

B. Tannhäuser<sup>1</sup>  
I. Küchler<sup>2</sup>  
B. Schicke<sup>3</sup>  
H. Winter<sup>1</sup>

## Das Vorkommen weiterer maligner Primärtumoren bei Patienten mit malignem Melanom der Haut

*Appearance of Additional Primary Malignant Tumours in Patients with Malignant Melanomas of the Skin*

Originalarbeit

277

### Zusammenfassung

Von 1463 Melanompatienten entwickelten 101 zusätzliche Primärmalignome. 56 Tumoren entstanden vor dem Melanom und 62 gleichzeitig oder nach ihm. Der überwiegende Anteil der nachfolgenden Tumoren trat kurzfristig nach dem Melanom auf. Melanompatienten ohne weitere Tumoren entwickelten in signifikant geringerem Alter das Melanom gegenüber Patienten mit nichtmelanozytären zusätzlichen Malignomen. Hinsichtlich der Familienanamnese, der Pigmentierungsmerkmale bzw. des Nävusvorkommens sowie der Lokalisation, des Typs und der Dicke der Melanome bestanden keine signifikanten Unterschiede. Unter den Patienten mit mehreren Melanomen war das nachfolgende signifikant dünner als das zuerst aufgetretene. Für Frauen erhöhte sich das Risiko zur Entwicklung weiterer Malignome signifikant. Bei beiden Geschlechtern war das Erkrankungsrisiko für weitere primäre Melanome hochsignifikant vermehrt.

### Abstract

Out of 1463 melanoma patients 101 developed additional primary malignant tumours. 56 tumours developed before the melanoma and 62 at the same time or afterwards. The majority of tumours which developed after the melanoma came shortly afterwards. Melanoma patients without further tumours developed the melanoma in significant lower age compared to patients with nonmelanocytic additional malignant tumours. With regard to the family history, the characteristic of pigmentation or the occurrence of naevi as well as the localisation, the type and the thickness of the melanomas there are no significant differences. Among the patients with multiple melanomas the melanomas which came later were thinner than those which came first. For the women, the risk of developing further malignant tumours is significantly higher. For both sexes the risk of developing further primary melanomas increased high-significantly.

### Einleitung

Maligne Melanome der Haut zählen durch ihre ausgeprägte Neigung zu frühzeitiger Metastasierung zu den gefährlichsten Tumoren. Seit Jahrzehnten wird weltweit ein Häufigkeitsanstieg dieser melanozytären Neubildungen unter der hellhäutigen Bevölkerung beobachtet.

Das Auftreten mehrerer Primärtumoren bei einem Patienten ist ebenfalls seit langer Zeit bekannt. Auch bei Melanompatienten wird in einer Vielzahl von Kasuistiken und Studien auf das Vorkommen zusätzlicher Malignome hingewiesen. Patienten mit mehreren primären Melanomen wurden sowohl im Zusammenhang mit familiärer Melanombelastung, als auch als sporadische Fälle beobachtet. Neben der Häufung primärer Melanome fan-

### Institutsangaben

<sup>1</sup> Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Bereich Dermatochirurgie der Medizinischen Fakultät (Campus Charité Mitte) der Humboldt-Universität zu Berlin

<sup>2</sup> Institut für Medizinische Biometrie der Medizinischen Fakultät (Charité) der Humboldt-Universität zu Berlin, Campus Virchow, DRK-Klinikum Westend

<sup>3</sup> Tumorzentrum Berlin Buch

### Korrespondenzadresse

Dr. med. B. Tannhäuser · Park-Klinik Weißensee · Orthopädische Abteilung · Schönstraße 80 · 13086 Berlin

### Bibliografie

Akt Dermatol 2003; 29: 277–283 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

den einige Autoren auch eine Assoziation von familiären bzw. sporadischen Melanomen und malignen Tumoren anderer Art.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung des Auftretens zusätzlicher Malignome bei Melanompatienten, die in der Universitäts-Hautklinik der Charité behandelt wurden, sowie ein Literaturvergleich.

## Krankengut und Methoden

Die retrospektive Analyse basiert auf qualitativen und quantitativen Patienten- und Tumormerkmalen, die im Melanomregister der Charité-Hautklinik gespeichert sind. Einbezogen wurden alle Patienten, die vom 1. 9. 1979 bis 31. 12. 1994 in der Universitäts-Hautklinik und Poliklinik der Charité an einem malignen Melanom der Haut operiert und nachbetreut wurden. Dies waren hauptsächlich Patienten aus Berlin und der näheren Umgebung. Die während des stationären Aufenthaltes dokumentierten anamnestischen Angaben und aktuellen Untersuchungsbefunde wurden fortlaufend mit Ergebnissen der Nachsorgesprechstunden und ggf. mitbehandelnder Krankenhäuser ergänzt. Basaliome blieben wegen ihrer semimalignen Dignität unberücksichtigt. Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen SPSS 7.5 für Windows und StatXact. Da eine Normalverteilung der Werte bei den untersuchten quantitativen Merkmalen nicht anzunehmen war und die zu vergleichenden Gruppen unabhängig waren, wurden für Zweistichprobenvergleiche der U-Test nach Mann und Whitney und für den Vergleich von mehr als 2 Gruppen der Kruskal-Wallis-Test eingesetzt. Für den Vergleich der Tumordicken des 1. und 2. Melanoms in der entsprechenden Patientengruppe wurde der Wilcoxon-Test genutzt, da es sich hier um quantitative Merkmale der gleichen Patienten und damit um abhängige Merkmale handelte. Die Prüfung qualitativer Merkmale erfolgte in Kontingenztafeln mit dem  $\chi^2$ -Test. Da bei Patienten mit mindestens 2 Melanomen die Typen und die Lokalisationen der 1. und 2. Melanome abhängige nominale Merkmale darstellen, wurde die Signifikanzprüfung dieser Merkmale mit dem exakten Permutationstest durchgeführt. Für alle Tests war das Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  gewählt.

Für die Risikoberechnung von Zweittumoren wurde die Erkrankungstafelmethode [33, 40] genutzt. Zur Gewinnung der dazu erforderlichen verlässlichen Neuerkrankungszahlen konnte auf das seit Anfang der 60er-Jahre in der ehemaligen DDR geführte bevölkerungsbezogene Krebsregister mit einem Erfassungsgrad von über 95% als Vergleichsgruppe zum betroffenen Patientenkollektiv zurückgegriffen werden.

## Ergebnisse

Im Beobachtungszeitraum wurden in der Universitäts-Hautklinik und Poliklinik der Charité 1463 Patienten an einem Melanom operiert und nachbetreut. Die Nachbeobachtungszeit nach der Operation des 1. Melanoms betrug im Median 4,29 Jahre (Min. 1,00 Monat, Max. 15,25 Jahre, unteres Quartil 2,00 Jahre, oberes Quartil 7,08 Jahre). Von den 610 Männern (41,70%) und 853 Frauen (58,30%) hatten 101 Patienten (6,90%) zusätzlich zum malignen Melanom mindestens einen weiteren bösartigen Tumor

anamnestisch, gleichzeitig oder nachfolgend (28 Männer = 1,91% und 73 Frauen = 4,99%). Bei insgesamt 33 Patienten (2,25%) wurden zusätzliche Melanome beobachtet, wobei 4 dieser Patienten außerdem noch ein nichtmelanozytäres Malignom aufwiesen. 68 Patienten (4,65%) hatten als primäre Zweittumoren ausschließlich nichtmelanozytäre Neubildungen.

## Lokalisation, Häufigkeit und Geschlechtsverteilung der zusätzlichen Malignome

Bei den 101 Patienten wurden insgesamt 118 zusätzliche maligne Tumoren beobachtet, deren Lokalisation, Häufigkeit und Geschlechtsverteilung Tab. 1 darstellt. 14 Patienten bildeten mehr als ein weiteres primäres Malignom neben dem kutanen Melanom aus.

Die 46malignen Neubildungen der Haut traten bei 38 Patienten auf und bildeten die größte Gruppe innerhalb aller beobachteten Zweitmalignome. 8 Männer und 25 Frauen entwickelten 8 bzw. 32 zusätzliche Melanome. Somit war das weibliche Geschlecht nicht nur durch die Anzahl der von mehreren Melanomen betroffenen Patientinnen, sondern auch durch die Anzahl der zusätzlich aufgetretenen Melanome überrepräsentiert. Die 34 gynäkologischen Tumoren, die bei 32 Frauen beobachtet wurden, stellten die zweitgrößte Gruppe nach den Hauttumoren und die häufigsten nichtmelanozytären Malignome dar. Im Bereich gastrointestinaler und hämatologischer Neubildungen wurde (bei geringen Fallzahlen) ein relatives Überwiegen des männlichen Geschlechts festgestellt. Urologische Tumoren waren trotz des kleineren Anteils männlicher Patienten bei ihnen absolut häufiger als bei den Frauen. Ausschließlich bei Patientinnen entwickelte sich die zahlenmäßig geringste Zweittumorgruppe der Neoplasien des ZNS.

## Zeitliches Auftreten der Zweittumoren

Vor dem in der Beobachtungszeit aufgetretenen Melanom hatten bereits 53 Patienten insgesamt 56 bösartige Tumoren ausgebildet. Bei 5 Patienten handelte es sich dabei um ein Melanom, wobei einer dieser Patienten außerdem nach dem 1. Melanom eine chronisch-lymphatische Leukämie vor dem Beobachtungszeitraum entwickelte. Das Intervall zwischen den anamnestischen und den in der Beobachtungszeit aufgetretenen Melanomen betrug im Median 18,26 Jahre (13,93–24,94 Jahre). Weitere 48 Patienten wiesen vor dem Melanom nichtmelanozytäre Malignome auf. Dabei wurden bei 2 Patienten je 2 anamnestische Malignome diagnostiziert: Ein Mann hatte einen M. Hodgkin sowie ein Rektumkarzinom und eine Patientin ein Mamma- und ein Zervixkarzinom. Der Medianwert für den zeitlichen Abstand zwischen den jeweiligen anamnestischen nichtmelanozytären Tumoren und den Melanomen betrug 7,25 Jahre (6,20 Monate–25,99 Jahre). Das untere Quartil der Verteilung ist 2,64 Jahre, das obere Quartil 14,18 Jahre.

In diese Patientengruppen mit anamnestischen Melanomen bzw. nichtmelanotischen Malignomen wurden ebenfalls 5 Patienten einbezogen, bei denen nach bzw. gleichzeitig mit dem Melanom in der Beobachtungszeit weitere Tumoren entstanden:

Eine Patientin fiel durch ein anamnestisches und zwei gleichzeitig in der Beobachtungszeit aufgetretene Melanome auf. Bei einer Patientin entstanden ein Zervixkarzinom vor und drei Melanome im Beobachtungszeitraum. Von 3 Patientinnen mit anamnestischen Mammakarzinom entwickelte eine zusätzlich zum Melanom ein Nierenkarzinom und eine chronisch-lymphatische Leukämie, eine ein Korpuserkarzinom und die dritte Patientin ein weiteres Melanom.

Tabelle 1 Lokalisation und Häufigkeit der zusätzlichen Malignome

Lokalisation	Häufigkeit		gesamt
	männlich	weiblich	
Haut	10	36	46
– malignes Melanom	8	32	40
– Plattenepithelkarzinom	2	4	6
weibliche Geschlechtsorgane		34	34
Verdauungssystem	9	9	18
Harnsystem, männliche Geschlechtsorgane	8	2	10
blutbildendes System	3	4	7
ZNS	0	3	3
gesamt	30	88	118

Gleichzeitig bzw. nach dem Melanom wurden bei 53 Patienten 62 bösartige Tumoren festgestellt. Unter Ausschluss der o.g. 5 Patientinnen mit sowohl anamnestischen, als auch nachfolgenden Tumoren resultierten 25 Patienten mit weiteren primären Melanomen und 23 Patienten mit zusätzlichen nichtmelanozytären Malignomen. Der Medianwert des zeitlichen Abstandes zwischen dem 1. und dem nachfolgenden Melanom betrug 1,55 Jahre (Max. 12,05 Jahre, unteres Quartil 1,61 Monate, oberes Quartil 3,43 Jahre). Zwischen Melanom und nichtmelanozytärem Tumor bestand im Median ein Intervall von 2,56 Jahren (Max. 9,42 Jahre, unteres Quartil 1,53 Jahre, oberes Quartil 4,24 Jahre). Von den 25 Patienten mit zusätzlichen Melanomen hatten 21 Patienten 1, 3 Patienten 2 und 1 Patient 3 weitere primäre Melanome. 2 der 23 Patienten mit nachfolgenden nichtmelanozytären Malignomen wiesen je 2 zusätzliche Tumoren auf: Eine Patientin entwickelte ein Nierenkarzinom und ein Meningeom und die andere Patientin ein kutanes Plattenepithelkarzinom und ein weiteres Melanom.

Sowohl bei Patienten mit Zweitmelanomen, als auch bei Patienten mit Tumoren anderer Art nach dem Melanom fiel auf, dass die deutliche Mehrheit der Zweittumoren in relativ geringem zeitlichen Abstand zum Melanom der Haut diagnostiziert wurde. Ein etwa gleich großer Anteil in beiden Patientengruppen, 80% der Patienten mit Zweitmelanomen bzw. 82,60% der Patienten mit nichtmelanozytären zusätzlichen Tumoren, entwickelte den jeweiligen Zweittumor innerhalb eines vergleichbaren Zeitraumes von 4 bzw. 5 Jahren. Im 1. Jahr nach der Melanomdiagnose entstand in 12 Fällen (48% der 25 Patienten) das zusätzliche primäre Melanom, wogegen nur in 4 Fällen das jeweilige nichtmelanozytäre Zweitmalignom auftrat (17,39% der 23 Patienten). Der hohe Anteil von 48% in der erstgenannten Gruppe ist bedingt

durch 8 Patienten, bei denen das Zweitmelanom gleichzeitig mit dem 1. Melanom gefunden wurde. In der anderen Gruppe wurde nur bei einer Patientin der Zweittumor, ein Kolonkarzinom, gleichzeitig mit dem Melanom diagnostiziert.

Die Entwicklungszeiten eines primären Zweitmelanoms und eines nichtmelanozytären Zweitmalignoms nach einem kutanen Melanom unterschieden sich nicht signifikant, obwohl Zweitmelanome im Trend früher nach einem Melanom entstanden als andere Malignome. Im untersuchten Patientenkollektiv traten die dem Melanom folgenden nichtmelanozytären Malignome in signifikant kürzerem zeitlichen Abstand zum jeweiligen Melanom auf als die nichtmelanozytären Malignome, die dem Melanom vorausgegangen waren ( $p = 0,001$ ).

### Gruppeneinteilung für weitere statistische Analysen

Um die nachfolgenden Untersuchungen durchführen zu können, war eine Ordnung des Gesamtpatientenkollektivs nach der Entwicklung zusätzlicher Tumoren erforderlich:

1. Patienten ohne Zweittumoren und mindestens 5 Jahre in der Nachbetreuung oder zuvor verstorben (Gruppe I)  
Die Mindestzeit wurde in Anlehnung an die Methodik klinischer Studien und basierend auf den Ergebnissen der Untersuchung über das zeitliche Auftreten der Zweittumoren eingeführt, um Patienten auszuschließen, die sich erst kurzfristig in der Nachbetreuung befinden und in absehbarer Zeit – aber schon außerhalb des Beobachtungszeitraumes – einen weiteren Tumor entwickeln könnten, wodurch sie einer falschen Gruppe zugeordnet wären. Somit ergab sich eine Anzahl von 892 Patienten.
2. Patienten mit vorangegangenem nichtmelanozytären Malignom (Gruppe II)  
48 Patienten hatten vor dem Melanom einen nichtmelanozytären Tumor entweder vor oder im Beobachtungszeitraum.
3. Patienten mit gleichzeitigem oder nachfolgendem nichtmelanozytären Malignom (Gruppe III)  
Im Beobachtungszeitraum trat bei 23 Patienten zeitgleich oder nach dem Melanom ein Malignom anderer Art auf. Ein weiterer Patient wies vor dem Beobachtungszeitraum ein Melanom sowie eine chronisch-lymphatische Leukämie auf und entwickelte das 2. Melanom im Beobachtungszeitraum. Da es für die folgenden statistischen Betrachtungen unerheblich ist, dass das 1. Melanom vor dem Beobachtungszeitraum entstand, konnte der Patient ebenfalls in diese Gruppe eingeordnet werden. Es resultieren daher 24 Patienten.
4. Patienten mit primärem Zweitmelanom (Gruppe IV)  
29 Patienten entwickelten mindestens ein zusätzliches primäres Melanom der Haut, aber keinen Tumor anderer Art. Dazu gehören auch 4 Patienten, bei denen das 1. Melanom vor dem Beobachtungszeitraum gefunden wurde.

Die Nachbeobachtungszeit der Patienten in den Gruppen I bis IV betrug im Median 6,17 Jahre (Min. 1,00 Monat, Max. 15,25 Jahre, unteres Quartil 3,92 Jahre, oberes Quartil 8,92 Jahre).

## Patientenalter zum Zeitpunkt der Melanomdiagnose

Als Medianwerte des Patientenalters bei Diagnose des Melanoms ergaben sich in der Gruppe I 51,30, in der Gruppe II 62,84, in der Gruppe III 60,15 und in der Gruppe IV (Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Melanoms) 54,52 Jahre. Zur Signifikanzprüfung erfolgten Paarvergleiche zwischen den Patientengruppen, bei denen zwischen den Gruppen I und II ( $p < 0,0005$ ) sowie I und III ( $p = 0,008$ ) ein signifikanter Altersunterschied ermittelt wurde. Patienten ohne zusätzliche Tumoren entwickelten signifikant eher ein Melanom als Patienten mit nichtmelanozytären Tumoren vor oder nach dem Melanom. In den restlichen Paarvergleichen bestand kein signifikanter Altersunterschied.

## Tumorbezogene Familienanamnese

Die Patienten wurden bei der Aufnahme zur stationären Behandlung detailliert hinsichtlich familiär aufgetretener Pigmentstörungen, maligner Melanome und anderer Tumoren befragt. Zwischen den Patientengruppen ergab sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied. Insgesamt war bei 16 Patienten (1,8% aller Patienten) die Familienanamnese durch ein Melanom, ggf. kombiniert mit einem anderen Tumor oder einer Pigmentstörung, belastet. Nichtmelanozytäre Malignome traten bei 175 Patienten (19,2% aller Patienten) in der Familiengeschichte auf.

## Pigmentierungsmerkmale und Nävusvorkommen

Bei der Aufnahmeuntersuchung wurden der Hauttyp, die Haar- und Augenfarbe sowie das Nävusvorkommen erfasst und in den Patientengruppen eine Einteilung entsprechend der jeweiligen Merkmalsausprägung vorgenommen. Zwischen den Patientengruppen war hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der Varianten dieser Merkmale kein signifikanter Unterschied vorhanden. Die Kombination blonder Haare mit blauer Augenfarbe kam in den Gruppen III und IV tendenziell gehäuft vor.

## Lokalisation der malignen Melanome

Die bei der klinischen Untersuchung festgestellten Lokalisationen der Melanome wurden zur Auswertung in die Bereiche Rumpf, obere bzw. untere Extremitäten sowie Kopf- und Halsregion eingeteilt. Schleimhautmelanome traten nicht auf. Im Fall gleichzeitig entstandener Melanome in der Patientengruppe IV wurde für den Vergleich das Melanom mit der größeren Tumordicke bewertet. Da sich zwischen Männern und Frauen die Häufigkeit der Melanomlokalisierungen unterscheidet, wurden die Analysen geschlechtsgetrennt durchgeführt. Hierbei ergaben sich zwischen den Patientengruppen weder unter den männlichen noch unter den weiblichen Patienten signifikante Unterschiede. Bei den Frauen fanden sich die Melanome überwiegend an den (meist unteren) Extremitäten und bei den Männern am Rumpf. Innerhalb der Patientengruppe IV war die Lokalisationsverteilung voneinander unabhängig, nur in 2 Fällen traten das 1. und 2. Melanom in der gleichen Region auf. Dabei wurden die Patienten mit gleichzeitig entstandenen Melanomen nicht ein-

bezogen, weil die Festlegung des jeweils 1. und 2. Melanoms willkürlich wäre.

## Tumordicke

Der Vergleich der registrierten Dicken der Melanome zwischen den Patientengruppen wurde auf der Grundlage der entsprechend berechneten Medianwerte vorgenommen, wobei in den Fällen gleichzeitig aufgetretener Melanome in der Patientengruppe IV das Melanom mit der größeren Tumordicke einbezogen wurde. Die geringste Tumordicke (1,40 mm) wiesen die Patienten mit mindestens einem zusätzlichen Melanom und ohne nichtmelanozytäre Tumoren (Gruppe IV) auf, gefolgt von Patienten ohne weitere Malignome (Gruppe I, 1,80 mm). Die höchsten Tumordicken fanden sich bei den Patienten, die einen nichtmelanozytären Tumor vor oder nach dem Melanom bzw. gleichzeitig mit diesem entwickelten (in Gruppe II 2,10 mm bzw. Gruppe III 2,30 mm). Zwischen den Patientengruppen bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Melanomdicken. Innerhalb der Patientengruppe IV war das 2. Melanom signifikant dünner ( $p = 0,009$ ) als das zuerst aufgetretene (0,60 mm bzw. 1,40 mm). Patienten mit gleichzeitig entstandenen Melanomen wurden hierbei ebenfalls ausgeschlossen.

## Melanomtyp

In jeder Patientengruppe wurden die Melanome entsprechend der von Clark nach klinischen und histologischen Kriterien eingeführten Klassifikation eingeteilt. Hierbei ergab sich keine signifikant unterschiedliche Häufigkeitsverteilung. Das superfiziell spreitende Melanom war der häufigste Typ in jeder Gruppe vor nodulären und Lentigo-maligna-Melanomen. Akrolentiginöse und nicht klassifizierbare Melanome waren am seltensten. Unter den Patienten mit mehreren Melanomen (Gruppe IV) waren die Typen der 1. und 2. Melanome ebenfalls unabhängig voneinander, wobei in 8 Fällen das 1. und 2. Melanom dem gleichen Typ zugehörten. Dabei bildete das superfiziell spreitende Melanom ebenfalls sowohl unter den zuerst aufgetretenen, als auch den nachfolgenden Melanomen den häufigsten Typ.

## Erkrankungsrisiko für ein Zweitmalignom allgemein und ein Zweitmelanom nach einem malignen Melanom der Haut

Um zu bestimmen, ob nach einem bereits aufgetretenen Melanom ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung weiterer Malignome allgemein bzw. speziell eines zusätzlichen primären Melanoms vorliegt, wurde die Erkrankungstafelmethode genutzt. Hierfür wurden nur die Patienten mit einem Melanom als zuerst entstandenen Tumor einbezogen, wobei es unerheblich ist, ob dieses vor oder im Beobachtungszeitraum auftrat. Patienten mit nichtmelanozytären Tumoren vor dem Melanom konnten nicht berücksichtigt werden, da das Melanom den Ausgangspunkt der Beobachtung darstellen muss. Vorangehende Malignome anderer Art könnten ebenfalls die weitere Tumorentstehung beeinflussen und somit wäre das Risiko für einen Zweittumor nach Malignomen allgemein und nicht speziell nach einem Melanom ermit-

telt. Als Kontrollgruppe dienten die Erkrankungshäufigkeiten der mittleren Bevölkerung des Krebsregisters der ehemaligen DDR.

Es resultierten 19 Männer (8 mit Zweitmelanomen) und 34 Frauen (23 mit Zweitmelanomen). Bei beiden Geschlechtern fand sich eine hochsignifikante Risikosteigerung für die Entstehung weiterer Melanome (jeweils  $p < 0,00005$ ). Das Risiko für nachfolgende Malignome allgemein war bei Frauen hochsignifikant ( $p < 0,00005$ ) und bei Männern nicht signifikant erhöht, was wesentlich durch den hohen Anteil gynäkologischer Tumoren mitbedingt wurde. Die Risikobestimmung hinsichtlich einzelner Tumorarten war wegen der dazu erforderlichen Aufteilung innerhalb der entsprechenden Tumorgruppen und der hieraus entstehenden geringen Fallzahlen statistisch nicht aussagefähig.

## Besprechung

Im untersuchten Krankengut liegen die ermittelten Anteile der Patienten mit mehreren Melanomen (2,25%) und der Patienten mit zusätzlichen nichtmelanozytären Malignomen (4,64%) im unteren Bereich der in der Literatur angegebenen Häufigkeit. Für Patienten mit mehreren primären Melanomen finden sich in der Literatur Vorkommen zwischen 0,64% [37] und 8,20% [34]. Bei familiärem Auftreten kutaner Melanome werden von einigen Autoren aber auch deutlich höhere Anteile genannt.

Frauen sind in der vorliegenden Untersuchung etwa dreimal häufiger von zusätzlichen Melanomen betroffen als Männer. Die Literaturangaben zur Geschlechtsverteilung bei Patienten mit multiplen Melanomen sind sehr unterschiedlich. Es wird über ein Überwiegen von Frauen [1,27] oder Männern [2,3,21] sowie über ein ausgeglichenes Verhältnis [17] berichtet. Weitere Verfasser fanden unveränderte Geschlechtsverhältnisse gegenüber solitären Melanomen [5,10,11].

Unter der Annahme weitgehend gleicher Ursachen für die Entstehung solitärer und multipler Melanome ist bei bekannter zunehmender Melanominzidenz auch das häufigere Auftreten multipler Melanome verständlich [2,10,21]. Andererseits werden verbesserte diagnostische und therapeutische Möglichkeiten im Rahmen der Früherkennung und der Nachsorge als weitere Faktoren diskutiert, durch die primär und in der nachfolgenden längeren Überlebenszeit mehr Zweittumoren erkannt werden. Somit könnte – zumindest teilweise – ein vermehrtes Auftreten vorgetäuscht sein. Auch die Zuweisung derartiger Fälle aus peripheren Einrichtungen in entsprechende Zentren könnte eine scheinbare Häufung vermitteln.

Die Häufigkeit nichtmelanozytärer Malignome bei Melanompatienten schwankt in der Literatur zwischen 1,5% [6] und 20% [12]. Aufgrund unterschiedlicher Ein- bzw. Ausschlusskriterien ist hierbei die Vergleichbarkeit erschwert. Übereinstimmend mit Literaturangaben traten im untersuchten Patientenkollektiv gynäkologische Karzinome als größte Gruppe nichtmelanozytärer Zweitmalignome auf, gefolgt von Tumoren des Verdauungssystems. Während einige Autoren kein vermehrtes Vorkommen von Mammakarzinomen beobachteten, beschrieben andere diese Tumoren als überrepräsentiert bei Melanompatientinnen und vermuteten eine hormonelle Ursache für diese Koinzidenz. Ob

ein Zusammenhang zwischen beiden Tumoren vorliegt und dieser in Form einer gemeinsamen Ätiologie oder als Schaffung günstiger Entstehungsbedingungen durch den Ersttumor für das nachfolgende Malignom besteht, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht zu klären. Wie im Schrifttum überwiegt in der vorliegenden Arbeit im Bereich gastrointestinaler Neoplasien das Kolonkarzinom und unter den urologischen Tumoren das Prostatakarzinom. Hämatologische Malignome ordnen sich im untersuchten Krankengut und in der Literatur nach den urologischen Tumoren ein. In der vorliegenden Arbeit fanden sich keine Neubildungen des Atmungssystems, des Binde- und Stützgewebes und des endokrinen Systems, was insbesondere bezüglich der nicht beobachteten Malignome des Respirationssystems (bei steigender Inzidenz des Bronchialkarzinoms) nicht sicher erklärbar ist und auf Zufälligkeit beruhen kann.

Sowohl im Schrifttum, als auch im untersuchten Patientenkollektiv traten bei einer vergleichsweise hohen Patientenzahl die 2. Melanome kurz nach dem 1. Melanom oder sogar gleichzeitig mit ihm auf. Mit zunehmendem zeitlichen Abstand vom Erstmelanom wird die Häufigkeit von Zweitmelanomen geringer, jedoch ohne dass das Risiko völlig verschwindet. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass ein Teil der Patienten relativ kurzfristig am Erstmelanom oder anderen Ursachen verstirbt und so eine immer geringere Patientenzahl weitere Melanome ausbilden kann. Hinsichtlich des Vorkommens nichtmelanozytärer Tumoren findet sich in der Literatur keine eindeutige Häufung vor oder nach dem Melanom. Einschränkend ist zu beachten, dass die zeitliche Reihenfolge der Tumordiagnosen nicht die wirkliche Entstehung der Malignome widerspiegeln muss.

Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des 1. Melanoms bei Patienten mit zusätzlichen Melanomen bzw. nichtmelanozytären Tumoren variiert in der Literatur zwischen dem 4. und 6. Lebensjahrzehnt. Damit bestätigen die im untersuchten Kollektiv festgestellten Medianwerte sowohl bei Patienten mit mehreren Melanomen als auch bei Patienten mit zusätzlichen Malignomen anderer Art die bisher veröffentlichten Ergebnisse. In Literaturangaben [5,11,25] und eigenen Resultaten besteht kein signifikanter Unterschied zwischen dem Diagnosealter bei Patienten mit solitärem bzw. mehreren Melanomen. In Fällen familiärer Melanome oder eines Syndroms dysplastischer Nävi findet sich im Schrifttum jedoch häufig ein signifikant niedrigeres Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des 1. Melanoms. Wie in der vorliegenden Arbeit fanden Bellet et al. [5] ein signifikant höheres Diagnosealter bei Patienten mit zusätzlichen nichtmelanozytären Malignomen gegenüber Melanompatienten ohne weitere Tumoren.

Eine familiäre Melanombelastung wurde von Gupta et al. [17] in 0,4–12,3% der Fälle angegeben. Andere Autoren [14,22,24,35] fanden ebenfalls ein familiäres Melanomvorkommen, welches in diesem Häufigkeitsbereich lag. Der Anteil familiärer Fälle des vorliegenden Krankengutes ordnet sich im unteren Bereich der Literaturangaben ein. Für ein gehäuftes Auftreten von nichtmelanotischen Tumoren in Familien von Melanompatienten bestehen gegenwärtig nicht genügend gesicherte Hinweise. Familienanamnestische Angaben der Patienten sind teilweise subjektiv geprägt und beinhalten eine bestimmte Unsicherheit.

Außer einer tendenziellen Häufung der Merkmalskombination von blauer Augen- und blonder Haarfarbe in den Patientengruppen III und IV ergaben sich weder hinsichtlich der Pigmentierung, noch beim Nävusvorkommen signifikante Unterschiede im untersuchten Krankengut. Der melanombegünstigende Einfluss einer hellen Haar-, Augen- und Hautfarbe, teilweise mit der Neigung zu Sonnenbrand und Sommersprossen, ist vielfach beschrieben worden [4,9,19,15,18]. Slingluff et al. [36] fanden signifikant häufiger helle und sonnenempfindliche Haut, rotes Haar und Sommersprossen unter den Patienten mit mehreren gegenüber den Patienten mit einem Melanom. Die in Anzahl und Ausprägung erheblich variierenden Nävuszellnävi besitzen ebenfalls ein Potenzial zur malignen Umwandlung. Für mittelgroße kongenitale Nävi wird in der Literatur eine Entartungshäufigkeit von 2,6–5% und für große Nävi von 6,3% [20,35] bzw. 10–25% [7,29] genannt. Auch die Vermehrung von Nävuszellnävi wird als Risikofaktor für die Melanomentstehung angesehen [15,18,19,26]. Übereinstimmend gelten dysplastische Nävi sowohl bei sporadischem als auch familiärem Vorkommen als deutlich entartungsgefährdet. Einige Autoren fanden, dass Patienten mit dysplastischen Nävi eher zu multiplen Melanomen neigen [10,11,21,34]. Ob das Vorliegen eines Syndroms dysplastischer Nävi auch ein verstärktes Risiko für die Entstehung nichtmelanozytärer Malignome bei den betroffenen Patienten bzw. in ihrer Verwandtschaft bildet, wurde kontrovers diskutiert und kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Die Entartungspotenz von Nävuszellnävi und dysplastischen Nävi unterstreicht die Wichtigkeit geregelter dermatologischer prophylaktischer bzw. Nachsorgeuntersuchungen.

Ein weiterer wichtiger Hinweis für die Notwendigkeit engmaschiger fachärztlicher Nachbetreuung ist die Tatsache, dass die Zweitmelanome signifikant dünner waren gegenüber den zuerst entstandenen Melanomen. Mehrere Autoren kamen zum gleichen Ergebnis und deuteten dies ebenfalls als positiven Effekt sorgfältiger Nachuntersuchungen [2,8,10,21,25,28,36]. Für eine signifikant unterschiedliche Tumordicke zwischen Patienten mit solitärem bzw. multiplem Melanomvorkommen oder zusätzlichen nichtmelanozytären Malignomen gab es in den meisten Literaturquellen [2,10,16,36] und im untersuchten Patientenkollektiv keinen Anhalt. Andererseits fanden Riou et al. [31], dass Patienten mit dickeren Melanomen ein höheres Risiko zur Entstehung zusätzlicher nicht-melanotischer Malignome haben.

Die Melanomlokalisierung unterschied sich zwischen den Patientengruppen bei beiden Geschlechtern nicht signifikant. Auch im Schrifttum finden sich keine Besonderheiten der Melanomlokalisierung im Vergleich von Patienten mit singulären oder multiplen Melanomen bzw. zusätzlichen nichtmelanozytären Malignomen.

Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der histologischen Melanomentypen wurden zwischen Patienten mit zusätzlichem Melanom oder nichtmelanozytären Tumoren bzw. ohne weitere Malignome weder in der Literatur Besonderheiten angegeben [5,23,31,36], noch signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Patientengruppen bestimmt. Das superfiziell spreitende Melanom wurde als häufigster Typ im überwiegenden Schrifttum [21,23,31,32,36] und im eigenen Krankengut bei Patienten mit einzelem oder mehreren Melanomen und auch bei

Melanompatienten mit zusätzlichem nichtmelanotischen Tumor beobachtet. Dagegen fanden Landthaler et al. [25] sowohl unter Patienten mit nichtmelanotischen Zweitmalignomen, als auch unter den Erstmelanomen von Patienten mit multiplen Melanomen mehr noduläre als oberflächlich spreitende Melanome.

Im untersuchten Patientenkollektiv ergab sich für beide Geschlechter ein stark erhöhtes Risiko, nach einem bereits aufgetretenen Melanom an einem weiteren Melanom zu erkranken. Dieses Ergebnis befindet sich in guter Übereinstimmung mit entsprechenden Veröffentlichungen in der Literatur. Das Risiko zur Entwicklung von Zweitmalignomen allgemein, d.h. auch von nichtmelanozytären Malignomen, war bei den weiblichen Patienten signifikant und bei den Männern nicht signifikant gesteigert. Diesbezüglich existieren im Schrifttum unterschiedliche Meinungen. Fraser et al. [12], Schallreuter et al. [32], Riou et al. [31] und Fletcher et al. [13] fanden ein verstärktes Vorkommen von nichtmelanozytären Zweittumoren, wobei auch vor dem Melanom aufgetretene Tumoren einbezogen waren. Wassberg et al. [39] und Tucker et al. [37] führten sehr langfristige Beobachtungen über zusätzliche Malignome bei Melanompatienten durch und ermittelten ein gesteigertes Risiko für deren Entstehung mit geschlechts- und altersabhängigen Unterschieden. Während Tucker et al. [37] bei den Patientinnen gegenüber den Männern eine verstärkte Risikoerhöhung errechnete, fanden Wassberg et al. [39] das höchste Risiko bei männlichen Patienten unter 60 Jahren und die geringste Risikosteigerung bei Frauen über 60 Jahren. Gutman et al. [16] schlossen in ihrer Untersuchung Patienten mit gleichzeitig aufgetretenem Melanom und nichtmelanozytärem Tumor aus und beobachteten signifikant mehr Zweitmelanome bei den Frauen als erwartet. Auch unter den Männern trat eine erhöhte Anzahl zusätzlicher Tumoren auf, woraus sich jedoch – möglicherweise wegen der geringen Fallzahl männlicher Patienten – keine signifikante Risikosteigerung ergab. Bellet et al. [5], Osterlind et al. [30] und Landthaler et al. [25] fanden kein erhöhtes Risiko für nichtmelanozytäre Zweitmalignome. In einer Untersuchung von Wagner et al. [38] wurde sogar eine reduzierte Inzidenz primärer nichtkutaner Malignome bei Melanompatienten festgestellt.

### Schlussfolgerungen

Als wichtigste Schlussfolgerung muss die bereits bekannte Forderung nach einer möglichst lebenslangen Nachbetreuung in abgestimmter zeitlicher Staffelung unterstrichen werden. Hierbei sollten die gesamte Körperoberfläche und der Lymphknotenstatus beurteilt werden. Auffällige Nävi verdienen besondere Aufmerksamkeit und sollten bei Veränderungen exzidiert und befundet werden. Die Untersuchung der Haut beinhaltet nicht nur die Suche nach suspekten Nävi, Metastasen und Zweitmelanomen, sondern schließt auch die Möglichkeit weiterer kutaner Tumoren ein. Lymphknotenschwellungen außerhalb des Abstromgebietes des ursprünglichen Tumors sind Verdachtsmomente für zusätzliche Neoplasien. Bei der apparativen Nachuntersuchung von Melanompatienten muss nicht nur an metastatische Absiedelungen, sondern auch an primäre Zweittumoren gedacht werden. Die Einbeziehung Blutsverwandter in ein Betreuungsschema erscheint ebenfalls sinnvoll, insbesondere bei melanombelasteter Familienanamnese oder Hinweisen auf ein Syndrom

dysplastischer Nävi. Allgemeinverständliche Aufklärungskampagnen können einen wichtigen Beitrag zur Förderung des Gesundheitsbewusstseins und entsprechender Verhaltensweisen leisten.

## Literatur

- 1 Allen AC, Spitz S. Malignant melanoma, clinicopathological analysis of criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* 1953; 6: 1–45
- 2 Ariyan S, Poo WJ, Bologna J, Buzaid A, Ariyan T. Multiple primary melanomas : data and significance. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 1384–1389
- 3 Beardmore GL, Davis NC. Multiple primary cutaneous melanomas. *Arch Dermatol* 1975; 111: 603–609
- 4 Beral V, Evans S, Shaw H et al. Cutaneous factors related to the risk of malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1983; 109: 165–172
- 5 Bellet RE, Vaisman I, Mastrangelo MJ et al. Multiple primary malignancies in patients with cutaneous melanoma. *Cancer* 1979; 40: 1974–1981
- 6 Boland SL, Shaw HM, Milton GW. Multiple primary cancer in patients with malignant melanoma. *Med J Aust* 1976; 1: 517–519
- 7 Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatologie und Venerologie*. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1996: 832–839, 873–875, 895–902
- 8 Burden AD, Vestey JP, Sirel JM, Aitchison TC, Hunter JAA, MacKie RM. Multiple primary melanoma: risk factors and prognostic implications. *Br Med J* 1994; 309: 375
- 9 Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB et al. Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma: Western Canada melanoma study. *Br Med J* 1984; 288: 99–102
- 10 Ernst K, Grote G, Hundeiker M. Tumorassoziationen beim malignen Melanom. *Z Hautkr* 1997; 72: 753–759
- 11 Ernst K, Hundeiker M, Grote G. Multiple primäre Melanome. *Aktuel Dermatol* 1992; 18: 209–212
- 12 Fraser DG, Bull JG, Dumphy JE. Malignant melanoma and coexisting malignant neoplasms. *Am J Surg* 1971; 122: 169–174
- 13 Fletcher WS. The incidence of other primary tumours in patients with malignant melanoma. *Pigment Cell* 1973; 1: 255–260
- 14 Grange F, Chompret A, Guilloud-Bataille M, Guillaume JC, Margulis A, Prade M, Demenais F, Avril MF. Comparison between familial and non-familial melanoma in France. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1154–1159
- 15 Greene A, Mac Lennon R, Siskind V. Common acquired naevi and the risk of malignant melanoma. *Int J Cancer* 1985; 35: 297–300
- 16 Gutman M, Cnaan A, Inbar M, Shafir R, Chaitchik S, Rozin R, Klausner J. Are malignant melanoma patients at higher risk for a second cancer? *Cancer* 1991; 68: 660–665
- 17 Gupta BK, Piedmonte MR, Karakousis CP. Attributes and survival patterns of multiple primary cutaneous malignant melanoma. *Cancer* 1991; 67: 1984–1989
- 18 Holman CDJ, Armstrong BK. Pigmentary traits, ethnic origin, benign nevi and family history as risk factors for cutaneous malignant melanoma. *J Nat Cancer Inst* 1994; 72: 257–266
- 19 Holly EA, Kelly JW, Shpall SN et al. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 459–468
- 20 Illig L, Weidner F, Hundeiker M, Gartmann H, Biess B, Leyh F, Paul E. Congenital nevi > 10 cm as precursors to melanoma. 52 cases, a review and a new conception. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1274–1281
- 21 Kang S, Barnhill RL, Mihm MC Jr, Sober AJ. Multiple primary cutaneous melanomas. *Cancer* 1992; 70: 1911–1916
- 22 Kopf AW, Hellman LJ, Rogers GS, Gross DF, Rigel DS, Friedmann RJ, Levenstein M, Brown J, Golomb FM, Roses DF, Gumpert SL, Mintzis MM. Familial malignant melanoma. *JAMA* 1986; 256: 1915–1919
- 23 Koh HK, Sober AJ, Carey RA. Possible association between malignant melanoma and breast cancer (letter). *Arch Dermatol* 1987; 123: 712–713
- 24 Landthaler M, Braun-Falco O. Familiäres hereditäres malignes Melanom. *Med Klin* 1079; 10: 353–357
- 25 Landthaler M, Braun-Falco O, Bernreiter F, Hölzel D. Multiple primäre maligne Tumoren bei Patienten mit malignem Melanom der Haut. *Hautarzt* 1992; 43: 11–15
- 26 MacKie RM. Wich moles matter? The association between melanocytic naevi and malignant melanomata. *Br J Dermatol* 1981; 105: 607–609
- 27 McLeod R, Davis NC, Herron JJ, Little JH, Quinn RL. A retrospektive survey of 498 patient with malignant melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 126: 99
- 28 Moseley HS, Giuliano AE, Storm FK, Clark WH, Robinson DS, Morton DL. Multiple primary melanoma. *Cancer* 1979; 43: 939–944
- 29 National Institutes of Health Consensus Development Conference statement. Oct. 24–26 1983 (1984): Precursors to malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 683–688
- 30 Osterlind A, Olsen JH, Lyng E, Ewertz M. Second cancer following cutaneous melanoma and cancers of the brain, thyroid, connective tissue, bone and eye in Denmark, 1943–1980. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; 68: 361–388
- 31 Riou JP, Ariyan S, Brandow KR, Fielding LP. The association between melanoma, lymphoma and other primary neoplasms. *Arch Surg* 1995; 130: 1056–1061
- 32 Schallreuter KU, Levening Ch, Berger J. Cutaneus malignant melanoma with other coexisting neoplasms: a true association? *Dermatology* 1993; 186: 12–17
- 33 Schicke B, Baldauf K, Horst-Meyer H. Erkrankungs- und Zweiterkrankungstafeln für das Mamma-Karzinom. *Radiobiologie, Radiotherapie* 1981; 22: 755–758
- 34 Sigg Ch, Pelloni F, Schnyder UW. Gehäufte Mehrfachmelanome bei sporadischen und familiärem dysplastischen Nävuszellnävus-Syndrom. *Hautarzt* 1989; 40: 548–552
- 35 Sigg Ch, Schnyder UW. Welche malignen Melanome sind genetisch determiniert? *Hautarzt* 1988; 39: 409–412
- 36 Slingluff CL Jr, Vollmer RT, Seigler HF. Multiple primary melanoma: incidence and risk factors in 283 patients. *Surgery* 1993; 113: 330–339
- 37 Tucker MA, Boice JD, Hoffman DA. Second cancer following cutaneous melanoma and cancers of the brain, thyroid, connective tissue, bone and eye in Connecticut 1935–1982. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; 68: 161–189
- 38 Wagner RF Jr, Pellegrini JR, Delzell E. Decreased risk of subsequent primary noncutaneous malignancies among patients with primary cutaneous malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1985; 11: 1097–1102
- 39 Wassberg C, Thorn M, Yven J, Ringborg U, Hakulinen T. Second primary cancers in patients with cutaneous malignant melanoma: a population-based study in Sweden. *Br J Cancer* 1969; 73: 255–259
- 40 Wildner GP, Oehmisch W, Hiller E, Umbreit T. Die Mastopathia chronica cystica und die Krankheitserwartung der Frau für den Brustkrebs. *Z Krebsforschung* 1962; 65: 11