

Schleimhautmelanome des Kopf-Hals-Bereichs

Mucosal Melanoma of the Head and Neck

Autoren

J. Thierauf, J. Veit, J. Döscher, M.-N. Theodoraki, J. Greve, T. K. Hoffmann

Institut

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Ulm

Schlüsselwörter

- Schleimhautmelanom
- molekulare Marker
- Kopf-Hals-Region
- Immuntherapie
- Onkogene

Key words

- mucosal melanoma
- target therapy
- head and neck

Zusammenfassung

Mukosale Melanome des Kopf-Hals-Bereichs stellen sehr seltene, wenig erforschte Malignome dar, welche sich durch ein aggressives Wachstum, eine hohe Rate an lokoregionären Rezidiven und eine schlechte Prognose charakterisieren lassen. Bisher konnten keine Risikofaktoren für deren Entstehung identifiziert werden. Der Tumor tritt klassischerweise erst in fortgeschrittenem Stadium durch Symptome wie Epistaxis nasi oder nasale Obstruktion in Erscheinung und ist per Definition mindestens im T3 Stadium vorliegend. Der Goldstandard besteht in der radikalen Tumorresektion, welche bei knappen oder

non in-sano Resektionen durch eine adjuvante Radiotherapie ergänzt wird. Die Anwendung klassischer Chemotherapeutika, Interferon oder zielgerichteter Antikörper konnte bislang zu keiner signifikanten Verbesserung der Prognose beitragen. Bemühungen, den Tumor besser biologisch und genomisch zu charakterisieren werden nach wie vor durch dessen geringe Inzidenz erschwert. Dennoch ist die molekulare Charakterisierung dieser prognostisch und therapeutisch klar vom kutanen Melanom abzugrenzenden Tumorentität dringend erforderlich, um innovative Therapiestrategien zu entwickeln, was wiederum interdisziplinärer und multizentrischer Anstrengungen bedarf.

Hintergrund

Maligne Melanome sind Tumore, welche in der Regel aus pigmentierten Zellen, den Melanozyten entstehen. Auch wenn Melanome meistens in der Kutis zu finden sind, existieren histologische und klinische Sonderformen, zu denen die okulären, leptomeningealen und die Schleimhautmelanome (SHM) gezählt werden. Typische Lokalisationen der SHM sind neben dem gastrointestinalen Trakt der urogenitale Bereich und v.a. die Kopf-Hals-Region, welche in ca. 55% aller Fälle betroffen ist. Durch die hohe Rate an Lokalrezidiven (40–60%) bleibt die Prognose des SHM schlecht. Während das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit kutanen Melanomen bei 80% liegt, variieren die Werte in der Literatur für Patienten mit SHM von 12–52% [1–3]. Interessanterweise weisen trotz der häufig lokal fortgeschrittenen Erkrankung weniger als 10% aller Patienten bei Erstdiagnose Fernmetastasen und nur ungefähr 10–20% regionale Lymphknotenmetastasen auf [3–4]

Die oft verborgenen Lokalisationen und der Mangel an Frühsymptomen führen häufig zu einer späten Diagnosestellung. **Abb. 1** zeigt ein SHM

der Septumhinterkante der Nase in fortgeschrittenem Stadium, welches durch rechtsdominante Epistaxis nasi klinisch manifest wurde. Nicht zuletzt aufgrund der geringen Inzidenz der SHM existieren bis heute neben der radikalen chirurgischen Resektion des Tumors, ggf. ergänzt durch eine adjuvante Radiatio, keine etablierten und wirksamen systemischen Therapieprotokolle zur Behandlung dieses aggressiven Tumors.

Epidemiologie

Im Vergleich zu kutanen Melanomen, an denen jährlich in Deutschland und Nordamerika ungefähr 13–15 Menschen pro 100 000 Einwohner pro Jahr erkranken und in Australien sogar 25–40 Menschen pro 100 000 Einwohner pro Jahr, wird das SHM nur bei 2 pro einer Millionen Menschen pro Jahr diagnostiziert. Das SHM macht nur ungefähr 1,4% aller Melanome aus [5–7]. Frauen zeigen sich häufiger betroffen als Männer (2,8 vs. $1,5 \times 10^{-6}$). Die Inzidenz des Tumors steigt mit dem Alter an, so liegt der Altersgipfel in der sechsten bis siebten Dekade.

Korrespondenzadresse

Julia Thierauf

Klinik für Hals-, Nasen-,
Ohrenheilkunde
Universitätsklinikum Ulm
Frauensteige 12
89070 Ulm
thierauf.julia@gmail.com

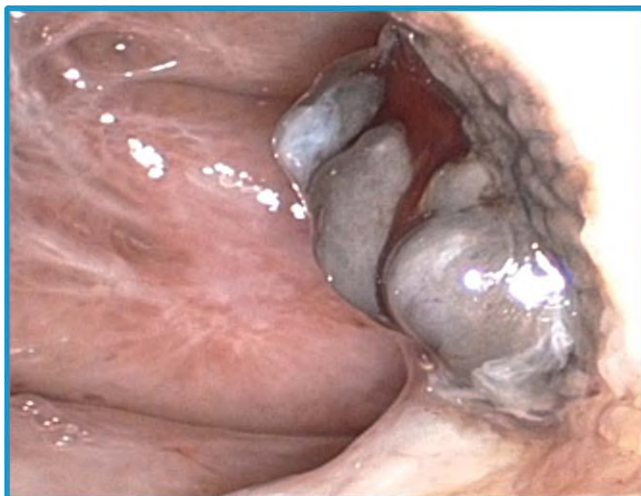


Abb. 1 Schleimhautmelanom der Septumhinterkante.

Tab. 1 Auszug der TNM-Klassifikation für Schleimhautmelanome (American Joint Committee on Cancer 2010, 7th Edition).

Primary Tumor			
T3	Mucosal disease		
T4a	Moderately advanced disease. Tumor involving deep soft tissue, cartilage, one, or overlying skin		
T4b	Very advanced disease. Tumor involving brain, dura, skull base, lower cranial nerves (IX, X, XI, XII), masticator space, carotid artery, prevertebral space, or mediastinal structures		
Regional Lymph Nodes			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastases		
N1	Regional lymph node metastases present		
Distant Metastasis			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis present		
Clinical stage			
Stage III	T3	N0	M0
Stage IVA	T4a	N0	M0
	T3-T4a	N1	M0
Stage IVB	T4b	Any N	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1

Klassifizierung und Diagnostik

Die AJCC TNM-Klassifizierung (American Joint Committee on Cancer 2010, 7th Edition) für SHM des Kopf-Hals-Bereichs sieht für jede Erstdiagnose mindestens das Tumorstadium T3 vor, selbst wenn Tumore noch auf die Schleimhaut begrenzt sind. Tumore welche tiefergelegenes Weichteilgewebe, Knorpel, Knochen oder die Kutis infiltrieren, werden als T4a klassifiziert. Bei Infiltration des Gehirns, der Dura, der Schädelbasis, den kranialen Hirnnerven (IX, X, XI, XII), der Art. carotis, dem prävertebralen Raum oder mediastinaler Strukturen spricht man von T4b [8]. Die Klassifikation welche die Stadien T1 und T2 vernachlässigt, trägt der Tatsache Rechnung, dass diese Entität ein sehr aggressives lokales Wachstumsverhalten aufweist und faktisch kein Frühstadium mit guter Prognose existiert (• Tab. 1).

Mehr als die Hälfte aller SHM (55%) werden im Kopf-Hals-Bereich diagnostiziert. Ein Drittel dieser Tumore erweist sich als amelanotisch. Die Mehrzahl der Tumore befindet sich in den Nasennebenhöhlen und der Nasenhaupthöhle, gefolgt von der Mundhöhle und dem Larynx sowie dem Pharynx.

Die histopathologische Diagnose des primären SHM gestaltet sich in einigen Fällen schwierig, da es von Schleimhautmetastasen kutaner Primären abgegrenzt werden muss. Immunhistochemisch bestimmt werden die Antikörper HMB45, S100 und Melan-A (MART-1). Der Antikörperklon HMB45 lässt sich in ca. 85% der malignen Melanome nachweisen. Nävi und ruhende Melanozyten sind in der Regel negativ. Das Melan-A-Antigen wird nur in normalen Melanozyten sowie in den meisten Melanom-Tumoren exprimiert und ist somit gut zur Diagnosestellung geeignet. Wenn die immunhistochemischen Untersuchungen positiv für MART-1, HMB45 und S100 sind, die Zellen typisch in ihrer Morphologie erscheinen und wenn bei dem Patienten klinisch ein kutanes Melanom ausgeschlossen wurde, wird die Diagnose eines primären SHM gestellt. Allerdings konnten bislang weder HMB45 noch MART-1 mit dem Voranschreiten der Erkrankung assoziiert werden noch stellen sie Ansatzpunkte für gezielte Immuntherapien dar.

Nach Komplettierung der klinischen Untersuchung erfolgt die Bildgebung mittels Computertomografie und ggf. MRT (z.B. bei V.a. Orbita- oder Durainfiltration) des Kopf-Hals-Bereichs, des Thorax und des Abdomens. Aktuell besteht in Deutschland keine eigene Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des SHM. Deshalb wird sich häufig an den Vorgaben für kutane Melanome orientiert, aufgrund des selteneren Fernmetastasierungsverhaltens von SHM im Vergleich zu kutanen Melanomen wird jedoch meist auf die Durchführung einer MRT des Schädels und einer PET-CT des gesamten Körpers bei Erstdiagnose verzichtet. Im Rahmen der Nachsorge steht die Inspektion und endoskopische Untersuchung der primären Tumorlokalisation sowie die Sonografie der Halsweichteile an erster Stelle. Die Untersuchung der Schleimhäute mit HD-Optiken (ggf. ergänzt durch Narrow-Band-Imaging) kann die Sensitivität der Nachsorge erhöhen [9,10]. Zudem sollte jährlich ein Ganzkörper Re-Staging erfolgen. Das PET-CT kommt vor allem in der Rezidiv-Situation zum Tragen.

Pathogenese

Genau wie die wesentlich häufiger auftretenden kutanen Melanome, entstehen SHM aus Melanozyten welche sich in der Schleimhaut des Respirationstraktes, des gastrointestinalen und des urogenitalen Traktes befinden. Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung ist bislang wenig über den Pathomechanismus der Tumorgenese bekannt. Allerdings wurde bereits mehrfach der – im Vergleich zum kutanen Melanom – aggressivere und mit einer schlechteren Prognose assoziierte Phänotyp dieser Entität beschrieben [11,12]. Einer der häufigsten Risikofaktoren für die Entstehung von kutanen Melanomen – die UV-Exposition – kann bei Schleimhautmelanomen aufgrund ihrer geschützten Lage nahezu ausgeschlossen werden. Weitere Risikofaktoren wie der Genuss von Tabak, eine Exposition gegenüber Formaldehyd und die Infektion mit verschiedenen Viren unter anderem das humane Papillomavirus und verschiedene Herpesviren wurden zwar untersucht, diese Studien konnten jedoch keinen klaren Zusammenhang mit der Entstehung von SHM nachweisen [1,3,13]. Bei fehlender Exposition und Risikofaktoren kann somit eine primär genetische Abberation nicht ausgeschlossen werden.

Das SHM zeigt typischerweise klinisch einen anderen Verlauf als das kutane Melanom. Das SHM neigt häufiger zu Lokalrezidiven,

bildet jedoch deutlich seltener Lymphknoten- und Fernmetastasen. Zudem scheinen deutliche Unterschiede auf Translations- und Transkriptionsebene zu bestehen. BRAF- und NRAS-Mutationen können in kutanen Melanomen häufig nachgewiesen werden und sind wichtiger Bestandteil der Aktivierung des MAPK-Signalwegs und somit essentiell an deren Entstehung beteiligt [3, 12, 14]. Diese Mutationen scheinen in SHM nur in Einzelfällen vorhanden zu sein [3]. KIT-Mutationen zählen zu den häufigsten Alterationen im kutanen Melanom. Der Nachweis von KIT-aktivierenden Mutationen in ca. 21 % der SHM Patienten [12] führte zu klinischen Studien mit entsprechenden Inhibitoren wie Imatinib oder Sunitinib mit jedoch mäßigem Ansprechen [14, 15]. GNAQ- und GNA11 sowie BAP1 Mutationen wurden zwar bereits in uvealen Melanomen, nicht aber im SHM beschrieben [16]. Eine SHM-spezifische Mutation ist bisher nicht bekannt.

Therapie

Die *NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology for Head & Neck* [17] sieht die primär chirurgische Therapie mit adjuvanter Radiatio bei unvollständiger oder knapper Resektion als das therapeutische Vorgehen der Wahl im Stadium III der Erkrankung an, wohingegen im Stadium IV im Anschluss an eine chirurgische Resektion des Tumors entweder eine Radiatio oder eine Chemotherapie erfolgen sollte. Im Falle einer nicht möglichen Resektion sollte eine primäre Radiatio mit 66–74 Gy oder eine palliative Radiatio erfolgen.

Chirurgische Resektion

SHM neigen zur Ausbildung von Satellitenmetastasen und unregelmäßigen Tumorgrenzen sowie einer Melanosis im Randbereich. Dies erschwert eine sichere chirurgische Resektion. **Abb. 2** verdeutlicht die Komplexität einer radikalen Tumorsektion und der ästhetischen und funktionellen Rekonstruktion im Bereich des Gesichtes und der Schädelbasis. In diesen Fällen ist häufig ein interdisziplinäres Vorgehen erforderlich.

Klare Empfehlungen zu den notwendigen Sicherheitsabständen sind nicht verfügbar, in Anlehnung an das kutane Melanom wären 2 cm in alle Richtungen gefordert (S3-Leitlinie kutanes Melanom 2013), was in den genannten Höhlen der Kopf-Hals-Region in der Regel nicht realisierbar ist. Eine bilaterale Neck Dissection sollte bei Verdacht auf positiven Nodalstatus, Tumoren der Mundhöhle sowie Lokalisationen erfolgen, welche einen bilateralen lymphatischen Abflussweg aufweisen wie im Zungenrund, am Gaumen, im supraglottischen Larynx oder bei Infiltration des tiefen prä-epiglottischen Raumes (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines, Head and Neck Cancers, Version 2.2013, 05/29/13 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2013).

Adjuvante Radiotherapie

Eine adjuvante postoperative Radiotherapie scheint einen signifikanten Benefit bei der lokoregionalen Kontrolle der SHM zu erzielen, jedoch ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben [18–20]. In retrospektiven Studien in welchen Patienten nach chirurgischer Therapie mit und ohne adjuvanter Radiatio untersucht wurden, konnte der Effekt der lokoregionären Kontrolle verifiziert werden [18]. In der größten retrospektiven Studie an 160 Patienten mit einem Schleimhautmelanom konnten die Autoren zeigen, dass Patienten welche lediglich die chirurgische Tumor-

resektion (n=82) erhielten, eine höhere Wahrscheinlichkeit (55,6%) für ein Lokalrezidiv trugen als Patienten welche einer adjuvanten postoperativen Radiatio zugeführt wurden (29,9%, n=78) [21].

Laut den NCCN Guidelines für das mukosale Melanom des Kopf-Hals-Bereichs sollte im Stadium III bei Close-Margin-Situation, positiven Resektionsrändern oder ausgedehntem Primarius, definitiv aber in allen Stadien IV eine adjuvante Radiatio erfolgen. Bestrahlt werden sollte das Gebiet des ehemaligen Primarius inklusive 2–3 cm des umgebenden Gewebes, bei Lymphknoten-positiver Neck Dissection ebenso das selbige Gebiet mit 60–66 Gy (2.0 Gy/fx) oder 70 Gy (2.0 Gy/fx) bei ausgedehnten Befunden bzw. extrakapsulärem Wachstum.

Studien, in denen die strahlensensibilisierende Wirkung einer Chemotherapie beschrieben wird, existieren nicht.

Protonenbestrahlung

Bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich spielt die Strahlentherapie, meist in Form von Photonen-Bestrahlung in IMRT-Technik, eine essentielle Rolle in der primären und adjuvanten Therapie, sowie der Rezidiv-Therapie. Als Sonderform der Strahlentherapie bietet die Ionenbestrahlung wiederum besondere physikalische Eigenschaften und ist somit der herkömmlichen Photonenbestrahlung in einigen Aspekten überlegen. Bei der sogenannten Protonenbestrahlung besteht die wirksame Strahlung aus Wasserstoff-Ionen, bei der Schwerionentherapie aus unterschiedlichen Atomkernen wie meist Kohlenstoff-Ionen. Die Schwerionenbestrahlung und Protonenbestrahlung werden zur Partikeltherapie gezählt. Schwerionen können, aufgrund ihrer größeren Masse, das Gewebe als geradlinig verlaufendes, scharf begrenztes Strahlenbündel durchqueren und verlieren dabei kaum Energie. Dies führt zu einer geringeren Belastung des Nachbargewebes durch seitliche Streuung [22]. Die Reichweite von Schwerionen im Gewebe ist definiert durch ihre Energie. Partikel entfalten erst am Ende ihrer Reichweite ihre Dosismaximum, den sogenannten Bragg-Peak. Danach kommt es zu einem steilen Dosisabfall, sodass gesundes Gewebe, welches hinter dem Tumor liegt, kaum belastet wird.

Fuji et al. veröffentlichten 2014 eine retrospektive Studie, in welcher sie die Wirkung einer Schwerionenbestrahlung bei SHM der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen untersuchten [23]. 20 Patienten mit inoperablen Tumoren wurden eingeschlossen. Bei allen Tumoren handelte es sich um primäre Schleimhautmelanome. 16 dieser 20 Patienten erhielten adjuvant oder während der Bestrahlung eine Polychemotherapie, bestehend aus Dacarbazine, Nimustin und Vincristin oder Dacarbazine, Nimustin, Cisplatin und Tamoxifen. Das mittlere Gesamtüberleben lag bei 39 Monaten, das 3- beziehungsweise das 5-Jahres- Progressionsfreie-Überleben lag bei 60 und 52%. Zum Zeitpunkt der Auswertungen lebten noch 10 der 20 Patienten. 8 waren in der Zwischenzeit ihrem Tumorprogress erlegen. 2 Patienten zeigten 47 respektive 50 Monate nach Bestrahlung einen lokalen Tumorprogress, 2 weitere erlitten ein Lokalrezidiv 19 beziehungsweise 24 Monate nach Bestrahlung, allerdings außerhalb des ehemaligen Bestrahlungsfeldes. Die Toxizitäten wie Mukositis, Dermatitis und Keratitis waren zum Großteil ersten und zweiten Grades. Es traten keine Therapie-assoziierten Todesfälle auf. Yanagi et al. konnten in einer weiteren Studie eine lokale Tumorkontrolle von 75% nach 5 Jahren bei Schwerionen-bestrahlten SHM beschreiben [24]. Zusammenfassend lässt sich eine hohe Wirksamkeit in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle beim SHM durch Schwerionenbestrahlung annehmen. Allerdings werden dringend pros-

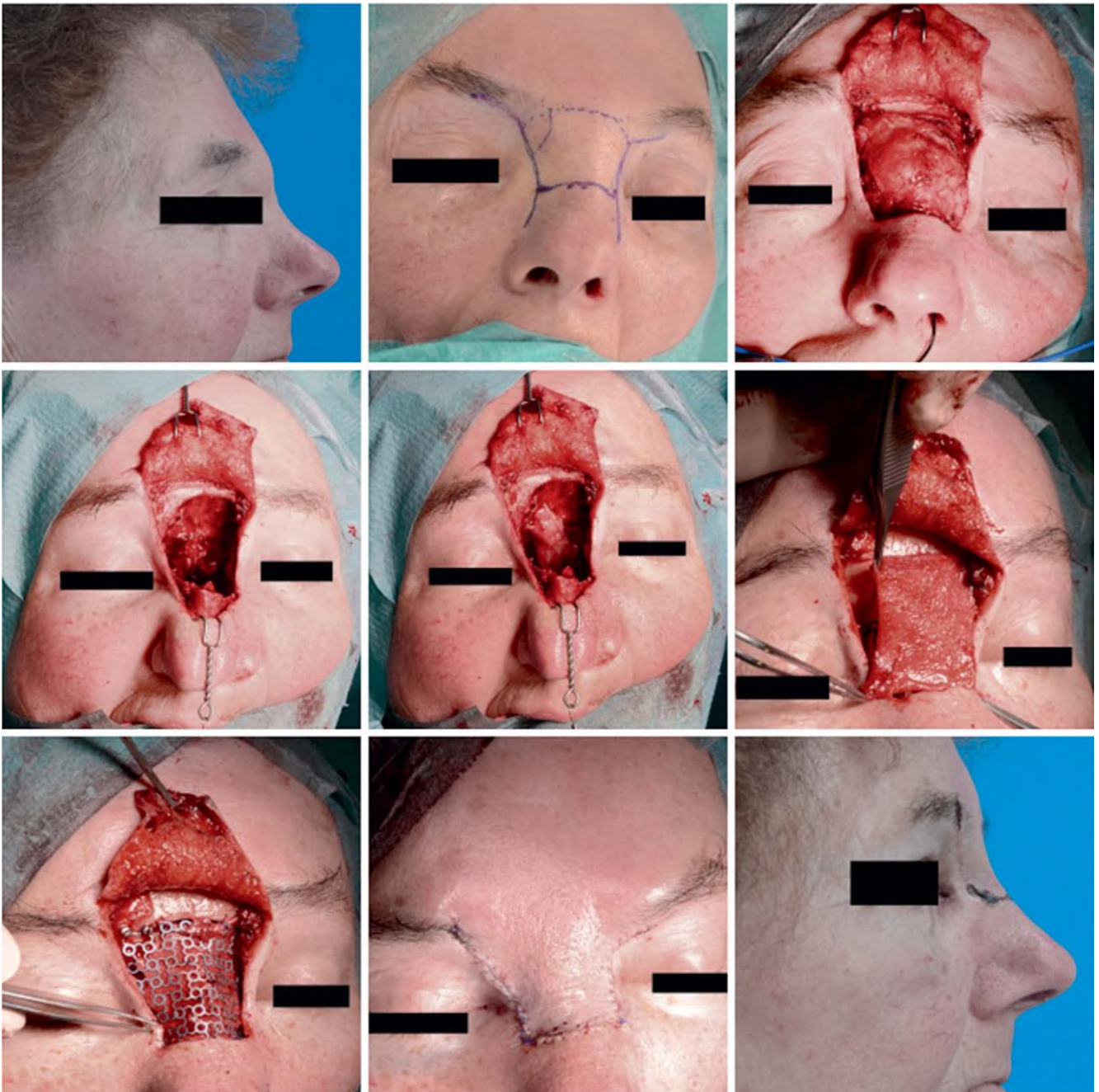


Abb. 2 von oben links nach unten rechts: prä-, intra- und postoperative Bilder einer Patientin mit Schleimhautmelanom. Oben links: Nach außen abzeichnende Tumormasse im Bereich der Glabella; eingezeichnete Schnittführung; präparierter Hautlappen nach *eyeglass*-Inzision; die transfaziale Tumorresektion; die Rekonstruktion mit Titan-Mesh und Galea-periostalem Lappen; am Ende der Operation; 4 Wochen postoperativ zu Beginn der adjuvanten Radiotherapie mit harmonischem Profil.

pektive Multicenter-Studien mit einheitlichen Patientenkollektiven benötigt, um die Vorteile, gegebenenfalls auch die Nachteile dieser neuen Therapieform, insbesondere im Vergleich zur modernen IMRT, festzustellen. Außerdem ist die Schwerionentherapie bisher lediglich in wenigen Zentren verfügbar.

Interferontherapie und klassische Chemotherapeutika

In einer palliativen oder recurrenten Situation wurden bereits mehrere klassische Chemotherapeutika untersucht. Trotz einzelner Publikationen, welche einen Überlebensvorteil unter Verwendung klassischer Chemotherapeutika beschreiben, verlief die Mehrheit der beschriebenen Ansätze frustan und konnte nicht als Standardtherapie etabliert werden [25,26].

In einer 2013 veröffentlichten Phase II Studie von Lian et al. wurde der Therapieerfolg einer adjuvanten Hochdosis IFN- α 2b-Therapie mit einer Kombination der Chemotherapeutika Cisplatin und Temozolomid bei chinesischen Patienten mit reseziertem mukosalem Melanom verglichen [27]. Temozolomid ist ein alkylierendes Zytostatikum, welches in der Therapie des Glioblastoms etabliert ist und dort in Kombination mit einer Strahlentherapie eingesetzt wird. 189 Patienten wurden eingeschlossen, 3 Arme wurden randomisiert gebildet, wobei einer den Beobachtungsarm darstellte. Das Rezidiv-freie Überleben (RFS) der Gruppe, welche der Interferontherapie zugeführt wurde, war signifikant höher als im Beobachtungsarm (5,4 Monate) und lag bei 9,3 Monaten, das Gesamtüberleben bei 40,4 Monaten. Auf

der anderen Seite wurde in der Temozolomid + Cisplatin Gruppe ein RFS von 20,8 Monaten respektive 48,7 Monaten beobachtet. Das RFS konnte somit durch die Interferontherapie im Vergleich zum Beobachtungsum um 4 Monate verlängert werden, mit der Chemotherapie jedoch um 15,4 Monate. Als Nebenwirkung wurden Fieber, Hepatoxizität, Fatigue (Interferon) und Anorexie sowie Übelkeit/Erbrechen (CTX) beobachtet. Aufgrund der zum Teil starken Nebenwirkungen mussten 15 Patienten in der Interferon-Gruppe sowie 8 Patienten in der Chemotherapiegruppe einer Dosisreduktion zugeführt werden. In beiden Gruppen traten keine Therapie-assoziierten Todesfälle auf.

Zielgerichtete Therapie und immunologische Checkpoint-Inhibition

Obwohl Driver-Mutationen im SHM deutlich seltener gefunden werden als im kutanen Melanom und ein spezifischer Marker bislang nicht identifiziert werden konnte, bietet die zielgerichtete Therapie auch beim SHM einen vielversprechenden Ansatz. Im Falle einer nachgewiesenen c-KIT Mutation sollte eine Therapie mit Imatinib oder Sunitinib eingeleitet werden, allerdings liegt die Inzidenz dieser Mutation im Vergleich zum kutanen Melanom nur bei 15 bis 20% [14,15]. BRAF-Mutationen sind im Schleimhautmelanom in den seltensten Fällen vorhanden und stellen somit keinen adäquaten Therapieansatz dar [4] (◉ Tab. 2). Eine Phase II Studie an fernmetastasierten Melanomen, darunter 4 SHM, untersuchte die Wirksamkeit des VEGF-Inhibitors Axitinib gefolgt von einer Polychemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin bei wild-type BRAF-Mutationen [28]. Es konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Gabe von Axitinib eine hohe Ansprechrate erzielte und das mediane progressionsfreie Überleben auf 8,7 Monate sowie das Gesamtüberleben auf 14 Monate verlängern konnte. Als Vergleich können Studien herangezogen werden, welche bei einer Therapie mit Paclitaxel/Carboplatin ohne Axitinib ein medianes Progressions-freies Überleben von 4,1 Monaten beobachteten [29,30]. Eine Monotherapie mit Axi-

tinib konnte ein Progressions-freies Überleben von 3,9 Monaten erzielen [31].

Immuntherapeutische Strategien wie die Inhibition immunmodulatorischer Rezeptoren wie CTLA-4 und PD-1 führen aktuell bei kutanen Melanomen zu einem Paradigmenwechsel in der Systemtherapie. Studien an kutanen Melanomen konnten eine Überexpression von CTLA-4 und PD-1/PD-L1 nachweisen, welchen eine wichtige Rolle in der malignen Progression zugesprochen wird. Deren Blockade wurde bereits in klinischen Therapie-Studien mit den PD-1/PD-L1-Antikörpern Ipilimumab, MK-3475 und Nivolumab erfolgreich getestet [32,33]. Da PD-1 anders als CTLA-4 direkt mit Tumorzellen interagiert, werden Strategien zur Inhibition von PD-1/PD-L1 ein höheres Potenzial und gleichzeitig eine geringere Toxizität zugesprochen. Klinische Studien konnten diesen Sachverhalt bereits verifizieren [34]. Eigene immunhistochemische Untersuchungen an 23 Patienten mit SHM zeigten jedoch in lediglich 13% (3/23) eine prominente PD-L1-Expression, während bei den kutanen Melanomen die Positivität bei 100% (9/9) lag (◉ Abb. 3). Die PD-L1 Überexpression in kutanen Melanomen wird in der Literatur mit 40–100% angegeben [35,36] und markiert häufig ein schlechtes Gesamt- und Rezidiv-freies Überleben [36]. Interessanterweise zeigten die PD-L1 positiven Schleimhautmelanome in der von uns untersuchten Patientenkohorte ein signifikant höheres Rezidiv-freies Überleben ($p=0,026$) und einen Trend zum längeren Gesamtüberleben. Durch diese Ergebnisse konnte der Unterschied in der molekularen Charakterisierung zwischen kutanen und mukosalen Melanomen weiter untermauert werden, aufgrund der geringen PD-L1-Expressionshäufigkeit muss die Anwendung einer Anti-PD-1/PD-L1 Therapie jedoch bei dieser Erkrankung infrage gestellt werden [37].

Diskussion und Perspektiven

Die seltene Entität des mukosalen malignen Melanoms zeichnet sich sowohl durch sein infiltratives und aggressives Wachstum als auch durch lokoregionäre Rezidive in 40–60% trotz extensiver Lokalbehandlung (OP+RT) aus. Aufgrund des späten Auftretens von Symptomen wird das Schleimhautmelanom häufig erst in fortgeschrittenem Tumorstadium diagnostiziert. Molekulare Ansätze zur Entwicklung neuer Immuntherapien, wie sie bereits in der Therapie des kutanen Melanoms Einzug

Tab. 2 Mutationsanalysen in Schleimhautmelanomen.

Mutation Studie	Anzahl von Patienten	BRAF	KIT	NRAS
Postow et al. 2013	25	4,5%	16%	30%
Minor et al. 2012	90	23%	11%	40%
Curtin et al. 2006	38	3%	39%	6%

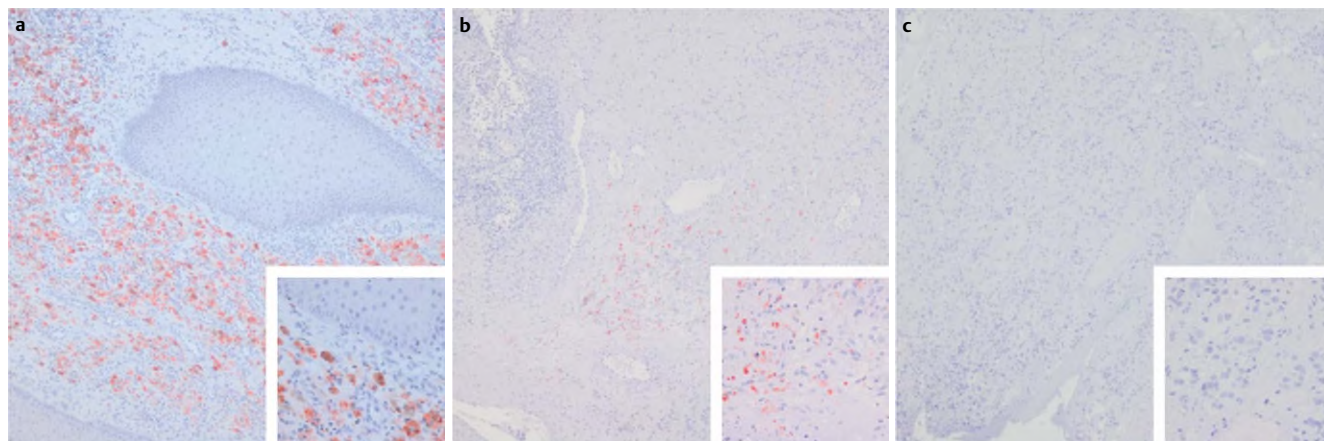


Abb. 3 Lichtmikroskopische Darstellung der immunhistochemischen Färbungen mit PD-L1 Antikörpern; links: positive Kontrolle eines kutanen Melanoms; Mitte: positives Schleimhautmelanom mit PD-L1 Expression; rechts: negatives Schleimhautmelanom

gehalten haben, werden auch für das Schleimhautmelanom dringend benötigt. So wurde bspw. die Therapie des kutanen Melanoms in den letzten Jahren durch den Einsatz spezifischer monoklonaler Antikörper erheblich erweitert. Im Falle einer vorliegenden c-KIT-Mutation kann eine Therapie mit Imatinib oder Sunitinib in Erwägung gezogen werden. Allerdings ist die Inzidenz von c-KIT-Mutationen in SHM mit 15–20% im Gegensatz zu kutanen Melanomen verhältnismäßig gering [14, 15]. Zudem konnten bisherige retrospektive Studien den therapeutischen Nutzen dieser Therapie bisher nicht untermauern [15, 19]. Die erfolgreich bei kutanen Melanomen eingesetzten Checkpoint-Inhibitoren (z. B. Anti-PD1/PD-1 Antikörper) müssen beim SHM aufgrund der geringen Expression der relevanten Zielmoleküle kritisch betrachtet werden.

Aktuell beschränkt sich die Therapie des im Kopf-Hals-Bereich lokalisierten mukosalen Melanoms vor allem auf die radikale Resektion, welche in Abhängigkeit vom erreichten Sicherheitsabstand durch eine adjuvante Strahlentherapie ergänzt wird. Nicht zuletzt aufgrund der hohen Lokalrezidivrate erscheint es umso dringlicher, innovative systemische Therapiemöglichkeiten auf subzellulärer und genetischer Ebene zu explorieren, was jedoch interdisziplinärer und multizentrischer Anstrengungen bedarf.

Abstract

Mucosal Melanoma of the Head and Neck

Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck is a rare tumor entity with poor clinical outcome. Its growth pattern is characterized by an infiltrative and local destructive behavior. So far no risk factors could be identified. There are practically no early symptoms of the disease, as intermitting nose bleeding or nasal obstruction typically occur in advanced stage. The standard of care remains radical tumor resection with adjuvant radiation in cases of close margin resection. Other therapeutic options like the use of interferon, antibodies or conventional chemotherapeutics have not demonstrated significant clinical benefit so far. Current efforts to investigate the biological and genomic characteristics of these tumors have been constrained by its low incidence. In order to better characterize this rare tumor entity and to establish effective novel targeted therapies it will be necessary to establish an interdisciplinary and multicentric task force.

Literatur

- Baderca F, Vincze D, Balica N, Solovan C. Mucosal melanomas in the elderly: challenging cases and review of the literature. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 929–937
- Chan RC-L, Chan JYW, Wei WI. Mucosal melanoma of the head and neck: 32-year experience in a tertiary referral hospital. *Laryngoscope* 2012; 122: 2749–2753
- Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5: 739–753
- Lourenço SV, Fernandes JD, Hsieh R, Coutinho-Camillo CM, Bologna S, Sanguenza M, Nico MMS. Head and Neck Mucosal Melanoma: A Review. *Am J Dermatopathol* 2014
- Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin* 62: 118–128
- Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirsh R, Jemal A, Ward E. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 62: 220–241
- de Paulo LFB, Servato JPS, Rosa RR, Oliveira MTF, de Faria PR, da Silva SJ, Cardoso SV, Loyola AM. Primary amelanotic mucosal melanoma of the oronasal region: report of two new cases and literature review. *Oral Maxillofac Surg* 2015
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199–6206
- Tirelli G, Piovesana M, Gatto A, Tofaneli M, Biasotto M, Boscolo Nata F. Narrow band imaging in the intra-operative definition of resection margins in oral cavity and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2015
- Yu H, Yang A-M, Lu X-H, Zhou W-X, Yao F, Fei G-J, Guo T, Yao L-Q, He L-P, Wang B-M. Magnifying narrow-band imaging endoscopy is superior in diagnosis of early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9156–9162
- Tas F, Keskin S. Mucosal melanoma in the head and neck region: different clinical features and same outcome to cutaneous melanoma. *ISRN Dermatol* 2013; 2013: 586915
- Zebary A, Jangard M, Omholt K, Ragnarsson-Olding B, Hansson J, NRAS KIT, KIT, NRAS and BRAF mutations in sinonasal mucosal melanoma: a study of 56 cases. *Br J Cancer* 2013; 109: 559–564
- Lundberg R, Brytting M, Dahlgren L, Kanter-Lewensohn L, Schloss L, Dalanian T, Ragnarsson-Olding B. Human herpes virus DNA is rarely detected in non-UV light-associated primary malignant melanomas of mucous membranes. *Anticancer Res* 26: 3627–3631
- Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, Heinrich MC, Mac Rae S, Kruse A, Jagannathan J, Van den Abbeele AD, Velazquez EF, Demetri GD, Fisher DE. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2046–2051
- Minor DR, Kashani-Sabet M, Garrido M, O'Day SJ, Hamid O, Bastian BC. Sunitinib therapy for melanoma patients with KIT mutations. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1457–1463
- Jovanovic P, Mihajlovic M, Djordjevic-Jocic J, Vlajkovic S, Cekic S, Stefanovic V. Ocular melanoma: an overview of the current status. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 1230–1244
- Morgan RJ, Alvarez RD, Armstrong DK, Burger RA, Chen LM, Copeland L, Crispens MA, Gershenson DM, Gray HJ, Hakam A, Havrilesky LJ, Johnston C, Lele S, Martin L, Matulonis UA, O'Malley DM, Penson RT, Powell MA, Remmenga SW, Sabbatini P, Santoso JT, Schink JC, Teng N, Werner TL, Dwyer MA, Hughes M. Head and Neck cancer, version 2.2013: Featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* 2013; 11: 1199–1209
- Moreno MA, Roberts DB, Kupferman ME, DeMonte F, El-Naggar AK, Williams M, Rosenthal DS, Hanna EY. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M D Anderson Cancer Center. *Cancer* 2010; 116: 2215–2223
- Chang W, Lee SJ, Park S, Choi MK, Hong JY, Kim YS, Maeng CH, Jung HA, Kim S, Lee J. Effect of paclitaxel/carboplatin salvage chemotherapy in noncutaneous versus cutaneous metastatic melanoma. *Melanoma Res* 2013; 23: 147–151
- Krengli M, Jereczek-Fossa BA, Kaanders JHAM, Masini L, Beldi D, Orecchia R. What is the role of radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the head and neck? *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65: 121–128
- Benlyazid A, Thariat J, Temam S, Malard O, Florescu C, Choussy O, Makeieff M, Poissonnet G, Penel N, Righini C, Toussaint B, Lacau St Guily J, Vergez S, Filleron T. Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a GETTEC study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 1219–1225
- Lomax AJ. Comment on 'Intensity-modulated conformal radiation therapy and three-dimensional treatment planning will significantly reduce the need for therapeutic approaches with particles such as protons' *Med Phys* 26, 1186–1187 (1999). *Med Phys* 2000; 27: 622–623
- Fuji H, Yoshikawa S, Kasami M, Murayama S, Onitsuka T, Kashiwagi H, Kiyohara Y. High-dose proton beam therapy for sinonasal mucosal malignant melanoma. *Radiat Oncol* 2014; 9: 162
- Yanagi T, Mizoe J-E, Hasegawa A, Takagi R, Bessho H, Onda T, Kamada T, Okamoto Y, Tsujii H. Mucosal malignant melanoma of the head and neck treated by carbon ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 15–20
- Yi JH, Yi SY, Lee HR, Il Lee S, Lim DH, Kim JH, Park KW, Lee J. Dacarbazine-based chemotherapy as first-line treatment in noncutaneous metastatic melanoma: multicenter, retrospective analysis in Asia. *Melanoma Res* 2011; 21: 223–227
- Ahn HJ, Na II, Park YH, Cho SY, Lee BC, Lee GH, Koh JS, Lee YS, Shim YS, Kim YK, Kang HJ, Ryoo B-Y, Yang SH. Role of adjuvant chemotherapy in malignant mucosal melanoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2010; 46: 607–611

- 27 Lian B, Si L, Cui C, Chi Z, Sheng X, Mao L, Li S, Kong Y, Tang B, Guo J. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- α 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4488–4498
- 28 Algazi AP, Cha E, Ortiz-Urda SM, McCalmont T, Bastian BC, Hwang J, Pampaloni MH, Behr S, Chong K, Cortez B, Quiroz A, Coakley F, Liu S, Daud AI. The combination of axitinib followed by paclitaxel/carboplatin yields extended survival in advanced BRAF wild-type melanoma: results of a clinical/correlative prospective phase II clinical trial. *Br J Cancer* 2015; 112: 1326–1331
- 29 Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P, Eggermont A, Grabbe S, Gonzalez R, Gille J, Peschel C, Schadendorf D, Garbe C, O'Day S, Daud A, White JM, Xia C, Patel K, Kirkwood JM, Keilholz U. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2823–2830
- 30 Kottschade LA, Suman VJ, Amatruda T, McWilliams RR, Mattar BI, Nikcevich DA, Behrens R, Fitch TR, Jaslowski AJ, Markovic SN. A phase II trial of nab-paclitaxel (ABI-007) and carboplatin in patients with unresectable stage IV melanoma: a North Central Cancer Treatment Group Study, N057E(1). *Cancer* 2011; 117: 1704–1710
- 31 Fruehauf J, Lutzky J, McDermott D, Brown CK, Meric J-B, Rosbrook B, Shalinsky DR, Liau KF, Niethammer AG, Kim S, Rixe O. Multicenter, phase II study of axitinib, a selective second-generation inhibitor of vascular endothelial growth factor receptors 1, 2, and 3, in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 7462–7469
- 32 Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Garbe JWMDC, Lebbe C, Baurain J-F, Testori A, Grob J-J, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen T-T, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517–2526
- 33 Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski B, Bryce A, Svane IM, Grob J-J, Krackhardt AM, Horak C, Lambert A, Yang AS, Larkin J. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 375–384
- 34 Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, Sosman JA, McDermott DF, Powderly JD, Gettinger SN, Kohrt HEK, Horn L, Lawrence DP, Rost S, Leabman M, Xiao Y, Mokatriin A, Koeppen H, Hegde PS, Mellman I, Chen DS, Hodi FS. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014; 515: 563–567
- 35 Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, Gallenstein D, Horak CE, Inzunza HD, Zhao X, Martinez AJ, Wang W, Gibney G, Kroeger J, Eysmans C, Sar-naik AA, Chen YA. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naive melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4311–4318
- 36 Massi D, Brusa D, Merelli B, Ciano M, Audrito V, Serra S, Buonincontri R, Baroni G, Nassini R, Minocci D, Cattaneo L, Tamborini E, Carobbio A, Rulli E, Deaglio S, Mandalà M. PD-L1 marks a subset of melanomas with a shorter overall survival and distinct genetic and morphological characteristics. *Ann Oncol* 2014
- 37 Thierauf J, Veit JA, Affolter A, Bergmann C, Grünow J, Laban S, Lennerz JK, Grünmüller L, Mauch C, Plinkert PK, Hess J, Hoffmann TK. Identification and clinical relevance of PD-L1 expression in primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Melanoma Res* 2015