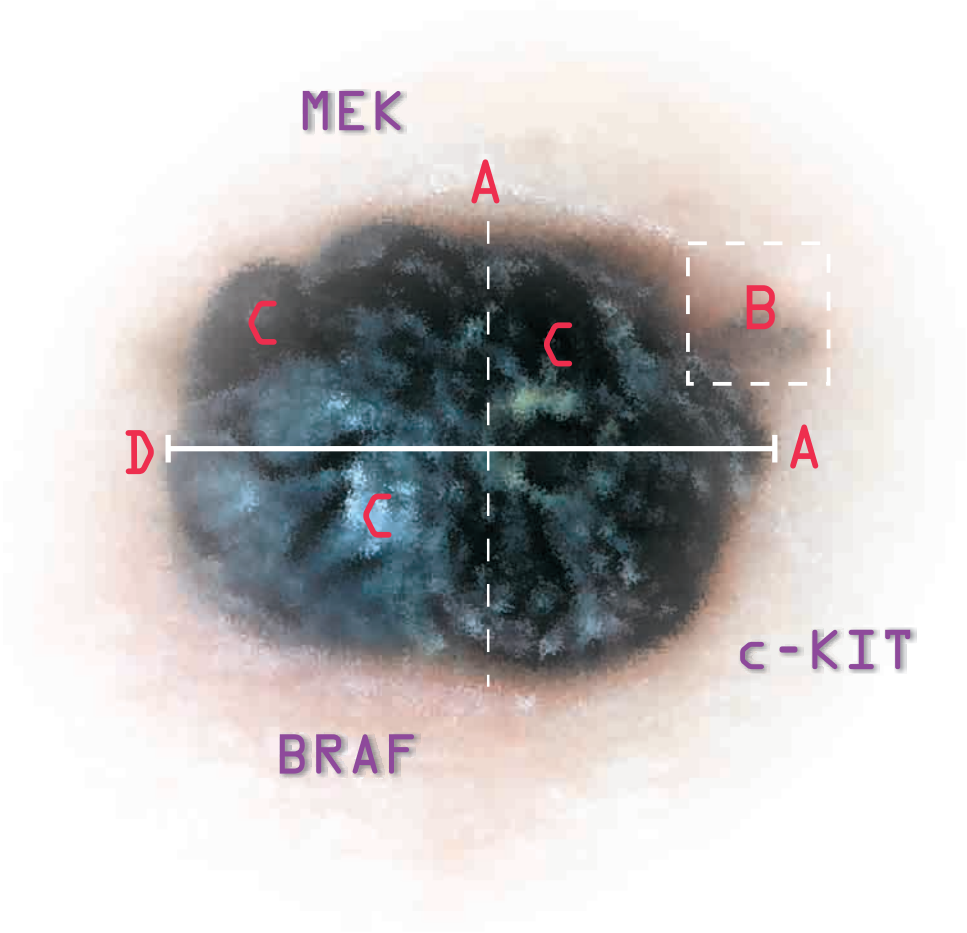
Das maligne Melanom der Haut

3. Auflage

Prof. Dr. Günther Sebastian
Dr. Annette Stein



UNI-MED

Das maligne Melanom der Haut

UNI-MED

UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Sebastian, Günther:
Das maligne Melanom der Haut/Günther Sebastian und Annette Stein.-
3. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2014 (UNI-MED SCIENCE)
ISBN 978-3-8374-6285-2

© 2000, 2014 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Germany

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, daß die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen “state of the art” dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort zur 3. Auflage

Nach der Erstpublikation "Das maligne Melanom der Haut" in der Reihe UNI-MED SCIENCE im Jahr 2000 erschien im Jahr 2006 die 2. Auflage. Heute nach acht Jahren dürfen wir Ihnen unsere 3. vollständig überarbeitete Auflage vorstellen.

Zwischenzeitlich ist rund um die Melanomerkrankung im deutschsprachigen Raum "viel passiert" und weltweit "hat sich einiges getan".

Genannt werden dürfen unter anderem und ohne chronologische Abfolge:

- Die Umsetzung einer Initiative der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zur Zertifizierung von Hauttumorzentren im Jahr 2007. Gegenwärtig sind mehr als 20 Zentren zertifiziert, die interdisziplinäre Hauttumorkonferenzen, eine umfangreiche Tumordokumentation, die Kooperation mit den Einweisern, dem Sozialdienst und Psychologen gewährleisten.
- Weltweit wurde erstmals im Jahr 2008 ein bundesweites, gesetzlich verankertes Hautkrebs-Screening ab dem 35. Lebensjahr für Pflichtversicherte initiiert.
- Mit dem Ziel einer frühzeitigen klinischen Diagnose konnte das seit 20 Jahren eingesetzte Dermatoskop durch Verlaufsuntersuchungen mit der sequentiellen digitalen Dermatoskopie und standardisierten fotografischen (Ganzkörper)-Übersichtsaufnahmen ergänzt werden.
- Seit dem Jahr 2009 liegt eine revidierte Tumorklassifikation der AJCC für das maligne Melanom vor. Im Unterschied zu ihrer Vorgängerversion wird in der aktuellen neben der Tumordicke und -ulzeration auch die Mitoserate bei Primärmelanomen von bis zu 1 mm Tumordicke berücksichtigt.
- Die Erstellung und Verabschiedung einer S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms" gelang im Jahr 2013.
- Neuartige Sequenzierungstechniken konnten in jüngerer Vergangenheit die Bedeutung der BRAF-, NRAS- und der MAP-Kinase-Signalwege für das Melanom bestätigen und weitere Zielmoleküle identifizieren, Voraussetzung für Mutationstestungen vor der Einleitung einer zielgerichteten Therapie (targeted therapy) beim fernmetastasierten Melanom.
- Ein Durchbruch gelang in den letzten Jahren mit verlängerten Überlebenszeiten beim fernmetastasierten ("austherapierten") Melanom unter der Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren und neuen Immuntherapeutika, die das bisherige Behandlungskonzept revolutionieren. Mit ihnen rückt auch das Thema der Nebenwirkungen und der Bedeutung von Lebensqualität wieder in den Fokus des Interesses.

Bewährtes haben wir aus der 2. Auflage übernommen und kritisch hinterfragt. Ergänzt wurde der notwendige und fakultative diagnostische Aufwand beim primären und metastasierten Melanom. Neuere Therapieverfahren, wie z.B. die Elektrochemotherapie für kutane und subkutane Metastasen, wurden in die 3. Auflage eingefügt.

Unser Dank gilt den Herausgebern der Reihe UNI-MED SCIENCE, die uns von der Notwendigkeit einer Neuauflage überzeugen konnten.

Wir sind uns sicher, dass die aktualisierte Monographie ein praktischer Leitfaden zur Erkennung und Behandlung des malignen Melanoms der Haut bleibt.

Dresden, im Juni 2014

Prof. Dr. med. Günther Sebastian
Dr. med. Annette Stein

Autoren

Prof. Dr. med. Günther Sebastian
Zachengrundring 47
01328 Dresden

Dr. med. Annette Stein
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der
Technischen Universität Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 10

2. Epidemiologie und Risikofaktoren 12

2.1. Epidemiologie . . . 12
2.1.1. Inzidenz . . . 12
2.1.2. Mortalität . . . 13
2.2. Risikofaktoren . . . 13
2.2.1. Sonnenexposition . . . 13
2.2.2. Genetische Faktoren . . . 14
2.2.3. Weitere Faktoren . . . 15

3. Stadieneinteilung und Prognose 18

4. Primäre und sekundäre Prävention 24

4.1. Primäre Prävention . . . 24
4.2. Sekundäre Prävention . . . 25

5. Klinische Diagnose, Differenzialdiagnose und Histologie 29

5.1. Klinische Diagnose . . . 30
5.1.1. Klinische Zeichen . . . 30
5.2. Klinische und histologische Wuchsformen . . . 31
5.2.1. Melanomhaupttypen . . . 32
5.2.1.1. Superfiziell spreitendes Melanom (SSM) . . . 33
5.2.1.2. Noduläres Melanom (NM) . . . 35
5.2.1.3. Lentigo-maligna-Melanom (LMM) . . . 36
5.2.1.4. Akrolentiginöses Melanom (ALM) . . . 37
5.3. Differenzialdiagnose . . . 38

6. Diagnostische Methoden 47

6.1. Diagnostik des Primärtumors . . . 47
6.1.1. Auflichtmikroskopie . . . 47
6.1.1.1. Geräte . . . 47
6.1.1.2. Auflichtmikroskopische Kriterien . . . 47
6.1.2. Hochauflösender Ultraschall . . . 52
6.2. Diagnostik der Melanomausbreitung . . . 53
6.2.1. Bildgebende Verfahren . . . 54
6.2.1.1. Ultraschalldiagnostik im lokoregionären Lymphabflussgebiet . . . 54
6.2.1.2. Oberbauchsonographie . . . 56
6.2.1.3. Röntgen (Thorax) . . . 57
6.2.1.4. Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) . . . 57
6.2.1.5. Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und PET/CT . . . 57
6.2.2. Blutuntersuchungen . . . 58
6.2.2.1. Laborchemische Untersuchungen . . . 58
6.2.2.2. Tumormarker . . . 58
6.2.3. *Sentinel lymph node*-Diagnostik . . . 60

7. Therapie 68
7.1. Therapie des primären Melanoms . . . 68
7.1.1. Chirurgische Therapie . . . 68
7.1.1.1. Chirurgische Therapie möglicher Melanomvorläufer . . . 69
7.1.1.2. Chirurgische Therapie melanomverdächtiger Läsionen . . . 70
7.1.1.3. Chirurgische Therapie des klinisch eindeutigen bzw. gesicherten primären Melanoms . . . 70
7.1.1.4. Chirurgische Therapie spezieller Melanomtypen, in ausgewählten Melanomlokalisationen sowie in der Schwangerschaft . . . 71
7.1.1.5. Adjuvante operative Maßnahmen . . . 75
7.1.2. Dermato-Röntgentherapie und Kryotherapie . . . 78
7.1.2.1. Dermato-Röntgentherapie . . . 78
7.1.2.2. Kryotherapie . . . 78
7.1.3. Adjuvante medikamentöse systemische Therapie . . . 79
7.1.3.1. Adjuvante Dacarbazin (DTIC) - Therapie . . . 81
7.1.3.2. Adjuvante Immuntherapie . . . 81
7.2. Ausbreitungsdiagnostik und Therapie des metastasierten Melanoms . . . 86
7.2.1. Ausbreitungsdiagnostik . . . 86
7.2.2. Klassische Therapie des metastasierten Melanoms . . . 87
7.2.2.1. Chirurgische Therapie . . . 89
7.2.2.1.1. Chirurgische Therapie lokoregionärer Metastasen . . . 89
7.2.2.1.2. Chirurgische Therapie beim fernmetastasierten Melanom (Stadium IV) . . . 91
7.2.2.2. Strahlentherapie . . . 95
7.2.2.3. Andere lokale Therapieverfahren . . . 97
7.2.2.4. Klassische medikamentöse Therapie . . . 102
7.2.2.5. Moderne systemische Immun- und zielgerichtete Therapie des metastasierten Melanoms . . . 107
7.2.2.5.1. Immuntherapeutische Ansätze . . . 107
7.2.2.5.2. Molekulartherapeutische Ansätze . . . 111

8. Nachsorge von Melanompatienten 118
8.1. Allgemeine Empfehlungen . . . 118
8.2. Ultraschalldiagnostik im lokalen und lokoregionären Lymphabflussgebiet . . . 120
8.3. Praktisches Vorgehen während der Nachsorgeuntersuchung . . . 121

9. Abkürzungsverzeichnis 123

Index 125

1. Einleitung

In Deutschland erkranken nach Hochrechnungen jährlich mehr als 10.000 Menschen am malignen Melanom, die Krebssterblichkeit lag im Jahr 2012 altersstandardisiert je 100.000 Einwohnern bei den Männern bei 2,7, bei den Frauen bei 1,6 [GEKID-Atlas]. Damit gehört es zu den *bösartigsten Erkrankungen*. Die *Ursachen* für die rasante Inzidenzzunahme in den letzten 20 Jahren sind nur teilweise bekannt. Mitverantwortlich dürften eine endogene Disposition und exogene Risikofaktoren sein. Ihre Erkennung ist Grundlage für die Erarbeitung *primärer* und *sekundärer Präventionsprogramme*, die in Deutschland mit der Einführung des gesetzlichen Hautkrebs-Früherkennungsprogramms im Jahr 2008 schrittweise verwirklicht werden.

Dabei ist das maligne Melanom keine neue Tumorentität. Auf der kolorierten Kupfertafel 15 des Atlas "Traité des maladies de la peau" von P. Rayer (Paris, 1835) finden sich zwei fernmetastasierte maligne Melanome (☞ Abb. 1.1).

Abb. 1.1: Fernmetastasierte Melanome. Kolorierter Kupferstich. P. Rayer, 1835.

Während die 10-Jahres-Überlebensraten 1960 bei 60 % lagen, sind sie ab den 1990er Jahren auf 75-80 % gestiegen. Damit hat das maligne Melanom seinen Ruf als sicher zum Tod führender Tumor der Haut verloren. Verantwortlich dafür dürfte vor allem die Verbesserung der klinischen Diagnostik sein, die zu einer höheren Früherkennungsrate geführt hat. Mit der Einführung prognoserelevanter Daten wie der Tumordickenbestimmung von BRESLOW und der Mitoserate bei dünnen Melanomen bis zu 1 mm Tumordicke wurden die Grundlagen für eine weltweit gültige Stadieneinteilung weiter präzisiert. Ein anderer wichtiger Faktor für das Verständnis des Melanoms ist die histopathologische Charakterisierung der vier verschiedenen Tumorhaupttypen und weiterer Subtypen. Unklar ist allerdings weiterhin, weshalb in bestimmten Lokalisationen und beim weiblichen Geschlecht die Prognose günstiger ist.

International durchgesetzt hat sich die *prognoseorientierte Vorgehensweise mit abgestufter Radikalität* zur chirurgischen Entfernung des Primärtumors.

Abhängig von der Tumordicke ist ein seitlicher Sicherheitsabstand von 1 cm bis 2 cm (maximal 3 cm) unter Belassung der Muskelfaszie völlig ausreichend.

Die Möglichkeit, die jedem Punkt der Körperoberfläche zugeordneten spezifischen Lymphabstrommuster mit der/den dazugehörigen regionären Lymphknotenstation(en) mit radioaktiv markierten Kolloiden darzustellen und mit Hilfe eines handlichen Gerätes intraoperativ (neben der Patentblaumethode) die erste "Filterstation" ("Schildwächter"-Lymphknoten) zu orten und gezielt für die histopathologische Bearbeitung zu entfernen (sog. SLND), hat die Diagnostik der Melanomausbreitung verbessert, die "ungerichtete" elektive (prophylaktische) Lymphknotendissektion (ELND) überflüssig gemacht. Klarheit wurde in den letzten Jahren auch hinsichtlich der isolierten Extremitätenperfusion (ILP) geschaffen. Sie ist für das (zeitlich limitierte) Beherrschen einer ausgedehnten In-transit-Metastasierung im Extremitätenbereich hilfreich, bringt aber keinen Vorteil als adjuvante Therapie von Extremitätenmelanomen.

Verschiedene klinische und histologische Befunde und der für andere maligne Tumoren teilweise untypische Erkrankungsverlauf mit Spätmetastasierung sowie spontanen Tumorregressionen charakterisieren das Melanom als *immunogenen Tumor*. Verständlich werden deshalb systemische medikamentöse immuntherapeutische Maßnahmen im adjuvanten Ansatz und beim fernmetastasierten Melanom. Eine adjuvante IFN-α-Therapie sollte Patienten im Tumorstadium IIB/C und IIIA-C in

verschiedenen Dosierungen angeboten werden. Beim metastasierten Melanom sind die Behandlungsergebnisse trotz der Kombination verschiedener Chemotherapeutika eher enttäuschend. Ein Duchbruch gelang in den letzten Jahren hinsichtlich verbesserter Überlebensraten beim fernmetastasierten Melanom mit den Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF-, MEK- und c-KIT-Inhibitoren) und dem humanen IgG1 monoklonalen Antikörper, der das zytotoxische T-Lymphozytenssoziierte Antigen (CTLA-4) auf der T-Zelle blockiert, sowie den PD1- und PD1-Ligand-Antikörpern. Diese "melanompersonalisierte Behandlung" wird in Kap. 7.2.2.5. unter "Moderne systemische Immun- und zielgerichtete Therapie des metastasierten Melanoms" vorgestellt. Unabhängig davon bleibt die operative Therapie, die unter dem Begriff der *zytoreduktiven Chirurgie* zusammengefasst wird, die Therapie der Wahl beim metastasierten Melanom. Moderne Operations- und Anästhesieverfahren gestatten es, bei ausgewählten Tumorcharakteristika ausgedehnte Eingriffe vorzunehmen, die vor wenigen Jahren noch nicht möglich waren. Die Neuronavigation hilft, ohne eine gravierende Schädigung wichtiger Hirnbereiche, neurochirurgische Eingriffe bei solitären und wenigen Hirnmetastasen vorzubereiten und durchzuführen. Mit der Möglichkeit der sog. *"Radiochirurgie"* können heute bis zu drei Hirnmetastasen unter Schonung der Umgebung *radiologisch* gezielt zerstört werden.

Neben der sinnvollen primären und sekundären Prävention des Melanoms ist die *Nachsorge* des Melanomerkrankten entscheidend für die Früherkennung von Zweitmelanomen bei entsprechenden Risikopatienten, für die Früherkennung eines therapierbaren Rezidivs und die psychosoziale Begleitung der Betroffenen. Der im Rahmen der Nachsorge empfohlene Einsatz diagnostischer Maßnahmen sollte ausgewogen erfolgen. Trotz aller Fortschritte in der Diagnostik zur Melanomfrüherkennung und zur Melanomausbreitung sowie der Therapie bleibt der Patient mit einem fernmetastasierten Melanom die Herausforderung an uns behandelnde Ärzte. Diesen Patienten Hoffnung zu geben, ohne sie mit falschen Versprechungen zu enttäuschen, ist unsere Verpflichtung.

2. Epidemiologie und Risikofaktoren

Hintergründe

Eine unerlässliche Voraussetzung für die Suche nach den Ursachen und für eine wirksame Melanombekämpfung sind genaue Kenntnisse über die räumliche und zeitliche Verteilung der Erkrankung. Ob Früherkennungs- und primäre Präventionsmaßnahmen (Melanomverhütung) sowie therapeutische Fortschritte das Überleben von Melanompatienten verlängern, kann nur mit Hilfe verbindlicher Erkrankungszahlen festgestellt werden. Entscheidend für verbindliche Aussagen sind

- eine flächendeckende Erfassung der Melanomfälle
- ein hoher Vollständigkeitsgrad der Registrierung (>90 %!) und
- möglichst wenige Fälle, deren Diagnose sich lediglich auf die Angaben im Totenschein stützt [sog. Death Certificate Only (DCO)-Fälle]

Diese Ansprüche sind nur in einer gesetzlich verankerten Meldepflicht der Ärzte und in guter Kooperation mit einem entsprechenden Register zu verwirklichen. Meldepflicht beinhaltet die Unterrichtung des Patienten nach fachlichem Ermessen. Der Patient hat jedoch kein Recht, der Meldung zu widersprechen. Zur Zeit besteht eine Meldepflicht in dieser Form seit dem 1. Januar 1995 im Freistaat Sachsen. Zwischenzeitlich wurden in 14 Bundesländern Register eingerichtet. Mit der Verabschiedung des Krebsfrüherkennungs- und Registergesetzes im April 2013, das eine generelle Meldepflicht vorschreibt, werden in der weiteren Zukunft stringentere Aussagen möglich sein. Vorbild für die gewählte Form der Meldepflicht war einerseits das Register des Saarlandes, andererseits die vom 1. Oktober 1952 bis zur Vereinigung vorgeschriebene gesetzlich verankerte Meldepflicht an das Nationale Krebsregister in der ehemaligen DDR. Registriert wurden ungefähr 95 % der aufgetretenen Krebsfälle und ihr Krankheitsverlauf. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Voraussetzungen müssen alle aktuell veröffentlichten epidemiologischen Aussagen relativiert werden. Die Berechnungen der Neuerkrankungsziffern an Hand der Daten von Klinikregistern ist aus epidemiologischer Sicht nicht oder nur sehr begrenzt möglich.

2.1. Epidemiologie

2.1.1. Inzidenz

In der weißen Bevölkerung hat das Melanom in den letzten Jahrzehnten extrem rasch zugenommen. Der Atlas der Krebsinzidenz weist in der ehemaligen DDR für 1961 - 1989 einen Inzidenzanstieg bei Männern und Frauen von 150 % nach. Für die Bundesrepublik ist im Jahr 2011 bei entsprechender Hochrechnung eine Inzidenz von 18,2 (bei den Männern) und 17,6 (bei den Frauen) Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr realistisch. Die altersstandardisierte Inzidenz mit der Europabevölkerung als Altersstandard (ESR) betrug in Sachsen 2002 bei den Frauen 11,9 und bei den Männern 11,4. Im Jahr 2011 war ein Anstieg bei den Frauen auf 12,2 und bei den Männern auf 13,7 zu beobachten. Unter den häufigsten Krebsneuerkrankungen in Sachsen im Jahr 2011 steht das maligne Melanom der Haut beim weiblichen Geschlecht mit 3,3 % an der 9. Stelle. International wird die langfristige Zunahme des Melanoms vorwiegend als Generationsphänomen angesehen. Jeweils die nachfolgende Geburtsgeneration ("Kohorte") hatte ein höheres Melanomrisiko. Die Inzidenz nimmt in der weißen Bevölkerung weiterhin fast überall zu mit der Tendenz eines weniger raschen Anstiegs mit Beginn der 1990er Jahre. Der Anstieg der Inzidenz beruht über alle Altersgruppen besonders auf der deutlichen Zunahme in der Erfassung allgemein und früher (UICC-Stadium 0) sowie dünner oberflächlich spreitender Melanome (UICC-Stadium IA), während Melanome im UICC-Stadium II in der Häufigkeit langsam abnehmen [Klug et al.]. Konstant über die Jahre bleibt ihre Häufigkeit bisher auch nach Einführung des gesetzlichen Hautkrebs-Screenings 2008 in den UICC-Stadien III und IV (☞ Abb. 2.1) [Klug et al.]. In den europäischen Staaten finden sich die auffälligsten Anstiege der Inzidenzraten in Skandinavien (Norwegen, Schweden, Dänemark), wobei ein deutliches Nord-Südgefälle besteht. Verantwortlich dafür könnten der stärerke Pigmentierungsgrad (mediterraner Hauttyp) und andere Freizeitgewohnheiten sein.

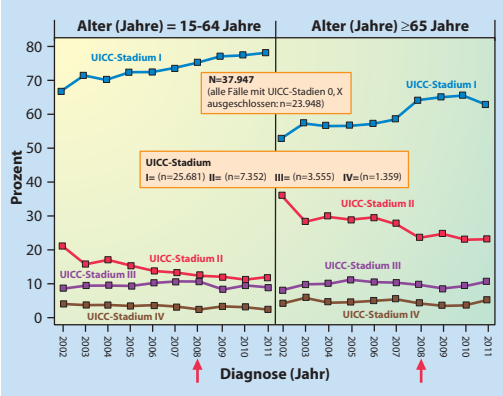


Abb. 2.1: Verteilung der UICC-Stadien 2002-2011.

Höchste Inzidenzwerte für die weiße Bevölkerung erreichen Neuseeland und Australien. Für die Region Auckland berichten Jones et al. anhand der im New Zealand Cancer Registry vorliegenden und der Auckland Melanoma Unit Datenlage eine altersstandardisierte Inzidenz von 56,2 ohne Unterschiede in der Geschlechtsverteilung. Der altersabhängige Anstieg war mit steigendem Alter deutlich. Diese weltweit höchste Inzidenz ist mit 64 % betont dünnen Melanomen mit weniger als 0,76 mm Dicke geschuldet. Nur 7 % waren dicker als 3 mm. Am häufigsten waren Melanome am Rumpf, gefolgt von den Beinen, den Armen und der Kopf-Halsregion. Der höchste Anstieg für die dünnen Melanome wurde nach dem 60. Lebensjahr beobachtet. Diese Zahlen belegen einen in Zukunft möglichen Inzidenzanstieg allgemein in der weißen Bevölkerung.

2.1.2. Mortalität

Neben dem Anstieg der Häufigkeit ist als besseres Maß für die Lebensgefährdung durch das Melanom die Mortalität verfügbar. Bis in die Mitte der 1980er Jahre ist in den alten Bundesländern ein Anstieg der altersstandardisierten Mortalitätsrate nachweisbar, bei den Männern von 1,7 zu Beginn der 1970er Jahre auf 2,6 Fälle pro 100.000 Einwohner zu Beginn der 1990er Jahre. Bei Frauen fällt der Anstieg geringer aus (von 1,4 auf 1,7) [Garbe]. Im Gegensatz zur Inzidenz ist der Level der altersstandardisierten Rate (Europastandard) der Mortalität in Deutschland zwischen 2002 und 2011 relativ konstant geblieben. 2002 lag die Rate (je 100.000 Einwohnern beim männlichen Geschlecht bei 2,4, im Jahr 2012 bei 2,7. Praktisch unverändert blieb sie mit 1,6 sowohl 2002 als auch 2012 beim weiblichen Geschlecht [GEKID-Atlas].

Entscheidend dafür dürfte bei den Steigerungen der Inzidenzraten die verbesserte Frühdiagnose prognostisch günstigerer Tumoren sein. Obwohl erste Ergebnisse des Schleswig-Holsteinischen SLREEN Programms aus dem Jahr 2003 auf eine Senkung der Mortalitätsrate deuten, müssen die Ergebnisse des 2008 begonnenen deutschlandweiten gesetzlichen Hautkrebs-Screenings abgewartet werden [Breitbart et al. 2012].

2.2. Risikofaktoren

2.2.1. Sonnenexposition

Die Bedeutung epidemiologischer Daten wird für das Melanom am Beispiel der hohen Inzidenz in der Region Auckland (Neuseeland) ersichtlich. Die durchschnittliche Sonneneinstrahlung über das Jahr beträgt 2.100 Stunden [New Zealand Meteorological Service]. Zweifelsohne bleibt die intensive Sonneneinstrahlung bei entsprechender Freizeitgestaltung nicht ohne Einfluss auf die zugewanderte weiße Bevölkerung. Ein wichtiger ätiologischer Faktor bei der Melanominduktion der weißen Bevölkerung dürfte die sommerliche UV-Strahlung sein. Das erhöhte Melanomrisiko bei bekannten Störungen der DNA-Reparaturmechanismen beim Xeroderma pigmentosum unterstreicht die Bedeutung von UV-bedingten DNA-Schäden in den Zellen der Haut. Folgen der UVB-Strahlung (280 - 315 nm) sind direkte DNA-Schäden (DNA-Photoprodukte) und indirekte DNA-Schäden, die auf oxidativen Wirkungen (reaktive O_2-Spezies) beruhen.

UVA-Strahlung (315 - 400 nm) führt zu indirekten Schäden. Nicht geklärt ist der Effekt auf die DNA durch die Lichtabsorption im intrazellulären Melanin. Die Resistenz gegenüber einer letalen UV-Bestrahlung scheint bei Melanozyten gegenüber Keratinozyten größer zu sein. Unbeeinflusst davon bleibt aber der mutagene Effekt besonders durch das UVA-Spektrum. Während Keratinozyten bei gleicher Strahlenintensität bereits apoptotisch werden, überleben Melanozyten mit entsprechenden Genschäden, die nicht mehr reparabel sind. Erklärt werden könnte damit die aus klinischen Beobachtungen aufgestellte Hypothese, dass Melanome durch intermittierende, hohe UV-Belastungen getriggert werden, während für das spinozellu-

läre Karzinom die Kumulation chronischer UV-Einstrahlung entscheidend sei [Rünger].

In den letzten Jahren werden Zweifel einer direkten Melanomentstehung aus UV-bedingten gengeschädigten Melanozyten geäußert. Vielmehr sollen Sonnenbrände in der Kindheit das Risiko der Entstehung melanozytärer Nävi steigern und damit über den indirekten Weg der Triggerung vieler melanozytärer Nävi und dysplastischer melanozytärer Nävi den Weg zum Melanom bahnen.

Die Initiierung von mutagenen Schäden an der Haut durch die zumeist im März auftretenden, zeitlich auf fünf bis acht Tage begrenzten, Ozonwertausdünnungen in Deutschland bei unter einem relativ spitzen Winkel auf die Erdoberfläche einfallenden Sonnenstrahlen ist praktisch ausgeschlossen [Eckel].

Für den Zusammenhang von Sonnenexposition und erhöhter Melanomentstehung für die weiße Bevölkerung wurden folgende Beziehungen herausgestellt [Garbe]:

- heller *Pigmentierungstyp* (Hauttypen I und II)
- *Sonneneinstrahlung* im großen Winkel (Äquatornähe)
- dauerhafter *Aufenthalt* in Regionen hoher und langer Strahlenintensität
- vermehrt der Sonne ausgesetzte lichtempfindliche *Hautregionen* (Oberarme, Körperstamm, Beine)
- verändertes *Freizeitverhalten* mit Exposition von hohen, intermittierenden Strahlenmengen auf lichtempfindlicher Haut
- *Einwanderung* oder Leben seit Geburt (!) in Gegenden hoher UV-Belastung
- *Induktion* von Melanomvorläuferläsionen (erworbene melanozytäre Läsionen, aktinische Lentigines)
- höchste *Inzidenzraten* kindlicher Melanome in Australien [Whiteman et al., 1995]

2.2.2. Genetische Faktoren

Familiäre Melanome werden in 8 bis 14 % aller Melanompatienten beobachtet. Sie treten häufig im Rahmen des autosomal dominant vererbten atypischen Nävussyndroms (FAMMM, Familial Atypical Multiple Mole Melanoma syndrome/B-K mole Syndrom) auf. Mit der steigenden Zahl dysplastischer melanozytärer Nävi und Melanome in der Verwandtschaft steigt das Risiko der Melanomerkrankung (☞ Abb. 2.2). Beim Vergleich klinischer Charakteristika familiärer Melanome mit den üblichen (sporadischen) Melanomen bestehen einige auffällige Unterschiede (☞ Tab. 2.1) [Greene].

Abb. 2.2: SSM linke Schulter (→) mit multiplen, z. T. dysplastischen Nävi bei FAMMM.

Seit längerem wird ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten maligner Melanome und einer Mutation am chromosomalen Lokus 9p21 postuliert. Das hier lokalisierte Gen INK4a (CDKN2A, p16) kodiert für ein 16kDa großes Protein, das in der G1-Phase des Zellzyklus proliferationsfördernde, zyklusabhängige Kinasen (CDK4/6) inhibiert und aufgrund seines antiproliferativen Potenzials zu den Tumorsuppressorgenen zählt. 50 % der Patienten aus so genannten Melanomfamilien zeigen diese Keimbahnmutation bei 9p21 aber auch 25 - 40 % der Tumoren von sporadischen Melanomfällen [Roesch et al.]. Die bisher vorliegenden Befunde sind für größere genetische Screenings vorerst nicht geeignet und müssen in wissenschaftlich definierte Protokolle eingebunden werden [Kefford].