

Klinisch epidemiologische Daten zum malignen Melanom

¹ Vogtland-Klinikum Plauen, Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie

² Universität Leipzig, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten

Zusammenfassung

Das biologische Verhalten des malignen Melanoms wurde anhand von 741 Patienten, die im Zeitraum von 1987 bis 1996 an der Universitäts-Hautklinik Leipzig behandelt worden sind, untersucht. Dabei wurden entscheidende klinische Faktoren herausgearbeitet. Im untersuchten Zeitraum war ein deutlicher Anstieg der Zahl der Melanompatienten erkennbar. Frauen waren etwas häufiger betroffen als Männer. Das Maximum der Erkrankungshäufigkeit lag zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Sowohl Frauen als auch Männer waren durchschnittlich 57 Jahre alt. Im Gegensatz zu den alten Bundesländern waren in unserem Patientengut die nodulären Melanome dominierend. Als möglicher Erfolg von Früherkennungs- und Aufklärungsarbeit ging die mediane Tumordicke im Untersuchungszeitraum zurück.

Der Anteil der prognostisch günstigen pT1-Tumore ($T_d \leq 0,75\text{mm}$) lag in unserem Patientengut mit 34,3% sehr hoch. 93% der Patienten kamen mit alleinigem Primärtumor zur Diagnose. Unter Berücksichtigung aller Patienten lag die 5-Jahres-Rezidivfreiheit bei 87% und die 5-Jahres-Überlebenszeit bei 93%. Als Prognosefaktoren, sowohl bezüglich der Rezidivfreiheit als auch der Überlebenszeit mit statistischer Signifikanz, konnten in unserem Patientengut die Tumordicke, die Tumorausbreitung bei Diagnosestellung, der Invasionslevel nach Clark, der Tumortyp und der histologische Nachweis von Ulzerationszeichen ermittelt werden.

Schlüsselwörter: Malignes Melanom, Epidemiologie

Zum 65. Geburtstag von Herrn Prof. Dr. med. habil. Uwe-Frithjof Hausteин

Einleitung

In den vergangenen Jahrzehnten ist weltweit ein besorgniserregender Anstieg für das Auftreten eines malignen Melanoms zu beobachten [Balch Soon Milton et al. 1983, Garbe Büttner Ellwanger et al. 1995, Kopf Rigel Friedman 1982]. So stieg in den letzten 20 Jahren die Inzidenz dieses Tumors jährlich um 3 bis 7 % [Rompel Denk Petres 1998].

Auch in den neuen Bundesländern ist trotz unterschiedlicher Freizeitgewohnheiten und Präventionsmaßnahmen ein analoger Trend nachweisbar. Das maligne Melanom gehört wegen seiner zeitigen Metastasierungspotenz auf lymphogenem und hämatogenem Weg zu den bösartigsten Tumoren der Haut [Braun-Falco Landthaler Hölzel et al. 1986]. Obwohl es nur 3% der Hauttumoren

ausmacht, sind fast alle Todesfälle durch das maligne Melanom bedingt [Niebauer Becerano Kokoschka 1984, Wacławiczek Gebhart Manfreda et al. 1991]. Melanom stammt aus dem griechischen Melás oder Melanoz, das soviel wie schwarz und dunkel bedeutet. Dieser Tumor geht von den melaninbildenden Melanozyten aus, deren Pigment die Epidermis vor UV-Schäden schützt. Durch

noch nicht geklärte Mechanismen kommt es zur malignen Transformation dieser Melanozyten und somit zur Melanomentstehung.

In zahlreichen Studien konnten Risikofaktoren, die die Entstehung maligner Melanome begünstigen, gefunden werden. Ethnische Unterschiede sind seit langem bekannt. So liegt die Melanominzidenz bei dunkelhäutigen Menschen deutlich unter denen der weißen Bevölkerung. Vor allem die UV-Strahlung spielt in der Pathogenese eine entscheidende Rolle [Jung 1992, McDonald 1993]; so konnte an Tiermodellen ein Zusammenhang zwischen UV-Bestrahlung und Melanomentstehung nachgewiesen werden [Robinson Hubbard Colon et al. 1998]. Man findet in geographischen Regionen, die eine sehr hohe UV-Belastung aufweisen, eine sehr viel höhere Melanominzidenz als an Orten mit geringer UV-Belastung. In Mitteleuropa liegt die Inzidenz bei 10/100000 Einwohner [Hölzle Kind Plewig et al. 1993]. Etwa 5 bis 8/100.000 Einwohner entwickeln in der Bundesrepublik Deutschland ein malignes Melanom [Hauschild und Sterry 1992].

Häufige Sonnenbrände vor allem in der Kindheit und Adoleszenz erhöhen das Risiko, später an einem Melanom zu erkranken [Autier Dore' Lejeune et al. 1994, Brandberg Ullen Sjöberg et al. 1998, Garbe 1992, Holman und Armstrong 1984]. Prädispositionsfaktoren für die Entwicklung von Melanomen sind kongenitale Riesenzellnaevi im Kindes- und Jugendalter, Dysplastisches Naevuszellnaevus-Syndrom [Garbe Krüger Stadler et al. 1989], Xeroderma pigmentosum oder andere Grundkrankheiten mit Immunsuppression [Christophers und Hauschild 1995]. Ein erhöhtes Risiko, an einem malignen Melanom zu erkranken, besteht auch bei Patienten mit positiver Eigenanamnese sowie bei positiver Familienanamnese [Brobeil Rappaport Wells et al. 1997, Stolz und Landthaler 1994].

Von entscheidender prognostischer und therapeutischer Bedeutung ist die Tumordicke nach Breslow, das Tumorstadium

bei Diagnosestellung sowie der Invasionslevel nach Clark [Maize 1983, Temple Huchcroft Hurlbut et al. 1998, Titus-Ernstoff Ernststoff Duray et al. 1989].

Ergebnisse der Untersuchung

Grundlage dieser retrospektiven Untersuchung stellten Krankengeschichten von 741 Patienten mit malignem Melanom dar, die im Zeitraum von 1987 bis 1996 an der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Leipzig behandelt worden sind. Das Ziel war es, den Krankheitsverlauf und die Tumoreigenschaften im Untersuchungszeitraum zu verfolgen.

Zwischen 1987 und 1996 war ein deutlicher Anstieg der Zahl der Melanompatienten erkennbar. Die Anzahl der Neuer-

krankungen erhöhte sich von n=57 (1987) auf n=92 (1996) (Abb. 1).

Dies entsprach, legt man die Einwohnerzahl des Regierungsbezirkes Leipzig zugrunde, einer Inzidenzsteigerung von 4,6/100.000 Einwohner (1987) auf 8,3/100.000 Einwohner (1996). Frauen waren mit 56,1% häufiger betroffen als Männer mit 43,9%.

Gleichzeitig fand sich im Untersuchungszeitraum ein abfallender Trend der Inzidenzraten der Frauen bei ansteigendem Anteil der Männer (Abb. 2).

Das Maximum der Erkrankungshäufigkeit lag zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern fand sich ein Durchschnittsalter von 57 Jahren.

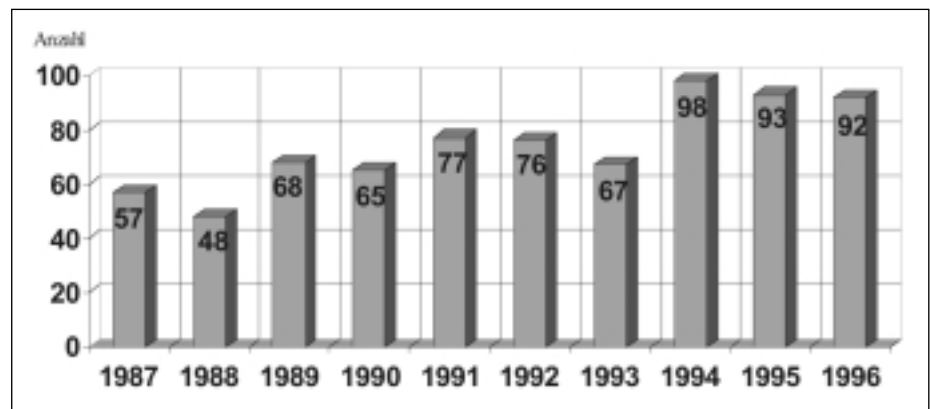


Abbildung 1: Melanome nach Jahr der Diagnosestellung

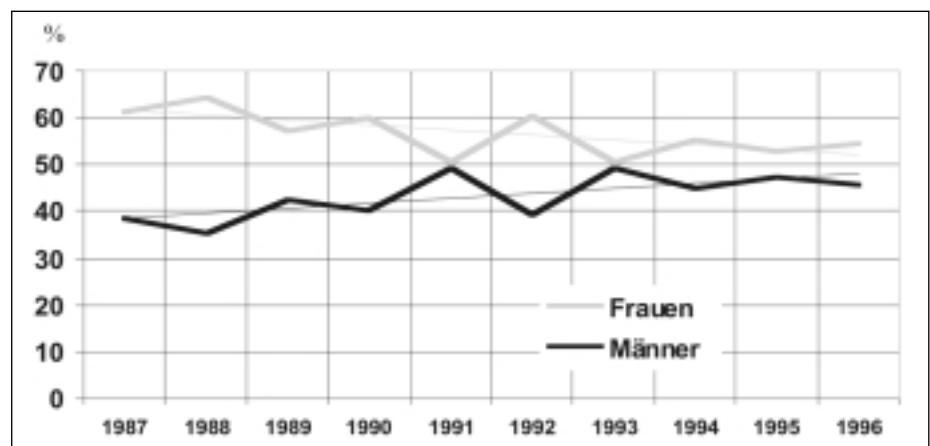


Abbildung 2: Geschlechtsverteilung nach Diagnosejahr

Am Leipziger Patientengut fiel im Vergleich zu den alten Bundesländern der hohe Anteil von nodulären Melanomen (NM) mit 37,7% auf, während 34,4% superfiziell spreitende Melanome (SSM), 14,4% Lentigo-maligna-Melanome (LMM), 1,6% akrolentiginöse Melanome (ALM) und 11,8% „sonstige“ waren (Abb. 3). Unterschiede in der Verteilung der einzelnen Melanomtypen zwischen den Geschlechtern ließen sich statistisch nicht feststellen.

Der Anteil der SSM nahm im untersuch-

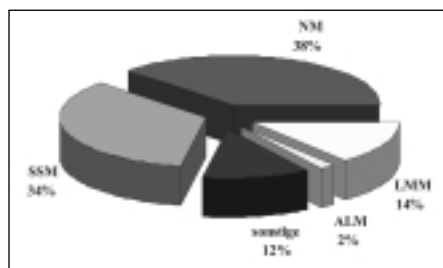


Abbildung 3: Histologische Klassifikation

ten Zeitraum signifikant zu ($p=0,009$). Patienten mit LMM (63,1 Jahre) und ALM (70,4 Jahre) waren im Durchschnitt deutlich älter als Patienten mit SSM (54,1 Jahre) und NM (58,9 Jahre).

Nach Altersgruppen getrennt erkrankten die meisten Patienten mit SSM und NM im Alter von 50 bis 59 Jahren, während das Erkrankungsmaximum der LMM bei den 60 bis 69-Jährigen und der ALM bei 70 bis 79-Jährigen lag.

Die Tumordicke nach Breslow, die einen wesentlichen prognostischen Faktor und Indikator der Früherkennung darstellt, lag im Untersuchungszeitraum bei durchschnittlich 2,25 mm, der Median bei 1,3 mm. Die mediane Tumordicke reduzierte sich von 1,5 mm im Jahr 1987 auf 1,0 mm im Jahr 1996. Bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,823$ lag eine hohe Korrelation zwischen medianer Tumordicke und Diagnosejahr vor. Der Korrelationskoeffizient war mit $p = 0,003$ statistisch signifikant. Die Daten der durchschnittlichen Tumordicke (Mean) korrelierten dagegen nur sehr gering mit der dargestellten Trendlinie (Abb. 4).

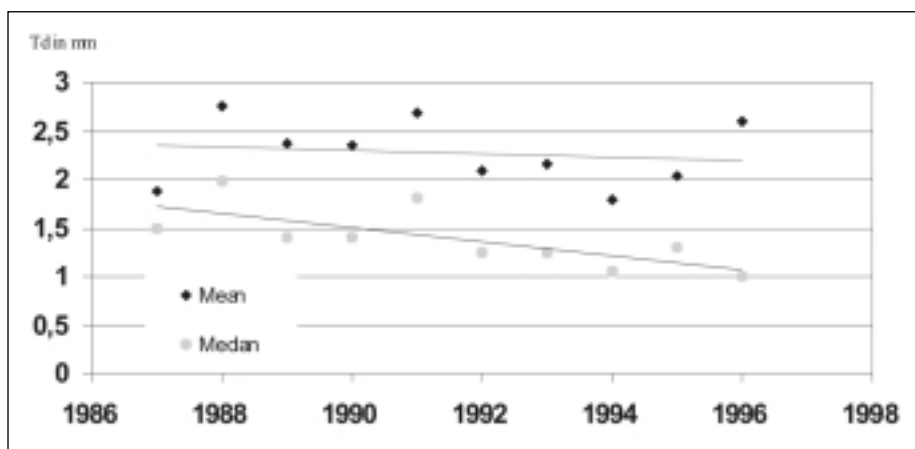


Abbildung 4: Tumordicke im Untersuchungszeitraum

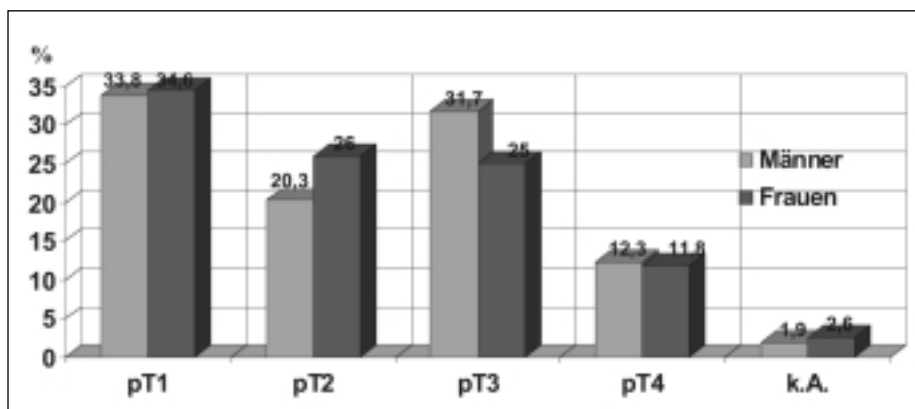


Abbildung 5: Breslow-Index nach Geschlecht

Bei Aufteilung der Tumordicken nach dem Breslow-Index (pT1-pT4) lag der größte Anteil in der Gruppe der pT1-Tumoren ($Td \leq 0,75$ mm) mit 34,3%, gefolgt von pT3-Tumoren ($Td 1,6-4,0$ mm) mit 27,9%, pT2-Tumoren ($0,76-1,5$ mm) mit 23,5% und pT4-Tumoren ($Td > 4,0$ mm) mit 12,0% (Abb. 5). Die gefundenen Unterschiede zwischen den Geschlechtern waren statistisch nicht signifikant.

Einen weiteren wichtigen prognostischen Faktor stellt der Invasionslevel nach Clark dar. Die meisten Patienten kamen im Clark Level III (29,7%) und Clark Level IV (27,5%) zur Diagnose. Die prognostisch günstigeren Clark II-Melanome traten mit einer Häufigkeit von 17,4%, in-situ Melanome Clark I mit 10,0% auf. Bei 7% der Patienten hatte

der Tumor bereits das subkutane Fettgewebe infiltriert (Clark Level V) (Abb. 6). Bezüglich der Tumorausbreitung bei Diagnosestellung kamen 93,0% aller Patienten mit alleinigem Primärtumor zur Diagnose, 4,9% wiesen bereits regionäre Lymphknotenmetastasen und 1,5% Satelliten- oder in-transit-Metastasen auf. Auch hier fanden sich zwischen den Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede. Im Untersuchungszeitraum nahm der prozentuale Anteil von primär auswärts operierten Melanomen kontinuierlich zu. Entsprechend den Richtlinien der Arbeitsgruppe Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) nahm die Anzahl der Lymphknoten-dissektionen von 1987 (57,9%) bis 1996 (13%) deutlich ab.

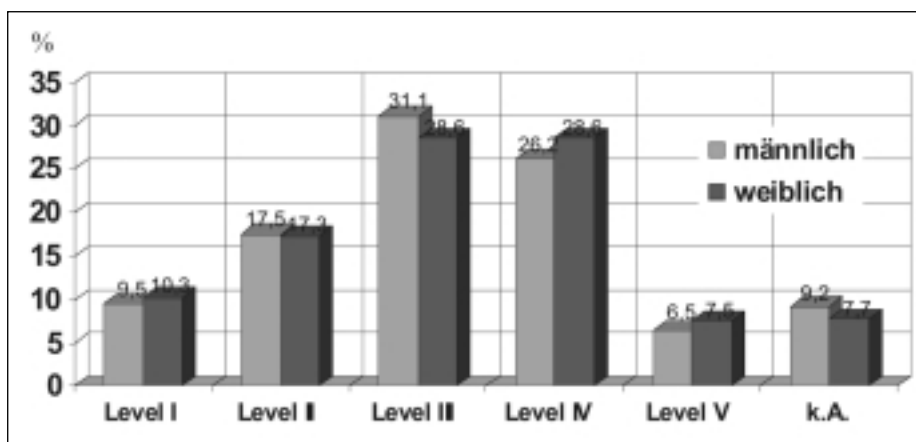


Abbildung 6: Invasionslevel nach Clark getrennt nach Geschlecht

Bei 14,6% der Patienten, die mit alleinigem Primärtumor diagnostiziert worden waren, kam es zu einer Tumorprogression. Dabei waren die häufigsten Erstmanifestationsorte die regionären Lymphknoten (38,6%), viszerale Metastasen (28,7%) und die präregionären Progressionen (25,7%). Besonders häufig war das Melanom am Rücken (28,1%) und an den Unterschenkeln (17%) lokalisiert. Dabei fand sich eine signifikante Geschlechtsabhängigkeit ($p < 0,001$) mit einem überwiegenden Auftreten von Melanomen bei Männern am Rücken und bei Frauen an den Unterschenkeln. Melanome des Kopf- und Halsbereiches traten bei unserem Patientengut ca. 10 Jahre später auf als an anderen Lokalisationen. Im Beobachtungszeitraum bis Januar 1999, unter Benutzung der Berechnungsmethode von Kaplan und Meier, waren 87% nach 5 Jahren und 84% nach 10 Jahren rezidivfrei, die 5-Jahres-Überlebenszeit für alle Patienten lag bei ca. 93%, die 10-Jahres-Überlebenszeit bei 89%. Da die meisten Rezidive in unserem Patientengut innerhalb der ersten fünf Jahre auftraten, scheint gerade in dieser Zeit eine engmaschige Tumornachsorge, wie sie auch an Universitäts-Hautklinik Leipzig durchgeführt wird, sinnvoll zu sein. Als wichtigster prognostischer Faktor mit hoher statistischer Signifikanz konnte in unserem Patientengut die Tumordicke nach Breslow ermittelt werden. Mit zunehmender Tumordicke erhöhten sich die

Rezidivraten ($p < 0,0001$) und verkürzten sich die Überlebenszeiten ($p < 0,0001$). Auch die Tumorausbreitung bei Diagnosestellung hatte signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ($p < 0,0001$). Nach 5 Jahren waren noch über 94% der Patienten, die mit alleinigem Primärtumor zur Diagnose kamen, am Leben. Die 5-Jahres-Überlebenszeit der Patienten mit primären Satelliten- oder in-transit Metastasen lag bei 20%, d.h. 80% waren nach 5 Jahren am malignen Melanom verstorben. Damit sind sie als high-risk Tumoren einzustufen. Bei Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen konnten Überlebenszeiten von 70% nach 5 Jahren gefunden werden, somit hatten sie im Leipziger Patientengut gegenüber Patienten mit Satelliten- oder in-transit Metastasen eine deutlich bessere Prognose. Der Invasionslevel nach Clark erwies sich ebenfalls analog zur Tumordicke als signifikanter Prognosefaktor ($p < 0,0001$, $p = 0,0004$). Hochsignifikante Ergebnisse konnten auch bezüglich des Einflusses des Tumortypes auf die Rezidivfreiheit ($p = 0,0001$) und Überlebenszeit ($p = 0,0031$) gefunden werden. Die schlechteste Prognose hatten noduläre Melanome mit einer 5-Jahres-Überlebenszeit von 86%, im Vergleich die SSM von 97%. Der histologische Nachweis von Ulzationszeichen am Tumor erhöhte signifikant die Rezidivrate ($p = 0,0001$) und verkürzte die Überlebenszeit ($p = 0,0128$) der Patienten.

Die Lokalisation des Melanoms nahm keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate und Überlebenszeit, trotzdem waren Unterschiede erkennbar. Die schlechteste Prognose sowohl bezüglich der Rezidivfreiheit als auch der Überlebenszeit hatten am Rumpf lokalisierte Melanome, die beste Prognose Melanome an den oberen Extremitäten.

Schlussfolgerungen

Da sich die weltweite Zunahme der Inzidenzraten maligner Melanome auch im Patientengut der Universitäts-Hautklinik Leipzig findet und sich mit zunehmender Tumordicke die Prognose des Patienten deutlich verschlechtert, müssen frühzeitige Erkennung und Behandlung eines der Hauptziele der ärztlichen Tätigkeit sein. Dazu zählt auch die Behandlung von Vorläufern und Frühformen des Melanoms [Braun-Falco Landthaler Hölzel et al. 1986]. Aufklärung und Aufforderung zum Schutz der Haut vor UV-Schäden muss Verpflichtung für jeden verantwortungsbewussten Arzt sein. Es gilt, die Patienten zu sensibilisieren, bei suspekten Hautveränderungen frühzeitig den Arzt aufzusuchen [Petzoldt und Tilgen 1988, Wolff und Pehamberger 1985], da in frühen Stadien die Heilungschancen sehr hoch sind. Ebenso muss der Inhalt einer entsprechenden Gesundheitserziehung, der zurückhaltende Umgang mit Sonnenlicht sowie aktiver Lichtschutz durch Kleidung und Lichtschutzmittel sein [Wille Gefeller Köhnel 1998]. Gerade Eltern sind angehalten, bei ihren Kindern für einen vernünftigen Lichtschutz zu sorgen.

Erste Erfolge von Aufklärungskampagnen und Screeningprogrammen konnten sich in der Abnahme der medianen Tumordicke im Untersuchungszeitraum widerspiegeln.

Literatur beim Verfasser
 Korrespondenzanschrift:
 Dr. med. Daniel Mischke
 Vogtland-Klinikum Plauen GmbH
 Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie
 Maximilian-Kolbe-Weg 1a
 08505 Plauen