

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

**Malignes Melanom im Kindes- und Jugendalter bei
kongenitalen melanozytären Nävi**

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

vorgelegt von
Johanna Neuhold
aus Hamburg

Lübeck 2015

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Sven Kregel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Armin Steffen

Tag der mündlichen Prüfung: 08.05.2015

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 08.05.2015

Promotionskommission Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
1.1 Melanozytäre Nävi	1
1.1.1 Kongenitale melanozytäre Nävi	1
1.1.2 Inzidenz und Ätiopathogenese	2
1.1.3 Diagnostik	3
1.1.4 Therapie	4
1.2 Neurokutane Melanozytose	5
1.2.1 Inzidenz und Ätiopathogenese	5
1.2.2 Klinisches Bild	5
1.3 Malignes Melanom	6
1.3.1 Epidemiologie	6
1.3.2 Ätiopathogenese	7
1.3.3 Diagnostik	7
1.3.4 Therapie	9
1.3.5 Melanomsimulatoren	10
1.3.6 Malignes Melanom beim Kind	11
1.4 Zusammenhang zwischen kongenitalen melanozytären Nävi und malignem Melanom	12
1.5 Fragestellung	13
2 Material und Methoden	14
2.1 Planung	14

Inhaltsverzeichnis

2.1.1	Studienregistrierung (PROSPERO)	15
2.1.2	Merkmale für den Einschluss in die Studie	15
2.2	Literaturrecherche	15
2.2.1	Primärsuche	15
2.2.2	Sekundär-/Tertiärsuche	18
2.3	Datenerfassung	18
2.3.1	Daten des Fallberichts und allgemeine Patientendaten	19
2.3.2	Nävusklassifikation	19
2.3.3	Melanomdaten	24
2.4	Auswertung	25
3	Ergebnisse	26
3.1	Fallzahlen gesamt	26
3.1.1	Publikationsjahr	26
3.2	Kutanes malignes Melanom	26
3.2.1	Allgemeine Daten	27
3.2.2	Nävusklassifikation	29
3.2.3	Melanomdaten	34
3.3	Melanome des Zentralnervensystems (ZNS)	36
3.3.1	Allgemeine Daten	36
3.3.2	Nävusklassifikation	38
3.3.3	Zusammenhang mit neurokutaner Melanozytose und weitere Besonderheiten	42
4	Diskussion	44
4.1	Kontext der Arbeit	44
4.2	Methodik	44
4.2.1	Vorplanung und Literaturrecherche	44
4.2.2	Gruppierung der Fallberichte und Datenerfassung	46
4.2.3	Auswertung	47
4.3	Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse	47
4.3.1	Kutanes Melanom	47
4.3.2	ZNS-Melanom	51
4.4	Schlussfolgerung	54

5 Zusammenfassung	56
A Anhang	58
A.1 Ergebnistabelle CMN-assoziierte kutane kindliche Melanome (n=112)	58
A.2 Ergebnistabelle CMN-assoziierte kindliche ZNS-Melanome (n=66)	69
Literaturverzeichnis	76
Danksagungen	94
Lebenslauf	95

Tabellenverzeichnis

1.1	Klassifikation des Primärtumors (TNM)	8
1.2	Klassifikation des Lymphknotenmetastasen (TNM)	9
1.3	Klassifikation der Fernmetastasen (TNM)	10
1.4	Melanomsimulatoren (nach Garbe et al., 2003 und Tronnier, 2012)	11
2.1	Details der Literaturrecherche I	16
2.2	Details der Literaturrecherche II	16
2.3	Klassifikation der Nävusgröße	20
2.4	Anzahl der Satellitennävi	22
2.5	Klassifikation der Farbe der Nävi	22
2.6	Klassifikation der Nodularität der Nävi	23
2.7	Klassifikation der Runzeligkeit (Ausmaß der epidermalen Fältelung) der Nävi	23
2.8	Klassifikation der Behaarung der Nävi	23
3.1	Fallzahlen gesamt (n=178)	26
3.2	Geschlechtsverteilung (CMN-assoziierte kutane maligne Melanome, n=106)	28
3.3	Farbheterogenität der Nävi (kutane maligne Melanome, n=53)	33
3.4	Nodularität der Nävi (kutane maligne Melanome, n=33)	33
3.5	Runzeligkeit der Nävi (kutane maligne Melanome, n=40)	33
3.6	Hypertrichose der Nävi (kutane maligne Melanome, n=49)	34
3.7	TNM-Klassifikation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (CMN-assoziierte kutane maligne Melanome)	35
3.8	Lokalisation der Metastasierung (CMN-assoziierte kutane maligne Melanome, n=30)	35
3.9	Geschlechtsverteilung (CMN-assoziierte ZNS-Melanome, n=59)	36
3.10	Die Heterogenität der Farbe des CMN (ZNS-Melanome, n=24)	40
3.11	Nodularität der Nävi (ZNS-Melanome, n=15)	41

3.12 Runzeligkeit der Nävi (ZNS-Melanome, n=22)	42
3.13 Hypertrichose der Nävi (ZNS-Melanome, n=35)	42
3.14 Zeitpunkt der Diagnosestellung (CMN-assoziierte ZNS-Melanome, n=66)	43
A.1 Ergebnistabelle CMN-assoziierte kutane kindliche Melanome (n=112)	58
A.2 Ergebnistabelle CMN-assoziierte kindliche ZNS-Melanome (n=66)	69

Abbildungsverzeichnis

2.1	Systematik der Literaturrecherche	17
2.2	Wachstumsdiagramme zur Bestimmung der voraussichtlichen Nävusgröße im Erwachsenenalter (Krengel et al., 2013, Abb. 2)	21
3.1	Publikationsjahre der Fallberichte nach Jahrzehnten (n=178)	27
3.2	Diagnosealter in Jahren in Abhängigkeit von der Größenkategorie des CMN (kutane maligne Melanome, n=110)	29
3.3	Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenszeit in Monaten (CMN-assoziierte kutane Melanome, n=91)	30
3.4	Lokalisation der kongenitalen Nävi (kutane maligne Melanome, n=102)	30
3.5	Größe der kongenitalen Nävi in PAS, Unterteilung nach Altersgruppen (kutane maligne Melanome, n=82)	31
3.6	Vorhandensein und Anzahl von Satellitennävi (kutane maligne Melanome, n=60)	32
3.7	Verteilung der CMN-Größenkategorien nach Diagnosealter in Jahren (CMN-assoziierte ZNS-Melanome, n=63)	37
3.8	Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenszeit in Monaten (CMN-assoziierte ZNS-Melanome, n=56)	38
3.9	Lokalisation der Nävi (CMN-assoziierte ZNS-Melanome, n=58)	39
3.10	Größe der kongenitalen Nävi in PAS, Unterteilung nach Altersgruppen (ZNS-Melanome, n=56)	40
3.11	Vorhandensein und Anzahl von Satellitennävi (ZNS-Melanome, n=56)	41

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BRAF	v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
c-KIT	tyrosine-protein kinase Kit
cm	Zentimeter
CMN	congenital melanocytic nevus
CT	Computertomografie
d. h.	das heißt
evtl.	eventuell
GCMN	giant congenital melanocytic nevus
ggf.	gegebenenfalls
i. d. R.	in der Regel
inkl.	inklusive
LCMN	large congenital melanocytic nevus
LDH	Laktatdehydrogenase
m	männlich
MCMN	medium-sized congenital melanocytic nevus
mm	Millimeter
mMCMN	multiple medium-sized congenital melanocytic nevi
MRT	Magnetresonanztomografie
NCM	neurokutane Melanozytose
NRAS	neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog
PAS	projected adult size
PD	Privatdozent
PET	Positronenemissionstomografie

Abbildungsverzeichnis

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
SOX-10	sex-determining region Y related high mobility group box
Tab.	Tabelle
u. a.	unter Anderem
US	United States
UV	ultraviolett
v. a.	vor allem
vs.	versus
w	weiblich
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
z. T.	zum Teil

1 Einleitung

1.1 Melanozytäre Nävi

Melanozytäre Nävi stellen gutartige Proliferationen von melanozytären Zellen der Haut dar. Sie können im Laufe des Lebens auftreten (erworbene Nävi), oder bereits von Geburt an bestehen (kongenitale melanozytäre Nävi [CMN]). Man findet CMN bei ca. 1% der Neugeborenen, meist in Form eines isolierten, kleinen Pigmentmals. In seltenen Fällen finden sich größere oder multiple kongenitale Nävi (Price et al., 2010). Nicht selten befinden sich solche Nävi im Bereich von Oberschenkeln, Gesäß und unterem Rücken und wurden daher früher auch als „Badetrikotnävus“ (englisch: *bathing trunk nevus*) bezeichnet. Wegen der häufig starken Behaarung ist in der älteren Fachliteratur die Bezeichnung „Tierfellnävus“ geläufig.

1.1.1 Kongenitale melanozytäre Nävi

In Tab. 2.3 ist die gebräuchlichste Klassifikation kongenitaler melanozytärer Nävi aufgeführt (aus Krenzel et al., 2013). Das wichtigste Klassifikationskriterium für CMN stellt die Größe dar, gemessen als maximaler Durchmesser in cm. Um Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wird der für das Erwachsenenalter prognostizierbare Durchmesser anhand von Wachstumsdiagrammen ermittelt („projected adult size“, PAS, s. Abb. 2.2). Die Größenklassen sind „klein“ (SCMN, bis 1,5 cm), „mittelgroß“ (MCMN, 1,5-20 cm), „groß“ (LCMN, >20-40 cm) und „riesig“ (GCMN, >40 cm). Daneben existiert eine seltene Sonderform, bei der sich kein großer Hauptnävus, sondern über die gesamte Haut verteilt mehrere (≥ 3) mittelgroße CMN finden („multiple mittelgroße CMN“, mMCMN).

Häufig sind bei größeren CMN zusätzlich mehrere kleine, über den ganzen Körper verteilte kongenitale Nävi vorhanden, die als Satellitennävi bezeichnet werden und deren Anzahl ebenfalls mit der aktuellen Klassifikation erfasst wird. Des Weiteren werden weitere morphologische Merkmale wie Lokalisation, die Behaarung, die Heterogenität der Farbe, das Ausmaß der Faltenbildung der Hautoberfläche („Runzeligkeit“) und das Vorhandensein kutaner bzw. subkutaner Knoten berücksichtigt. Die Einteilung in Größenklassen beruht auf dem maxima-

len Durchmesser des CMN, der mutmaßlich im Erwachsenenalter erreicht wird ("projected adult size", PAS).

1.1.2 Inzidenz und Ätiopathogenese

Es gilt also, zwischen erworbenen und kongenitalen melanozytären Nävi und innerhalb der kongenitalen Nävi zwischen unterschiedlichen Größenkategorien zu unterscheiden. Zuerst sollen hier einige Fakten zu *erworbenen* melanozytären Nävi aufgeführt werden, um daran die Abgrenzung zu *kongenitalen* Nävi, dem eigentlichen Gegenstand dieser Arbeit, zu verdeutlichen.

Erworbene melanozytäre Nävi sind Pigmentmale („Leberflecken“), die erst nach der Geburt in Erscheinung treten. Sie entstehen zumeist zwischen Kindheit und jüngerem Erwachsenenalter und erreichen in der Regel einen Durchmesser zwischen 1 und 10 mm. Meist haben jüngere, hellhäutige („kaukasische“) Erwachsene ca. 15-100 Nävi, bevor die Anzahl im Alter wieder abnimmt (Witt und Krenzel, 2010). Solche erworbenen Nävi stellen klonale Proliferationen von kutanen Melanozyten dar (Yeh et al., 2013).

Man kann je nach histologischer Ausdehnung der melanozytären Zellverbände („Nävuszellen“) drei Formen von erworbenen Nävi unterscheiden:

- junctional (Junktionszone, also Basalzellreihe der Epidermis)
- compound (sowohl in der Junktionszone als auch in der oberen Dermis)
- dermal (ausschließlich in der Dermis, zumeist in der oberen [papillären] Dermis, zum Teil auch bis in die tiefe Dermis hineinreichend)

Erworbene melanozytäre Nävi zeigen in der Mehrzahl der Fälle eine aktivierende Mutation eines Tyrosinkinase-Gens (BRAFFV600E) (Yeh et al., 2013). Auch ca. 2/3 der kutanen Melanome weisen eine BRAF-Mutation auf (Davies et al., 2002). Kutane Melanome entstehen jedoch nur in ca. 30 % der Fälle aus einem vorbestehenden benignen Nävus (Roesch und Berking, 2012).

Im Vergleich zu erworbenen Nävi sind CMN deutlich seltener. Etwa 1-2 % der Neugeborenen weisen einen CMN auf (Rivers et al., 1990; Berg und Lindelöf, 2003). Castilla et al., 1981, fanden in der umfangreichsten derartigen Untersuchung kongenitale melanozytäre Nävi von >10 cm Durchmesser bei 26 von 531.831 Neugeborenen, entsprechend einer Inzidenz von etwa 5:100.000. Mehrere Studien zeigten eine etwas höhere Inzidenz von CMN beim weiblichen Geschlecht mit einem Quotienten männlich:weiblich von 1:1,17 bis 1:1,4 (Bittencourt et al.,

2000; Bett, 2005; Ka et al., 2005 und Hale et al., 2005). Im Gegensatz zu erworbenen Nävi, die bei weitem häufiger bei Hellhäutigen auftreten, finden sich CMN in vergleichbarer Frequenz auch bei der dunkelhäutigen und asiatischen Bevölkerung (Shpall et al., 1994).

CMN beruhen wie erworbene Nävi auf genetischen Alterationen, die zumindest bei größeren CMN bereits während der Embryonalentwicklung, nämlich als somatische Mutation melanozytärer Vorläuferzellen in der Neuralleiste, entstehen (Kinsler et al., 2013). Aus dieser transienten Struktur entwickeln sich die späteren, durch Migration in die Haut einwandernden Pigmentzellen. Kleine und ein Teil der mittelgroßen CMN weisen analog zu erworbenen Nävi eine BRAF-Mutation auf. Dem gegenüber findet sich bei großen CMN und insbesondere Riesen-CMN in der Regel eine somatische Mutation im NRAS-Gen (Kinsler et al., 2013; Charbel et al., 2014). Auf molekularer Ebene lassen sich also (trotz des klinisch kontinuierlichen Größenspektrums) zumindest zwei Hauptklassen von CMN abgrenzen: Kleinere, i. d. R. isoliert entstehende, BRAF-mutierte CMN und größere, i. d. R. mit multiplen Satellitennävi einhergehende, NRAS-mutierte CMN. Mittelgroße CMN scheinen eine Zwischenstellung einzunehmen. Ichii-Nakato et al., 2006, fanden bei MCMN zu 30 % BRAF-Mutationen und zu 64,3 % NRAS-Mutationen.

Kongenitale Nävi werden, zumindest in der älteren Literatur, häufig pauschal als Melanompräkursoren bewertet. Bei differenzierter Betrachtung, z. B. durch systematische Literaturanalyse (Krengel et al., 2006) und prospektive epidemiologische Studien (Kinsler et al., 2009 a), zeigte sich jedoch, dass das Entartungsrisiko stark von der Nävusgröße abhängt und Melanome weitaus häufiger auf solchen CMN gefunden wurden, die man nach neueren Erkenntnissen der Gruppe der NRAS-mutierten CMN zuordnen kann (Details s. 1.4).

1.1.3 Diagnostik

Die Abgrenzung gutartiger melanozytärer Nävi von einem Melanom gehört zu den häufigsten Fragestellungen im dermatologischen Alltag. Neben dem klinischen Erscheinungsbild einer Pigmentläsion zählen auflichtmikroskopische Kriterien und anamnestische Angaben, um zu entscheiden, ob die Läsion exzidiert werden muss (Tronnier, 2010). Der ersten Orientierung dient die so genannte ABCDE-Regel:

- A - Asymmetrie
- B - Begrenzung (unscharf)
- C - Color (heterogene Farbe, Farbveränderungen)

- D - Durchmesser (Größenzunahme bzw. Durchmesser >6 mm)
- E - Erhabenheit bzw. Entwicklung (Änderung des Aussehens in der Anamnese)

Außerdem ist insbesondere auf Nävi zu achten, die sich morphologisch von den restlichen Nävi unterscheiden (“ugly duckling“-sign; „hässliches Entlein“). Bei Unklarheit ist eine vollständige Exzision und histologische Abklärung empfehlenswert.

Bei CMN gelten im Prinzip ähnliche Regeln für die Früherkennung einer malignen Veränderung. Allerdings ist die zweifelsfreie Feststellung der Gutartigkeit oft schwieriger, da der Nävus in sich inhomogen sein und sogar benigne proliferierende Knoten enthalten kann, die nur schwer von einem malignen Melanom zu unterscheiden sind (Leech et al., 2004). Die klinische Verlaufskontrolle spielt bei CMN eine wichtige Rolle. Besonders zu beachten ist, dass sich in größeren CMN zum Teil bereits in der Kindheit ein Melanom bilden kann, das sich nicht selten als tief kutan gelegener Knoten manifestiert und daher eher durch Palpation als durch visuelle Inspektion erkennbar ist (Krengel und Marghoob, 2012).

1.1.4 Therapie

Neben der unbestreitbaren medizinischen Indikation zur operativen Entfernung eines (erworbenen oder kongenitalen) melanozytären Nävus bei Melanomverdacht wurde für CMN früher eine prophylaktische Entfernung empfohlen. Diese Indikation wird heutzutage jedoch kontrovers diskutiert (Krengel und Marghoob, 2012) und vielfach eher abgelehnt, da das Entartungsrisiko gerade bei kleineren CMN gering ist. Größere CMN, die, wie oben ausgeführt, ein etwas höheres Risiko aufweisen, sind jedoch je nach Ausdehnung und Lokalisation oft kaum vollständig zu entfernen. Neben der medizinischen Indikation besteht von Seiten der Eltern oder der Kinder selber oft ein kosmetischer Behandlungswunsch, um eine Stigmatisierung zu vermeiden. Hierzu bietet sich in vielen Fällen eine operative Exzision mit Dehnungsplastik an, ggf. in mehreren Teilschritten in drei- bis sechsmonatigen Abständen (serielle Exzision). Bei größeren CMN kann präoperativ mit subkutan implantierten Expandern die benachbarte Haut vorgedehnt werden. Eine weitere Möglichkeit ist die Dermabrasion, bei der oberflächliche Anteile der Haut möglichst bereits in den ersten acht Lebenswochen großflächig abgefräst werden. Obwohl mit diesem Verfahren die tiefer gelegenen Nävuszellen nicht entfernbar sind, kann die Pigmentierung deutlich verringert werden. Ob das Melanomrisiko durch Dermabrasion gesenkt wird, ist aber umstritten (Krengel und Marghoob, 2012).

1.2 Neurokutane Melanozytose

Die neurokutane Melanozytose oder neurokutane Melanose (NCM) wurde 1861 von Rokitansky erstmals bei einem 14jährigen Mädchen als „ausgezeichneter Fall von Pigment-Mal mit ausgebreiteter Pigmentierung der inneren Hirn- und Rückenmarkshäute“ beschrieben. Noch zwei Jahre früher, 1859, beschrieb Virchow einen Fall von „diffuse[r] Melanose der Arachnoides“ bei einem jungen Erwachsenen, allerdings ohne Hautveränderungen.

1.2.1 Inzidenz und Ätiopathogenese

In jedem menschlichen Organismus finden sich neben den Melanozyten der Haut in geringem Umfang auch Abkömmlinge melanozytärer Vorläuferzellen in anderen Organen, z. B. Gehirn, Auge und Innenohr. Dies ist bedingt durch die ontogenetische Herkunft von Anteilen dieser Organe aus der Neuralleiste. Bei einer zu einem CMN führenden, frühembryonalen somatischen Mutation von Zellen der Neuralleiste können sich nun auch in diesen Geweben kongenitale, nävoide melanozytäre Zellansammlungen finden. Bei weitem am häufigsten ist das Zentralnervensystem (ZNS) betroffen, und hier insbesondere die Leptomeningen von Gehirn und Rückenmark.

Die NCM ist eine sehr seltene angeborene Erkrankung. Sie ist definiert als Kombination eines kongenitalen Nävus der Haut mit Melanin- bzw. Melanozytenansammlungen im ZNS. Angaben zur Inzidenz sind nicht verfügbar. Allerdings zeigen Auswertungen von CMN-Registerdaten, dass eine Beteiligung des ZNS bei ca. 30 % der Kinder mit CMN >20 cm PAS vorliegt. Agero et al., 2005, fanden bei neurologisch asymptomatischen Patienten mit CMN >20 cm PAS, die sich einem MRT-Screening unterzogen, in 4,8 % typische Veränderungen einer NCM. Klinische Studien zeigten eine Assoziation von NCM mit der Größe des CMN, der Lokalisation (insbesondere axiale Nävi am Rumpf) sowie mit der Anzahl von Satellitennävi (erhöhtes Risiko bei >20 Satellitennävi; Marghoob et al., 2004). Patienten mit dem seltenen Phänotyp der multiplen mittelgroßen CMN (mMCMN) haben mit 71 % ein besonders hohes Risiko einer NCM (Bett, 2006).

1.2.2 Klinisches Bild

Der kernspintomografische Nachweis von Melaninablagerungen im ZNS bei gleichzeitigem Vorliegen von einem oder mehreren CMN legt den dringenden Verdacht auf das Vorliegen einer NCM nahe (Kadonaga und Frieden, 1991). Differenzialdiagnostisch muss bei einer ausgeprägten Symptomatik an ein primär zerebrales oder ein zerebral metastasiertes kutanes

Melanom gedacht werden.

Symptome einer NCM sind vielgestaltig: Sie reichen von leichteren neurologischen Defiziten bzw. Entwicklungsstörungen über Epilepsie, Hydrocephalus bis hin zu letalen Verläufen bei Entwicklung eines zerebralen Melanoms. Bei Bett, 2006, starben innerhalb eines durchschnittlichen Beobachtungszeitraums von 5,6 Jahren 20,7 % der Patienten mit symptomatischer NCM an neurologischen Komplikationen, 13,8 % an ZNS-Melanomen. Andererseits bleibt etwa ein Drittel der Patienten mit kernspintomografisch nachgewiesener ZNS-Beteiligung asymptomatisch (Agero et al., 2005; Bett, 2006).

Während früher die Prognose einer NCM als infaust galt, sind viele der neurologischen Komplikationen der NCM heute behandelbar. So sind Anfallsleiden oft gut medikamentös kontrollierbar. Bei Auftreten eines Hydrocephalus internus muss neurochirurgisch durch Shuntanlage interveniert werden (Altmeyer et al., 2011; Ramaswamy et al., 2012). Eine aufwändige operative Entfernung des kutanen Nävus wird bei Kindern mit nachgewiesener ZNS-Beteiligung in der Regel erst ab dem dritten Lebensjahr durchgeführt, da sich bis dahin das Auftreten bzw. das Ausmaß einer neurologischen Symptomatik besser abschätzen lässt.

1.3 Malignes Melanom

Das maligne Melanom ist ein maligner Tumor der Melanozyten der Haut. Seltener kann das Melanom auch primär extrakutan entstehen, z. B. an hautnahen Schleimhäuten, Auge oder ZNS (Roesch und Berking, 2012).

1.3.1 Epidemiologie

Laut einer Analyse des Robert-Koch-Institutes erkrankten im Jahre 2010 in Deutschland ca. 19.200 Menschen am malignen Melanom, wobei Männer und Frauen gleich häufig betroffen waren (Robert-Koch-Institut, 2012). Zusätzlich waren 6.000 neue in situ Melanome zu verzeichnen. In den letzten Jahrzehnten sind die Inzidenzraten kontinuierlich gestiegen. Das Lebenszeitrisiko, an einem malignen Melanom zu erkranken, beträgt laut Roesch und Berking, 2012, 2 %.

Mehr als 50 % der Melanome werden früh, im Stadium T1, entdeckt. Die 5-Jahres-Überlebensrate aller Melanome liegt mit 89 % für Männer und 94 % für Frauen über denen der meisten anderen malignen Tumoren. Frauen erkranken im Durchschnitt mit 58 Jahren, Männer etwas später mit 66 Jahren (Robert-Koch-Institut, 2012).

1.3.2 Ätiopathogenese

Entscheidend für die Entartung melanozytärer Zellen sind aktivierende Mutationen von Onkogenen, insbesondere Tyrosinkinasegenen. Häufig ist z. B. eine Mutation im BRAF-Gen, die zu verstärktem Zellwachstum führt. Verschiedene Faktoren können das Risiko für solche Mutationen erhöhen.

Die wichtigsten Risikofaktoren zur Entwicklung eines malignen Melanoms bei Erwachsenen sind:

- heller Hauttyp
- UV-Strahlung
- Nävi (sowohl kongenital als auch erworben)
- genetische Faktoren

Die seit langem bekannte ätiologische Rolle von UV-Licht lässt sich näher charakterisieren: Entscheidend für die Mehrzahl der kutanen Melanome ist vermutlich eine repetitive kurzfristige, erythemotogene UV-Dosis (Sonnenbranddosis). Dementsprechend finden sich diese Melanome zumeist an Rumpf oder Extremitäten. BRAF-Mutationen finden sich v. a. bei Melanomen auf intermittierend UV-Licht exponierter Haut, sehr viel häufiger als bei Melanomen auf nicht bzw. chronisch exponierter Haut, z. B. mukosalen bzw. akralen Melanomen (Maldonado et al., 2003). Insgesamt finden sich BRAF-Mutationen bei 66 % aller Melanome (Davies et al., 2002). Mutationen im NRAS-Gen sind bei etwa 20 % aller Melanome detektierbar (BRAF- und NRAS-Mutationen treten nicht gemeinsam in einem Tumor auf). Bei NRAS-mutierten Melanomen besteht kein klarer Zusammenhang zur UV-Exposition (Curtin et al., 2005).

Das Melanomrisiko ist bei Vorliegen zahlreicher (>50) melanozytärer Nävi bzw. mehrerer dysplastischer Nävi statistisch erhöht (Wiecker et al., 2003). Eine positive Melanomanamnese bei Verwandten ersten Grades sollte ebenfalls Anlass zu erhöhter Wachsamkeit geben. In einzelnen Familien kommen Melanome deutlich gehäuft vor ("familial atypical multiple mole-melanoma syndrome"; Gruis et al., 1990).

1.3.3 Diagnostik

Laut der aktuellen S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) von 2013 kann die Verdachtsdiagnose eines malignen Melanoms allein anhand der genauen Inspektion der Läsion ohne Hilfsmittel gestellt werden. Noch

1 Einleitung

sensitiver ist allerdings die Untersuchung mithilfe der Dermatoskopie (s. 1.1.3). Bei Verdacht auf ein malignes Melanom sollte dieses mit kleinem Sicherheitsabstand exzidiert und histologisch komplett untersucht werden. Eine Probebiopsie sollte nur in Ausnahmefällen erfolgen, da zur sicheren histologischen Beurteilung die Gesamtläsion betrachtet werden muss.

Die von Balch et al., 2009, vorgestellte aktuelle Version der TNM-Klassifikation des malignen Melanoms des American Joint Committee on Cancer (AJCC) ist in Tab. 1.1, Tab. 1.2 und Tab. 1.3 zusammengefasst.

Klassifikation	Tumordicke (mm)	Ulzeration/Mitosen
Tis	nicht anwendbar	
T1	$\leq 1,00$	a: Ohne Ulzeration und Mitose $< 1/\text{mm}^2$ b: Mit Ulzeration oder Mitosen $\geq 1/\text{mm}^2$
T2	1,01-2,00	a: Ohne Ulzeration b: Mit Ulzeration
T3	2,01-4,00	a: Ohne Ulzeration b: Mit Ulzeration
T4	$> 4,00$	a: Ohne Ulzeration b: Mit Ulzeration

Tabelle 1.1: Klassifikation des Primärtumors (TNM)

Mikrometastasen sind definiert als Lymphknotenmetastasen, die erst durch Biopsie des Sentinellymphknotens diagnostiziert werden, also noch nicht klinisch nachweisbar sind. Makrometastasen sind dagegen klinisch bereits nachweisbare Lymphknotenmetastasen.

Die aktuelle AWMF-Leitlinie, 2013, empfiehlt zum Staging ab dem Stadium T1b eine Sonografie der Lymphknoten (Bafounta et al., 2004). Ab einer Tumordicke von 1 mm (T2) ist eine Biopsie des Sentinellymphknotens zur histologischen Sicherung des Nodalstatus durchzuführen (Valsecchi et al., 2011). Außerdem sollte bei Vorliegen von lokoregionalen Metastasen eine Bestimmung des Tumormarkers S100B für die spätere Nachsorge erfolgen (Mocellin et al., 2008). Ab dem Stadium T4b bzw. bei nachgewiesener lokoregionaler Metastasierung und/oder Lymphknotenmetastasierung ist zusätzlich ein PET-CT des ganzen Körpers (ohne Kopf), ein MRT des Kopfes und optional eine Bestimmung des Tumormarkers LDH durch-

Klassifikation	Anzahl der befallenen Lymphknoten	Metastasenlast
N0	0	
N1	1	a: Mikrometastase b: Makrometastase
N2	2-3	a: Mikrometastasen b: Makrometastasen c: In-transit Metastasen/Satelliten ohne metastatische Knoten
N3	≥ 4 Lymphknoten mit Metastasen, verbackene Knoten, oder in-transit Metastasen mit metastatischen Knoten	

Tabelle 1.2: Klassifikation des Lymphknotenmetastasen (TNM)

zuführen (Xing et al., 2011). Bei Vorliegen von Fernmetastasen und Knochenschmerzen ist des Weiteren eine Skelettszintigrafie anzuraten.

1.3.4 Therapie

Bei histologischer Bestätigung des Verdachts auf malignes Melanom sollte eine Nachexzision je nach Tumordicke erfolgen. Die AWMF-Leitlinie, 2013, empfiehlt einen Sicherheitsabstand von 1 cm für eine Tumordicke ≤ 2 mm und einen Sicherheitsabstand von 2 cm für alle Tumoren mit einer Dicke von > 2 mm (Sladden et al., 2009). Bei Patienten bis Stadium T2aN0M0 ist diese radikale Exzision des Primärtumors prinzipiell ausreichend. Ab dem Stadium T2bN0M0 soll eine adjuvante Interferontherapie mit Interferon alpha angeboten werden (Mocellin et al., 2010).

Sollte eine Lymphknotenmetastasierung ohne Fernmetastasierung durch bildgebende Verfahren oder histologische Sicherung nachgewiesen worden sein, ist eine therapeutische Lymphadenektomie des Lymphabflussgebietes anzustreben. Um die Tumorkontrolle zu verbessern, empfiehlt die AWMF bei Lymphknotenmetastasen > 3 cm, drei befallenen Lymphknoten oder Kapseldurchbruch zusätzlich eine adjuvante fraktionierte Radiotherapie mit 50-60Gy sowie eine adjuvante Interferontherapie.

Im Falle einer Fernmetastasierung soll laut AWMF durch ein PET-CT die Möglichkeit ei-

Klassifikation	Lokalisation	Serum-Laktatdehydrogenase
M0	keine Fernmetastasen	nicht anwendbar
M1a	Fernmetastasen der Haut, Subkutis oder Lymphknoten	normal
M1b	Lungenmetastasen	normal
M1c	alle anderen viszerale Metastasen jede Fernmetastase	normal erhöht

Tabelle 1.3: Klassifikation der Fernmetastasen (TNM)

ner Resektabilität geprüft und wenn möglich eine R0-Resektion angestrebt werden. Sollte dies nicht möglich sein, stehen adjuvante Radiotherapie oder diverse Chemotherapeutika zur Verfügung. Neuere medikamentöse Optionen schließen u. a. eine Immuntherapie mit Ipilimumab sowie die Behandlung mit Signaltransduktionsinhibitoren bei Vorliegen von Mutationen im BRAF- oder c-KIT-Gen ein.

1.3.5 Melanomsimulatoren

Bestimmte Nävustypen sind auch histologisch nur schwer vom malignen Melanom zu unterscheiden und stellen daher eine besondere Herausforderung in der Diagnostik dar. Garbe et al., 2003, und Tronnier, 2012, listen die in Tab. 1.4 dargestellten atypischen Nävi als sogenannte Melanomsimulatoren auf. Bei LCMN und GCMN können benigne proliferative Knoten auftreten, die klinisch und histologisch ein malignes Melanom imitieren. Allerdings zeigen diese Knoten andere genetische Aberrationen als maligne Melanome und metastasieren nicht. Im Zweifel ist eine komplette Exzision und histologische Aufarbeitung inklusive molekulargenetischer Analyse (komparative genomische Hybridisierung) zu empfehlen (Bastian et al., 2002).

Auch bei zerebralen Melanomen ist bisweilen die Abgrenzung zu benignen Läsionen schwierig. Dies gilt besonders, wenn klinische oder radiologische Veränderungen eintreten, z. B. progrediente neurologische Ausfallserscheinungen. So handelt es sich bei der Melanozytose des ZNS (NCM) um eine benigne, aber potenziell komplikationsreiche, z. T. letal verlaufende Erkrankung. Ferner existiert die seltene Entität des zerebralen Melanozytoms. Dies ist eine histologisch benigne, aber z. T. aggressive und rezidivfreudige melanozytäre Raumforderung des ZNS (Wang et al., 2013). Tatsächlich kann die Abgrenzung zum Melanom sogar mithilfe der Histologie sehr schwierig sein.

Melanomsimulator	Problem
Atypischer Nävus	von ABCDE-Regel abweichend
Spitz-Nävus	rasch wachsend, asymmetrisch, oft bei Kindern und Jugendlichen, starke Tiefenausdehnung und Mitosen möglich
Blauer Nävus	pleomorphe Zellkerne, Mitosen, Melanozyten in regionären Lymphknoten möglich
Akral/Genital lokalisierter Nävus	Hyperpigmentierung, unscharfe Begrenzung
Naevus recurrens	Nävusrezidiv nach inkompletter operativer Entfernung, Atypiezeichen
Nävi in der Schwangerschaft	Größenzunahme, Hyperpigmentierung
Mechanisch irritierter melanozytärer Nävus / nach UV-Exposition	ausgeprägte Pigmentierung, intraepidermale Veränderungen ähnlich einem Melanoma in situ
Nävi bei Neugeborenen und Kleinkindern	Atypien, Mitosen möglich; in GCMN: auch proliferierende Knoten

Tabelle 1.4: Melanomsimulatoren (nach Garbe et al., 2003 und Tronnier, 2012)

1.3.6 Malignes Melanom beim Kind

Das maligne Melanom ist bei Kindern ein seltener Tumor. Laut Robert-Koch-Institut lag die Inzidenz des malignen Melanoms bei Personen bis 19 Jahren bei weit unter 10/100.000/Jahr (Robert-Koch-Institut, 2012). Daten des Programms "Surveillance, Epidemiology, and End Results" (SEER) des National Cancer Institute zeigten für den Zeitraum von 1973 bis 1996 einen Anteil von 0,8-2% aller malignen Melanome in dieser Altersgruppe (Hamre et al., 2002). Melanome repräsentieren 3% der Krebserkrankungen in der Kindheit, mit einer steigenden Inzidenz (Linabery et al., 2008).

Bei der Diagnostik kindlicher Pigmenttumoren sind einige Besonderheiten zu beachten: Zunächst zeigen benigne Nävi im Kindesalter nicht selten histomorphologische Auffälligkeiten, die die Abgrenzung zum Melanom erschweren („Melanomsimulatoren“, insbesondere Nävi vom Typ des Spitz-Nävus) (Mones und Ackerman, 2003; Culpepper et al., 2004). Daher kann in Statistiken ein Anteil von falsch positiven, also eigentlich benignen Fällen nicht ausgeschlossen werden (Spatz et al., 1996). Auch klinisch weichen Melanome des Kindesalters

vielfach von der klassischen ABCDE-Morphologie (s. 1.1.3) ab, es finden sich vermehrt symmetrische, noduläre, z. T. auch amelanotische Tumoren (Ferrari et al., 2005). Cordoro et al. schlugen 2013 modifizierte ABCDE-Kriterien für Kinder vor.

In einer Analyse von 13 Studien zum kindlichen Melanom waren etwa 20 % der malignen Melanome im Kindesalter mit CMN assoziiert, davon 3% mit GCMN, also Riesennävi (Williams und Pennella, 1994). In diesem Verhältnis spiegelt sich die Seltenheit von Riesennävi wider, denn das Entartungsrisiko eines einzelnen größeren CMN liegt, wie oben erwähnt, deutlich über dem kleineren CMN.

1.4 Zusammenhang zwischen kongenitalen melanozytären Nävi und malignem Melanom

Das Entartungsrisiko kongenitaler Nävi lässt sich aufgrund der Seltenheit größerer CMN epidemiologisch nur schwer bestimmen. Andererseits sind Aussagen zur Höhe des Risikos für den Umgang mit CMN wichtig, wie z. B. für die Beratung der Eltern und für Therapieempfehlungen. Die verbesserte Kommunikation mit betroffenen Familien durch internetbasierte Patientennetzwerke ist eine wichtige Grundlage für die Erfassung größerer Patientenzahlen in CMN-Registern (Krengel und Marghoob, 2012).

Die derzeitige Datenlage berücksichtigt retrospektive und einige prospektive Kohortenstudien. Krengel et al., 2006, identifizierten in einer systematischen Übersichtsarbeit 14 epidemiologisch aussagekräftige Studien zum Melanomrisiko kongenitaler Nävi, in denen insgesamt 46 von 6571 Patienten mit CMN ein kutanes malignes Melanom entwickelten. Das entspricht einem Risiko von 0,7 %. Allerdings war dieses Risiko von der Größe des Nävus abhängig; für die Patienten mit CMN >20 cm Durchmesser betrug das Entartungsrisiko bereits 2,5 % (n=39 von 1539), für Nävi >40 cm Durchmesser sogar 3,1 % (n=20 von 636).

In einer 2009 von Kinsler et al. publizierten prospektiven Kohortenstudie mit 349 Patienten mit CMN entwickelten sich insgesamt fünf Melanome (zwei kutan, zwei im ZNS, eines mit unbekanntem Primarius). Das Risiko der Patienten mit CMN >60 cm PAS, ein malignes Melanom zu entwickeln, betrug hier 14 %. Diese Studie bestätigt zum einen die Abhängigkeit des Melanomrisikos von der Nävusgröße, und zeigt zum anderen, dass bei der Diskussion über das Entartungsrisiko kongenitaler Nävi zwischen kutanen und zerebralen Melanomen zu unterscheiden ist (Kinsler et al., 2009 a; Kinsler et al., 2009 b).

1.5 Fragestellung

Um die Besonderheiten CMN-assoziiertes Melanome im Kindesalter zu evaluieren, wurden in den letzten Jahren prospektive Studien in nationalen und internationalen CMN-Registern initiiert, deren Ergebnisse jedoch ausstehen. Ergänzend zu derartigen Studien erscheint eine genauere Analyse der in der Literatur berichteten Einzelfälle sinnvoll. Bei welchen CMN entwickelte sich ein Melanom, in welchem Alter, mit welchen klinischen und histologischen Kennzeichen und mit welcher Prognose? Aus solchen Details lassen sich unter Umständen wichtige Erkenntnisse gewinnen, die einer rein statistischen Erfassung entgehen. Den einzigen Versuch in dieser Richtung unternahm bislang DeDavid et al., 1997, die in ihrer Arbeit 34 Literaturfälle einer näheren Analyse unterzogen.

Ziel dieser Arbeit soll es nun sein, eine vollständige Übersicht der in der Literatur veröffentlichten Fallbeschreibungen von Kindern mit malignem Melanom in Assoziation mit kongenitalen Nävi und/oder neurokutaner Melanozytose zu geben und diese Daten zu analysieren.

In der vorliegenden Untersuchung soll folgenden Fragen nachgegangen werden:

1. Lassen sich verschiedene Grundmuster CMN-assoziiertes Melanome erkennen, insbesondere in Bezug auf Nävusgröße und Alter bei Entartung?
2. Welche weiteren phänotypischen Besonderheiten kennzeichnen die zugrunde liegenden CMN (Geschlecht, Lokalisation, Satellitenzahl, morphologische Besonderheiten wie z. B. Behaarung)?
3. Unterstützen die Literaturdaten das Konzept, CMN-assoziiertes Melanome als eigenständige Entität von anderen Melanomen des Kindesalters abzugrenzen?

Durch den Umstand, dass nur ein geringer Teil der Erkrankungsfälle überhaupt publiziert werden, unterliegt die Gesamtheit der in dieser Studie betrachteten Fälle einer erheblich verzerrenden Auswahl. Daher soll bereits an dieser Stelle betont werden, dass es nicht um die Gewinnung epidemiologischer Aussagen, sondern um eine detaillierte Darstellung des Spektrums CMN-assoziiertes Melanome geht.

2 Material und Methoden

2.1 Planung

Aufgabenstellung der 2010 initiierten Arbeitsgruppe „Malignes Melanom des Kindesalters“ unter Leitung von PD Dr. med. S. Krenzel war es, eine möglichst vollständige Sammlung der in der medizinischen Fachliteratur veröffentlichten Fallberichte zu generieren. Als Ausgangspunkt für eine sinnvolle Gliederung der Fälle wurde eine Abgrenzung vorgenommen zwischen Melanomen, die auf dem Boden kongenitaler Nävi entstehen und nicht CMN-assoziierten Melanomen (de novo bzw. auf dem Boden erworbener Nävi entstehend). Ferner galt es wegen der nicht geringen Rate an Melanomsimulatoren, mögliche „falsch positive“ kindliche Melanome zu separieren, um diese Gruppe anschließend getrennt auszuwerten. Als Abgrenzungskriterium wurde der Eintritt des Todes bzw. zumindest einer eindeutigen Metastasierung (makroskopische Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen) gewählt. Von den drei Mitgliedern der Arbeitsgruppe wurden dem gemäß komplementäre Literaturrecherchen zu folgenden Krankheitsfällen durchgeführt:

- Letales bzw. metastasierendes kindliches Melanom bei kongenitalen Nävi (Johanna Neuhold)
- Letales bzw. metastasierendes kindliches Melanom ohne kongenitale Nävi (Johanna Friesenhahn)
- Nicht-letales und nicht-metastasierendes kindliches Melanom (Nina Gerdes)

Die Literaturrecherche wurde in PubMed, der elektronischen Datenbank für medizinische Fachliteratur der US National Library of Medicine und den National Institutes of Health durchgeführt. Die Literaturrecherchen der Mitglieder der Arbeitsgruppe wurden in Hinblick auf überlappende Ergebnisse überprüft.

2.1.1 Studienregistrierung (PROSPERO)

Die Studie wurde online im Register für systematische Reviews der University of York angemeldet. Dieses Projekt bezweckt eine internationale Vernetzung von Reviews, um zu verhindern, dass gleichzeitig mehrere Arbeitsgruppen auf der Welt an einem Thema forschen, ohne voneinander zu wissen und zu profitieren. PROSPERO bildet also eine öffentliche Datenbank mit den wichtigsten Merkmalen jedes Reviews, insbesondere Thema, Methoden, Zeitplan und Details zur Arbeitsgruppe mit Kontaktdaten. Des Weiteren nimmt PROSPERO nur diejenigen Studien in die Datenbank auf, die mit dem PRISMA-Statement (Moher et al., 2009) vereinbar sind und garantiert so eine gute Qualität der Methoden.

2.1.2 Merkmale für den Einschluss in die Studie

Die Einschlusskriterien für Fallberichte in diese Arbeit wurden wie folgt festgelegt:

- Vorhandensein eines kongenitalen melanozytären Nävus (jeder Größe)
- malignes Melanom (kutan und/oder extrakutan)
- Alter bei Diagnose des Melanoms: 0-18 Jahre
- letaler Verlauf und/oder
- Fernmetastasen bzw. makroskopische Lymphknotenmetastasen

2.2 Literaturrecherche

Für die primäre Literaturrecherche wurde die Datenbank PubMed gewählt, da diese einen großen Teil der relevanten medizinischen Fachliteratur umfasst und allgemein zugänglich ist.

2.2.1 Primärsuche

Die in Tab. 2.1 dargestellten Suchläufe in der Datenbank PubMed wurden von der Autorin durchgeführt.

Von den beiden anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe wurden die in Tab. 2.2 aufgeführten Suchläufe durchgeführt. Hierbei fanden sich einige zusätzliche Fallberichte, die für die vorliegende Studie relevant waren.

2 Material und Methoden

Suchbegriff	Zeitpunkt	Anzahl der Treffer (Studien)
"congenital AND melanocytic AND nevus"	März 2010	1214
"congenital AND melanocytic AND nevus AND melanoma"	Februar 2010	526
"neurocutaneous AND melanocytosis"	Februar 2010	30
"neurocutaneous AND melanoma"	Februar 2010	121
"neurocutaneous AND melanosis"	Februar 2010	220

Tabelle 2.1: Details der Literaturrecherche I

Suchbegriff	Zeitpunkt	Anzahl der Treffer (Studien)
"childhood AND melanoma"	Februar 2010	581
"adolescence AND malignant AND melanoma"	April 2010	2199
"melanoma" [MeSH Terms] OR "melanoma" [All Fields] (limits: case reports / all child)	November 2010	1020
"fatal outcome" [MeSH Terms] AND "melanoma" [MeSH Terms] AND ("infant" [MeSH Terms] OR "child" [MeSH Terms] OR "adolescent" [MeSH Terms])	Mai 2011	39

Tabelle 2.2: Details der Literaturrecherche II

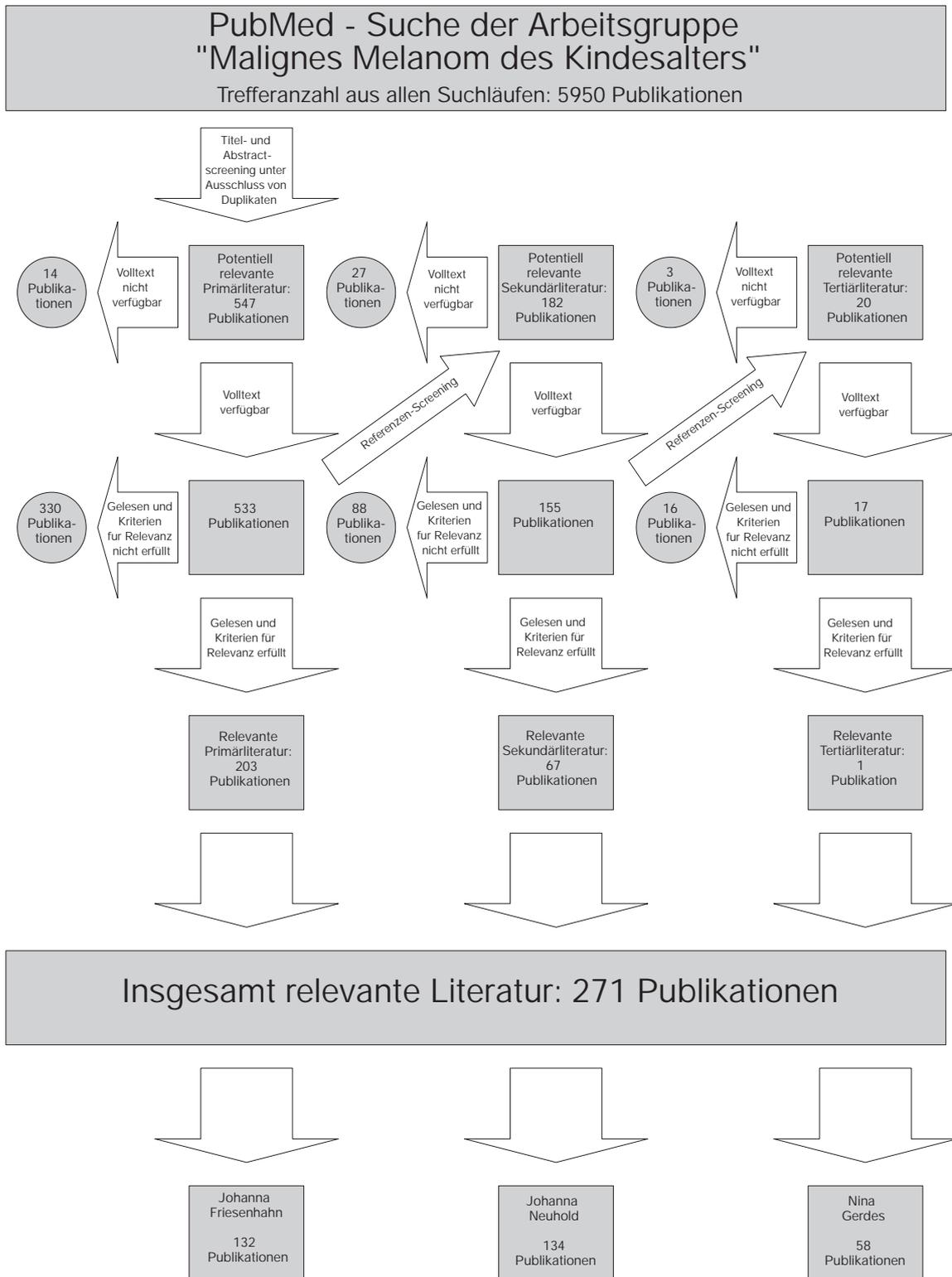


Abbildung 2.1: Systematik der Literaturrecherche

Abb. 2.1 zeigt die Systematik der komplementären Literaturrecherchen, wie sie von der Arbeitsgruppe entwickelt und durchgeführt wurde. Jedes einzelne Suchergebnis wurde anhand von Titel und Abstract (soweit in PubMed enthalten) auf seine Relevanz hin untersucht. Insgesamt wurden von den drei Mitgliedern der Arbeitsgruppe 547 potenziell relevante Artikel identifiziert. Die Volltextversionen dieser Artikel wurden mit folgenden Methoden beschafft:

1. online über die elektronische Zeitschriftenbibliothek der zentralen Hochschulbibliothek der Universität zu Lübeck
2. in gedruckter Form aus dem Archiv der zentralen Hochschulbibliothek der Universität zu Lübeck
3. über die Fernleihe aus anderen Bibliotheken deutscher Universitäten

In Einzelfällen wurde per Email direkter Kontakt zu den Autoren der Studie aufgenommen. 14 Artikel waren trotz Ausschöpfung dieser Zugangsmöglichkeiten nicht im Volltext erhältlich.

2.2.2 Sekundär-/Tertiärsuche

Jeder im Volltext vorliegende Artikel wurde darauf geprüft, ob sich darin Literaturverweise auf weitere, im Primärsuchlauf nicht identifizierte Fallberichte finden ließen. Über diese „Sekundärsuche“ und eine weitere „Tertiärsuche“ wurden weitere 68 Publikationen mit relevanten Fallberichten entdeckt.

Von der Arbeitsgruppe wurden 271 Artikel in die Auswertung einbezogen, davon 134 Artikel mit CMN-assoziierten Melanomen. Alle Veröffentlichungen, die in den Sprachen Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch, Italienisch, Holländisch und Portugiesisch verfasst waren, wurden in dieser Arbeit berücksichtigt. Eine Arbeit auf Japanisch wurde aufgrund von fehlenden Übersetzungsmöglichkeiten nicht verwendet, allerdings wurde der dort beschriebene Fall in einer späteren Studie ausführlich zitiert und konnte so aufgenommen werden.

Es ließen sich insgesamt 134 Publikationen identifizieren, in denen 178 auswertbare Fälle von malignem Melanom bei Kindern und Jugendlichen mit kongenitalen melanozytären Nävi enthalten waren.

2.3 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte manuell in einer Tabelle der Software SPSS 20.

Die 178 in dieser Arbeit berücksichtigten Fälle wurden jeweils einer der beiden folgenden Tabellen zugeordnet:

1. Kutanes malignes Melanom
2. Extrakutanes malignes Melanom (in dieser Gruppe befanden sich ausschließlich Melanome des ZNS)

2.3.1 Daten des Fallberichts und allgemeine Patientendaten

Jedem Fall wurde eine Fallnummer zugeordnet, die sich aus dem Jahr der Melanomdiagnose und einer fortlaufenden Zahl für alle Fälle dieses Jahres zusammensetzt (z. B. 1972-1) und alle verfügbaren Daten zu diesem Fall wurden tabellarisch erfasst. Zunächst wurden allgemeine Daten erfasst. Hierzu zählten:

- Publikationsjahr der Fallbeschreibung
- Erstautor des Artikels
- Geschlecht des Kindes (männlich/weiblich)
- Alter bei Diagnose des Melanoms (in Jahren)
- Alter bei Tod (in Jahren)
- Überlebenszeit (in Monaten)
- ethnische Kategorien: kaukasisch, dunkelhäutig, andere Ethnien

Falls das Alter im Krankheitsverlauf nur einmalig genannt wurde, wurde dieses als Diagnosealter angenommen.

2.3.2 Nävusklassifikation

Die in den Fallberichten erwähnten CMN wurden gemäß der aktuellen Klassifikation nach ihren Eigenschaften klassifiziert (Krengel et al., 2013). Die Klassifikation beinhaltet Lokalisation und Größe der Nävi, Satellitenzahl und zusätzliche morphologische Merkmale.

2.3.2.1 Nävuslokalisierung

Zunächst erfolgte eine grobe Einteilung der CMN-Lokalisation (Rumpf, Extremitäten oder Kopf). Erstreckte sich ein größerer Nävus über mehr als eine dieser Regionen, wurden die zwei vorherrschenden Lokalisationen aufgeführt. Der seltene Phänotyp der multiplen MCMN bildete hierbei eine eigene Kategorie, da sie meist nicht nur in einer oder zwei Regionen auftreten. Folgende Kategorien wurden gebildet:

- Rumpf
- Extremitäten
- Kopf (Gesicht und/oder behaarte Kopfhaut)
- Rumpf und Arme
- Rumpf und Beine
- Rumpf und Kopf
- multiple MCMN

2.3.2.2 Nävusgröße

Tab. 2.3 zeigt die Größenklassifikation kongenitaler Nävi nach Kregel et al., 2013. Die Größe des Nävus bezieht sich auf den zu erwartenden maximalen Durchmesser im Erwachsenenalter (PAS) und wird anhand publizierter Wachstumsdiagramme ermittelt (s. Abb. 2.2, Kregel et al., 2013). Hierdurch ist die Größe des CMN bei Personen unterschiedlichen Alters besser vergleichbar.

CMN Parameter	Terminologie	Definition
Nävusdurchmesser in cm (PAS)	kleine CMN (SCMN)	<1,5 cm
	mittelgroße CMN (MCMN)	
	M1	1,5 - 10 cm
	M2	>10 - 20 cm
	große CMN (LCMN)	
	L1	>20 - 30 cm
	L2	>30 - 40 cm
Riesen-CMN (GCMN)		
G1	>40 - 60 cm	
G2	>60 cm	
multiple MCMN		≥3 mittelgroße CMN ohne einzelnen, vorherrschenden CMN

Tabelle 2.3: Klassifikation der Nävusgröße

2 Material und Methoden

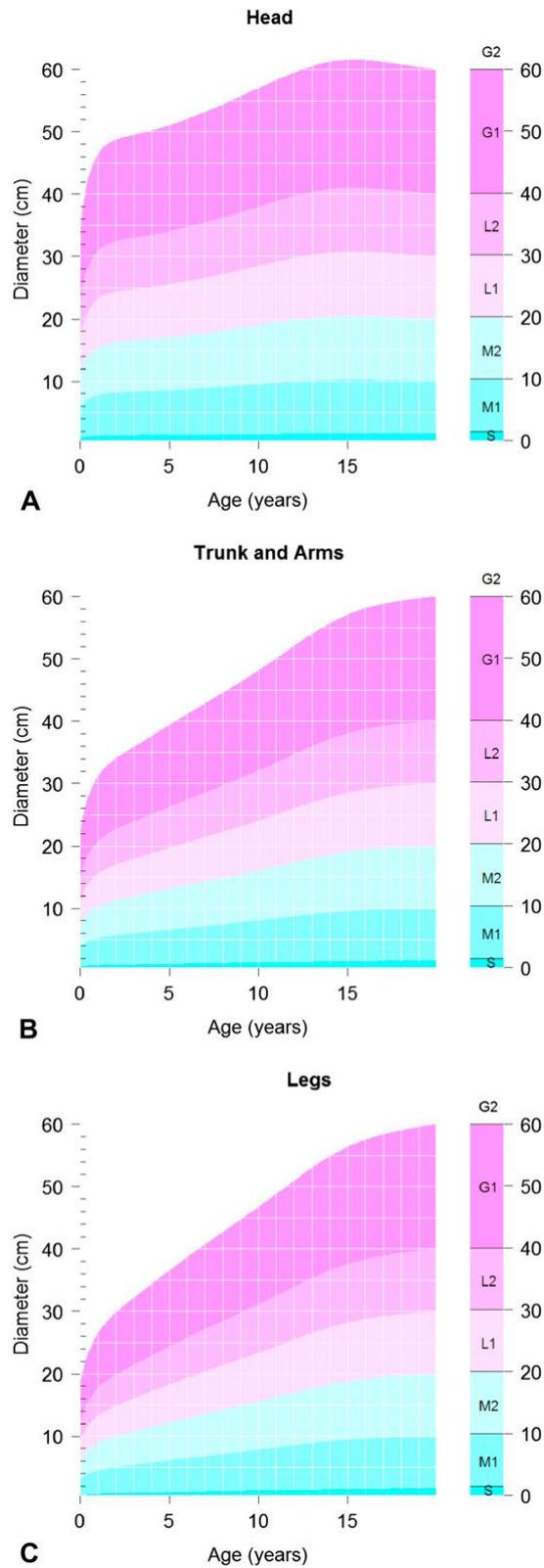


Abbildung 2.2: Wachstumsdiagramme zur Bestimmung der voraussichtlichen Nävusgröße im Erwachsenenalter (Krengel et al., 2013, Abb. 2)

Die Diagramme repräsentieren das durchschnittliche Wachstum verschiedener Körperregionen. Mithilfe des Alters des Kindes auf der x-Achse und des aktuellen Durchmessers des Nävus auf der y-Achse kann so rechts auf dem Balken die voraussichtliche Größenkategorie des Nävus im Erwachsenenalter (PAS) abgelesen und damit vergleichbar gemacht werden.

2.3.2.3 Zahl der Satellitennävi

Tab. 2.4 zeigt die aktuelle Klassifikation nach Satellitenzahl. Sie bezieht sich auf die Zahl im ersten Lebensjahr, oder, wenn diese Zahl nicht ermittelbar ist, auf die aktuelle Anzahl. Soweit dies dem Text bzw. den Abbildungen eines Fallberichts nicht genau zu entnehmen war, wurde für die tabellarisch erfassten Fälle die ungefähre Anzahl an Satellitennävi aufgrund von Textangaben oder Abbildungen bestmöglich geschätzt.

CMN Parameter	Terminologie	Definition
Anzahl der Satellitennävi	S0	keine Satelliten
	S1	<20 Satelliten
	S2	20-50 Satelliten
	S3	>50 Satelliten

Tabelle 2.4: Anzahl der Satellitennävi

2.3.2.4 Weitere morphologische Merkmale des kongenitalen melanozytären Nävus

Neben Lokalisation, Größe und Satellitenzahl erfolgt in der aktuellen Klassifikation der Nävi eine Einteilung nach ihrer Farbe, Nodularität, Runzeligkeit und Behaarung, in jeweils drei Abstufungen (s. Tab. 2.5, 2.6, 2.7 und 2.8, aus Krengel et al., 2013). Hierbei beziehen sich diese drei Abstufungen auf das Ausmaß des jeweiligen Merkmals (z. B. keine, moderate, ausgeprägte Behaarung).

CMN Parameter	Terminologie	Definition
Farbheterogenität	C0	keine
	C1	moderat
	C2	ausgeprägt

Tabelle 2.5: Klassifikation der Farbe der Nävi

CMN Parameter	Terminologie	Definition
Nodularität	N0	keine
	N1 (dermal)	vereinzelte dermale Knoten
	N1 (subkutan)	vereinzelte subkutane Knoten
	N2 (dermal)	multiple dermale Knoten
	N2 (subkutan)	multiple subkutane Knoten

Tabelle 2.6: Klassifikation der Nodularität der Nävi

CMN Parameter	Terminologie	Definition
Runzeligkeit	R0	keine
	R1	moderat
	R2	ausgeprägt

Tabelle 2.7: Klassifikation der Runzeligkeit (Ausmaß der epidermalen Fältelung) der Nävi

CMN Parameter	Terminologie	Definition
Behaarung (Hypertrichose)	H0	keine
	H1	moderat
	H2	ausgeprägt

Tabelle 2.8: Klassifikation der Behaarung der Nävi

2.3.3 Melanomdaten

Für die Eigenschaften des kutanen malignen Melanoms wurden - soweit vorhanden - folgende Daten aus den Fallberichten erfasst und tabellarisch geordnet:

- Lokalisation (Kopf/Rumpf/Extremitäten)
- TNM-Klassifikation
- Breslow-Index
- histologische Tiefenausdehnung (Dermis/Subkutis)
- maximaler horizontaler Durchmesser in cm
- Exulzeration (ja/nein)
- histologisch Misch tumor (z. B. Anteile eines Neuroblastoms)
- histologisch kleinzellig (ja/nein)
- verzögerte Diagnose bzw. initiale Fehldiagnose des Melanoms (ja/nein)
- ZNS-Beteiligung (neurokutane Melanozytose/malignes Melanom des ZNS)

Die ZNS-Melanome wurden anhand folgender Kriterien klassifiziert:

- verzögerte Diagnose bzw. initiale Fehldiagnose des Melanoms (ja/nein)
- vorbekannte neurokutane Melanozytose zum Zeitpunkt der Melanomdiagnose
- gleichzeitiges Vorhandensein einer Dandy-Walker-Malformation
- Beurteilung der Malignität der Läsion durch die Autoren der Publikation (sicher/fraglich benigne)

Das letztere Kriterium wurde gewählt, da zentralnervöse Melanozytenproliferationen trotz klinisch malignem Verlauf histologisch eine unklare oder benigne Dignität zeigen können.

2.4 Auswertung

Für die schriftliche Verarbeitung wurde das LaTeX-Textverarbeitungsprogramm MiKTeX 2.8 und das Programm TeXnicCenter verwendet. Zur statistischen und grafischen Auswertung wurde das Programm SPSS 20 verwendet. Modifikationen der Grafiken wurden später mit SPSS 22 angefertigt. Die Auswertung aller Daten erfolgte deskriptiv, da die Anwendung statistischer Tests aufgrund der starken Selektion der bei einer Literaturanalyse erhobenen Daten keine repräsentativen Aussagen zulässt. Einzelne Merkmale wurden zunächst isoliert betrachtet (z. B. Geschlecht, Alter bei Diagnose, CMN-Größenkategorie). Anschließend wurde nach Koinzidenzen von verschiedenen Merkmalen, z. B. Diagnosealter und CMN-Größenkategorie, gesucht. Vor dem Beginn der Auswertung wurde eine Beratung im Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck in Anspruch genommen.

3 Ergebnisse

3.1 Fallzahlen gesamt

Insgesamt ergab die Suche nach Fallberichten von Kindern mit letalem oder metastasiertem Melanom bei Vorliegen eines kongenitalen Nävus 178 Fälle in 134 Publikationen (s. Tab. 3.1).

Lokalisation malignes Melanom	berichteter Tod	makroskopische Lymphknoten- oder Fernmetastasen	gesamt
kutan	103	9	112
ZNS	64	2	66
gesamt	167	11	178

Tabelle 3.1: Fallzahlen gesamt (n=178)

3.1.1 Publikationsjahr

In Abb. 3.1 sind die Publikationsjahre der Studien dargestellt. Die älteste Fallbeschreibung, die den Einschlusskriterien (s. 2.1.2) entsprach, wurde 1887 publiziert (Planner, 1887). Die neueste stammt aus dem Jahre 2010 (Subbiah und Wolff, 2010). 113 (63,5 %) der insgesamt 178 Fallbeschreibungen wurden im Jahr 1980 oder später veröffentlicht.

3.2 Kutanes malignes Melanom

Bei 112 von 178 Fällen (62,9 %) handelte es sich um kutane Melanome. Die folgenden Auswertungen beziehen sich auf diese Fälle.

3 Ergebnisse

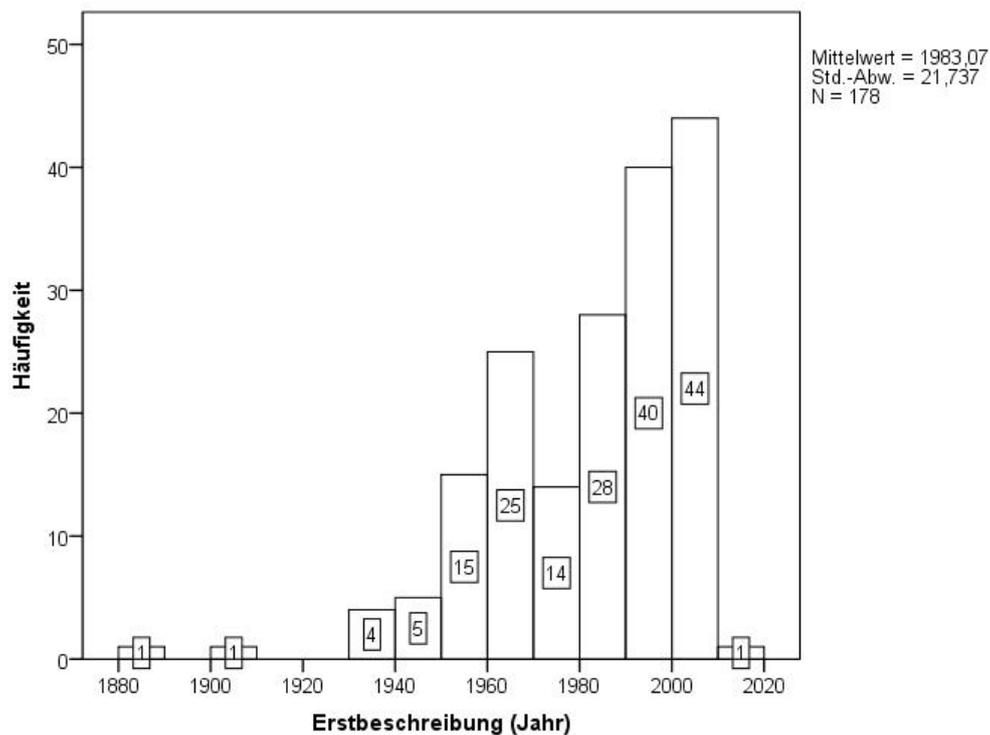


Abbildung 3.1: Publikationsjahre der Fallberichte nach Jahrzehnten (n=178)

3.2.1 Allgemeine Daten

Es wurden folgende allgemeine Daten ausgewertet:

- Geschlecht des Kindes (männlich/weiblich)
- Alter bei Diagnose des Melanoms (in Jahren)
- Überlebenszeit (in Monaten)
- Hauttyp (Kategorien: kaukasisch, dunkelhäutig, andere Ethnien)

3.2.1.1 Geschlecht

In 106 von 112 Fällen enthielten die Fallbeschreibungen Angaben zum Geschlecht der Kinder (s. Tab. 3.2). Bei 6 Kindern war das Geschlecht unbekannt. Es ergab sich ein Quotient von 0,8:1 (männlich:weiblich). Bei gesonderter Betrachtung der Melanome bei großen Nävi (LCMN und GCMN) zeigte sich ein Quotient von 1:1 (männlich:weiblich).

Geschlecht	Anzahl der Fälle
männlich	47
weiblich	59

Tabelle 3.2: Geschlechtsverteilung (CMN-assoziierte kutane maligne Melanome, n=106)

3.2.1.2 Alter bei Diagnose

Das Alter der Kinder bei Diagnosestellung des malignen Melanoms war in 110 von 112 Fällen angegeben. Der Mittelwert lag bei 5,7 Jahren (Median 3,0 Jahre).

80,2% der Kinder waren bei Diagnosestellung zwischen 0 und 10 Jahre alt, 19,8% zwischen 11 und 18 Jahre.

Abb. 3.2 zeigt die Verteilung des Diagnosealters in Abhängigkeit von der Größe des CMN. Das Diagnosealter war annähernd umgekehrt proportional zur Größe des Nävus, d. h. bei besonders großen Nävi (und multiplen MCMN) entwickelten die Kinder besonders jung ein Melanom. Bei SCMN lag das mediane Diagnosealter bei 11,0 Jahren, während bei den größten Nävi (G2) bereits im Median mit 0,9 Jahren ein Melanom diagnostiziert wurde. Die einzelnen Punkte in Abb. 3.2 stellen statistische Ausreißer dar, bei L2 6,0 Jahre, bei G2 9,0 Jahre.

3.2.1.3 Überlebenszeit

In 91 von 103 letalen Fällen lagen Angaben zum Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Tod vor. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 21,0 Monate. Abb. 3.3 zeigt die kumulative Überlebenszeit der beiden Altersgruppen (0-10 bzw. 11-18 Jahre). In einem Fall war das genaue Alter unbekannt, das Kind überlebte noch 24 Monate nach Diagnosestellung. Im Durchschnitt überlebten die Kinder, die im Alter von 0-10 Jahren mit einem Melanom diagnostiziert wurden, 15,7 Monate (Median 9,0 Monate, n=71), während die älteren Kinder (11-18 Jahre) im Durchschnitt 48,9 Monate überlebten (Median 24,0 Monate, n=19).

Das durchschnittliche follow-up der neun Fälle mit metastasiertem Melanom (Tod nicht explizit erwähnt) betrug 11,3 Monate (Median 6,0 Monate).

3.2.1.4 Hauttyp

In 63 von 112 Fällen lagen Angaben zur Ethnie der betroffenen Kinder vor. Es zeigte sich eine deutliche Dominanz des kaukasischen Typus (77,8%). 9,5% zeigten einen dunkelhäutigen („negroiden“) Hauttyp, 12,7% waren anderweitiger ethnischer Herkunft.

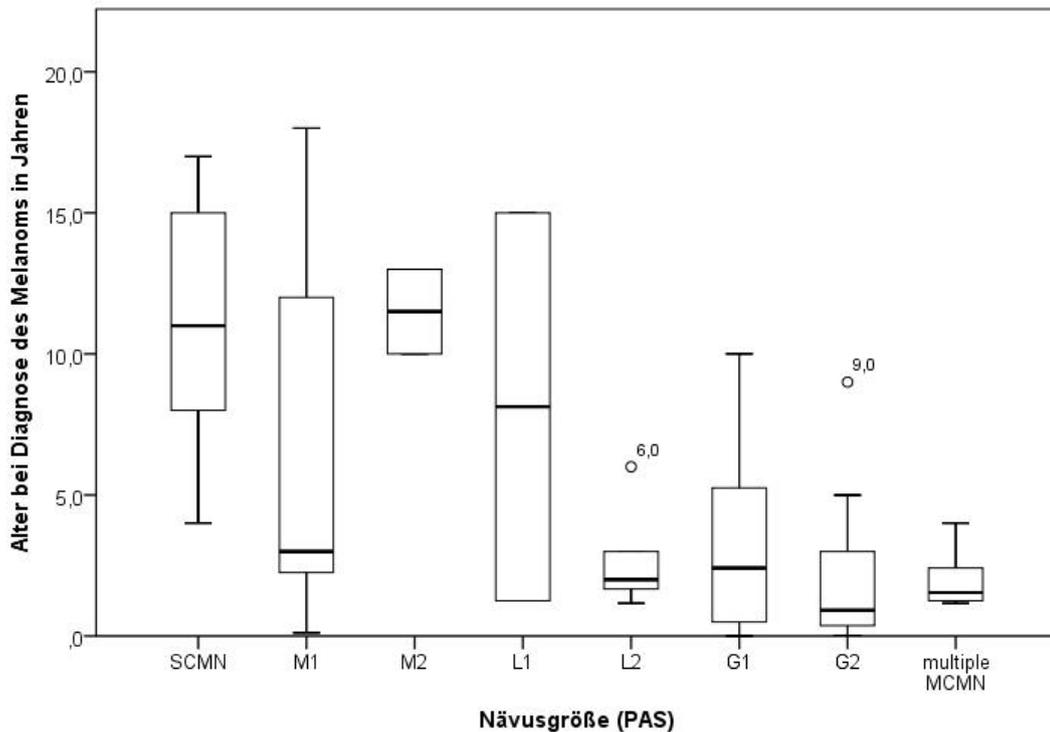


Abbildung 3.2: Diagnosealter in Jahren in Abhängigkeit von der Größenkategorie des CMN (kutane maligne Melanome, n=110)

3.2.2 Nävusklassifikation

Die Nävi wurden, soweit ausreichende Angaben vorlagen, in Bezug auf Lokalisation, Größe, Farbheterogenität, Nodularität, Runzeligkeit, Behaarung sowie Anzahl der Satellitenmale nach der aktuellen CMN-Klassifikation eingeteilt.

3.2.2.1 Lokalisation des Nävus

In 102 Fällen lagen Angaben zur Lokalisation des Nävus vor (Abb. 3.4). Der seltene Phänotyp der multiplen MCMN (mMCMN) bildet eine eigene Kategorie, da die Nävi hier über das gesamte Integument verteilt sind.

In 63,7 % der Fälle erstreckte sich der Nävus zumindest teilweise auf den Rumpf. Dieser stellte also mit Abstand die häufigste Lokalisation dar.

Eine die Wirbelsäule überlagernde („axiale“) Lokalisation (Nacken, Rücken, Glutealregion) des Hauptnävus zeigte sich in 54,5 % der Fälle (n=48). In 45,5 % der Fälle (n=40) fand sich ausdrücklich keine Mitbeteiligung dieser Lokalisation. Multiple MCMN wurden aus dieser Wertung herausgelassen, da kein vorherrschender Nävus existiert.

3 Ergebnisse

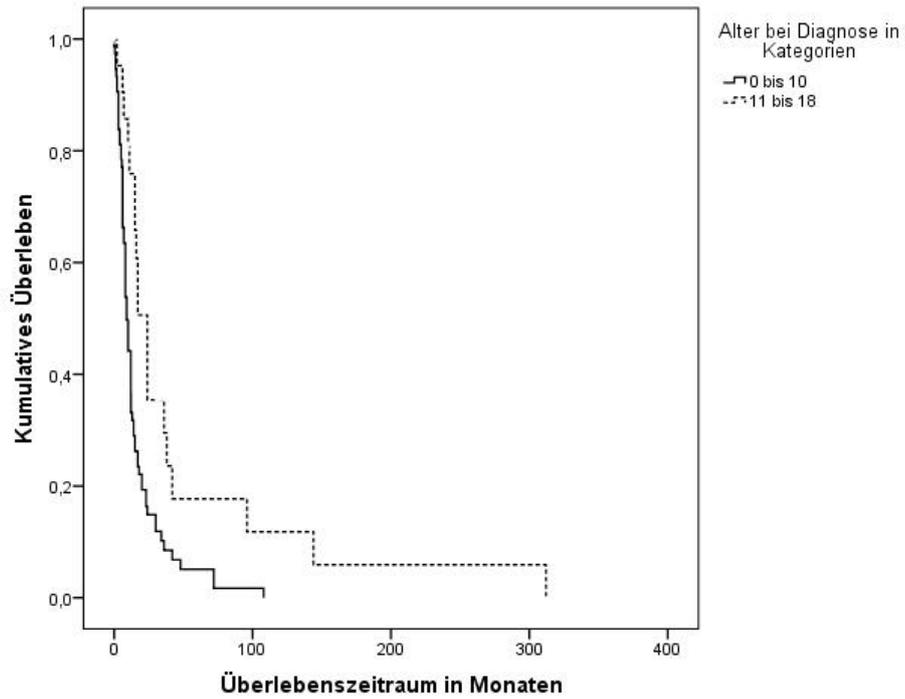


Abbildung 3.3: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenszeit in Monaten (CMN-assoziierte kutane Melanome, n=91)

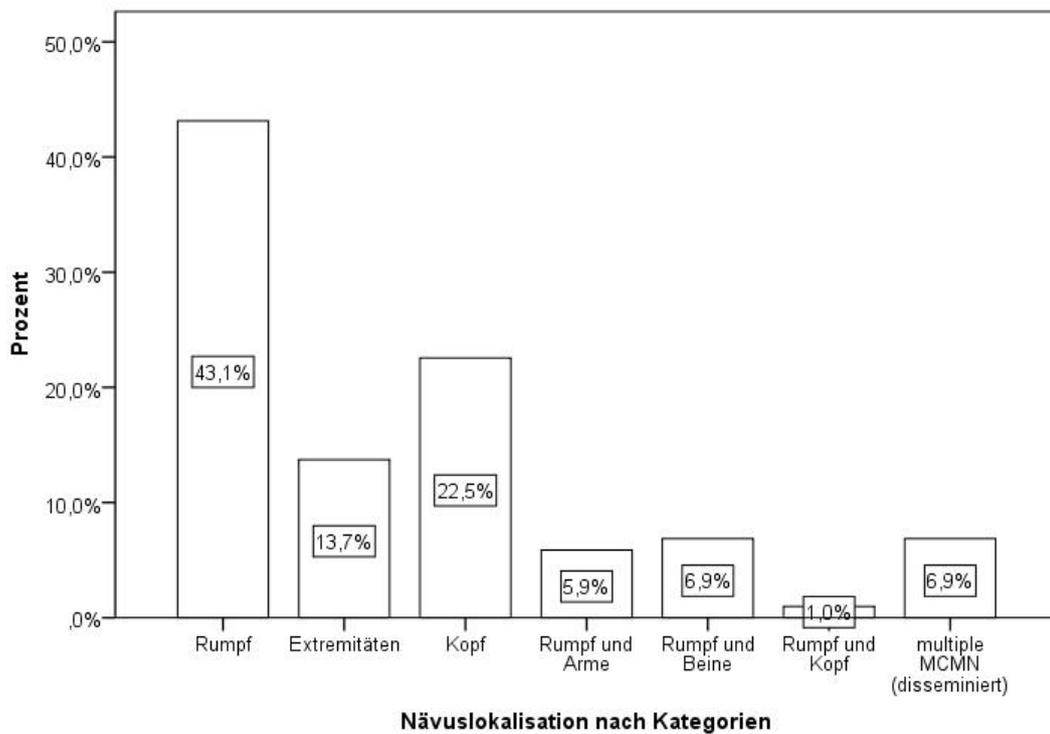


Abbildung 3.4: Lokalisation der kongenitalen Nävi (kutane maligne Melanome, n=102)

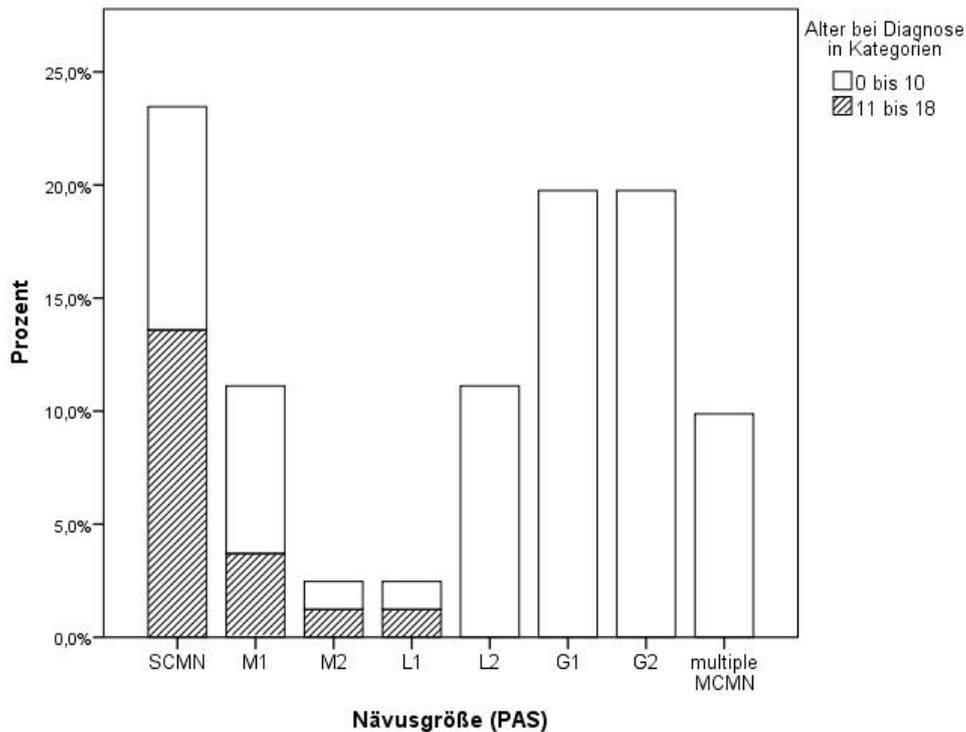


Abbildung 3.5: Größe der kongenitalen Nävi in PAS, Unterteilung nach Altersgruppen (kutane maligne Melanome, n=82)

3.2.2.2 Größe (projected adult size)

In 82 Fällen lagen Angaben zur Größe der Nävi, z. B. Durchmesser in cm, Beschreibungen der anatomischen Ausdehnung oder Fotos, vor. Die Größe wurde anhand von Wachstumsdiagrammen (s. Abb. 2.2) in die zu erwartende Erwachsenengröße (PAS) umgerechnet und mithilfe von Tab. 2.3 klassifiziert. Multiple MCMN bilden wiederum eine eigene Kategorie. Abb. 3.5 zeigt, dass Melanome sich am häufigsten (in 23,5% der Fälle) bei Kindern mit SCMN und nur selten bei MCMN entwickelten. Ab einer Größe von L1 (>20 cm PAS) nimmt die Häufigkeit der Melanome wieder zu. Bemerkenswert ist, dass bei Nävi der Größe L2 und größer (>30 cm PAS) sowie bei multiplen MCMN kein einziges Melanom bei Kindern im Alter von 11-18 Jahren diagnostiziert wurde.

3.2.2.3 Satellitennävi

In 60 Fällen lagen Angaben zu kongenitalen Begleitnävi vor, sogenannten Satellitennävi. Diese wurden nach ihrer Anzahl in die Kategorien S0 bis S3 sortiert. Die Kategorie S+ beinhaltet die Fälle, in denen Satellitennävi vorhanden waren, aber keine Angaben zu deren Anzahl

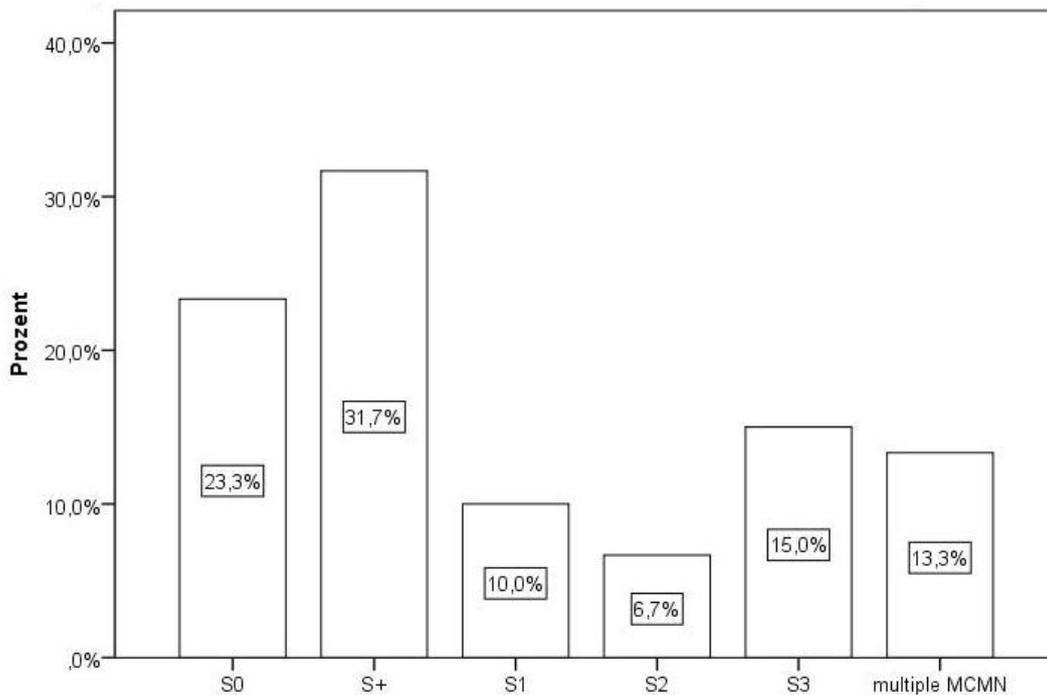


Abbildung 3.6: Vorhandensein und Anzahl von Satellitennävi (kutane maligne Melanome, n=60)

gemacht wurden. Da multiple MCMN per definitionem aus ≥ 3 Nävi bestehen und keinen prädominanten „Hauptnävus“ aufweisen, erübrigt sich die Bestimmung der Satellitenzahl. 76,7% der Kinder mit kutanem malignen Melanom hatten also multiple Nävi (Satelliten oder multiple MCMN), wie Abb. 3.6 zeigt. In 23,3% waren keine Satellitennävi vorhanden. Von diesen 14 Fällen hatten neun eine Größe von 10 cm und kleiner, in einem Fall war die Größe des Nävus unbekannt. Mindestens 21,7% wiesen >20 Satellitennävi auf. Hierzu kommen sicher noch zahlreiche Fälle, bei denen Satelliten beschrieben wurden, ihre ungefähre Anzahl jedoch dem Publikationstext nicht zu entnehmen war, und die hier daher als S+ klassifiziert wurden.

3.2.2.4 Farbheterogenität

Tab. 3.3 zeigt das Ausmaß der Farbheterogenität der Nävi. In 53 Fällen lagen Angaben zur Farbe des Nävus vor. Am häufigsten zeigten die Nävi eine moderate Heterogenität der Farbe.

Farbheterogenität	C0 (keine)	C1 (moderat)	C2 (ausgeprägt)
Fallzahl	1	36	16
Anteil in %	1,9	67,9	30,2

Tabelle 3.3: Farbheterogenität der Nävi (kutane maligne Melanome, n=53)

3.2.2.5 Nodularität

In 33 Fällen lagen Angaben zum Vorhandensein von Knoten innerhalb der Nävi vor. Tab. 3.4 zeigt, dass in 57,6% der Fälle Knoten im Nävus zu finden waren. Von diesen 19 Nävi befanden sich bei 42,1% die Knoten dermal, bei 47,4% im Subkutangewebe und bei 10,5% in beiden Schichten.

Nodularität	N0 (keine)	N1 (vereinzelte)	N2 (multiple Knoten)
Fallzahl	14	9	10
Anteil in %	42,4	27,3	30,3

Tabelle 3.4: Nodularität der Nävi (kutane maligne Melanome, n=33)

3.2.2.6 Runzeligkeit

Tab. 3.5 zeigt das Ausmaß der papillomatösen Fältelung der Epidermis (Runzeligkeit) der Nävi. In 40 Fällen lagen Angaben vor, mittels derer eine Abschätzung dieses Parameters möglich war.

Runzeligkeit	R0 (keine)	R1 (moderat)	R2 (ausgeprägt)
Fallzahl	5	25	10
Anteil in %	12,5	62,5	25,0

Tabelle 3.5: Runzeligkeit der Nävi (kutane maligne Melanome, n=40)

3.2.2.7 Behaarung

Tab. 3.6 zeigt den Grad der Hypertrichose der 49 Nävi, bei denen hierzu Angaben vorlagen. Die Kategorie H+ fasst jene Fälle zusammen, bei denen die Autoren eine Hypertrichose erwähnten, aber keine Angaben zu deren Ausmaß vorhanden waren. In 91,8% aller

Hypertrichose	H0 (fehlend)	H+ (vorhanden, Ausmaß unbekannt)	H1 (moderat)	H2 (ausgeprägt)
Fallzahl	4	5	29	11
Anteil in %	8,2	10,2	59,2	22,5

Tabelle 3.6: Hypertrichose der Nävi (kutane maligne Melanome, n=49)

klassifizierbaren Fälle zeigte sich also eine Hypertrichose, in 8,2 % war keine Hypertrichose vorhanden.

3.2.3 Melanomdaten

Im folgenden Abschnitt werden die Angaben zu den CMN-assoziierten kutanen Melanomen ausgewertet.

3.2.3.1 Lokalisation des Melanoms

In 77 Fällen waren Informationen zur Lokalisation des kutanen Melanoms vorhanden. Der Rumpf stellte hierbei mit 49,4 % die häufigste Lokalisation dar, was sich mit der vorrangigen Lokalisation der Nävi deckt (s. 3.2.2.1). Seltener befand sich das Melanom am Kopf (32,5 %) oder an den Extremitäten (18,2 %).

3.2.3.2 TNM bei Diagnose

Die aktuelle AJCC Melanomklassifikation war nur in einem Teil der Fälle anwendbar (n=74). Teilweise waren die Informationen unvollständig, d. h. es lagen nur Angaben zu einem Teil der Kriterien vor. Daher werden hier die einzelnen Kategorien (T, N und M-Status) separat ausgewertet. Die Kategorien N+ bzw. M+ besagen, dass in diesen Fällen zwar von Lymphknoten- oder Fernmetastasen die Rede war, aber keine Angaben zur Anzahl oder Lokalisation gemacht wurden.

Tab. 3.7 zeigt, dass bei Diagnosestellung die Mehrzahl der Melanome schon über 4 mm (T4) dick waren, bzw. dass diese Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen ausgebildet hatten.

Für die 30 Fälle mit einem Metastasierungsstadium von M1 (Fernmetastasen) sind die Metastasenlokalisationen in Tab. 3.8 aufgeführt. In drei zusätzlichen Fällen mit Stadium M1 lagen keine Angaben zur genauen Lokalisation vor. Bei zwei davon lag allerdings schon das Stadium M1c vor.

3 Ergebnisse

T (n=25)	N (n=42)	M (n=45)
T1=0,0 %	N0=19,1 %	M0=26,7 %
T2=4,0 %	N1=2,4 %	M1a=11,1 %
T3=28,0 %	N2=7,1 %	M1b=4,4 %
T4=68,0 %	N3=7,1 %	M1c=55,6 %
	N+=64,3 %	M+=2,2 %

Tabelle 3.7: TNM-Klassifikation zum Zeitpunkt der Diagnosedstellung (CMN-assoziierte kutane maligne Melanome)

Lokalisation	Haut	Lunge	Knochen	Leber	Gehirn	andere	mehrere
Anzahl	5	2	8	4	2	3	6
Anteil in %	16,7	6,7	26,7	13,3	6,7	10,0	20,0

Tabelle 3.8: Lokalisation der Metastasierung (CMN-assoziierte kutane maligne Melanome, n=30)

In drei Fällen erfolgte die Metastasierung in andere Organe (Knochenmark, n=1, Niere, n=1 und Mamma, n=1). Disseminierte Metastasen in mehreren Organsystemen lagen in sechs Fällen vor.

3.2.3.3 Tumordurchmesser und -tiefe

Informationen zum makroskopischen Tumordurchmesser lagen in 25 Fällen vor. Dieser betrug im Durchschnitt 5,4 cm (Median 5,0 cm).

In nur 10 Fällen lagen Angaben zum Breslow-Index vor. Die Eindringtiefe in mm betrug durchschnittlich 9,0 mm, der Median 6,3 mm.

Bei 18 Fällen wurde die histologische Schichtenausdehnung des Melanoms erwähnt. In 22,2 % infiltrierte das Melanom die Subkutis. Hier handelte es sich in drei Fällen um ein Melanom bei einem LCMN, in einem Fall um einen GCMN. In der Mehrzahl der Fälle (77,8 %) befand sich das Melanom in der tieferen Dermis (SCMN n=1, MCMN n=3, LCMN n=1, GCMN n=5, mMCMN n=1, unbekannte Größe n=1). Angaben zur Hautoberfläche fanden sich in 30 Fällen, davon bestand in 22 Fällen (73,3 %) eine Ulzeration.

3.2.3.4 Besonderheiten der histologischen Differenzierung

In 14 Fällen wurden besondere Differenzierungen bzw. histologische Differenzialdiagnosen diskutiert. Am häufigsten zeigten diese Tumoren Anteile eines Neuroblastoms (n=3) und eines Neurofibroms (n=2), in einem weiteren Fall Anteile von beiden genannten benignen Tumoren. Des Weiteren wurden Differenzierungen im Sinne eines Rhabdomyosarkoms, Adenokarzinoms, Hämangioendothelioms, Melanoblastoms, Nevocytoblastoms, Schwannoms, Spindelzelltumors und eines malignen blauen Nävus berichtet.

3.3 Melanome des Zentralnervensystems (ZNS)

Insgesamt 37,1% der 178 Fälle von CMN-assoziiertem malignen Melanom im Kindesalter entstanden im ZNS. Der folgende Abschnitt bezieht sich auf diese 66 Fälle. Wie beim kutanen malignen Melanom werden auch hier die allgemeinen Daten, die Daten der assoziierten CMN sowie die Daten zum Melanom ausgewertet.

3.3.1 Allgemeine Daten

Bei zwei Kindern wurde kein Tod berichtet, allerdings fand sich bei beiden eine Absiedelung von malignen Zellen über den ventrikuloperitonealen Shunt mit Peritonealkarzinomatose, so dass von sicherer Malignität auszugehen ist.

3.3.1.1 Geschlecht

In 59 Fällen lagen Angaben zum Geschlecht des Kindes vor (Tab. 3.9). Das Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich betrug 1:0,6. Der Anteil von Jungen lag also bei Fallberichten von ZNS-Melanomen deutlich höher als bei kutanen Melanomen.

Geschlecht	Anzahl der Fälle
männlich	37
weiblich	22

Tabelle 3.9: Geschlechtsverteilung (CMN-assoziierte ZNS-Melanome, n=59)

3.3.1.2 Alter bei Diagnose

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung betrug 5,4 Jahre (Median 3,0 Jahre). Wie beim kutanen Melanom überwogen klar die präpubertären Kinder (0-10 Jahre, n=51) im

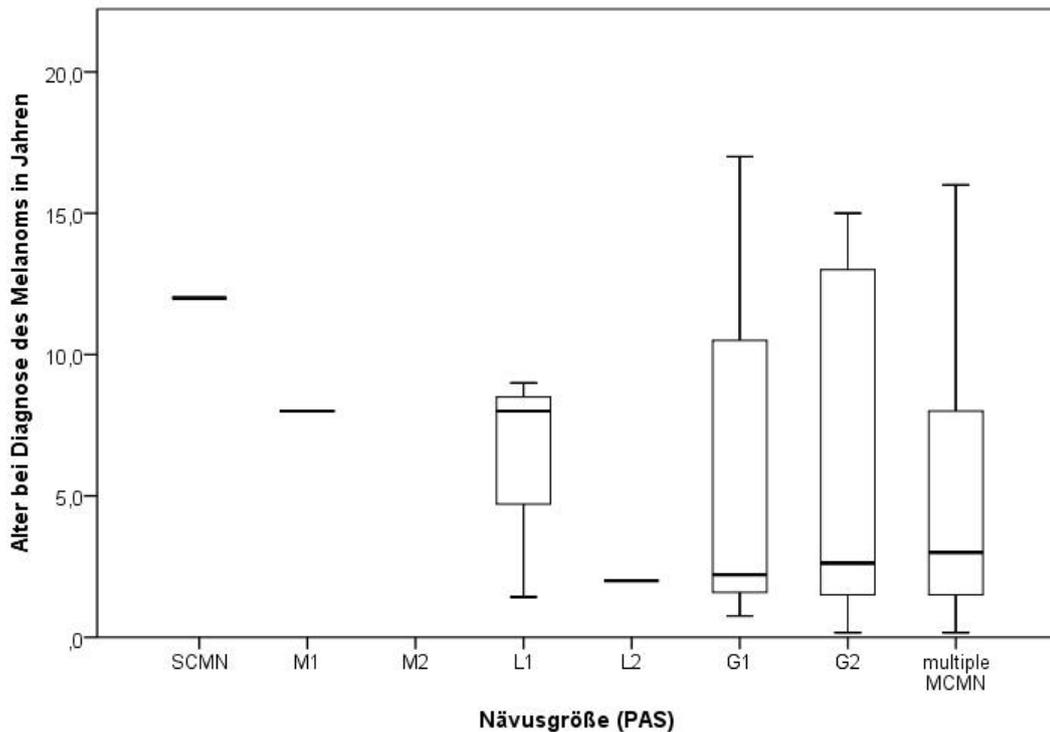


Abbildung 3.7: Verteilung der CMN-Größenkategorien nach Diagnosealter in Jahren (CMN-assoziierte ZNS-Melanome, n=63)

Gegensatz zu pubertären und postpubertären Jugendlichen (11-18 Jahre, n=12). Bei drei Kindern war das genaue Alter unbekannt.

Abb. 3.7 zeigt die Verteilung des Diagnosealters nach Nävusgrößen. Wie bei den kutanen Melanomen fand sich auch hier bei Kindern mit größeren Nävi und multiplen MCMN ein niedriges Diagnosealter.

3.3.1.3 Überlebenszeit

In 56 von 64 letalen Fällen mit ZNS-Melanom waren Informationen zur Überlebenszeit vorhanden. Diese betrug insgesamt durchschnittlich 8,5 Monate (Median 3,0 Monate). Abb. 3.8 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit der Kinder mit ZNS-Melanom nach Alterskategorien (0-10 Jahre, n=45; 11-18 Jahre, n=11). Im Durchschnitt überlebten die jüngeren Kinder 13,2 Monate (Median 3,5 Monate), die älteren starben nach durchschnittlich 6,0 Monaten (Median 3,0 Monate). Nur ein Kind (Alterskategorie 0-10 Jahre) überlebte länger als 24 Monate, nämlich 174 Monate. Die zwei Kinder, bei denen der Tod nicht explizit erwähnt wurde, hatten am Ende des Beobachtungszeitraums 6 bzw. 24 Monate überlebt.

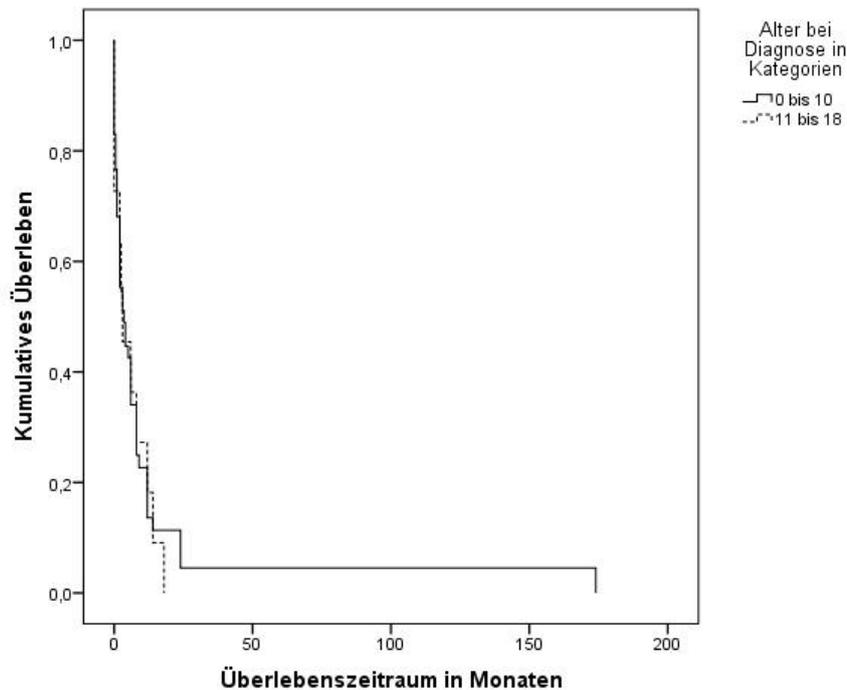


Abbildung 3.8: Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenszeit in Monaten (CMN-assoziierte ZNS-Melanome, n=56)

3.3.1.4 Hauttyp

In 27 Fällen lagen Angaben zum Hauttyp der betroffenen Kinder vor. Genau wie beim kutanen Melanom war der kaukasische Hauttyp am stärksten repräsentiert (n=24, 88,9%). Zwei Kinder (7,4%) waren indischer Herkunft und ein Kind zeigte einen dunkelhäutigen Hauttyp (3,7%).

3.3.2 Nävusklassifikation

Auch die Nävi der Kinder mit ZNS-Melanom wurden in Bezug auf Lokalisation, Größe, Farbheterogenität, Nodularität, Runzeligkeit, Behaarung sowie Anzahl der Satellitenmale gemäß der gebräuchlichen CMN-Klassifikation eingeteilt.

3.3.2.1 Lokalisation des Nävus

In 58 Fällen war die Lokalisation des Nävus erwähnt. In 98,3% der Fälle war der Rumpf mitbetroffen (Abb. 3.9).

Eine Mitbeteiligung axialer Lokalisationen (Nacken, Rücken, Glutealregion) des prädominanten Nävus zeigte sich in 93,8% der Fälle (n=30). In nur 6,3% (n=2) der Fälle fand sich aus-

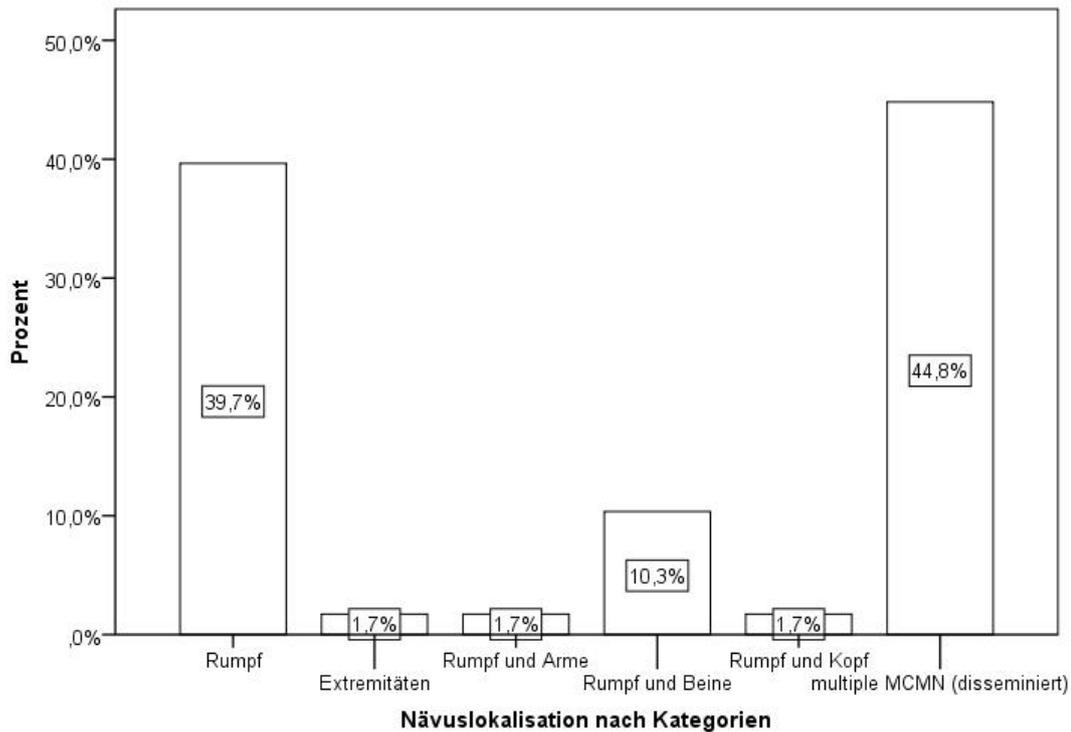


Abbildung 3.9: Lokalisation der Nävi (CMN-assoziierte ZNS-Melanome, n=58)

drücklich keine Mitbeteiligung dieser Lokalisation. Multiple MCMN wurden aus dieser Wertung herausgelassen, da hier per definitionem kein vorherrschender Nävus vorliegt.

3.3.2.2 Größe (projected adult size)

In 56 Fällen lagen Informationen zur Nävusgröße vor. Im Gegensatz zu den CMN, bei denen sich ein kutanes Melanom entwickelte, fanden sich kaum Nävi <20 cm Durchmesser (2 Fälle, 3,6%). Multiple MCMN stellten mit über der Hälfte der Fälle die größte Gruppe dar (53,6%). Abb. 3.10 zeigt außerdem, dass bei allen Nävi (außer dem einen Fall von SCMN) die Diagnose ZNS-Melanom häufiger bei Kindern ≤ 10 Jahren gestellt wurde.

3.3.2.3 Satelliten

In 56 Fällen war die Anzahl der Satellitennävi einschätzbar. Ganz überwiegend entwickelten sich ZNS-Melanome bei multiplen CMN, also CMN mit Satellitennävi oder multiplen MCMN (Abb. 3.11). Nur in einem Fall (1,8%) handelte es sich um einen solitären CMN (Größenkategorie G1, am Rumpf lokalisiert).

3 Ergebnisse

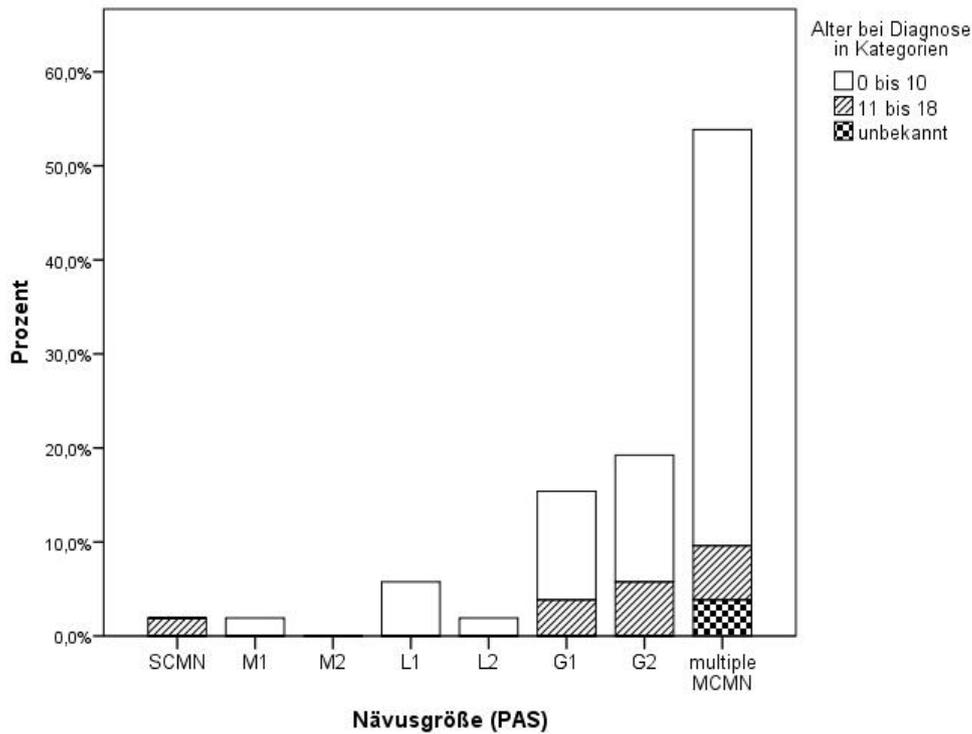


Abbildung 3.10: Größe der kongenitalen Nävi in PAS, Unterteilung nach Altersgruppen (ZNS-Melanome, n=56)

3.3.2.4 Farbheterogenität

In 24 Fällen lagen Angaben zur Farbheterogenität der CMN vor. Die Mehrzahl der Fälle wiesen eine moderate bis ausgeprägte Farbheterogenität auf (Tab. 3.10).

Farbheterogenität	C0 (keine)	C1 (moderat)	C2 (ausgeprägt)
Fallzahl	2	16	6
Anteil in %	8,3	66,7	25,0

Tabelle 3.10: Die Heterogenität der Farbe des CMN (ZNS-Melanome, n=24)

3.3.2.5 Nodularität

Tab. 3.11 bezieht sich auf die 15 Fälle, in denen Angaben zu Knoten innerhalb der Nävi vorlagen. Zehn der Nävi hatten keine Knoten. Beide Nävi mit der Kategorie N1 wiesen dermale Knoten auf, bei den drei Nävi mit N2 fand sich ein Fall mit dermalen Knoten, ein Fall mit subkutanen Knoten und ein Fall mit sowohl dermalen als auch subkutanen Knoten.

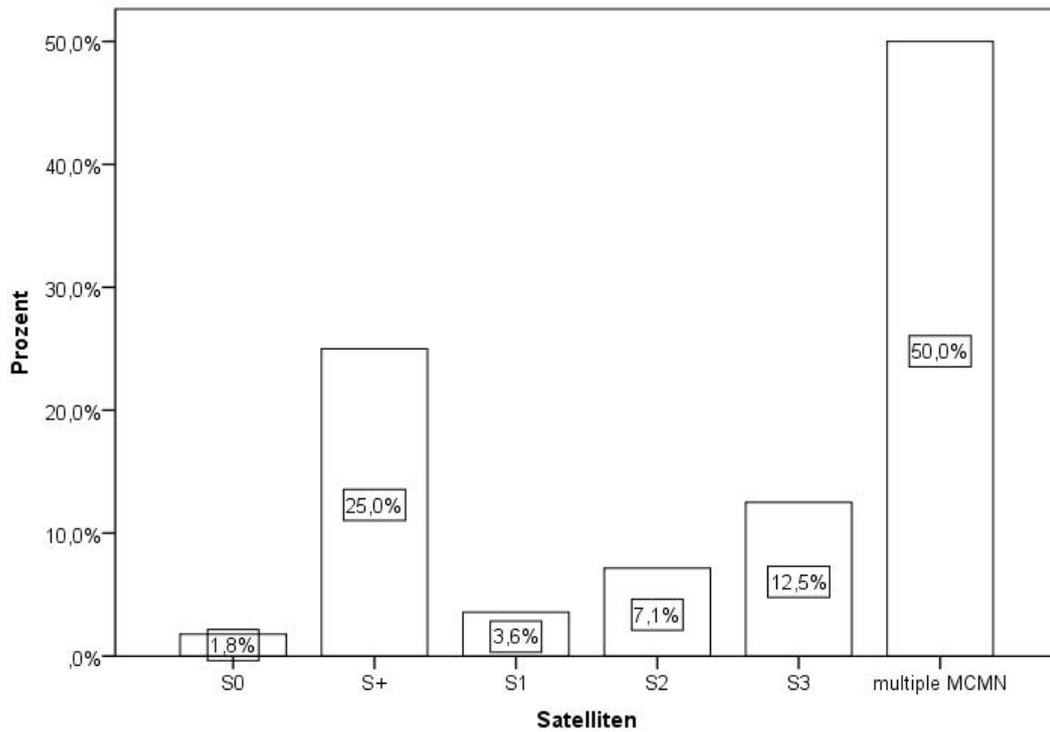


Abbildung 3.11: Vorhandensein und Anzahl von Satellitennävi (ZNS-Melanome, n=56)

Nodularität	N0 (keine)	N1 (vereinzelte)	N2 (multiple Knoten)
Fallzahl	10	2	3
Anteil in %	66,7	13,3	20,0

Tabelle 3.11: Nodularität der Nävi (ZNS-Melanome, n=15)

3.3.2.6 Runzeligkeit

In 22 Fällen lagen Angaben zur Oberflächenstruktur der Nävi vor (Tab. 3.12). In der Mehrzahl war die Runzeligkeit moderat ausgeprägt.

3.3.2.7 Behaarung

In 35 Fällen war das Ausmaß der Hypertrichose der Nävi einschätzbar (Tab. 3.13). Bei den Kindern mit ZNS-Melanomen fand sich kein Fall ohne Hypertrichose. Die Mehrzahl der Fälle wies eine moderate Terminalbehaarung auf (H1).

Runzeligkeit	R0 (keine)	R1 (moderat)	R2 (ausgeprägt)
Fallzahl	5	16	1
Anteil in %	22,7	72,7	4,6

Tabelle 3.12: Runzeligkeit der Nävi (ZNS-Melanome, n=22)

Hypertrichose	H0 (fehlend)	H+ (vorhanden, Ausmaß unbekannt)	H1 (moderat)	H2 (ausgeprägt)
Fallzahl	0	9	21	5
Anteil in %	0	25,7	60,0	14,3

Tabelle 3.13: Hypertrichose der Nävi (ZNS-Melanome, n=35)

3.3.3 Zusammenhang mit neurokutaner Melanozytose und weitere Besonderheiten

Im folgenden Abschnitt werden die Informationen zu den ZNS-Melanomen ausgewertet. Die Gliederung unterscheidet sich vom obigen Abschnitt zum kutanen Melanom, da es für ZNS-Melanome bislang keine gebräuchliche TNM-Klassifikation gibt (AWMF, 2013).

3.3.3.1 Neurokutane Melanozytose

Das Vorhandensein von zentralnervösen Pigmentzellverbänden (meist leptomeningeal) im Sinne einer neurokutanen Melanozytose (s. 1.2) war, wie in Tab. 3.14 beschrieben, bei nur zehn der 66 Kinder mit ZNS-Melanom bereits vor der Diagnosestellung bekannt. Dementsprechend war das ZNS-Melanom in den meisten Fällen die erste Manifestation einer zentralnervösen Erkrankung. Bei 14 Kindern (zumeist ältere Fallberichte) wurde die Diagnose eines Melanoms erst bei Autopsie gestellt.

In zwei Fällen war die Unterscheidung zwischen einem primären ZNS-Melanom und einem in das ZNS metastasierten kutanen Melanom nicht möglich (Hjelt und Vilska, 1966; Humes et al., 1984).

3.3.3.2 Dignität des ZNS-Tumors

In 14 Fällen, also 21,2%, diskutierten die Autoren, z. B. aufgrund von nicht eindeutigen zytomorphologischen Befunden, ob überhaupt eine maligne Erkrankung vorlag. Wegen des

3 Ergebnisse

	NCM vorher bekannt	Diagnosestellung der NCM bei Manifestation des ZNS-Melanoms	bei Autopsie
Fallzahl	10	42	14
Anteil in %	15,2	63,6	21,2

Tabelle 3.14: Zeitpunkt der Diagnosestellung (CMN-assoziierte ZNS-Melanome, n=66)

letalen Verlaufs und Malignitätskriterien wie invasivem Wachstum und/oder Metastasierung wurde jedoch in diesen Fällen die Diagnose eines ZNS-Melanoms als die wahrscheinlichste angenommen.

3.3.3.3 Absiedelung über Shunt

Bei sechs Kindern fand sich eine Streuung des Melanoms über den ventrikuloperitonealen Shunt mit folgender Peritonealkarzinomatose. Damit entwickelten 19,4% der 31 Kinder mit einem Shunt auf diesem Weg Fernmetastasen.

3.3.3.4 Dandy-Walker-Komplex

Von den 66 Kindern mit ZNS-Melanom bei neurokutaner Melanozytose lag bei 13 (19,7%) zusätzlich ein Dandy-Walker-Komplex vor (Vermisagenesie oder -hypoplasie und zystische Erweiterung des vierten Ventrikels).

4 Diskussion

4.1 Kontext der Arbeit

Melanome des Kindesalters sind selten und verhalten sich oft anders als Melanome des Erwachsenenalters. Die klinische Erfahrung und ein erster Eindruck bei der Sichtung der Fachliteratur besagen, dass es sich vermutlich eher um eine heterogene Erkrankungsgruppe als um eine einheitliche Entität handelt. Es ist jedoch mangels größerer Patientenzahlen schwierig, Subtypen kindlicher Melanome nosologisch mit hinreichender Sicherheit abzugrenzen. Auf der anderen Seite werden Fälle von kindlichem Melanom aufgrund ihrer Besonderheit recht häufig als Kasuistiken oder kleinere Fallserien veröffentlicht. Bislang wurden diese Fallberichte jedoch nicht systematisch ausgewertet. Die Idee dieser Dissertation war es, die Untergruppe der kindlichen Melanome, die assoziiert mit einem kongenitalen Nävus auftreten, anhand klinischer und histologischer Details der publizierten Patientenfälle genauer zu charakterisieren. Diese Arbeit stellt mit 178 Fällen die bisher umfangreichste veröffentlichte Fallübersicht zu kindlichem Melanom bei CMN dar.

Um die Daten richtig interpretieren zu können, wurde eine Unterteilung in kutane und ZNS-Melanome vorgenommen und diese beiden Gruppen anhand verschiedener Variablen (Alter, Geschlecht, Nävusgröße etc.) getrennt analysiert. Im weiteren Verlauf konnten die erhaltenen Ergebnisse innerhalb der Arbeitsgruppe mit denen für die CMN-unabhängigen Melanome verglichen werden. Die Resultate wurden 2014 in der Fachzeitschrift *Pediatric Dermatology* zur Publikation angenommen (Neuhold et al., 2014).

4.2 Methodik

4.2.1 Vorplanung und Literaturrecherche

Als Ausgangspunkt der Literatursuche wurde die englischsprachige Datenbank Medline gewählt, da hier die Titel und Abstracts der meisten internationalen wissenschaftlichen Fachzeitschriften von 1966 an, für zahlreiche Zeitschriften auch bereits von älteren Ausgaben,

gespeichert und über Suchbegriffe abrufbar sind. Die Auswahl der Suchbegriffe war auf eine hohe Sensitivität ausgerichtet, es sollten keine potenziell relevanten Fallberichte der Suche entgehen. Insbesondere war sicherzustellen, dass auch Synonyme für die Begriffe „Melanom“, „kongenitaler Nävus“ und „Kindesalter“ erfasst werden. Dadurch war wiederum die Spezifität der Suche niedrig und eine große Zahl von Titeln und Abstracts musste durchgelesen werden, um nach relevanten Artikeln zu selektieren. Zusätzlich wurde durch die Sekundär- und Tertiärsuche auch nach Artikeln gefahndet, die eventuell doch den initialen Suchläufen entgangen waren, insbesondere ältere und nicht englischsprachige Artikel. Schließlich erlaubte das arbeitsteilige Vorgehen innerhalb der Arbeitsgruppe eine interne Qualitätskontrolle und förderte noch einige relevante Fallberichte zutage, die trotz unsichtiger Suche durch die Maschinen gegangen waren. Trotzdem muss davon ausgegangen werden, dass etliche Fallberichte existieren, die von unserer Suchmethode nicht erfasst wurden, so insbesondere aus Kongressberichten und Zeitschriften, die nicht bei PubMed gelistet sind.

Bei der Auswahl der zu analysierenden Berichte wurden, erneut im Sinne einer hohen Sensitivität, lediglich wenige obligate Einschlusskriterien gewählt (Diagnose eines Melanoms, Vorliegen eines CMN, Alter bei Diagnose maximal 18 Jahre). Hieraus resultierte eine deutliche Heterogenität im Informationsgehalt der eingeschlossenen Studien. Andererseits konnte so eine möglichst breite Übersicht über das kindliche Melanom in der Literatur sichergestellt werden.

Aus der Analyse wurden die Fälle ausgeschlossen, bei denen weder der Tod an der Erkrankung noch zumindest eine Fernmetastasierung oder makroskopische Lymphknotenmetastasierung erwähnt wurden. Hierdurch sollten Tumoren aus der Analyse herausgehalten werden, die möglicherweise keine echten Melanome darstellten (Melanomsimulatoren, s. 1.3.5). Bei LCMN und GCMN können z. B. benigne proliferative Knoten auftreten (Leech et al., 2004). Es kann sogar schwierig sein, Lymphknotenmetastasen eines malignen Melanoms von benignen Nävuszellansammlungen in Lymphknoten zu unterscheiden (Dalton et al., 2010).

Ein wichtiges Problem bei Literaturarbeiten im Allgemeinen ist der so genannte "publication bias". Exotische Fälle mit besonderen Merkmalen werden tendenziell eher publiziert als solche, die im klinischen Alltag keine Besonderheit darstellen. Dies gilt insbesondere für Einzelfallberichte und kleinere Fallserien.

4.2.2 Gruppierung der Fallberichte und Datenerfassung

Die bei der Literatursuche identifizierten Fälle wurden primär eingeteilt in „CMN-assoziiert“ und „nicht CMN-assoziiert“. Letztere Gruppe von Fallberichten wurde in einer eigenständigen Arbeit von Frau Johanna Friesenhahn ausgewertet (Friesenhahn, eingereicht als medizinische Dissertation, Lübeck 2014).

Die im Rahmen dieser Arbeit gesammelten Fallberichte von CMN-assoziierten Melanomen wurden dann vor der Auswertung in kutane und extrakutane Melanome eingeteilt. Alle sicher extrakutanen Melanome (n=66) waren Melanome des ZNS. Es fanden sich zwei Fälle von Melanomen im Retroperitonealraum (Reed et al., 1965; Roth et al., 1993). Diese wurden innerhalb der Gruppe der kutanen Melanome ausgewertet, da eine Metastasierung von einem primär kutanen Melanom bzw. ein Wachstum per continuitatem nicht ausgeschlossen werden konnte.

Eine Unsicherheit hinsichtlich der Dignität ergab sich in einigen Fällen von ZNS-Melanom gegenüber der Differenzialdiagnose einer benignen neurokutanen Melanozytose. Auch eine „benigne“ NCM kann mit einer Proliferation einhergehen und durch Hirndruck zu schwersten neurologischen Symptomen und zum Tode führen. Selbst zytopathologisch sind Pigmentzellproliferationen des ZNS z. T. nicht eindeutig einschätzbar. Das Malignitätskriterium „Tod“ ist also bei Melanomen des ZNS unsicher. Bei einem Teil der Fälle (21,2 %) mit ZNS-Melanom wurde von den Autoren differenzialdiagnostisch eine zwar progredient verlaufende, aber nicht-maligne neurokutane Melanozytose diskutiert (z. B. Tveten, 1965). Die entsprechenden Fälle wurden im Rahmen dieser Arbeit als ZNS-Melanome ausgewertet, wenn diese Diagnose von den Autoren präferiert wurde. In diesen Fällen waren jeweils weitere Malignitätskriterien wie invasives Wachstum oder Metastasierung vorhanden.

Jede Fallbeschreibung wurde systematisch in die Datentabellen eingepflegt. Die Auswertungskategorien (Alter, Geschlecht usw.) werden in den Datentabellen durch separate Spalten repräsentiert (s. Tab. A.1; Tab. A.2). Bei der Übertragung war die unterschiedliche Genauigkeit und der stark variierende Informationsgehalt der Fallbeschreibungen (z. B. ausführliche molekulare Diagnostik vs. komplettes Fehlen histopathologischer Befunde) zu berücksichtigen. Ferner waren durch die v. a. bei älteren Studien antiquierte Terminologie in einzelnen Fällen Anpassungen der Nomenklatur erforderlich (z. B. die Bezeichnung „Melanoblastom“ bei Hendrix, 1954).

4.2.3 Auswertung

Aufgrund des Studiendesigns, insbesondere der starken Selektion der Einzelfälle ("publication bias"), war von Beginn an klar, dass keine epidemiologischen Aussagen generierbar waren. Daher erfolgte eine rein deskriptive Auswertung der Daten unter Verzicht auf statistische Tests. Wechselbeziehungen zwischen verschiedenen Merkmalen wurden im Rahmen der Auswertung registriert (z. B. die Anzahl der publizierten Melanomfälle bei den jeweiligen CMN-Größenkategorien), sollten jedoch nicht vorschnell als Kausalzusammenhänge interpretiert werden. Die strukturierte, detaillierte Darstellung der Gesamtheit der Fallberichte kann jedoch auf klinisch relevante Merkmale aufmerksam machen und damit Anregungen für weiterführende Untersuchungen bieten.

4.3 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

4.3.1 Kutanes Melanom

4.3.1.1 Alter

Das mittlere Erkrankungsalter der Kinder mit CMN-assoziiertem kutanen Melanom betrug 5,7 Jahre (Median 3,0 Jahre). Bei Betrachtung der Größenklassen (SCMN, MCMN, LCMN, GCMN) zeigte sich, dass das Diagnosealter bei den größten Nävi (G2) am geringsten war (durchschnittlich 2,0 Jahre, Median 0,9 Jahre). Bei SCMN lag das mediane Alter bei Diagnose dagegen bei 11,0 Jahren (durchschnittlich 11,3 Jahre). Eine inverse Korrelation zwischen CMN-Größe und Entartungsalter wird durch die Befunde anderer Autoren untermauert (Krengel et al., 2006).

In der Literatur besteht die Auffassung, dass kleine oder mittelgroße CMN praktisch nie vor der Pubertät entarten (Illig et al., 1985). In dieser Arbeit konnten 19 Fälle von Melanom in SCMN und elf Fälle in MCMN identifiziert werden. Die Verteilung auf die beiden Altersgruppen 0-10 Jahre und 11-18 Jahre war für diese Fälle relativ ausgeglichen. Es fanden sich 15 Fälle (acht SCMN, sieben MCMN), bei denen das Melanom vor der Pubertät entstand. Hierbei handelte es sich in neun Fällen um Melanome des Kopfes (60%), in drei Fällen war der Rumpf betroffen und in zwei die Extremitäten. In einem Fall war die Lokalisation unbekannt. Das Alter dieser 15 Kinder betrug durchschnittlich 5,6 Jahre (Median 5,0 Jahre). Eine Entartung von kleinen und mittelgroßen CMN ist demnach nicht auf das (post)pubertäre Alter beschränkt. Die geringe Zahl von Fallberichten erstaunt, da insbesondere SCMN außerordentlich häufig sind (ca. 1% der Neugeborenen). Allerdings muss bedacht werden, dass

Fälle von jüngeren Kindern und größeren CMN vermutlich aufgrund ihrer Besonderheit eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, veröffentlicht zu werden.

Insgesamt lassen unsere Ergebnisse aus methodischen Gründen keine Aussage zum Risiko und Zeitpunkt der Entartung kongenitaler Nävi zu. Sie unterstützen jedoch die Beobachtung, dass sich Melanome auf größeren CMN (LCMN, GCMN) vorwiegend im früheren Kindesalter entwickeln. Auf kleinen und mittelgroßen CMN kommen Melanome vor der Pubertät vor, auch wenn das Entartungsrisiko einer Einzelläsion mit dem Lebensalter steigen mag und im frühen Kindesalter deutlich geringer ist als bei größeren Nävi.

Aufschlussreich ist der Vergleich mit kindlichen Melanomen, die nicht mit einem CMN assoziiert waren (Neuhold et al., 2014). Bei diesen lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 12,5 Jahren (Median 13,0 Jahre). Damit war es wesentlich höher als bei den Kindern mit größeren CMN (LCMN, GCMN), lag aber nah an den Kindern mit SCMN. Obwohl für pädiatrische Melanome bislang nur wenige Daten zum Mutationsstatus vorliegen (Daniotti et al., 2009), lässt sich annehmen, dass die Gruppe der NRAS-mutierten (also zumeist größeren) CMN ein höheres Risiko für eine frühe Entartung aufweist.

4.3.1.2 Überlebenszeit

In der Gruppe der 0-10jährigen zeigte sich mit durchschnittlich 15,7 Monaten (Median 9,0 Monate) eine kürzere mittlere Überlebenszeit als bei den 11-18jährigen mit 48,9 Monaten (Median 24,0 Monate). Dies spricht für einen tendenziell rascheren Verlauf der Erkrankung bei jüngeren Kindern. Vermutlich spielt hierbei eine Rolle, dass in dieser Altersgruppe vorwiegend größere CMN entarten, bei denen häufig knotige Melanome in tieferen Hautschichten entstehen. In unserem Kollektiv entstand die Mehrzahl der tief dermal bzw. subkutan lokalisierten Melanome auf LCMN bzw. GCMN bei jüngeren Kindern.

Der innerhalb unserer Arbeitsgruppe mögliche Vergleich mit Melanomen ohne kongenitalen Nävus zeigte für die Überlebenszeiten folgenden Unterschied: Bei den CMN-unabhängigen Melanomen fand sich keine nennenswerte Differenz zwischen der jüngeren und der älteren Gruppe, obwohl die jüngere Gruppe sogar eine deutlich höhere Tumordicke aufwies (Neuhold et al., 2014). Die dagegen deutlich kürzere Überlebenszeit der jüngeren Gruppe bei den CMN-assoziierten Melanomen spricht für eine inhärent höhere Aggressivität der mit größeren CMN assoziierten Melanome, die vermutlich auf der zugrundeliegenden NRAS-Mutation beruht (Kinsler et al., 2013; Charbel et al., 2014). Eine entscheidende Rolle kommt bei der Tumorpromotion vermutlich dem Transkriptionsfaktor SOX-10 zu (Shakhova et al., 2012).

4.3.1.3 Geschlecht

Genau wie bei kindlichen Melanomen ohne CMN waren Mädchen etwas häufiger betroffen als Jungen (m:w 0,8:1; Neuhold et al., 2014). Für die Gruppe der größeren CMN (LCMN, GCMN) fand sich ein fast ausgeglichenes Verhältnis von 1:1 (21 männlich, 20 weiblich; in drei Fällen war das Geschlecht unbekannt). In einer Auswertung des nationalen Krebsregisters der USA fanden Lange et al., 2007, für Melanome des Kindesalters (0-19 Jahre; unabhängig vom Vorliegen eines CMN) eine leichte Gynäkotropie (55,5 %); das Geschlechtsverhältnis drehte sich jedoch in der Gruppe der 0-9-jährigen um. Bett, 2005, berichtet ein Überwiegen des männlichen Geschlechts für CMN-assoziierte Melanome: Von neun Kindern mit kutanem malignen Melanom in Assoziation mit einem LCMN oder GCMN waren sechs männlich. Dem steht entgegen, dass für größere CMN insgesamt (d. h. unabhängig von einer eventuellen späteren Entartung) wiederholt ein leichtes Überwiegen des weiblichen Geschlechts berichtet wurde (z. B. Bittencourt et al., 2000; Bett, 2005; Kinsler et al., 2009 a). Als Verzerrungsfaktor werden häufigere Arztkonsultationen bei Mädchen wegen der ästhetischen Beeinträchtigung diskutiert.

4.3.1.4 Ethnie

9,5 % der Kinder mit kutanem malignen Melanom wiesen einen dunklen Hauttyp auf. Hier spiegelt sich wider, dass der Großteil der Publikationen aus Ländern mit überwiegend hellhäutiger Bevölkerung stammt. Allerdings liegt der Anteil von 9,5 %, z. B. im Vergleich mit dem Anteil der afroamerikanischen Bevölkerung an Melanomen insgesamt (ca. 0,4 %; Cress und Holly, 1997), trotz dieses Verzerrungsfaktor relativ hoch. Größere kongenitale Nävi finden sich vermutlich in ähnlicher Häufigkeit bei kaukasischen und nicht-kaukasischen Neugeborenen (Shpall et al., 1994).

4.3.1.5 Lokalisation

Es wurde gemutmaßt, dass bestimmte Lokalisationen der CMN eine Auswirkung auf das individuelle Melanomrisiko haben könnten. Bett, 2005, berichtete, dass alle 15 Patienten mit GCMN und Melanom einen Nävus mit Beteiligung der hinteren Achse (Kopf, Rücken, Gesäß) zeigten. Auch DeDavid et al., 1997, machten eine ähnliche Beobachtung. Allerdings wurden hier unter dem Begriff „axial“ alle Nävi mit Rumpfbeteiligung einbezogen, also auch solche, die sich ausschließlich auf dem Bauch befanden.

In der vorliegenden Untersuchung konnte ein Zusammenhang zwischen axialer Lokalisation

und dem Auftreten eines malignen Melanoms nicht bestätigt werden. 45,5 % der Patienten mit kutanem malignen Melanom hatten einen CMN, der explizit keine Beteiligung der hinteren Achse aufwies. Dies deckt sich mit den Daten von Kinsler et al., 2009 a, die weder eine Assoziation von malignem Melanom mit einer Beteiligung der hinteren Achse noch mit einer bestimmten Lokalisation des Nävus überhaupt feststellen konnten. Melanome wurden insgesamt am häufigsten bei CMN mit Rumpfbeteiligung berichtet und deutlich seltener bei CMN an Kopf (22,5 %) bzw. Extremitäten (13,7 %). Es wäre jedoch verfehlt, hieraus ein geringeres Entartungsrisiko für letztere Lokalisationen abzuleiten, da CMN hier insgesamt auch seltener vorkommen als am Rumpf (Kinsler et al., 2008).

4.3.1.6 Nävusgröße, Satellitenzahl und morphologische Kennzeichen

53,6 % der Nävi der Melanompatienten befanden sich in der Kategorie L1 oder größer, allein 40,2 % in der Kategorie G1 (40-60 cm PAS) oder G2 (>60 cm PAS). Nach einer systematischen Literaturanalyse von Krenzel et al., 2006, lagen in 73 % der CMN-assoziierten Melanome (30 von 41) CMN >40 cm Durchmesser des Rumpfes, also Nävi der Größe G1 oder G2 vor. Kinsler et al., 2009 a, beobachteten in einer prospektiven Studie 349 Kinder mit CMN über einen Zeitraum von durchschnittlich 9,2 Jahren. Es fanden sich in dieser Studie 5 maligne Melanome, die alle in CMN >60 cm Durchmesser (n=4) bzw. mMCMN (n=1) entstanden. Zwei dieser Melanome waren kutanen Ursprungs, zwei waren ZNS-Melanome und ein weiteres hatte einen unbekanntem Primärtumor. Insgesamt entwickelten in der Kinsler-Studie damit 14 % der CMN >60 cm PAS ein Melanom. Zusammenfassend scheinen LCMN und GCMN ein höheres Entartungsrisiko aufzuweisen als kleinere CMN. Es ist naheliegend, hier einen Zusammenhang mit der bei größeren CMN zugrundeliegenden Mutation im NRAS-Gen zu vermuten (s. 4.3.1.1).

In dem von uns ausgewerteten Kollektiv wurden maligne Melanome häufiger in CMN mit mittel- bis höhergradiger Behaarung, Nodularität, Rauigkeit und Heterogenität der Farbe beschrieben. Allerdings finden sich entsprechende morphologische Charakteristika eher bei LCMN und GCMN. Ob einzelne morphologische Besonderheiten bei der Vorhersage des Entartungsrisikos hilfreich sind, werden zukünftige prospektive Untersuchungen, z. B. im Rahmen von CMN-Registern, zeigen.

Des Weiteren fanden sich in den Fallberichten deutlich mehr Melanome bei CMN mit Satellitennävi (63,3 %) oder multiplen MCMN (13,3 %) als bei Nävi ohne Satelliten (23,3 %). Von den insgesamt 14 Fällen ohne Satellitennävi hatten neun eine Größe von 10 cm und kleiner,

in einem Fall war die Größe des Nävus unbekannt. Die Entstehung eines Melanoms in einem LCMN/GCMN ohne Satellitennävi stellt somit eine äußerst seltene Konstellation dar. Kinsler et al., 2009 a, fanden kein einziges malignes Melanom bei Kindern ohne Satellitennävi. Auch DeDavid et al., 1997, konnten bei 36 Patienten mit LCMN und kutanem Melanom ihrer Studie keinen einzigen solchen Fall identifizieren. Sowohl die Größe des CMN wie auch das Vorhandensein multipler Satellitennävi (bzw. multiple MCMN) scheinen vom Eintreten einer NRAS-Mutation zu einem frühen Zeitpunkt der Neuralleistenentwicklung abzuhängen (Kinsler et al., 2013). Allerdings existieren durchaus auch Fälle von Riesennävi ohne bzw. mit nur wenigen Satellitennävi, so dass die Satellitenzahl kein reines Epiphänomen der Nävusgröße darstellt.

Auch wenn unsere Daten - wiederum aus methodischen Gründen - keine epidemiologischen Schlussfolgerungen zulassen, unterstützen sie die Annahme, dass drei Parameter eine prädiktive Bedeutung für die Entstehung eines kindlichen Melanoms in einem CMN haben:

- Größe des CMN
- Eigenschaften des CMN wie Behaarung, Rauigkeit, Nodularität und Heterogenität der Farbe
- Anzahl der Satelliten

4.3.2 ZNS-Melanom

Das ZNS-Melanom, eine im Kindesalter außerordentlich seltene Erkrankung, fand sich wesentlich häufiger in Assoziation mit einem CMN als bei Patienten ohne CMN (Neuhold et al., 2014). Schon diese Tatsache zeigt, dass das Vorliegen einer neurokutanen Melanozytose einen entscheidenden Risikofaktor für die Entstehung eines kindlichen ZNS-Melanoms darstellt. Es existieren keine verlässlichen epidemiologischen Daten zum Risiko eines Kindes mit neurokutaner Melanozytose, ein ZNS-Melanom zu entwickeln. Bekannt ist, dass ca. 2/3 der Kinder mit kernspintomografisch nachgewiesener NCM neurologische Symptome entwickeln (Bittencourt et al., 2000; Bett, 2006). Dabei kann es sich um leichte Entwicklungsstörungen, aber auch um progrediente und schließlich letale Verläufe handeln. Nicht immer handelt es sich bei letalen Verlaufsformen um ein ZNS-Melanom. Ramaswamy et al., 2012 fanden post mortem bei vier von sechs Patienten, die durch progressive NCM gestorben waren, ein leptomeningeeales Melanom. Die Differenzierung zwischen aggressiv verlaufender, „benigner“ NCM und einem Melanom des ZNS zeigte sich hier oft schwierig.

Zwischen NCM und damit assoziierten ZNS-Melanomen besteht pathogenetisch vermutlich eine enge Korrelation. Kinsler et al., 2013, fanden bei 12 von 15 Patienten mit GCMN bzw. multiplen MCMN Mutationen in Codon 61 des NRAS-Gens (p.Q61K, n=10, p.Q61R, n=2). Die Analyse von läsionalem ZNS-Gewebe, darunter ein primäres ZNS-Melanom, war in vier dieser Fälle möglich und zeigte jeweils die Mutation p.Q61K. Pedersen et al., 2013, berichteten zwei weitere Fälle von ZNS-Melanom (davon eines bei einem Kind mit GCMN). Bei beiden Tumoren wurden NRAS-Mutationen in Codon 61 nachgewiesen, p.Q61R bei dem Kind ohne CMN, p.Q61K bei dem Kind mit GCMN, und zwar sowohl im kutanen Nävus als auch im ZNS-Tumor. Diese Mutation scheint also ein wichtiger Grund für die Entwicklung von pigmentierten Läsionen sowohl der Haut als auch des ZNS und, z. B. durch Verlust der Heterozygotie, für eine konsekutive maligne Entartung zu sein.

4.3.2.1 Alter

Das durchschnittliche Alter der Kinder mit ZNS-Melanom war bei Diagnosestellung mit 5,4 Jahren (Median 3,0 Jahre) ähnlich niedrig wie bei Kindern mit größeren CMN und kutanem Melanom. DeDavid et al., 1997, identifizierten in einer Literaturanalyse insgesamt 21 Melanome des ZNS bei Patienten mit CMN >20 cm PAS (LCMN und GCMN), wobei das mittlere Diagnosealter bei 11,7 Jahren lag (Median 3,0 Jahre). 52% der Patienten waren hier bei Diagnosestellung jünger als 5 Jahre alt. Die Überlebenszeit der Kinder mit ZNS-Melanomen fiel in unserem Kollektiv mit durchschnittlich 8,5 Monaten sehr viel kürzer aus als die der Kinder mit kutanem Melanom (21,0 Monate).

4.3.2.2 Geschlecht

Eine interessante Entdeckung war das Vorherrschen des männlichen Geschlechts bei den in dieser Studie analysierten CMN-assoziierten ZNS-Melanomen (m:w 1:0,6). Dies steht im Gegensatz zu dem tendenziell häufigeren Auftreten von kutanen Melanomen bei Mädchen. Auch Kinsler et al., 2008, beschrieben ein signifikantes Überwiegen männlicher Patienten bei CMN mit neurologischen Komplikationen. Dagegen fand sich in der Literaturanalyse von DeDavid et al., 1997, ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis bei Patienten mit ZNS-Melanom (m:w = 1:0,9). Der innerhalb unserer Arbeitsgruppe mögliche Vergleich zeigte auch für ZNS-Melanome bei Kindern ohne assoziierten CMN eine deutliche männliche Prädominanz (1:0,4; Neuhold et al., 2014). Melanome des ZNS im Kindesalter scheinen nach unseren Ergebnissen somit unabhängig vom Vorliegen eines CMN deutlich häufiger bei Jungen vorzukommen.

Diese Verteilung muss in zukünftigen Studien, möglichst in Zusammenhang mit Mutationsanalysen, genauer untersucht werden.

4.3.2.3 Nävusgröße, Satellitenzahl und morphologische Kennzeichen

Als wichtigste Grundlage für die Entstehung CMN-assoziiierter ZNS-Melanome ist das Vorhandensein melanozytärer Präkursorzellen im ZNS (neurokutane Melanozytose) zu nennen. Das Risiko für NCM korreliert laut Marghoob et al., 2004, statistisch stärker mit der Anzahl der Satellitennävi als mit der Größe des CMN. Patienten mit ≥ 20 Satellitennävi hatten in dieser Untersuchung ein mehr als fünffach höheres Risiko für NCM als solche mit < 20 Satelliten. In den von uns analysierten Fallberichten zeigten sich bei insgesamt 98,2 % der Kinder mit ZNS-Melanomen Satelliten oder multiple MCMN. Nur bei 5,4 % der Kinder lagen < 20 Satelliten vor und nur ein Kind mit ZNS-Melanom hatte einen solitären CMN ohne Satellitennävi.

Die Zusammenschau von 66 Patientenfällen mit CMN-assoziiertem Melanom des ZNS bot die Möglichkeit, nach Gemeinsamkeiten dieser Patienten und damit nach möglichen Prädiktoren des Risikos für die Entwicklung eines ZNS-Melanoms zu suchen. Das wichtigste Ergebnis war der hohe Anteil von Patienten mit multiplen MCMN (53,6 %). Diese eher seltene CMN-Variante ist dafür bekannt, mit einem erhöhten Risiko für symptomatische NCM einherzugehen (Bett, 2006). Allerdings wurde bisher kein erhöhtes Risiko für ZNS-Melanome beschrieben.

Im Gegensatz zu den kutanen Melanomen fand sich in den analysierten Fallberichten bei den ZNS-Melanomen eine Häufung von axialen Lokalisationen des CMN. Insgesamt 93,8 % der Patienten mit CMN-assoziierten ZNS-Melanomen hatten einen Nävus, der zumindest teilweise über der Wirbelsäule bzw. dem Hirnschädel lag. Dieser Zusammenhang wird in der Literatur beschrieben (DeDavid et al., 1997), es wird jedoch kritisch diskutiert, ob es sich nicht um ein Epiphänomen der Nävusgröße bei LCMN und GCMN handelt, die eben häufig an diesen Lokalisationen zu finden sind (Hale et al., 2005; Bett, 2006).

Zusammenfassend lassen sich anhand der vorhandenen Daten (inklusive der Beobachtungen in dieser Arbeit) für Kinder mit CMN folgende prädiktive Faktoren für die Entwicklung eines ZNS-Melanoms formulieren:

- hohe Anzahl von Satellitennävi oder Vorliegen von multiplen MCMN

- CMN mit axialer Lokalisation (Nacken, Rücken, Glutealregion)
- Nachweis einer ZNS-Melanose bzw. Melanozytose (NCM), z. B. kernspintomografisch

Wiederum ist eine genauere Untersuchung dieser Zusammenhänge, z. B. anhand einer größeren Gruppe von CMN-Patienten in internationalen Registern, als Ziel zukünftiger Studien sinnvoll.

4.3.2.4 Dandy-Walker-Komplex

Die Assoziation von ZNS-Melanomen mit einem Dandy-Walker-Komplex wurde in 13 von 66 Fällen berichtet (19,7%). Die Komorbidität von Dandy-Walker-Komplex mit neurokutaner Melanozytose wurde von Schreml et al., 2008, bei 16 Fällen beschrieben. Cho et al., 2011, identifizierten in der Literatur bei 8-10% der Patienten mit NCM einen Dandy-Walker-Komplex. Es bleibt abzuwarten, ob das Vorliegen eines Dandy-Walker-Komplexes bei NCM einen (zusätzlichen) Risikofaktor für die Entstehung eines ZNS-Melanoms darstellt.

4.4 Schlussfolgerung

Im Rahmen unserer Analyse der Fallberichte von CMN-assoziiertem kutanen Melanom des Kindesalters lassen sich verschiedene Grundmuster erkennen. So stehen Nävusgröße und Alter bei Entartung in umgekehrtem Zusammenhang. Je größer der Nävus, umso früher tritt das Melanom auf; je kleiner der Nävus, umso später das Auftreten. Dies legt in Zusammenschau mit neueren molekularen Befunden die Annahme nah, dass Melanome bei SCM, also i. d. R. BRAF-mutierte CMN, pathogenetisch den Melanomen ohne CMN näher stehen, während MM bei größeren CMN (LCMN und GCMN), also i. d. R. NRAS-mutierte CMN, eine eigene Entität darstellen. Neben der inversen Korrelation von Nävusgröße und Entartungsalter zeigten sich folgende phänotypische Merkmale CMN-assoziiertter kutaner Melanome: Eine leichte Gynäkotropie, eine Häufung von CMN mit höhergradiger Behaarung, Rauigkeit, Knotigkeit und Farbheterogenität, sowie eine hohe Anzahl von Satellitennävi. Allerdings sind diese morphologischen Charakteristika häufiger bei großen CMN (LCMN und GCMN) zu finden, so dass es sich um ein Epiphänomen der Nävusgröße handeln könnte. Für die CMN-Lokalisation ließen sich keine Hinweise auf ein lokalisationsbedingt erhöhtes Entartungsrisiko finden.

Melanome des ZNS fanden sich deutlich häufiger bei Patienten mit CMN als bei Patienten ohne CMN (Neuhold et al., 2014). In beiden Gruppen wurde das ZNS-Melanom außerdem

meist in der frühen Kindheit beschrieben und trat gehäuft bei männlichen Kindern auf. Bei den CMN-assoziierten ZNS-Melanomen fiel eine Assoziation mit >20 Satellitennävi und dem eher seltenen multiplen MCMN-Nävustyp auf. Die CMN der Kinder mit ZNS-Melanom befanden sich meist über der Wirbelsäule und dem Hirnschädel (axiale Lokalisation). Wie den größeren CMN liegen auch einer NCM und einem ZNS-Melanom i. d. R. NRAS-Mutationen zugrunde (Kinsler et al., 2013). Es lässt sich also eine ähnliche Pathogenese vermuten. In 19,7% der Fälle war zusätzlich zum ZNS-Melanom ein Dandy-Walker-Komplex vorhanden. Die Assoziation dieser Fehlbildung mit NCM ist zwar vorbeschrieben, allerdings nicht mit ZNS-Melanomen.

Die Literaturdaten unterstützen das Konzept, dass mit größeren CMN assoziierte Melanome als eigenständige Entität von anderen Melanomen des Kindesalters abzugrenzen sind. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen könnten Aufschluss darüber geben, welche Nävi genau NRAS-Mutationen tragen und mit einem erhöhten Entartungsrisiko der kutanen und zerebralen Pigmentläsionen einhergehen.

5 Zusammenfassung

Zielsetzung dieser Arbeit war es, eine vollständige Übersicht der in der Literatur veröffentlichten Fallbeschreibungen von Kindern mit malignem Melanom in Assoziation mit kongenitalen Nävi und/oder neurokutaner Melanozytose zu geben und diese Daten zu analysieren. Anschließend konnten die Ergebnisse mit kindlichen Melanomen ohne CMN-Assoziation sowie Melanomen bei Erwachsenen verglichen werden. Die umfangreiche Literaturrecherche wurde mithilfe von PubMed durchgeführt. Um ausschließlich sicher maligne Läsionen auswerten zu können, wurden nur Fälle mit letalem Ausgang oder makroskopischen Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen in die Studie eingeschlossen.

Insgesamt fanden sich 112 Fälle von kutanem kindlichen Melanom in Assoziation mit kongenitalen Nävi, die Mehrzahl davon bei größeren CMN (>20 cm). Weibliche Kinder waren etwas häufiger betroffen. Das mittlere Diagnosealter lag mit 5,7 Jahren (Median 3,0 Jahren) deutlich niedriger als bei kindlichen Melanomen ohne CMN. Es gab keinen Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Nävus und einem malignen Melanom. Prädiktive CMN-Charakteristika für die Entstehung eines kutanen Melanoms im Kindesalter scheinen Größe des CMN, höhergradige Behaarung, Rauigkeit, Nodularität und Farbheterogenität des Nävus sowie eine hohe Anzahl an Satellitennävi zu sein.

Zusätzlich konnten 66 Fälle von ZNS-Melanom bei CMN identifiziert werden. Es zeigte sich eine deutliche männliche Prädominanz. Auch hier war das Alter bei Diagnose mit durchschnittlich 5,4 Jahren (Median 3,0 Jahren) niedrig. Besonders häufig waren ZNS-Melanome mit einer hohen Anzahl von Satellitennävi oder dem Vorliegen von multiplen MCMN assoziiert sowie mit dem Nachweis einer NCM. Außerdem handelte es sich meist um CMN mit axialer Lokalisation (Nacken, Rücken, Glutealregion). Ein Dandy-Walker-Komplex fand sich bei 19,7% der Fallbeschreibungen.

Die Ergebnisse scheinen darauf hinzudeuten, dass kutane kindliche Melanome in Assoziation mit kongenitalen Nävi >20 cm Größe eine eigenständige Entität gegenüber nicht CMN-assoziierten Melanomen und Melanomen auf dem Boden von kleinen CMN darstellen. Kindliche ZNS-Melanome treten häufiger im Zusammenhang mit CMN als bei Kindern ohne CMN

5 Zusammenfassung

auf, wobei eine starke Korrelation mit der Zahl der Satellitennävi besteht. Aufgrund der methodischen Konzeption (Literaturanalyse) können keine epidemiologischen Aussagen abgeleitet werden, allerdings kann diese Arbeit eine wichtige Hilfe für die Beratung von CMN-Patienten darstellen sowie Denkanstöße für weiterführende Studien geben.

A Anhang

A.1 Ergebnistabelle CMN-assoziierte kutane kindliche Melanome (n=112)

In den Zeilen der Tabelle sind die Fälle mit Fallnummer, in den Spalten die ausgewerteten Merkmale dargestellt. Die Tabelle musste wegen der Vielzahl der Kategorien aufgeteilt werden (Seite 59-63 Kategorien „Erstbeschreibung“ bis „Runzeligkeit“, dann „Hypertrichose“ bis „Breslow-Index“ auf Seite 64-68). Anhand des Publikationsjahres und Autorennamens (zweite bzw. dritte Spalte) lassen sich die Originalstudien im Literaturverzeichnis finden.

Fallnummer	Erstbeschreibung (Jahr)	Erstautor	Geschlecht	Alter bei Diagnose (Jahre)	Status	Überlebenszeit/follow-up (Monate)	Hauttyp	Nävuslokalisation	Nävusgröße (PAS)	Farbheterogenität (Kategorien)	Runzeligkeit (Kategorien)
1887-1	1887	Planner	weiblich	0,50	Tod	1	kaukasisch	Rumpf und Beine	G1	C2	R2
1931-2	1943	Neubuerger	weiblich	9,00	Tod	108	kaukasisch	Rumpf und Arme	G2	C2	R1
1937-1	1954	Williams	weiblich	4,00	Tod	20	kaukasisch	Rumpf und Arme	G1	C2	R2
1939-1	1941	Sweet	männlich	0,00	Tod	1	kaukasisch	Rumpf und Beine	G1	C1	R1
1940-1	1965	Greeley	männlich	10,00	Tod	unbekannt	unbekannt	Rumpf	G1	C1	unbekannt
1944-1	1956	Brandt	männlich	17,00	Tod	10	unbekannt	Rumpf	SCMN	unbekannt	unbekannt
1944-3	1944	Fuste	weiblich	4,00	Tod	72	dunkelhäutig	Rumpf	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1948-1	1956	Brandt	männlich	1,16	Tod	6	kaukasisch	Kopf	L2	C1	R1
1948-2	1954	Hendrix	männlich	2,00	Tod	8	kaukasisch	Rumpf	L2	C1	R1
1948-3	1985	Vennin	weiblich	5,00	Tod	9	unbekannt	Extremitäten	SCMN	unbekannt	unbekannt
1950-1	1950	Truax/Page	männlich	2,50	Tod	12	kaukasisch	Kopf	M1	C1	R0
1951-2	1956	Brandt	männlich	1,16	Tod	8	kaukasisch	multiple MCMN	multiple MCMN	C1	R0
1952-1	1965	Reed	weiblich	0,05	Tod	30	kaukasisch	Rumpf und Beine	G2	C2	R2
1952-2	1952	Forbus	weiblich	0,00	Tod	36	kaukasisch	Rumpf	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1953-1	1955	Dobson	weiblich	1,50	Tod	6	dunkelhäutig	Rumpf	L2	C1	R1
1954-1	1954	McWhorter	männlich	8,00	Tod	12	kaukasisch	Kopf	M1	C1	R1
1954-2	1954	McWhorter	weiblich	9,00	Tod	12	unbekannt	Kopf	SCMN	C1	unbekannt
1954-3	1954	McWhorter	männlich	10,00	Tod	72	unbekannt	Kopf	SCMN	unbekannt	unbekannt
1955-1	1958	Derrick	männlich	4,50	Tod	2	dunkelhäutig	Rumpf	G1	C1	R1
1955-2	1955	Yagawa	weiblich	1,75	Tod	9	asiatisch	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt	unbekannt
1957-1	1961	Lisboa	weiblich	3,00	Tod	unbekannt	kaukasisch	Rumpf und Arme	G2	C1	R1
1958-1	1965	Greeley	männlich	10,00	Tod	unbekannt	unbekannt	Rumpf	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1958-2	1965	Schultz	weiblich	1,50	Tod	10	kaukasisch	Rumpf	G2	C2	R2
1958-3	1958	Montgomery	männlich	10,00	Tod	48	unbekannt	Kopf	unbekannt	C0	unbekannt
1959-1	1970	Lerman	weiblich	3,00	Tod	15	kaukasisch	Kopf	L2	C1	unbekannt
1959-2	1967	Loretan	weiblich	8,00	Tod	15	kaukasisch	Rumpf	G1	C2	R0
1959-3	1989	Partoft	männlich	13,00	Tod	17	unbekannt	unbekannt	M2	unbekannt	unbekannt

Fallnummer	Erstbeschreibung (Jahr)	Erstautor	Geschlecht	Alter bei Diagnose (Jahre)	Status	Überlebenszeit/follow-up (Monate)	Hauttyp	Nävuslokalisation	Nävusgröße (PAS)	Farbheterogenität (Kategorien)	Runzeligkeit (Kategorien)
1961-1	1970	Lerman	männlich	7,00	Tod	8	kaukasisch	Extremitäten	G1	C1	unbekannt
1962-2	1962	Miller	weiblich	15,00	Tod	312	kaukasisch	Extremitäten	SCMN	unbekannt	unbekannt
1963-1	1963	McGovern	weiblich	11,00	Tod	42	"olivefarbene Haut"	Extremitäten	SCMN	C1	unbekannt
1963-2	1963	Myrhe	männlich	14,00	Tod	36	unbekannt	Rumpf	SCMN	unbekannt	unbekannt
1963-3	1963	Myrhe	weiblich	10,00	Tod	30	unbekannt	Rumpf	SCMN	unbekannt	unbekannt
1963-4	1970	Lerman	weiblich	12,00	Tod	17	kaukasisch	Extremitäten	M1	C1	unbekannt
1963-5	1963	California Tumor Conference	weiblich	2,50	Tod	6	mexikanisch	Rumpf	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1964-1	1985	Vennin	männlich	3,00	Tod	6	unbekannt	Rumpf	L2	unbekannt	unbekannt
1965-3	1965	McNeer/Reed	weiblich	15,00	Tod	24	kaukasisch	Rumpf	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1965-4	1967	Krinitz	weiblich	6,00	Tod	4	kaukasisch	Rumpf	G1	C2	R1
1965-5	1973	Müller	unbekannt	7,00	Tod	23	unbekannt	Rumpf	SCMN	C1	R0
1966-1	1966	Mensi	männlich	1,00	Tod	4	kaukasisch	Rumpf	G1	C1	R2
1966-3	1966	Cordonnier	weiblich	8,50	Tod	8	unbekannt	Kopf	unbekannt	C1	R1
1968-1	1971	Silverberg	männlich	10,00	Tod	14	kaukasisch	Kopf	M2	C1	R1
1969-2	1969	Slaughter	männlich	0,50	Tod	6	kaukasisch	Rumpf	G1	C1	unbekannt
1969-3	1986	Weston	weiblich	13,00	Tod	15	unbekannt	Extremitäten	SCMN	unbekannt	unbekannt
1970-1	1971	Penman	männlich	1,25	Tod	13	kaukasisch	Kopf	multiple MCMN	C1	R1
1973-1	1977	Schreiber	weiblich	2,50	Tod	5	kaukasisch	Rumpf	L2	C2	R2
1976-1	1980	Delbeke	unbekannt	1,83	Tod	9	unbekannt	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt	unbekannt
1977-1	1977	Malec	weiblich	2,33	Tod	17	kaukasisch	Rumpf	G1	C2	R1
1977-2	1979	Ahmed	männlich	0,05	Tod	unbekannt	indisch	Rumpf und Beine	G2	C1	R1

Fallnummer	Erstbeschreibung (Jahr)	Erstautor	Geschlecht	Alter bei Diagnose (Jahre)	Status	Überlebenszeit/follow-up (Monate)	Hauttyp	Nävuslokalisation	Nävusgröße (PAS)	Farbheterogenität (Kategorien)	Runzeligkeit (Kategorien)
1977-3	1985	Vennin	weiblich	8,00	Tod	6	unbekannt	Extremitäten	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1977-6	1989	Partoft	weiblich	6,00	Tod	12	unbekannt	unbekannt	L2	unbekannt	unbekannt
1979-1	1981	Keall	weiblich	3,00	Tod	20	kaukasisch	Kopf	M1	C1	R1
1979-2	1985	Vennin	männlich	2,00	Tod	7	unbekannt	Rumpf	L2	unbekannt	unbekannt
1979-3	1986	Quaba	weiblich	0,83	Tod	12	unbekannt	Rumpf	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1980-1	1986	Quaba	männlich	5,00	Tod	23	kaukasisch	Rumpf und Arme	G2	C2	R1
1981-1	1981	Pratt	weiblich	18,00	Tod	38	unbekannt	Extremitäten	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1981-2	1981	Pratt	weiblich	16,00	Tod	2	unbekannt	Rumpf	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1981-3	1984	Hayes	männlich	6,00	Tod	14	kaukasisch	Rumpf	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1982-1	1984	Hayes	weiblich	3,00	Tod	10	kaukasisch	Rumpf	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1984-2	1986	Ellis	weiblich	4,00	Tod	6	kaukasisch	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt	unbekannt
1985-1	1986	Salman	weiblich	4,00	Tod	unbekannt	unbekannt	Kopf	SCMN	unbekannt	unbekannt
1985-2	1996	Cohen	weiblich	17,00	Tod	6	dunkelhäutig	Extremitäten	M1	C1	unbekannt
1986-2	1986	Naraysingh	männlich	0,00	Tod	2	dunkelhäutig	Rumpf	G1	C2	R2
1987-1	1987	Schneiderman	männlich	0,00	Tod	0	kaukasisch	Rumpf	G1	C1	R2
1987-2	1991	Ishii	männlich	0,11	Tod	17	asiatisch	Extremitäten	M1	C2	R1
1988-1	1988	Gari	weiblich	3,00	Tod	3	unbekannt	Rumpf und Kopf	G2	unbekannt	unbekannt
1991-2	1991	Franchella	weiblich	3,00	Tod	3	kaukasisch	multiple MCMN	multiple MCMN	C2	R1
1992-2	1992	Ruiz-Maldonado	männlich	0,66	Tod	unbekannt	kaukasisch	Rumpf und Beine	G2	C1	R1
1992-3	1992	Ruiz-Maldonado	unbekannt	2,00	Tod	24	unbekannt	Kopf	unbekannt	unbekannt	unbekannt

Fallnummer	Erstbeschreibung (Jahr)	Erstautor	Geschlecht	Alter bei Diagnose (Jahre)	Status	Überlebenszeit/follow-up (Monate)	Hauttyp	Nävuslokalisation	Nävusgröße (PAS)	Farbheterogenität (Kategorien)	Runzeligkeit (Kategorien)
1992-5	1992	Ruiz-Maldonado	männlich	0,58	Tod	12	kaukasisch	Rumpf	G2	C1	R1
1992-6	1997	Miard	weiblich	7,00	Tod	18	kaukasisch	Kopf	SCMN	unbekannt	unbekannt
1993-2	1993	Roth	weiblich	1,33	Tod	8	kaukasisch	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt	unbekannt
1993-3	2009	Kacerovska	weiblich	15,00	Tod	96	unbekannt	Kopf	L1	unbekannt	unbekannt
1995-1	1995	Swerdlow	männlich	18,00	Tod	24	kaukasisch	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1995-2	1995	Ceballos	männlich	0,03	Tod	unbekannt	kaukasisch	Rumpf	G2	C1	R1
1996-1	1996	Marghoob	männlich	0,92	Tod	2	kaukasisch	Rumpf und Arme	G2	C2	R2
1997-1	1997	Egan	weiblich	2,50	Tod	10	kaukasisch	Rumpf	G1	C2	R1
1997-10	1997	Wu	männlich	0,33	Tod	1	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1997-8	1998	Wu	männlich	10,00	Tod	3	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1997-9	1997	Wu	weiblich	0,79	Tod	12	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1998-1	1998	Ziv	weiblich	1,25	Tod	12	kaukasisch	multiple MCMN	multiple MCMN	C1	R0
1999-7	1999	Miura	weiblich	18,00	Tod	144	unbekannt	Kopf	M1	unbekannt	unbekannt
2000-1	2000	Bittencourt	weiblich	3,00	Tod	3	unbekannt	Rumpf	unbekannt	unbekannt	unbekannt
2000-2	2000	Strojan	weiblich	1,25	Tod	5	kaukasisch	Kopf	L1	C1	R2
2002-2	2003	Baykal	weiblich	2,00	Tod	unbekannt	unbekannt	Rumpf	unbekannt	unbekannt	unbekannt
2002-3	2002	Schmid-Wendtner	männlich	13,00	Tod	24	unbekannt	Kopf	SCMN	unbekannt	unbekannt
2002-4	2002	Schmid-Wendtner	männlich	16,00	Tod	11	unbekannt	Extremitäten	SCMN	unbekannt	unbekannt
2002-5	2002	Schmid-Wendtner	weiblich	17,00	Tod	7	unbekannt	Extremitäten	SCMN	unbekannt	unbekannt
2003-1	2003	Berg	männlich	1,42	Tod	7	unbekannt	Kopf	M1	unbekannt	unbekannt
2004-1	2004	de Sá	männlich	3,00	Tod	6	unbekannt	Rumpf	unbekannt	unbekannt	unbekannt

Fallnummer	Erstbeschreibung (Jahr)	Erstautor	Geschlecht	Alter bei Diagnose (Jahre)	Status	Überlebenszeit/follow-up (Monate)	Hauttyp	Nävuslokalisation	Nävusgröße (PAS)	Farbheterogenität (Kategorien)	Runzeligkeit (Kategorien)
2004-2	2004	de Sá	weiblich	9,00	Tod	34	unbekannt	Rumpf	unbekannt	unbekannt	unbekannt
2004-3	2004	de Sá	weiblich	15,00	Tod	15	unbekannt	unbekannt	SCMN	unbekannt	unbekannt
2004-4	2004	de Sá	männlich	7,00	Tod	8	unbekannt	Kopf	unbekannt	unbekannt	unbekannt
2004-5	2004	de Sá	männlich	5,00	Tod	6	unbekannt	unbekannt	SCMN	unbekannt	unbekannt
2004-6	2004	de Sá	weiblich	15,00	Tod	16	unbekannt	unbekannt	SCMN	unbekannt	unbekannt
2004-7	2004	Adedoyin	weiblich	2,50	Tod	unbekannt	dunkelhäutig	Rumpf	G1	C1	R1
2005-1	2005	Spiller	männlich	3,00	Tod	3	kaukasisch	Rumpf und Arme	G2	C1	R1
2005-2	2005	Bett	männlich	4,00	Tod	unbekannt	unbekannt	Rumpf	unbekannt	unbekannt	unbekannt
2007-1	2007	Bin Amer	männlich	1,75	Tod	unbekannt	arabisch	Rumpf und Beine	G1	C2	R1
2008-1	2008	Kinsler	unbekannt	0,16	Tod	42	unbekannt	Rumpf	G2	C1	unbekannt
2008-2	2008	Kinsler	unbekannt	0,58	Tod	10	unbekannt	Rumpf	G2	C1	unbekannt
2008-5	2008	Kinsler	männlich	unbekannt	Tod	unbekannt	unbekannt	Rumpf	G2	C1	unbekannt
2008-8	2008	Warner	unbekannt	unbekannt	Tod	24	unbekannt	unbekannt	G2	unbekannt	unbekannt
2009-1	2009	Bernhardt	weiblich	1,67	Tod	8	unbekannt	Rumpf	L2	unbekannt	unbekannt
1941-1	1941	De Cholnoky	weiblich	15,00	follow-up	33	kaukasisch	Rumpf	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1979-5	1979	Stromberg	männlich	0,00	follow-up	6	kaukasisch	Kopf	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1987-3	1987	Croxatto	männlich	11,00	follow-up	10	kaukasisch	Kopf	SCMN	unbekannt	unbekannt
1992-12	1996	Cohen	weiblich	2,00	follow-up	0	kaukasisch	Rumpf und Beine	G2	C1	unbekannt
1996-3	1996	Koyama	weiblich	0,00	follow-up	0	asiatisch	Kopf	unbekannt	unbekannt	unbekannt
2003-4	2006	da Silva	weiblich	13,00	follow-up	0	mexikanisch	Extremitäten	unbekannt	unbekannt	unbekannt
2003-5	2003	Chuang	weiblich	2,25	follow-up	0	unbekannt	Rumpf	M1	unbekannt	unbekannt
2004-9	2004	de Sá	männlich	0,00	follow-up	21	unbekannt	Rumpf	unbekannt	unbekannt	unbekannt
2009-4	2009	McElearney	weiblich	0,00	follow-up	32	kaukasisch	Extremitäten	unbekannt	unbekannt	unbekannt

Fallnummer	Hypertrichose (Kategorien)	Nodularität (Kategorien)	Satellitennävi (Kategorien)	Maximaler Durchmesser des MM (cm)	Exulzeration des MM	T	N	M	Mischtumoren (Typen)	Tumortiefenausdehnung (Schicht)	Breslow-Index (mm)
1887-1	H+	N2 (dermal)	S2	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1931-2	H2	N2 (subkutan)	S+	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX	Nevocytoblastom	unbekannt	unbekannt
1937-1	H1	N2 (subkutan)	S+	5,0	nein	T4	NX	MX		Subkutis	unbekannt
1939-1	H2	unbekannt	S3	5,0	ja	T4	NX	M1c (Leber)	Neurosarkom/ Neurofibrom	Subkutis	unbekannt
1940-1	H+	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	N+	M1b		unbekannt	unbekannt
1944-1	unbekannt	unbekannt	S0	3,0	ja	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1944-3	unbekannt	unbekannt	S1	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1948-1	H1	N1 (subkutan)	S0	6,0	ja	T4	N+	MX		unbekannt	unbekannt
1948-2	H1	N0	S0	unbekannt	unbekannt	TX	N+	M1c (Leber)	Melanoblastom	unbekannt	unbekannt
1948-3	unbekannt	unbekannt	S0	unbekannt	unbekannt	TX	N+	MX		unbekannt	unbekannt
1950-1	H2	N0	S0	2,0	unbekannt	TX	N+	MX		unbekannt	unbekannt
1951-2	H1	N0	multiple MCMN	5,0	ja	TX	NX	MX	Hämangioendotheliom	Dermis	unbekannt
1952-1	H2	N1 (dermal)	S1	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX	Neuroblastom	unbekannt	unbekannt
1952-2	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1953-1	H1	N0	S0	4,0	nein	T4	N+	MX		Dermis	unbekannt
1954-1	H1	N2 (dermal)	S0	unbekannt	unbekannt	TX	N+	MX		Dermis	unbekannt
1954-2	H0	unbekannt	S0	1,5	unbekannt	TX	N+	MX		Dermis	unbekannt
1954-3	H0	unbekannt	S0	3,0	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1955-1	H1	unbekannt	S+	unbekannt	unbekannt	TX	NX	M1c (mehrere Lokalisationen)		unbekannt	unbekannt
1955-2	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1957-1	H2	N1 (subkutan)	S2	unbekannt	ja	T4	NX	MX	Neurofibrom	Dermis	unbekannt
1958-1	unbekannt	unbekannt	S1	unbekannt	unbekannt	TX	NX	M1c (mehrere Lokalisationen)		unbekannt	unbekannt
1958-2	H1	N2 (dermal)	S3	unbekannt	unbekannt	TX	N+	MX		unbekannt	unbekannt
1958-3	H+	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1959-1	H2	unbekannt	unbekannt	1,5	ja	T4	NX	MX		Subkutis	unbekannt
1959-2	H2	N0	S+	0,5	unbekannt	TX	N0	M0		Dermis	unbekannt
1959-3	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt

Fallnummer	Hypertrichose (Kategorien)	Nodularität (Kategorien)	Satellitennävi (Kategorien)	Maximaler Durchmesser des MM (cm)	Exulzeration des MM	T	N	M	Mischtumoren (Typen)	Tumortiefenausdehnung (Schicht)	Breslow-Index (mm)
1961-1	unbekannt	unbekannt	S+	0,9	nein	T3	NX	MX		Subkutis	unbekannt
1962-2	unbekannt	unbekannt	S0	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1963-1	unbekannt	unbekannt	S0	unbekannt	ja	TX	N+	MX		unbekannt	unbekannt
1963-2	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1963-3	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1963-4	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1963-5	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1964-1	H1	unbekannt	S1	unbekannt	unbekannt	TX	N+	MX		unbekannt	unbekannt
1965-3	unbekannt	unbekannt	S+	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1965-4	H1	unbekannt	S3	unbekannt	unbekannt	TX	N+	M0		unbekannt	unbekannt
1965-5	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	N+	M0		unbekannt	unbekannt
1966-1	H1	N1 (subkutan)	S3	unbekannt	ja	TX	N2	M1c (mehrere Lokalisationen)		unbekannt	unbekannt
1966-3	H+	unbekannt	unbekannt	unbekannt	ja	TX	N+	MX		Dermis	unbekannt
1968-1	H1	N1 (dermal)	S0	3,5	unbekannt	TX	NX	MX	maligner blue nevus	unbekannt	unbekannt
1969-2	H1	unbekannt	S+	16,0	ja	T4	NX	MX	Spindelzelltumor/ Rhabdomyoblastom	unbekannt	unbekannt
1969-3	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	ja	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1970-1	H1	N0	multiple MCMN	unbekannt	unbekannt	TX	N3	MX	Adenocarcinom	unbekannt	unbekannt
1973-1	H2	N1 (dermal)	S+	unbekannt	nein	TX	N+	MX		unbekannt	unbekannt
1976-1	H1	unbekannt	multiple MCMN	unbekannt	unbekannt	TX	N+	M1c (Knochen)		unbekannt	unbekannt
1977-1	H1	N0	S+	unbekannt	unbekannt	TX	NX	M1a		Dermis	unbekannt
1977-2	unbekannt	unbekannt	S+	unbekannt	ja	TX	NX	MX		Dermis	unbekannt

Fallnummer	Hypertrichose (Kategorien)	Nodularität (Kategorien)	Satellitennävi (Kategorien)	Maximaler Durchmesser des MM (cm)	Exulzeration des MM	T	N	M	Mischtumoren (Typen)	Tumortiefenausdehnung (Schicht)	Breslow-Index (mm)
1977-3	H1	unbekannt	unbekannt	unbekannt	ja	TX	N+	MX		unbekannt	unbekannt
1977-6	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1979-1	H1	unbekannt	unbekannt	4,0	ja	T3	NX	M1c (andere Lokalisation)		unbekannt	unbekannt
1979-2	H1	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	N+	MX		unbekannt	unbekannt
1979-3	unbekannt	unbekannt	S+	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1980-1	unbekannt	N2 (dermal + subkutan)	S+	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1981-1	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	N0	M0		unbekannt	unbekannt
1981-2	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	N+	M1c (Knochen)		unbekannt	unbekannt
1981-3	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	T3	N0	M0		Dermis	unbekannt
1982-1	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	N0	M0		Dermis	unbekannt
1984-2	H+	unbekannt	multiple MCMN	unbekannt	unbekannt	TX	NX	M1c (Knochen)		unbekannt	unbekannt
1985-1	unbekannt	unbekannt	unbekannt	15,0	ja	T4	N+	M1c (mehrere Lokalisationen)		unbekannt	unbekannt
1985-2	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	N+	M1c (Knochen)	Rhabdomyosarkom	unbekannt	unbekannt
1986-2	H0	N2 (dermal + subkutan)	S2	unbekannt	unbekannt	TX	NX	M1c (Leber)		unbekannt	unbekannt
1987-1	H0	N1 (subkutan)	S1	15,0	ja	T4	NX	M1c (mehrere Lokalisationen)		unbekannt	unbekannt
1987-2	unbekannt	N1 (dermal)	S0	7,0	nein	T3	NX	MX		Dermis	4,0
1988-1	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1991-2	H1	N0	multiple MCMN	unbekannt	unbekannt	TX	N+	MX		unbekannt	unbekannt
1992-2	H1	N0	S3	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX	Neuroblastom	unbekannt	unbekannt
1992-3	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt

Fall-nummer	Hypertrichose (Kategorien)	Nodularität (Kategorien)	Satellitennävi (Kategorien)	Maximaler Durchmesser des MM (cm)	Exulzeration des MM	T	N	M	Mischtumoren (Typen)	Tumortiefenausdehnung (Schicht)	Breslow-Index (mm)
1992-5	H1	N0	S3	7,0	unbekannt	TX	NX	MX	Neuroblastom	unbekannt	unbekannt
1992-6	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	T4	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1993-2	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	unbekannt	unbekannt	TX	NX	M1c (andere Lokalisation)	Schwannom	unbekannt	unbekannt
1993-3	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1995-1	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
1995-2	H1	N0	S3	unbekannt	unbekannt	TX	NX	M1a		unbekannt	unbekannt
1996-1	H1	N2 (dermal)	S+	unbekannt	unbekannt	TX	NX	M1c (Leber)		unbekannt	unbekannt
1997-1	H2	N1 (subkutan)	S3	0,5	unbekannt	T3	NX	MX		Dermis	unbekannt
1997-10	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	NX	M1c (Hirn)		unbekannt	unbekannt
1997-8	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	NX	M1c (Hirn)		unbekannt	unbekannt
1997-9	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	NX	M1c (Knochen)		unbekannt	unbekannt
1998-1	H1	N0	multiple MCMN	5,0	ja	T4	NX	MX		unbekannt	17,0
1999-7	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
2000-1	unbekannt	unbekannt	S2	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
2000-2	H2	N2 (subkutan)	unbekannt	7,5	ja	T4	NX	MX		unbekannt	27,0
2002-2	unbekannt	unbekannt	S+	unbekannt	unbekannt	TX	NX	M1c (andere Lokalisation)		unbekannt	unbekannt
2002-3	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	T2	NX	MX		unbekannt	1,5
2002-4	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	T3	N+	MX		unbekannt	2,9
2002-5	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	T4	N+	MX		unbekannt	7,0
2003-1	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	ja	TX	N+	MX		Dermis	unbekannt
2004-1	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	N0	M0		unbekannt	unbekannt

Fall- num- mer	Hyper- trichose (Kategorien)	Nodularität (Kategorien)	Satellitennävi (Kategorien)	Maximaler Durch- messer des MM (cm)	Exulzeration des MM	T	N	M	Mischtumoren (Typen)	Tumor- tiefenaus- dehnung (Schicht)	Breslow- Index (mm)
2004-2	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	N0	M0		unbekannt	unbekannt
2004-3	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	ja	T4	N0	M0		unbekannt	10,0
2004-4	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	ja	T4	N0	M0		unbekannt	5,5
2004-5	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	T4	N+	M0		unbekannt	10,5
2004-6	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	NX	M1c (andere Lokalisation)		unbekannt	unbekannt
2004-7	H1	N2 (subkutan)	S3	unbekannt	unbekannt	TX	N3	M1a		unbekannt	unbekannt
2005-1	H2	N0	S+	unbekannt	unbekannt	TX	N+	M1c (mehrere Lokalisationen)		unbekannt	unbekannt
2005-2	unbekannt	unbekannt	S+	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
2007-1	H1	N0	S1	unbekannt	unbekannt	TX	N2	M1c (Knochen)	Neurofibrom	unbekannt	unbekannt
2008-1	unbekannt	unbekannt	S+	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
2008-2	H1	unbekannt	S+	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
2008-5	unbekannt	unbekannt	S+	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
2008-8	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	NX	MX		unbekannt	unbekannt
2009-1	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	nein	T4	N3	M0		unbekannt	5,0
1941-1	unbekannt	unbekannt	S0	unbekannt	nein	TX	NX	M1a		unbekannt	unbekannt
1979-5	unbekannt	unbekannt	unbekannt	10,0	unbekannt	TX	NX	M1c (Knochen)		unbekannt	unbekannt
1987-3	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	ja	TX	NX	M1c (Knochen)		unbekannt	unbekannt
1992-12	H1	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	T3	N1	M1b		unbekannt	unbekannt
1996-3	unbekannt	unbekannt	unbekannt	5,0	unbekannt	TX	NX	M1a		unbekannt	unbekannt
2003-4	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	NX	M1c (andere Lokalisation)		unbekannt	unbekannt
2003-5	unbekannt	unbekannt	unbekannt	1,0	unbekannt	TX	N2	MX		unbekannt	unbekannt
2004-9	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	TX	NX	M+		unbekannt	unbekannt
2009-4	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	nein	TX	N+	MX		unbekannt	unbekannt

A.2 Ergebnistabelle CMN-assoziierte kindliche ZNS-Melanome (n=66)

Auch diese Tabelle umfasst analog zu Tab. A.1 mehrere Seiten. Auf den Seiten 70-72 sind die Kategorien „Erstbeschreibung“ bis „Farbheterogenität“ zu finden, auf den folgenden Seiten die restlichen Kategorien.

Fallnummer	Erstbeschreibung (Jahr)	Erstautor	Geschlecht	Alter bei Diagnose (Jahre)	Status	Überlebenszeit/follow-up (Monate)	Hauttyp	Nävuslokalisation	Nävusgröße (PAS)	Farbheterogenität (Kategorien)
1903-1	1903	Oberndorfer	weiblich	unbekannt	Tod	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt
1930-1	1931	Farnell	männlich	16,00	Tod	0	unbekannt	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt
1931-1	1936	Netherton	männlich	17,00	Tod	0	unbekannt	Rumpf und Kopf	G1	C0
1938-1	1939	Jütte	männlich	4,00	Tod	0	kaukasisch	multiple MCMN	multiple MCMN	C1
1939-2	1939	Lecourturier	männlich	0,16	Tod	8	kaukasisch	multiple MCMN	multiple MCMN	C1
1944-2	1944	Larue	unbekannt	2,50	Tod	unbekannt	unbekannt	Rumpf und Beine	G1	C1
1951-1	1961	Pack	weiblich	1,50	Tod	174	kaukasisch	Rumpf	G1	C2
1951-3	1965	Tveten	weiblich	9,00	Tod	3	unbekannt	Rumpf	L1	unbekannt
1958-4	1958	Fasske	männlich	0,92	Tod	0	unbekannt	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt
1962-1	1967	Hoffman	weiblich	1,33	Tod	8	unbekannt	Rumpf	G2	unbekannt
1963-6	1963	Lund	männlich	unbekannt	Tod	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1963-7	1963	Ketels-Harken	weiblich	unbekannt	Tod	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt
1965-1	1967	Hoffman	männlich	2,00	Tod	3	kaukasisch	Rumpf und Arme	L2	C1
1965-2	1965	Willis	männlich	1,50	Tod	6	unbekannt	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt
1966-2	1966	Hjelt	männlich	3,00	Tod	2	unbekannt	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt
1969-1	1969	Slaughter	männlich	13,00	Tod	0	kaukasisch	Rumpf	G2	C2
1972-1	1979	Kudel	männlich	1,33	Tod	2	kaukasisch	Rumpf	multiple MCMN	unbekannt
1974-1	1974	Harper	männlich	1,16	Tod	0	unbekannt	multiple MCMN	multiple MCMN	C1
1977-4	1977	Lamas	männlich	15,00	Tod	6	kaukasisch	Rumpf und Beine	G2	C2
1978-1	1978	Guidetti	weiblich	3,25	Tod	0	kaukasisch	Rumpf und Beine	G2	C1
1983-1	1987	Narayanan	männlich	3,83	Tod	0	indisch	Rumpf und Beine	G2	C1
1984-1	1984	Humes	weiblich	1,50	Tod	0	kaukasisch	Rumpf	G2	C2
1984-3	1988	Gari	weiblich	1,67	Tod	1	kaukasisch	Rumpf und Beine	G1	C1
1984-4	1984	Faillace	weiblich	2,00	Tod	4	kaukasisch	Rumpf	G2	C1
1984-5	1984	Campbell	weiblich	2,25	Tod	0	unbekannt	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt
1986-1	1986	Melnik	weiblich	15,00	Tod	2	kaukasisch	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt
1988-2	1989	Helseth	männlich	9,00	Tod	12	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1991-1	1991	Meister	weiblich	0,83	Tod	4	kaukasisch	multiple MCMN	multiple MCMN	C1
1992-1	1992	Kadonaga	männlich	1,92	Tod	1	kaukasisch	Rumpf	G1	C1
1992-4	1993	Reyes-Mugica	männlich	8,00	Tod	8	unbekannt	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt
1992-10	1992	Koyama	männlich	10,00	Tod	2	unbekannt	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt

Fallnummer	Erstbeschreibung (Jahr)	Erstautor	Geschlecht	Alter bei Diagnose (Jahre)	Status	Überlebenszeit/follow-up (Monate)	Hauttyp	Nävuslokalisierung	Nävusgröße (PAS)	Farbheterogenität (Kategorien)
1993-1	1993	Mehregan	männlich	2,00	Tod	12	kaukasisch	Rumpf	unbekannt	unbekannt
1994-1	1994	Barkovich	unbekannt	1,83	Tod	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt
1994-2	1994	Allcutt	unbekannt	1,30	Tod	6	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1994-3	1994	Allcutt	unbekannt	2,00	Tod	5	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1994-9	1994	Allcutt	unbekannt	2,00	Tod	6	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
1994-10	1994	Sandsmark	männlich	1,42	Tod	0	kaukasisch	Rumpf und Beine	L1	C1
1996-2	1996	Craver	weiblich	1,50	Tod	1	kaukasisch	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt
1997-2	1997	Byrd	männlich	7,00	Tod	6	unbekannt	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt
1997-3	1997	Byrd	weiblich	9,00	Tod	24	unbekannt	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt
1997-4	1997	Byrd	männlich	8,00	Tod	12	unbekannt	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt
1997-5	1997	Byrd	weiblich	10,00	Tod	24	unbekannt	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt
1997-6	1997	Byrd	männlich	8,00	Tod	1	unbekannt	unbekannt	L1	unbekannt
1999-1	1999	Makin	männlich	9,00	Tod	8	kaukasisch	Rumpf	G1	C2
1999-2	1999	Makin	männlich	11,00	Tod	3	unbekannt	Rumpf	unbekannt	unbekannt
1999-3	1999	Makin	weiblich	3,00	Tod	1	unbekannt	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt
1999-4	1999	Makin	männlich	5,00	Tod	2	unbekannt	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt
1999-5	1999	Makin	männlich	3,00	Tod	2	kaukasisch	multiple MCMN	multiple MCMN	C0
2000-5	2000	Berker	männlich	2,00	Tod	24	kaukasisch	Rumpf	unbekannt	C1
2002-1	2002	Mena-Cadillos	männlich	5,00	Tod	4	kaukasisch	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt
2002-6	2007	Ponnampalam	weiblich	0,75	Tod	1	kaukasisch	Rumpf	G1	C1
2003-3	2003	Son	männlich	12,00	Tod	3	unbekannt	Extremitäten	SCMN	unbekannt
2004-8	2004	Di Rocco	weiblich	2,58	Tod	2	kaukasisch	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt
2006-1	2006	Bett	männlich	4,00	Tod	unbekannt	unbekannt	Rumpf	unbekannt	unbekannt
2006-2	2006	Bett	männlich	11,00	Tod	unbekannt	unbekannt	Rumpf	unbekannt	unbekannt
2006-3	2006	Bett	weiblich	1,16	Tod	14	unbekannt	multiple MCMN	multiple MCMN	unbekannt
2006-4	2006	Bett	weiblich	0,75	Tod	1	unbekannt	Rumpf	unbekannt	unbekannt
2007-2	2007	Joseph	männlich	12,00	Tod	14	kaukasisch	Rumpf	multiple MCMN	C1
2008-3	2009	Kinsler	unbekannt	0,16	Tod	9	unbekannt	Rumpf	G2	unbekannt
2008-4	2009	Kinsler	unbekannt	8,00	Tod	12	unbekannt	unbekannt	M1	unbekannt
2008-6	2008	Christianakis	männlich	12,00	Tod	12	unbekannt	Rumpf	unbekannt	unbekannt
2008-7	2008	Pavlidou	männlich	12,00	Tod	18	unbekannt	Rumpf	G1	C1

Fall- nummer	Erst- beschrei- bung (Jahr)	Erstautor	Geschlecht	Alter bei Diagnose (Jahre)	Status	Überlebens- zeit/follow-up (Monate)	Hauttyp	Nävuslokalisation	Nävusgröße (PAS)	Farbhetero- genität (Kategorien)
2009-2	2009	Livingstone	weiblich	1,50	Tod	unbekannt	unbekannt	Rumpf	G2	unbekannt
2009-3	2009	Marnet	männlich	14,00	Tod	8	unbekannt	Rumpf	G2	C2
2006-16	2006	Bett	männlich	1,50	follow-up	24	indisch	Rumpf	unbekannt	unbekannt
2010-1	2010	Subbiah	weiblich	4,00	follow-up	6	dunkelhäutig	unbekannt	unbekannt	unbekannt

Fallnummer	Runzeligkeit (Kategorien)	Hypertrichose (Kategorien)	Nodularität (Kategorien)	Satellitennävi (Kategorien)	Zeitpunkt der Diagnosestellung	Dignität des ZNS-Tumors fraglich benigne	Absiedelung über Shunt	Dandy-Walker-Komplex beschrieben
1903-1	unbekannt	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
1930-1	unbekannt	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	bei Autopsie			
1931-1	unbekannt	H2	unbekannt	S+	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
1938-1	unbekannt	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	bei Autopsie	ja		
1939-2	R1	H1	unbekannt	multiple MCMN	bei Autopsie	ja		
1944-2	R1	H+	unbekannt	S+	bei Autopsie			
1951-1	R1	H1	N2 (dermal)	S0	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
1951-3	unbekannt	unbekannt	unbekannt	S+	bei Autopsie	ja		
1958-4	R0	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	bei Autopsie	ja		
1962-1	unbekannt	H+	unbekannt	unbekannt	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig		ja	
1963-6	unbekannt	unbekannt	unbekannt	S+	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
1963-7	unbekannt	H+	unbekannt	multiple MCMN	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
1965-1	R1	H2	N0	S3	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
1965-2	unbekannt	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
1966-2	unbekannt	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	bei Autopsie			
1969-1	unbekannt	H2	N0	S+	bei Autopsie			
1972-1	unbekannt	H1	unbekannt	multiple MCMN	NCM vorher bekannt			
1974-1	R1	H1	unbekannt	multiple MCMN	bei Autopsie			
1977-4	R1	H1	unbekannt	S3	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
1978-1	R1	unbekannt	N2 (subkutan)	S2	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig	ja		ja
1983-1	R2	H1	N1 (dermal)	S3	bei Autopsie			ja
1984-1	R1	H2	unbekannt	S3	NCM vorher bekannt		ja	
1984-3	R1	unbekannt	N1 (dermal)	S3	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
1984-4	R1	H1	unbekannt	S+	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
1984-5	unbekannt	H1	unbekannt	multiple MCMN	bei Autopsie		ja	
1986-1	unbekannt	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
1988-2	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
1991-1	R0	H1	N0	multiple MCMN	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
1992-1	R1	H1	N0	S2	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			ja
1992-4	unbekannt	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig	ja		
1992-10	unbekannt	H1	unbekannt	multiple MCMN	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			

Fallnummer	Runzeligkeit (Kategorien)	Hypertrichose (Kategorien)	Nodularität (Kategorien)	Satellitennävi (Kategorien)	Zeitpunkt der Diagnosestellung	Dignität des ZNS-Tumors fraglich benigne	Absiedelung über Shunt	Dandy-Walker-Komplex beschrieben
1993-1	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
1994-1	unbekannt	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			ja
1994-2	unbekannt	H+	unbekannt	unbekannt	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
1994-3	unbekannt	H+	unbekannt	unbekannt	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
1994-9	unbekannt	H+	unbekannt	unbekannt	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
1994-10	R1	H1	unbekannt	S1	bei Autopsie			
1996-2	unbekannt	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	bei Autopsie		ja	ja
1997-2	unbekannt	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	NCM vorher bekannt			
1997-3	unbekannt	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig	ja		
1997-4	unbekannt	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig	ja		
1997-5	unbekannt	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	NCM vorher bekannt			
1997-6	unbekannt	unbekannt	unbekannt	S+	NCM vorher bekannt			
1999-1	R1	H1	N0	S2	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
1999-2	unbekannt	H+	unbekannt	S2	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
1999-3	unbekannt	H1	unbekannt	multiple MCMN	bei Autopsie			
1999-4	unbekannt	H1	unbekannt	multiple MCMN	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			ja
1999-5	R0	H1	N0	multiple MCMN	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			ja
2000-5	R1	H2	N0	S1	NCM vorher bekannt	ja		ja
2002-1	unbekannt	H1	unbekannt	multiple MCMN	NCM vorher bekannt			ja
2002-6	R1	H1	N2 (derm+subk)	S+	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			ja
2003-3	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
2004-8	unbekannt	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	NCM vorher bekannt	ja		ja
2006-1	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
2006-2	unbekannt	unbekannt	unbekannt	S+	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
2006-3	unbekannt	unbekannt	unbekannt	multiple MCMN	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
2006-4	unbekannt	unbekannt	unbekannt	S+	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig	ja		
2007-2	R0	H1	N0	multiple MCMN	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig	ja		
2008-3	unbekannt	unbekannt	unbekannt	S+	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
2008-4	unbekannt	unbekannt	unbekannt	S+	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
2008-6	unbekannt	H+	unbekannt	S+	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			
2008-7	R1	H1	N0	S+	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig			

Fall- nummer	Runzeligkeit (Kategorien)	Hyper- trichose (Kategorien)	Nodularität (Kategorien)	Satellitennävi (Kategorien)	Zeitpunkt der Diagnosestellung	Dignität des ZNS- Tumors fraglich benigne	Absiedelung über Shunt	Dandy-Walker- Komplex beschrieben
2009-2	unbekannt	H+	unbekannt	S3	NCM vorher bekannt	ja		ja
2009-3	R0	H1	N0	S3	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig	ja		ja
2006-16	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	NCM vorher bekannt		ja	
2010-1	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	NCM und ZNS-Melanom gleichzeitig		ja	

Literaturverzeichnis

- [1] Adedoyin OT, Johnson AW, Ojuawo AI, Afolayan EA, Adeniji KA: Malignant melanoma in a black child: predisposing precursors and management. *J Natl Med Assoc* 96,1368-1373 (2004)
- [2] Agero AL, Benvenuto-Andrade C, Dusza SW, Halpern AC, Marghoob AA: Asymptomatic neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi: a study of cases from an Internet-based registry. *J Am Acad Dermatol* 53,959-965 (2005)
- [3] Ahmed R: Congenital malignant melanoma in a newborn. *Indian Pediatr* 16,723-725 (1979)
- [4] Allcutt D, Michowiz S, Weitzman S, Becker L, Blaser S, Hoffman HJ, Humphreys RP, Drake JM, Rutka JT: Primary leptomeningeal melanoma: an unusually aggressive tumor in childhood. *Neurosurgery* 32,721-729 (1993)
- [5] Altmeyer P, Paech V, Bacharach-Buhles M: *Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin*. 2. Aufl., 1149, Springer, Berlin Heidelberg, 2011
- [6] Ariel IM: Theories regarding the cause of malignant melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 150,907-917 (1980)
- [7] AWMF-Leitlinie: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024k_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf (Tag des Zugriffs: 22.07.2014)
- [8] Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, 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 Jr, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27,6199-6206 (2009)
- [9] Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P: Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 5,673-680 (2004)

- [10] Barkovich AJ, Frieden IJ, Williams ML: MR of neurocutaneous melanosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 15,859-867 (1994)
- [11] 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)
- [12] Baykal C, Kurul S: Large congenital melanocytic naevi: clinical considerations based on 27 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 17,241-244 (2003)
- [13] Berg P, Lindelöf B: Congenital melanocytic naevi and cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 13,441-445 (2003)
- [14] Berker M, Oruckaptan HH, Oge HK, Benli K: Neurocutaneous melanosis associated with Dandy-Walker malformation. Case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg* 33,270-273 (2000)
- [15] Bernhardt MB, Hicks MJ, Pappo AS: Administration of high-dose interleukin-2 in a 2-year-old with metastatic melanoma. *Pediatr Blood Cancer* 53,1346-1348 (2009)
- [16] Bett BJ: Large or multiple congenital melanocytic nevi: occurrence of cutaneous melanoma in 1008 persons. *J Am Acad Dermatol* 52,793-797 (2005)
- [17] Bett BJ: Large or multiple congenital melanocytic nevi: occurrence of neurocutaneous melanocytosis in 1008 persons. *J Am Acad Dermatol* 54,767-777 (2006)
- [18] Bin Amer Y, Al-Khenaizan S: Fatal malignant melanoma in a child with neurofibromatosis type 1. *Int J Dermatol* 46,967-970 (2007)
- [19] Bittencourt FV, Marghoob AA, Kopf AW, Koenig KL, Bart RS: Large congenital melanocytic nevi and the risk for development of malignant melanoma and neurocutaneous melanocytosis. *Pediatrics* 106,736-741 (2000)
- [20] Brandt G: Melanoma of the skin, with special reference to histological differential diagnosis, clinical picture, and end results of treatment. *Ann Chir Gynaecol Fenn Suppl* 45,1-128 (1956)
- [21] Byrd SE, Darling CF, Tomita T, Chou P, de Leon GA, Radkowski MA: MR imaging of symptomatic neurocutaneous melanosis in children. *Pediatr Radiol* 27,39-44 (1997)

- [22] Campbell AN, Chan HS, Becker LE, Daneman A, Park TS, Hoffman HJ: Extracranial metastases in childhood primary intracranial tumors. A report of 21 cases and review of the literature. *Cancer* 53,974-981 (1984)
- [23] Campbell WA, Storlazzi E, Vintzileos AM, Wu A, Schneiderman H, Nochimson DJ: Fetal malignant melanoma: ultrasound presentation and review of the literature. *Obstet Gynecol* 70,434-439 (1987)
- [24] Castilla EE, da Graça Dutra M, Orioli-Parreiras IM: Epidemiology of congenital pigmented naevi: I. Incidence rates and relative frequencies. *Br J Dermatol* 104,307-315 (1981)
- [25] Ceballos PI, Ruiz-Maldonado R, Mihm MC Jr: Melanoma in children. *N Engl J Med* 332,656-662 (1995)
- [26] Charbel C, Fontaine RH, Malouf GG, Picard A, Kadlub N, El-Murr N, How-Kit A, Su X, Coulomb-L'Hermine A, Tost J, Mourah S, Aractingi S, Guégan S: NRAS mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol* 134,1067-1074 (2014)
- [27] Cho IY, Hwang SK, Kim SH: Dandy-walker malformation associated with neurocutaneous melanosis. *J Korean Neurosurg Soc* 50,475-477 (2011)
- [28] Christianakis E, Papatzimas K, Papavasiliou A, Pashalidis N, Rizos S, Filippou D: Brain melanoma presented in a young child with neurocutaneous melanocytosis. *J BUON* 13,598 (2008)
- [29] Chuang ST, Shukla S, Reddy V, Chou P: Pathologic quiz case: nodular hyperpigmented shoulder lesion in a 6-month-old infant. Malignant melanoma. *Arch Pathol Lab Med* 127,e343-344 (2003)
- [30] Coe HE: Malignant pigmented mole in an infant. *Northwest Med* 24,181-182 (1925)
- [31] Cohen MC, Kaschula RO, Sinclair-Smith C, Emms M, Drut R: Pluripotential melanoblastoma, a unifying concept on malignancies arising in congenital melanocytic nevi: report of two cases. *Pediatr Pathol Lab Med* 16,801-812 (1996)
- [32] Cordonnier V, De Beer P, Lundy-Mahieu M, Cacheux S: Deux mélanomes malins, prépubertaire et apres accident du travail, dans la même famille. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 73,677-679 (1966)

- [33] Cordero 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)
- [34] Craver RD, Golladay SE, Warriar RP, Gates AJ, Nelson JS: Neurocutaneous melanosis with Dandy-Walker malformation complicated by primary spinal leptomeningeal melanoma. *J Child Neurol* 11,410-414 (1996)
- [35] Cress RD, Holly EA. Incidence of cutaneous melanoma among non-Hispanic whites, Hispanics, Asians, and blacks: an analysis of california cancer registry data, 1988-93: *Cancer Causes Control* 8,246-252 (1997)
- [36] Croxatto JO, Iribarren G, Ugrin C, Ebner R, Zarate JO, Sampaolesi R: Malignant melanoma of the conjunctiva. Report of a case. *Ophthalmology* 94,1281-1285 (1987)
- [37] Culpepper KS, Granter SR, McKee PH: My approach to atypical melanocytic lesions. *J Clin Pathol* 57,1121-1131 (2004)
- [38] Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Bröcker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC: Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 353,2135-2147 (2005)
- [39] Da Silva BB, Da Silva RG Jr, Lopes Costa PV, Pires CG, da Silva Pinheiro G: Melanoma metastasis to the breast masquerading as fibroadenoma. *Gynecol Obstet Invest* 62,97-99 (2006)
- [40] 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)
- [41] Daniotti M, Ferrari A, Frigerio S, Casieri P, Miselli F, Zucca E, Collini P, Della Torre G, Manoukian S, Peissel B, Bono A, Santinami M, Parmiani G, Rivoltini L, Pilotti S, Rodolfo M: Cutaneous melanoma in childhood and adolescence shows frequent loss of INK4A and gain of KIT. *J Invest Dermatol* 129,1759-1768 (2009)
- [42] 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* 417,949-54 (2002)
- [43] De Cholnoky T: Malignant melanoma: a clinical study of one hundred seventeen cases. *Ann Surg* 113,392-410 (1941)
- [44] de Sá BCS, 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)
- [45] DeDavid M, Orlow SJ, Provost N, Marghoob AA, Rao BK, Wasti Q, Huang CL, Kopf AW, Bart RS: Neurocutaneous melanosis: clinical features of large congenital melanocytic nevi in patients with manifest central nervous system melanosis. *J Am Acad Dermatol* 35,529-538 (1996)
- [46] DeDavid M, Orlow SJ, Provost N, Marghoob AA, Rao BK, Huang CL, Wasti Q, Kopf AW, Bart RS: A study of large congenital melanocytic nevi and associated malignant melanomas: review of cases in the New York University Registry and the world literature. *J Am Acad Dermatol* 36,409-416 (1997)
- [47] Delbeke MJ: Un cas de melanome malin chez l'enfant. *Dermatologica* 161,87-89 (1980)
- [48] Derrick JR, Thompson JA: Fatal malignant melanoma in a Negro child. *Pediatrics* 21,222-225 (1958)
- [49] Di Rocco F, Sabatino G, Koutzoglou M, Battaglia D, Caldarelli M, Tamburrini G: Neurocutaneous melanosis. *Childs Nerv Syst* 20,23-28 (2004)
- [50] Dieckmann H: Primäre Melanocytoblastose der Pia mater. *Virchows Arch* 275,785-789 (1930)
- [51] Dobson L: Prepubertal malignant melanomas; report of two cases. *Am J Surg* 89,1128-1135 (1955)
- [52] Egan CL, Oliveria SA, Elenitsas R, Hanson J, Halpern AC: Cutaneous melanoma risk and phenotypic changes in large congenital nevi: a follow-up study of 46 patients. *J Am Acad Dermatol* 39,923-932 (1998)

- [53] Ellis DS, Spencer WH, Stephenson CM: Congenital neurocutaneous melanosis with metastatic orbital malignant melanoma. *Ophthalmology* 93,1639-1642 (1986)
- [54] Faillace WJ, Okawara SH, McDonald JV: Neurocutaneous melanosis with extensive intracerebral and spinal cord involvement. Report of two cases. *J Neurosurg* 61,782-785 (1984)
- [55] Farnell FJ, Globus JH: Primary Melanoblastosis of the Leptomeninges and Brain. *AMA Arch Neurol Psychiatr* 25,803-823 (1930)
- [56] Fasske E: Zur Genese der primären Melanosarkome der Leptomeninx bei Säuglingen. *Zentralbl Allg Pathol* 98,113-121 (1958)
- [57] Ferrari A, Bono A, Baldi M, Collini P, Casanova M, Pennacchioli E, Terenziani M, Marcon I, Santinami M, Bartoli C: Does melanoma behave differently in younger children than in adults? A retrospective study of 33 cases of childhood melanoma from a single institution. *Pediatrics* 115, 649-654 (2005)
- [58] Forbus WD: Reaction to injury: Pathology for students of disease. Vol.2, Williams Wilkins, London, 1952
- [59] Franchella A, Georgacopulo P: Malignant melanoma in a three-year-old child. *Eur J Pediatr Surg* 2,372-373 (1992)
- [60] Friesenhahn JR: Das maligne Melanom des Kindesalters - eine systematische Literaturanalyse, Med. Diss. Lübeck, 2014
- [61] Fuste R, Morales LM: Degeneración maligna de un nevi pigmentario gigante de la espalda. *Rev Med Cubana* 55,307-314 (1944)
- [62] Garbe C, Cerroni L, Kerl H: Melanozytäre Nävi und malignes Melanom. In: Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH (Hrsg.): *Histopathologie der Haut*. 1. Aufl., 593-649, Springer, Berlin Heidelberg, 2003
- [63] Gari LM, Rivers JK, Kopf AW: Melanomas arising in large congenital nevocytic nevi: a prospective study. *Pediatr Dermatol* 5,151-158 (1988)
- [64] Greeley PW, Middleton AG, Curtin JW: Incidence of malignancy in giant pigmented nevi. *Plast Reconstr Surg* 36,26-37 (1965)

- [65] Gruis NA, Bergman W, Frants RR: Locus for susceptibility to melanoma on chromosome 1p. *N Engl J Med* 322,853-854 (1990)
- [66] Guidetti V, Garcovich A, Giuffrè R, Curatolo P: Nevo gigante congenito e melanosi neuro cutanea. Considerazioni su due casi clinici. *Minerva Pediatr* 30,1961-1972 (1978)
- [67] Hale EK, Stein J, Ben-Porat L, Panageas KS, Eichenbaum MS, Marghoob AA, Osman I, Kopf AW, Polsky D: Association of melanoma and neurocutaneous melanocytosis with large congenital melanocytic naevi - results from the NYU-LCMN registry. *Br J Dermatol* 152,512-517 (2005)
- [68] Hamre MR, Chuba P, Bakhshi S, Thomas R, Severson RK: Cutaneous melanoma in childhood and adolescence. *Pediatr Hematol Oncol* 19,309-317 (2002)
- [69] Harper CG, Thomas DGT: Neurocutaneous melanosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37,760-763 (1974)
- [70] Hayes FA, Green AA: Malignant melanoma in childhood: clinical course and response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2,1229-1234 (1984)
- [71] Helseth A, Helseth E, Unsgaard G: Primary meningeal melanoma. *Acta Oncol* 28,103-104 (1989)
- [72] Hendrix RC: Juvenile melanomas, benign and malignant; fatal melanoblastoma in a two-year-old boy. *AMA Arch Pathol* 58,636-644 (1954)
- [73] Hjelt L, Vilksa J: Malignant meningeal melanoma in a 3-year-old boy. A case report. *Ann Paediatr Fenn* 12,246-250 (1966)
- [74] Hoffman HJ, Freeman A: Primary malignant leptomeningeal melanoma in association with giant hairy nevi. *J Neurosurg* 26,62-71 (1967)
- [75] Humes RA, Roskamp J, Eisenbrey AB: Melanosis and hydrocephalus. Report of four cases. *J Neurosurg* 61,365-368 (1984)
- [76] Ichii-Nakato N, Takata M, Takayanagi S, Takashima S, Lin J, Murata H, Fujimoto A, Hatta N, Saida T: High frequency of BRAFV600E mutation in acquired nevi and small congenital nevi, but low frequency of mutation in medium-sized congenital nevi. *J Invest Dermatol* 126,2111-2118 (2006)

- [77] 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)
- [78] Ishii N, Ichiyama S, Saito S, Kurosawa T, Nakajima H: Congenital malignant melanoma. *Br J Dermatol* 124,492-494 (1991)
- [79] Joseph KR, Difazio MP, Hartman KR, Ney JP: Neurocutaneous melanosis associated with autoimmune diabetes mellitus. *Neurology* 68,1862-1863 (2007)
- [80] Jütte H: Zwei Fälle von primärem Melanocytoblastom der Leptomeninx des Gehirns. *Virchows Arch* 304,296-316 (1939)
- [81] Ka VS, Dusza SW, Halpern AC, Marghoob AA: The association between large congenital melanocytic naevi and cutaneous melanoma: preliminary findings from an Internet-based registry of 379 patients. *Melanoma Res* 15,61-67 (2005)
- [82] Kacerovska D, Michal M, Sosna B, Cempirkova D, Ambrus M, Richtl P, Danis D, Zelger B, Kazakov DV: Carcinoid-like pattern in melanoma: report of 4 cases. *Am J Dermatopathol* 31,542-550 (2009)
- [83] Kadonaga JN, Frieden IJ: Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 24,747-755 (1991)
- [84] Kadonaga JN, Barkovich AJ, Edwards MS, Frieden IJ: Neurocutaneous melanosis in association with the Dandy-Walker complex. *Pediatr Dermatol* 9,37-43 (1992)
- [85] Kaplan EN: The risk of malignancy in large congenital nevi. *Plast Reconstr Surg* 53,421-428 (1974)
- [86] Keall J, McElwain TJ, Wallace AF: Malignant melanoma in childhood. *Br J Plast Surg* 34,340-341 (1981)
- [87] Ketels-Harken H: Zur Kasuistik der neurokutanen Melanoblastose. *Zentralbl Allg Pathol* 104,396-403 (1963)
- [88] Kinsler VA, Aylett SE, Coley SC, Chong WK, Atherton DJ: Central nervous system imaging and congenital melanocytic naevi. *Arch Dis Child* 84,152-155 (2001)

- [89] Kinsler VA, Chong WK, Aylett SE, Atherton DJ: Complications of congenital melanocytic naevi in children: analysis of 16 years' experience and clinical practice. *Br J Dermatol* 159,907-914 (2008)
- [90] Kinsler VA, Birley J, Atherton DJ: Great Ormond Street Hospital for Children Registry for congenital melanocytic naevi: prospective study 1988-2007. Part 1-epidemiology, phenotype and outcomes. *Br J Dermatol* 160,143-150 (2009 a)
- [91] Kinsler VA, Birley J, Atherton DJ: Great Ormond Street Hospital for Children Registry for Congenital Melanocytic Naevi: prospective study 1988-2007. Part 2-Evaluation of treatments. *Br J Dermatol* 160,387-392 (2009 b)
- [92] Kinsler VA, Thomas AC, Ishida M, Bulstrode NW, Loughlin S, Hing S, Chalker J, McKenzie K, Abu-Amero S, Slater O, Chanudet E, Palmer R, 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)
- [93] Koyama T, Ogawa M, Kurata S, Komazawa M, Murakami M: Meningeal malignant melanoma in a child: immunocytological diagnosis. *Acta Paediatr Jpn* 34,173-178 (1992)
- [94] Kraft J: Über primäre diffuse Melanosarkomatose der weichen Hirn-und Rückenmarkhäute. *J Cancer Res Clin Oncol* 29,74-82 (1929)
- [95] Krengel S: Nevogenesis - new thoughts regarding a classical problem. *Am J Dermatopathol* 27,456-465 (2005)
- [96] Krengel S, Hauschild A, Schäfer T: Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol* 155,1-8 (2006)
- [97] Krengel S, Marghoob AA: Current management approaches for congenital melanocytic nevi. *Dermatol Clin* 30,377-387 (2012)
- [98] Krengel S, Scope A, Dusza SW, Vonthein R, Marghoob AA: New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 68,441-451 (2013)
- [99] Krinitz K: Maligne Melanome auf Tierfell-Naevi. *Hautarzt* 18,389-396 (1967)

- [100] Kudel TA, Bingham WT, Tubman DE: Computed tomographic findings of primary malignant leptomeningeal melanoma in neurocutaneous melanosis. *Am J Roentgenol* 133,950-951 (1979)
- [101] Lamas E, Lobato RD, Sotelo T, Ricoy JR, Castro S: Neurocutaneous melanosis. *Acta Neurochir* 36,93-105 (1977)
- [102] Lange JR, Palis BE, Chang DC, Soong SJ, Balch CM: Melanoma in children and teenagers: an analysis of patients from the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* 25,1363-1368 (2007)
- [103] Larue GH: Mélanomatose neuro-cutanée: Association de naevi pigmentaires de la peau et d'hydrocéphalie chez un enfant. *Laval Médical* 9,24-29 (1944)
- [104] Lecouturier R, Ley J, Titeca J, van Bogaert L: La mélanose neoplastique cerebro-cutanée. *J Belge Neurol Psychiatr* 39,103-131 (1939)
- [105] Leech SN, Bell H, Leonard N, Jones SL, Geurin D, McKee PH, Lawrence CM: Neonatal giant congenital nevi with proliferative nodules: a clinicopathologic study and literature review of neonatal melanoma. *Arch Dermatol* 140,83-88 (2004)
- [106] Lerman RI, Murray D, O'Hara JM, Booher RJ, Foote FW Jr: Malignant melanoma of childhood. A clinicopathologic study and a report of 12 cases. *Cancer* 25,436-449 (1970)
- [107] Linabery AM, Ross JA: Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer* 112,416-432 (2008)
- [108] Lisboa AC: Melanoma maligno en una niña. Asociado a nevo gigante y enfermedad de Recklinghausen. *Arch Argent Dermatol* 11,395-401 (1961)
- [109] Livingstone E, Claviez A, Spengler D, Barth H, Stark AM, Hugo HH, Hauschild A: Neurocutaneous melanosis: a fatal disease in early childhood. *J Clin Oncol* 27,2290-2291 (2009)
- [110] Lorétan RM, Delacrétaz J: Le pronostic du mélanome malin infantile. *Ann Dermatol Syphiligr* 94,465-476 (1967)
- [111] Lund HZ, Kraus JM: Melanotic tumors of the skin. *Armed Forces Inst Pathol* 1,134 (1963)

- [112] Makin GW, Eden OB, Lashford LS, Moppett J, Gerrard MP, Davies HA, Powell CV, Campbell AN, Frances H: Leptomeningeal melanoma in childhood. *Cancer* 86,878-886 (1999)
- [113] Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T, Ono T, Albertson DG, Pinkel D, Bastian BC: Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* 95,1878-1890 (2003)
- [114] Malec E, Lagerlöf B: Malignant melanoma of the skin in children registered in the Swedish cancer registry during 1959-1971. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 11,125-129 (1977)
- [115] Marghoob AA, Schoenbach SP, Kopf AW, Orlow SJ, Nossa R, Bart RS: Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma. A prospective study. *Arch Dermatol* 132,170-175 (1996)
- [116] Marghoob AA, Dusza S, Oliveria S, Halpern AC. Number of satellite nevi as a correlate for neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 140,171-175 (2004)
- [117] Marghoob AA, Agero AL, Benvenuto-Andrade C, Dusza SW: Large congenital melanocytic nevi, risk of cutaneous melanoma, and prophylactic surgery. *J Am Acad Dermatol* 54,868-873 (2006)
- [118] Marghoob AA, Borrego JP, Halpern AC: Congenital melanocytic nevi: treatment modalities and management options. *Semin Cutan Med Surg* 26,231-240 (2007)
- [119] Marnet D, Vinchon M, Mostofi K, Catteau B, Kerdraon O, Dhellemmes P: Neurocutaneous melanosis and the Dandy-Walker complex: an uncommon but not so insignificant association. *Childs Nerv Syst* 25,1533-1539 (2009)
- [120] McElearney ST, Dengel LT, Vaughters AB, Patterson JW, McGahren ED, Slingluff CL Jr: Neonatal congenital malignant melanoma with lymph node metastasis. *J Clin Oncol* 27,2726-2728 (2009)
- [121] McGovern VJ, Goulston E: Malignant moles in childhood. *Med J Aust* 1,181-184 (1963)
- [122] McWhorter HE, Woolner LB: Pigmented nevi, juvenile melanomas and malignant melanomas in children. *Cancer* 7,564-585 (1954)

- [123] Mehregan AH, Mehregan DA: Malignant melanoma in childhood. *Cancer* 71,4096-4103 (1993)
- [124] Meister L, Rackoff W, Arendash-Durand B: Lepto-meningeal melanosis. *Med Pediatr Oncol* 19,42-47 (1991)
- [125] 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)
- [126] Mena-Cedillos CA, Valencia-Herrera AM, Arroyo-Pineda AI, Salgado-Jiménez MA, Espinoza-Montero R, Martínez-Avalos AB, Perales-Arroyo A: Neurocutaneous melanosis in association with the Dandy-Walker complex, complicated by melanoma: report of a case and literature review. *Pediatr Dermatol* 19,237-242 (2002)
- [127] Mensi E, Siliquini PL: Melanoma maligno metastatico in un bimbo di 16 mesi con nevo gigante ipertrofico congenito. *Minerva Nipiol* 16,56-63 (1966)
- [128] Miard F, Watier E, Pailheret JP, Edan C, Manise O: Mélanome malin chez une enfant de 7 ans. A propos d'un cas dramatique. *Ann Chir Plast Esthet* 42,338-342 (1997)
- [129] Miller TR, Pack GT: The familial aspect of malignant melanoma. *Arch Dermatol* 86,35-39 (1962)
- [130] Miura K, Harada H, Tsutsui Y: Small cell type malignant melanoma which developed in a 16-year-old female with a congenital dermal nevus and metastasized 12 years after excision. *Pathol Int* 49,247-252 (1999)
- [131] Mocellin S, Zavagno G, Nitti D: The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Int J Cancer* 123,2370-2376 (2008)
- [132] Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D: Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 102,493-501 (2010)
- [133] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Int Med* 151,264-269 (2009)
- [134] Mones JM, Ackerman AB: Melanomas in prepubescent children: review comprehensively, critique historically, criteria diagnostically, and course biologically. *Am J Dermatopathol* 25,223-238 (2003)

- [135] Montgomery H: Die histopathologische Unterscheidung der Pigmentnaevi, juvenilen Melanome und Melanomalignome. *Hautarzt* 9,52-56 (1958)
- [136] Müller E, Bäcker U, Röckl H: Malignes Melanom im Kindesalter. *Munch Med Wochenschr* 115,1125-1128 (1973)
- [137] Myhre E: Malignant melanomas in children. *Acta Pathol Microbiol Scand* 59,184-188 (1963)
- [138] Nakamura Y, Becker LE: Meningeal tumors of infancy and childhood. *Fet Pediatr Pathol* 3,341-358 (1985)
- [139] Narayanan HS, Gandhi DH, Girimaji SR: Neurocutaneous melanosis associated with Dandy-Walker syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 89,197-200 (1987)
- [140] Naraysingh V, Busby GOD: Congenital malignant melanoma. *J Pediatr Surg* 21,81-82 (1986)
- [141] Netherton EW: Extensive pigmented nevus associated with primary melanoblastosis of leptomeninges of brain and spinal cord. *Arch Dermatol Syphilol* 33,238-258 (1936)
- [142] Neuburger KT, Daniels LE, Draper PA: Nevocytoblastoma of the Brain and Meningocutaneous Melanomatosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2,140-147 (1943)
- [143] Neuhold JC, Friesenhahn J, Gerdes N, Kregel S: Case Reports of Fatal or Metastasizing Melanoma in Children and Adolescents: A Systematic Analysis of the Literature. *Pediatr Dermatol* doi:10.1111/pde.12400. [Epub ahead of print] (2014)
- [144] Oberndorfer S: Pigment und Pigmentbildung. *Ergebn Allg Pathol Path Anat* 12,460-498 (1903)
- [145] Pack GT, Davis J: Nevus giganticus pigmentosus with malignant transformation. *Surgery* 49,347-354 (1961)
- [146] Pappo AS, Kuttesch JF, Kaste SC, Parham DM, Rao BN, Pratt CB: Malignant melanocytic lesions of unknown primary site in children and adolescents. *Med Pediatr Oncol* 24,315-320 (1995)
- [147] Partoft S, Osterlind A, Hou-Jensen K, Drzewiecki KT: Malignant melanoma of the skin in children (0 to 14 years of age) in Denmark, 1943-1982. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 23,55-58 (1989)

- [148] Pavlidou E, Hagel C, Papavasiliou A, Giouroukos S, Panteliadis C: Neurocutaneous melanosis: report of three cases and up-to-date review. *J Child Neurol* 23,1382-1391 (2008)
- [149] Penman HG, Stringer HC: Malignant transformation in giant congenital pigmented nevus. Death in early childhood. *Arch Dermatol* 103,428-432 (1971)
- [150] Planner R: Ein Fall von Naevus congenitus mit excessiver Geschwulstbildung. *Arch Derm Syph* 14,448-476 (1887)
- [151] Ponnampalam J, Nicholson J, Atherton D: Leptomeningeal melanoma and multiple cutaneous melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 157,397-398 (2007)
- [152] Pratt CB, Palmer MK, Thatcher N, Crowther D: Malignant melanoma in children and adolescents. *Cancer* 47,392-397 (1981)
- [153] Price HN, Schaffer JV: Congenital melanocytic nevi-when to worry and how to treat: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 28,293-302 (2010)
- [154] Quaba AA, Wallace AF: The incidence of malignant melanoma (0 to 15 years of age) arising in "large" congenital nevocellular nevi. *Plast Reconstr Surg* 78,174-181 (1986)
- [155] Ramaswamy V, Delaney H, Haque S, Marghoob A, Khakoo Y: Spectrum of central nervous system abnormalities in neurocutaneous melanocytosis. *Dev Med Child Neurol* 54,563-568 (2012)
- [156] Reed WB, Becker SW Sr, Becker SW Jr, Nickel WR: Giant pigmented nevi, melanoma, and leptomeningeal melanocytosis: a clinical and histopathological study. *Arch Dermatol* 91,100-119 (1965)
- [157] Reyes-Mugica M, Chou P, Byrd S, Ray V, Castelli M, Gattuso P, Gonzalez-Crussi F: Nevomelanocytic proliferations in the central nervous system of children. *Cancer* 72,2277-2285 (1993)
- [158] 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)
- [159] Rivers JK, Frederiksen PC, Dibdin C: A prevalence survey of dermatoses in the Australian neonate. *J Am Acad Dermatol* 23,77-81 (1990)

- [160] Robert-Koch-Institut: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_node.html;jsessionid=44F111553835514AEC91778E490774AA.2.cid381 (Tag des Zugriffs: 19.06.2014)
- [161] Roesch A, Berking C: Melanom. In: Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, Hertl M, Ruzicka T (Hrsg.): Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 6. Aufl., 1693-1709, Springer, Berlin Heidelberg, 2012
- [162] Rokitansky, J: Ein ausgezeichneter Fall von Pigment-Mal mit ausgebreiteter Pigmentierung der inneren Hirn-und Rückenmarkshäute. Allg Wien Med 1,113-116 (1861)
- [163] Roth MJ, Medeiros LJ, Kapur S, Wexler LH, Mims S, Horowitz ME, Tsokos M: Malignant schwannoma with melanocytic and neuroepithelial differentiation in an infant with congenital giant melanocytic nevus: a complex neurocristopathy. Hum Pathol 24,1371-1375 (1993)
- [164] Ruiz-Maldonado R, Tamayo L, Laterza AM, Durán C: Giant pigmented nevi: clinical, histopathologic, and therapeutic considerations. J Pediatr 120,906-911 (1992)
- [165] Salman T, Gedikoglu G, Koç L, Celik A, Devecioglu O, Oztürk S: Malignant melanoma in childhood. Turk J Pediatr 28,263-270 (1986)
- [166] Sandsmark M, Eskeland G, Skullerud K, Abyholm F: Neurocutaneous melanosis. Case report and a brief review. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 28,151-154 (1994)
- [167] Schmid-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)
- [168] Schneiderman H, Wu AY, Campbell WA, Forouhar F, Yamase H, Greenstein R, Grant-Kels JM: Congenital melanoma with multiple prenatal metastases. Cancer 60,1371-1377 (1987)
- [169] Schreiber T, Stintz AR: Zum Problem der neurokutanen Melanoblastose. Dermatol Monatsschr 163,372-378 (1977)
- [170] Schreml S, Gruendobler B, Schreml J, Bayer M, Ladoyanni E, Prantl L, Eichelberg G: Neurocutaneous melanosis in association with Dandy-Walker malformation: case report and literature review. Clin Exp Dermatol 33,611-614 (2008)

- [171] Schultz RC: Fatal malignant melanoma in children with giant nevi. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull* 27,551-557 (1961)
- [172] Shakhova O, Zingg D, Schaefer SM, Hari L, Civenni G, Blunsch J, Claudinot S, Okoniewski M, Beermann F, Mihic-Probst D, Moch H, Wegner M, Dummer R, Barrandon Y, Cinelli P, Sommer L: Sox10 promotes the formation and maintenance of giant congenital naevi and melanoma. *Nat Cell Biol* 14,882-890 (2012)
- [173] Shpall S, Frieden I, Chesney M, Newman T: Risk of malignant transformation of congenital melanocytic nevi in blacks. *Pediatr Dermatol* 11,204-208 (1994)
- [174] Silverberg GD, Kadin ME, Dorfman RF, Hanbery JW, Prolo DJ: Invasion of the brain by a cellular blue nevus of the scalp. A case report with light and electron microscopic studies. *Cancer* 27,349-355 (1971)
- [175] Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handiside T, Hollis S, Lens MB, Thompson JF: Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 4,CD004835 (2009)
- [176] Slaughter JC, Hardman JM, Kempe LG, Earle KM: Neurocutaneous melanosis and leptomeningeal melanomatosis in children. *Arch Pathol* 88,298-304 (1969)
- [177] Son YJ, Wang KC, Kim SK, Cho BK, Chi JG, Kim YM: Primary intracranial malignant melanoma evolving from leptomeningeal melanosis. *Med Pediatr Oncol* 40,201-204 (2003)
- [178] Spatz A, Ruitter 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)
- [179] Spiller SE, Hawkins DS, Finn LS, Sze RW, Sybert V: Metastatic malignant melanoma presenting as pancytopenia in a three-year-old boy. *Pediatr Blood Cancer* 45,60-63 (2005)
- [180] Strojjan P, Lamovec J: Prepubertal malignant melanoma: report of three cases. *Pediatr Hematol Oncol* 17,163-169 (2000)
- [181] Stromberg BV: Malignant melanoma in children. *J Pediatr Surg* 14,465-467 (1979)
- [182] Subbiah V, Wolff JE: Rapid response to therapy of neurocutaneous melanosis with leptomeningeal melanoma. *Pediatr Blood Cancer* 54,180-181 (2010)

- [183] Sweet LK, Connerty HV: Congenital melanoma: Report of a case in which metastasis occurred. *AMA Am J Dis Child* 62,1029-1040 (1941)
- [184] Swerdlow AJ, English JS, Qiao Z: The risk of melanoma in patients with congenital nevi: a cohort study. *J Am Acad Dermatol* 32,595-599 (1995)
- [185] Tronnier M: Melanotische Flecke und melanozytäre Nävi. In: Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, Hertl M, Ruzicka T (Hrsg.): *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 6. Aufl., 1693-1709, Springer, Berlin Heidelberg, 2012
- [186] Truax KF, Page HG: Prepubertal malignant melanoma. *Ann Surg* 137,255-260 (1953)
- [187] Tveten L: Primary meningeal melanosis. A clinico-pathological report of two cases. *Acta Pathol Microbiol Scand* 63,1-10 (1965)
- [188] Valsecchi ME, Silbermins D, de Rosa N, Wong SL, Lyman GH: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 29,1479-1487 (2011)
- [189] 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)
- [190] Virchow, R: Pigment und diffuse Melanose der Arachnoides. *Virch Arch* 16,180-182 (1859)
- [191] Wang H, Zhang S, Wu C, Zhang Z, Qin T: Melanocytomas of the central nervous system: a clinicopathological and molecular study. *Eur J Clin Invest* 43,809-815 (2013)
- [192] Warner PM: An 18-year experience in the management of congenital nevomelanocytic nevi. *Ann Plast Surg* 60,283-287 (2008)
- [193] Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC: Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 113,1968-1974 (2004)
- [194] Weston B, Grufferman S, Kostyu D, Burton CS, Grant J: Familial aggregation of melanoma, basal cell carcinoma, and gastric adenocarcinoma. *Cancer* 57,2230-2234 (1986)
- [195] Wiecker TS, Luther H, Buettner P, Bauer J, Garbe C: Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood: a risk factor study in 1,812 kindergarten children. *Cancer* 97,628-638 (2003)

- [196] Williams HF: Melanoma with fatal metastases in 5-year old girl; report of a case. *Cancer* 7,163-167 (1954)
- [197] Williams ML, Pennella R: Melanoma, melanocytic nevi, and other melanoma risk factors in children. *J Pediatr* 124,833-845 (1994)
- [198] Willis RA: The hamartomatous syndromes: their clinical, pathological and fundamental aspects. *Med J Aust* 1,827-833 (1965)
- [199] Witt C, Kregel S: Clinical and epidemiological aspects of subtypes of melanocytic nevi (Flat nevi, Miescher nevi, Unna nevi). *Dermatol Online J* 16,1 (2010)
- [200] Wu SJ, Lambert DR: Melanoma in children and adolescents. *Pediatr Dermatol* 14,87-92 (1997)
- [201] Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, Royal R, Cormier JN: Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 103,129-142 (2011)
- [202] Yagawa K, Nakamura K: An autopsy case of the widely metastasised juvenile malignant melanoma arising from nevus pigmentosus. *Jap J Cancer Res* 45,278-280 (1955)
- [203] Yeh I, von Deimling A, Bastian BC: Clonal BRAF mutations in melanocytic nevi and initiating role of BRAF in melanocytic neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 105,917-919 (2013)
- [204] Ziv T, Herman O, Gorenstein A, Ballin A: Brief report. Malignant melanoma in infancy—too risky to be misdiagnosed. *Med Pediatr Oncol* 31,553-554 (1998)

Danksagungen

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr.med. Zillikens, Direktor der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, für die Möglichkeit, diese Dissertation an seiner Klinik durchzuführen und für den Zugang zur Fernleihe. Ganz besonders möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Sven Kregel danken, nicht nur für das Thema und die Überlassung von Literatur, sondern vor allem für seine vorbildliche Betreuung in jedem Stadium dieser Arbeit, die ihresgleichen sucht. Des Weiteren bedanke ich mich bei Johanna Friesenhahn und Nina Gerdes für die hervorragende Zusammenarbeit. Ich bin sehr stolz, Teil dieser Arbeitsgruppe sein zu dürfen! Außerdem gebührt mein Dank meinen Freunden, die mir mit ihrer Motivation immer zur Seite gestanden haben, insbesondere Maria und Felix, der mir bei der Lösung von so manchem Formatierungsproblem geholfen hat. Nicht zuletzt möchte ich meinem Freund und meinen Eltern danken, die mich immer bei meinem Projekt unterstützt haben.

Lebenslauf



Persönliche Daten	Name	Johanna Christina Neuhold
Hochschulstudium	10/07 - 05/14	Humanmedizin Universität zu Lübeck
	09/09	1. Ärztliche Prüfung
	05/14	2. Ärztliche Prüfung, Note 1,83
Auslandsaufenthalte	09/10 - 02/11	Auslandssemester Universidad de Cantabria, Santander, Spanien
	02/13 - 06/13	Auslandstertial praktisches Jahr (Chirurgie) UNAN León, Nicaragua
Ehrenamt	08/08 - 07/11	Gewähltes Mitglied des Studierendenparlaments, Universität zu Lübeck.
	08/10 - 07/11	Vizepräsidentin des Studierendenparlaments, Universität zu Lübeck.
Zeitraum der Dissertation	01/10 - 01/15	
Publikation		Neuhold JC, Friesenhahn J, Gerdes N, Kregel S: Case Reports of Fatal or Metastasizing Melanoma in Children and Adolescents: A Systematic Analysis of the Literature. <i>Pediatr Dermatol</i> doi:10.1111/pde.12400. [Epub ahead of print] (2014)