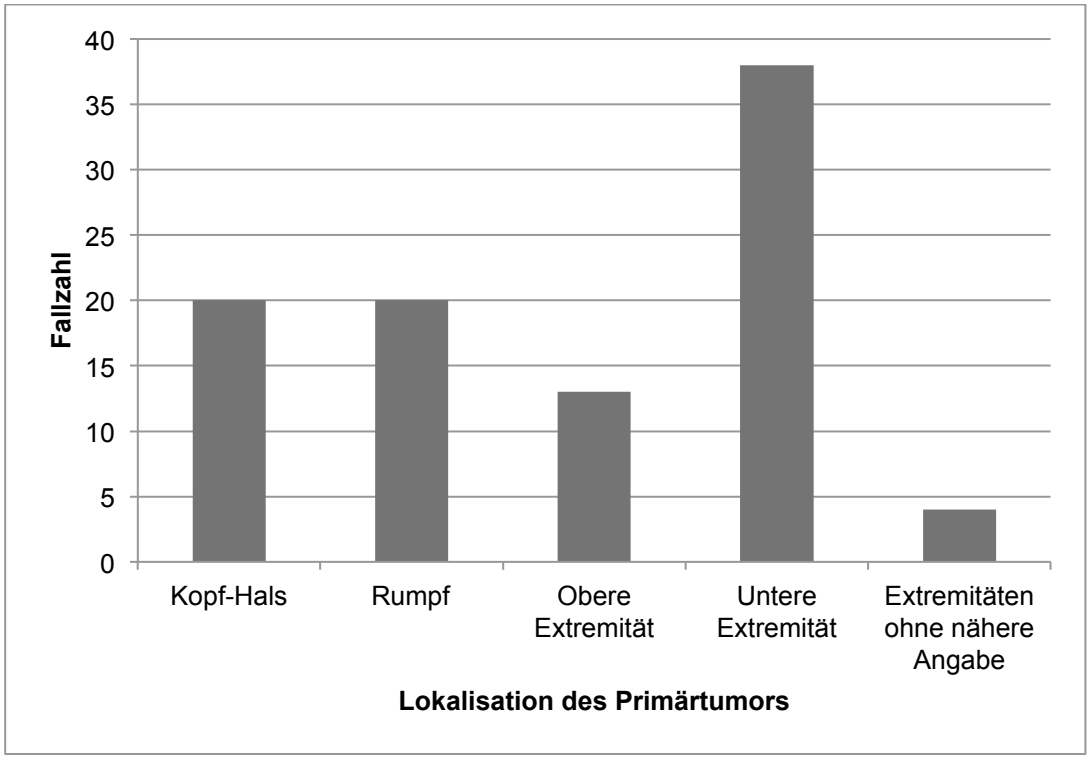


Abbildung 5: Lokalisation des Primärtumors (kutane Melanome) (n=95)

3.8.2 Extrakutane Melanome

In dieser Gruppe machten okuläre Melanome mit 56,5% mehr als die Hälfte der Fälle aus (n=13 von 23; Abb. 6). Verschiedene Lokalisationen innerhalb des Auges wurden hierunter zusammengefasst (Konjunktiven, Ziliarkörper, Choroidea, Iris). Weitere Lokalisationen des Primärtumors waren: Nasenseptum (n=1), harter Gaumen (n=1), Schleimhaut der Harnblase (n=1) und Analschleimhaut im Bereich der Linea anocutanea (n=1). Es wurden 2 Fälle eines „clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses“ (CCSTA) berichtet, welches eine seltene Melanomvariante darstellt. Ferner wurden 4 Fälle von Melanomen mit unbekannter Lokalisation des Primarius beschrieben.

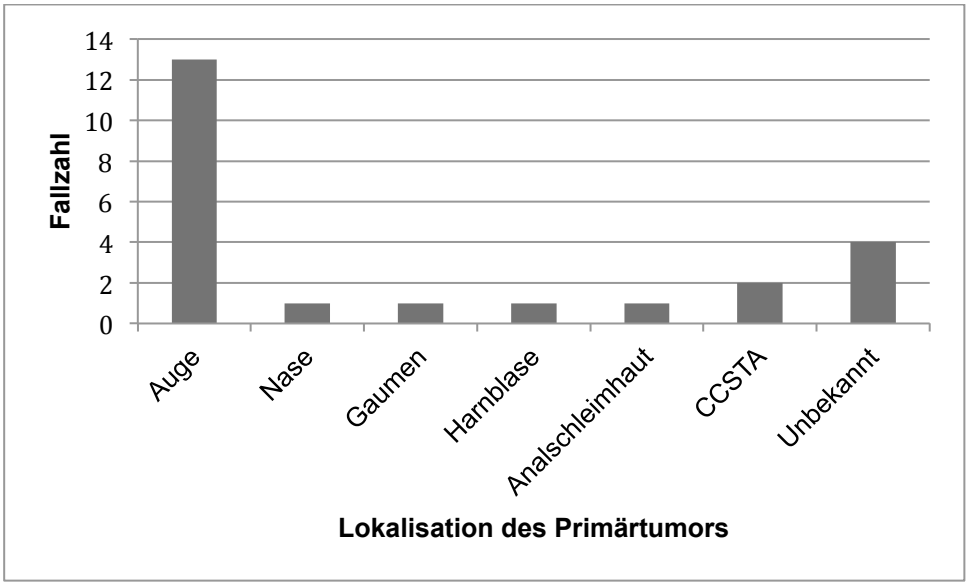


Abbildung 6: Lokalisation des Primärtumors (extrakutane Melanome; n=23)

3.9 Histologie des Primärtumors

3.9.1 Kutane Melanome

3.9.1.1 Klinisch-histologische Typen

Breslow-Index und klinisch-histologische Typeneinteilung beziehen sich definitionsgemäß auf die Gruppe der kutanen Melanome. In der Hälfte der Fälle (n=47) wurden Angaben zum klinisch-histologischen Typ des kutanen Melanoms gemacht (Abb. 7). Am häufigsten waren das noduläre Melanom (NM, n=17) und das superfiziell spreitende Melanom (SSM, n=13) vertreten. In 8 Fällen wurde das Melanom als nicht klassifizierbar beschrieben („unclassified melanoma“, UCM). Seltener traten amelanotische Melanome (n=5), akrolentiginöse Melanome (ALM, n=2) und Melanome vom Spindelzelltyp (n=2) auf.

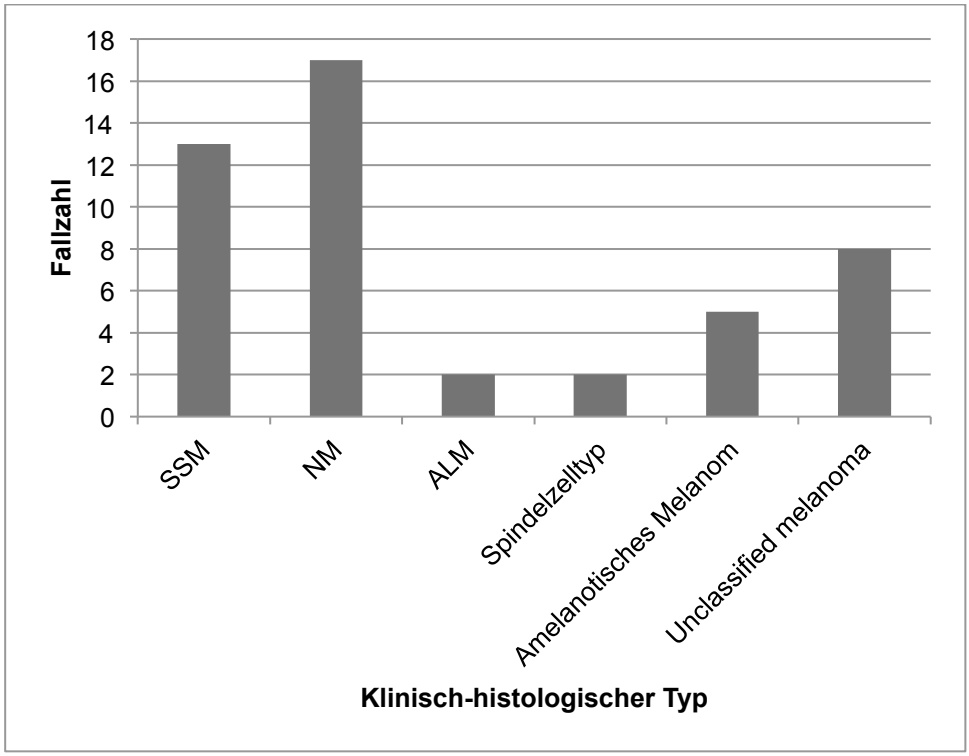


Abbildung 7: Klinisch-histologische Typen (kutane Melanome; n=48)

3.9.1.2 Breslow-Index

In knapp der Hälfte der Fälle (n=46) waren Angaben zum Breslow-Index (vertikale Tumordicke in mm) vorhanden. Die Angaben reichten von 0,4 mm bis zu 15 mm. Die mittlere vertikale Tumordicke betrug 2,9 mm (Median= 2,0 mm).

3.9.1.3 Histologie des Primärtumors

Eine histologische Beschreibung des Primärtumors fand sich in 16 der 95 kutanen Melanomfälle. Mikroskopische Abbildungen waren in 17 Fällen vorhanden. Bei der Beschreibung der Zellmorphologie waren vor allem Melanome mit spindelzelligem oder epitheloidzelligem Charakter von Interesse. Diese Zelltypen treten auch bei Spitz-Nävi auf, einem Melanomsimulator und daher einer wichtigen Differentialdiagnose zum Melanom. Ebenso finden sich Spindelzellen bei blauen Nävi. In 4 von 16 Fällen wurden die Zellen des Primärtumors als spindelförmig/ Spindelzellen beschrieben. In einem Fall wurden epitheloide Zellen, in einem weiteren Fall vergrößerte Zellen mit epitheloidem Charakter genannt. In 2 weiteren Fällen wurden vergrößerte Zellen beschrieben. In 2 Fällen wurden sowohl große Zellen als auch Spindelzellen beschrieben.

3.9.2 Extrakutane Melanome

3.9.2.1 Histologie des Primärtumors

Angaben zum histologischen Erscheinungsbild des Primärtumors fanden sich in 16 der 23 Fälle. In allen 16 Fällen wurden Zellen mit epitheloid- oder spindelzelligem Charakter beschrieben (Spindelzellen, Epitheloidzellen, plumpe Zellen, vergrößerte Zellen). Abbildungen der Histologie des Primärtumors waren in 12 Kasuistiken vorhanden.

3.10 Klinische und makroskopische Merkmale des Primärtumors

Die Angaben zum klinischen Erscheinungsbild und zum Aussehen der Primärtumoren waren sehr heterogen. In 12 Fällen (ausschließlich kutane Melanome) lagen Abbildungen vor (Primärtumor, Lymphknoten, postoperative Ergebnisse, präexistente Nävi bzw. GCMN).

3.10.1 Kutane Melanome

Angaben zu makroskopischen Merkmalen fanden sich in 29 von 95 Fällen (Tab. 4). Angaben zur Farbe des Primärtumors waren in 19 Fällen vorhanden: schwarz/braun (n=7), rötlich/pink (n=6), pigmentiert (n=3), blau (n=1), hautfarben (n=1), dunkel (n=1). Die Ulzeration des Melanoms wurde in 9 Fällen erwähnt. Angaben zum Durchmesser des Primärtumors wurden in 9 Fällen gemacht und reichten von 0,2 cm bis zu 2 cm. Ein erhabener Tumor wurde in 7 Fällen beschrieben (inklusive halbkugelförmig). Eine Blutung wurde in 6 Fällen angegeben. Eine Bildung von Schorf fand sich in 2 Fällen. Eine Entzündung des Tumors und Austritt von Eiter wurden jeweils in einem Fall genannt.

Angaben zum Primärtumor	Fallzahl
Farbe (schwarz/braun, rötlich/pink, pigmentiert, blau, hautfarben, dunkel)	19
Ulzeration	9
Durchmesser (0,2 cm bis 2 cm)	9
Erhaben	7
Blutung	6
Schorfbildung	2
Entzündung	1
Eiterbildung	1

Tabelle 4: Angaben zum Primärtumor (kutane Melanome) (n=29)

3.10.2 Extrakutane Melanome

Die Angaben zur Farbe der Primärtumoren waren sehr unterschiedlich (schwarz, pink, braun, pigmentiert, dunkelblau). Ulzerationen oder Nekrosen wurden in 3 Fällen beschrieben.

3.11 Metastasierung

Angaben zur Metastasierung existierten für beide Gruppen zusammen in 88 der 118 Fälle. Diese Zahl schließt alle Angaben, auch das Fehlen von Metastasen, ein. Wie in der Einleitung bzw. dem Methodenteil erwähnt, wurden alle letalen bzw. mutmaßlich letalen Melanomfälle mit fortgeschrittener Metastasierung (d.h. mit makroskopischer Lymphknoten- bzw. Fernmetastasierung zum letzten Zeitpunkt der Nachbeobachtung) von den beiden anderen Mitarbeiterinnen der Arbeitsgruppe analysiert und tauchen daher hier nicht auf. Für diese beiden Teil-Kollektive war somit (nahezu) sichergestellt, dass es sich um Melanome und nicht um Melanomsimulatoren handelte. Im Kontext dieser Arbeit dagegen mussten die Kinder zum letzten Zeitpunkt der Nachbeobachtung mindestens 5 Jahre ohne nachweisbare Metastasen, also rezidivfrei, überlebt haben.

3.11.1 Kutane Melanome

In 77 von 95 Fällen waren konkrete Angaben zur Metastasierung zu finden. In gut der Hälfte dieser Fälle (n=41) zeigten die Kinder bei Diagnosestellung und im weiteren Verlauf keine Metastasen. Hierzu wurden auch Kinder gezählt, die

fragliche Metastasen entwickelten, welche aber pathologisch nicht sicher bestätigt werden konnten. In der anderen Hälfte der Fälle (n=36) waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Metastasen vorhanden oder die Kinder entwickelten im weiteren Verlauf Metastasen. Die Metastasierung erfolgte in fast allen Fällen als Mikro- (n=6) oder Makrometastasierung (n=17) in regionäre Lymphknoten. In 12 Fällen wurden keine konkreten Angaben gemacht, ob es sich um Mikro- oder Makrometastasen handelte. In einem Fall wurden Satellitenmetastasen beschrieben (oberflächliche kutane Metastasen in einem Abstand von maximal 2 cm vom Primärtumor). In 2 Fällen wurde zusätzlich zu einer regionären Metastasierung eine Fernmetastasierung in Lunge bzw. Leber vermutet. Die pulmonale Manifestation wurde radiologisch als noduläre Läsion im Ober- und Unterlappen der gleichen Seite beschrieben (Boddie und Cangir, 1987). Im zweiten Fall bestand bei einem Kind eine Hepatomegalie, die als eine mögliche Metastasierung des Melanoms gedeutet wurde (Hayes und Green, 1984). Beide Kinder erhielten eine Chemotherapie und waren im weiteren Verlauf ohne Auffälligkeiten.

3.11.2 Extrakutane Melanome

In 11 Fällen lagen Angaben zum Metastasierungsstatus vor. Im Fall eines okulären Melanoms entwickelte das Kind ein Jahr nach Erstdiagnose zwei histopathologisch gesicherte kutane Melanome am Bauch, die als unabhängige Zweitmelanome gewertet wurden, war aber sonst rezidivfrei. In 6 weiteren Fällen mit extrakutanem Melanom wurde explizit Metastasen- bzw. Rezidivfreiheit erwähnt. In 4 Fällen lag ein metastasiertes Melanom mit unbekanntem Primärtumor vor. Hiervon bestand in einem Fall die klinische Manifestation des Melanoms in einer Metastasierung in axilläre Lymphknoten, in den anderen 3 Fällen handelte es sich um tabellarisch erwähnte Fälle von Melanomen mit „unknown primary“. Es wurden keine näheren Angaben zur Lokalisation oder zum klinischen Erscheinungsbild gemacht. Die 4 Kinder waren nach 7, 11, 14 bzw. 36 Jahren Nachbeobachtungszeit rezidivfrei.

3.12 Nachbeobachtungszeit

Als Einschlusskriterium wurde die Mindestdauer der Nachbeobachtungszeit ohne Entwicklung eines Rezidivs mit mindestens 5 Jahren festgelegt. Für beide Gruppen zusammen lag die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit bei 10,8 Jahren (Median=10 Jahre).

3.12.1 Kutane Melanome

Im Durchschnitt lag die Nachbeobachtungszeit der kutanen Melanome bei 10,5 Jahren (Median=10 Jahre) (Abb. 8). Die längste Nachbeobachtungszeit betrug 26 Jahre.

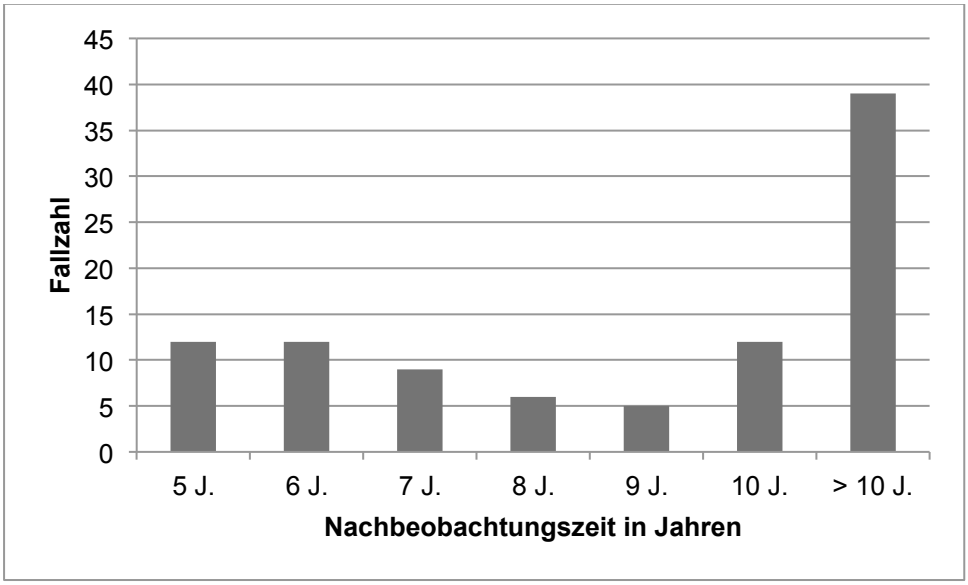


Abbildung 8: Nachbeobachtungszeit (kutane Melanome; n=95)

3.12.2 Extrakutane Melanome

Der durchschnittliche Zeitraum der Nachbeobachtung der Kinder lag bei 11,9 Jahren (Median=10 Jahre). Der längste Nachbeobachtungszeitraum betrug 36 Jahre.

3.13 Differentialdiagnosen

Die Diagnose eines kindlichen Melanoms kann klinisch und histopathologisch Schwierigkeiten bereiten. Eine Abgrenzung von anderen, meist benignen Entitäten, die einem Melanom ähneln, ist u.a. wichtig für das therapeutische

Vorgehen. In 17 der 118 Fälle wurden klinische bzw. histologische Differentialdiagnosen in Betracht gezogen.

3.13.1 Kutane Melanome

In 12 der 95 Fälle wurden explizit Differentialdiagnosen des Melanoms genannt, in einem dieser Fälle standen 2 Differentialdiagnosen zur Diskussion (Granuloma teleangiectaticum und Spindel-/Epitheloidzellnävus). Tabelle 5 zählt diese Differentialdiagnosen auf:

Differentialdiagnose	**Anzahl**
Spitznävus („Juveniles Melanom“)/ Spindel-/Epitheloidzellnävus	5 (histologische Differentialdiagnose)
Atypischer Borderline-Nävus	1 (histologische Differentialdiagnose)
Minimal deviation melanoma	1 (histologische Differentialdiagnose)
MCBN (Malignant cellular blue nevus)	2 (histologische Differentialdiagnose)
Granuloma pyogenicum/ teleangiectaticum	4 (klinische Differentialdiagnose)

Tabelle 5: Im Fallbericht diskutierte Differentialdiagnosen (kutane Melanome; n=12)

3.13.2 Extrakutane Melanome

In 5 Fällen wurden mögliche Differentialdiagnosen diskutiert: Rhabdomyosarkom und juveniler rektaler Polyp als klinische Differentialdiagnosen sowie Spitznävus („juveniles Melanom“), blauer Nävus/Melanozytom und aktiver junktionaler Nävus als histologische Differentialdiagnosen.

4. Diskussion

4.1 Material und Methoden

4.1.1 Literatursuche

Das Ziel der systematischen Literatursuche unserer Arbeitsgruppe in der Online-Datenbank Pubmed war es, eine annähernd vollständige Übersicht über publizierte Fallberichte von kindlichen Melanomen zu erstellen. Hierzu wurden die Suchbegriffe möglichst weit gefasst und mehrere Synonyme für „melanoma“ und „childhood“ verwendet. Um die zahlreichen, aber zunächst relativ unspezifischen Suchergebnisse zu evaluieren, wurden alle Treffer durchgesehen. Über die Suche nach Sekundär- und Tertiärliteratur konnten schließlich Publikationen gefunden werden, die bei der ersten Suche nicht gefunden oder eventuell übersehen wurden. Der Abgleich der bei verschiedenen Suchläufen identifizierten Publikationen innerhalb der Arbeitsgruppe sorgte zusätzlich für eine interne Qualitätskontrolle. Trotzdem ist davon auszugehen, dass in PubMed Fallberichte existieren, die der Suche entgangen sind, z.B. bei Verwendung einer unüblichen Terminologie in Titel und Abstract. Außerdem erscheinen Kasuistiken häufig in kleineren Fachzeitschriften und Kongressbänden, die nicht bei PubMed gelistet sind. Andererseits gewährleistet die Beschränkung auf Pubmed eine relativ hohe Qualität der Publikationen, insbesondere durch das Peer-Review-Verfahren, welches die Mehrzahl der bei Pubmed gelisteten Zeitschriften durchführt.
Ein methodisches Problem der Literaturanalyse ist der sogenannte Publikationsbias. Während man darunter bei wissenschaftlichen Studien die bevorzugte Publikation signifikanter bzw. positiver Ergebnisse versteht, existiert für medizinische Fallberichte ein vergleichbares Phänomen, das man als Interessantheitsauslese bezeichnen könnte: es werden vor allem solche Fälle veröffentlicht, die außergewöhnlich und selten sind. Zudem werden Berichte von seltenen Befundkonstellationen oft detaillierter beschrieben als etwas häufigere Erkrankungen. So fanden sich in dieser Arbeit vor allem für die Gruppe der äußerst seltenen extrakutanen Melanome in fast allen Fällen sehr ausführliche Fallberichte. Aufgrund des Publikationsbias war das Ziel dieser Arbeit nicht, mittels statistischer Tests epidemiologische Daten zu generieren. Allein die

vergleichsweise geringe Fallzahl schloss dies schon aus. Andererseits wurden bislang in der Fachliteratur niemals so viele Fälle kindlicher Melanome zusammengetragen. Die umfangreiche Fallsammlung der Arbeitsgruppe ermöglichte daher einen detailreichen Überblick über das Spektrum kindlicher Melanome.

4.1.2 Einschlusskriterien der Fallberichte

Die Einschlusskriterien, die die Fallberichte zur Aufnahme in die Auswertung erfüllen mussten, wurden klein gehalten, um eine möglichst hohe Fallzahl für die Datenanalyse zu bekommen. Dies führte dazu, dass die Ausführlichkeit der Fallbeschreibungen extrem unterschiedlich war. In manchen Publikationen gab es nur stichwortartige Angaben bzw. eine tabellarische Auflistung, während andere Publikationen sehr ausführliche Fallbeschreibungen lieferten. Obligate Aufnahmekriterien für diese Arbeit waren die Diagnose „malignes Melanom“, die Angabe des Alters (0-18 Jahre) und eine rezidivfreie Nachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren. Es kann bei Melanomen auch nach 5 und mehr Jahren noch zu einer Metastasierung kommen. Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren ohne Rezidiv erschien jedoch sinnvoll, da sich Rezidive in 90% der Fälle in den ersten fünf Jahren nach einer Therapie (Exzision des Melanoms) manifestieren. Rezidive nach über 10 Jahren sind sehr selten (Levy, 1991). Im Rahmen neoplastischer Erkrankungen gilt eine Metastasierung meist als sicheres Zeichen der Malignität. Bei Melanomen im Kindesalter kann insbesondere die Lymphknotenmetastasierung jedoch nicht als sicheres Dignitätskriterium gesehen werden. Es finden sich auch bei Nävi bisweilen benigne Ansammlungen von Melanozyten in Lymphknoten, die teilweise nur schwer von einem metastasierten Melanom zu differenzieren sind (Dalton et al., 2010). Dies erschwert die Abgrenzung zu den im Kindesalter häufigen benignen Melanomsimulatoren.

4.1.3 Erstellung der Datentabellen und Gruppierung der Fallberichte

Zur Auswertung der Daten wurden die Fallberichte in einer Datentabelle in kategorisierter Form aufgelistet (s. Abschnitt 7.1). Für jeden Fall wurde eine eigene Zeile und für jedes Merkmal eine eigene Spalte verwendet. So konnten die Daten trotz der Heterogenität der Fallberichte systematisch gegenübergestellt und verglichen werden. Der Übersichtlichkeit halber wurde eine gesonderte Tabelle für die Gruppe der extrakutanen Melanome angefertigt. Die unterschiedlichen

Ursprungsgewebe in dieser Gruppe (Auge, Schleimhaut) wurden aufgrund der geringen Fallzahlen nicht separat ausgewertet.

4.1.4 Statistische Analyse

Die Analyse der Fallberichte beschränkte sich auf eine deskriptive Auswertung der Daten. Aufwändige statistische Tests wurden aufgrund der geringen Fallzahl und der eingeschränkten epidemiologischen Aussagekraft der Daten nicht verwendet.

4.2 Ergebnisse

Ein wichtiger Teil der Aufgabenstellung dieser Arbeit bestand in einem Vergleich der Kinder mit längerer Überlebenszeit mit den Kindern, die am Melanom verstarben. Daher werden die Daten dieser Arbeit im folgenden Teil der Diskussion immer wieder den Daten gegenübergestellt, die von Johanna Neuhold (letale Melanome bei kongenitalem Nävus; Neuhold, 2015) und Johanna Friesenhahn (letale Melanome ohne kongenitalen Nävus; Friesenhahn, 2015) bei der Auswertung ihrer jeweiligen Kasuistiksammlungen erarbeitet wurden. Da nur ein kleiner Teil der in dieser Arbeit betrachteten Fälle mit kongenitalen Nävi assoziiert war, ist der Vergleich mit den letalen Melanomen ohne kongenitalen Nävus (Friesenhahn, 2015) besonders aufschlussreich. Die Daten der Arbeitsgruppe wurden 2015 zusammenfassend unter dem Titel „Case reports of fatal or metastasizing melanoma in children and adolescents: a systematic analysis of the literature“ in der Fachzeitschrift „Pediatric Dermatology“ veröffentlicht (Neuhold et al., 2015).

4.2.1 Alter bei Erstdiagnose

Die Mehrheit der Kinder befand sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der (post-)pubertalen Gruppe (11-18 Jahre). Dies deckt sich mit epidemiologischen Daten, nach denen die Melanominzidenz im Kindesalter bis zum Eintritt ins Erwachsenenalter allmählich zunimmt (Linabery und Ross, 2008). Ungeklärt ist, ob der Pubertätsbeginn und die damit verbundenen hormonellen Umstellungen ursächlich für die steigende Inzidenz in dieser Altersgruppe sind. In der Literatur werden zum Teil auch hormonelle Einflüsse als Risikofaktoren für ein erhöhtes Risiko einer Melanomerkrankung diskutiert (Gandini et al., 2011). Zudem ist zu berücksichtigen, dass in dieser Arbeit Fallberichte aus über 60 Jahren „Medizingeschichte“ gemeinsam betrachtet werden. Es existiert in diesem

Zeitraum unbestreitbar eine Verschiebung in Richtung eines früheren Pubertätseintritts (Hermann-Giddens, 2006). Zudem unterscheidet sich das Alter des Pubertätsbeginns zwischen Mädchen und Jungen. Demnach erlaubt die hier gewählte Einteilung in prä- und (post-)pubertale Kinder nur eine erste Orientierung.
Bei den kutanen Melanomen in dieser Arbeit lag das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung bei 10,8 Jahren (Median=12 Jahre). Bei der Vergleichsgruppe der letal verlaufenden, kindlichen Melanome ohne Assoziation zu einem KMN lag das mittlere Diagnosealter bei 12,5 Jahren (Friesenhahn, 2015). Ein deutlich geringeres mittleres Alter bei Erstdiagnose zeigten KMN-assoziierte letale Melanome (5,7 Jahre), ferner auch kindliche ZNS-Melanome (ohne KMN-Assoziation: 7,3 Jahre; KMN-assoziiert: 5,4 Jahre; Friesenhahn, 2015; Neuhold, 2015; Neuhold et al., 2015). Sowohl KMN-assoziierte Melanome, zumindest bei Riesennävi, als auch ZNS-Melanome (mit und ohne KMN-Assoziation) beruhen häufig auf einer NRAS-Mutation. Bei einer solchen zunächst heterozygoten, somatischen Mutation kann es durch Verlust der Heterozygotie oder durch Allelverlust zur malignen Entartung kommen, nicht selten bereits in der frühen Kindheit und mit rasch progredientem klinischen Verlauf (Kinsler et al., 2013).
Extrakutane Melanome fanden sich mit einem Durchschnittsalter von 11,0 Jahren ebenfalls eher in der (post-)pubertalen Altersgruppe, gut zwei Drittel der Fälle konnten hier eingeordnet werden. Auch in dieser Melanomgruppe zeigte der Vergleich mit den letalen (extrakutanen) Melanomen keine wesentliche Abweichung (durchschnittlich 10,5 Jahre bei Friesenhahn, 2015).
Insgesamt ergibt sich damit kein Hinweis darauf, dass das Diagnosealter eine prognostische Bedeutung besitzt, dass also ältere Kinder eine höhere Chance haben, ein Melanom zu überleben.

4.2.2 Geschlecht

In der Gruppe der kutanen Melanome waren Mädchen leicht in der Mehrheit (57,0 %; w:m=53:40). Dieses Verhältnis deckt sich mit Daten von Lange et al. (2007), die bei Kindern von 0 bis 19 Jahren einen Anteil von Mädchen von 55,5% sahen. In der Gruppe der extrakutanen Melanome war die Verteilung der Geschlechter relativ ausgeglichen (m:w=12:11). Eine deutliche Mehrheit für Jungen (m:w=1,5:1) fand sich in der Vergleichsgruppe der letal verlaufenden,

extrakutanen Melanome ohne Assoziation zu einem KMN (Friesenhahn, 2015). Dies war jedoch ganz überwiegend auf die männliche Prädominanz bei ZNS-Melanomen zurückzuführen (Neuhold et al., 2015).
Das zwischen letalen und nicht-letalen Melanomen nur gering variierende Geschlechterverhältnis spricht gegen eine prognostische Bedeutung des Geschlechts beim Melanom des Kindesalters.

4.2.3 Ethnische Zugehörigkeit

Es ist bekannt, dass ein heller Hauttyp einen der Hauptrisikofaktoren für ein kutanes Melanom darstellt. Auch okuläre Melanome treten häufiger bei Kaukasiern auf (McLaughlin et al., 2005). Ursache hierfür könnte der an der Haut und am Auge relevante Einfluss von UV-Licht sein (McLaughlin et al., 2005). Viszerale Melanome dagegen finden sich beim Vergleich von US-Amerikanern mit hellem und negroidem Hauttyp für beide Hauttypen gleich häufig (Neugut et al., 1994).
Angaben zur Herkunft und Abstammung der Kinder fanden sich in der vorliegenden Arbeit in gut einem Drittel der Fälle. Der kaukasische Typ stellte dabei mit 82,5% die deutliche Mehrheit. Dies lässt vermuten, dass das Patientenkollektiv dieser Arbeit vorwiegend Kinder aus Nordamerika und Europa sowie Kinder europäischer Abstammung repräsentiert. So stammt ja der Hauptteil der medizinischen Fachliteratur aus Ländern mit einer hellhäutigen Bevölkerung. In der Vergleichsgruppe der letal verlaufenden, kindlichen Melanome ohne Assoziation zu einem KMN ließ sich sogar ein kaukasischer Anteil von 92% feststellen (Friesenhahn, 2015). Für die letalen Melanome mit Assoziation zu einem KMN lag er mit 78,6 % etwas niedriger (Neuhold, 2015). Dies mag daran liegen, dass KMN bei Kaukasiern und Nicht-Kaukasiern in ähnlicher Frequenz auftreten (Boccardi et al., 2007; Kanada et al., 2012). Rückschlüsse auf ethnische Einflussfaktoren auf die Prognose kindlicher Melanome lassen sich schon wegen der geringen Fallzahl nicht ziehen.

4.2.4 Prädisponierende Faktoren

Vor allem hohe, intermittierende Belastungen mit UV-Licht und daraus resultierende Sonnenbrände erhöhen das Risiko, an einem Melanom zu erkranken (Elwood und Jopson, 1997). In 2 Fallberichten dieser Arbeit wurde eine vermehrte Sonnenexposition der Kinder beschrieben, wobei eines dieser Kinder an

Xeroderma pigmentosum litt. Aus den Fallberichten dieser Kinder ist nicht zu schließen, in welchem Maße die Kinder vermehrtem UV-Licht ausgesetzt waren. Die hereditäre Hauterkrankung Xeroderma pigmentosum ist selten und kann auf verschiedenen genetischen Defekten der DNA-Reparatur beruhen (Einteilung in Komplementationsgruppen). Es kommt fast regelmäßig bereits in der Kindheit zu Hautkrebserkrankungen, vor allem an sonnenexponierten Hautstellen. Während bei den meisten der Komplementationsgruppen mehrheitlich epitheliale Hauttumoren entstehen, ist das Melanomrisiko etwas geringer erhöht, liegt aber bei einzelnen Komplementationsgruppen bis zu 2000fach über dem der Normalbevölkerung. Das mediane Alter bei Erstdiagnose eines Melanoms bei Xeroderma pigmentosum-Patienten lag in der Studie von Bradford et al. (2011) beispielsweise bei 22 Jahren (Bradford et al., 2011; n=106). In dem in dieser Arbeit eingeschlossenen Fall wurde das Melanom im Alter von 16 Jahren an einer Extremität diagnostiziert. Inwieweit das Kind unter anderen Symptomen seiner Erbkrankheit litt, ist dem Fallbericht nicht zu entnehmen.
Eine positive Familienanamnese für ein Melanom wurde in 4 Fällen beschrieben. Ein erhöhtes Risiko an einem Melanom zu erkranken, besteht bei Personen, bei denen mindestens 2 Verwandte ersten Grades betroffen sind (DGHO, 2014). In einem der 4 Fälle war eine einzelne Verwandte ersten Grades, die Mutter des Kindes, von einem Melanom betroffen.
Auch in der Vergleichsgruppe der letal verlaufenden Melanome war der Anteil von Prädispositionsfaktoren (Xeroderma pigmentosum, familiäre Belastung) niedrig. Insgesamt scheinen diese Faktoren beim kindlichen Melanom eine relativ geringe Rolle zu spielen.

4.2.5 Assoziation zu einem Nävus

In 39 der 95 Fälle kutaner Melanome lagen Angaben zum Vorhandensein eines Nävus vor. In den Fällen, bei denen eine Nävusassoziation bestand (n=33), handelte es sich jeweils fünfmal um Riesennävi (GCMN) und fünfmal um kleine KMN (SCMN). Bei den 12 Fällen mit KMN ohne Größenangabe kann davon ausgegangen werden, dass es sich ebenfalls vorwiegend um kleinere KMN handelte, da das Vorhandensein eines sehr großen Nävus mit hoher Wahrscheinlichkeit in einer Kasuistik erwähnt worden wäre. Krengel et al. (2006) zeigten in einer systematischen Übersichtsarbeit, dass das Risiko der

Melanomentstehung von der Größe des KMN abhängt und am höchsten bei Riesennävi ist. Bei großen KMN treten Melanome häufig bereits im frühen Kindesalter auf, in einer jüngeren Übersichtsarbeit lag der Median bei nur 3,5 Jahren (Price und Schaffer, 2010; n=39). Bei den 5 in dieser Arbeit analysierten Melanomfällen mit Assoziation zu einem Riesennävus zeigte sich ebenfalls ein frühes Erkrankungsalter: in 2 Fällen wurde die Diagnose direkt nach der Geburt gestellt, in jeweils einem Fall im Alter von 15 Tagen, 4 Monaten bzw. 8 Jahren. Nach Literaturangaben ist eine Entartung vor der Pubertät bei kleinen KMN wesentlich seltener (Illig et al., 1985, Neuhold et al., 2015). Bei den 5 kleinen KMN in der vorliegenden Arbeit lag das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen einem und 18 Jahren (Mittelwert=11,8 Jahre, Median=17 Jahre). Es finden sich also sowohl in dieser Arbeit als auch im Gesamtkollektiv der Arbeitsgruppe (d.h. inklusive der letalen Melanome) durchaus präpubertale, mit kleinen KMN assoziierte Melanomfälle (Neuhold et al., 2015).
Besonders bei den 5 nicht-letalen Melanomen dieser Arbeit, die auf Riesennävi entstanden, muss hinterfragt werden, ob es sich möglicherweise um Melanomsimulatoren – in erster Linie: proliferative Knoten – handelte (s. Abschnitt 4.2.7), da Melanome bei diesen KMN oft eine relativ schlechte Prognose haben.

4.2.6 Lokalisation des Primärtumors

Die Lokalisation an den Extremitäten machte bei den kutanen Melanomen mit 57,9% mehr als die Hälfte der Fälle aus. Mit jeweils 20 Fällen folgten der Rumpf und die Kopf-Hals-Region. Im Gegensatz dazu zeigten bisherige Beobachtungen in der Literatur, dass jüngere Kinder (0-9 Jahre) relativ häufig Melanome in der Kopf-Hals-Region entwickelten. Mit zunehmendem Alter (10-19 Jahre) wurde diese Lokalisation vom Rumpf als häufigste Lokalisation abgelöst (Lange et al., 2007). Im Erwachsenenalter finden sich Melanome vor allem am Rumpf und an den Extremitäten. Geschlechtsspezifische Besonderheiten bilden bei Frauen eine Häufung an der unteren Extremität und bei Männern am Rumpf (Bulliard und Cox, 2000; Chevalier et al., 2014). Die Vergleichsgruppe der letalen, nicht KMN-assoziierten Melanome zeigte folgende Lokalisationsverteilung: 73 Melanome (39,7 %) fanden sich am Rumpf, 59 (32,1%) an den Extremitäten und 52 (28,3%) in der Kopf-Hals-Region (Friesenhahn, 2015). Damit zeigt sich in der Kategorie der Lokalisation kutaner Melanome erstmals ein auffälliger Unterschied zwischen

letalen und nicht letalen Fällen unserer Arbeitsgruppe. Dies lässt vermuten, dass eine Lokalisation an den Extremitäten bei kindlichen Melanomen möglicherweise einen günstigen prognostischen Faktor darstellt.
In der Gruppe der extrakutanen Melanome repräsentierten okuläre Melanome mehr als die Hälfte der Fälle. Dies entspricht den Ergebnissen von Lange et al. (2007). Auffällig war, dass in der vorliegenden Arbeit im Gegensatz zu den Vergleichsgruppen der letalen Melanome kein Fall eines ZNS-Melanoms auftauchte (Neuhold et al., 2015). Die Begründung könnte darin liegen, dass sich ZNS-Melanome aggressiver verhalten und dementsprechend in den meisten Fällen einen letalen Verlauf zeigen. Eine Diagnosestellung ist zudem schwierig und kann zum Teil erst post mortem im Rahmen einer Obduktion bestätigt werden.

4.2.7 Histologie des Primärtumors und Differentialdiagnosen

Klinisch-histologischer Typ sowie Breslow-Index (vertikale Tumordicke in mm) beziehen sich definitionsgemäß auf die kutanen Melanome. Zum klinisch-histologischen Typ fanden sich für die Hälfte der Fälle Angaben: am häufigsten war das noduläre Melanom vertreten, gefolgt vom superfiziell spreitenden Melanom, dem unklassifizierbaren Melanom sowie dem amelanotischen Melanom. Nach Literaturangaben ist der noduläre Typ beim kindlichen Melanom im Gegensatz zum Erwachsenenalter am häufigsten (Mones und Ackerman, 2003; Costa Soares de Sá et al., 2004; Ferrari et al., 2005). Auch findet man bei Kindern etwas häufiger amelanotische Tumoren (Ferrari et al., 2005).
Angaben zur vertikalen Tumordicke, einem der wichtigsten prognostischen Faktoren bei Melanomen des Erwachsenenalters, lagen in 46 Fällen vor. Im Durchschnitt lag die vertikale Tumordicke bei 2,9 mm (zwischen 0,4 mm und 15 mm) und somit in einem Bereich, der bezogen auf das Erwachsenenalter für eine eher schlechte Prognose sprechen würde. Kindliche Melanome können trotz aggressiver histologischer Merkmale (z.B. Ulzeration) sowie einer höheren vertikalen Tumordicke günstige Verläufe zeigen (Lange et al., 2007; Balch et al., 2013). Der arbeitsgruppeninterne Vergleich mit den letal verlaufenden kindlichen Melanomen zeigte bei diesen jedoch eine deutlich höhere mittlere vertikale Tumordicke (nicht KMN-assoziierte Melanome: 4,0 mm, KMN-assoziierte Fälle: 9,0 mm; Neuhold et al., 2015). Somit deuten unsere Daten darauf hin, dass der

Breslow-Index auch bei kutanen Melanomen im Kindesalter eine wichtige prognostische Bedeutung hat.
Eine histomorphologische Beschreibung des kutanen Primärtumors fand sich in 16 Fallberichten. Von besonderem Interesse war, ob Hinweise für Melanomsimulatoren vorlagen. In 10 Fällen fanden sich Spindelzellen und/oder epitheloide bzw. deutlich vergrößerte Zellen. Eine sichere histopathologische Unterscheidung vom Spitznävus kann in solchen Fällen schwierig sein.
In 12 der 95 Fälle diskutierten die Autoren Differentialdiagnosen. In 5 Fällen wurden Spitz-Nävi (syn.: nevus of large spindle and/or epitheloid cells) als Differentialdiagnose ausdrücklich erwähnt. Zwei Mal wurde erwogen, ob es sich um einen malignen zellulären blauen Nävus (MCBN= malignant cellular blue nevus) handele. Der MCBN weist histomorphologisch stark pigmentierte, epitheloide dermale Zellen auf. Als weitere histologische Differentialdiagnosen wurden in den Fallberichten der atypische melanozytäre Nävus und das „minimal deviation melanoma“ erwähnt. Eine wichtige klinische Differentialdiagnose stellt insbesondere bei amelanotischen, erosiven Tumoren das Granuloma pyogenicum/teleangiectaticum dar (Ferrari et al., 2005).
Zur Verdeutlichung der differentialdiagnostischen Schwierigkeiten ein Fallbeispiel: In einem detailliert beschriebenen Fall wurde ein neugeborenes Kind mit einem großen KMN der Kopfhaut vorgestellt, welches in der Tiefe bis zur Dura mater reichte. Vier Tage postpartal wurde der KMN biopsiert und im Verlauf komplett exzidiert. Histologisch wurden alternativ zum Melanom ein kongenitaler blauer Nävus („giant congenital cellular blue nevus“), ein atypischer blauer Nävus oder ein maligner blauer Nävus (MCBN) erwogen. Insbesondere fanden sich zytologisch malignitätsverdächtige Foci innerhalb des KMN sowie melanozytäre Absiedlungen in den Lymphknoten. Man einigte sich letztendlich auf die Diagnose „Nävus mit Foci eines malignen Melanoms“ (Marano et al., 1986; mikroskopische Abbildung: s. Abschnitt 7.2). Bei derartigen melanozytären Tumoren, besonders bei Vorliegen mehrerer knotiger Proliferate innerhalb eines Riesennävus, muss aus heutiger Sicht auch an die erst in den letzten 10 Jahren näher charakterisierte Entität der proliferativen Knoten gedacht werden, welche innerhalb von KMN, meist im frühen Kindesalter, entstehen können (Yélamos, 2015).

Für die extrakutanen Melanome lagen in 16 der 23 Fälle histologische Beschreibungen des Primärtumors vor. Auffällig ist, dass in allen Fällen Zellen mit spindel- oder epitheloidzelligem Charakter zu finden waren.
In 5 Fällen wurden Differentialdiagnosen in Betracht gezogen: juveniles Melanom (Ziliarkörper), blauer Nävus/Melanozytom (Ziliarkörper), Rhabdomyosarkom (Harnblase), aktiver junktionaler Nävus (Konjunktiva) sowie juveniler rektaler Polyp (anal). Okuläre Nävi sind keine Seltenheit und werfen klinisch oft differentialdiagnostische Probleme auf, da eine Biopsie schwer zu gewinnen ist (Harooni et al., 2011).
Zur besseren pathologischen Abgrenzung zwischen kindlichen Melanomen und Melanomsimulatoren gewinnen molekulare Untersuchungsmethoden, z.B. CGH (comparative genomic hybridization), FISH (fluorescence in situ hybridization) und andere Mutationsanalysen eine zunehmende Bedeutung (Bastian et al., 2002; Gill et al., 2004; Tom et al., 2011). So weisen Spitz-Nävi gehäuft HRAS-Mutationen auf (Bastian et al., 2000; van Engen-van Grunsven et al., 2010; Bastian, 2014), während blaue Nävi (wie übrigens auch okuläre Melanome) zum Teil auf GNAQ- bzw. GNA11-Mutationen beruhen (Zembowicz und Phadke, 2011). KMN-assoziierte proliferative Knoten zeigen in der CGH eher numerische Aberrationen, Melanome strukturelle Aberrationen (Bastian et al., 2002). Bereits heute zeichnet sich ab, dass es sich auf molekularer Ebene beim Melanom nicht um eine einheitliche Entität, sondern um eine Erkrankungsgruppe handelt (Bastian, 2014). Die hier durchgeführte Analyse nicht-letaler Melanomfälle lässt offen, ob es sich bei einem Teil der Fälle um Fehldiagnosen gehandelt haben könnte. Allerdings wiesen auch in der Vergleichsgruppe der nicht-letalen Melanome ohne KMN-Assoziation etliche Tumoren spitzoide histologische Merkmale auf (9 von 66; Friesenhahn, 2015). Somit kann eine solche Differenzierung nicht als prognostisch günstiger Marker gewertet werden.

4.2.8 Klinische und makroskopische Merkmale des Primärtumors

Bei den kutanen Melanomen lagen in 29 der 95 Fälle Angaben zur Klinik oder zum makroskopischen Erscheinungsbild des Primärtumors vor. Eine Ulzeration/Schorfbildung bzw. Blutung wurde in insgesamt 17 Fällen beschrieben. Ulzeration und Blutung sprechen für ein meist schon fortgeschrittenes Melanomstadium und zählen damit prinzipiell zu den ungünstigen

Prognosefaktoren (Callender und McMasters, 2011; DGHO, 2014). Bei den letal verlaufenden Melanomen ohne KMN-Assoziation wurde eine Ulzeration jedoch in vergleichbarer Häufigkeit beschrieben (Friesenhahn, 2015).
Der Durchmesser des Primärtumors lag im Durchschnitt bei 1,0 cm (zwischen 0,2 und 2 cm). In der Vergleichsgruppe der letal verlaufenden, nicht KMN-assoziierten Melanome lag der Durchschnitt bei 1,7 cm (Friesenhahn, 2015), bei den KMN-assoziierten Melanomen mit 5,4 cm noch einmal deutlich höher (Neuhold, 2015). Insgesamt reichen die Daten aus der Literaturanalyse nicht zur Abgrenzung makroskopischer Prognosekriterien aus; allenfalls kann vermutet werden, dass ein größerer horizontaler Tumordurchmesser eine ungünstige Bedeutung hat.

4.2.9 Metastasierung und Nachbeobachtungszeit

Für 88 der 118 Fälle (kutane und extrakutane Melanome) lagen Angaben zum Metastasierungsstatus vor. Bei den kutanen Melanomen wurden in drei Viertel der Fälle (n=77) Angaben gemacht. Die Hälfte dieser Kinder zeigten keinerlei Metastasen. Die andere Hälfte wies bei Erstdiagnose oder im Krankheitsverlauf Metastasen auf, in fast allen Fällen in regionäre Lymphknoten. Lediglich in 2 Fällen bestand ein recht spekulativer Verdacht einer Fernmetastasierung. Im Vergleich fanden sich bereits bei Diagnosestellung bei den letalen, nicht-KMN assoziierten Melanomen in 43% der Fälle Lymphknotenmetastasen und in 9,3% der Fälle Fernmetastasen (Friesenhahn, 2015), bei den KMN-assoziierten letalen Melanomen in 80% der Fälle Lymphknotenmetastasen und in 73% der Fälle Fernmetastasen (Neuhold, 2015). Eine Metastasierung stellt in jedem Fall ein prognostisch ungünstiges Merkmal dar. Im Kindesalter können jedoch auch bei benignen Nävi Ansammlungen von Melanozyten in Lymphknoten vorliegen, die den Metastasen eines Melanoms ähneln (Dalton et al., 2010). Auch die gerade in dieser Altersgruppe häufig vorkommenden Melanomsimulatoren (v.a. der Spitz-Nävus) sind prinzipiell zur Metastasierung in regionäre Lymphknoten fähig. Eine Metastasierung in regionäre Lymphknoten kann somit nicht als sicheres Malignitätszeichen angesehen werden.
Bei den extrakutanen Melanomen fanden sich im Fall eines Kindes mit okulärem Melanom zwei histopathologisch gesicherte Melanome der Bauchhaut, welche sich einige Zeit nach Erstdiagnose des okulären Melanoms entwickelten. Hier gab es somit vermutlich keinen Zusammenhang.

Die Nachbeobachtungszeit der Kinder war ein obligates Einschlusskriterium und lag somit in allen Fällen vor. Insgesamt konnte eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 10,8 Jahren festgestellt werden. Für die kutanen Melanome lag sie bei 10,5 Jahren, für die extrakutanen Melanome mit 11,9 Jahren etwas höher. Die klinischen und apparativen Untersuchungen der Kinder in dieser Nachbeobachtungszeit waren in den wenigstens Fällen differenziert aufgeführt. Zu beachten ist, dass Melanome auch nach mehreren Jahren noch metastasieren können. Die für die Melanome in dieser Arbeit festgelegte Nachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren schließt nicht aus, dass es im weiteren Verlauf noch zu einer Metastasierung kam. Bei den Angaben zur Metastasierung und zur Nachbeobachtungszeit ist wiederum zu berücksichtigen, dass die Fallberichte zeitlich weit gestreut sind (1944-2010). In dieser Zeit gab es massive Fortschritte bei der Diagnostik und den therapeutischen Interventionsmöglichkeiten, z.B. radiologische Schnittbilddiagnostik und die Entwicklung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie. Somit sind die älteren und neueren Fallberichte nur bedingt vergleichbar.

4.3 Schlussfolgerung

Von den Kindern mit Melanom und mindestens 5-jähriger rezidivfreier Nachbeobachtungszeit war die Mehrheit in der (post-)pubertalen Altersgruppe (11-18 Jahre). Es bestand eine leichte weibliche Prädominanz. Das noduläre Melanom war etwas häufiger vertreten als andere Melanomformen. In Bezug auf Alter und Geschlecht zeigten sich keine auffallenden Differenzen zur Vergleichsgruppe der letalen kutanen Melanome. Zur Beurteilung der prognostischen Bedeutung ethnischer bzw. anderweitiger Prädispositionsfaktoren (Genetik, UV-Exposition, Nävusassoziation) waren die Literaturdaten zu stark verzerrt (kaukasische Prädominanz) bzw. zu spärlich oder heterogen. Interessant war die im Vergleich zu den letalen Melanomen auffallend häufigere Lokalisation an den Extremitäten, welche somit als günstiger prognostischer Faktor bei kindlichen Melanomen vermutet werden kann. Ferner fanden sich im Vergleich zu letalen Melanomen eine geringere vertikale Tumordicke (Breslow-Index), ein geringerer Durchmesser des Primärtumors und ein seltenerer Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung. Die Analyse der Fallberichte unterstreicht, dass bei kindlichen Melanomen relativ häufig Lymphknotenmetastasen auftreten und dass

diese nicht zwangsläufig zu einem progredienten, letalen Verlauf der Erkrankung führen. Andererseits fand sich im Kollektiv kein histologisch bestätigter Fall einer Fernmetastasierung, so dass Fernmetastasen wohl auch beim kindlichen Melanom als infaustes Prognosekriterium gelten müssen. In der Gruppe der extrakutanen Melanome war auffällig, dass es keinen Fall eines ZNS-Melanoms gab, was für die Aggressivität dieser Tumoren spricht. Aufgrund der selektionierten Fallzusammenstellung (Publikationsbias) handelt es sich um eine rein deskriptive Auswertung, aus der sich keine epidemiologischen Rückschlüsse ziehen lassen. Zu beachten ist, dass die Ausführlichkeit der Fallberichte sehr unterschiedlich ausfiel.

Die analysierten Fallberichte machen deutlich, welche Schwierigkeiten die klinische und histologische Unterscheidung zwischen Melanomen und Melanomsimulatoren bei Kindern bereiten kann. Die meisten der histologisch beschriebenen Fälle zeigten Charakteristika, die eine Ähnlichkeit zu Spitz-Nävi vermuten ließen. Bei nachträglicher Betrachtung der in dieser Arbeit aufgeführten Melanomfälle, die mit großen KMN assoziiert waren, lässt sich nicht ausschließen, dass es sich zum Teil um die benigne Entität der proliferativen Knoten handelte. Diese Differentialdiagnosen müssen erwogen werden und können heute durch molekulare Analyseverfahren in einem Teil der Fälle bereits gut abgegrenzt werden.

5. Zusammenfassung

Das Melanom des Kindes- und Jugendalters ist ein seltener Tumor. Ziel dieser Arbeit war eine systematische Aufarbeitung der in der medizinischen Fachliteratur verfügbaren Fallberichte über kindliche Melanome (0-18 Jahre), die von den Betroffenen längerfristig (> 5 Jahre) ohne Rezidiv oder Fernmetastasierung überlebt wurden. In die Auswertung flossen 118 Fallberichte ein, davon 95 kutane und 23 extrakutane Melanome. Für die kutanen Melanome ergab sich ein mittleres Alter von 10,8 Jahren bei Erstdiagnose. Es zeigte sich eine mit dem Alter ansteigende Inzidenz und eine leichte weibliche Prädominanz (57,0%). Die Extremitäten stellten mit 57,9% die häufigste Lokalisation dar, welche damit von den aus epidemiologischen Studien bekannten Hauptlokalisationen im Kopf-Hals-Bereich (jüngere Kinder) bzw. am Rumpf (ältere Kinder) abwich. Am häufigsten handelte es sich um noduläre Melanome. Die vertikale Tumordicke (Breslow-Index) lag durchschnittlich bei 2,9 mm. In der histologischen Beschreibung der Primärtumoren fanden sich relativ häufig epitheloide bzw. spindelförmige Tumorzellen, also Charakteristika, die sich auch beim Spitz-Nävus finden.
Für die extrakutanen Melanome lag das mittlere Alter bei Erstdiagnose bei 11,0 Jahren; Jungen waren in diesem Kollektiv etwas häufiger betroffen. Die Lokalisation am Auge war mit 56,5% der Fälle am häufigsten vertreten. Es fand sich kein Fallbericht eines ZNS-Melanoms.
Diese Daten längerfristig rezidivfreier Melanome wurden anschließend einer Vergleichsgruppe von Fallberichten letal verlaufender kindlicher Melanome gegenübergestellt. Es handelte sich dabei um 178 Fälle von kindlichen Melanomen mit Assoziation zu kongenitalen melanozytären Nävi sowie 258 Fälle ohne Assoziation zu KMN. Der Vergleich zwischen letalen und nicht-letalen kindlichen Melanomen wies auf einen prognostisch günstigen Einfluss der Lokalisation an den Extremitäten, ferner auf einen Einfluss von vertikaler Tumordicke und horizontalem Tumordurchmesser hin. Dagegen fand sich kein Anhalt für einen Einfluss von Alter, Geschlecht und anderen untersuchten Parametern.
Der in dieser Arbeit erstmals aufgefallene mögliche Einfluss der Tumorlokalisation auf die Prognose kindlicher Melanome sollte im Rahmen epidemiologischer

Studien überprüft werden. Außerdem demonstrieren die Daten die Bedeutung von Melanomsimulatoren, insbesondere dem Spitznävus, in der Differentialdiagnose von Melanomen des Kindes- und Jugendalters.

6. Literaturverzeichnis

[1] Allen AC, Spitz S: Malignant melanoma: a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. Cancer 6, 1-45 (1953)
[2] Akor C, Greenberg MF, Pollard ZF, Grossniklaus HE: Conjunctival melanoma in a child. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 41, 56-58 (2004)
[3] Asai J, Takenaka H, Ikada S, Soga F, Kishimoto S: Congenital malignant melanoma: a case report. Br J Dermatol 151, 693-697 (2004)
[4] AWMF: S3 - Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. Version 1.1, 2013. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024l_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf (Tag des Zugriffs: 28.01.2015)
[5] Baas PC, Hoekstra HJ, Koops HS, Oosterhuis WJ, Van der Weele LT: Hyperthermic isolated regional perfusion in the treatment of extremity melanoma in children and adolescents. Cancer January 63, 199-203 (1989)
[6] Balch CM, Soong S, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, Ding S, Cochran AJ, Eggermont AMM, Flaherty KT, Gimotty PA, Johnson T, Kirkwood JM, Leong SP, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sondak VK: Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. Ann Surg Oncol 20, 3961-3968 (2013)
[7] Bastian BC, LeBoit PE, Pinkel D: Mutations and copy number increase of HRAS in spitz nevi with distinctive histopathological features. Am J Pathol 157, 967-972 (2000)
[8] Bastian BC, Xiong J, Frieden IJ, Williams ML, Chou P, Busam K, Pinkel D, LeBoit PE: Genetic changes in neoplasms arising in congenital melanocytic nevi differences between nodular proliferations and melanomas. Am J Pathol 161, 1163-1169 (2002)
[9] Bastian BC: The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. Ann Rev Pathol Mech Dis 9, 239-971 (2014)
[10] Baudet C, Shell M, Bergeron C, Mollard P, Dijoud F, Bailly C, Stephan J-L: Mélanome vésical chez une fillette de 7 ans. Prog Urol 15, 67-70 (2005)
[11] Benoit-Durafour F, Michel JL, Dogard W, Chalencon V, Marzzocchi C, Chalencon F, Cambazard F: Mélanome néonatal sur naevus géant congénital. Ann Dermatol Venereol 126, 813-816 (1999)
[12] Boccardi D, Menni S, Ferraroni M, Stival G, Bernardo L, La Vecchia C, Decarli A: Birthmarks and transient skin lesions in newborns and their relationship to maternal factors: a preliminary report from northern italy. Dermatology 215, 53-58 (2007)
[13] Boddie AW, Cangir A: Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy with dacarbazine in high-risk childhood melanoma. Cancer 60, 1720-1723 (1987)
[14] Bork K, Bräuninger W, Czarnetzki BM, Addicks B, Paul E, Glitsch M, Noack C: Schwangerschaft nach malignem Melanom. Verlaufsbeobachtung bei 23 Patientinnen. Dtsch med Wschr 110, 1323-1327 (1985)
[15] Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, Oh KS, Imoto K, Inui H, Moriwaki S, Emmert S, Pike KM, Raziuddin A, Plona TM, DiGiovanna JJ, Tucker MA, Kraemer KH: Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. J Med Genet 48, 168-176 (2011)

[16] Bulliard JL, Cox B. Cutaneous malignant melanoma in New Zealand: trends by anatomical site, 1969-1993. Int J Epidemiol 29, 416–423 (2000)
[17] Callender GG, McMasters KM: What does ulceration of a melanoma mean for prognosis? Adv Surg 45, 225-236 (2011)
[18] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O´Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AMM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 364, 2507-2516 (2011)
[19] Chevalier V, Barbe C, Le Clainche A, Arnoult G, Bernard P, Hibon E, Grange F: Comparison of anatomical locations of cutaneous melanoma in men and women: a population-based study in france. Br J Dermatol 171, 595-601 (2014)
[20] Chun K, Vazquez M, Sanchez JL: Malignant melanoma in children. Int J Dermatol 32, 41-43 (1993)
[21] Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res 29, 705-727 (1969)
[22] Cleasby GW, Van Westenbrugge JA: Treatment of iris melanoma by photocoagulation: a case report. Ophthalmic Surg January 18, 42-44 (1987)
[23] Connelly J, Smith JL: Malignant blue nevus. Cancer 67, 2653-2657 (1991)
[24] Cordoro KM, Gupta D, Frieden IJ, McCalmont T, Kashani-Sabet M: Pediatric melanoma: results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. J Am Acad Dermatol 68, 913-925 (2013)
[25] Costa Soares de Sá B, Rezze GG, Scramim AP, Landman G, Neves RI: Cutaneous melanoma in childhood and adolescence: retrospective study of 32 patients. Melanoma Res 14, 487-492 (2004)
[26] Crotty KA, Scolyer RA, Li LXL, Palmer AA, Wang L. McCarthy SW: Spitz naevus versus spitzoid melanoma: when and how can they be distinguished? Pathology 43, 6-12 (2002)
[27] Dalton SR, Gerami P, Kolaitis NA, Charzan S, Werling R, LeBoit PE, Bastian BC: Use of fluorescence in-situ hybridization (FISH) to distinguish intranodal nevus from metastatic melanoma. Am J Surg Pathol 34, 231-237 (2010)
[28] Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA: Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 417, 949–954 (2002)
[29] De Keizer RJW, Razzaq L, Tassignon MJ, Verbeek AM: Iris melanoma in a child treated with iridectomy and a phadic iris repair implant lens: a case report of 8 years postoperative follow-up. Br J Ophthalmol July 94, 953-954 (2010)
[30] De Muynck M, Monteyne MC, Dralands L, Missotten L: Local excision of malignant melanomas from the choroid. Bull Soc Belge Ophthalmol 213, 19-26 (1986)

[31] DGHO (Hrsg.): Keilholz U, Brossart P, Gerger A, Mackensen A, Peschel C, Pritzkuleit R, Schadendorf D, Schlaeppi M, Wörmann BJ: Leitlinie Melanom. Stand Oktober 2014, 1-37 (2014)
[32] Dong J, Phelps RG, Qiao R, Yao S, Benard O, Ronai Z, Aaronson SA: BRAF oncogenic mutations correlate with progression rather than initiation of human melanoma. Cancer Res 63, 3883–3885 (2003)
[33] Dobson L: Prepubertal malignant melanoma: report oft wo cases. Am J Surg 89, 1128-1135 (1955)
[34] Duteille F, Duport G, Gouon JM: Le mélanome malin de l´enfant: une affection rare à connâitre. Presse Med Mars 29, 419-420 (2000)
[35] Ellis ZM, Jassim AD, Wick MR: Anorectal melanoma in childhood and adolescence. Ann Diagn Pathol 14, 69-73 (2010)
[36] Elwood JM, Jopson J: Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. J Cancer 73, 198-203 (1997)
[37] Ferrari A, Bono A, Baldi M, Collini P, Casanova M, Pennacchioli E, Terenziani M, Marcon I, Santinami M, Bartoli C: Does melanoma behave different in younger children than in adults? A retrospective study of 33 cases of childhood melanoma from a single institution. Pediatrics 115, 649-654 (2005)
[38] Fish J, Smith EB, Canby JP: Malignant melanoma in childhood. Surgery 59, 309-315 (1966)
[39] Friesenhahn J: Das maligne Melanom des Kindes- und Jugendalters- eine systematische Literaturanalyse. Med. Diss. Lübeck (2015)
[40] Fusaro RM, Lynch HT: The FAMMM syndrome: epidemiology and surveillance strategies. Cancer Invest 18, 670-680 (2000)
[41] Gandini S, Iodice S, Koomen E, Di Pietro A, Sera F, Caini S: Hormonal and repriductive factors in relation to melanoma in women: current review and meta-analysis. Eur J Cancer 47, 2607-2617 (2011)
[42] Gill M, Cohen J, Renwick N, Mones JM, Silvers DN, Celebi JT: Genetic similarities between spitz nevus and spitzoid melanomas in children. Cancer 101, 2636-2640 (2004)
[43] Green WR: Conjunctival melanoma in children: a clinicopathologic study of 2 cases. Arch Ophthalmol 124, 1190-1193 (2006)
[44] Gündüz K, Shields JA, Shields CL, Eagle RC Jr: Choroidal melanoma in a 14-year-old patient with ocular melanocytosis. Arch Ophthalmol 116, 1112-1114 (1998)
[45] Haenssle HA, Hoffmann S, Buhl T, Emmert S, Schön MP, Bertsch HP, Rosenberger A: Assessment of melanoma histotypes and associated patient related factors: basis for a predictive statistical model. J Dtsch Dermatol Ges 13, 37-45 (2015)
[46] Hamre MR, Chuba P, Bakhshi S, Thomas R, Severson RK: Cutaneous melanoma in childhood and adolescence. Pediatr Hematol Oncol 19, 309-317 (2002)
[47] Harooni H, Schoenfield LR, Singh AD: Current appraisal of conjunctival melanocytic tumors: classification and treatment. Future Oncol 7, 435-436 (2011)
[48] Harrison DFN: Malignant melanomata arising in the nasal mucous membrane. J Laryngol Otol 90, 993-1005 (1976)

[49] Hauschild A, Garbe C, Bauer J, Hamm H, Kerl H, Reusch M, Rompel R, Schlaeger M und weitere Mitglieder der Expertengruppe „melanozytäre Nävi“: Deutschsprachige Leitlinie: melanozytäre Nävi (ICD 10: D22L) vom 16.02.2005, Stufe 1 Leitlinie (gültig bis 12/2007) http://www.derma.de/fileadmin/derma/downloads/Aerzte/Leitlinien/leitlinie_melnaevi_ado_2005.pdf (Tag des Zugriffs: 20.01.2015)
[50] Hayes FA, Green AA: Malignant melanoma in childhood: clinical course and response to chemotherapy. J Clin Oncol November 2, 1229-1234 (1984)
[51] Hendrix RC: Juvenile melanomas, benign and malignant; fatal melanomoblastoma in a two-year-old boy. Arch Pathol 58, 636-644 (1954)
[52] Hermann-Giddens ME: Recent data on pubertal milestones in United States children: the secular trend toward earlier development. Int J Androl 29, 241-246; discussion 286-290 (2006)
[53] Hill JC, Stannard C, Bowen RM: Ciliary body malignant melanoma in a black child. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 28, 38-40 (1991)
[54] Hulard O, Voinchet V, Casanova D, Bardot J, Magalon G: Le mélanome malin de l´enfant. Apropos de six cas. Ann Chir Plast Esthet 43, 554-557 (1998)
[55] Hussein MR: Extracutaneous malignant melanoma. Cancer Invest 26, 516-534 (2008)
[56] Illig L, Weidner F, Hundeiker M, Gartmann H, Biess B, Leyh F, Paul E: Congenital nevi less than or equal to 10 cm as precursors to melanoma. 52 cases, a review, and a new conception. Arch Dermatol 121, 1274–1281 (1985)
[57] Ishihara K, Saida T, Yamamoto A: Japanese skin cancer society prognosis and statistical investigation committee. Int J Clin Oncol 6, 109–116 (2001)
[58] Ishii N, Ichiyama S, Satio S, Kurosawa T, Nakajima H: Congenital malignant melanoma. Br J Dermatol 124, 492-494 (1991)
[59] Julien N, Fournier GM, Robert M, Lejars O, Grangeponte MC, Lorette G: Mélanome de l´enfant: un cas. Ann Dermatol Venereol 121, 315-318 (1994)
[60] Kachare SD, Agle SC, Englert ZP, Zervos EE, Vohra NA, Wong JH, Fitzgerald TL: Malignant blue nevus: clinicopathologically similiar to melanoma. Am Surg 79, 651-666 (2013)
[61] Kanada KA, Reyes Merin M, Munden A, Friedlander SF: A prospective study of cutaneous findings in newborns in the united states: correlation with race, ethnicity, and gestational status usind updated classification and nomenclature. J Pediatr 161, 240-245 (2012)
[62] Kara GB: Excision of uveal melanomas: a 15-year experience. Ophthalmology 86, 997-1019 (1979)
[63] Kindblom LG, Lodding P, Angervall L: Clear-cell sarcoma of tendons and aponeuroses: an immunohistochemical and electron microscopic analysis indicating neural crest origin. Virchows Arch 401, 109-128 (1983)
[64] Kinsler VA, Thomas AC, Shida M, Bulstrode NW, Loughlin S Hing S Chalker J, McKenzie K, Abu-Amero S, Slater O, Chanudet E, Palmer Rm Morrogh D, Stanier P, Healy E, Sebire NJ, Moore GE: Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS. J Invest Dermatol 133, 2229-2236 (2013)
[65] Koch SE, Lange JR: Amelanotic melanoma: the great masquerader. J Am Acad Dermatol 42, 731-734 (2000)
[66] Konz B: Melanome im Kindesalter. Dematologica 161 (Suppl.1), 62-73 (1980)
[67] Krengel S, Hauschild A, Schäfer T: Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. Br J Dermatol 155, 1-8 (2006)

[68] Kubica AW, Brewer JD: Melanoma in immunosuppressed patients. Mayo Clin Proc 87, 991-1003 (2012)
[69] Kwee WS, Meulenberg FAEM, Casparie-Van Velsen IJAM, Ruiter DJ: Drie kinderen met een melanoom van de huid. Ned Tijdschr Geneeskd 136, 276-280 (1992)
[70] Lange JR, Palis BE, Chang DC, Soong SJ, Balth CM: Melanoma in children and teenagers: an analysis of patients from the national cancer data base. J Clin Oncol 25, 1363-1368 (2007)
[71] Leonard BC, Shields JA, McDonald PR: Malignant melanomas of the uveal tract in children and young adults. Canad J Ophthalmol 10, 441-449 (1975)
[72] Lerman RI, Murray D, O´Hara JM, Booher RJ, Foote FW: Malignant melanoma of childhood. A clinicopathologic study and a report of 12 cases. Cancer 25, 436-449 (1970)
[73] Levy E, Silverman MK, Vossaert KA, Kopf AW, Bart RS, Golomb FM, Levenstein MJ: Late recurrence of malignant melanoma: a report of five cases, a review of the literature and a study of associated factors. Melanoma Res 1, 63-67 (1991)
[74] Linabery AM, Ross JA: Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). Cancer 112, 416-432 (2008)
[75] Loretan RM, Delacretaz J: Le pronostic du mélanome malin infantile. Ann Derm Syph 94, 465-476 (1967)
[76] Malik Rahman A, Augsburger JJ, Corrêa ZM: Iridociliary melanoma associated with ocular melanocytosis in a 6-year-old boy. J AAPOS 12, 312-313 (2008)
[77] Marano SR, Brooks RA, Spetzler RF, Rekate HL: Giant congenital cellular blue nevus of the scalp of a newborn with an underlying skull defect and invasion of the dura mater. Neurosurgery 18, 85-89 (1986)
[78] McDonnell JM, Carpenter JD, Jacobs P, Lee Wan W, Gilmore JE: Conjunctival melanocytic lesions in children. Ophthalmology 96, 986-993 (1989)
[79] McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Mar tin HJ, Roche LM, Chen VW: Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. Cancer 103, 1000–1007 (2005)
[80] McWorther HE, Woolner LB: Pigmented nevi, juvenile melanomas, and malignant melanomas in children. Cancer 7, 564-585 (1954)
[81] Melnik MK, Urdaneta LF, Al-Jurf AS, Foucar E, Jochimsen PR, Soper RT: Malignant melanoma in childhood and adolescence. Am Surg 52, 142-147 (1986)
[82] Miller TR, Pack GT: The familial aspect of malignant melanoma. Arch Dermatol 86, 35-39 (1962)
[83] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, the PRISMA Group: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med 151, 264-9 (2009)
[84] Mones JM, Ackerman AB: Melanomas in prepubescent children: review comprehensively, critique historically, criteria diagnostically, and course biologically. Am J Dermatopathol 25, 223-238 (2003)
[85] Neugut AI, Kizelnik-Freilich S, Ackerman C: Black-white differences in risk for cutaneous, ocular, and visceral melanomas. Am J Public Health 84, 1828–1829 (1994)
[86] Neuhold JC: Malignes Melanom bei Kindern und Jugendlichen mit kongenitalen melanozytären Nävi. Med. Diss. Lübeck (2015)

[87] Neuhold JC, Friesenhahn J, Gerdes N, Krengel S: Case reports of fatal or metastasizing melanoma in children and adolescents: a systematic analysis of the literature. Pediatr Dermatol 32, 13-22 (2015)
[88] Oldhoff J, Koudstaal J: Congenital papillomatous malignant melanoma of the skin. Cancer 27, 1193-1197 (1968)
[89] Palazzi MA, Ober MD, Abreu HFH, Cardinalli IA, Isaac CR, Odashiro AN, Burnier MN: Congenital uveal malignant melanoma: a case report. Can Ophthalmol 40, 611-615 (2005)
[90] Price HN, Schaffer JV: Congenital melanocytic nevi-when to worry and how to treat: facts and controversies. Clin Dermatol 28, 293-302 (2010)
[91] Owens JM, Gomez JA, Byers RM: Malignant melanoma in the palate of a 3-month-old-child. Head Neck 24, 91-94 (2002)
[92] Paradela S, Fonseca E, Pita-Fernandez S, Kantrow SM, Goncharuk V, Ivan D, Herzog CE, Sturgis EM, Prieto VG: Melanoma under 18 years and pregnancy: report of three cases. Eur J Dermatol 20, 186-188 (2010)
[93] Partoft S, Osterlind A, Hou-Jensen K, Drzewiecki K: Malignant melanoma of the skin in children (0 to 14 years of age) in Denmark, 1943-1982. Scand J Plast Reconstr Surg 23, 55-58 (1989)
[94] Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM, Moses TY, Hostetter G, Wagner U, Kakareka J, Salem G, Pohida T, Heenan P, Duray P, Kallioniemi O, Hayward NK, Trent JM, Meltzer PS: High frequency of BRAF mutations in nevi. Nat Genet 33, 19-20 (2003)
[95] Pratt CB, Palmer MK, Thatcher N, Crowther D: Malignant melanoma in children and adolescents. Cancer 47, 392-397 (1981)
[96] Prose NS, Laude TA, Heilman ER and Coren C: Congenital malignant melanoma. Pediatrics 76, 967-970 (1987)
[97] Richardson SK, Tannous ZS, Mihm MC Jr: Congenital and infantile melanoma: Review of the literature and report of an uncommon variant, pigment-synthesizing melanoma. J Am Acad Dermatol 47, 77-90 (2002)
[98] Robert Koch Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemioloigschen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2009/2010, 9. Ausgabe, 60-63 (2013)
[99] Russo PE: Malignant melanoma in infancy: report of three cases. Radiology 48, 15-19 (1947)
[100] Russo AE, Torrisi E, Bevelacqua Y, Perrotta R, Libra M, McCubrey JA, Spandidos DA, Stivala F, Malaponte G: Melanoma: molecular pathogenesis and emerging target therapies (Review). Int J Oncol 34, 1481-1489 (2009)
[101] Saksela E, Rintala A: Misdiagnosis of prepubertal malignant melanoma. Reclassification of a cancer registry material. Cancer 22, 1308-1314 (1968)
[102] Sanchez PC, Noda AY, Franco DD, Lourenço SV, Sangueza M, Neto CF: Melanoma in children, adolescents, and young adults: a clinical pathological study in a brazilian population. Am J Dermatopathol 36, 620-628 (2014)
[103] Sandkull P, Seregard S: Malignant melanoma of soft parts arising from Tenon´s capsule. Acta Ophthalmol 87, 914-916 (2009)
[104] Scalvenzi, Palmisano F, Cacciapuoti S, Migliaro F, Siano M, Staibano S, Tornillo L, Costa C: Giant congenital melanocytic naevus with proliferative nodules mimicking congenital malignant melanoma. Case report and review of the literature of congenital melanoma. Case Rep Dermatol Med. Article ID 473635, http://dx.doi.org/10.1155/2013/ (2013)

[105] Schmidt-Wendtner MH, Berking C, Baumert J, Schmidt M, Sander CA, Plewig G, Volkenandt M: Cutaneous melanoma in childhood and adolescence: An analysis of 36 patients. J Am Acad Dermatol 46, 874-879 (2002)
[106] Scott GA, Trepeta R: Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses and malignant blue nevus arising in prepubescent children. Report of two cases and review of the literature. Am J Dermatopathol 15, 139-145 (1993)
[107] Senchenkov A, Barone FE: Node-positive transcranial recurrent melanoma. Is an aggressive resection warranted? Ann Plast Surg 54, 557-561 (2005)
[108] Skov-Jensen T, Hastrup J, Lambrethsen E: Malignant melanoma in children. Cancer May 19, 620-626 (1966)
[109] Spatz A, Ruiter D, Hardmeier T, Renard N, Wechsler J, Bailly C, Avril MF, Kwee H, Bastian BC, Hill C, De Potter C, Prade M: Melanoma in childhood: an EORTC-MCG multicenter study on the clinico-pathological aspects. Int J Cancer 68, 317-324 (1996)
[110] Spatz A, Calonje E, Handfield-Jones S, Barnhill RL: Spitz tumors in children. A grading system for risk stratification. Arch Dermatol 135, 282-285 (1999)
[111] Spitz S: Melanomas of childhood. Am J Pathol 24, 591-609 (1948)
[112] Stromberg BV: Malignant melanoma in children. J Pediatr Surg August 14, 465-467 (1979)
[113] Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF: Cutaneous melanoma in the era of molecular profiling. Lancet 374, 362-365 (2009)
[114] Tom WL, Hsu JW, Eichenfield LF, Friedlander SF: Pediatric „STUMP“ lesions: Evaulation and management of difficult atypical Spitzoid lesions in children. J Am Acad Dermatol 64, 559-72 (2011)
[115] Trozak DJ, Rowland WD, Hu F: Metastatic malignant melanoma in prepubertal children. Pediatrics 55, 191-204 (1975)
[116] Truax KF, Page HG: Prepubertal malignant melanoma. Ann Surg 137, 255-260 (1953)
[117] Van Engen-van Grunsven ACH, van Dijk MCRF, Ruiter DJ, Klaasen A, Mooi WJ, Blokx WAM: HRAS-mutated Spitz tumors. A subtype of spitz tumors with distinct features. Am J Surg Pathol 34, 1436-1441 (2010)
[118] Vennin P, Baranzelli MC, Demaille MC, Desmons F: Les mélanomes malins de l´enfant et de l´adolescent. Huit observations. Presse Med 14, 529-532 (1985)
[119] Webster JP, Stevenson TW, Stout AP: The surgical treatment of malignant melanomas of the skin. Surg Clin North Am 24, 319-339 (1944)
[120] Weinberg MJ, Al-Qattan MM, Zuker RM, Thomson HG, Lindsay WK: Congenital giant pigmented nevi: clinical features and risk of malignancy. Can J Plast Surg 4, 94-98 (1996)
[121] Wiesner T, Kutzner H: Morphologische und genetische Aspekte bei Spitz-Tumoren. Pathologe 36, 37-45 (2015)
[122] Workman ML, Kaye VN, Anderson PM, Cunningham BL: Malignant melanoma with evidence of maturation arising from a giant congenital nevocellular nevus. Plast Surg 28, 381-385 (1992)
[123] Yélamos O, Arva NC, Obregon R, Yazdan P, Wagner A, Guitart J, Gerami P: A comparative study of proliferative nodules and lethal melanomas in congenital nevi from children. Am J Surg Pathol 39, 401-415 (2015)
[124] Zembowicz A, Phadke PA: Blue nevi and variants: an update. Arch Pathol Lab Med 135, 327-336 (2011)

7. Anhang

7.1 Datentabellen

Jede Zeile der Datentabellen beinhaltet einen Fall mit entsprechender Fallnummer, jede Spalte steht für ein Merkmal. Anhand des Erstautors sowie der Jahreszahl der Fallnummer lässt sich im Literaturverzeichnis die entsprechende Publikation finden. In drei Fällen konnte die Originalstudie zum entsprechenden Fall nicht als Volltext beschafft werden:

1) Der Fall 1948-1 von MacDonald ist mit entsprechender Referenz zur Originalstudie in den Publikationen von Hendrix (1954), Skov-Jensen et al. (1966) und Trozak et al. (1975) aufgeführt.

2) Der Fall 1966-2 von Booher ist in der Publikation von Lerman et al. (1970) als case report mit entsprechender Referenz zur Originalstudie beschrieben.

3) Der Fall 1967-1 von Lyall ist in den Publikationen von Prose et al. (1987) und Richardson et al. (2002) tabellarisch aufgeführt, ebenfalls mit Referenz zur Originalstudie.

7.1.1 Datentabelle: Kutane Melanome (n=95)

Erstautor	Fallnummer	Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)	Geschlecht (m=männlich, w=weiblich)	Ethnie	Prädisponierende Faktoren	Assoziation zu einem Nävus	Lokalisation des Primärtumors	Klinisch-histologischer Typ	Vertikale Tumordicke (Breslow-Index)	Zellmorphologie	Makroskopische/klinische Merkmale	Metastasen bei Erstdiagnose/im Verlauf	Nachbeobachtungszeit (in Jahren)	Differentialdiagnosen
Webster JP	1944-1	6	m	kaukasich			Kopf-Hals				rötlich, erhaben	nein	9	
Webster JP	1944-2	8	w	kaukasich	Sonnenbrand		Obere Extremität				erhaben	ja	12	
Russo	1947-1	3	w	negroid		De novo	Untere Extremität	Amelanotisches Melanom			ulzerierend, erhaben	ja	5	Granuloma pyogenicum
MacDonald	1948-1	14	w				Untere Extremität					ja	7	
Truax	1953-1	9	w			Kongenitaler Nävus	Untere Extremität				schwarz	ja	6	
Allen	1953-2	4	w	kaukasich			Kopf-Hals	Spindelzell-melanom	3 mm	spindelförmige Zellen	bläulich	ja	17	
McWorther	1954-1	4	w				Kopf-Hals			große Zellen	ulzerierend	ja	21	Juveniles Melanom
Dobson	1955-1	4	m	kaukasich		De novo	Obere Extremität	Amelanotisches Melanom		große, spindelförmige Zellen	blutend	ja	9	Granuloma pyogenicum
Miller	1962-1	15	w	kaukasich	Positive Familien-anamnese	Kongenitaler Nävus	Untere Extremität				blutend	unbekannt	10	
Skov-Jensen	1966-1	2	m				Untere Extremität				blutend, rötlich	ja	5	Granuloma pyogenicum
Booher	1966-2	10	m	kaukasich		Nävus allgemein	Untere Extremität					ja	20	Atypischer Borderline-Nävus
Lyall	1967-1	1	m				Obere Extremität			anaplastische Zellen	schwarz, erhaben	ja	15	
Oldhoff	1968-1	0	m	kaukasich		Riesennävus	Obere Extremität			kuboide Zellen	blutend, ulzerierend, schwarz-braun	ja (Satelliten-metastasen)	10	
Saksela	1968-2	2	w				Untere Extremität			spindelförmige Zellen	ulzerierend	ja	10	MCBN
Lerman	1970-1	9	m	kaukasich			Obere Extremität		2 mm	spindelförmige Zellen	pigmentiert	ja	5	Juveniles Melanom
Trozak	1975-2	0	m			De novo	Kopf-Hals	NM		spindelförmige Zellen	schwarz, erhaben	unbekannt	20	
Stromberg	1979-2	0	m	kaukasich		Kongenitaler Nävus	Kopf-Hals				braun	ja	7	
Stromberg	1979-3	9	w	kaukasich		Kongenitaler Nävus	Kopf-Hals					ja	18	
Stromberg	1979-4	12	m	kaukasich		Kongenitaler Nävus	Rumpf					ja	6	
Stromberg	1979-5	14	w	negroid			Kopf-Hals					unbekannt	6	
Konz	1980-1	8	w				Untere Extremität	NM				unbekannt	13	
Konz	1980-2	10	m				Rumpf	NM			schwarz	unbekannt	6	
Pratt	1981-1	2	m	kaukasich			Kopf-Hals				rötlich	nein	10	
Pratt	1981-2	15	m	kaukasich			Kopf-Hals				hautfarben	nein	8	
Pratt	1981-3	17	w	kaukasich			Kopf-Hals					nein	15	
Pratt	1981-4	4	w	kaukasich			Kopf-Hals					nein	16	
Pratt	1981-5	4	w	kaukasich		Kongenitaler Nävus	Obere Extremität					nein	15	
Pratt	1981-6	15	m	kaukasich		Papillärer Nävus	Rumpf					nein	15	

Erstautor	Fallnummer	Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)	Geschlecht (m=männlich, w=weiblich)	Ethnie	Prädisponierende Faktoren	Assoziation zu einem Nävus	Lokalisation des Primärtumors	Klinisch-histologischer Typ	Vertikale Tumordicke (Breslow-Index)	Zellmorphologie	Makroskopische/klinische Merkmale	Metastasen bei Erstdiagnose/im Verlauf	Nachbeobachtungszeit (in Jahren)	Differentialdiagnosen
Pratt	1981-7	9	w	kaukasich		Blauer Nävus	Rumpf					nein	15	
Pratt	1981-8	13	w	kaukasich		Kongenitaler Nävus	Untere Extremität					nein	11	
Pratt	1981-9	5	w	kaukasich		Kongenitaler Nävus	Untere Extremität					nein	15	
Pratt	1981-10	12	w	kaukasich			Obere Extremität					nein	16	
Pratt	1981-11	16	w	kaukasich	generalisierte Psoriasis		Untere Extremität					nein	18	
Hayes	1984-1	0	m	kaukasich		De novo	Untere Extremität		5 mm			ja	15	
Hayes	1984-2	12	m	kaukasich			Untere Extremität		0,4 mm			ja	5	
Hayes	1984-3	5	m	negroid			Untere Extremität		10 mm			unbekannt	6	
Vennin	1985-1	13	w				Kopf-Hals					ja	5	
Vennin	1985-2	14	w		Positive Familienanamnese		Untere Extremität	SSM			pigmentiert	unbekannt	10	
Bork	1985-3	17	w				Untere Extremität		2,6 mm			unbekannt	5	
Melnik	1986-2	16	w	kaukasich		Nävus allgemein	Untere Extremität	Amelanotisches Melanom		epitheloide Zellen		ja	14	Juveniles Melanom
Marano	1986-4	0	unbekannt			Riesennävus	Kopf-Hals			große, epitheloide Zellen		nein	7	MCBN
Bodddie	1987-1	7	m				Obere Extremität				pink, erhaben, entzündet, Schorf	ja	7	
Bodddie	1987-2	0	w				Obere Extremität	NM	5 mm		ulzerierend, eitrig, Schorf	ja	10	Juveniles Melanom
Bodddie	1987-3	10	m		Positive Familienanamnese		Untere Extremität				ulzerierend	ja	9	Minimal deviation melanoma
Baas	1989-4	12	w				Untere Extremität					ja	14	
Baas	1989-5	15	m				Untere Extremität	Amelanotisches Melanom	8 mm		ulzerierend	unbekannt	14	
Baas	1989-6	16	w			Nävus allgemein	Untere Extremität		1 mm			unbekannt	14	
Baas	1989-7	14	w				Untere Extremität		15 mm		ulzerierend	ja	14	
Baas	1989-8	18	w				Untere Extremität		7 mm		ulzerierend	unbekannt	13	
Baas	1989-9	14	w			Nävus allgemein	Untere Extremität		2 mm			ja	12	
Baas	1989-10	18	w				Untere Extremität	Amelanotisches Melanom	2,1 mm			unbekannt	8	
Baas	1989-11	15	m				Untere Extremität		1,5 mm			unbekannt	8	
Baas	1989-12	14	w				Obere Extremität		1,2 mm			unbekannt	6	
Workman	1992-1	0	w			Riesennävus	Rumpf			kleine Zellen	dunkel	unbekannt	5	
Kwee	1992-2	6	w				Untere Extremität	NM			braun	ja	29	

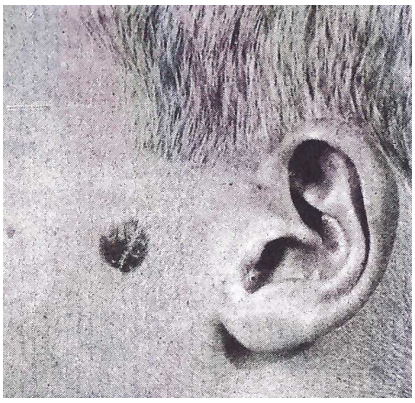
Erstautor	Fallnummer	Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)	Geschlecht (m=männlich, w=weiblich)	Ethnie	Prädisponierende Faktoren	Assoziation zu einem Nävus	Lokalisation des Primärtumors	Klinisch-histologischer Typ	Vertikale Tumordicke (Breslow-Index)	Zellmorphologie	Makroskopische/klinische Merkmale	Metastasen bei Erstdiagnose/im Verlauf	Nachbeobachtungszeit (in Jahren)	Differentialdiagnosen
Kwee	1992-3	12	w				Untere Extremität	NM	3,9 mm		rot, halbkugelförmig	ja	8	Spindel-und Epitheloidzellnävus; Granuloma teleangiectatium
Chun	1993-1	6	m	hispanisch		SCMN	Untere Extremität					ja	10	
Chun	1993-2	6	m	hispanisch			Rumpf					ja	10	
Chun	1993-3	1	m	hispanisch		SCMN	Untere Extremität					ja	6	
Julien	1994-1	5	unbekannt				Untere Extremität	SSM	3 mm	atypische Zellen	blutend, pigmentiert	ja	5	
Weinberg	1996-1	8	m			Riesennävus	Rumpf			große Zellen		unbekannt	5	
Hulard	1998-2	11	w				Rumpf	SSM	0,4 mm			unbekannt	11	
Benoit-Durafour	1999-1	0	m			Riesennävus	Untere Extremität	Spindelzell-melanom		große, spindelförmige Zellen	blutend, rötlich	nein	7	
Duteille	2000-1	14	w				Kopf-Hals	NM				unbekannt	5	
Duteille	2000-2	10	m				Untere Extremität	SSM	1,3 mm			nein	18	
Schmidt-Wendtner	2002-2	14	m			Kongenitaler Nävus	Rumpf	UCM	2,2 mm			unbekannt	10	
Schmidt-Wendtner	2002-3	15	m			Kongenitaler Nävus	Rumpf	NM	1,4 mm			nein	10	
Schmidt-Wendtner	2002-4	15	w				Rumpf	SSM	0,6 mm			nein	6	
Schmidt-Wendtner	2002-5	15	m			Nävus allgemein	Rumpf	NM	2,1 mm			nein	7	
Schmidt-Wendtner	2002-7	16	w				Untere Extremität	SSM	0,2 mm			nein	14	
Schmidt-Wendtner	2002-8	16	w			Kongenitaler Nävus	Kopf-Hals	UCM	0,6 mm			ja	7	
Schmidt-Wendtner	2002-9	16	w			De novo	Untere Extremität	NM	1,5 mm			nein	6	
Schmidt-Wendtner	2002-10	16	m				Kopf-Hals	SSM	0,8 mm			nein	5	
Schmidt-Wendtner	2002-11	17	m			De novo	Untere Extremität	ALM	0,4 mm			nein	10	
Schmidt-Wendtner	2002-12	17	w				Obere Extremität	NM	1,3 mm			nein	20	
Schmidt-Wendtner	2002-13	17	w			Nävus allgemein	Rumpf	UCM	1,8 mm			nein	8	
Schmidt-Wendtner	2002-14	17	w				Untere Extremität	NM	1,2 mm			nein	12	
Schmidt-Wendtner	2002-15	17	m			Nävus allgemein	Rumpf	SSM	0,7 mm			nein	6	
Schmidt-Wendtner	2002-16	17	m			Nävus allgemein	Kopf-Hals	SSM				nein	7	
Schmidt-Wendtner	2002-17	17	m				Untere Extremität	SSM	0,5 mm			nein	8	
Schmidt-Wendtner	2002-18	14	m			Kongenitaler Nävus	Kopf-Hals	NM	2,0 mm			ja	6	
Schmidt-Wendtner	2002-19	16	w			Kongenitaler Nävus	Rumpf	SSM	3,1 mm			ja	11	
Schmidt-Wendtner	2002-20	6	w				Obere Extremität	NM	0,9 mm			nein	18	

Erstautor	Fallnummer	Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)	Geschlecht (m=männlich, w=weiblich)	Ethnie	Prädisponierende Faktoren	Assoziation zu einem Nävus	Lokalisation des Primärtumors	Klinisch-histologischer Typ	Vertikale Tumordicke (Breslow-Index)	Zellmorphologie	Makroskopische/ klinische Merkmale	Metastasen bei Erstdiagnose/ im Verlauf	Nachbeobachtungszeit (in Jahren)	Differentialdiagnosen
Costa Soares de Sá	2004-1	16	w		Xeroderma pigmentosum, Sonnenexposition		Extremitäten	UCM	0,4 mm			unbekannt	9	
Costa Soares de Sá	2004-2	10	w				Rumpf	SSM	4,1 mm			unbekannt	5	
Costa Soares de Sá	2004-3	18	w		Sonnenexposition		Rumpf	NM	4,0 mm			unbekannt	16	
Costa Soares de Sá	2004-4	16	w				Rumpf	NM	8,6 mm			unbekannt	12	
Costa Soares de Sá	2004-5	11	w				Kopf-Hals	UCM	4,0 mm			unbekannt	12	
Costa Soares de Sá	2004-6	16	m				Extremitäten	ALM	5,5 mm			unbekannt	13	
Costa Soares de Sá	2004-7	18	w			SCMN	Extremitäten	NM	5,1 mm			unbekannt	11	
Costa Soares de Sá	2004-8	16	m				Extremitäten	UCM	2,0 mm			unbekannt	9	
Costa Soares de Sá	2004-9	17	m			SCMN	Rumpf	UCM	0,4 mm			unbekannt	7	
Costa Soares de Sá	2004-10	17	w			SCMN	Rumpf	UCM				nein	6	
Senchenkov	2005-2	12	m	kaukasich		Kongenitaler Nävus	Kopf-Hals					ja	12	
Paradela	2010-2	17	w	kaukasich			Obere Extremität	SSM	1,6 mm			unbekannt	10	

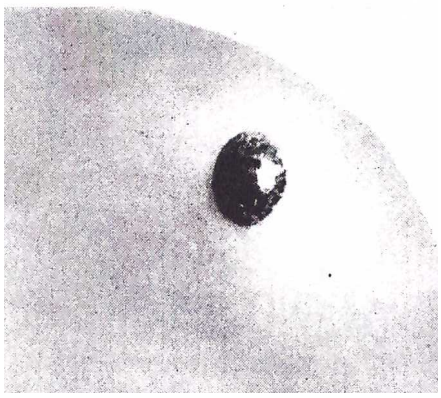
7.1.2 Datentabelle: Extrakutane Melanome (n=23)

Autor/Erst-beschreiber	Fallnummer	Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)	Geschlecht (m=männlich, w=weiblich)	Ethnie	Lokalisation des Primärtumors	Zellmorphologie	Weitere Merkmale des Primärtumors	Metastasen bei Erstdiagnose/ im Verlauf	Nachbeobach-tungszeit (in Jahren)	Differential-diagnosen
Leonard	1975-1	17	w	kaukasisch	Auge	epitheloide Zellen	nekrotisch	unbekannt	7	
Harrison	1976-1	15	m		Nasenseptum		schwarz	unbekannt	7	
Kara	1979-1	13	w		Auge	spindelförmige Zellen		unbekannt	13	Juveniles Melanom
Kindblom	1983-1	13	w		CCSTA	spindelförmige Zellen		unbekannt	26	
Kindblom	1983-2	14	w		CCSTA	spindelförmige Zellen		unbekannt	6	
De Muynck	1986-1	15	m		Auge	spindelförmige Zellen		nein	12	
Melnik	1986-3	17	w	kaukasisch	Auge		pigmentiert	unbekannt	5	
Cleasby	1987-4	13	m	kaukasisch	Auge		pink, erhaben	unbekannt	18	
McDonnell	1989-1	12	m	kaukasisch	Auge	epitheloide Zellen	entzündlich	ja (unbekannter Primarius)	18	
Partoft	1989-2	10	m		unbekannt			ja (unbekannter Primarius)	36	
Partoft	1989-3	4	w		unbekannt			unbekannt	14	
Hill	1991-1	5	w	negroid	Auge	große Zellen	braun	nein	5	Blauer Nävus, Melanocytom
Gündüz	1998-1	14	m	kaukasisch	Auge	spindelförmige Zellen		nein	5	
Owens	2002-1	0	m		Harter Gaumen	spindelförmige Zellen	pigmentiert, ulzerierend	unbekannt	9	
Schmidt-Wendtner	2002-6	15	m		unbekannt			ja (axilläre Lymphknoten, unbekannter Primarius)	7	
Costa Soares de Sá	2004-11	14	w		unbekannt			ja (unbekannter Primarius)	11	
Baudet	2005-1	7	w		Harnblase	spindelförmige Zellen	schwarz	nein	7	Rhabdomyosarkom
Palazzi	2005-3	0	m		Auge	spindelförmig und epitheloide Zellen	pigmentiert	nein	10	
Green	2006-1	14	w	kaukasisch	Auge	plumpe Zellen	pigmentiert	nein	12	Aktiver junktionaler Nävus
Malik Rahman	2008-1	6	m		Auge	spindelförmig und epitheloide Zellen	pigmentiert	unbekannt	20	
Sandkull	2009-1	12	m		Auge	epitheloide Zellen	dunkelblau	nein	12	
de Keizer	2010-1	12	m		Auge	spindelförmige Zellen	pigmentiert	unbekannt	8	
Ellis	2010-3	11	w		Anal	epitheloide Zellen		unbekannt	6	Juveniler rektaler Polyp

7.2 Beispiele mikroskopischer und makroskopischer Abbildungen

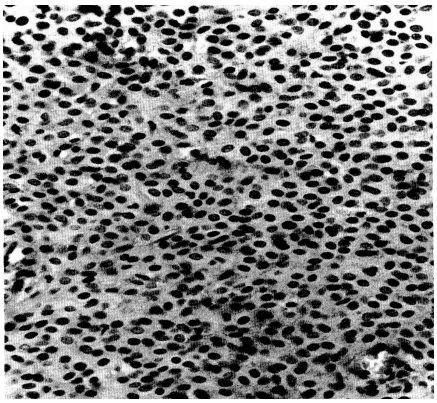


Fall 1944-1: männlich, 6 Jahre, malignes Melanom, Kopf-Hals-Bereich (Wange)



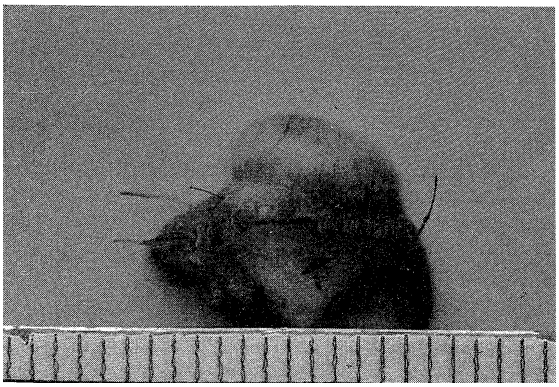
Fall 1944-2: weiblich, 8 Jahre, malignes Melanom, obere Extremität (Schulter)

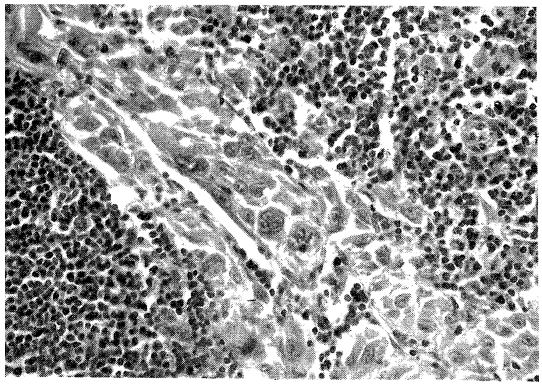
Quelle: Webster JP, Stevenson TW, Stout AP: The surgical treatment of malignant melanomas of the skin. Surg Clin North Am 24, 319-339 (1944)



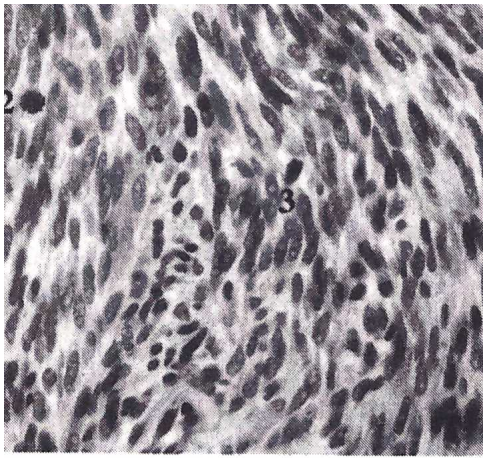
Fall 1986-4: Geschlecht unbekannt, neugeborenes Kind mit großem KMN der Kopfhaut, „Nävus mit Foci eines malignes Melanoms“, Kopf (HE-Färbung, 450-fache Vergrößerung)

Quelle: Marano SR, Brooks RA, Spetzler RF, Rekate HL: Giant congenital cellular blue nevus of the scalp of a newborn with an underlying skull defect and invasion of the dura mater. Neurosurgery 18, 85-89 (1986)





Fall 1992-3: weiblich, 12 Jahre, noduläres Melanom, Oberschenkel (linkes Bild: Tumor auf dem Oberschenkel, rechtes Bild: Lymphknotenmetastase, HE-Färbung, 360-fache Vergrößerung)
Quelle: Kwee WS, Meulenberg FAEM, Casparie-Van Velsen IJAM, Ruiter DJ: Drie kinderen met een melanoom van de huid. Ned Tijdschr Geneeskd 136, 276-280 (1992)



Fall 1999-1: männlich, 0 Jahre, Spindelzell-Melanom in Riesennävus, untere Extremität (linkes Bild: Spindelzell-Melanom in Riesennävus, rechtes Bild: Spindelzell-Melanom, HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung)
Quelle: Benoit-Durafour F, Michel JL, Dogard W, Chalencon V, Marzzocchi C, Chalencon F, Cambazard F: Mélanome néonatal sur naevus géant congénital. Ann Dermatol Venereol 126, 813-816 (1999)

8. Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Detlef Zillikens, Direktor der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Universität zu Lübeck, für die Möglichkeit der Durchführung meiner Dissertation sowie den Zugang zur Fernleihe.
Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Sven Krengel für seine tolle Betreuung, die sowohl fachlich als auch menschlich immer vorbildlich war und maßgeblich zu dem Gelingen dieser Arbeit beitrug.
Johanna Friesenhahn und Johanna Neuhold danke ich für die tolle Zusammenarbeit in der Arbeitsgruppe, die sehr motivierend und unterstützend war.
Meinen Eltern danke ich für die Unterstützung während meines gesamten Studiums und der Anfertigung dieser Arbeit.
Ein ganz großer Dank an Tim, der mich unermüdlich motiviert hat und mir zu jedem Zeitpunkt eine große Hilfe war.

9. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Nina Gerdes
Geburtsdatum	11.05.1983
Geburtsort	Delmenhorst

Hochschulstudium

04/2008-12/2014	Studium der Humanmedizin: Justus-Liebig-Universität Gießen und Universität zu Lübeck
03/2010	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Justus-Liebig-Universität Gießen)
12/2014	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Universität zu Lübeck) Approbation als Ärztin

Dissertation

2010-2015	„Charakteristika nicht-letal verlaufender Melanome des Kindes- und Jugendalters – eine Literaturanalyse“ Aus der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universität zu Lübeck, Direktor: Prof. Dr. Detlef Zillikens, unter der Anleitung von PD Dr. Sven Krengel

Publikation

2015	Neuhold JC, Friesenhahn J, Gerdes N, Krengel S: Case reports of fatal or metastasizing melanoma in children and adolescents: a systematic analysis of the literature. Pediatr Dermatol 32, 13-22 (2015)