

**Auftreten von Zweitmelanomen bei Patienten mit  
Erstdiagnose in den Jahren 2002-2006  
an der Universitäts-Hautklinik Tübingen**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Stec, Thomas Oskar**

**2015**

**Auftreten von Zweitmelanomen bei Patienten mit  
Erstdiagnose in den Jahren 2002-2006  
an der Universitäts-Hautklinik Tübingen**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Stec, Thomas Oskar**

**2015**

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. C. Garbe

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. S. Brucker

**Meinen Eltern  
und meinem Bruder**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>11</b>
1.1.	Epidemiologie des malignen Melanoms	11
1.1.1.	Inzidenz und Mortalität	11
1.2.	Ätiologie und Risikofaktoren	16
1.3.	Klassifikation und Tumorparameter	19
1.3.1.	TNM-Klassifikation und Einteilung in Tumorstadien	19
1.3.2.	Erläuterung der Tumorparameter und ihrer prognostischen Aussagekraft	22
1.3.2.1.	Histologischer Subtyp	22
1.3.2.2.	Tumordicke	23
1.3.2.3.	Invasionslevel	23
1.3.2.4.	Lokalisation	24
1.3.2.5.	Ulzeration	24
1.3.2.6.	Mitoserate	25
1.3.2.7.	Weitere Parameter	25
1.4.	Dicke und schnell-wachsende Melanome	25
1.5.	Zweitmelanome	27
1.5.1.	Inzidenz und Ätiologie	27
1.5.2.	Tumoreigenschaften und Prognose	28
1.6.	Zielsetzungen und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit	29
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>32</b>
2.1.	Gesamtes Patientenkollektiv	32
2.2.	Dokumentation der Patientendaten	32
2.3.	Selektion des Patientenkollektivs	34
2.4.	Erläuterung der verschiedenen Patientenkollektive	36
2.5.	Auswertung	37
2.5.1.	Beschreibung der Parameter	37
2.5.2.	Statistische Methoden	40
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>41</b>
3.1.	Beschreibung tumorunabhängiger Eigenschaften ausgewählter Kollektive	41

3.1.1. Geschlecht.....	41
3.1.2. Alter .....	42
3.1.3. Nachbeobachtungszeitraum .....	43
3.2. Vergleich der Parameter der Primärmelanome von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen.....	44
3.2.1. Histologischer Subtyp der Primärmelanome .....	44
3.2.2. Tumordicke der Primärmelanome.....	45
3.2.3. Invasionslevel der Primärmelanome .....	46
3.2.4. Lokalisation der Primärmelanome .....	47
3.2.5. Ulzeration der Primärmelanome .....	49
3.3. Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen .....	49
3.4. Vergleich der Parameter von Erst- und Zweitmelanomen bei Patienten mit Zweitmelanomen .....	50
3.4.1. Histologischer Subtyp von Erst- und Zweitmelanomen .....	51
3.4.2. Tumordicke von Erst- und Zweitmelanomen.....	52
3.4.3. Invasionslevel von Erst- und Zweitmelanomen .....	53
3.4.4. Lokalisation von Erst- und Zweitmelanomen.....	54
3.4.5. Ulzeration von Erst- und Zweitmelanomen .....	55
3.5. Zeitliches Auftreten von Zweitmelanomen nach Erstdiagnose .....	56
3.6. Untersuchung der Patientenfälle, deren Zweitmelanom dicker als 1 Millimeter ist .....	57
3.6.1. Beschreibung der dicken Zweitmelanome (>1 mm) und Vergleich mit dünneren Zweitmelanomen.....	58
3.6.2. Ausschluss von spät-diagnostizierten dicken Zweitmelanomen ohne schnelles Tumorwachstum .....	60
3.6.3. Beschreibung der möglichen schnell-wachsenden Zweitmelanome (SWZMs) und der zugehörigen Erstmelanome .....	61
3.7. Beschreibung der Patientenfälle mit mehr als zwei malignen Melanomen und Vergleich mit anderen Patientengruppen .....	65
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>66</b>
4.1. Tumorunabhängige Eigenschaften ausgewählter Kollektive .....	66
4.2. Vergleich der Parameter der Primärmelanome von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen .....	69

4.3. Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen .....	74
4.4. Vergleich von Erst- und Zweitmelanomparametern bei Patienten mit Zweitmelanomen .....	76
4.5. Zeitliches Auftreten von Zweitmelanomen nach Erstdiagnose.....	82
4.6. Untersuchung der Patientenfälle, deren Zweitmelanom dicker als 1 Millimeter ist .....	83
4.6.1. Zweitmelanome über 1 Millimeter Tumordicke .....	83
4.6.2. Mögliche schnell-wachsende Zweitmelanome (SWZMs) .....	87
4.7. Patienten mit mehr als zwei malignen Melanomen.....	91
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>95</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>97</b>
<b>7 Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>110</b>
<b>8 Danksagung.....</b>	<b>111</b>

**Abkürzungen**

SSM	Superfiziell Spreitendes Melanom
NM	Noduläres Melanom
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
ALM	Akrolentiginöses Melanom
SWMM	Schnell-wachsendes Melanom
SWEM	Schnell-wachsendes Erstmelanom
SWZM	Schnell-wachsendes Zweitmelanom

**Abbildungsverzeichnis**

*Abbildung 1: Anzahl der Erst- und Zweitmelanompatienten im Verlauf der Selektion des Patientenkollektivs .....34*

*Abbildung 2: Übersicht der verschiedenen Patientenkollektive .....37*

*Abbildung 3: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen nach Kaplan und Meier .....50*

*Abbildung 4: Zeitliches Auftreten von Zweitmelanomen nach Erstdiagnose .....57*

**Tabellenverzeichnis**

<i>Tabelle 1:</i>	<i>TNM-Klassifikation des malignen Melanoms von 2009.....</i>	<i>19</i>
<i>Tabelle 2:</i>	<i>Klinische Stadieneinteilung des malignen Melanoms von 2009.....</i>	<i>21</i>
<i>Tabelle 3:</i>	<i>Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom 1983–1995.....</i>	<i>22</i>
<i>Tabelle 4:</i>	<i>Vergleich des Parameters Geschlecht bei Patienten ohne und mit Zweitmelanomen.....</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 5:</i>	<i>Vergleich des Parameters Alter bei Patienten ohne und mit Zweitmelanomen.....</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 6:</i>	<i>Histologischer Subtyp der Primärtumoren von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen.....</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 7:</i>	<i>Tumordicke der Primärtumoren von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabelle 8:</i>	<i>Invasionslevel (nach Clark) der Primärtumoren von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen.....</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 9:</i>	<i>Lokalisation der Primärtumoren von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen.....</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 10:</i>	<i>Ulzeration der Primärtumoren von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen.....</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 11:</i>	<i>Histologischer Subtyp von Erst- und Zweitmelanomen bei Patienten mit Zweitmelanomen.....</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 12:</i>	<i>Tumordicke von Erst- und Zweitmelanomen bei Patienten mit Zweitmelanomen.....</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle 13:</i>	<i>Invasionslevel (nach Clark) von Erst- und Zweitmelanomen bei Patienten mit Zweitmelanomen.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 14:</i>	<i>Lokalisation von Erst- und Zweitmelanomen bei Patienten mit Zweitmelanomen.....</i>	<i>55</i>
<i>Tabelle 15:</i>	<i>Ulzeration von Erst- und Zweitmelanomen bei Patienten mit Zweitmelanomen.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 16:</i>	<i>Tumordaten der Patienten, deren Zweitmelanom dicker als 1,0 mm ist.....</i>	<i>63</i>

## **1 Einleitung**

### **1.1. Epidemiologie des malignen Melanoms**

Das maligne Melanom ist ein bösartiger, invasiver Tumor der Melanozyten (Pigmentzellen) und betrifft hauptsächlich die Haut (kutanes Melanom). Das liegt daran, dass die meisten Melanozyten in der Basalzellschicht (stratum basale) von Epidermis und Haarfollikeln vorkommen, wo sie direkt der Basalmembran aufsitzen [Fritsch, 2004a]. Die pigmentbildenden Zellen befinden sich außerdem an Auge (Uvea und Konjunktiva), Meningen (Hirnhäuten) und Schleimhautoberflächen, was bedeutet, dass auch dort Melanome entstehen können [Garbe et al., 2005]. Die Proliferation eines gesunden Melanozyten in zahlreiche, bösartige Tumorzellen wird dabei durch die Einwirkung endogener und exogener Faktoren induziert (siehe 1.2) [Riede, 1998]. Der maligne Tumor, der zumeist ab der sechsten Lebensdekade auftritt, weist in seiner klinischen Erscheinungsform eine starke Pigmentierung auf, kann jedoch auch amelanotisch auftreten [Garbe&Bauer, 2012].

Obwohl das maligne Melanom unter den Tumoren der Haut nur am dritthäufigsten vorkommt, ist es durch seine frühzeitige Neigung zur Metastasierung für über 90% der Todesfälle durch Hauttumoren verantwortlich [Rassner, 2009]. Durch diese Tatsache und aufgrund der seit Jahrzehnten ansteigenden Inzidenz- und Mortalitätsraten erregt es sowohl in der medizinischen Fachwelt, als auch zunehmend in der Öffentlichkeit große Aufmerksamkeit. Daher soll diese Arbeit einen Beitrag dazu leisten, die Eigenschaften der verschiedenen Patientengruppen, die von diesem hochmalignen Tumor betroffen sind, sowie die ihrer Melanome selbst genauer zu ergründen.

#### **1.1.1. Inzidenz und Mortalität**

Weltweit beträgt die Anzahl neuer Hautkrebsfälle durch Melanome jährlich fast 200.000 und pro Jahr sterben ca. 46.000 Menschen an den Folgen dieser Erkrankung, wobei in beiden Fällen männliche Patienten zu einem größeren Teil betroffen sind [Ferlay et al., 2010]. Diese hohe Zahl der jährlich neu auftretenden Fälle von malignen Melanomen ist auf die weltweit steigenden Inzidenzra-

ten der letzten Jahrzehnte, vor allem in der weißen Bevölkerung, zurückzuführen [Garbe&Leiter, 2009], die den Melanom-Hautkrebs (zusammen mit dem Nichtmelanom-Hautkrebs) zu der am schnellsten-ansteigenden Krebsform dieser Bevölkerungsgruppe gemacht haben [Leiter&Garbe, 2008]. In dunkler pigmentierten Populationen, wie sie vermehrt in Afrika, Asien und teilweise Süd- und Osteuropa vorzufinden sind, ist die Inzidenz dieses malignen Tumors relativ gering. Grund dafür ist der höhere natürliche Schutz vor UV-Strahlung, einem der Hauptrisikofaktoren für diese Tumorart, durch die größere Menge des Pigments Melanin an der Hautoberfläche [Garbe&Blum, 2001].

Die Internationale Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer, IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) publiziert in Zusammenarbeit mit der International Association of Cancer Registries (IACR) in regelmäßigen Abständen Buchbände („Cancer Incidence in Five Continents“) über die Inzidenz verschiedener Krebsarten, zusammengetragen aus Krebsregistern auf der ganzen Welt [Section of Cancer Information, 2013]. Diese Statistiken bieten aufgrund einer einheitlich festgelegten Altersstandardisierung und ihrem Bezug auf eine standardisierte Weltbevölkerung eine sehr gute Vergleichbarkeit untereinander. Diesen Daten zufolge betrug die Inzidenz des malignen Melanoms in der nichtspanischen weißen Bevölkerung der USA in der Mitte der 1970er Jahre 6-8 pro 100.000 Personen pro Jahr, wohingegen zur Zeit der Jahrtausendwende jährlich 19,8 (Männer) und 14,4 (Frauen) pro 100.000 Personen pro Jahr erkrankten. Dies stellt für diesen Zeitraum mehr als eine Verdopplung, bei den Männern fast eine Verdreifachung dar. Eine ähnliche Steigerung erfuhr die Anzahl der Neuerkrankungen in Australien, welches seit Beginn der Datenaufzeichnung die Höchstwerte dieser Statistik liefert. Dort betrug die Inzidenz im Bundesstaat Queensland für die Jahre 1998-2002 sogar 55,8 bei den Männer und 41,1 bei den Frauen (pro 100.000 Einwohner pro Jahr). In Deutschland liegen die Inzidenzraten des malignen Melanoms zwar seit jeher deutlich tiefer, jedoch verzeichneten sie einen noch stärkeren Anstieg in diesen 30 Jahren. Während die Melanominzidenz Mitte der 70er Jahre in den drei erfassten Registern (Saarland, Hamburg und Ostdeutschland) noch bei durchschnittlich 2,2 bei den Männern und 2,3 bei den Frauen lag, erhöhten sich

diese Werte bis zum Jahr 2000 für sieben erfasste Landesregister auf durchschnittlich 8,7 bzw. 8,8 (pro 100.000 Personen pro Jahr). Dies bedeutet nahezu eine Vervierfachung innerhalb von ca. 25 Jahren [Curado. M. P., 2007; Waterhouse, 1982].

Seit Januar 2010 werden die Daten der epidemiologischen Krebsregister der deutschen Bundesländer von dem speziell für diesen Zweck eingerichtete Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) mit Sitz im Robert-Koch-Institut in Berlin zusammengeführt, um aussagekräftige und geprüfte Statistiken über epidemiologische Kennzahlen für die gesamte Bundesrepublik Deutschland veröffentlichen zu können. Dabei prüft das ZfKD regelmäßig die Vollständigkeit der Datenerfassung der Neuerkrankungen in den Registern der einzelnen Bundesländer, da diese für die Zuverlässigkeit der publizierten Zahlen essentiell ist. Da eine kontinuierliche und flächendeckende Datenerfassung von 90% Vollständigkeit für das Jahr 2010 jedoch für lediglich neun Bundesländer (Saarland, Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen, Bremen, Hamburg, Schleswig-Holstein, Brandenburg, Sachsen und Bayern) geschätzt wird und diese Vollständigkeitsschätzungen die Grundlage für die Inzidenz- und Mortalitätsschätzungen bilden, gestaltet sich eine zuverlässige Schätzung für manche Regionen bislang jedoch noch schwierig. Deswegen fließen in die Schätzung der epidemiologischen Kennzahlen nur die tatsächlichen Angaben der Landesregister, die eine Vollständigkeit von über 90% aufweisen sowie geschätzte Werte für die Bundesländer, in denen die Datenerfassung erst in den kommenden Jahren den gewünschten Grad an Vollständigkeit erreichen wird, mit ein. Das Ziel des ZfKD ist es, durch ständige Prüfung der Landesregister eine zunehmende Vollständigkeit der Datenerfassung zu erreichen [Robert-Koch-Institut, 2014a]. Eine Datenbankabfrage des ZfDK ergibt für das maligne Melanom im Jahr 2000 Inzidenzraten von 9,3 für Männer und 10,4 für Frauen. Die aktuellsten Werte für das Jahr 2010 betragen 13,2 für Männer und 14,2 für Frauen und zeigen somit die beschriebene deutliche Steigerung (altersstandardisierte Werte für standardisierte Weltbevölkerung, pro 100.000 Personen pro Jahr) [Robert-Koch-Institut, 2014b]. Im Jahr 2008 erfuhren die Raten einen verhältnismäßig großen Anstieg von 2,9 bei den Männern und 2,0/100.000/Jahr bei den Frauen, welcher vor allem durch die

Einführung eines neuen Früherkennungsprogramms für Hautkrebs bedingt gewesen ist [Kaatsch et al., 2012].

Auch in den anderen Nationen Europas stieg die Inzidenz des malignen Melanoms in den letzten 60 Jahren kontinuierlich an [Arnold et al., 2013; La Vecchia et al., 1999]. Dieser Anstieg war in den skandinavischen Ländern Nordeuropas am stärksten ausgeprägt. In der Zeit von 1953 bis 1997 war in der Gruppe der über 25-Jährigen Norweger bei den Männern eine Verzehnfachung der Inzidenzraten und bei den Frauen eine noch größere Steigerung zu verzeichnen (Werte ausgehend von europäischer Standardbevölkerung) [de Vries et al., 2003]. Dieser enorme Zuwachs ist sicherlich durch das entstandene Schönheitsideal von gebräunter Haut, das dadurch verstärkte Sonnenbaden und die damit verbundene größere Sonnenexposition der hellen Haut der kaukasischen Bevölkerung bedingt [de Vries&Coebergh, 2004; MacKie et al., 2009]. Dieser Trend spiegelt sich darin wider, dass die Körperregionen Rumpf, Beine und Arme in den letzten Jahrzehnten die höchsten Inzidenzsteigerungen verzeichnet haben [Dal et al., 2007]. Als Ergebnis der steigenden Raten wies Norwegen um die Jahrtausendwende mit 14,2 (Männer) bzw. 14,6/100.000/Jahr (Frauen) die höchste Melanominzidenz Europas auf. Weitere Länder, in denen die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen zu den höchsten Europas zählt, sind Island, Schweden, Dänemark, Österreich und die Schweiz, in welcher innerhalb Europa für die Jahre 2003-2007 die höchsten Werte angegeben werden [Forman et al., 2013]. Die Länder Westeuropas weisen im Vergleich etwas geringere Werte auf, während in Süd- und Osteuropa die Zunahme der Neuerkrankungen in den letzten Jahrzehnten am geringsten ausfiel, sodass die Inzidenzraten dort Mitte der 90er Jahre lediglich 5-10/100.000/Jahr betragen [de Vries et al., 2003]. Dieser Nord-Süd-Gradient ist zum einen dadurch zu erklären, dass hellhäutige Populationen, wie sie im Norden Europas vorkommen, ein größeres Erkrankungsrisiko haben und in den Fällen von Österreich und der Schweiz dadurch, dass das Risiko mit zunehmender Höhenlage der Region ansteigt [Tucker&Goldstein, 2003]. Im Gegensatz zu den meisten Ländern mit hoher Melanominzidenz wie Australien, Neuseeland oder den USA, besitzen in den

meisten Ländern Europas die Frauen eine höhere Inzidenzrate als die Männer [Erdmann et al., 2013].

Analog zur Inzidenz stieg die Sterberate der Patienten mit malignen Melanomen in den 1970er und 1980er Jahren in den meisten Ländern stetig an, jedoch mit einer geringeren Steilheit [Diepgen&Mahler, 2002; K. G. Lasithiotakis et al., 2006; MacKie et al., 2007; MacKie et al., 2009]. Trotz des weiteren Anstiegs der Inzidenzrate stabilisierte sich die Mortalität in den 90er Jahren weltweit in vielen Ländern, was als großer Verdienst von öffentlichen Programmen und der damit verbundenen verbesserten Früherkennung angesehen werden kann. Diese führte dazu, dass die Melanome zum Zeitpunkt der Diagnose eine geringere Tumordicke aufweisen und deswegen eine bessere Prognose für Patienten zu erwarten ist [Garbe&Leiter, 2009]. Erfreulicherweise zeigen die Mortalitätsraten seitdem in den USA, Australien und Europa größtenteils weiterhin eine große Stabilität oder sogar einen Rückgang [Leiter&Garbe, 2008], wobei die Schwankungen allgemein nicht so hoch sind wie die der Inzidenz [de Vries et al., 2003]. Entsprechend dieser ist die Sterberate im Norden am höchsten (3,2/100.000/Jahr) und im Osten am niedrigsten (0,9/100.000/Jahr), wobei sie trotz der überwiegend weiblichen Patienten für die Männer höhere Werte aufweist [Forsea et al., 2012]. Diese Trends zeigen sich auch in Deutschland konstant, wo die Mortalität in den Jahren 2000 und 2010 nahezu unverändert 1,8-1,9 für Männer und 1,1 pro 100.000 Personen pro Jahr für Frauen betrug [Robert-Koch-Institut, 2014b].

Die aktuellste Version (Band X) der weltweiten IARC-Statistiken über die verschiedenen Krebsformen wird in diesem Jahr erscheinen und für die Jahre 2003-2007 weiter steigende Zahlen für die Inzidenz des malignen Melanoms für Männer und Frauen von durchschnittlich 22,7 bzw. 17,0 in den USA und 9,9 bzw. 10,1 pro 100.000 Personen pro Jahr in Deutschland publizieren [Forman et al., 2013]. Diese aus ebenfalls neun deutschen Krebsregistern gemittelten Inzidenzraten für Deutschland sind etwas niedrigerer als die des ZfKD für das Jahr 2005 (10,3 für Männer und 11,2/100.000/Jahr für Frauen). Eine Erklärung für diesen Unterschied könnte die Verwendung des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern statt des Krebsregisters Niedersachsen sein. Obwohl in eini-

gen Ländern mit hoher Inzidenz wie Australien, Neuseeland, Teilen der USA und Nationen in Nordeuropa vor allem in der jüngeren Bevölkerungsgruppe (25-44 Jahre) geringere Zunahmen oder sogar abfallende Werte beobachtet werden konnten [Arnold et al., 2013; Erdmann et al., 2013], setzt sich der Anstieg in vielen süd- und osteuropäischen Ländern sowie vor allem bei älteren Personen immer weiter fort [Arnold et al., 2013; de Vries et al., 2003]. Generell wird vermutet, dass der durchschnittliche jährliche Zuwachs der Melanominzidenz in den meisten europäischen Ländern bei 3-7% liegt und die Werte in den kommenden Jahren weiter ansteigen werden, was eine nochmalige Verdopplung der jährlichen Neuerkrankungen in den nächsten 10-20 Jahren bedeuten würde [Arnold et al., 2013; Diepgen&Mahler, 2002].

## **1.2. Ätiologie und Risikofaktoren**

Die Ursachen der Entstehung von malignen Melanomen sind weitestgehend bekannt. Dabei wirken endogene oder exogene Faktoren schädigend auf die Melanozyten ein, die sich, falls der Schaden nicht repariert werden kann, an einem bestimmten Zeitpunkt in bösartige Tumorzellen umwandeln. Diese Tumorzellen sind durch autonomes und ausuferndes Gewebswachstum mit ungebremster Zellteilung und möglicher Metastasierung gekennzeichnet [Riede, 1998]. Der Zeitpunkt, an dem sich dieser fatale Umschlag beim malignen Melanom ereignet, wird durch verschiedene Risikofaktoren beeinflusst, wobei die genaue Gewichtung der einzelnen Faktoren seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert wird. Endogene Faktoren lassen sich in genetische und phänotypische Risikofaktoren einteilen, während unter exogenen Faktoren die Einflüsse der Umwelt zusammengefasst werden [Garbe&Bauer, 2012; Jaimes&Marghoob, 2012].

Ein oft beobachteter genetischer Risikofaktor ist eine erbliche Prädisposition für maligne Melanome. So ist eine positive Familiengeschichte bezüglich Melanomen, meist bedingt durch Mutationen der CDKN2A-Keimbahn, häufig bei Melanompatienten vorzufinden [Begg et al., 2005; Burden et al., 1994; Gandini,Sera,Cattaruzza,Pasquini,Zanetti, et al., 2005]. Weiter gehen Genpo-

lymorphismen, die eine erfolgreiche körpereigene DNA-Reparatur verhindern, ebenfalls mit einem erhöhten Melanomrisiko einher [Mocellin et al., 2009].

Als entscheidendster Risikofaktor für die Entstehung von malignen Melanomen wird von einigen Autoren die Anzahl melanozytärer Nävi („Muttermale“) angesehen [Garbe et al., 1994; Weiss et al., 1991]. Der Anstieg des Risikos verhält sich linear ihrer totalen Anzahl und ist für mehr als 25 Nävi 4-fach, für mehr als 100 Nävi 6 bis 8-fach erhöht [Gandini,Sera,Cattaruzza,Pasquini,Abeni, et al., 2005; Garbe et al., 1994; Titus-Ernstoff et al., 2005]. Dabei scheint auch die Größe der Nävi eine Rolle zu spielen [Grob et al., 1990], wobei speziell angeborenen, großen melanozytären Nävi (>20cm) ein größeres malignes Potenzial nachgesagt wird [Watt et al., 2004; Zaal et al., 2005]. Weit wichtiger als die Größe ist jedoch ihr Erscheinungsbild. Muttermale, die einen Durchmesser von mindestens fünf Millimetern haben und zudem Charakteristika wie unregelmäßige Pigmentierung, asymmetrische Form und unklare Grenzen aufweisen, werden als atypisch bezeichnet [Naeyaert&Brochez, 2003]. Das Auftreten dieser atypischen Nävi ist mit einem erhöhten Melanomrisiko verbunden [Burden et al., 1994; Grob et al., 1990; Titus-Ernstoff et al., 2005]. Bei drei oder mehr dieser Läsionen soll es 4-fach, bei mindestens fünf atypischen Nävi sogar 6-fach erhöht sein [Gandini,Sera,Cattaruzza,Pasquini,Abeni, et al., 2005; Garbe et al., 1994; Titus-Ernstoff et al., 2006]. Entsprechend gilt das dysplastische Nävus-Syndrom, eine Krankheit, bei der die Patienten eine große Anzahl von regulären und atypischen Nävi entwickeln und oft eine positive Familiengeschichte aufweisen, als erheblicher Risikofaktor für die Ausbildung von Melanomen [Silva et al., 2011]. Vielfach wird ein erhöhtes Risiko auch für aktinische Schädigungen der Haut, wie etwa aktinische Keratosen, andere Arten von Hautkrebs oder solare Altersflecken und für immunsupprimierte Patienten beschrieben [Ballester et al., 2012; Gandini,Sera,Cattaruzza,Pasquini,Zanetti, et al., 2005; Garbe et al., 1994; Jensen et al., 1999]. Eine positive individuelle Melanomvorgeschichte erhöht zudem das Risiko, an weiteren malignen Melanomen zu erkranken (siehe 1.5.1.). Weitere wichtige phänotypische Risikofaktoren für die Entwicklung von Melanomen sind ein heller Hauttyp, helle (vor allem blaue) Augenfarbe, rote oder blonde Haarfarbe und Sommersprossen

[Gandini,Sera,Cattaruzza,Pasquini,Zanetti, et al., 2005; Titus-Ernstoff et al., 2005]. Dabei sind Patienten mit roter Haarfarbe mit einem 3-4-fachen Risiko, Melanome zu entwickeln, vorbelastet, während dieses für die anderen erblichen Faktoren im Vergleich zu genetisch nicht-vorbelasteten Patienten allgemein bei ca. 150-200% liegt [Ballester et al., 2012; Gandini,Sera,Cattaruzza,Pasquini,Zanetti, et al., 2005].

Diese individuellen Ausprägungen bedingen häufig eine höhere Empfindlichkeit gegenüber ultravioletter Strahlung, welche den wichtigsten Umweltfaktor für die Entstehung maligner Melanome darstellt [Jaimes&Marghoob, 2012]. Dabei wirken UVA-, vor allem aber UVB-Strahlen schädigend auf die Haut [Helmbold, 2006]. Die UV-Strahlung und somit auch das Melanomrisiko sind in geographischer Nähe zum Äquator und in großen Höhenlagen besonders stark [Tucker&Goldstein, 2003]. Für Melanome wird vor allem intermittierende Sonnenexposition als Risikofaktor angesehen, während ein Zusammenhang zwischen Melanomen und chronischer Sonneneinwirkung nicht immer gezeigt werden konnte [Gandini,Sera,Cattaruzza,Pasquini,Picconi, et al., 2005; Leiter&Garbe, 2008]. Zudem erhöhen starke Sonnenbrände, vor allem im Kindesalter, das Risiko, Melanome zu entwickeln [Gandini,Sera,Cattaruzza,Pasquini,Picconi, et al., 2005]. Das Krebsrisiko ist ebenfalls bei künstlicher UV-Bestrahlung erhöht. So publizierte die Weltgesundheitsorganisation im Jahre 2006 einen Artikel, in dem die Nutzung von Sonnenbänken, speziell im Alter von unter 35 Jahren, als ein erhöhtes Risiko für kutane Melanome beschrieben worden ist und stufte diesen Risikofaktor 2009 als „für Menschen karzinogen“ ein [El Ghissassi et al., 2009; Green et al., 2007]. Ein erhöhtes Risiko ist zudem eine Nebenwirkung der ärztlich-durchgeführten PUVA-Therapie, eine medizinische UVA-Bestrahlung der Haut zur Therapie von diversen Hautkrankheiten [Stern&Study, 2001].

### 1.3. Klassifikation und Tumorparameter

#### 1.3.1. TNM-Klassifikation und Einteilung in Tumorstadien

Die bekannteste Einteilung der Progression von malignen Tumoren in Tumorstadien erfolgt durch das American Joint Committee on Cancer (AJCC) und bedient sich dem TNM-System, welches die Tumoreigenschaften (T), metastasierte Lymphknoten (N) und die Art der Fernmetastasierung (M) beschreibt [Balch et al., 2009]. Ein solches einheitliches System zur Stadienbestimmung ist notwendig, um als Leitlinie für den klinischen Alltag und wissenschaftliche Studien eine gute Vergleichbarkeit der Informationen zum Ausbreitungsgrad des Tumors zu gewährleisten. Ausgehend vom Tumorstadium können Kliniker Rückschlüsse auf die Prognose der Patienten ziehen und so eine individuelle Therapieentscheidung treffen.

Die aktuellste, siebte Version der TNM-Klassifikation der AJCC wurde im Jahre 2009 veröffentlicht und wird seit Anfang des Jahres 2010 international bei der Diagnose von malignen Melanomen eingesetzt [Edge&Compton, 2010]. Sie soll laut dem Leitlinienprogramm der deutschen Krebsgesellschaft aus dem Jahre 2013 auch in Deutschland als Standard für die histopathologische Befundung von malignen Melanomen dienen [(DDG)&(ADO), 2013].

<b>T-Klassifikation</b>	<b>Tumordicke</b>	<b>Weitere prognostische Parameter</b>
Tx	Keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar*
Tis		Melanoma In-situ, keine Tumorerinvasion
T1	≤ 1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Mitosen <1/mm <sup>2</sup> b: mit Ulzeration oder Mitoserate ≥1/mm <sup>2</sup> **
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

\* Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor

\*\* Die Bestimmung der Mitoserate erfolgt am HE-Schnitt

## Einleitung

<b>N-Klassifikation</b>	<b>Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK)</b>	<b>Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung</b>
N1	1 LK	a: nur mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult) *** b: nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)
N2	2-3 LK	a: nur mikroskopische nodale Metastase(n) *** b: nur makroskopische nodale Metastase(n) c: Satelliten oder In-transit-Metastasen <i>ohne</i> regionäre Lymphknotenmetastasen
N3	≥ 4 LK, oder verbackene LK oder Satelliten oder In-transit-Metastasen <i>mit</i> regionärer Lymphknotenbeteiligung	

\*\*\* Der Nachweis einer Mikrometastasierung ist in der neuen AJCC-Klassifikation jetzt auch das Auffinden einer einzelnen Zelle, die immunhistochemisch positiv reagiert. Diese Fälle sollten extra gekennzeichnet werden.

<b>M-Klassifikation</b>	<b>Art der Fernmetastasierung</b>	<b>LDH</b>
M1a	Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten	Normal
M1b	Lungenmetastase(n)	Normal
M1c	Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder  Fernmetastasen jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der Lactatdehydrogenase (LDH)	Normal  Erhöht

\* Zu der Klassifikation M1a werden auch die iliakalen Lymphknoten gezählt.

*Tabelle 1: TNM-Klassifikation des malignen Melanoms von 2009, übernommen aus: Krebsgesellschaft, Leitlinienprogramm 2013, Kapitel Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung*

Die wichtigste Änderung dieser Einteilung der Tumorparameter zur Vorgängerversion aus dem Jahre 2002 ist, dass die Mitoserate zum ersten Mal in die Untersuchung mit einbezogen wurde und aufgrund aktueller Studien nun das Invasionslevel als Klassifikationskriterium für Primärtumoren von unter 1,0 mm Tumordicke ersetzt [Dickson&Gershenwald, 2011].

Anhand der TNM-Klassifikation erfolgt die Einteilung maligner Melanome in klinische Tumorstadien, die im klinischen Alltag eine Bestimmung des Ausbreitungsgrades des Tumors ermöglichen soll.

Klinisches Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphnotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In-situ-Tumoren	Keine	Keine
IA	T1a	Keine	Keine
IB	T1b, T2a	Keine	Keine
IIA	T2b, T3a	Keine	Keine
IIB	T3b, T4a	Keine	Keine
IIC	T4b	Keine	Keine
IIIA	Jede Tumordicke ohne Ulzeration	Mikroskopische Metastasen in bis zu 3 LK	Keine
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikroskopische Metastasen in bis zu 3 LK	Keine
IIIC	Jede Tumordicke ohne Ulzeration	Bis zu 3 makroskopische nodale Metastasen oder keine, aber Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen	Keine
	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder in-Transit-Metastasen <i>ohne</i> regionäre LK-Metastasen	
IV	Jede Tumordicke	Vier oder mehr makroskopische Metastasen oder verbackene LK oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen <i>mit</i> regionären LK-Metastasen	Fernmetastasen

Tabelle 2: Klinische Stadieneinteilung des malignen Melanoms von 2009, übernommen aus: Krebsgesellschaft, Leitlinienprogramm 2013, Kapitel Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung; LK = Lymphknoten

Dabei geht mit einem fortschreitenden klinischen Tumorstadium eine zunehmend schlechtere Prognose für die Patienten einher. Für das Tumorstadium I wird eine 10-Jahres-Überlebensrate von 87% angegeben, während die 1-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit Melanomen in Stadium IV bis auf 33% absinkt [Balch et al., 2009].

### 1.3.2. Erläuterung der Tumorparameter und ihrer prognostischen

#### Aussagekraft

Da die Untersuchung der Tumorparameter der malignen Melanome verschiedener Patientenunterkollektive einen wichtigen Gegenstand dieser Arbeit bildet, sollen die verschiedenen Tumoreigenschaften im Folgenden näher erläutert werden.

#### 1.3.2.1. Histologischer Subtyp

Der histologische Subtyp maligner Melanome beschreibt ihr anfängliches Wachstumsmuster und umfasst vier verschiedene histopathologisch differenzierbare Arten [Garbe&Bauer, 2012].

Histologischer Subtyp	Anteil (%)	Medianes Alter (Jahre)	Tumordickenmedian (mm)
Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)	58	51	0,8
Noduläres Melanom (NM)	21	56	2,5
Lentigo-maligna-Melanom (LMM)	9	68	0,7
Akrolentiginöses Melanom (ALM)	4	63	1,4

*Tabelle 3: Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom 1983–1995 (n=30015); übernommen aus: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz: Epidemiologie des malignen Melanoms der Haut [Bertz, 2001]*

Das Wachstumsmuster maligner Melanome weist im Allgemeinen eine langsame, initiale, horizontale Phase auf, welcher ein schnelleres, vertikales Wachstum folgt. Lediglich das NM weist durch sein nahezu direktes Tiefenwachstum häufig eine größere Tumordicke bei Diagnose auf und geht daher folglich oft-

mals mit einer schlechteren Prognose einher [Clark et al., 1969; Fritsch, 2004b]. Es besteht die Annahme, dass verschiedene Umweltfaktoren zum Wachstum verschiedener Melanomtypen führen. So sollen vor allem viele melanozytäre Nävi und viele Sonnenbrände das Risiko für SSMs erhöhen, während aktinische Hautkrankheiten, chronische Sonnenexposition und ein heller Hauttyp vermehrt zu LMMs führen sollen [Kvaskoff et al., 2012; Weiss et al., 1991]. Daher ist die Verteilung dieser Subtypen in verschiedenen Regionen und Populationen unterschiedlich. Neben den vier Haupttypen werden zahlreiche, seltenere histologische Unterarten unterschieden. Dazu gehören unter anderem amelanotische, spitzoide und desmoplastische Melanome, sowie Klarzellsarkome und maligne, blaue Nävi [Garbe&Bauer, 2012].

#### **1.3.2.2. Tumordicke**

Die Tumordicke gibt die vertikale Tumorausdehnung an und wird nach Breslow (1970) unabhängig von den betroffenen Hautschichten, von der äußeren Schicht der Epidermis bis zum tiefsten Punkt der Tumorinvasion gemessen [Breslow, 1970]. Die vertikale Tumordicke wird seither als stärkster prognostischer Faktor für das Überleben von Melanompatienten angesehen [Balch et al., 2009; Garbe et al., 1995a].

#### **1.3.2.3. Invasionslevel**

Das Invasionslevel nach Clark entspricht der Einteilung der vertikalen Tumorausdehnung in Bezug auf die Hautschichten und findet gemäß seiner Einteilung von 1969 in fünf Level auch heutzutage noch Verwendung [Clark et al., 1969]:

- I. Alle Tumorzellen befinden sich oberhalb der Basalmembran (Melanoma In-situ)
- II. Überschreitung der Basalmembran, Infiltration des Stratum papillare
- III. Invasion bis an die Grenze von Stratum papillare und Stratum reticulare
- IV. Invasion in das Stratum reticulare
- V. Invasion in die Subkutis

Die Überschreitung der Basalmembran durch die Tumorzellen wird als invasives Tumorwachstum definiert, nicht-invasive Melanome werden dagegen als

„Melanoma In-situ“ bezeichnet. Diesem histologischen Klassifizierungssystem wird vor allem bei verhältnismäßig dünnen Melanomen in dünner Haut eine prognostische Aussagekraft zugemessen, da die Mortalität eines Melanoms, abgesehen von seiner totalen vertikalen Tumordicke, in wesentlichem Maße davon abhängt, inwiefern es die in der Dermis gelegenen Blut- und Lymphgefäße erreichen und auf diese Weise Metastasen streuen kann [Fritsch, 2004b]. Daher wurde es bis zur sechsten Auflage der TNM-Klassifikation der AJCC von 2002 zur Einteilung dünner Primärmelanome ( $\leq 1,0$  mm) verwendet, in der aktuellsten Version von 2009 jedoch aufgrund der Ergebnisse aktueller Studien von der Mitoserate zur Klassifikation dieser Tumoren abgelöst [Balch et al., 2009].

#### **1.3.2.4. Lokalisation**

Die Lokalisation maligner Melanome bestimmt als signifikanter, unabhängiger prognostischer Faktor ebenfalls die Prognose der Patienten [Garbe et al., 1995b]. Vor allem Melanome am behaarten Kopf und am Hals erweisen sich als prognostisch ungünstiger als Melanome an anderen Regionen [Lachiewicz et al., 2008]. Dies hängt sicherlich damit zusammen, dass Erstere zum Diagnosezeitpunkt häufig eine größere Tumordicke aufweisen [Chamberlain et al., 2002]. Sie kommen häufiger bei älteren Patienten ( $\geq 70$  Jahre) vor, während Melanome am Rumpf und an den Beinen häufiger bei jüngeren Patienten ( $< 70$  Jahre) vorzufinden sind [Dal et al., 2007]. Männliche Patienten erleiden Melanome am häufigsten am Rumpf, während sie bei Frauen am häufigsten an den Beinen auftreten [van der Spek-Keijser et al., 1997].

#### **1.3.2.5. Ulzeration**

Die Ulzeration von malignen Melanomen bezeichnet eine tiefe Gewebszerstörung, die sich bis in die Dermis oder Subkutis erstreckt und unter Bildung von bindegewebigen Narben abheilt [Radtke&Augustin, 2010]. Ein Zusammenhang von Tumordicke und Ulzeration wurde schon früh festgestellt und geht mit einer verminderten Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten einher [Balch et al., 1980]. Sie zählt laut aktueller Einstufung der AJCC zu den drei dominantesten prognostischen Faktoren [Balch et al., 2009]. Bislang galt es als üblich, lediglich das Vorhandensein einer Ulzeration zu vermerken. Neuere Untersuchungen

betonen jedoch, dass nicht das bloße Vorhandensein einer Ulzeration, sondern vielmehr das Ausmaß dieser wesentlich entscheidender für die Fatalität des Tumors ist [In 't Hout et al., 2012].

#### **1.3.2.6. Mitoserate**

Eine Erkenntnis neuerer Untersuchungen ist die hohe prognostische Aussagekraft der Mitoserate für maligne Melanome [Azzola et al., 2003]. Diese wird als Mitosen pro Quadratmillimeter angegeben und ersetzt in der neusten Version der TNM-Klassifikation das Invasionslevel als Kriterium für die Einordnung von Melanomen unter 1,0 mm Tumordicke [Balch et al., 2009]. Es ist wünschenswert, dass die Mitoserate zukünftig auch für dickere Melanome dokumentiert wird [Garbe et al., 2011]. Dieser Parameter ist in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht worden, da er im Zeitraum der Datenaufzeichnung (Jahre 2002-2006) nicht hinreichend dokumentiert wurde.

#### **1.3.2.7. Weitere Parameter**

Weitere, nicht-tumorspezifische Parameter, die untersucht worden sind, sind das Alter bei Diagnose und das Geschlecht der Patienten. Dabei gelten ein höheres Diagnosealter und männliches Geschlecht als unabhängige prognostische Faktoren. Sie sind mit dicken, ulzerierten Melanomen assoziiert, die mit einer entsprechend schlechteren Prognose einhergehen [K. Lasithiotakis et al., 2008].

### **1.4. Dicke und schnell-wachsende Melanome**

Durch einen nicht unerheblichen Anteil dicker Melanome (> 1,0 mm), die keine erkennbare Problematik für einen verhältnismäßig späten Diagnosezeitpunkt aufweisen, entschieden wir uns, die Thematik der Tumorkinetik als zu untersuchenden Punkt in die vorliegende Arbeit aufzunehmen. Die Wachstumsrate maligner Melanome wurde erstmals im Jahre 1969 von Clark et al. beschrieben. Er stellte fest, dass sie für den Subtyp der NMs größer ist, als für SSMS und LMMs und dass infolge dessen auch die Prognose der nodulären Melanome schlechter ist [Clark et al., 1969]. Seitdem wurde dieser Variable – der vorliegenden

Literatur nach zu urteilen - eine verhältnismäßig geringe Aufmerksamkeit geschenkt, speziell in Bezug auf schnell-wachsende Folgemelanome.

Ein möglicher Grund dafür mag sein, dass das Vorhandensein von Melanomen oder Zweitmelanomen, die bei ihrer Erkennung bereits eine große Tumordicke aufweisen, häufig mit anderen, eine frühe Diagnose erschwerenden Faktoren und Umständen begründet werden kann. Dazu gehören eine nur schwierig einsehbare Lage des Tumors, ein seltener, amelanotischer Tumortyp, das unregelmäßige Wahrnehmen von Nachsorgeuntersuchungen sowie Nachlässigkeiten bei der Durchführung von Eigenuntersuchungen. Eine größere Gewissenhaftigkeit bezüglich der letzten beiden Punkte erklärt wohl zum größten Teil die allgemein günstigere Prognose der Frauen für maligne Melanome [K. Lasithiotakis et al., 2008]. Bei Eigenuntersuchungen der gesamten Hautoberfläche soll, wie auch in der ärztlichen Diagnostik von Melanomen, die sogenannte ABCDE-Regel für die Früherkennung zur Anwendung kommen. Sie fasst die für Melanome klinisch auffälligen Eigenschaften der Asymmetrie (A), unregelmäßigen Begrenzung (B), heterogenen Farbmischung (C, von: colorit), des sich vergrößernden Durchmessers (D) und der Elevation (E) zusammen [Fritsch, 2004b].

In den wenigen groß-angelegten, prospektiven Studien zur Thematik der Tumorkinetik erfolgt die Klassifikation schnell-wachsender Melanome mehrheitlich anhand der Wachstumsrate der Tumoren. Diese wird in einer der ersten Untersuchungen zu diesem Thema von Grob et al. als unabhängiger prognostischer Faktor für die spätere Prognose angesehen [Grob et al., 2002]. Je größer die Wachstumsrate, so der Autor, desto größer sei der Tumor zum Zeitpunkt der Exzision und desto schlechter sei folglich die Prognose für den Patienten. Dieses Ergebnis wird in anderen aktuellen Untersuchungen bestätigt [Tejera-Vaquero et al., 2010]. Die Wachstumsrate wird als Quotient des Dickenzuwachses (in Millimetern) und der Zeit von der Erkennung der auffälligen Läsion durch den Patienten bis zu ihrer Exzision (in Monaten) angegeben. So werden die Melanome in langsam-wachsende ( $< 0,1\text{mm/Monat}$ ), intermediär-wachsende ( $0,1-0,49\text{mm/Monat}$ ) und schnell-wachsende ( $\geq 0,5\text{mm/Monat}$ ) Tumoren eingeteilt. Die wohl markanteste Eigenschaft der schnell-wachsenden

malignen Tumoren ist eine hohe biologische Aggressivität, die durch ungünstige Tumorparametern gekennzeichnet ist. So imponiert diese Art von Melanomen, die durchschnittlich erst in höherem Alter auftritt, neben dem häufig auftretenden nodulären Typ zumeist durch Ulzerationen sowie eine große vertikale Tumordicke. Da einige aus der Ätiologie der Melanome bekannten Umweltfaktoren, wie schwere Sonnenbrände an den Tumorlokalisationen oder berufliche Sonnenexposition nicht für diesen Melanomtyp verantwortlich zu sein scheinen, besteht die Annahme, dass bei schnell-wachsenden Melanomen die genetische Veranlagung eine große Rolle spielt [Martorell-Calatayud et al., 2011].

## **1.5. Zweitmelanome**

Die Untersuchung der Patientenfälle, die zusätzlich zu ihrem Erstmelanom mindestens ein weiteres, unabhängiges Melanom entwickelt haben, macht den zentralen Punkt dieser Arbeit aus. Deswegen sollen an dieser Stelle nähere Informationen zu dieser speziellen Tumorart präsentiert werden.

### **1.5.1 Inzidenz und Ätiologie**

Das Phänomen multipler Melanome ist seit seiner Erstbeschreibung im Jahre 1952 durch Pack et al. in der Wissenschaft zunehmend untersucht und beschrieben worden [Pack et al., 1952]. In zahlreichen Studien zu dieser Thematik wurden seither Häufigkeiten von 1,1% bis 20,4% an Folgemelanomen für die untersuchten Patientenkollektive angegeben [Burden et al., 1994; Siskind et al., 2011]. Diese Unterschiede lassen sich durch die Abhängigkeit der Zweitmelanominzidenz von zahlreichen Faktoren erklären.

Die schon für die Inzidenz von Primärmelanomen beschriebenen exogenen und endogenen Faktoren sind auch für die Wahrscheinlichkeit, Folgemelanome zu entwickeln, von entscheidender Bedeutung. So ist eine bezüglich Primär- und multiplen Melanomen positive Familiengeschichte sowie eine Mutation der CDKN2A-Keimbahn bei Patienten mit multiplen Melanomen häufig vorzufinden [Blackwood et al., 2002; Burden et al., 1999; McMeniman et al., 2010]. Auch phänotypische Risikofaktoren, die bereits für die Entwicklung von Primärmela-

nomen bekannt sind, erhöhen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Zweitmelanomen. Obwohl dies für das Vorhandensein vieler melanozytärer Nävi nicht immer bestätigt werden konnte [Titus-Ernstoff et al., 2006], ist das Risiko für die Ausbildung von Zweitmelanomen bei Patienten mit zahlreichen atypischen Nävi bis zu achtfach erhöht [Titus-Ernstoff et al., 1998]. Träger des dysplastischen Nävus-Syndroms entwickeln ebenfalls zu einer höheren Wahrscheinlichkeit und zudem schneller sekundäre Melanome als gesunde Patienten [Marghoob et al., 1996].

Neben diesen Risikofaktoren erhöht die Tatsache, bereits ein malignes Melanom erlitten zu haben das Risiko, weitere Melanome zu entwickeln, beträchtlich. Bei betroffenen Patienten ist es im Vergleich zur gesunden Bevölkerung um bis zu 9-fach erhöht [Bradford et al., 2010]. Weiter ist ein erhöhtes Risiko für Folgemelanome bei Patienten mit einer Vorgeschichte von anderen Hautkrankheiten wie Basalzellkarzinomen und Brustkrebs vorzufinden [Blackwood et al., 2002].

Neben diesen Faktoren spielt für die erhaltene Melanominzidenz einer untersuchten Patientengruppe auch die Festlegung von Aufnahme- und Ausschlusskriterien eine Rolle. So ist es für die Ermittlung der reinen Häufigkeit von Folgemelanomen beispielsweise erstrebenswert, Lokalrezidive, welche lediglich ein örtlich begrenztes Wiederauftreten des eigentlichen Primärmelanoms im Narben- bzw. OP-Gebiet nach dessen Exzision darstellen, von vom Primärmelanom unabhängigen Zweitmelanomen abzugrenzen und auf diese Weise aus dem Kollektiv auszuschließen [Rassner, 2009].

### **1.5.2 Tumoreigenschaften und Prognose**

Zweitmelanome treten häufiger bei männlichen als bei weiblichen Patienten auf [Krickler et al., 2013]. Der größte Anteil von ihnen wird im ersten Jahr nach Erstmelanomdiagnose diagnostiziert, wobei ein Auftreten auch mehrere Jahrzehnte nach dem ersten Melanom nicht ausgeschlossen werden kann [Kang et al., 1992]. Zweitmelanome weisen im Allgemeinen günstigere Tumoreigenschaften als primäre Melanome auf. Dazu zählen eine geringere Tumordicke, ein niedrigeres Invasionslevel und eine geringere Wahrscheinlichkeit der Ulze-

ration [Murali et al., 2012; Vecchiato et al., 2014]. Es gilt als umstritten, ob diese vorteilhafteren Tumorparameter das Ergebnis einer geringeren biologischen Aggressivität dieser Tumorart oder einer verbesserten Früherkennung durch Patienten und Mediziner sind [Bradford et al., 2010; Ferrone et al., 2005].

Ebenfalls nicht einheitlich zu beantworten ist die Frage, ob die Prognose von Patienten mit mehr als einem malignen Melanom als besser, schlechter oder gleichwertig wie die der Patienten mit nur einem primären Melanom einzustufen ist. Dabei ist zudem unklar, wodurch das öfter auftretende Studienergebnis einer besseren Prognose von Zweitmelanompatienten größtenteils bedingt ist [Ferrerres et al., 2009; Savoia et al., 1998]. Zur Klärung dieser Frage wird zum einen eine regelmäßige und genauere, also gewissenhaftere Nachsorge der Mediziner sowie der betroffenen Patienten selbst und zum anderen eine mögliche begleitende Immunität des Organismus gegen Folgemelanome diskutiert [Dobrovsky&Menzies, 2003; Gorelik et al., 1981].

#### **1.6. Zielsetzungen und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit**

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, das Auftreten sowie die Eigenschaften von Zweitmelanomen in verschiedenen Patientengruppen zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden die unterschiedlichen Patientenskollektive in Bezug auf tumorunabhängige Patienteneigenschaften und diverse Primär- und Sekundärtumorparameter miteinander verglichen. Dabei lag das Hauptaugenmerk auf folgenden Zielsetzungen:

- i. Beschreibung tumorunabhängiger Patienteneigenschaften für ausgewählte Kollektive
- ii. Vergleich der Patientengruppen ohne und mit Zweitmelanomen bezüglich ihrer untersuchten Primärtumorparameter
- iii. Gegenüberstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten ohne und mit Zweitmelanomen
- iv. Vergleich der Primär- und Sekundärmelanome bezüglich der untersuchten Tumorparameter innerhalb der Patientengruppe mit Zweitmelanomen

- v. Beschreibung des zeitlichen Auftretens der Zweitmelanome nach Erstdiagnose
- vi. Analyse des Unterkollektivs mit Zweitmelanomen mit einer Tumordicke von über 1,0 mm bezüglich aller untersuchter Parameter und Vergleich mit der Patientengruppe mit dünneren Zweitmelanomen, sowie Identifizierung möglicher Fälle von schnell-wachsenden Melanomen
- vii. Beschreibung des Unterkollektivs mit mehr als zwei malignen Melanomen bezüglich aller dokumentierter Parameter und Vergleich mit anderen Patientengruppen

Hinsichtlich dieser Zielsetzungen sollten folgende Fragestellungen näher untersucht werden:

- a) Inwiefern unterscheiden sich die Patienten des Gesamtkollektivs und die Patienten der Untergruppen ohne und mit Zweitmelanomen bezüglich Geschlecht, Alter und Nachbeobachtungsdauer?
- b) Lässt sich bei Patienten ohne und mit Zweitmelanomen aufgrund von Unterschieden bezüglich ihrer Primärtumoreigenschaften eine Vorhersage darüber treffen, welche Patienten dazu prädestiniert sind, Zweitmelanome zu entwickeln?
- c) Lässt sich für eine dieser beiden Patientengruppen eine bessere Prognose feststellen?
- d) Wie unterscheiden sich die Erst- und Zweitmelanome bezüglich der untersuchten Tumorparameter?
- e) Wann treten die meisten Zweitmelanome im Bezug zum Diagnosezeitpunkt ihrer Primärmelanome auf?
- f) Gibt es bei den Patienten, deren Zweitmelanome mit einer Dicke von über 1,0 mm Millimeter diagnostiziert wurden, Gründe für eine ungewöhnlich späte Diagnose oder handelt es sich möglicherweise um schnell-wachsende Melanome?

- g) Lassen sich beim Unterkollektiv der Patienten mit mehr als einem Folge-melanom im Vergleich zu den anderen Untergruppen Unterschiede bezüglich der untersuchten Patienteneigenschaften und Tumorparameter feststellen?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1. Gesamtes Patientenkollektiv**

An der Universitäts-Hautklinik Tübingen werden jedes Jahr ca. 95.000 Patienten ambulant und ca. 4.400 Patienten stationär behandelt. Die untersuchten Patienten haben ihren Wohnsitz überwiegend in Baden-Württemberg. Im Zeitraum von Januar 2002 bis Dezember 2006 wurden an der Universitäts-Hautklinik Tübingen primäre maligne Melanome bei 2500 Patienten diagnostiziert, die zunächst das Kollektiv dieser Arbeit bildeten. Nach einer umfassenden Qualitätssicherung des gesamten Datensatzes und der Festlegung weiterer Kriterien zur Aufnahme in das zu untersuchende Kollektiv (Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 3 Monaten sowie invasiver Primärtumor, siehe 2.3.) ergaben sich für den genannten 5-Jahres-Zeitraum 2424 Patientenfälle. Die Daten dieses Patientenkollektivs stellen die Grundlage der nachfolgenden Statistiken und Auswertungen dieser Arbeit dar.

### **2.2. Dokumentation der Patientendaten**

Die Patienten-, Tumor- und Therapiedaten untersuchter Patienten der Hautklinik Tübingen werden bei Erstvorstellung auf speziellen Ersterhebungsbögen erfasst und in das elektronische Dokumentationssystem des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft übernommen. Dieses Register besteht seit 1983 und führt 35-50% der deutschen Melanompatienten. Die Patienten werden über die Erfassung der Daten aufgeklärt und bewilligen diese mit der Unterzeichnung einer Einverständniserklärung. In der Melanomsprechstunde und in den Nachsorgeuntersuchungen werden weitere Informationen zum Krankheitsverlauf (Befunddatum, Tumorprogression und Therapie, Zweitmelanomen, Tod und Todesursache) auf Folgeerhebungsbögen festgehalten.

Ersterhebungsbögen und Folgeerhebungsbögen bilden zusammen mit OP-Berichten, Sonographieberichten, pathologischen Befunden und Arztbriefen die Krankenakten der Melanompatienten, die elektronisch im Zentralregister vorlie-

gen. In Deutschland ist die Empfehlung für Nachuntersuchungen in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung, diese jede 3 Monate durchzuführen. In der darauf folgenden Zeit findet die Nachsorge, die üblicherweise insgesamt 10 Jahre lang durchgeführt wird, in 6-monatigen Abständen statt. Diese Nachuntersuchungen beinhalten eine sorgfältige Inspektion und Palpation der gesamten Hautoberfläche sowie eine Blutuntersuchung, bei der ein Blutbild und ein Differentialblutbild erstellt und die Leber-, Kreatinin- und LDH-Werte ermittelt werden. Zusätzliche Untersuchungen wie Röntgenthoraxaufnahmen, Oberbauchsonographie und Lymphknotenultraschall finden alle 6 bis 12 Monate statt. Bei Verdacht auf Melanom wird eine Hautprobe der entsprechenden Körperstelle für eine histologische Untersuchung exzidiert, deren Auswertung elektronisch in einer Datenbank gespeichert wird und für jeden Patienten einzeln abrufbar ist.

### 2.3. Selektion des Patientenkollektivs

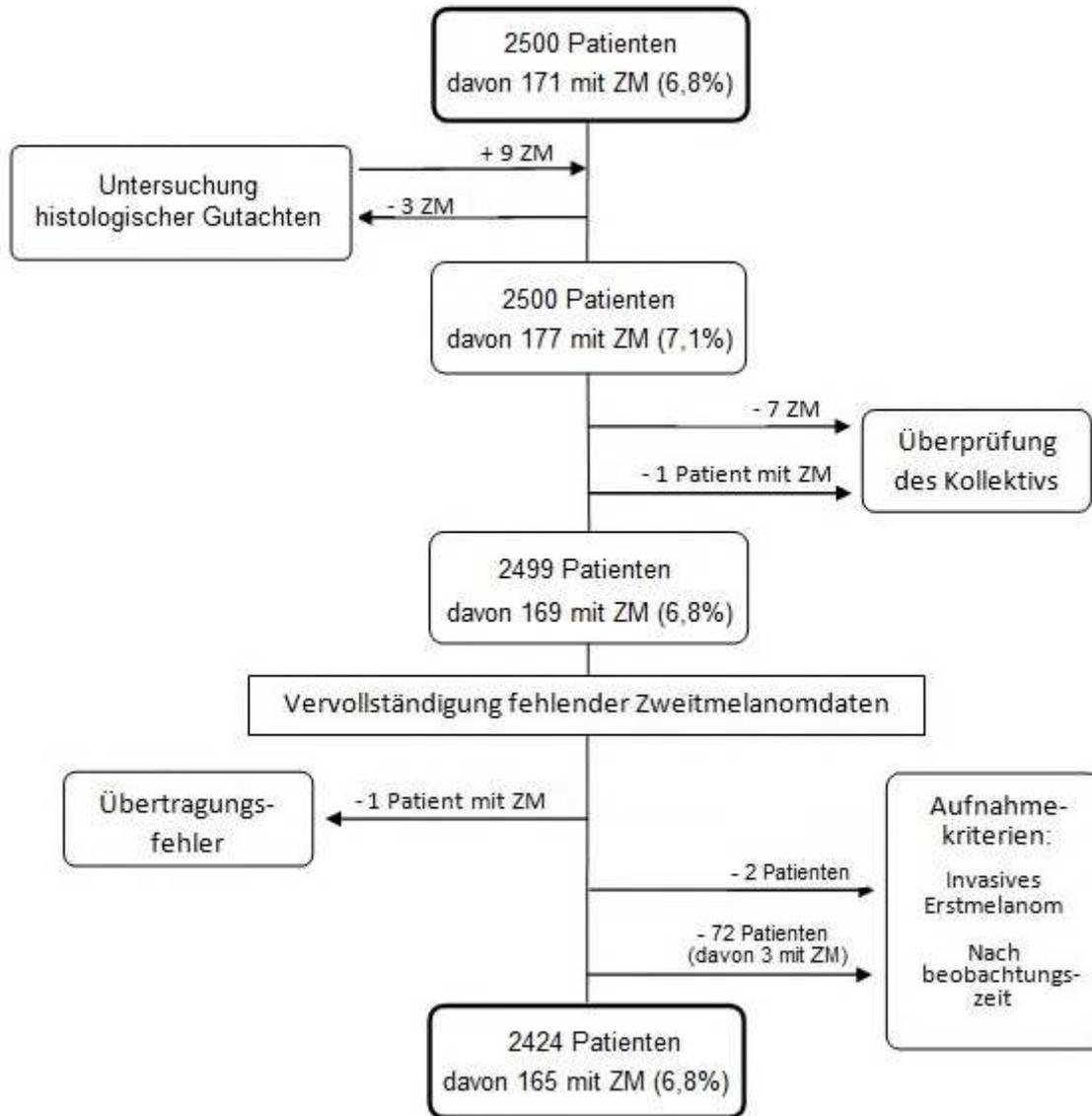


Abbildung 1: Anzahl der Erst- und Zweitmelanompatienten im Verlauf der Selektion des Patientenkollektivs; Patient = Patient mit Erstmelanom, ZM = Zweitmelanom(e)

Die im Zentralregister Malignes Melanom zu Beginn der Arbeit vorliegenden Daten von 2500 Patienten mit Erstmelanomdiagnose in den Jahren 2002-2006, von denen 171 Patienten ein Zweitmelanom entwickelt haben, wurden im Rahmen einer umfangreichen Qualitätssicherung zunächst mithilfe der histologischen Gutachten und Arztbriefe auf ihre Vollzähligkeit, Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft.

Die Überprüfung einer Liste von 1922 In-situ-Melanomdiagnosen aus den Jahren 2005 bis 2013, die auf der ärztlichen Analyse von Probeexzisionen beruht, ergab, dass neun weitere, bisher nicht erfasste Zweitmelanomdiagnosen für Patienten des Kollektivs vorlagen und drei Fälle von Lokalrezidiven fälschlicherweise als Zweitmelanome geführt wurden. So erhöhte sich die vorläufige Anzahl der Zweitmelanompatienten nach diesem Schritt um sechs Fälle.

Bei der anschließenden Untersuchung aller nun insgesamt 177 Zweittumorfälle mithilfe der Arztbriefe fanden sich erneut sieben fälschlicherweise als Zweitmelanome geführte Fälle von Lokalrezidiven und Metastasen, sowie ein Patient, der aufgrund seiner Erstdiagnose außerhalb der Jahre 2002-2006 aus dem Kollektiv ausgeschlossen werden musste.

Nach diesen ersten beiden Schritten zur Kontrolle des Patientenkollektivs auf Vollzähligkeit gemäß den oben genannten Kriterien reduzierte sich dieses auf 2499 Erstmelanomdiagnosen, welche 169 Zweitmelanomdiagnosen einschlossen.

Dieser neue Datensatz wurde nun einer Überprüfung auf Vollständigkeit der untersuchten Parameter unterzogen. Fehlende Sekundärtumordaten der neu ins Kollektiv aufgenommenen Fälle, sowie weiterer Fälle wurden soweit wie möglich mithilfe oben beschriebener Hilfsmittel ergänzt. Für fünf Patienten lagen nachwievor keine Zweitmelanomdaten vor, sodass diese in Form von Papierakten angefordert wurden. Auf diese Weise gelang es, die Daten eines weiteren Patienten zu vervollständigen.

Fehlerhafte Einträge von Tumordaten wie zum Beispiel Übertragungsfehler oder vertauschte Daten oder Zahlen wurden, sofern belegbar, korrigiert. So fiel ein weiterer Patient durch vertauschtes Diagnosedatum von Erst- und Zweitmelanom, welches dadurch nicht mehr im Untersuchungszeitraum lag, aus dem Kollektiv.

Schließlich wurden eine Nachbeobachtungszeit von mindestens drei Monaten, sowie das Vorliegen eines invasiven Primärmelanoms (Invasionslevel nach Clark  $\geq$  II) als Kriterien für die Aufnahme ins definitive Patientenkollektiv festgelegt. Dadurch reduzierte sich dieses schlussendlich auf 2424 Patienten mit

Erstmelanomen, von denen 165 (6,8%) zusätzlich mindestens ein Zweitmelanom entwickelt hatten. Zweitmelanome wurden auch als nicht-invasive In-situ-Sekundärmelanome (Clark Level I) in die Auswertung mit einbezogen.

#### **2.4. Erläuterung der verschiedenen Patientenkollektive**

Die Ergebnisse dieser Arbeit basieren auf der Auswertung der Daten von insgesamt 2424 Patienten der Universitäts-Hautklinik Tübingen mit Erstmelanomdiagnose im Zeitraum von Januar 2002 bis Dezember 2006. Aus diesem Gesamtkollektiv haben bis zum Beginn der Arbeit im Mai 2013 2259 Patienten nur ein Melanom und 6,8% (n=165) zusätzlich mindestens ein Zweitmelanom entwickelt. In der Auswertung dieser Arbeit werden zunächst das gesamte Patientenkollektiv und seine beiden Unterkollektive der Patienten ohne Zweitmelanome (n=2259) und der Patienten mit Zweitmelanomen (n=165) beschrieben und miteinander verglichen. Innerhalb der 165 Patienten mit mindestens zwei Melanomen werden anschließend wiederum zwei Unterkollektive genauer untersucht. Zum einen sind dies 24 Patienten, deren Sekundärmelanome eine Tumordicke von mehr als 1,0 mm aufweisen und bei denen es sich in fünf Fällen möglicherweise um schnell-wachsende Zweitmelanome (SWZMs) handelt. Zum anderen haben 23 der Zweitmelanompatienten mehr als zwei maligne Melanome entwickelt.

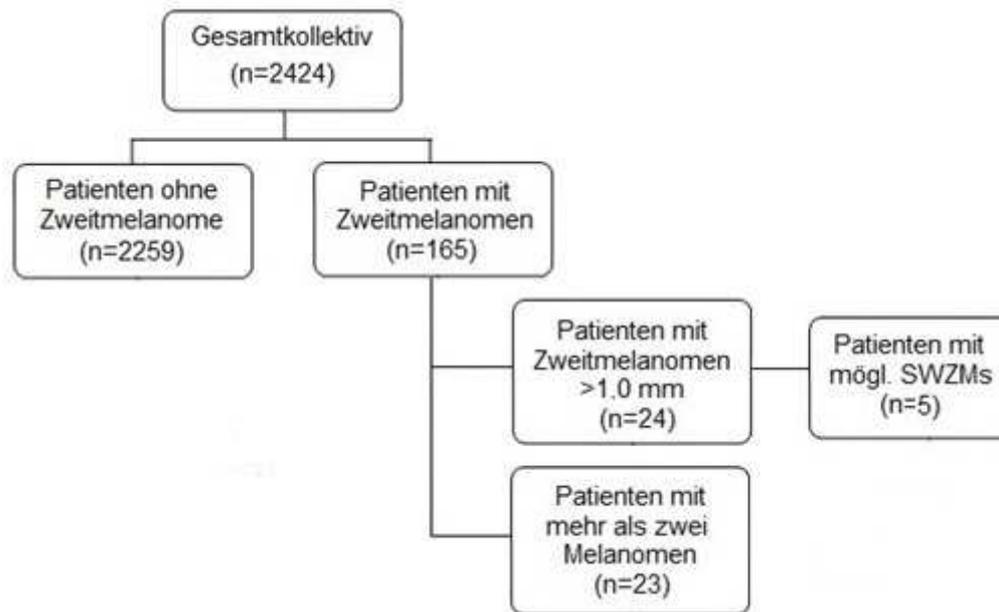


Abbildung 2: Übersicht der verschiedenen Patientenkollektive; mögl. SWZMs = mögliche schnell-wachsende Zweitmelanome

## 2.5. Auswertung

### 2.5.1. Beschreibung der Parameter

Eine Auswertung der Daten erfolgte sowohl für das Gesamtkollektiv aller untersuchten Melanompatienten als auch für die verschiedenen Unterkollektive (siehe 2.4.).

Für alle Patienten des Gesamtkollektivs (n=2424) liegen Daten zu Geschlecht, Geburtsdatum, Datum der Erstmelanomdiagnose, Alter bei Erstdiagnose und Datum der letzten Beobachtung bzw. Todesdatum vor. Somit ergibt sich auch in allen Fällen die Nachbeobachtungszeit, welche der Differenz aus dem Datum der letzten Beobachtung bzw. des Todesdatums und dem Datum der Erstmelanomdiagnose entspricht. Die Fälle, für die bei den untersuchten Parametern keine Daten vorliegen, sind entsprechend unter „k.A.“ (keine Angabe) zusammengefasst.

Die Verteilung der Geschlechter wurde für alle untersuchten Patientenkollektive beschrieben.

Die Altersverteilungen wurden in allen Patientengruppen als kontinuierliche Variable ausgewertet. Beim Vergleich der Patienten ohne und mit Zweitmelanomen wurden sie zusätzlich in folgende Gruppen unterteilt:

- (1) jünger als 40 Jahre
- (2) 41-60 Jahre
- (3) älter als 60 Jahre

Die histologischen Subtypen aller untersuchten Primär- und Sekundärmelanome wurden wie folgt unterschieden:

- (1) Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)
- (2) Noduläres Melanom (NM)
- (3) Lentigo-maligna-Melanom (LMM)
- (4) Akrolentiginöses Melanom (ALM)
- (5) Sonstige

Unter „Sonstige“ wurden seltene Varianten wie amelanotische, desmoplastische, Schleimhautmelanome, Melanome auf Nävi, spitzoide, epitheloide, Spindelzell- und gemischt epitheloide/Spindelzellmelanome zusammengefasst.

Die Tumordicke wurde für alle untersuchten Patientenuntergruppen als kontinuierliche Variable und als kategoriale Variable gemäß der TNM-Klassifikation nach Kriterien des AJCC (American Joint Committee on Cancer) von 2009 ausgewertet:

- |      |                          |
|------|--------------------------|
| pT1: | Tumordicke $\leq 1,0$ mm |
| pT2: | Tumordicke 1,01-2,0 mm   |
| pT3: | Tumordicke 2,01-4,0 mm   |
| pT4: | Tumordicke $> 4,0$ mm    |

Das Invasionslevel wurde für Primär- und Sekundärtumoren in die Gruppen I, II, III, IV und V nach Clark (1969) eingeteilt.

Wie zuvor beschrieben, wurden nur Patienten mit invasiven Primärtumoren (Invasionslevel nach Clark  $\geq$  II) ins Kollektiv aufgenommen. Zwei Patienten, die

Zweitumoren entwickelt haben und deren Primärtumoren zugleich zu Level I gehören, wurden für Statistiken, für die das Invasionslevel des Primärtumors irrelevant ist, im Kollektiv belassen und bei für diesen Parameter relevanten Statistiken aus selbigen ausgeschlossen, was an der jeweiligen Stelle mit dem Symbol „\*“ gekennzeichnet wurde.

Die Tumorlokalisationen wurden für die Auswertung in fünf Gruppen zusammengefasst:

- (1) Kopf und Hals
- (2) Rumpf
- (3) Obere Extremität
- (4) Untere Extremität
- (5) Sonstige

Unter „Sonstige“ wurden Tumorlokalisationen wie Augen und Schleimhäute zusammengefasst. Für die Untersuchung der Patienten, deren Zweitumordicke 1,0 mm überschreitet, wurden in der entsprechenden Tabelle (Tabelle 16) die präziseren Angaben zur Lokalisation aus den jeweiligen histologischen Gutachten entnommen.

Für das zeitliche Auftreten von Zweitmelanomen nach Erstmelanomdiagnose werden in dieser Arbeit alle Zweitmelanome, die innerhalb der ersten 30 Tage aufgetreten sind, als „synchrone Melanome“ bezeichnet.

Die Fälle, in denen das Zweitmelanom eine Tumordicke von einem Millimeter überschreitet, wurden in einer Tabelle (Tabelle 16) dargestellt, in der histologischer Subtyp, Tumordicke, Ulzeration und Lokalisation des Zweitmelanoms, Zeitspanne zwischen letzter Nachsorge und Zweitmelanomdiagnose in Monaten, eine Einschätzung zur Befundung als schnell-wachsendes Melanom und eine mögliche Erklärung für eine späte Diagnose festgehalten wurden.

Für die Patienten mit mehr als zwei Melanomen wurden für die Auswertung zusätzlich das Datum des Drittmelanoms und die Gesamtzahl der Melanome dokumentiert.

Die Anzahl melanozytärer Nävi oder dysplastischer Nävi wurde nicht als Parameter der Auswertung berücksichtigt.

### **2.5.2. Statistische Methoden**

Die statistischen Auswertungen wurden mittels des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics Version 21.0 for Windows (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Überlebensraten wurden nach der Methode von Kaplan und Meier (1958) berechnet. Das untersuchte Zeitintervall ist die Nachbeobachtungszeit der Patienten, die von der Diagnose des Erstmelanoms bis zum Datum der letzten Beobachtung bzw. bis zum Todesdatum reicht. Dabei zählen nur Patienten, die nicht verstorben sind und Todesfälle durch Melanome als Ereignisse, alle anderen Todesfälle wurden zensiert. Die statistische Signifikanzprüfung von Unterschieden für die ermittelten 5- und 7-Jahres-Überlebensraten mit 95%-Konfidenzintervall (confidence interval, CI) erfolgte mittels des Log-Rank-Tests. Für Häufigkeitsauszählungen wurde die Funktion „frequencies“ verwendet, mit der ebenfalls Mittelwerte (mean) oder Medianwerte (median) des Kollektivs ermittelt wurden. Abhängig von ihrer Verteilung wurden numerische Variablen mit dem Mittelwert und der Standardabweichung (standard deviation, SD) oder mit dem Median und den Interquartilsabständen (interquartile range, IQR) angegeben. Die Signifikanz für Unterschiede zweier Gruppen für Merkmalsverteilungen wurde bei Mittelwerten mittels T-Tests bei unabhängigen Stichproben, bei Medianwerten mittels des nicht-parametrischen Mediantests bei mindestens zwei unabhängigen Stichproben und bei kategorialen Variablen mittels Chi<sup>2</sup>-Tests geprüft. Als statistisch signifikant wurden Unterschiede mit einem p-Wert <0,05 gewertet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1. Beschreibung tumorunabhängiger Eigenschaften ausgewählter Kollektive

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sollen nachfolgend zunächst die Eigenschaften des Gesamtkollektivs (n=2424) sowie die der beiden wichtigsten Unterkollektive, nämlich der Patienten ohne (n=2259) und mit Zweitmelanomen (n=165), beschrieben werden. Für die übrigen vorher differenzierten Untergruppen findet sich eine Beschreibung dieser Parameter unter den diesen Gruppen gewidmeten Punkten der Arbeit.

##### 3.1.1. Geschlecht

Die Geschlechterverteilung des gesamten Patientenkollektivs (n=2424) ist sehr ausgeglichen. Es besteht zu 50,4% (n=1222) aus Frauen und zu 49,6% (n=1202) aus Männern. Die Patienten, die kein Zweitmelanom entwickelt haben (n=2259), sind zu 50,9% (n=1150) Frauen und zu 49,1% (n=1109) Männer. Zweitmelanome (n=165) entstanden zu 56,4% (n=93) überwiegend bei Männern und zu 43,6% (n=72) bei Frauen. Der Unterschied in der Geschlechterverteilung ist mit einem p-Wert von 0,071 nicht signifikant.

	Patienten ohne Zweitmelanome		Patienten mit Zweitmelanomen		p-Wert
	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)	
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	1109	49,1	93	56,4	0,071
Weiblich	1150	50,9	72	43,6	
Gesamt	2259	100,0	165	100,0	

Tabelle 4: Vergleich des Parameters Geschlecht von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen

### 3.1.2. Alter

Für das Gesamtkollektiv (n=2424) liegt der Mittelwert des Patientenalters bei Erstdiagnose bei 55,6 Jahren ( $\pm 15,68$ ). Der jüngste Patient erlitt sein Erstmelanom mit 10 Jahren (Minimalwert), der Älteste mit 93 Jahren (Maximalwert). Bei den Frauen (n=1222) wurde diese Diagnose mit durchschnittlich 53 Jahren wesentlich früher als bei den Männern mit 58 Jahren (n=1202) gestellt. Bei der Patientengruppe ohne Zweitmelanome (n=2259) beträgt das Alter im Mittel 55,4 Jahre ( $\pm 15,74$ ), wobei auch dort das mittlere Alter der Frauen (n=1150) mit 53 Jahren deutlich niedriger war als das der Männer (58 Jahre, n=1109). Bei der Gruppe mit Zweitmelanomen (n=165) liegt es im Mittel bei 58,9 Jahren ( $\pm 14,5$ ). In dieser Gruppe ist die Differenz des Erstdiagnosealters der Geschlechter am größten. Die Erstdiagnosen wurden bei den Frauen (n=72) mit durchschnittlich 54 Jahren deutlich früher gestellt als bei den Männer (n=93) mit durchschnittlich 63 Jahren. Der Altersunterschied bei Erstmelanomdiagnose der Patientengruppen ohne und mit Zweitmelanomen ist mit einem p-Wert von 0,005 signifikant. Ebenfalls statistisch signifikant sind die oben beschriebenen Altersunterschiede beider Geschlechter in jeder der drei untersuchten Patientengruppen (p-Wert jeweils  $< 0,001$ ).

Die Altersverteilung der Patienten ohne Zweitmelanome beträgt 44,3% (n=1000)  $> 60$  Jahre, 37,5% (n=848) 41-60 Jahre und 18,2% (n=411)  $< 40$  Jahre, während 56,4% (n=93), 31,5% (n=52) und 12,1% (n=20) der Patienten mit Zweitmelanomen den Altersgruppen  $> 60$  Jahren, 41-60 Jahren und  $< 40$  Jahren angehören. In dieser kategorialen Altersverteilung ist der Unterschied zwischen den beiden Kollektiven mit einem p-Wert von 0,008 ebenfalls signifikant.

Das mittlere Alter bei Zweitmelanomdiagnose liegt für 161 Patienten vor und beträgt 61,5 Jahre ( $\pm 14,4$ ). Der Minimal- und Maximalwert liegt bei 20 bzw. 93 Jahren. Die Frauen (n=71) sind hier mit durchschnittlich 56 Jahren ebenfalls signifikant jünger als die Männer (n=90) mit 65 Jahren ( $p < 0,001$ ).

	Patienten ohne Zweitmelanome			Patienten mit Zweitmelanomen			p-Wert
	n	Anteil (%)	MW (±SD)	n	Anteil (%)	MW (±SD)	
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>			55,4 (±15,74)			58,9 (±14,5)	0,005
<40 Jahre	411	18,2		20	12,1		
41-60 Jahre	848	37,5		52	31,5		0,008
>60 Jahre	1000	44,3		93	56,4		
Gesamt	2259	100,0		165	100,0		

Tabelle 5: Vergleich des Parameters Alter von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen;  
MW = Mittelwert

### 3.1.3. Nachbeobachtungszeitraum

Für alle Patienten des untersuchten Kollektivs (n=2424) beträgt der Median der Nachbeobachtungsdauer 72 Monate (IQR=39-94), wobei der Medianwert der Frauen (n=1222) bei 73 Monaten (IQR=39-96) und der der Männer bei 70 Monaten (IQR=39-93) liegt (p=0,111). Die Summe der Nachbeobachtungszeit beträgt 162.534 Monate bzw. 13.544,5 Jahre. Das bedeutet, dass bei 165 Zweitmelanomdiagnosen jede 985,05 Personenmonate bzw. 82,09 Personenjahre unter Risiko ein Zweitmelanom festgestellt wurde.

Für die Nachbeobachtungszeit der Patienten ohne Zweitmelanome (n=2259) ergibt sich ein Median von 71 (IQR=38-93), wobei der Maximalwert 135 Monate beträgt. Die Nachsorge der Frauen dieser Patientengruppe (n=1150) ist mit einer medianen Zeit von 72 Monaten (IQR=39-95) gegenüber 69 Monaten (IQR=37-91) länger als die der Männer (n=1109). Für das Kollektiv der Patienten mit Zweitmelanomen (n=165) ergibt sich ein Median von 83 (IQR=63-102,5) und ein Maximalwert von 132 Monaten. In dieser Gruppe liegt die mediane Nachbeobachtungszeit bei den Frauen (n=72) mit 84 Monaten (IQR=60,25-103) deutlich höher als die Männer (n=93) mit nur 77 Monaten (IQR=63-100,5). Für die beiden Unterkollektive der Patienten ohne und mit Zweitmelanomen ist der

Unterschied der Geschlechter bezüglich der Nachbeobachtungsdauer trotz deutlicher Unterschiede allerdings ebenfalls nicht signifikant.

### **3.2. Vergleich der Parameter der Primärmelanome von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen**

Der Vergleich der beiden Subkollektive der Patienten ohne Zweitmelanome (n=2259) und mit Zweitmelanomen (n=165) bezüglich der verschiedenen Tumorparameter ihrer Primärtumoren hat zum Ziel, aufgrund signifikanter Unterschiede eine Vorhersage darüber treffen zu können, welche Patienten nach Erstmelanomdiagnose im weiteren Verlauf der Nachsorge dazu neigen, mit einer größeren Wahrscheinlichkeit ein Zweitmelanom zu entwickeln.

#### **3.2.1. Histologischer Subtyp der Primärmelanome**

Das SSM ist mit 60,7% (n=1372/2259) bei Patienten ohne Zweitmelanome und mit 64,3% (n=106/165) bei Patienten mit Zweitmelanomen der mit Abstand häufigste Primärtumortyp. Danach folgen mit 10% (n=226) bzw. 14,5% das NM und mit 9,2% (n=208) bzw. 9,7% (n=16) das LMM. Weniger häufig wurden in der histologischen Untersuchung das ALM und seltene Tumortypen als primäre Melanome diagnostiziert: Es gab nur 101 (4,5%) und 161 (7,1%) Diagnosen bei den Patienten ohne Zweitmelanome und 6 (3,6%) und 4 (2,4%) Diagnosen bei den Patienten mit Zweitmelanomen. Der Anteil der Patienten, zu denen keine Angaben für den Primärtumortyp vorliegen, liegt bei den Patienten ohne Zweitmelanome bei 8,5% (n=191/2259) und bei den Patienten mit Zweitmelanomen bei 5,5% (n=9/165). Mit einem p-Wert von  $>0,05$  unterscheidet sich der histologische Subtyp des Primärtumors der beiden Kollektive nicht signifikant voneinander.

	Patienten ohne Zweitmelanome		Patienten mit Zweitmelanomen		p-Wert
	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)	
<b>Histologischer Subtyp</b>					
SSM	1372	60,7	106	64,3	0,139
NM	226	10,0	24	14,5	
LMM	208	9,2	16	9,7	
ALM	101	4,5	6	3,6	
Sonstige	161	7,1	4	2,4	
k.A.	191	8,5	9	5,5	
Gesamt	2259	100,0	165	100,0	

Tabelle 6: Histologischer Subtyp der Primärtumoren von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen; SSM = Superfiziell spreitendes Melanom, NM = Noduläres Melanom, LMM = Lentigo-maligna-Melanom, ALM = Akrolentiginöses Melanom, k.A. = keine Angabe

### 3.2.2. Tumordicke der Primärmelanome

Messwerte zu den Tumordicken der primären Melanome liegen für jeweils 2124 bzw. 153 Patienten vor. Der Mittelwert der Primärmelanomdicken der Patienten ohne und mit Zweitmelanomen ist mit 1,59 mm ( $\pm 2,05$ ) bzw. 1,52 mm ( $\pm 1,66$ ) sehr ähnlich und nicht signifikant ( $p=0,665$ ). Bei der Verteilung der Melanomdicken zeigt sich, dass bei beiden Subkollektiven die meisten Patienten Primärtumoren von höchstens einem Millimeter Dicke haben, nämlich 51,5% ( $n=1164/2259$ ) der Patienten ohne Zweitmelanome und 47,9% ( $n=79/165$ ) der Patienten, die zusätzlich mindestens ein Zweitmelanom entwickelt haben. Bei beiden Untersuchungsgruppen fällt der prozentuale Anteil der Fälle mit zunehmender Primärtumordicke. So weisen 20,9% ( $n=472$ ), 14,3% ( $n=323$ ) und 7,3% ( $n=165$ ) der Patienten ohne zweites Melanom Primärtumordicken von 1,01-2,00 mm, 2,01-4,00 und  $>4,0$  mm auf. Bei den Patienten, die im Laufe der Nachbeobachtung ein Zweitmelanom entwickelt haben, betragen die Anteile 24,2% ( $n=40$ ), 13,3% ( $n=22$ ) und 7,3% ( $n=12$ ). Die Werte der beiden Patientengruppen

für den Parameter Tumordicke sind mit einem p-Wert von 0,860 nicht signifikant.

Es existiert jedoch innerhalb beider Patientenkollektive eine geschlechtsspezifische Diskrepanz der Primärtumordicken (Daten nicht dargestellt). In der Gruppe der Patienten ohne Zweitmelanome beträgt die durchschnittliche Tumordicke der Männer 1,68 mm ( $\pm 1,98$ , n=1038), während die Primärmelanome der Frauen im Mittel nur 1,51 mm ( $\pm 2,12$ , n=1068) dick sind ( $p=0,062$ ). Bei den Patienten mit Zweitmelanomen ist dieser Unterschied mit Werten von 1,70mm ( $\pm 1,86$ , n=85) für die männlichen Patienten und 1,29 mm ( $\pm 1,34$ , n=68) noch deutlicher ausgeprägt, erreicht jedoch ebenfalls keine Signifikanz ( $p=0,128$ ).

	Patienten ohne Zweitmelanome			Patienten mit Zweitmelanomen			p-Wert
	n	Anteil (%)	MW ( $\pm$ SD)	n	Anteil (%)	MW ( $\pm$ SD)	
<b>Tumordicke</b>			1,59 ( $\pm 2,05$ )			1,52 ( $\pm 1,66$ )	0,665
≤1,0 mm	1164	51,5		79	47,9		0,860
1,01-2,00 mm	472	20,9		40	24,2		
2,01-4,00 mm	323	14,3		22	13,3		
>4,0 mm	165	7,3		12	7,3		
k.A.	135	6,0		12	7,3		
Gesamt	2259	100,0		165	100,0		

Tabelle 7: Tumordicke der Primärtumoren von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen (in Millimetern); MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung (standard deviation), k.A. = keine Angabe

### 3.2.3. Invasionslevel der Primärmelanome

Zum Diagnosezeitpunkt des Erstmelanoms wies der Tumor bei den Patienten ohne Zweitmelanom bei 37,3% (n=843/2259) und bei den Patienten mit Zweitmelanom bei 40,5% (n=66/163) bereits ein Invasionslevel nach Clark von IV auf. Bei 21,0% (n=475/2259) des Kollektivs ohne weitere Melanome ließ er sich Clark Level II, bei 24,6% (n=555/2259) Clark Level III und bei nur 2,6%

(n=59/2259) Clark Level V zuordnen. Zur letzteren höchsten Stufe der Tumorinvasion zählte bei den Patienten mit Zweitmelanomen nur ein einziger Fall (0,6%), jedoch gab es mit 21,5% (n=35/163) bei Level II und 22,7% (n=37/163) bei Level III eine der anderen Patientengruppe ähnliche Verteilung auf die Invasionslevel nach Clark. Für 14,5% (n=327/2259) der Patienten ohne bzw. 14,7% (n=24/163) der Patienten mit Zweitmelanomen liegen keine Werte vor. Der p-Wert für diesen Parameter ist mit >0,05 nicht signifikant.

	Patienten ohne Zweitmelanome		Patienten mit Zweitmelanomen		p-Wert
	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)	
<b>Invasionslevel</b>					
II	475	21,0	35	21,5	0,542
III	555	24,6	37	22,7	
IV	843	37,3	66	40,5	
V	59	2,6	1	0,6	
k.A.	327	14,5	24	14,7	
Gesamt	2259	100,0	163	100,0	

Tabelle 8: Invasionslevel (nach Clark) der Primärtumoren von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen; k.A. = keine Angabe

### 3.2.4. Lokalisation der Primärmelanome

Bei beiden untersuchten Patientenkollektiven ist die häufigste Primärtumorlokalisation der Rumpf. Dort liegen bei Patienten ohne Zweitmelanom 37,5% (n=849/2259) und bei Patienten mit Zweitmelanomen 44,9% (n=74/165) aller Erstmelanome. Die zweithäufigste Lokalisation ist bei beiden Gruppen mit 27,0% (n=609/2259) bzw. 23,7% (n=39/165) die untere Extremität. An Kopf und Hals, sowie der oberen Extremität sind bei den Patienten, die kein weiteres Melanom entwickelt haben 15,8% (n=356/2259) bzw. 14,5% (n=327/2259) der primären Melanome lokalisiert, an sonstigen Stellen des Körpers nur 1,0% (n=23/2259). Bei der Untergruppe mit Zweitmelanomen ist bei 14,5% (n=24/165) die Lokalisation des Primarius an der oberen Extremität, bei 12,1%

(n=20/165) an Kopf und Hals und bei nur einem Patienten (0,6%) an sonstiger Stelle. Keine Angaben liegen bei beiden Patientengruppen für 4,2% der Fälle vor.

Bei der Lokalisation des Primärtumors ist mit einem p-Wert von 0,460 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen festgestellt worden.

Zwischen den beiden Geschlechtern der jeweiligen Unterkollektive bestehen jedoch Unterschiede bezüglich der Tumorlokalisation (Daten nicht dargestellt). Während die Männer der Patientengruppe mit nur einem Melanom dieses mit 49,2% (n=546) am häufigsten am Rumpf aufweisen, sind bei den Frauen die meisten Primärmelanome (36,9%, n=424) an den Beinen lokalisiert. In der Untergruppe der Patienten mit Sekundärläsionen betragen die Werte für dieselben Hauptlokalisationen 53,8% (n=50) für die Männer und 36,1% (n=26) für die Frauen. Innerhalb beider Kollektive erlangen die Unterschiede mit p-Werten von <0,001 und 0,016 statistische Signifikanz.

	Patienten ohne Zweitmelanome		Patienten mit Zweitmelanomen		p-Wert
	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)	
<b>Lokalisation</b>					
Kopf und Hals	356	15,8	20	12,1	0,460
Rumpf	849	37,5	74	44,9	
Ob. Extremität	327	14,5	24	14,5	
Un. Extremität	609	27,0	39	23,7	
Sonstige	23	1,0	1	0,6	
k.A.	95	4,2	7	4,2	
Gesamt	2259	100,0	165	100,0	

*Tabelle 9: Lokalisation der Primärtumoren von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen;  
Ob. Extremität = Obere Extremität, Un. Extremität = Untere Extremität, k.A. = keine Angabe*

### 3.2.5. Ulzeration der Primärmelanome

Die Werte des Primärtumorparameters Ulzeration sind bei beiden Patientensubkollektiven ähnlich. Eine Ulzeration des Primärtumors wiesen 14,8% (n=335/2259) der Patienten ohne Zweitmelanom und 15,8% (n=26/165) der Patienten mit Zweitmelanom auf. In den übrigen Fällen, also in 85,2% (n=1924/2259) bzw. 84,2% (n=139/165) liegt kein Fall von Ulzeration vor. Bezogen auf diesen Tumorparameter lassen sich aufgrund eines p-Wertes von  $>0,05$  keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten ohne und mit Zweitmelanomen feststellen.

	Patienten ohne Zweitmelanome		Patienten mit Zweitmelanomen		p-Wert
	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)	
<b>Ulzeration</b>					
Ja	335	14,8	26	15,8	0,698
Nein	1924	85,2	139	84,2	
Gesamt	2259	100,0	165	100,0	

Tabelle 10: Ulzeration der Primärtumoren von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen

### 3.3. Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen

Die Methode nach Kaplan und Meier stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Patientensubkollektive ohne und mit Zweitmelanomen über die Nachbeobachtungsdauer dar. Diese Schätzung schließt das Gesamtkollektiv von 2424 Patienten ein, wobei für insgesamt 456 Patienten ein Todesdatum vorliegt. Von diesen gingen, neben den überlebenden Patienten, 333 Fälle, bei denen ein Melanom die Todesursache war, als Ereignisse in die Statistik ein. Von diesen 333 Fällen ereigneten sich 315 (13,9%) bei den Patienten ohne Zweitmelanome (n=2259) und 18 auf Seiten der Patienten (10,9%) mit Zweitmelanomen (n=165). Es lässt sich erkennen, dass die Überlebenswahrscheinlichkeitskurve der Patienten mit Zweitmelanomen während der gesamten Nachbeobachtungs-

dauer oberhalb der Kurve der Patienten ohne Zweitmelanome verläuft. Auch die 5- bzw. 7-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten mit Sekundärtumoren sind übersteigen die der Patienten mit nur einem malignen Melanom. Sie betragen für Zweitmelanompatienten 91,6% (95%-CI = 87,29-95,91%) bzw. 88,2% (95%-CI = 82,91-93,49%) und für die Patienten ohne Zweitmelanome 86,9% (95%-CI = 85,33-88,47%) bzw. 83,0% (95%-CI = 81,24-84,76%). Die Unterschiede beider Untergruppen in ihrer Überlebenswahrscheinlichkeit sind aufgrund des p-Wertes von 0,084 jedoch nicht signifikant.

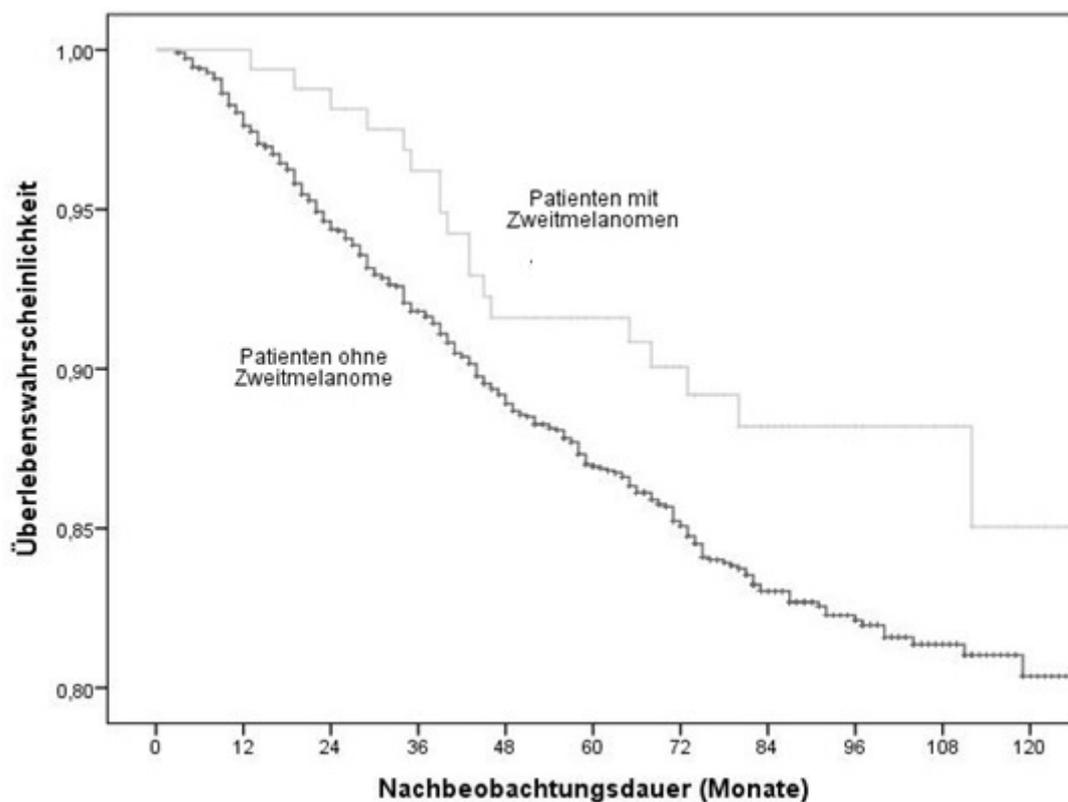


Abbildung 3: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen nach Kaplan und Meier

### 3.4. Vergleich der Parameter von Erst- und Zweitmelanomen bei Patienten mit Zweitmelanomen

Der Vergleich der Tumorparameter der beiden Tumorentitäten innerhalb des Patientenkollektivs mit Zweitmelanomen (n=165) dient dazu, die Gemeinsam-

keiten und Unterschiede der Eigenschaften von Zweitmelanomen und Erstmelanomen zu ermitteln.

### 3.4.1. Histologischer Subtyp von Erst- und Zweitmelanomen

Der häufigste Tumortyp ist bei 64,2% (n=106) der Erstmelanome und sogar 73,4% (n=121) der Zweitmelanome das SSM. Bei den Primärtumoren folgt das NM mit 14,6% (n=24), wohingegen es als Sekundärtumor in keinem Fall nachgewiesen wurde. Bei diesen Tumoren ist der zweithäufigste Subtyp das LMM, welches 11,5% (n=19) der Patienten entwickelt haben. Als Erstmelanom ist das LMM in 9,7% (n=16) der Fälle aufgetreten. Weit weniger häufig sind als Primärmelanome das ALM (3,6%, n=6) und sonstige Typen (2,4%, n=4) aufgetreten. Diese Subtypen sind ähnlich selten als Sekundärmelanom in Erscheinung getreten: ALMs zu 1,8% (n=3) und sonstige Typen zu 4,8% (n=8). Keine Angabe liegt bei 5,5% (n=9) der Primärtumoren und 8,5% (n=14) der Sekundärtumoren vor. Mit einem p-Wert von <0,001 unterscheiden sich die histologischen Subtypen der beiden Subkollektive signifikant voneinander. Insgesamt weisen Primär- und Sekundärmelanome derselben Patienten zu 53,9% den gleichen Tumortyp auf (p=0,055).

	Primärmelanome		Sekundärmelanome		p-Wert
	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)	
<b>Histologischer Subtyp</b>					
SSM	106	64,2	121	73,4	<0,001
NM	24	14,6	0	0,0	
LMM	16	9,7	19	11,5	
ALM	6	3,6	3	1,8	
Sonstige	4	2,4	8	4,8	
k.A.	9	5,5	14	8,5	
Gesamt	165	100,0	165	100,0	

Tabelle 11: Vergleich des Parameters „Histologischer Subtyp“ von Erst- und Zweitmelanomen bei Patienten mit Zweitmelanomen; SSM = Superfiziell spreitendes Melanom, NM = Noduläres Melanom, LMM = Lentigo-maligna-Melanom, ALM = Akrolentiginöses Melanom, k.A. = keine Angabe

### 3.4.2. Tumordicke von Erst- und Zweitmelanomen

Die bei Patienten mit Zweitmelanomen diagnostizierten Primärmelanome (n=153) sind zum Diagnosezeitpunkt mit durchschnittlich 1,52 mm ( $\pm 1,66$ ) mehr als doppelt so dick wie die Sekundärmelanome (n=117) zum Zeitpunkt ihrer Diagnose (Mittelwert = 0,68 mm,  $\pm 0,63$ ). Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von  $<0,001$  signifikant. Schließt man aus dieser Statistik die synchron aufgetretenen Zeitmelanome aus, so ergeben sich für n=119 metasynchrone Melanome Mittelwerte der Erst- und Zweitmelanome von 1,60 mm und 0,71 mm.

Betrachtet man die Einteilung der Tumordicke in die verschiedenen Gruppen der TMN-Klassifikation nach den Kriterien des AJCC von 2009, so ist auch hier der Unterschied zwischen beiden Gruppen signifikant ( $p < 0,001$ ). Während 47,9% (n=79) der Primärtumoren zum Diagnosezeitpunkt  $\leq 1,0$  mm dick sind, beträgt dieser Anteil bei den Sekundärmelanomen insgesamt 83,1% (n=137). Letzterer setzt sich aus 25,5% (n=42) In-situ-Zweitmelanomen und 57,6% (n=95) Zweittumoren mit einer Dicke  $\leq 1,0$  mm zusammen. Eine Tumordicke von 1,01-2,00 mm tritt bei den primären Läsionen zu 24,2% (n=40) auf, bei den Sekundärtumoren ist sie mit nur 11,5% (n=19) seltener.

Zunehmend größer wird diese Diskrepanz bei den größeren Tumordicken von 2,01-4,00 mm und  $>4,0$  mm. Während bei den Erstmelanomen 13,3% (n=22) und 7,3% (n=12) Läsionen diesen Dicken entsprechen, findet man bei den Zweitmelanomen lediglich 3,0% (n=5) mit einer Dicke von 2,01-4,00 mm. Dicker als 4,0 mm ist kein einziges der Zweitmelanome diagnostiziert worden. Fehlende Angaben zur Einteilung der Tumordicke gibt es für 7,3% der Erstmelanome und 2,4% der Zweitmelanome.

Nicht signifikant sind die geschlechtsspezifischen Unterschiede der Tumordicken von Erst- ( $p=0,128$ ) und Zweitmelanomen ( $p=0,722$ ) (Ergebnisse nicht dargestellt). Wie schon in Punkt 3.2.2. beschrieben, sind die Erstmelanome bei den Männern im Durchschnitt 1,70 mm ( $\pm 1,86$ , n=85) dick, während sie bei den Frauen eine Dicke von 1,29 mm ( $\pm 1,34$ , n=68) erreicht haben. Für die Zweitmelanome beider Geschlechter betragen die durchschnittlichen Tumordicken 0,70 mm ( $\pm 0,49$ , n=66) und 0,66 mm ( $\pm 0,77$ , n=51).

	Primärmelanome			Sekundärmelanome			p-Wert
	n	Anteil (%)	MW (±SD)	n	Anteil (%)	MW (±SD)	
<b>Tumordicke</b>			1,52 (±1,66)			0,68 (±0,63)	<0,001
in situ	-	-		42	25,5		
≤1,00 mm	79	47,9		95	57,6		
1,01-2,00 mm	40	24,2		19	11,5		
2,01-4,00 mm	22	13,3		5	3,0		<0,001
>4,0 mm	12	7,3		0	0,0		
k.A.	12	7,3		4	2,4		
Gesamt	165	100,0		165	100,0		

Tabelle 12: Tumordicke von Erst- und Zweitmelanomen bei Patienten mit Zweitmelanomen; MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung (standard deviation), k.A. = keine Angabe

### 3.4.3. Invasionslevel von Erst- und Zweitmelanomen

Aufgrund der Aufnahmekriteriums der Melanompatienten in die Datenbank von einem Invasionslevel nach Clark des Primärmelanoms von mindestens II sind keine Fälle von Primärtumoren von Clark Level I in der Statistik geführt, wohl aber 42 Fälle (25,4%) mit Sekundärtumoren, deren Invasionslevel I beträgt (siehe auch 2.3.).

Der ersten Stufe invasiver Tumoren (Clark Level II) gehören mit 28,5% (n=47/165) der Sekundär- und nur 21,5% (n=35/163) der Primärmelanome im höheren Anteil die Zweitmelanome an. In den folgenden Stufen lässt sich die Neigung der größeren Invasion der Primärtumoren im Vergleich zu den Sekundärtumoren erkennen. Zum Invasionslevel III nach Clark lassen sich 22,7% (n=37) der Erst- und 18,2% (n=30) der Zweitmelanome zuordnen. Noch deutlicher wird dies bei Clark Level IV, zu dem zum Diagnosezeitpunkt bereits 40,5% (n=66) der Erstmelanome und nur 17,5% (n=29) der Zweitmelanome angehören. Zu Level V gibt es für jede Tumorentität je einen Patientenfall (jeweils 0,6%). Fehlende Angaben zur Invasion lagen bei den Ersttumoren in 14,7%, bei den Zweittumoren in 9,7% der Fälle vor. Mit einem p-Wert von <0,001 ist der

Unterschied von Erst- und Zweitmelanomen bezüglich des Invasionslevels signifikant.

	Primärmelanome		Sekundärmelanome		p-Wert
	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)	
<b>Invasionslevel</b>					
I	0*	0,0*	42	25,5	<0,001
II	35	21,5	47	28,5	
III	37	22,7	30	18,2	
IV	66	40,5	29	17,5	
V	1	0,6	1	0,6	
k.A.	24	14,7	16	9,7	
Gesamt	163	100,0	165	100,0	

*Tabelle 13: Invasionslevel (nach Clark) von Erst- und Zweitmelanomen bei Patienten mit Zweitmelanomen; \* = zwei Patienten mit Invasionslevel I nach Clark der Primärtumoren wurden aus dieser Statistik genommen, k.A. = keine Angabe*

#### 3.4.4. Lokalisation von Erst- und Zweitmelanomen

Die häufigste Lokalisation der Primär- (44,9%, n=74) und Sekundärmelanome (46,7%, n=77) ist der Rumpf. Es befindet sich ein geringfügig größerer Anteil der Zweitmelanome an der unteren Extremität (26,0%, n=43), sowie an Kopf und Hals (15,8%, n=26) als dies mit 23,6% (n=39) bzw. 12,1% (n=20) der Erstmelanome der Fall ist. An der oberen Extremität hingegen befinden sich im Gegensatz zu Zweittumoren (8,5%, n=14) vermehrt primäre Läsionen (14,6%, n=24). An sonstigen Lokalisationen wurde bei beiden Tumorarten nur jeweils ein Fall diagnostiziert (jeweils 0,6%). Keine Angaben zur Lokalisation fanden sich bei 4,2% der Erst- und 2,4% der Zweittumoren.

Die Lokalisation der Primär- und Sekundärmelanome ist mit einem p-Wert von 0,023 signifikant unterschiedlich. Der Anteil der Erst- und Zweitmelanome, die bei Patienten an der gleichen Lokalisation aufgetreten sind, beträgt 44,8% (p=0,067). Auch innerhalb dieses Patientenkollektivs sind die Unterschiede der beiden Geschlechter bezüglich der Körperregionen der beiden Tumorentitäten

statistisch signifikant. Während die Erstmelanome bei den Männern zu 53,8% (n=50) am häufigsten am Stamm liegen, wurden sie bei den meisten Frauen (36,1%, n=26) zumeist an den Beinen lokalisiert (p=0,016). Der Anteil dieser geschlechtsspezifischen häufigsten Tumorlokalisationen ist bei den Zweitmelanomen mit Werten von 58,1% (n=54) bei den Männern am Rumpf und 43,1% (n=31) bei den Frauen an den Beinen noch deutlicher ausgeprägt (p<0,001).

	Primärmelanome		Sekundärmelanome		p-Wert
	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)	
<b>Lokalisation</b>					
Kopf und Hals	20	12,1	26	15,8	0,023
Rumpf	74	44,9	77	46,7	
Ob. Extremität	24	14,6	14	8,5	
Un. Extremität	39	23,6	43	26,0	
Sonstige	1	0,6	1	0,6	
k.A.	7	4,2	4	2,4	
Gesamt	165	100,0	165	100,0	

Tabelle 14: Lokalisation von Erst- und Zweitmelanomen bei Patienten mit Zweitmelanomen; Ob. Extremität = Obere Extremität, Un. Extremität = Untere Extremität, k.A. = keine Angabe

### 3.4.5. Ulzeration von Erst- und Zweitmelanomen

Nur ein einziges der 165 untersuchten Zweitmelanome weist eine Ulzeration auf (0,6%). Alle anderen sekundären Läsionen zeigen histologisch keine Anzeichen einer Ulzeration (n=156/165, 94,5%) oder es fehlen histologische Gutachten (n=8, 4,8%). Die untersuchten Erstmelanome sind in 26 Fällen (15,8%) ulzeriert, 84,2% der Fälle (n=139) weisen keine Ulzeration auf. Diese große Diskrepanz spiegelt sich in einem signifikanten p-Wert von <0,001 wider.

	Primärmelanome		Sekundärmelanome		p-Wert
	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)	
<b>Ulzeration</b>					
Ja	26	15,8	1	0,6	<0,001
Nein	139	84,2	156	94,5	
k.A.	0	0,0	8	4,8	
Gesamt	165	100,0	165	100,0	

Tabelle 15: Ulzeration von Erst- und Zweitmelanomen bei Patienten mit Zweitmelanomen; k.A. = keine Angabe

### 3.5. Zeitliches Auftreten von Zweitmelanomen nach Erstdiagnose

Von den insgesamt 161 Zweitmelanomen, für die ein Diagnosedatum vorliegt, traten 46,6% (n=75) innerhalb des ersten Jahres nach Erstmelanomdiagnose auf. Dieser hohe Wert beruht vor allem auf der hohen Anzahl von 42 (25,5%) synchronen Zweitmelanomen, die innerhalb von 30 Tagen nach Erstmelanomdiagnose entdeckt wurden. Die mediane Zeit bis zur Zweitmelanomdiagnose beträgt für alle Patienten 17 Monate (IQR=0-51). Betrachtet man nur die Fälle, in denen das Zweitmelanom metasynchron mit dem Erstmelanom auftritt (n=119), erhöht sich dieser Wert auf 32 Monate (IQR=10-60).

Die Anzahl der Patienten, deren Zweitmelanomdiagnose 12 bis 24 Monate nach der des Erstmelanoms gestellt wurde, fällt stark ab und beträgt nur noch 12,4% (n=20). Innerhalb des dritten bis sechsten Jahres ergeben sich annähernd gleiche Anteile von 6,8% (n=11), 8,1% (n=13), 6,8% (n=11) und 7,5% (n=12) der Patienten. Vom siebten bis zum zehnten Jahr bewegt sich die Anzahl der Zweitmelanomdiagnosen auf einem noch niedrigeren Niveau von 5,0% (n=8), 4,3% (n=7) und 2,5% (n=4) der Patienten, wobei im achten Jahr nach Erstmelanomdiagnose kein einziger Patient ein Zweitmelanom entwickelt hat. Die geschätzte kumulative 5-Jahres-Inzidenz beträgt 6,7%.

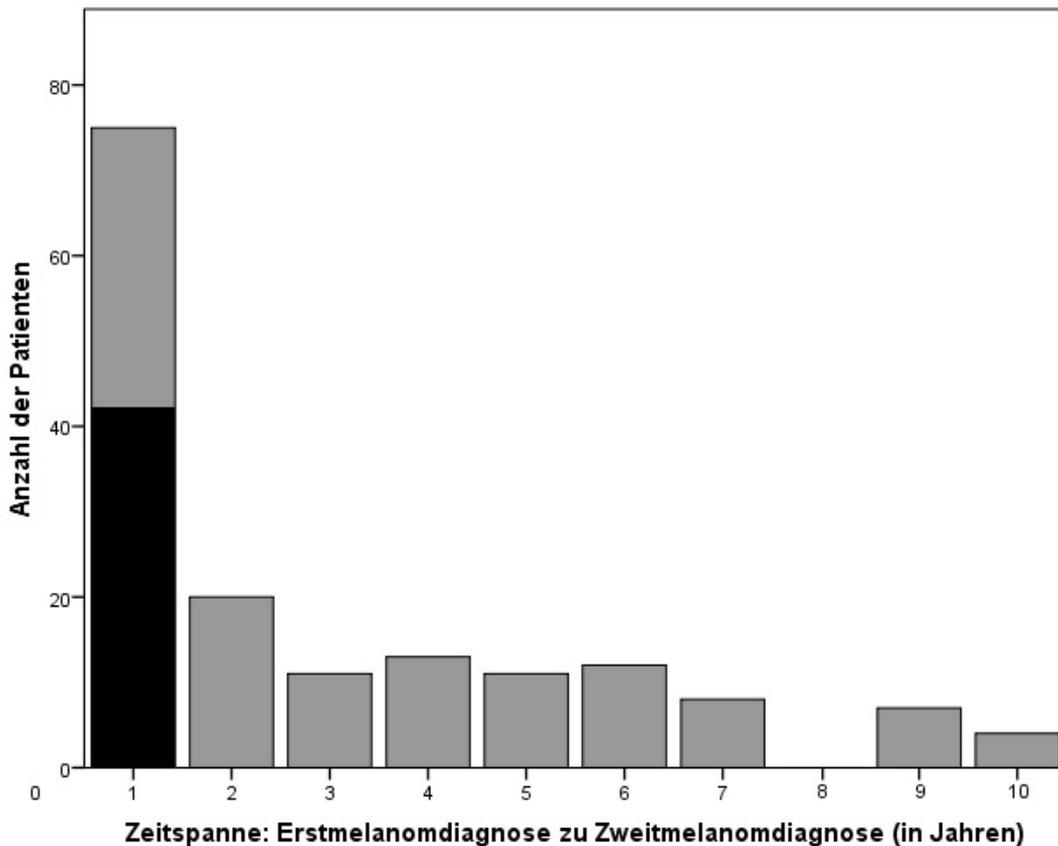


Abbildung 4: Zeitliches Auftreten von Zweitmelanomen nach Erstdiagnose (in Jahren); schwarzer Anteil = synchrone Melanome

### 3.6. Untersuchung der Patientenfälle, deren Zweitmelanom dicker als 1 Millimeter ist

Das Ziel der genaueren Untersuchung der 24 Patientenfälle, die ein Zweitmelanom von mehr als 1,0 mm Dicke entwickelt haben, ist es, sogenannte schnellwachsende Zweitmelanome (SWZMs) zu identifizieren. Um einen Überblick über das vorliegende Kollektiv zu gewinnen, wurde dieses zunächst mithilfe der vorhandenen Daten auf die gleichen Parameter wie die Kollektive der Patienten ohne und mit Zweitmelanomen untersucht (siehe 3.6.1.). Danach wurden anhand dieser Ergebnisse und bestimmter Ausschlusskriterien die Fälle, bei denen davon ausgegangen werden kann, dass es sich nicht um schnellwachsende Melanome handelt, ausgeschlossen (siehe 3.6.2.). Die Zweitmelanome, die nach dieser Auslese weiterhin als mögliche schnellwachsende Me-

lanome in Frage kamen, wurden anschließend als eigenes Kollektiv näher beschrieben (siehe 3.6.3.). Dieses Vorgehen verfolgte die Zielsetzung, bei diesen Patienten aufgrund von Erst- oder Zweitmelanomcharakteristika Risikofaktoren für die Ausbildung von schnell-wachsenden Zweitmelanomen zu erkennen.

### **3.6.1. Beschreibung der dicken Zweitmelanome (>1 mm) und Vergleich mit dünneren Zweitmelanomen**

Bei den 24 Patienten, deren Zweitmelanom mit mehr als 1,0 mm Tumordicke diagnostiziert wurde, handelt es sich zu 75% um Männer und nur zu 25% um Frauen. Damit ist es die von uns untersuchte Untergruppe mit dem höchsten Männeranteil. Bei diesem Unterkollektiv, welches einen Anteil von 14,5% aller Zweitmelanompatienten (n=165) ausmacht, bewegt sich das Patientenalter bei Erstdiagnose zwischen 49 und 93 Jahren, wobei der Mittelwert 64,9 ( $\pm 9,83$ ) beträgt. Auch dieser Wert ist im Vergleich zu den anderen untersuchten Patientengruppen ein Höchstwert. Für die Patienten mit Zweitmelanomen kleiner oder gleich 1,0 mm betragen die jeweiligen Werte 53,2% an männlichen Patienten und 57,9 Jahre ( $\pm 15,0$ ). Der Median der Zeit zwischen Erst- und Zweitmelanomdiagnose beträgt bei den Patienten mit dicken Melanomen 5 Monate (IQR=5,5-61,5), wobei die Werte von 0 bis 111 Monaten reichen. In 16,7% (n=4) der Fälle liegt ein synchrones Zweitmelanom vor. Bei den 18 Patienten, bei denen Werte für den zeitlichen Abstand der letzten Nachsorge bis zur Zweitmelanomdiagnose vorliegen, liegt der Median bei 7 Monaten (IQR=3-16,5), wobei die Werte von 0 bis 93 Monaten reichen.

Bei Betrachtung der Tumoreigenschaften der dicken Zweitmelanome fällt auf, dass 54,2% (n=13) zum Tumortyp SSM, 12,5% (n=3) zum Typ LMM, 8,3% (n=2) zum Typ ALM gehören und in vier Fällen (16,7%) ein seltener Tumortyp vorliegt. Bei zwei Fällen fehlt die Angabe. Vergleicht man diese Werte mit denen der 141 Zweitmelanome unter 1,01 mm Tumordicke, stellt man fest, dass 76,6% der dünnen Tumoren vom Typ SSM und 11,3% LMMs sind, es jedoch nur 2,8% seltene Typen und nur ein (0,7%) akrales Melanom (ALM) gibt. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,003 signifikant.

Die häufigste Lokalisation der dicken Zweitumoren, der Rumpf (50%), ist dieselbe wie die der dünneren Zweitmelanome. Mit 25% von Fällen dicker Zweit-

melanome an Kopf und Hals liegt dieser Wert jedoch höher als der der dünneren Zweitmelanome (14,2%). Umgekehrt verhält es sich mit den Zweittumoren an der unteren Extremität, an der im Vergleich zu 27,7% der dünnen Tumoren nur 16,7% dicke Tumoren lokalisiert waren. An der oberen Extremität ist mit 8,3% der dicken Zweittumoren auch ein ähnlicher Anteil dünner Zweittumoren (8,5%) lokalisiert.

Die Tumordicke der Zweittumoren über 1,0 mm Dicke liegt im Durchschnitt bei 1,66 mm ( $\pm 0,74$ ), die Werte schwanken zwischen 1,02 und 4,00 mm. 79,2% (n=19) dieser Tumoren weisen eine Dicke zwischen 1,01 und 2,00 mm auf, die restlichen 20,8% lassen sich der Gruppe von 2,01-4,00 mm zuordnen.

Das Invasionslevel nach Clark beträgt für die große Mehrheit von 83,3% (n=20) Level IV. Nur jeweils ein Fall lassen sich Level III und V zuordnen, für zwei Tumoren fehlen die Angaben. Für die Parameter Tumordicke und Invasionslevel erscheint ein Vergleich dünner und dicker Zweitmelanome aufgrund klarer Unterschiede ungeeignet.

Der einzige Fall (4,2%) von Ulzeration liegt bei dem dicksten Zweitmelanom von 4,00 mm vor. Bei allen anderen dicken Zweittumoren (n=23, 95,8%) lässt sich, wie auch bei allen anderen sonstigen Zweitmelanomen (n=141) im histologischen Gutachten kein Anzeichen von Ulzeration erkennen.

Bei den Tumorparametern der Primärmelanome lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit dicken Zweitmelanomen und denen mit dünnen Zweitmelanomen erkennen. Es ist anzumerken, dass die Primärtumoren der Patienten mit dickeren Zweitmelanomen zu 20,8% (n=5/24) vom Tumortyp LMM sind, wohingegen es bei denen mit dünneren Sekundärmelanomen nur 7,8% (n=11/141) sind. Die Primärtumordicke beträgt bei ersterer Gruppe durchschnittlich 1,8 mm, bei der Patientengruppe mit dünnen Zweitmelanomen nur 1,5 mm. Entsprechend dazu gehören dem Invasionslevel IV nach Clark 54,2% (n=13) der Primärmelanome der Patienten mit dicken, aber nur 37,6% (n=53) der Primärmelanome der Patienten mit dünnen Zweittumoren an. Der Anteil der ulzerierten Primärmelanome ist bei der Gruppe mit dicken Zweitmelanomen mit 20,8% ebenfalls höher als bei der Gruppe mit dünneren Zweitmelanomen (14,9%).

### **3.6.2. Ausschluss von spät-diagnostizierten dicken Zweitmelanomen ohne schnelles Tumorwachstum**

Vor dem Hintergrund, dass auch sekundäre Melanome, die keinem überdurchschnittlich schnellem Wachstum unterliegen und erst verhältnismäßig spät entdeckt wurden, zum Diagnosezeitpunkt bereits eine verhältnismäßig große Dicke erreicht haben können, soll zunächst versucht werden, diese von schnellwachsenden Melanomen abzugrenzen.

Bei insgesamt 19 der 24 untersuchten dicken Zweittumoren konnte durch mögliche Erklärungen für eine späte Diagnose, wie etwa zeitlicher Abstand der Melanomdiagnosen, Lokalisation, histologische Eigenschaften und andere Gründe die Wahrscheinlichkeit als gering eingestuft werden, dass es sich um schnellwachsende Melanome handelt (siehe Tabelle 16).

So kann davon ausgegangen werden, dass vier dieser sekundären Melanome, die synchron mit dem Erstmelanom diagnostiziert worden sind, sowie ein Zweitmelanom, das nur drei Monate nach Erstdiagnose entdeckt wurde, mit großer Wahrscheinlichkeit mit einer normalen Wachstumsgeschwindigkeit herangereift sind (Patienten 5, 6, 23, 24 und 19). Für weitere vier Fälle liegen das Diagnosedatum und das Datum der letzten Nachsorge unregelmäßig weit (mindestens 12 Monate) auseinander, sodass regelmäßige Untersuchungen als Möglichkeiten zur Melanomdiagnostik nicht gegeben waren (Patienten 11, 20, 21, 22).

Ein weiteres Hindernis der erfolgreichen Tumordiagnostik ist die Lokalisation des Tumors an Körperregionen, die sich leicht der visuellen Diagnostik entziehen, wie zum Beispiel der behaarten Kopfhaut oder akralen Regionen (n=3 Fälle, Patienten 4, 9, 16). Zusätzlich erschwert werden kann die Erkennung der Melanome durch histologische Besonderheiten, wie etwa Sonderformen des Melanoms (wie desmoplastische oder amelanotische Melanome). Dies ist bei zwei untersuchten Patienten der Fall (Patienten 2, 7). In einem weiteren Fall ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass der schlechte Allgemeinzustand des älteren Patienten lediglich eine häusliche Nachsorge erlaubt hat, wodurch sicherlich keine optimalen Bedingungen zur Tumorerkennung gegeben waren (Patient 15)

und bei vier Patienten finden sich gleich mehrere der oben genannten möglichen Erklärungen für späte Sekundärtumordiagnosen (Patienten 1, 8, 14, 17).

Unter Einbeziehung aller vorliegenden Daten der 24 Patientenfälle, deren Zweitmelanome zum Diagnosezeitpunkt bereits über 1,0 mm groß waren, lassen sich bei fünf Patienten (3% aller 165 Zweitmelanompatienten) jedoch keine Gründe für eine späte Diagnose erkennen.

Bei diesen Sekundärmelanomen kann davon ausgegangen werden, dass es sich möglicherweise um schnell-wachsende Zweitmelanome handelt.

### **3.6.3. Beschreibung der möglichen schnell-wachsenden Zweitmelanome (SWZMs) und der zugehörigen Erstmelanome**

Unter den fünf Patienten, die möglicherweise schnell-wachsende Melanome entwickelt haben, befinden sich vier Männer und nur eine Frau. Das mittlere Patientenalter bei Erstdiagnose beträgt 62 Jahre ( $\pm 9,3$ ), wobei es bei der weiblichen Patientin mit bereits 49 Jahren deutlich früher als bei den männlichen Patienten (56-72 Jahre) diagnostiziert wurde. Der mediane zeitliche Abstand zwischen Erst- und Zweitmelanomdiagnose beträgt 38 Monate. Die Werte reichen von 10 bis 45 Monaten. Der mediane zeitliche Abstand zwischen Zweitmelanomdiagnose und letzter Nachsorgeuntersuchung nach Zweitmelanomdiagnose beträgt 5 Monate. Der Minimalwert liegt bei 3 Monaten und der Maximalwert bei 7 Monaten.

Zwei der möglichen schnell-wachsenden Melanome sind Lentigo-maligna-Melanome, zwei gehören zum Tumortyp SSM und bei einem ist der Typ unbekannt. Die mittlere Tumordicke beträgt 1,72 mm, wobei die Werte zwischen 1,12 mm und 3,00 mm liegen. Drei der Zweittumoren haben eine Tumordicke von 1,01-2,00 mm und zwei eine Dicke von 2,01-4,00 mm. Die Invasionslevel der möglichen SWZMs betragen bei vier Melanomen Clark Level IV und bei einem Level V. Zwei der Melanome sind an Kopf und Hals lokalisiert, zwei am Rumpf und eins an der unteren Extremität. Bei keinem dieser Zweitmelanome liegt eine Ulzeration vor.

Bei den Primärmelanomeigenschaften dieser Patienten fällt auf, dass mehr die Hälfte von ihnen ( $n=3$ ) ein LMM als Primärmelanom gehabt haben. Dieser Wert

ist wesentlich höher als der jeweilige Anteil bei den Patienten ohne Zweitmelanome (9,2%) und bei den Patienten mit Zweitmelanomen (9,7%). Die Tumortypen der restlichen zwei Patienten waren SSMS. Die Lokalisation der Primärtumoren befindet sich in drei Fällen an Kopf und Hals und in je einem Fall am Rumpf bzw. der unteren Extremität. Die Tumordicke der Erstmelanome beträgt im Mittel 1,2 mm, wobei der Minimalwert 0,2 mm und der Maximalwert 3,6 mm beträgt. Es lässt sich erkennen, dass die Primärtumoren mit 3 Fällen unter 1,0 mm und je einem Fall für die Einteilungen 1,01-2,00 mm und 2,01-4,00 mm eher dünn sind. Die Invasionstiefe nach Clark beträgt in zwei Fällen Level II, in einem Fall Level III und in zwei Fällen Level IV. Keins der zugehörigen Primärmelanome der fünf möglichen SWZMs war ulzeriert.

Ergebnisse

<i>Patient</i>	<i>Hist. Typ</i>	<i>TD</i>	<i>Ulz.</i>	<i>Lok.</i>	<i>T LN-2</i>	<i>SWZM</i>	<i>Mögliche Erklärung für späte Diagnose</i>
1	SSM	4,00	Ja	Behaarter Kopf	38	Nein	Behaarter Kopf, Lange Zeit zwischen LN und ZM-Diagnose
2	Desmoplastisches Melanom	3,10	Nein	Oberarm	4	Nein	Desmoplastisches Melanom
3	k.A.	3,00	Nein	Rücken	4	Eventuell	-
4	ALM	2,25	Nein	Fuß	10	Nein	ALM
5	SSM	1,90	Nein	Rücken	0	Nein	Synchrone Melanome
6	SSM	1,70	Nein	Rücken	0	Nein	Synchrone Melanome
7	k.A.	1,70	Nein	Rücken	0	Nein	Amelanotisch, „unknown primary“
8	k.A.	1,67	Nein	Hinterkopf	10	Nein	Amelanotisch, behaarte Kopfhaut
9	k.A.	1,60	Nein	Scheitelbereich	0	Nein	Behaarter Kopf
10	LMM	1,50	Nein	Ohr-läppchen	6	Eventuell	-
11	SSM	1,50	Nein	Rücken	15	Nein	sekundär knotiges SSM, Lange Zeit zwischen LN und ZM-Diagnose
12	SSM	1,50	Nein	Unterschenkel	7	Eventuell	-
13	SSM	1,50	Nein	Brust/Bauch	3	Eventuell	-
14	SSM	1,50	Nein	Rücken	31	Nein	Amelanotisch, Lange Zeit zwischen LN und ZM-Diagnose

Ergebnisse

<b>Patient</b>	<b>Hist. Typ</b>	<b>TD</b>	<b>Ulz.</b>	<b>Lok.</b>	<b>T LN-2</b>	<b>SWZM</b>	<b>Mögliche Erklärung für späte Diagnose</b>
15	SSM	1,42	Nein	Unterarm	-	Nein	Älterer Patient, Nachsorge wahrscheinlich zu Hause
16	ALM	1,20	Nein	Fuß	7	Nein	ALM
17	SSM	1,15	Nein	Rücken	-	Nein	Atypisch, synchrone Melanome
18	LMM	1,12	Nein	Ohr-muschel	-	Eventuell	-
19	SSM	1,12	Nein	Ober-schenkel	3	Nein	Diagnose 3 Monate nach Erstmelanom
20	SSM	1,12	Nein	Rücken	21	Nein	Lange Zeit zwischen LN und ZM-Diagnose
21	SSM	1,10	Nein	Rücken	93	Nein	Lange Zeit zwischen LN und ZM-Diagnose
22	LMM	1,10	Nein	Ohr-läppchen	12	Nein	Lange Zeit zwischen LN und ZM-Diagnose
23	SSM	1,05	Nein	Rücken	-	Nein	Synchrone Melanome
24	k.A.	1,02	Nein	Rücken	-	Nein	Synchrone Melanome

*Tabelle 16: Tumordaten der Patienten, deren Zweitmelanom dicker als 1,0 mm ist; Hist. Typ = Histologischer Typ, TD = Tumordicke des Zweitmelanoms, Ulz. = Ulzeration, Lok. = Lokalisation, T LN-2 = Zeitspanne von letzter Nachsorge bis Zweitmelanomdiagnose (in Monaten), SWZM = schnell-wachsendes Zweitmelanom, LN = letzter Nachsorgetermin*

### **3.7. Beschreibung der Patientenfälle mit mehr als zwei malignen Melanomen und Vergleich mit anderen Patientengruppen**

Von den 165 Patienten, die zwei oder mehr Melanome entwickelt haben, haben 86,1% (n=142) genau zwei, 9,7% (n=16) drei, 3,0% (n=5) vier und 1,2% (n=2) fünf Melanome entwickelt. Die insgesamt 362 Zweitmelanome entsprechen im Durchschnitt 2,2 ( $\pm 0,54$ ) Melanomen pro Zweitmelanompatient. Aus oberer Statistik geht hervor, dass insgesamt 23 Patienten mehr als zwei maligne Melanome erlitten.

Dieses Unterkollektiv besteht zu 60,9% (n=14) vor allem aus männlichen Patienten, Frauen sind mit 39,1% (n=9) seltener betroffen. Somit weist diese Untergruppe einen höheren Anteil an Männern auf als die Patientengruppen ohne und mit Zweitmelanomen (49,1% und 56,4%), allerdings einen geringeren Anteil als das Unterkollektiv der Patienten mit dicken Melanomen (75%). Der Mittelwert des Patientenalters bei Erstdiagnose beträgt 61,7 Jahre ( $\pm 8,36$ ), die Werte liegen zwischen 49 und 72 Jahren. Damit ist das mittlere Diagnosealter im Vergleich zu den Patientengruppen ohne und mit Zweitmelanomen erhöht (55,4 und 58,9 Jahre), jedoch niedriger als das der Patienten mit dicken Zweitmelanomen (64,9 Jahre). Die Patienten mit mehr als zwei Melanomen standen mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 92 Monaten (IQR=68-122) über eine längere Zeit unter Beobachtung als die Patienten ohne und mit mindestens einem Zweitmelanom (71 und 83 Monate). Der Median des zeitlichen Abstands zwischen Erst- und Zweitmelanomdiagnose ist mit nur 9 Monaten (IQR=1-41) nahezu halb so groß wie der Medianwert aller Zweitmelanompatienten (17 Monate, n=161). Bis zur Drittmelanomdiagnose vergingen 46 Monate (IQR=11-62) und zwischen Zweit- und Drittmelanomdiagnose lagen 10 Monate (IQR=0-36). Es wurden sechs Drittmelanome synchron mit dem Zweitmelanom und zwei Drittmelanome synchron mit dem Zweit- und Erstmelanom diagnostiziert. Die Primärmelanomeigenschaften dieses Kollektivs unterscheiden sich in keinem untersuchten Parameter signifikant von denen der Patienten, die nicht mehr als zwei Melanome entwickelt haben (n=2401).

---

## 4 Diskussion

### 4.1. Tumorunabhängige Eigenschaften ausgewählter Kollektive

Aus dem Gesamtkollektiv der 2424 Patienten der Universitäts-Hautklinik Tübingen mit Erstmelanomdiagnose in den Jahren 2002-2006 haben 6,8% (n=165) mindestens ein weiteres Melanom entwickelt. In der Literatur wurde das Phänomen multipler Melanome erstmals 1952 von Pack et al. beschrieben [Pack et al., 1952]. Seither haben zahlreiche andere Untersuchungen zu dieser Thematik stattgefunden, die Werte zur Inzidenz von Zweitmelanomen von 1,1% bis 20,4% angeben [Burden et al., 1994; Siskind et al., 2011], wobei sie bei den meisten Untersuchungen zwischen 3,4 und 8,6% liegen [Beardmore&Davis, 1975; Bhatia et al., 1999; Bradford et al., 2010; Brobeil et al., 1997; de Giorgi et al., 2010; DiFronzo et al., 2001; Doubrovsky&Menzies, 2003; Echeverria et al., 2010; Ferreres et al., 2009; Ferrone et al., 2005; Giles et al., 1995; Hwa et al., 2012; Manganoni et al., 2007; Moseley et al., 1979; Savoia et al., 1998; Slingluff et al., 1993; Titus-Ernstoff et al., 2006; Vecchiato et al., 2014]. Diese Unterschiede in der Häufigkeit von Zweitmelanomen sind von zahlreichen Faktoren abhängig. Für die erhaltene Wahrscheinlichkeit, Folgemelanome zu entwickeln, spielen neben den schon erwähnten diversen endogenen und exogenen Faktoren (siehe 1.5.1.) auch die Aufklärung und Motivation der untersuchten Patientengruppe bezüglich des Themas, die Nachbeobachtungsdauer sowie unterschiedliche Aufnahme- und Ausschlusskriterien des jeweiligen Kollektivs eine Rolle. Diese Kriterien, bezüglich derer unser Patientenkollektiv einer sorgfältigen Prüfung unterzogen wurde, werden in Punkt 2.3. näher beschrieben. Je nach Festlegung dieser Kriterien sinkt bzw. steigt auch die ermittelte Inzidenz von Melanomen und Folgemelanomen. Verglichen mit Studien, die ähnliche Faktoren wie die unserer Arbeit aufweisen, weist unser Patientenkollektiv eine durchschnittliche bis leicht erhöhte Häufigkeit von Zweitmelanomen auf [Brobeil et al., 1997]. Dies spricht möglicherweise für eine gute Früherkennung von malignen Melanomen in der Hautklinik Tübingen.

Die mit 50,4% (n=1222) Frauen und 49,6% (n=1202) Männern sehr gleichmäßige Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs stellt eine gute Vorausset-

zung für aussagekräftige Statistiken zur Geschlechterverteilung in den verschiedenen Subkollektiven bezüglich der von uns untersuchten Parameter dar. Für die Gruppe der Patienten ohne Zweitmelanome ( $n=2259$ ) beträgt der Anteil der Frauen 50,9% ( $n=1150$ ) und der Anteil der Männer 49,1% ( $n=1109$ ). In der Literatur finden sich zu diesem Punkt kontroverse Ergebnisse. Einige Autoren beschreiben einen höheren Anteil von Männern mit einem einzigen Melanom [Bradford et al., 2010; Doubrovsky&Menzies, 2003; Hwa et al., 2012; Krickler et al., 2013], andere einen höheren Anteil von Frauen [Echeverria et al., 2010]. Für Zweitmelanome hingegen liegt das Risiko in unserer Untersuchung im Vergleich zu den Frauen (43,6%,  $n=72$ ) deutlich auf der Seite der Männer (56,4%,  $n=93$ ). Diese Beobachtung ist aus vielen anderen Untersuchungen bekannt [Doubrovsky&Menzies, 2003; Ferreres et al., 2009; Goggins&Tsao, 2003; Hwa et al., 2012; Kang et al., 1992; Krickler et al., 2013; Scheibner et al., 1982; Slingluff et al., 1993], während es für Frauen in der Literatur deutlich seltener beschrieben wird [de Giorgi et al., 2010; van der Leest et al., 2012]. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen ( $p=0,071$ ) ist der höhere Anteil von Zweitmelanomen bei Männern in oben genannter Studie von Doubrovsky et al. signifikant.

Die Untersuchungen zum Patientenalter bei Erstdiagnose weisen in allen Patientengruppen eine deutliche Signifikanz auf. Während der Mittelwert für das Gesamtkollektiv bei 55,6 Jahren liegt, sind die Patienten mit Zweitmelanomen bei ihrer Erstmelanomdiagnose mit durchschnittlich 58,9 Jahren signifikant älter als die Patienten mit nur einem Melanom (55,4 Jahre) ( $p=0,005$ ). Dieser Unterschied schlägt sich auch in der gruppierten Altersverteilung als statistisch signifikant nieder ( $p=0,008$ ). In einer vergleichbaren, aktuellen Studie von Hwa et al. ist diese Altersdifferenz ebenfalls statistisch signifikant und mit 64 gegenüber 58 Jahren sogar noch größer. Während lediglich eine ältere Untersuchung abweichende Ergebnisse angibt [Moseley et al., 1979], stimmen zahlreiche neuere Studien mit den von uns gefundenen Werten überein [Bower et al., 2010; Doubrovsky&Menzies, 2003; Ferrone et al., 2005]. Als weiteren signifikanten Unterschied haben wir gefunden, dass das Alter der Frauen in jeder der untersuchten Patientengruppen deutlich niedriger ist als das der Männer (jeweils  $p<0,001$ ). Dieses Ergebnis wird durch verschiedene andere Autoren bestätigt

[Bradford et al., 2010; Ferreres et al., 2009; Scheibner et al., 1982; Vecchiato et al., 2014]. Wie auch von Ferrone et al. beschrieben, fand sich die größte Altersdifferenz der beiden Geschlechter zum Zeitpunkt der Diagnose des Zweitmelanoms. In ihrer und unserer Untersuchung sind die Frauen zu diesem Zeitpunkt im Mittel neun Jahre jünger als die Männer gewesen [Ferrone et al., 2005]. Dieser in allen untersuchten Gruppen gefundene Altersunterschied der beiden Geschlechter ist zum einen durch den vor allem bei Frauen vorgefundenen frühen ersten Altersgipfel für das Auftreten von malignen Melanomen begründet [Katalanic, 2010]. Zum anderen wird er auf eine sorgfältigere Hautüberwachung und den regelmäßigeren Besuch von Nachsorgeuntersuchungen der weiblichen Patienten zurückgeführt [de Giorgi et al., 2010].

Für das gesamte Patientenkollektiv beträgt der Median der Nachbeobachtungszeit in unserer Untersuchung 72 Monate. Dieser Wert ist, verglichen mit der Literatur und vor allem unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die maximal mögliche Nachsorgedauer für unsere Untersuchung von Beginn der Datensammlung bis zur Datenauswertung lediglich 136 Monate betragen kann, hoch anzusiedeln [Ferreres et al., 2009; Ferrone et al., 2005; Slingluff et al., 1993]. Bei den meisten Untersuchungen, die eine höhere mittlere Nachsorgedauer berichten, erstrecken sich mehrere Jahrzehnte vom Beginn der Datensammlung bis hin zur Auswertung [Bradford et al., 2010; DiFronzo et al., 1999; Savoia et al., 1998]. Für die beiden Gruppen der Patienten ohne Zweitmelanome (71 Monate) und der Patienten mit Zweitmelanomen (83 Monate) ergibt sich ein erheblicher Unterschied für die Nachbeobachtungszeit, der allerdings statistisch nicht signifikant ist. Obwohl in der Literatur ähnliche Ergebnisse beschrieben werden [Slingluff et al., 1993], muss bei der Interpretation der Ergebnisse zur Dauer der Nachsorge dieser beiden Untergruppen mit Vorsicht geurteilt werden, da sicherlich eine gewisse statistische Verzerrung durch zwei Tatsachen vorliegt. Zum einen ist zu beachten, dass die Wahrscheinlichkeit, ein Zweitmelanom zu entwickeln, mit längerer Nachbeobachtungsdauer steigt und die Patienten mit langer Nachsorgedauer so mit zunehmender Wahrscheinlichkeit zur Gruppe der Patienten mit Zweitmelanomen zählen werden. Laut Doubrovsky et al. ist es andererseits jedoch ebenso gut möglich, dass Patienten, die ihr

Zweitmelanom früh, also innerhalb von zwei Jahren nach Erstdiagnose, entwickelt haben, danach regelmäßiger und länger Nachsorgeuntersuchungen wahrnehmen [Doubrovsky&Menzies, 2003]. Gemäß dieser Einteilung haben wir die Nachsorgezeit für Patienten mit frühen Zweitmelanomen und Patienten mit späten Zweitmelanomen (weniger bzw. mehr als zwei Jahre nach Erstmelanomdiagnose) untersucht und Werte von 75 bzw. 92 Monaten gefunden. Dies deutet für unsere Untersuchung auf den erstgenannten Erklärungsansatz der statistischen Verzerrung hin. Die zweite, sicherlich stärker ins Gewicht fallende Erklärung für die längere Nachbeobachtungszeit der Zweitmelanompatienten ist die Tatsache, dass die in Deutschland übliche Nachsorgedauer von 10 Jahren nach Melanomdiagnose bei der Diagnose eines zweiten malignen Melanoms von Neuem beginnt und Zweitmelanompatienten so eine längere vorgesehene Nachsorgedauer haben als Patienten mit nur einem malignen Melanom. Im gesamten Patientenkollektiv sowie in beiden Gruppen der Patienten ohne und mit Zweitmelanomen ist die Nachbeobachtungszeit in unserer Studie für Frauen höher als für Männer. Obwohl der Unterschied vor allem innerhalb des Kollektivs der Zweitmelanompatienten am deutlichsten ist (84 gegenüber 77 Monaten), erreichte auch er keine statistische Signifikanz. Andere Untersuchungen geben für diesen Parameter ebenfalls höhere Werte für weibliche Patienten an [van der Leest et al., 2012]. Diese Ergebnisse unterstützen die bereits oben gegebene Erklärung des frühen ersten Altersgipfels der Melanominzidenz bei Frauen und die These, dass Frauen sich mit den Themen der Nachsorge gewissenhafter auseinandersetzen als Männer. Auf letztere, von vielen Autoren vertretene Meinung, soll im weiteren Verlauf der Arbeit, vor allem aber in Punkt 4.6.1. näher eingegangen werden.

#### **4.2. Vergleich der Parameter der Primärmelanome von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen**

Das Ziel des Vergleichs der Primärtumorparameter dieser beiden Kollektive (n=2259 und n=165) war es, aufgrund von statistisch signifikanten Unterschieden zuverlässige Aussagen darüber zu treffen, welche Patienten nach Erstdi-

agnose besonders dafür prädestiniert sind, im weiteren zeitlichen Verlauf ihrer Nachsorge ein Zweitmelanom zu entwickeln. Dass dieser Vergleich der beiden Patientengruppen trotz vorhandener Unterschiede jedoch für keinen der untersuchten Tumorparameter einen signifikanten Unterschied ergeben hat, ist womöglich dem zu kleinen Patientenkollektiv dieser Untersuchung geschuldet. Die einzige uns bekannte Untersuchung, die die folgenden Tumorparameter dieser beiden Gruppen konsequent miteinander vergleicht, analysiert über einen ähnlichen Zeitraum, nämlich die Jahre 2002-2008, ein noch kleineres Patientenkollektiv von 788 Patienten. Die Unterschiede zwischen den 61 Zweitmelanompatienten und den Patienten ohne Zweitmelanome sind ebenfalls allesamt nicht signifikant [Hwa et al., 2012].

In unserer Untersuchung zeigen die histologischen Subtypen der Erstmelanome der Patienten mit Zweitmelanomen (n=165) nur geringe Unterschiede zu denen der Patienten ohne Zweitmelanome (n=2259). So gibt es auf Seiten der Zweitmelanompatienten größere Anteile von SSMs (64,3%) und NMs (14,5%) als bei den Patienten ohne sekundäre Melanome (60,7% bzw. 10,0%) und weniger sonstige Tumortypen (2,4% gegenüber 7,1%). Hwa et al. beschreibt in ihrer Studie mit 54% gegenüber 62% einen niedrigeren Anteil der SSMs für Zweitmelanompatienten, bestätigt jedoch den mit 33% gegenüber 24% höheren Anteil an NMs. Die Beobachtung, dass bei Patienten mit multiplen Melanomen signifikant mehr LMMs vorkommen (20% gegenüber 10%) und dass diese Patienten allesamt ein höheres Risiko haben, ein Zweitmelanom zu entwickeln, stimmt mit unseren Werte von 9,7% bzw. 9,2% nicht überein [Savoia et al., 1998].

Bei der Gruppe unserer Patienten, die insgesamt nur ein Melanom entwickelt haben, weist dieses mit durchschnittlich 1,59 mm eine geringfügig größere Tumordicke auf als das Erstmelanom der Patienten mit Zweitmelanomen (Mittelwert = 1,52 mm). Der Anteil der Primärtumoren, die  $\leq 1,0$  mm dick sind, beträgt 51,5% bzw. 47,9%. In anderen Untersuchungen sind die Angaben zu diesem Punkt kontrovers. Eine ähnlich geringe Dickendifferenz von durchschnittlich 0,1 mm für die beiden Gruppen wird von Doubrovsky et al. beschrieben und auch Savoia et al. stellt, wie wir auch, für diesen Tumorparameter keinen statistisch

signifikanten Unterschied fest [Dobrovsky&Menzies, 2003; Savoia et al., 1998]. Ebenfalls mit unseren Daten übereinstimmend werden in der Studie von Hwa et al. für Patienten mit nur einem Melanom und Zweitmelanompatienten durchschnittliche Werte von 0,96 mm und 0,87 mm angegeben. Zudem hat die Autorin auch für den Anteil der Erstmelanome unter 1 mm Tumordicke ähnliche Werte von 55% bzw. 52% ermittelt. Eine andere Arbeit hingegen beschreibt deutlich und signifikant dünnere Erstmelanome der Patienten mit multiplen Melanomen (1,2 mm gegenüber 2,0 mm) [Ferrone et al., 2005]. Anhand der überwiegend geringen Unterschiede und unterschiedlichen Daten lässt sich die tatsächliche Bedeutung dieses Primärmelanomparameters im Hinblick auf die Entwicklung von Zweitmelanomen zu diesem Zeitpunkt wohl nicht eindeutig klären. Als statistisch signifikant erwies sich jedoch erneut der Unterschied der Geschlechter innerhalb beider untersuchter Kollektive ( $p < 0,001$  für Patienten ohne und  $p = 0,016$  für Patienten mit Zweitmelanomen). Aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien seien an dieser Stelle auch die Werte der beiden Geschlechter des Gesamtkollektivs angegeben. Auch dort sind die Erstmelanome der Frauen (im Mittel 1,50 mm) signifikant dünner als die der Männer (durchschnittlich 1,68 mm) ( $p = 0,033$ ). Dieses Ergebnis fand auch, in sogar noch größerer Deutlichkeit (1,20 mm und 1,45 mm) Kräcker et al. in ihrer Untersuchung [Krickler et al., 2013]. Aus früheren Studien zur Häufigkeit von Nachsorgeuntersuchungen ist bekannt, dass nahezu die Hälfte der später als Melanome diagnostizierten Hautunregelmäßigkeiten zuvor durch Selbstuntersuchung der Patienten erkannt wird [Dicker et al., 1999]. Zusammen mit den obigen Ergebnissen bestärkt dies die zuvor aufgestellte Annahme der sorgfältigeren Eigenuntersuchung der Frauen, die zu einer früheren ärztlichen Konsultation und somit zu einer früheren Melanomdiagnose mit geringerer Tumordicke führt. Wie beim Parameter Lokalisation später beschrieben wird, sind die für männliche Patienten häufig vorkommenden, prognostisch negativeren Körperregionen bei dieser Diskussion jedoch ebenfalls zu berücksichtigen. Da die Tumordicke als wichtigster prognostischer Faktor für das Überleben von Melanompatienten gilt [Balch et al., 2009], ist es besonders erstrebenswert, diese

zukünftig und vor allem bei männlichen Patienten durch weitere Aufklärung und regelmäßige Nachsorge zu senken.

Das Invasionslevel der Primärmelanome ist für die Patienten beider Kollektive sehr ähnlich, der Unterschied ebenfalls nicht statistisch signifikant ( $p=0,542$ ). Den Invasionsleveln II und III nach Clark gehören 45,6% der Erstmelanome der Patienten ohne und 44,2% der Erstmelanome der Patienten mit Zweitmelanomen an, 39,9% bzw. 41,1% gehören zu den Leveln IV und V. Die Ergebnisse von Hwa et al. zeigen für die Erstmelanome der Patienten mit Zweitmelanomen invasivere Eigenschaften, da 57% zu Level IV gehören, wohingegen der Anteil der Patienten mit nur einem Melanom in den Leveln II und III überwiegt [Hwa et al., 2012]. Da Tumordicke und Invasionslevel aufgrund ihrer Definition miteinander korrelieren, ließen sich aufgrund der ähnlichen Primärtumordicken der beiden Patientengruppen auch ähnliche Werte der Invasionslevel erwarten.

Die meisten Erstmelanome sind bei beiden Patientengruppen am Stamm lokalisiert, wobei hier der Anteil der Patienten mit Zweitmelanomen überwiegt (44,8% und 37,6%). Es folgen für dieses Unterkollektiv die Lokalisationen an unterer (23,6%) und oberer Extremität (14,5%) und an Kopf und Hals (12,1%). Der Wert der Patienten mit nur einem Melanom ist für die obere Extremität identisch, an den Beinen (27,0%) sowie an Kopf und Hals (15,8%) erlitt jedoch ein verhältnismäßig größerer Anteil letzterer Patienten ihren Hauttumor. Wie in anderen Untersuchungen ebenfalls gefunden, sind die Unterschiede der Gruppen für diesen Parameter auch bei uns nicht signifikant [Ferrone et al., 2005; Savoia et al., 1998]. Statistische Signifikanz erlangte für diesen Tumorparameter einmal mehr der Unterschied der Männer und Frauen, sowohl innerhalb der Gruppe der Patienten mit nur einem Melanom ( $p<0,001$ ), als auch innerhalb des Kollektivs der Zweitmelanompatienten ( $p=0,016$ ). Während im Gesamtkollektiv die Erstmelanome männlicher Patienten am häufigsten am Rumpf zu finden sind (49,6%), sind es bei den Frauen die Beine (36,8%) ( $p<0,001$ ). In der Literatur wird dieser Unterschied mit Werten von 42% bzw. 33% beschrieben [Bradford et al., 2010]. Eine Erklärung für diesen geschlechtsspezifischen Unterschied könnte die unterschiedlich häufige und starke Sonnenexposition sein, die als erheblicher Risikofaktor für die Entstehung von Melanomen gilt. Nimmt man an

eine Zeit von 20 bis 40 Jahren von der Sonnenexposition bis zur Melanomentstehung an, erscheint es plausibel, dass das in der Vergangenheit populär gewordene Sonnenbaden an diesen Stellen der Grund für den Unterschied der Geschlechter in der Lokalisation ihrer Melanome ist [de Vries&Coebergh, 2004]. Die Tatsache, dass die häufigste Lokalisation männlicher Patienten für Melanome eine der prognostisch ungünstigsten Körperregionen darstellt, während die der weiblichen Patienten zu den Bereichen mit geringerem prognostischen Risiko zählt [Garbe et al., 1995b], sollte bei der Diskussion um die zu bemächtigende Sorgfalt der Vor- und Nachsorge beim männlichen Geschlecht berücksichtigt werden.

Die Ulzeration der Primärmelanome der Zweitmelanompatienten stellte sich mit einem nur geringfügig höheren Anteil von 15,8% gegenüber 14,8% der Patienten ohne Zweitmelanome als statistisch nicht signifikant heraus. Während Hwa et al. Werte mit gleicher Tendenz von 20% gegenüber 17% angibt, widersprechen unseren Zahlen die Daten von Doubrovsky et al., die in ihrer Untersuchung bei nur 18,5% der Patienten mit Zweitmelanomen und 22,5% der Patienten ohne Zweitmelanomen eine Ulzeration fand [Doubrovsky&Menzies, 2003]. In beiden Studien sind die Unterschiede ebenfalls nicht signifikant. Da schon früh eine Beziehung zwischen Ulzeration und Tumordicke beschrieben wurde und unvermindert gültig ist, lassen sich die ähnlichen Werte der beiden Patientenkollektive nachvollziehen [Balch et al., 1980].

Da diese spezielle Thematik wie beschrieben in der Literatur bislang nicht häufig untersucht worden ist, liegen für den Vergleich mit anderen Arbeiten an einigen Stellen nur verhältnismäßig wenige Daten vor. Neue Erkenntnisse in diesem Forschungsgebiet können jedoch aus klinischer Sicht, vor allem zur Planung der Nachsorgehäufigkeit von Melanompatienten von herausragender Bedeutung sein. Aus diesen Gründen sollen die in unserer Arbeit gewonnenen Erkenntnisse eine Motivation für die weitere Erforschung dieser Fragestellung sein.

### 4.3. Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten ohne und mit Zweitmelanomen

Mithilfe der Methode nach Kaplan Meier untersuchten wir die Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Kollektive, für die 315/2259 (13,9%) bzw. 18/165 Fälle (10,9%) des Todes durch Melanom als Ereignisse in diese Statistik eingingen. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist, dass die Patienten mit Zweitmelanomen über die gesamte Dauer der Nachbeobachtungszeit eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit gehabt haben. Entsprechend ist die 5- bzw. 7-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Gruppe mit Zweitmelanomen mit 91,6% gegenüber 86,9% bzw. 88,2% gegenüber 83,0% höher als die der Patienten ohne Zweitmelanome. Unsere Daten verfehlen jedoch knapp eine statistische Signifikanz ( $p=0,084$ ). In der Literatur sind die Ergebnisse zu diesem Punkt kontrovers. In einer aktuellen Studie von Kricker et al. wird die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit nur einem Melanom und Patienten mit multiplen Melanomen nach drei, fünf und sieben Jahren verglichen. Laut den ebenfalls nicht-signifikanten Ergebnissen sind die Werte nach drei Jahren gleich (97,2%), nach fünf Jahren ähnlich (95,1 bzw. 94,1%) und nach sieben Jahren zugunsten der Patienten mit nur einem Melanom (93,8% bzw. 90,3%) verschoben. Während Burden et al. und Ariyan et al. keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen finden, stellen Slingluff et al. keinen Nachteil für Patienten mit multiplen Melanomen bezüglich ihres Überlebens fest [Ariyan et al., 1995; Burden et al., 1999; Slingluff et al., 1993]. Zudem gibt es einige Untersuchungen, die ebenfalls einen Überlebensvorteil der Patienten mit multiplen Melanomen zeigen [Doubrovsky&Menzies, 2003; Ferreres et al., 2009; Savoia et al., 1998; Scheibner et al., 1982]. In der Untersuchung von Savoia et al. wird eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 83% bzw. 78% zugunsten der Zweitmelanompatienten angegeben. Der wohl naheliegendste Erklärungsansatz für diesen Standpunkt ist die im Vergleich zu den Patienten ohne Zweitmelanome längere Nachbeobachtungszeit. Laut Doubrovsky et al. führe die in den meisten Fällen bessere und regelmäßige Nachsorge bei Patienten mit multiplen Melanomen zu einer verbesserten Prognose [Doubrovsky&Menzies, 2003]. Da Patienten mit zunehmender Lebensdauer ebenfalls eine zunehmend

höhere Wahrscheinlichkeit entwickeln, an Folgemelanomen zu erkranken und somit zur Gruppe der Zweitmelanompatienten angehören werden, ist jedoch möglicherweise auch hier eine gewisse statistische Verzerrung gegeben, die scheinbar zu einer besseren Prognose der Patientenuntergruppe mit Zweitmelanomen führen könnte.

Dem Gegenargument, dass Patienten mit multiplen Melanomen gesundheitlich eine größere Belastung ertragen müssten und alleine deswegen eine schlechtere Prognose haben müssten, ist entgegenzusetzen, dass Folgemelanome wie in Punkt 1.5.2 beschrieben mit deutlich günstigeren Tumorparametern einhergehen. In der Untersuchung von Savoia et al. wird festgestellt, dass in beiden Gruppen Patienten mit Erstmelanomen unter 1,5 mm Tumordicke bessere Überlebenschancen haben als solche mit dickeren Erstumoren [Savoia et al., 1998]. Seitdem diese These bereits 1970 von Breslow aufgestellt wurde, gilt die Tumordicke als stärkster prognostischer Faktor zur Beurteilung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten [Balch et al., 2001; Breslow, 1970; Garbe et al., 1995a]. Zudem zählen die Ulzeration und laut aktuellen Untersuchungen auch die Mitoserate zu den drei dominantesten Faktoren [Balch et al., 2009; Francken et al., 2004; Gershenwald et al., 2010]. Als weitere unabhängige, prognostische Faktoren mit hoher Signifikanz und negativem Einfluss auf die Prognose sind außerdem männliches Geschlecht, hohes Invasionslevel und mit niedrigerer Signifikanz auch ein hohes Alter identifiziert worden [Garbe et al., 1995a; K. Lasithiotakis et al., 2008]. Die vorteilhaftere Ausprägung all dieser Tumorparameter bei Zweitmelanomen führt zu der These, dass die günstigeren Nachsorgebedingungen die zusätzliche Melanombelastung aufwiegen. Einen gänzlich anderen Erklärungsansatz der Fragestellung, ob zusätzliche Melanome gleichbedeutend mit einer zusätzlichen gesundheitlichen Belastung sind, verfolgten Gorelik et al. bereits im Jahre 1984. In ihrer Untersuchung wurde in Tierversuchen eine mögliche begleitende Immunität gegen Folgemelanome beschrieben [Gorelik et al., 1981]. Zwar wurde dieser sogenannte „Immunsierungseffekt“ in einer aktuellen Studie mit 18 Patienten von 2010 durch Zoller et al. nicht nachgewiesen [Zoller et al., 2010], jedoch beschrieb Saleh et al. ihn in einer Untersuchung von 2001 in Form von Regression der Folgemelanome ge-

genüber den zugehörigen Ersttumoren von 33 Patienten mit multiplen Melanomen und den Erstmelanomen anderer Patienten [Saleh et al., 2001].

Aus den aufgeführten Gründen vertreten wir die Ansicht, dass unsere Ergebnisse eine vertretbare Gültigkeit besitzen und die Prognose für Patienten mit multiplen Melanomen besser oder zumindest gleichwertig wie die der Patienten mit nur einem Melanom ist.

Es lässt sich erkennen, dass die Ergebnisse zu dieser Fragestellung uneinheitlich sind und bislang keine Untersuchung signifikante Unterschiede für eine bessere Überlebenschance einer der beiden Patientengruppen liefern konnte. Zur Klärung dieser Frage sollten weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven vorgenommen werden. Es bleibt sicherlich abzuwarten, welche neuen Erkenntnisse die Wissenschaft in dieser interessanten und bislang kontrovers geführten Diskussion in Zukunft erlangen wird.

#### **4.4. Vergleich von Erst- und Zweitmelanomparametern bei Patienten mit Zweitmelanomen**

Beim Vergleich der Tumorparameter von Erst- und Zweitmelanomen innerhalb des Unterkollektivs der Patienten mit Zweitmelanomen (n=165) erwiesen sich alle untersuchten Parameter als statistisch signifikant. Die zum Teil erheblichen Unterschiede zwischen den beiden Tumorentitäten sind in der Literatur ebenfalls weitestgehend beschrieben und bekannt.

Wir stellten fest, dass der histologische Subtyp der Zweitmelanome im Vergleich zu den Erstmelanomen signifikant unterschiedlich ist ( $p < 0,001$ ). In unserer Untersuchung finden sich bei den Zweitmelanomen häufiger SSMs (73,4% gegenüber 64,2%), LMMs (11,5% und 9,7%) und sonstige Typen (3,0% gegenüber 1,8%), weniger häufig jedoch ALMs (1,8 statt 3,6%). Am auffälligsten ist, dass der Subtyp NM bei keinem einzigen Zweitmelanom vorliegt, bei den Erstmelanomen mit 14,6% jedoch den zweithäufigsten Tumortyp darstellt. Da die Verteilung der verschiedenen Melanomtypen von verschiedenen Umweltfaktoren abhängig ist, wurden zum Vergleich Studien gewählt, in denen diese den unseren am meisten ähneln. Diese aktuellen Untersuchungen bestätigen unse-

re Ergebnisse überwiegend. Van der Leest et al. gibt in ihrer Untersuchung mit 57.465 Patienten einer niederländischen Population aus dem Jahre 2012 für invasive Zweit- und Erstmelanome Werte von 62% und 55% für SSMs und 9% und 14% für NMs an [van der Leest et al., 2012]. Vecchiato et al. stellt in seiner Studie einer italienischen Population von 2014 bei Zweitmelanomen ebenfalls häufiger die Typen „SSM und andere“ fest (95,1% gegenüber 85,5% der Erstmelanome) und beschrieb interessanterweise, dass nur 4,9% der Zweitmelanome vom Typ NM seien, während dies bei nahezu dreimal so vielen Erstmelanomen (14,5%) der Fall sei. Diese Ergebnisse blieben allerdings ohne statistische Signifikanz [Vecchiato et al., 2014]. Da das NM als sehr invasiver und aggressiver Melanomtyp gilt [Mar et al., 2013], unterstreichen diese Ergebnisse das Vorhandensein günstigerer Tumoreigenschaften bei Zweitmelanomen. Ein gleicher Tumortyp von Erst- und Zweittumoren liegt in unserer Arbeit bei 53,9% der Patienten vor, verpasst allerdings knapp statistische Signifikanz ( $p=0,055$ ). Eine aktuelle Studie liefert mit 54% einen sehr ähnlichen Wert [Murali et al., 2012].

Unsere Ergebnisse zeigen für Primärmelanome eine durchschnittlich mehr als doppelt so große Tumordicke (1,52 mm) wie für Sekundärmelanome (0,68 mm). Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von  $<0,001$  statistisch signifikant und wird in der Literatur mehrheitlich bestätigt, wobei lediglich die Größe der Dickendifferenz Unterschiede zu zeigen scheint [Ariyan et al., 1995; Burden et al., 1994; Giles et al., 1995; Johnson et al., 1998; Marghoob et al., 1996; Titus-Ernstoff et al., 2006; van der Leest et al., 2012]. Während in einigen Untersuchungen nur eine geringe Differenz festgestellt wird [Krickler et al., 2013; Stam-Posthuma et al., 2001], beträgt die Zweitmelanomdicke in anderen Studien ähnlich unseren Ergebnissen etwa die Hälfte der Erstmelanomdicke [DiFronzo et al., 2001; Kang et al., 1992; Manganoni et al., 2007; Uliasz&Lebwohl, 2007; Vecchiato et al., 2014], in einigen Untersuchungen sogar weniger als ein Drittel davon [Bower et al., 2010; Brobeil et al., 1997; Ferreres et al., 2009; Ferrone et al., 2005; Savoia et al., 1998]. Davon abweichende Ergebnisse, die Zweitmelanome als dicker als Erstmelanome beschreiben, stellen die Minderheit der bisherigen Untersuchungen dar [de Giorgi et al., 2010; Gupta et al., 1991]. Der

Anteil an Zweitmelanomen, die als In-situ-Melanome klassifiziert wurden, beträgt in unserer Arbeit 25,5%. Dieser Wert ist im Vergleich zur Literatur, wo Werte von 30-58% angegeben werden, als niedrig einzustufen [de Giorgi et al., 2010; Ferrone et al., 2005; Marghoob et al., 1996; Vecchiato et al., 2014]. Diese In-situ-Melanome eingeschlossen, beträgt der Anteil der Zweitmelanome, die höchstens 1,0 mm dick sind, 83,1% gegenüber nur 47,9% der Erstmelanome ( $p < 0,001$ ). Dieser Unterschied wurde mit 78% gegenüber 70% ebenfalls von Bradford et al. als signifikant beschrieben und auch Francken et al. gibt Werte von 84% bzw. 67% an [Bradford et al., 2010; Murali et al., 2012]. Dieser höhere Anteil von In-situ-Melanomen für Zweitmelanome im Vergleich zu den Erstmelanomen wird in zahlreichen weiteren Arbeiten beschrieben [Buljan et al., 2010; Manganoni et al., 2007; Uliasz&Lebwohl, 2007; Vecchiato et al., 2014]. Im Gegensatz zu den deutlichen Unterschieden einiger Untersuchungen fanden wir lediglich eine geringe Differenz in der Dicke von Zweitmelanomen weiblicher und männlicher Patienten (0,66 mm gegenüber 0,70 mm) [de Giorgi et al., 2010; Krickler et al., 2013]. Auch wenn diese Tendenz in unserer Untersuchung nur schwach ausgeprägt ist, unterstützt sie (wie auch die Ergebnisse der genannten Autoren) wiederum die These, dass Frauen sich gewissenhafter mit der Thematik der Nachsorge in Form von Arztbesuchen und Eigenuntersuchungen auseinandersetzen. Für die mehrheitlich gefundene Tatsache, dass Zweitmelanome durchschnittlich dünner sind als die vorherigen Erstmelanome gibt es viele unterschiedliche Erklärungsansätze. Zum einen wird argumentiert, dass Zweitmelanome eine geringere biologische Aggressivität besitzen als Primärmelanome und dadurch Tumorparameter, die die Prognose negativ beeinflussen, vergleichsweise schwach ausgeprägt sind [Ferrone et al., 2005]. Zum anderen besteht die Annahme, dass die schon erwähnte Immunresistenz von Individuen gegen Folgemelanome eine Rolle spielen könnte (siehe 4.3.) [Gorelik et al., 1981]. Als wohl wichtigster Punkt ist an dieser Stelle jedoch die Früherkennung von malignen Melanomen zu nennen. So wird angegeben, dass Patienten nach einer Erstmelanomdiagnose in den meisten Fällen eine größere Motivation zeigen würden, Selbstuntersuchungen durchzuführen und Nachsorgeuntersuchungen gewissenhafter wahrnehmen würden, was wiederum zu ei-

ner früheren Erkennung der Läsion mit geringerer Tumordicke führe [Bradford et al., 2010].

Entsprechend der zuvor beschriebenen geringeren Tumordicken der Zweitmelanome im Vergleich zu den Erstmelanomen spiegelt sich der Unterschied in ähnlicher, ebenfalls signifikanter Form auch im Invasionslevel nach Clark wider ( $p < 0,001$ ). Eingeschlossen der In-situ-Melanome ist das Invasionslevel bei nur 36,3% der Zweitmelanome höher als Stufe II, während sich dort 63,8% der invasiven Erstmelanome einordnen lassen. Betrachtet man auch bei den sekundären Melanomen nur invasive Tumoren, so gehören 62,6% der Zweit- und 44,2% der Erstmelanome zu den Leveln II + III und 24,4% bzw. 63,2% zu den Leveln IV + V. In der Literatur gibt es, abgesehen von einer älteren Untersuchung aus dem Jahre 1975 [Beardmore&Davis, 1975], zahlreiche neuere Studien, die unsere Ergebnisse bestätigen. Vecchiato et al. geben in ihrer Untersuchung an, dass 72% der Zweit- und 60% der Erstmelanome Clark Level II + III, jedoch nur 28% bzw. 40% den Stufen IV + V angehören [Vecchiato et al., 2014]. Auch weitere Autoren machten die Beobachtung, dass für die Mehrheit der Fälle der Clark Level der Zweitmelanome niedriger ist als der der Erstmelanome [Brobeil et al., 1997; Buljan et al., 2010; DiFronzo et al., 2001; Ferreres et al., 2009; Moseley et al., 1979; Murali et al., 2012]. Da Tumordicke und Invasionslevel per Definition miteinander korrelieren, waren, wie bestätigt worden ist, aufgrund der geringeren Tumordicken auch niedrigere Invasionslevel der Zweitmelanome zu erwarten.

Die Lokalisation der Erst- und Zweittumoren ist in unserer Untersuchung mit einem p-Wert von 0,023 ebenfalls signifikant unterschiedlich. Wie häufig in der Literatur angegeben, ist auch in unserem Kollektiv der Patienten mit Zweitmelanomen bei beiden Tumorentitäten (44,8% der Erst- und 46,7% der Zweittumoren) die häufigste Lokalisation der Stamm [Kang et al., 1992; Murali et al., 2012]. Während es an der oberen Extremität einen höheren Anteil an Erstmelanomen gibt (14,6% gegenüber 8,5%), erlitten verhältnismäßig mehr Patienten ihre Zweitmelanome an den Beinen (26,1% gegenüber 23,6%) sowie an Kopf und Hals (15,8% gegenüber 12,1%). Ähnliche Werte geben auch andere Auto-

ren an [Kang et al., 1992; Murali et al., 2012], wobei vor allem Murali et al. ebenfalls den höheren Anteil der Zweit- gegenüber der Erstmelanome (23% bzw. 16%) an Kopf und Hals beschreibt. Die Begründung dafür sieht er in der größeren Sonnenexposition pro Fläche an dieser Lokalisation. Noch deutlicher ist die Diskrepanz bei anderen Untersuchungen, wo dieses Verhältnis nahezu 2:1 beträgt [Francken et al., 2008; van der Leest et al., 2012]. Wie zuvor schon für die Erstmelanome beschrieben wurde, sind auch die Haupttumorlokalisationen von Erst- und Zweitmelanomen der beiden Geschlechter in der Patientengruppe mit Zweitmelanomen signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ). Dies wird in der Literatur ebenfalls so angegeben [Kang et al., 1992; Manganoni et al., 2007; Murali et al., 2012]. In unserer Studie befinden sich die Erst- und Zweittumoren bei den Männern mit 53,8% bzw. sogar 58,1% hauptsächlich am Rumpf, während sie sich bei den Frauen mit 36,1% bzw. sogar 43,1% in den meisten Fällen an den Beinen befinden. Die Erklärung für diesen geschlechtsspezifischen Unterschied wird, wie schon für die Erstmelanome in Punkt 4.2. beschrieben, in der unterschiedlich häufigen und starken Sonnenexposition der Geschlechter dieser Körperstellen in den vergangenen Jahrzehnten gesucht. Eine identische Körperlokalisierung von Erst- und Zweitmelanom fand sich bei 44,8% der Patienten ( $p = 0,067$ ). Obwohl in der Literatur auch niedrigere Anteile von 16 bis 23% beschrieben werden [Johnson et al., 1998; Kang et al., 1992; Stam-Posthuma et al., 2001], reichen die Werte anderer Untersuchungen mehrheitlich von 42% bis hin zu über 50% [Ferrerres et al., 2009; Ferrone et al., 2005; Manganoni et al., 2007; Scheibner et al., 1982]. Diese hohen Werte sind durchaus nachvollziehbar, da davon auszugehen ist, dass an ein und demselben Patienten Sonnenexposition und Sonnenschutz zu einem gegebenen Zeitpunkt an einer bestimmten Körperstelle mit großer Wahrscheinlichkeit identisch sind [Murali et al., 2012]. Aufgrund hoher Übereinstimmung von metachronen Läsionen in seiner Studie, postulierten verschiedene Autoren zudem die Theorie eines sogenannten „Feldeffekts“, der dazu führen soll, dass die dem Erstmelanom angrenzende Hautareale eine höhere Empfänglichkeit für Malignität aufweisen [Giles et al., 1995; Slaughter et al., 1953].

Als letzter untersuchter Tumorparameter weist auch die Ulzeration von Erst- und Zweittumoren einen statistisch signifikanten Unterschied auf ( $p < 0,001$ ). In unserer Untersuchung hat nur das dickste Zweitmelanom (4,00 mm) eine Ulzeration gezeigt. Zwischen dem Anteil an ulzerierten Zweit- und Erstmelanomen besteht also mit 0,6% gegenüber 15,8% eine große Diskrepanz, die in geringerer Dimension (7% gegenüber 32%) auch eine aktuelle Studie für invasive Zweit- und Erstmelanome beschreibt [Vecchiato et al., 2014]. Auch andere Autoren haben beobachtet, dass Zweitmelanome seltener ulzerieren als Erstmelanome [Brobeil et al., 1997; Ferrone et al., 2005; Murali et al., 2012], wobei dieser Unterschied in der Untersuchung von Krickler et al. mit 7% der Zweit- gegenüber 8% der Erstmelanome deutlich geringer ausfällt [Krickler et al., 2013]. Da wie zuvor angesprochen eine Beziehung zwischen Tumordicke und Ulzeration besteht (siehe 4.2.) [Balch et al., 1980], kann aufgrund der signifikant geringeren Zweittumordicken davon ausgegangen werden, dass auch weniger Zweittumoren ulzerieren. Unsere, wie auch die Werte der Literatur, unterlegen diese These. Auch in diesem Punkt spielt die Früherkennung von Melanomen, die wie oben beschrieben ein wichtiges Mittel zur Reduzierung der Tumordicke bei Diagnose ist, bei der Vermeidung einer Tumorulzeration durch frühe Entdeckung der Läsion eine wichtige Rolle. Da die Ulzeration in allgemein akzeptierter Meinung als einer der drei wichtigsten prognostischen Faktoren angesehen wird [Balch, 1992; Balch et al., 2009], sehen wir uns dadurch außerdem in unserer These zur besseren Prognose von Zweitmelanompatienten bestätigt (siehe 4.3.). In einer Untersuchung von In 't Hout et al. wird zudem betont, dass das Ausmaß der Ulzeration von größerer Bedeutung ist, als ihr bloßes Vorhandensein [In 't Hout et al., 2012]. Auch aus diesem Grund sollte sie in zukünftigen Analysen zu diesem Punkt genauer dokumentiert und untersucht werden.

Unsere Ergebnisse aus dem Vergleich von Erst- und Zweitmelanomen stimmen wie gezeigt größtenteils mit den bisherigen Erkenntnissen der Literatur in diesem Themengebiet überein. Lediglich das deutlich geringere Vorhandensein von nodulären Zweitmelanomen und der größere Anteil von Sekundärmelanomen an Kopf und Hals scheinen nicht von allen Untersuchungen bestätigt zu werden. Unsere gewonnenen Erkenntnisse in diesen Punkten können daher als

Anregung dienen, diese Sachverhalte in kommenden Studien weiter zu ergründen.

#### **4.5. Zeitliches Auftreten von Zweitmelanomen nach Erstdiagnose**

In unserer Arbeit liegt die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Zweitmelanoms bei allen Patienten, für die Daten zum Diagnosezeitpunkt ihrer Zweitmelanome vorliegen (n=161) bei 17 Monaten. Schließt man die 42 synchronen Melanome (26,1%) unseres Kollektivs aus, liegt der Medianwert für Patienten mit metasynchronen Melanomen (n=119) bei 32 Monaten. Für die Zeit zwischen Erst und Zweitmelanom gibt Vecchiato et al. für alle Patienten mit multiplen Melanomen einen ähnlichen Median von 20 Monaten an, Savoia et al. berichtet in ihrer Untersuchung von einer nur geringfügig längeren medianen Zeit von 23 Monaten [Savoia et al., 1998; Vecchiato et al., 2014]. Für metasynchrone Läsionen finden sich in Untersuchungen mit derselben Definition von synchronen Melanomen wie unserer ebenfalls höhere Werte [Francken et al., 2008]. Dies könnte für eine frühere Erkennung der Zweittumoren in unserem Institut oder für eine schnellere Hilfesuche der Patienten unserer Klinik nach Selbstentdeckung sprechen. Der Anteil synchroner Melanome wird in der Literatur mit im Vergleich zu unseren Daten leicht höheren Werten zwischen 26,2% und 36% beschrieben [Buljan et al., 2010; Doubrovsky&Menzies, 2003; Ferrone et al., 2005]. Die geschätzte kumulative 5-Jahres-Inzidenz beträgt in unserer Arbeit 6,7%. In einer methodisch ähnlichen Untersuchung fand Hwa et al. einen höheren Wert von 8,7%, wobei die Werte anderer Autoren zwischen 2,1% und 11,4% schwanken [DiFronzo et al., 2001; Ferrone et al., 2005; Goggins&Tsao, 2003]. Innerhalb des ersten Jahres nach Erstmelanomdiagnose traten in unserer Studie 46,6% der Fälle von Zweitmelanomen auf. In anderen Studien betragen die Werte mehrheitlich über 50% [Ferrerres et al., 2009; Ferrone et al., 2005; Kang et al., 1992; Savoia et al., 1998; Slingluff et al., 1993]. Dieser hohe Anteil lässt sich womöglich durch eine bessere Überwachung der Patienten im ersten Jahr nach Melanomdiagnose und, laut Dicker et al., durch ein zum Positiven verändertes Verhalten in Folgejahren, wie etwa eine geringere Sonnenex-

position, protektive Maßnahmen und vermehrte Selbstuntersuchungen der Nävi erklären [Dicker et al., 1999]. Uliasz et al. beschreiben für ihre Untersuchung eine Verkürzung der Besuchsintervalle von durchschnittlich 304 Tagen vor Melanomdiagnose zu 143 Tagen nach Melanomdiagnose [Uliasz&Lebwohl, 2007]. Nichtsdestotrotz beträgt der Anteil an Zweitmelanomen, die mehr als fünf Jahre nach Diagnose des ersten Melanoms entdeckt werden, in unserer Untersuchung noch 19,3%. Auch in anderen Studien sind die Werte mit 17 bis 24% den unseren sehr ähnlich [Kang et al., 1992; Vecchiato et al., 2014] und es werden vielfach Patientenfälle beschrieben, in denen ein Zweitmelanom erst nach über 10, 20 oder 30 Jahren nach Erstmelanomdiagnose aufgetreten ist [Kang et al., 1992; Manganoni et al., 2007; Savoia et al., 1998]. Da spät diagnostizierte Melanome unvorteilhaftere Tumoreigenschaften besitzen, die gewöhnlich mit einer verschlechterten Prognose einhergehen, ist es zum Wohle der Patienten von höchster Wichtigkeit, dass die regelmäßige und genaue Nachsorge von Ärzten über einen weiten Zeitraum, ebenso wie lebenslange, sorgfältige Selbstuntersuchungen von den Patienten selbst zu einer Selbstverständlichkeit werden. Auf die Problematik von spät diagnostizierten Melanomen soll in Punkt 4.6.1. näher eingegangen werden.

#### **4.6. Untersuchung der Patientenfälle, deren Zweitmelanom dicker als 1 Millimeter ist**

##### **4.6.1. Zweitmelanome über 1 Millimeter Tumordicke**

In der Literatur ist das Phänomen der Zweitmelanome mit Tumordicken von über einem Millimeter bisher nicht hinreichend beschrieben worden. In lediglich einer Untersuchung mit 672 Patienten wird beschrieben, dass acht der 40 multiplen Melanome (20%) zum Zeitpunkt der Diagnose eine Dicke von über 1,0 mm aufgewiesen haben [de Giorgi et al., 2010]. Dieser Wert ist höher als der Anteil von 14,5% derartiger Zweitmelanome, den wir in unserer Untersuchung festgestellt haben. Aufgrund der geringen Datenmenge in der Literatur muss an dieser Stelle bedauerlicherweise auf einen Vergleich der Ergebnisse mit anderen Quellen verzichtet werden.

Stattdessen soll die Frage geklärt werden, wie es dazu kommen kann, dass trotz sorgfältiger Nachsorgeschemata für Patienten, entwickelt und durchgeführt von medizinischen Fachkräften, eine solch beachtliche Anzahl von Zweitmelanomen eine derart große Tumordicke erreichen kann. Um diese Frage zu klären, stellen wir zunächst fest, dass die Melanomdicke zum Zeitpunkt der Diagnose neben der tatsächlichen Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors, auch, falls nicht durch einen Mediziner entdeckt, von dem Zeitpunkt der Entdeckung durch entweder den Patienten selbst oder Angehörige, sowie von der Entscheidung, medizinische Beratung in Anspruch zu nehmen, abhängig ist. Abgesehen von der Auffassung, dass das Auftreten von schnell-wachsenden Melanomen eher zu der Entwicklung dicker Melanome führt als eine späte Diagnose (siehe 4.6.2.) [Richard et al., 1999], soll hier zunächst näher auf die Thematik der Nachsorge eingegangen werden. Betrachtet man die Geschwindigkeit des Tumorwachstums, erscheint es logisch, dass zwei Melanome, die zeitgleich entdeckt werden, beide eine erhebliche Dicke erreichen können, ohne dass einer davon besonders schnell gewachsen sein muss. Obwohl sie gleichzeitig diagnostiziert wurden, gilt eines der Melanome in der Patientenakte üblicherweise als Erstmelanom, das andere als Zweitmelanom. Es leuchtet also ein, dass das auf diese Weise in den Datensatz einfließende Zweitmelanom aufgrund synchroner Entdeckung eine große Tumordicke aufweisen kann. Dies trifft in unserer Studie auf fünf Fälle von Zweitmelanomen über 1 mm Tumordicke zu. Ein weiterer Fall kann in diesem Zusammenhang als synchron betrachtet werden, da zwischen Erst- und Zweitmelanomdiagnose lediglich drei Monate liegen.

Untersuchungen geben an, dass mehr als die Hälfte der später als Melanome diagnostizierten Läsionen von den Patienten selbst entdeckt werden [Brady et al., 2000; Epstein et al., 1999; Koh et al., 1992]. Koh et al. betont allerdings außerdem, dass ein Drittel der Teilnehmer seiner Studie Schwierigkeiten damit hatte, Melanome selbst zu erkennen. Dazu zählen sicherlich vor allem, wie auch in sechs Fällen unserer Untersuchung, die Tumoren mit einer nur schwer einsichtigen Lokalisation oder mit einem seltenen, zum Beispiel desmoplastischen oder amelanotischen Tumortyp. Da es unter solchen Umständen auch für die untersuchenden Ärzte nicht einfach ist, Melanome frühzeitig zu entde-

cken, kann eine späte Diagnose mit großer Tumordicke die Folge sein. Neben diesen Gegebenheiten ist der Erfolg, Melanome zu identifizieren, auch stark von der Bildung, sowie von Motivation und Schulung der Patienten für Eigenuntersuchungen abhängig [Mierzwa-Dobranowska&Romanowska-Dixon, 2012]. Dass ein hoher Anteil von Läsionen, die von Medizinern entdeckt worden sind, jedoch auch für regelmäßige und engmaschige Nachsorgeuntersuchungen sprechen kann, belegen andere Untersuchungen [Brobeil et al., 1997; Garbe&Schadendorf, 2003]. Eine solche Regelmäßigkeit der Nachsorgeuntersuchungen vermissen wir bei sechs unserer Patienten mit dicken Melanomen. Dass diese für eine Früherkennung jedoch unabdingbar ist, unterlegen einige Autoren mit Ergebnissen zu sinkender Tumordicke bei Patienten, die regelmäßig Nachsorgeuntersuchungen besucht haben [Bradford et al., 2010; de Giorgi et al., 2010].

Die Annahme, dass der Anteil an selbstentdeckten Zweitmelanomen aufgrund schon erlittener Erstmelanomdiagnose höher sein sollte, wird in einer Untersuchung zur Entdeckung von Zweitmelanomen widerlegt [Francken et al., 2008]. Es wird angegeben, dass eine Vorgeschichte von Melanomen nicht zwangsläufig die Fähigkeit der Patienten verbessere, Folgemelanome zu erkennen. Obgleich andere Autoren durch Patientenbefragungen gegenteilige Aussagen erhalten haben [Dicker et al., 1999], wird die Erkenntnis mit der Angabe gestützt, dass der Anteil an Zweitmelanomen, die durch Patienten entdeckt worden sind, gegenüber den Erstmelanomen mit 46% zu 59% geringer ist. Obwohl das Erkennen von Zweitmelanomen aufgrund ihrer durchschnittlich geringeren Tumordicken sicherlich eine größere Herausforderung darstellt, wird jedoch erfreulicherweise beschrieben, dass die Zahl der selbst-entdeckten In-situ-Melanome von Erst- zu Zweitmelanomen bei den Patienten angestiegen sei. Laut genannter Studie gilt neben einer guten Sichtbarkeit der Läsion, einem niedrigeren Patientenalter und einer größerer Tumordicke außerdem das weibliche Geschlecht als signifikanter Faktor für die bessere Selbstentdeckung von Melanomen. Dass Frauen häufiger Erstmelanome entdecken, wurde auch in anderen Untersuchungen festgestellt [Blum et al., 1999; Brady et al., 2000; Richard et al., 1999]. Dieses Ergebnis bestärkt die bezüglich niedrigerer Inzidenz von Zweitmelano-

men, niedrigerem Diagnosealter, längerer Nachsorgezeit und geringerer Erst- und Zweittumordicke aufgestellte These, dass Frauen ihre Hautoberfläche allgemein häufiger und gewissenhafter auf Unregelmäßigkeiten untersuchen und schneller medizinische Beratung suchen als Männer. Diesen nicht zu vernachlässigenden Punkt der Hilfesuche bei der Diskussion der Frage, aus welchen Gründen Zweitmelanome beträchtliche Dicken erreichen können, beschrieb schon Temoshok et al. in ihrer Untersuchung aus dem Jahre 1984. Ihrer Ansicht nach führe die Angst vor Krebs und das fehlende Gespür für die Dringlichkeit der Situation zu einer zu späten Hilfesuche vieler Patienten [Temoshok et al., 1984]. Führt eine solche Angst vor Krebs zur Vernachlässigung von Nachsorgeuntersuchungen, verringert dies die Möglichkeiten von Medizinern, Melanome zu entdecken. Obwohl Untersuchungen bisher keinen statistischen Unterschied in der Prognose zwischen Melanomen, die von Medizinern entdeckt wurden und Melanomen, die von Patienten entdeckt wurden, gezeigt haben [Hofmann et al., 2002], stellte sich als statistisch signifikant heraus, dass durch Ärzte entdeckte Melanome eine geringere Tumordicke aufweisen [Brady et al., 2000; Epstein et al., 1999]. Epstein et al. unterlegt diese Aussage mit Medianwerten von 0,23 mm gegenüber 0,90 mm. Diese Diskrepanz ist neben der fachmännischen Ausbildung der Mediziner sicherlich auf den Einsatz modernster Diagnoseverfahren zurückzuführen, die eine besonders frühe Erkennung der Tumoren ermöglichen können. Trotz vereinzelt vorkommender, anderweitiger Behauptungen [Hofmann et al., 2002], schildern Zell et al. in ausführlicher Weise die Vorteile der Dermatoskopie bei amelanotischen Melanomen [Zell et al., 2008]. Auch Garbe et al. stellt in seiner Untersuchung für die Patienten, die dank moderner Verfahren eine Früherkennung ihrer Läsion erfuhren, eine signifikant bessere Überlebenschance fest [Garbe et al., 2003]. In diesem Zusammenhang weist Katris et al. darauf hin, dass auch eine verstärkte Schulung von anderen Berufsfeldern, wie Krankenschwestern, Apothekern und Physiotherapeuten bezüglich der Melanomerkennung eine frühere und korrektere Erkennung ermöglichen würde [Katris et al., 1998].

Abschließend ist festzuhalten, dass vor allem für männliche Patienten die Eigenmotivation zur Vorsorge, verbunden mit einer guten Instruktion und Motiva-

tion zur Durchführung von Selbstuntersuchungen durch ärztliches Fachpersonal und der regelmäßige Besuch von Nachsorgeuntersuchungen die wohl wichtigsten Faktoren zur Früherkennung von malignen Erst- und Folgemelanomen sind. Die Forderung, im Rahmen der Melanomvorsorge eine höhere Aufmerksamkeit auf das Thema der Eigenuntersuchungen zu lenken besteht schon seit vielen Jahren. Sie ist, da diese Methode eine kostengünstige Präventionsmaßnahme darstellt, auch unter wirtschaftlichen Aspekten, die aufgrund des immer stärker werdenden finanziellen Drucks auf das Gesundheitssystem zukünftig eine wohl zunehmend größere Rolle spielen werden, ein sinnvoller Ansatz diese Problematik anzugehen. Die wichtigste Motivation dabei sollte es sein, die Tumordicke als stärksten prognostischen Faktor für das Überleben der Patienten durch diese Maßnahmen effektiv und nachhaltig zu senken.

#### **4.6.2. Mögliche schnell-wachsende Zweitmelanome (SWZMs)**

Durch einen nicht unerheblichen Anteil von Zweitmelanomen mit einer Tumordicke von über einem Millimeter ( $n=24$ ) in unserer Untersuchung und die Aussage anderer Studien, dass die Ursache für dicke Melanome eher schnell-wachsende Melanome (SWMMs) sind als dass es eine verzögerte Diagnose ist, sind wir auf die Thematik der Tumorkinetik aufmerksam geworden [Richard et al., 1999]. Das Phänomen der schnell-wachsenden Melanome ist in der Wissenschaft noch nicht hinreichend genau erforscht und beschrieben worden. Gemäß unserem Wissen existiert speziell für die Entität der Zweitmelanome bislang noch keine derartige Untersuchung. Daher haben wir den Versuch unternommen, mithilfe der uns vorliegenden Daten die Fälle darunter zu ermitteln, die unserer Ansicht nach mögliche schnell-wachsende Melanome darstellen könnten ( $n=5$ ).

Dies taten wir, indem wir aus unserem Datensatz, der nicht speziell für diese Analyse angelegt worden ist, die relevanten vorliegenden Parameter in einer Tabelle zusammengefasst haben (Tabelle 16). In Punkt 3.6 wird die genaue Vorgehensweise beschrieben. In der Literatur zu dieser Thematik wird ein anderer methodischer Ansatz verfolgt, der sich an einer errechneten Wachstumsrate orientiert (siehe 1.4). Da der für diese Berechnung notwendige Zeitpunkt

der auffällig gewordenen Läsionen für unsere Patientenfälle nicht dokumentiert worden ist und nachträglich nicht zuverlässig in Erfahrung gebracht werden kann, müssen wir auf eine derartige Definition und Einteilung verzichten.

Ein Vergleich unserer Daten zu Zweitmelanomen mit groß angelegten, prospektiven Studien, die speziell zur Untersuchung schnell-wachsender Erstmelanome (SWEMs) durchgeführt worden sind [Grob et al., 2002; Martorell-Calatayud et al., 2011; Richard et al., 1999], ist aufgrund der unterschiedlichen Tumorentitäten, der bei uns auf andere Weise vorgenommenen Selektion der Fälle und aufgrund unseres kleinen Patientenkollektivs (n=5) sicherlich nicht sehr zuverlässig. Es ist jedoch anzumerken, dass auch die speziell entwickelten Studien aufgrund ihrer Vorgehensweise zur Ermittlung der SWEMs mit Problemen zu kämpfen haben. Da die Wachstumsrate vom Zeitpunkt der Erkennung der ersten Auffälligkeit der Läsion abhängig ist, verlässt man sich zu ihrer Berechnung auf subjektive Informationen der Patienten sowie die Fähigkeit dieser, Veränderungen zu erkennen und zeitlich korrekt einzuordnen [Grob et al., 2002]. Dass dies für viele Patienten problematisch ist, wurde bereits ausführlich beschrieben (siehe 4.6.1.). Eine Hoffnung dabei ist, dass schnell-wachsende Melanome aufgrund ihrer schnellen Veränderungen bei Patienten eine höhere Aufmerksamkeit erregen dürften als langsam-wachsende Melanome [Richard et al., 1999]. Obwohl Grob et al. abschließend selbst zu dem Schluss kommen, dass Patienteninformationen durchaus verlässlicher sein können als anderweitige Quellen und zu aussagekräftigen Statistiken führen können, bleiben es subjektive Angaben. Hinzu kommt, dass die Tumorwachstumsrate in der beschriebenen Berechnung als konstant angenommen wird, es jedoch mittlerweile als anerkannt gilt, dass das Wachstum der meisten Arten maligner Melanome zu Beginn langsamer ist und radiär verläuft [Grob et al., 2002] (siehe auch 1.3.2.). Wohl wissend, dass diese Unterschiede und Schwierigkeiten in der Herangehensweise zur Untersuchung der Thematik existieren, soll an dieser Stelle dennoch ein Vergleich der gewonnenen Daten mit den bisherigen Studien stattfinden.

Unter den insgesamt 165 Patienten mit Zweitmelanomen haben wir fünf Patienten (3%) mit möglichen SWZMs selektiert. In der oben genannten prospektiven Untersuchung von Martorell-Calatayud et al. mit insgesamt 386 Patienten mit

invasiven Erstmelanomen leiden ihren Angaben nach, der obigen Definition entsprechend, etwa ein Drittel an schnell-wachsenden Melanomen. Diesen Anteil beschrieb auch Liu et al. in einer Untersuchung mit 404 Patienten mit invasiven Primärmelanomen [Liu et al., 2006]. Während Martorell-Calatayud et al. keinen Unterschied in der Inzidenz bezüglich des Geschlechts angibt, stellen wir, übereinstimmend mit Liu et al., einen größeren Anteil an männlichen Patienten (n=4) fest. Das mittlere Alter bei Erstmelanomdiagnose ist für alle fünf unserer Patienten mit 62 Jahren sogar höher als das des Kollektivs mit Zweitmelanomen bei Diagnose ihrer zweiten Läsion (Mittelwert=61,5 Jahre, n=161). Der von uns festgestellte Altersunterschied der Geschlechter ist deutlich: Das Alter der einzigen Frau betrug bei Erstdiagnose gerade einmal 49 Jahre, während das der Männer von 56 bis 72 Jahren (n=3 > 65 Jahre) reichte. Unsere Ergebnisse werden dabei von den beiden zuvor genannten Untersuchungen bestätigt. Martorell-Calatayud et al. beschreibt einen signifikant größeren Anteil an älteren Patienten >65 Jahren, Liu et al. fand SWEMs am häufigsten bei älteren Männern.

In unserer Studie ist der Anteil von LMMs mit zwei Fällen so hoch wie der der SSMs, ein weiteres SWZM gehört zu den sonstigen Typen. Unser Ergebnis, dass keines der 165 Zweitmelanome und somit auch keines der SWZMs unserer Patienten vom Typ NM ist, steht in direktem Gegensatz zu den Angaben der Literatur. Clark et al. fand bereits 1969, dass NMs eine größere Wachstumsrate als SSMs und LMMs besitzen [Clark et al., 1969]. Dieses Ergebnis spiegelt sich in der aktuellen Untersuchung von Martorell-Calatayud et al. aus dem Jahre 2011 wider. Für den Anteil an NMs unter den SWEMs werden 47,3% und für SSMs 34,5% angegeben. Diese Ergebnisse bekräftigt die von Liu et al. im Jahre 2006 angegebene höchste mediane monatliche Wachstumsrate für NMs von 0,49mm/Monat. Die Tumordicke betreffend ähneln unsere Daten denen der Untersuchung von Martorell-Calatayud et al., in der ein Anteil von 62,1% der SWEMs mit einer Dicke von 1,01-2,00 mm, von 20,7% zwischen 2,01-4,00 mm und von 16,2% mit einer Tumordicke, die 4,00 mm überschreitet, beschrieben wird. Bei uns lassen sich den ersten beiden Gruppen drei (60%) bzw. zwei Patienten (40%) zuordnen. Ebenfalls ähnlich ist bei den Untersuchungen die Ver-

teilung der Melanome auf die Körperregionen der Patienten. Die Regionen Rumpf sowie Kopf und Hals sind in unserer Arbeit die häufigsten Diagnoseorte (jeweils 40%). Die Studie von Martorell-Calatayud et al. gibt für diese, ebenfalls häufigsten Regionen, Werte von 36% und 19,8% an. Im Gegensatz zu genannter Studie, in der die SWEMs mit 53% deutlich häufiger ulzeriert sind als andere Melanome, fanden sich bei keinem unserer SWZMs Anzeichen von Ulzeration. Dieser zunächst eindeutig erscheinende Widerspruch ist sicherlich vor allem dem Unterschied der Tumorarten geschuldet, da Zweitmelanome generell deutlich seltener ulzerieren als Erstmelanome (siehe 3.4.5).

Da es bislang keine Untersuchungen zu SWZMs gibt, lassen sich die Auswertungen der Primärtumorparameter unserer Patienten mit SWZMs nicht mit anderen Daten vergleichen. Jedoch könnten Unterschiede der Parameter womöglich als ein wertvolles Kriterium zur Abschätzung des Risikos von Melanompatienten, schnell-wachsende Zweitmelanome zu entwickeln, dienen.

Weitere Erkenntnisse, die die Wissenschaft durch Untersuchungen zu der Thematik der SWMMs gewonnen hat, sind, dass schnell-wachsenden Melanomen keine schweren Sonnenbrände an den Tumorlokalisationen oder berufliche Sonnenexposition vorausgehen und dass die meisten Patienten, die daran leiden, Nichtraucher sind. Dies gab der größte Anteil der Patienten mit SWEMs in Fragebögen an [Martorell-Calatayud et al., 2011]. Daraus wird in dieser Studie geschlossen, dass die Wahrscheinlichkeit, schnell-wachsende Melanome zu entwickeln, zu einem großen Anteil genetisch veranlagt sein müsse.

Aufgrund der Tatsache, dass nur fünf der insgesamt 165 Zweitmelanome (3%) unserer Untersuchung unseres Erachtens nach als mögliche schnell-wachsende Zweitmelanome in Frage kommen, sind wir der Ansicht, dass schnell-wachsende Melanome – falls es sie gibt – nur einen sehr kleinen Anteil der malignen Melanome ausmachen.

Die Ergebnisse und Aussagen über schnell-wachsende Melanome stammen bislang aus nur wenigen Quellen. Da die SWMMs jedoch als eine biologisch höchst aggressive Tumorart mit prognostisch äußerst ungünstigen Tumoreigenschaften beschrieben wird, gilt es, zum Wohle der Früherkennung und Pati-

ententherapie unbedingt mehr über sie herauszufinden. Daher sollte zukünftig weiter versucht werden, durch eine idealerweise größere Anzahl von prospektiven, in der Fragestellung speziell auf diese Tumorart ausgelegten Untersuchungen weitere Erkenntnisse über die Ätiologie, Pathogenese und die Eigenschaften von schnell-wachsenden Erst- und Zweitmelanomen zu gewinnen.

#### **4.7. Patienten mit mehr als zwei malignen Melanomen**

In der Literatur werden Patienten mit einer größeren Anzahl als zwei malignen Melanomen nur selten als einzelnes Kollektiv beschrieben. Obwohl wir für dieses Patientenkollektiv lediglich den Diagnosezeitpunkt des Drittmelanoms und die Anzahl der Melanome festgehalten haben, trägt unsere Arbeit dazu bei, neben diesen beiden Parametern mehr über andere tumorunabhängige Daten der Patienten herauszufinden. Unterschiede zu anderen Kollektiven sollen ermöglichen, eine Vorhersage darüber zu treffen, welche Patienten ein erhöhtes Risiko haben im weiteren Verlauf ihrer Nachsorge mehr als zwei Melanome zu entwickeln.

Aus unserem Kollektiv der Patienten mit Zweitmelanomen ( $n=165$ ) haben 86,1% ( $n=142$ ) genau zwei Melanome, 9,7% ( $n=16$ ) genau drei, 3% ( $n=5$ ) genau vier und 1,2% ( $n=2$ ) genau fünf Melanome entwickelt. Die Werte zu der Inzidenz von multiplen Melanomen sind in der Literatur sehr ähnlich. In einer aktuellen Untersuchung von Vecchiato et al. mit insgesamt 2987 Melanompatienten, in der die Inzidenz von Zweitmelanomen mit 7,2% sehr ähnlich zu unserer (6,8%) ist, beträgt der Anteil an Patienten mit zwei, drei, vier und mehr als fünf Melanomen 81,9%, 12,4%, 3,6% und 2% [Vecchiato et al., 2014]. Diese Werte zeigen auch in anderen Studien eine große Konstanz [Dobrovsky&Menzi, 2003; Ferreres et al., 2009; Ferrone et al., 2005; Kang et al., 1992; Manganoni et al., 2007; Slingluff et al., 1993]. Der Medianwert der Nachsorgedauer dieser Patienten beträgt 92 Monate. Er ist gegenüber 71 Monaten für Patienten ohne Zweitmelanome und 83 Monate für Patienten mit Zweitmelanomen am höchsten. Dies liegt an dem bereits erwähnten Neubeginn der in Deutschland üblichen Nachsorgedauer von 10 Jahren bei erneuter Melanomdiagnose (siehe

4.1.). Die maximale Anzahl der dabei an einem Patienten diagnostizierten Melanome schwankt in den uns bekannten, oben aufgeführten Untersuchungen zu diesem Thema mehrheitlich zwischen fünf und zehn Läsionen. Die durchschnittliche Anzahl der Melanome pro Zweitmelanompatient beträgt für unsere Studie bei 362 multiplen Melanomen insgesamt 2,2. Dieser Quotient ließ sich für einige Untersuchungen aus den gemachten Angaben errechnen. Dabei ergeben sich für die uns bekannten Arbeiten Werte von 2,2 bis 2,8 Melanomen pro Patient mit multiplen Melanomen [Ferrerres et al., 2009; Ferrone et al., 2005; Hwa et al., 2012; Kang et al., 1992; Manganoni et al., 2007; Moseley et al., 1979; Savoia et al., 1998; Scheibner et al., 1982; Stam-Posthuma et al., 2001; Vecchiato et al., 2014]. Die Inzidenz, an mehr als zwei multiplen Melanomen zu erkranken, ist in unserer Arbeit mit 60,9% bei den Männern deutlich höher als bei den Frauen und ebenfalls höher als bei den Patienten mit Zweitmelanomen (56,4% Männer). Ein noch extremeres Verhältnis beschreibt Kang et al., in dessen Studie alle fünf der Patienten mit mindestens drei Melanomen Männer waren. Andere Untersuchungen geben einen Männeranteil von jeweils 73% an, welcher in der Untersuchung von Doubrovsky et al. im Vergleich zu 54% an Männern mit nur einem malignen Melanom signifikant ist [Doubrovsky&Menzies, 2003; Krickler et al., 2013]. Mit einem Alter bei Erstmelanomdiagnose von 61,7 Jahren liegt der Durchschnitt dieses Patientenkollektivs sogar noch höher als der des Kollektivs der Zweitmelanompatienten bei Diagnose ihres zweiten Melanoms (61,5 Jahre). Außerdem liegt er deutlich höher als das Alter der Patienten ohne und mit Zweitmelanomen bei Erstdiagnose (55,6 und 58,9 Jahren). Allgemein tiefere, aber im Verhältnis zueinander ähnliche Altersunterschiede berichtet auch Doubrovsky et al. für Patienten mit mehr als zwei Melanomen (54,6 Jahre), ohne Zweitmelanome (51,7 Jahre) und mit zwei Melanomen (54,1 Jahre). Der mediane zeitliche Abstand zwischen Erst- und Zweitmelanomdiagnose ist mit nur 9 Monaten nahezu halb so gering wie der Medianwert der Patientengruppe mit Zweitmelanomen (17 Monate, n=161). Annähernd rasch folgte auf das Zweitmelanom dann das Drittmelanom (Median = 10 Monate). Aufgrund der nur zwei synchronen Drittmelanome, die innerhalb eines Monats nach dem Erstmelanom aufgetreten sind, liegt der Median dieser Zeitspanne bei 46 Monaten.

Die Tumoreigenschaften der Primärmelanome dieses Kollektivs unterscheiden sich nicht signifikant von denen der Patienten, die maximal zwei Melanome entwickelt haben (n=2401). In der Literatur finden wir zu diesem Punkt nur wenige Ergebnisse. Es wird angegeben, dass sich die Tendenz der sinkenden Tumordicken von Erst-, über Zweit- und Drittmelanome (Mittelwerte von 2,2 mm, 0,64 mm und 0,52 mm) weiter fortsetzt [Savoia et al., 1998] und gleichzeitig der Anteil an In-situ-Melanomen bei dritten und vierten Melanomen (55% und 70%) gegenüber Erst- und Zweitmelanomen (21% und 50%) weiter zunimmt [Ferrone et al., 2005]. Auch wird eine gegenüber Erst- und Zweitmelanomen (22,5% und 18,2%) abnehmende Ulzerationsrate von 11,5%, sowie eine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit für Drittmelanompatienten beschrieben [Dobrovsky&Menzies, 2003]. Es ist anzunehmen, dass diese mit einer, wie auch in unserer Arbeit gefunden, höheren Nachbeobachtungszeit dieser Patienten zusammenhängt. Hierbei könnten auch die bereits beschriebenen, deutlich günstigeren Tumoreigenschaften sowie ein möglicherweise vorhandener Immunisierungseffekt eine Rolle spielen (siehe 4.3.). Weiter fand Hwa et al. in einer Untersuchung zu multiplen Melanomen, in der die Tumorlokalisation in nur vier Kategorien eingeteilt wurde, bei 14 Drittmelanomen zu gleichen Anteilen das Vorkommen an Rumpf, Armen und Beinen (je 29%) und nur zu 13% an Kopf und Hals. Dies widerspricht interessanterweise den Ergebnissen, die sie, wir und auch andere Autoren zur Lokalisation von Sekundärmelanomen erhalten haben, ist jedoch möglicherweise durch das kleine untersuchte Kollektiv bedingt.

Bei der Erhebung der Statistiken für die untersuchten Parameter zwischen der Gruppe der Patienten mit mehr als zwei Melanomen (n=23) und der der anderen Zweitmelanompatienten (n=142) erhielten wir für keinen Parameter eine statistische Signifikanz. Da die Unterschiede dieser beiden Untergruppen wie auch die oben genannten Unterschiede zwischen den Patienten mit multiplen Melanomen und anderen Kollektiven in einigen Punkten jedoch beachtlich sind, vermuten wir, dass dies dem zu kleinen Patientenkollektiv geschuldet ist.

In einer Zeit, in der die Inzidenz von malignen Melanomen trotz durchdachter Nachsorgeschemata und zunehmendem Interesse der Öffentlichkeit stetig zu

steigen scheint, ist es unabdingbar, weitere Untersuchungen zum Phänomen der multiplen Melanome anzustellen. Es obliegt der wissenschaftlichen Verantwortung, durch weitere Erkenntnisse in diesem Bereich zum Wohle der Patienten mit multiplen Melanomen mehr über Ätiologie, Pathogenese, sowie Präventions- und Therapiemöglichkeiten dieser Personengruppe herauszufinden.

## 5 Zusammenfassung

Das maligne Melanom der Haut stellt als bösartiger, invasiver Tumor der Melanozyten den tödlichsten aller Hauttumoren dar. Seine Inzidenz- und Mortalitätsraten steigen in nahezu allen Ländern der Erde seit Jahrzehnten rasant an. So ist es kaum verwunderlich, dass viele Patienten zusätzlich zu einem Erstmelanom weitere, unabhängige Melanome entwickeln. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, die Eigenschaften dieser Zweitmelanome und der Patienten, die darunter leiden, genauer zu untersuchen und sie mit anderen Patientengruppen und Melanomarten zu vergleichen.

Dazu wurden nach umfangreicher Patientenselektion die Daten von insgesamt 2424 Patienten, die im Zeitraum der Jahre 2002 bis 2006 eine Erstmelanomdiagnose an der Universitäts-Hautklinik Tübingen erfahren haben, ausgewertet. Alle Patienten weisen ein invasives Erstmelanom und eine Nachbeobachtungsdauer von mindestens drei Monaten auf. Sekundärmelanome wurden auch im nicht-invasiven In-situ-Tumorstadium in die Auswertung einbezogen.

Das Gesamtkollektiv weist eine sehr ausgeglichene Geschlechterverteilung (50,4% Frauen), ein mittleres Erstdiagnosealter von 55,6 Jahren und eine mediane Nachsorgedauer von 72 Monaten auf. Aus diesem Gesamtkollektiv haben bis zum Beginn der Arbeit im Mai 2013 6,8% (n=165) der Patienten mindestens ein Zweitmelanom entwickelt. Diese vorwiegend männlichen Patienten (56,4%) haben ein signifikant höheres Erstdiagnosealter als die Patienten mit nur einem Melanom (n=2259). Ein Vergleich der Primärtumorparameter letzterer beider Untergruppen zeigt lediglich statistisch nicht signifikante Unterschiede in Bezug auf histologischen Subtyp, Tumordicke, Invasionslevel, Lokalisation und Ulzeration. Die 5- und 7-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten sind für das Patientenkollektiv mit Zweitmelanomen (91,6% und 88,2%) höher als für die Patienten ohne Zweitmelanome (86,9% und 83,0%). Ein Vergleich der Erst- und Zweitmelanomeigenschaften der Patienten mit Zweitmelanomen ergibt für jeden der oben aufgeführten Tumorparameter statistisch signifikante Unterschiede. Die Zweitmelanome, von denen 25,5% als In-situ-Melanome diagnostiziert wurden, sind mit durchschnittlich 0,68 mm deutlich dünner als die Erstmelanome (1,52 mm) und weisen zu geringerem Anteil Ulzerationen auf (0,6% gegenüber

15,8%). Der aggressiv-wachsende Tumortyp NM wird bei keinem Sekundärmelanom vorgefunden, während 14,5% der Primärmelanome diesem angehören. Die meisten Zweitmelanome (46,6%) sind innerhalb des ersten Jahres nach Erstmelanomdiagnose aufgetreten. Davon sind 26,1% als synchrone Melanome diagnostiziert worden. Die insgesamt 24 Zweitmelanome mit einer Tumordicke von über 1,0 mm (75% Männer) zeigten verglichen mit der Patientengruppe mit dünneren Zweitmelanomen ein höheres Vorkommen an Kopf und Hals (25% gegenüber 14,2%), mehr zugehörige Primärmelanome vom Typ LMM (20,8% gegenüber 7,8%), sowie durchschnittlich dickere Erstmelanome (1,8 mm gegenüber 1,5 mm). Keines der aus diesem Subkollektiv identifizierten fünf möglichen schnell-wachsenden Zweitmelanome weist den aggressiven Tumortyp NM oder eine Ulzeration auf. Unter den 23 Patienten mit mehr als zwei Melanomen erlitten n=16 drei, n=5 vier und n=2 fünf Melanome.

Unsere Untersuchungsergebnisse bestätigen die in der Literatur beschriebenen Unterschiede zwischen Primär- und Sekundärmelanomen in Bezug auf die Ausprägung ihrer Tumoreigenschaften. So weisen Zweitmelanome generell günstigere Tumorparameter auf. Da aufgrund der Primärmelanomeigenschaften keine zuverlässige Vorhersage darüber getroffen werden kann, ob Patienten ein Sekundärmelanom entwickeln, ist die vorteilhaftere Ausprägung der Tumorparameter von Zweitmelanomen sicherlich zum größten Teil auf eine erfolgreiche Früherkennung zurückzuführen. Dafür ist entscheidend, dass eine regelmäßige und genaue Nachsorge, durchgeführt von ärztlichem Fachpersonal sowie sorgfältige Selbstuntersuchungen der Patienten über einen möglichst langen Zeitraum zu einer Selbstverständlichkeit werden. Auf diese Notwendigkeiten sollten aufgrund von Nachlässigkeiten vor allem ältere, männliche Patienten aufmerksam gemacht werden. Die in dieser Arbeit durchgeführte Untersuchung zu schnell-wachsenden Zweitmelanomen ist unseres Wissens die bislang einzige, die diese Thematik in Verbindung mit Zweitmelanomen behandelt. Aufgrund der Tatsache, dass nur fünf der insgesamt 165 untersuchten Zweitmelanome (3%) unseres Erachtens als mögliche schnell-wachsende Zweitmelanome in Frage kommen, sind wir der Ansicht, dass schnell-wachsende Melanome – falls es sie gibt – nur einen sehr kleinen Anteil der malignen Melanome ausmachen.

---

## 6 Literaturverzeichnis

1. (DDG) DDG,(ADO) ADO. (2013). Malignes Melanom, S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms", Kapitel: Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung. In AWMF, DK e.V.,DK e.V. (Eds.), *Leitlinienprogramm Onkologie* (pp. 22-24).
2. Ariyan S, Poo WJ, Bologna J, Buzaid A,Ariyan T. (1995). Multiple primary melanomas: data and significance. *Plast Reconstr Surg*, 96(6), 1384-1389.
3. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, Coebergh JW, Nijsten T, Pukkala E, Holleczeck B, Tryggvadottir L, Comber H, Bento MJ, Diba CS, Micallef R, Primic-Zakelj M, Izarzugaza MI, Perucha J, Marcos-Gragera R, Galceran J, Ardanaz E, Schaffar R, Pring A,de Vries E. (2013). Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. doi: 10.1111/jdv.12236
4. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, Colman MH,Zhang Y. (2003). Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer*, 97(6), 1488-1498. doi: 10.1002/cncr.11196
5. Balch CM. (1992). Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide. *Semin Surg Oncol*, 8(6), 400-414.
6. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A, Jr., Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA,Thompson JF. (2001). Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*, 19(16), 3635-3648.
7. 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. (2009). Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 27(36), 6199-6206. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799
8. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL,Maddox WA. (1980). The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer*, 45(12), 3012-3017.
9. Ballester I, Oliver V, Banuls J, Moragon M, Valcuende F, Botella-Estrada R,Nagore E. (2012). Multicenter case-control study of risk factors for cutaneous melanoma in Valencia, Spain. *Actas Dermosifiliogr*, 103(9), 790-797. doi: 10.1016/j.ad.2012.01.014

10. Beardmore GL, Davis NC. (1975). Multiple primary cutaneous melanomas. *Arch Dermatol*, 111(5), 603-609.
11. Begg CB, Orlow I, Hummer AJ, Armstrong BK, Kricke A, Marrett LD, Millikan RC, Gruber SB, Anton-Culver H, Zanetti R, Gallagher RP, Dwyer T, Rebbeck TR, Mitra N, Busam K, From L, Berwick M, Genes E, Melanoma Study G. (2005). Lifetime risk of melanoma in CDKN2A mutation carriers in a population-based sample. *J Natl Cancer Inst*, 97(20), 1507-1515. doi: 10.1093/jnci/dji312
12. Bertz J. (2001). Epidemiologie des malignen Melanoms der Haut. In R Koch-Institut (Ed.), *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz; Leitthema: Sonnenschutz und Sonnenschutzmittel* (Vol. 5, pp. 485). Berlin: Springer-Verlag.
13. Bhatia S, Estrada-Batres L, Maryon T, Bogue M, Chu D. (1999). Second primary tumors in patients with cutaneous malignant melanoma. *Cancer*, 86(10), 2014-2020.
14. Blackwood MA, Holmes R, Synnestvedt M, Young M, George C, Yang H, Elder DE, Schuchter LM, Guerry D, Ganguly A. (2002). Multiple primary melanoma revisited. *Cancer*, 94(8), 2248-2255. doi: 10.1002/cncr.10454
15. Blum A, Brand CU, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Stroebel W, Rassner G, Garbe C. (1999). Awareness and early detection of cutaneous melanoma: an analysis of factors related to delay in treatment. *Br J Dermatol*, 141(5), 783-787.
16. Bower MR, Scoggins CR, Martin RC, 2nd, Mays MP, Edwards MJ, Reintgen DS, Ross MI, Urist MM, Noyes RD, Sussman JJ, Hagendoorn LJ, Stromberg AJ, McMasters K. (2010). Second primary melanomas: incidence and outcome. *Am Surg*, 76(7), 675-681.
17. Bradford PT, Freedman DM, Goldstein AM, Tucker MA. (2010). Increased risk of second primary cancers after a diagnosis of melanoma. *Arch Dermatol*, 146(3), 265-272. doi: 10.1001/archdermatol.2010.2
18. Brady MS, Oliveria SA, Christos PJ, Berwick M, Coit DG, Katz J, Halpern AC. (2000). Patterns of detection in patients with cutaneous melanoma. *Cancer*, 89(2), 342-347.
19. Breslow A. (1970). Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*, 172(5), 902-908.
20. Brobeil A, Rapaport D, Wells K, Cruse CW, Glass F, Fenske N, Albertini J, Miliotis G, Messina J, DeConti R, Berman C, Shons A, Cantor A, Reintgen DS. (1997).

- Multiple primary melanomas: implications for screening and follow-up programs for melanoma. *Ann Surg Oncol*, 4(1), 19-23.
21. Buljan M, Situm M, Bolanca Z, Zivkovic MV, Mihic LL. (2010). Multiple primary melanoma: epidemiological and prognostic implications; analysis of 36 cases. *Coll Antropol*, 34 Suppl 2, 131-134.
  22. Burden AD, Newell J, Andrew N, Kavanagh G, Connor JM, MacKie RM. (1999). Genetic and environmental influences in the development of multiple primary melanoma. *Arch Dermatol*, 135(3), 261-265.
  23. Burden AD, Vestey JP, Sirel JM, Aitchison TC, Hunter JA, MacKie RM. (1994). Multiple primary melanoma: risk factors and prognostic implications. *BMJ*, 309(6951), 375.
  24. Chamberlain AJ, Fritschi L, Giles GG, Dowling JP, Kelly JW. (2002). Nodular type and older age as the most significant associations of thick melanoma in Victoria, Australia. *Arch Dermatol*, 138(5), 609-614.
  25. Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. (1969). The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*, 29(3), 705-727.
  26. Curado. M. P. E, B., Shin. H.R., Storm. H., Ferlay. J., Heanue. M. and Boyle. P. (2007). Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX (Vol. 160). Lyon: IARC Scientific Publications.
  27. Dal H, Boldemann C, Lindelof B. (2007). Does relative melanoma distribution by body site 1960-2004 reflect changes in intermittent exposure and intentional tanning in the Swedish population? *Eur J Dermatol*, 17(5), 428-434. doi: 10.1684/ejd.2007.0242
  28. de Giorgi V, Rossari S, Papi F, Gori A, Alfaioli B, Grazzini M, Crocetti E, Verdelli A, Foo CW, Lotti T. (2010). Multiple primary melanoma: the impact of atypical naevi and follow up. *Br J Dermatol*, 163(6), 1319-1322. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09961.x
  29. de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. (2003). Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer*, 107(1), 119-126. doi: 10.1002/ijc.11360
  30. de Vries E, Coebergh JW. (2004). Cutaneous malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer*, 40(16), 2355-2366. doi: 10.1016/j.ejca.2004.06.003

31. Dicker TJ, Kavanagh GM, Herd RM, Ahmad T, McLaren KM, Chetty U, Hunter JA. (1999). A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma. Scottish Melanoma Group. *Br J Dermatol*, 140(2), 249-254.
32. Dickson PV, Gershenwald JE. (2011). Staging and prognosis of cutaneous melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*, 20(1), 1-17. doi: 10.1016/j.soc.2010.09.007
33. Diepgen TL, Mahler V. (2002). The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol*, 146 Suppl 61, 1-6.
34. DiFronzo LA, Wanek LA, Elashoff R, Morton DL. (1999). Increased incidence of second primary melanoma in patients with a previous cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*, 6(7), 705-711.
35. DiFronzo LA, Wanek LA, Morton DL. (2001). Earlier diagnosis of second primary melanoma confirms the benefits of patient education and routine postoperative follow-up. *Cancer*, 91(8), 1520-1524.
36. Doubrovsky A, Menzies SW. (2003). Enhanced survival in patients with multiple primary melanoma. *Arch Dermatol*, 139(8), 1013-1018. doi: 10.1001/archderm.139.8.1013
37. Echeverria B, Botella-Estrada R, Serra-Guillen C, Martorell A, Traves V, Requena C, Sanmartin O, Lombart B, Guillen C, Nagore E. (2010). [Increased risk of developing a second primary cutaneous nevus-associated melanoma in patients previously diagnosed with the disease]. *Actas Dermosifiliogr*, 101(8), 710-716.
38. Edge SB, Compton CC. (2010). The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 17(6), 1471-1474. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4
39. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L. (2009). A review of human carcinogens—part D: radiation. *Lancet Oncol*, 10(8), 751-752.
40. Epstein DS, Lange JR, Gruber SB, Mofid M, Koch SE. (1999). Is physician detection associated with thinner melanomas? *JAMA*, 281(7), 640-643.
41. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schuz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW, Bray F. (2013). International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008--are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer*, 132(2), 385-400. doi: 10.1002/ijc.27616

42. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 127(12), 2893-2917. doi: 10.1002/ijc.25516
43. Ferreres JR, Moreno A, Marcoval J. (2009). [Multiple primary melanoma]. *Actas Dermosifiliogr*, 100(5), 414-419.
44. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, Berwick M, Halpern AC, Patel A, Coit DG. (2005). Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA*, 294(13), 1647-1654. doi: 10.1001/jama.294.13.1647
45. Forman D, Bray F, Brewster D, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R, Ferlay. (2013). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version)*. Lyon.
46. Forsea AM, Del Marmol V, de Vries E, Bailey EE, Geller AC. (2012). Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. *Br J Dermatol*, 167(5), 1124-1130. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11125.x
47. Francken AB, Shaw HM, Thompson JF. (2008). Detection of second primary cutaneous melanomas. *Eur J Surg Oncol*, 34(5), 587-592. doi: 10.1016/j.ejso.2007.06.004
48. Francken AB, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Accortt NA, Azzola MF, Scolyer RA, Milton GW, McCarthy WH, Colman MH, McGovern VJ. (2004). The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol*, 11(4), 426-433. doi: 10.1245/ASO.2004.07.014
49. Fritsch P. (2004a). Kapitel 1: Aufbau und Funktionen der Haut & Kapitel 18: Tumoren der Haut. In P Fritsch (Ed.), *Dermatologie, Venerologie* (Vol. 2. Auflage, pp. 19-22, 630). Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
50. Fritsch P. (2004b). Kapitel 18: Tumoren der Haut. In P Fritsch (Ed.), *Dermatologie, Venerologie* (Vol. 2. Auflage, pp. 634-643). Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
51. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF. (2005). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*, 41(1), 28-44. doi: 10.1016/j.ejca.2004.10.015
52. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF. (2005). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*, 41(1), 45-60. doi: 10.1016/j.ejca.2004.10.016

53. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, Boyle P, Melchi CF. (2005). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*, 41(14), 2040-2059. doi: 10.1016/j.ejca.2005.03.034
54. Garbe C, Bauer J. (2012). Melanoma. In J Bologna, J Jorizzo, J Schaffer (Eds.), *Dermatology, Third Edition* (Vol. 1, pp. 1885-1924): Saunders.
55. Garbe C, Blum A. (2001). Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 14(5), 280-290. doi: 56358
56. Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE, et al. (1995a). Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer*, 75(10), 2484-2491.
57. Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE, et al. (1995b). Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer*, 75(10), 2492-2498.
58. Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, et al. (1994). Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol*, 102(5), 695-699.
59. Garbe C, Eigentler TK, Bauer J, Blodorn-Schlicht N, Fend F, Hantschke M, Kurschat P, Kutzner H, Metze D, Pressler H, Reusch M, Rocken M, Stadler R, Tronnier M, Yazdi A, Metzler G. (2011). Histopathological diagnostics of malignant melanoma in accordance with the recent AJCC classification 2009: Review of the literature and recommendations for general practice. *J Dtsch Dermatol Ges*, 9(9), 690-699. doi: 10.1111/j.1610-0387.2011.07714.x
60. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U. (2005). Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom. *AWMF online* ([www.uni-duesseldorf.de/AWMF/III/032-024.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/III/032-024.htm)).
61. Garbe C, Leiter U. (2009). Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol*, 27(1), 3-9. doi: 10.1016/j.clindermatol.2008.09.001
62. Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M, Schlagenhauß B, Meier F, Schitteck B, Blaheta HJ, Blum A, Rassner G. (2003).

- Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol*, 21(3), 520-529.
63. Garbe C, Schadendorf D. (2003). Surveillance and follow-up examinations in cutaneous melanoma. *Onkologie*, 26(3), 241-246. doi: 71619
64. Gershenwald JE, Soong SJ, Balch CM, American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging C. (2010). 2010 TNM staging system for cutaneous melanoma...and beyond. *Ann Surg Oncol*, 17(6), 1475-1477. doi: 10.1245/s10434-010-0986-3
65. Giles G, Staples M, McCredie M, Coates M. (1995). Multiple primary melanomas: an analysis of cancer registry data from Victoria and New South Wales. *Melanoma Res*, 5(6), 433-438.
66. Goggins WB, Tsao H. (2003). A population-based analysis of risk factors for a second primary cutaneous melanoma among melanoma survivors. *Cancer*, 97(3), 639-643. doi: 10.1002/cncr.11116
67. Gorelik E, Segal S, Feldman M. (1981). On the mechanism of tumor "concomitant immunity". *Int J Cancer*, 27(6), 847-856.
68. Green A, Autier P, Boniol M, Boyle P, Dore J-F, Gandini S, Newton-Bishop J, Secretan B, Walter SJ, Weinstock MA. (2007). The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: a systematic review. *International Journal of Cancer*, 120(5), 1116-1122.
69. Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, Mostaque A, Romano MH, Collet AM, Noe MC, Diconstanzo MP, Bonerandi JJ. (1990). Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer*, 66(2), 387-395.
70. Grob JJ, Richard MA, Gouvernet J, Avril MF, Delaunay M, Wolkenstein P, Souteyrand P, Bonerandi JJ, Machel L, Guillaume JC, Chevrant-Breton J, Vilmer C, Aubin F, Guillot B, Beylot-Barry M, Lok C, Raison-Peyron N, Chemaly P. (2002). The kinetics of the visible growth of a primary melanoma reflects the tumor aggressiveness and is an independent prognostic marker: a prospective study. *Int J Cancer*, 102(1), 34-38. doi: 10.1002/ijc.10660
71. Gupta BK, Piedmonte MR, Karakousis CP. (1991). Attributes and survival patterns of multiple primary cutaneous malignant melanoma. *Cancer*, 67(7), 1984-1989.
72. Helmbold P. (2006). Kapitel 18: Tumoren der Haut. In A Meves (Ed.), *Intensivkurs Dermatologie* (Vol. 1. Auflage, pp. 340). München: Elsevier.

73. Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, Jung EG, Schadendorf D. (2002). Primary staging and follow-up in melanoma patients--monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer*, 87(2), 151-157. doi: 10.1038/sj.bjc.6600428
74. Hwa C, Price LS, Belitskaya-Levy I, Ma MW, Shapiro RL, Berman RS, Kamino H, Darvishian F, Osman I, Stein JA. (2012). Single versus multiple primary melanomas: old questions and new answers. *Cancer*, 118(17), 4184-4192. doi: 10.1002/cncr.27407
75. In 't Hout FE, Haydu LE, Murali R, Bonenkamp JJ, Thompson JF, Scolyer RA. (2012). Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg*, 255(6), 1165-1170. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824c4b0b
76. Jaimes N, Marghoob AA. (2012). An update on risk factors, prognosis and management of melanoma patients. *G Ital Dermatol Venereol*, 147(1), 1-19.
77. Jensen P, Hansen S, Moller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, Fauchald P, Simonsen S. (1999). Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol*, 40(2 Pt 1), 177-186.
78. Johnson TM, Hamilton T, Lowe L. (1998). Multiple primary melanomas. *J Am Acad Dermatol*, 39(3), 422-427.
79. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S. (2012). Krebs in Deutschland 2007/2008. *Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV: Berlin, 8. Auflage.*
80. Kang S, Barnhill RL, Mihm MC, Jr., Sober AJ. (1992). Multiple primary cutaneous melanomas. *Cancer*, 70(7), 1911-1916.
81. Katalinic A. (2010). Aktuelle Zahlen zur Häufigkeit von Hautkrebs in Deutschland. *Pressekonferenz Hautkrebs-Screening, Berlin.*
82. Katris P, Donovan RJ, Gray BN. (1998). Nurses screening for skin cancer: an observation study. *Aust N Z J Public Health*, 22(3 Suppl), 381-383.
83. Koh HK, Miller DR, Geller AC, Clapp RW, Mercer MB, Lew RA. (1992). Who discovers melanoma? Patterns from a population-based survey. *J Am Acad Dermatol*, 26(6), 914-919.

84. Kricker A, Armstrong BK, Goumas C, Thomas NE, From L, Busam K, Kanetsky PA, Gallagher RP, Marrett LD, Groben PA, Gruber SB, Anton-Culver H, Rosso S, Dwyer T, Berwick M, for the GEMSG. (2013). Survival for Patients With Single and Multiple Primary Melanomas: The Genes, Environment, and Melanoma Study. *JAMA Dermatol*, 1-7. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.4581
85. Kvaskoff M, Siskind V, Green AC. (2012). Risk factors for lentigo maligna melanoma compared with superficial spreading melanoma: a case-control study in Australia. *Arch Dermatol*, 148(2), 164-170. doi: 10.1001/archdermatol.2011.291
86. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F. (1999). Recent declines in worldwide mortality from cutaneous melanoma in youth and middle age. *Int J Cancer*, 81(1), 62-66.
87. Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. (2008). Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Arch Dermatol*, 144(4), 515-521. doi: 10.1001/archderm.144.4.515
88. Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehrle M, Breuninger H, Garbe C. (2008). Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer*, 112(8), 1795-1804. doi: 10.1002/cncr.23359
89. Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkiewicz R, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, Strobel W, Garbe C. (2006). The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer*, 107(6), 1331-1339. doi: 10.1002/cncr.22126
90. Leiter U, Garbe C. (2008). Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol*, 624, 89-103. doi: 10.1007/978-0-387-77574-6\_8
91. Liu W, Dowling JP, Murray WK, McArthur GA, Thompson JF, Wolfe R, Kelly JW. (2006). Rate of growth in melanomas: characteristics and associations of rapidly growing melanomas. *Arch Dermatol*, 142(12), 1551-1558. doi: 10.1001/archderm.142.12.1551
92. MacKie RM, Bray C, Vestey J, Doherty V, Evans A, Thomson D, Nicolson M, Scottish Melanoma G. (2007). Melanoma incidence and mortality in Scotland 1979-2003. *Br J Cancer*, 96(11), 1772-1777. doi: 10.1038/sj.bjc.6603801
93. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. (2009). Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol*, 20 Suppl 6, vi1-7. doi: 10.1093/annonc/mdp252

94. Manganoni AM, Farisoglio C, Tucci G, Facchetti F, Calzavara Pinton PG. (2007). The importance of self-examination in the earliest diagnosis of multiple primary cutaneous melanomas: a report of 47 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 21(10), 1333-1336. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02263.x
95. Mar V, Roberts H, Wolfe R, English DR, Kelly JW. (2013). Nodular melanoma: a distinct clinical entity and the largest contributor to melanoma deaths in Victoria, Australia. *J Am Acad Dermatol*, 68(4), 568-575. doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.047
96. Marghoob AA, Slade J, Kopf AW, Salopek TG, Rigel DS, Bart RS. (1996). Risk of developing multiple primary cutaneous melanomas in patients with the classic atypical-mole syndrome: a case-control study. *Br J Dermatol*, 135(5), 704-711.
97. Martorell-Calatayud A, Nagore E, Botella-Estrada R, Scherer D, Requena C, Serra-Guillen C, Llombart B, Sanmartin O, Kumar R, Guillen C. (2011). Defining fast-growing melanomas: reappraisal of epidemiological, clinical, and histological features. *Melanoma Res*, 21(2), 131-138. doi: 10.1097/CMR.0b013e328342f312
98. McMeniman E, De'Ambrosio K, De'Ambrosio B. (2010). Risk factors in a cohort of patients with multiple primary melanoma. *Australas J Dermatol*, 51(4), 254-257. doi: 10.1111/j.1440-0960.2010.00674.x
99. Mierzwa-Dobranowska M, Romanowska-Dixon B. (2012). Assessment of the influence of one's education on early diagnosis of multiple primary cancer in patients with uveal melanoma. *Klin Oczna*, 114(2), 111-114.
100. Mocellin S, Verdi D, Nitti D. (2009). DNA repair gene polymorphisms and risk of cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Carcinogenesis*, 30(10), 1735-1743. doi: 10.1093/carcin/bgp207
101. Moseley HS, Giuliano AE, Storm FK, 3rd, Clark WH, Robinson DS, Morton DL. (1979). Multiple primary melanoma. *Cancer*, 43(3), 939-944.
102. Murali R, Goumas C, Krickler A, From L, Busam KJ, Begg CB, Dwyer T, Gruber SB, Kanetsky PA, Orlov I, Rosso S, Thomas NE, Berwick M, Scolyer RA, Armstrong BK, Group GEMS. (2012). Clinicopathologic features of incident and subsequent tumors in patients with multiple primary cutaneous melanomas. *Ann Surg Oncol*, 19(3), 1024-1033. doi: 10.1245/s10434-011-2058-8
103. Naeyaert JM, Brochez L. (2003). Clinical practice. Dysplastic nevi. *N Engl J Med*, 349(23), 2233-2240. doi: 10.1056/NEJMcp023017
104. Pack GT, Scharnagel IM, Hillyer RA. (1952). Multiple primary melanoma. *Cancer*, 5(6), 1110-1115.

105. Radtke M, Augustin M. (2010). Teil B: Leitsymptome, Kapitel 7: Erosionen und Ulzera. In I Moll (Ed.), *Duale Reihe Dermatologie* (Vol. 7. Auflage, pp. 115). Stuttgart: Thieme.
106. Rassner G. (2009). Kapitel 8: Erkrankungen des Pigmentsystems. In G Rassner (Ed.), *Dermatologie* (Vol. 9. Auflage, pp. 282-286). München: Elsevier.
107. Richard MA, Grob JJ, Avril MF, Delaunay M, Thirion X, Wolkenstein P, Souteyrand P, Dreno B, Bonerandi JJ, Dalac S, Machet L, Guillaume JC, Chevrant-Breton J, Vilmer C, Aubin F, Guillot B, Beylot-Barry M, Lok C, Raison-Peyron N, Chemaly P. (1999). Melanoma and tumor thickness: challenges of early diagnosis. *Arch Dermatol*, 135(3), 269-274.
108. Riede UN. (1998). Kapitel 22: Tumorpathologie. In UN Riede (Ed.), *Taschenatlas der allgemeinen Pathologie* (pp. 320-338). Stuttgart, New York: Thieme.
109. Robert-Koch-Institut. (2014a). Zentrum für Krebsregisterdaten: Aufgaben, Datenbankabfrage, Methoden. Retrieved 25.03.2014  
[http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html)
110. Robert-Koch-Institut. (2014b). Zentrum für Krebsregisterdaten: Datenbankabfrage. Retrieved 25.03.2014  
[http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html)
111. Saleh FH, Crotty KA, Hersey P, Menzies SW. (2001). Primary melanoma tumour regression associated with an immune response to the tumour-associated antigen melan-A/MART-1. *Int J Cancer*, 94(4), 551-557.
112. Savoia P, Quaglino P, Verrone A, Bernengo MG. (1998). Multiple primary melanomas: analysis of 49 cases. *Melanoma Res*, 8(4), 361-366.
113. Scheibner A, Milton GW, McCarthy WH, Norlund JJ, Pearson LJ. (1982). Multiple primary melanoma - a review of 90 cases. *Australas J Dermatol*, 23(1), 1-8.
114. Section of Cancer Information I. (2013). Cancer Incidence in Five Continents Volume X. Retrieved 09.04.2014 <http://ci5.iarc.fr/Ci5-X/ci5-X.htm>
115. Silva JH, Sa BC, Avila AL, Landman G, Duprat Neto JP. (2011). Atypical mole syndrome and dysplastic nevi: identification of populations at risk for developing melanoma - review article. *Clinics (Sao Paulo)*, 66(3), 493-499.

116. Siskind V, Hughes MC, Palmer JM, Symmons JM, Aitken JF, Martin NG, Hayward NK,Whiteman DC. (2011). Nevi, family history, and fair skin increase the risk of second primary melanoma. *J Invest Dermatol*, 131(2), 461-467. doi: 10.1038/jid.2010.298
117. Slaughter DP, Southwick HW,Smejkal W. (1953). Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*, 6(5), 963-968.
118. Slingluff CL, Jr., Vollmer RT,Seigler HF. (1993). Multiple primary melanoma: incidence and risk factors in 283 patients. *Surgery*, 113(3), 330-339.
119. Stam-Posthuma JJ, van Duinen C, Scheffer E, Vink J,Bergman W. (2001). Multiple primary melanomas. *J Am Acad Dermatol*, 44(1), 22-27.
120. Stern RS,Study PFu. (2001). The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol*, 44(5), 755-761. doi: 10.1067/mjd.2001.114576
121. Tejera-Vaquerizo A, Barrera-Vigo MV, Lopez-Navarro N,Herrera-Ceballos E. (2010). Growth rate as a prognostic factor in localized invasive cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 24(2), 147-154. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03367.x
122. Temoshok L, DiClemente RJ, Sweet DM, Blois MS,Sagebiel RW. (1984). Factors related to patient delay in seeking medical attention for cutaneous malignant melanoma. *Cancer*, 54(12), 3048-3053.
123. Titus-Ernstoff L, Mansson-Brahme E, Thorn M, Yuen J, Dain B, Ding J, Baron J,Adami HO. (1998). Factors associated with atypical nevi: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 7(3), 207-210.
124. Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK, Gibson J, Ding J, Cole B,Ernstoff MS. (2006). Multiple primary melanoma: two-year results from a population-based study. *Arch Dermatol*, 142(4), 433-438. doi: 10.1001/archderm.142.4.433
125. Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK, Gibson JJ, Cole BF,Ernstoff MS. (2005). Pigmentary characteristics and moles in relation to melanoma risk. *Int J Cancer*, 116(1), 144-149. doi: 10.1002/ijc.21001
126. Tucker MA,Goldstein AM. (2003). Melanoma etiology: where are we? *Oncogene*, 22(20), 3042-3052. doi: 10.1038/sj.onc.1206444

127. Uliasz A, Lebowitz M. (2007). Patient education and regular surveillance results in earlier diagnosis of second primary melanoma. *Int J Dermatol*, 46(6), 575-577. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.02704.x
128. van der Leest RJ, Liu L, Coebergh JW, Neumann HA, Mooi WJ, Nijsten T, de Vries E. (2012). Risk of second primary in situ and invasive melanoma in a Dutch population-based cohort: 1989-2008. *Br J Dermatol*, 167(6), 1321-1330. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11123.x
129. van der Spek-Keijser LM, van der Rhee HJ, Toth G, Van Westering R, Bruijn JA, Coebergh JW. (1997). Site, histological type, and thickness of primary cutaneous malignant melanoma in western Netherlands since 1980. *Br J Dermatol*, 136(4), 565-571.
130. Vecchiato A, Pasquali S, Menin C, Montesco MC, Alaibac M, Mocellin S, Campana LG, Nitti D, Rossi CR. (2014). Histopathological characteristics of subsequent melanomas in patients with multiple primary melanomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28(1), 58-64. doi: 10.1111/jdv.12055
131. Waterhouse J, Muir, C.S., Shanmugaratnam, K., Powell, J. (1982). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IV* (Vol. 88). Lyon: IARC Scientific Publications.
132. Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. (2004). Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*, 113(7), 1968-1974.
133. Weiss J, Bertz J, Jung EG. (1991). Malignant melanoma in southern Germany: different predictive value of risk factors for melanoma subtypes. *Dermatologica*, 183(2), 109-113.
134. Zaal LH, Mooi WJ, Klip H, van der Horst CM. (2005). Risk of malignant transformation of congenital melanocytic nevi: a retrospective nationwide study from The Netherlands. *Plast Reconstr Surg*, 116(7), 1902-1909.
135. Zell D, Kim N, Olivero M, Elgart G, Rabinovitz H. (2008). Early diagnosis of multiple primary amelanotic/hypomelanotic melanoma using dermoscopy. *Dermatol Surg*, 34(9), 1254-1257. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34270.x
136. Zoller L, Mayer E, Itzhak OB, Bergman R. (2010). A lack of significantly increased incidence of regression in second primary melanomas does not support an 'immunization effect'. *J Cutan Pathol*, 37(11), 1140-1144. doi: 10.1111/j.1600-0560.2010.01590.x

## 7 Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation eigenständig verfasst habe und keine anderen als die bezeichneten Quellen oder Hilfsmittel benutzt und alle wörtlich oder inhaltlich aus anderen Quellen übernommenen Stellen ausdrücklich als solche gekennzeichnet und im Literaturverzeichnis angegeben habe.

Die Patientenselektion habe ich im Vorfeld eigenständig durchgeführt und bei unklaren Fällen Rücksprache mit meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Claus Garbe, Sektionsleiter der Dermatologischen Onkologie, und meiner Betreuerin Frau Ulrike Keim, wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Sektion Dermatologische Onkologie, gehalten. Bei den stattgefundenen Betreuungsgesprächen erläuterte Herr Prof. Dr. Claus Garbe medizinische Sachverhalte, die mein Verständnis für das Thema förderten und die ich in die Arbeit integrierte.

Bei der statistischen Auswertung der vorliegenden Daten war mir Frau Ulrike Keim bei auftretenden Problemen behilflich. Außerdem nahm ich mit ihr einen Beratungstermin in der medizinischen Biometrie bei Herrn Dr. Gunnar Blumenstock, stellvertretender Leiter des Instituts für klinische Epidemiologie, wahr, der uns sinnvolle Vorschläge in Bezug auf Ausschlusskriterien und Auswertungsstrategien aufzeigte. Bei sehr komplexen Sachverhalten zogen wir zudem Herrn Michael Kreißig, ebenfalls wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Sektion Dermatologische Onkologie, zu Rate.

Die vorläufig fertiggestellte Arbeit lasen Frau Jennifer Schwarz und Herr Dominik Klai-ber, beide Studenten der Universität Tübingen, und korrigierten dabei fehlerhafte Rechtschreibung und Grammatik. Frau Ulrike Keim und Frau Dr. Ulrike Leiter, Fachärztin an der Universitäts-Hautklinik Tübingen, gaben mir in diesem Stadium abschließende Anregungen zur Gestaltung und fachlich-fundierte medizinische Sichtweisen mit, die ich in die Arbeit aufgenommen habe.

## 8 Danksagung

Zunächst gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Claus Garbe für die Überlassung des interessanten Themas und die zuverlässige Betreuung während des gesamten Entstehungsvorgangs dieser Arbeit. Es war mir eine außerordentliche Freude, meine Doktorarbeit in Ihrer Abteilung anfertigen zu dürfen.

Als stets ansprechbare und sehr freundliche Betreuerin danke ich Frau Ulrike Keim für ihre fachlich-kompetente Unterstützung bei der statistischen Auswertung und ihre Hilfe bei der Einarbeitung in die dafür benötigte Software. Besonders herzlich bedanken möchte ich mich für ihre große Hilfsbereitschaft und ihre ausführlichen und konstruktiven Anregungen zur Gestaltung dieser Arbeit.

In diesem Zusammenhang danke ich auch Herrn Michael Kreißig für seine Ratschläge bei komplexen Fragestellungen in Bezug auf statistische Analysen.

Frau Dr. Ulrike Leiter danke ich dafür, dass sie ihre Fachkenntnis auf diesem Themengebiet mit mir geteilt und diese Arbeit durch ihre konstruktiven Erklärungen positiv beeinflusst hat.

Außerdem möchte ich mich bei allen Patienten bedanken, die zugestimmt haben, ihre Daten im Zentralregister Malignes Melanom erfassen zu lassen. Ohne sie wäre die Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Zuletzt möchte ich meinen Dank all den Menschen aussprechen, ohne die ich diese Worte hier nicht hätte schreiben können. Liebe Mama, lieber Papa, lieber Rafael, euch danke ich von ganzem Herzen für eure uneingeschränkte Liebe und Unterstützung und die Möglichkeit, meine Träume verwirklichen zu können. Dir, liebe Jenny, gilt mein tiefster Dank dafür, dass du immerzu ein offenes Ohr für mich hast und mir in allen Lebenslagen - so auch bei dieser Arbeit – ein unbezahlbarer Rückhalt bist. Lieber Domi, dir danke ich sehr für deine Hilfe und Ermunterung sowohl inner- als auch außerhalb dieser Arbeit. Meinen Großeltern möchte ich dafür danken, dass sie immer an mich glauben und mich gelehrt haben, im Leben nie aufzugeben und ständig offen für Neues zu sein. Ganz herzlich möchte ich mich außerdem bei meinen Tanten, meinen Onkel, meinen Cousins, meiner Cousine und meinen Freunden für all die Unterstützung, die sie mir entgegengebracht haben, bedanken.