

**Das maligne Melanom an der Universitäts-Hautklinik
Tübingen:**

**Klinische Epidemiologie und operative Therapie
1980 bis 2010**

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

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

**vorgelegt von
Lehmann, Debora Annette, geb. Rostock**

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Garbe

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Möhle

Danksagung

In erster Linie möchte ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. C. Garbe für die Bereitstellung des Themas ganz herzlich danken. Die Betreuung und Unterstützung während der ganzen Zeit der Abfassung der Arbeit war optimal. Zwar stellte mich mancher Ergänzungsvorschlag vor eine Herausforderung, doch letztendlich trug dies zur Qualität der vorliegenden Arbeit bei. Besonders danke ich Herrn Professor Dr. med. C. Garbe für seine stets freundliche, ermunternde Art, die mich immer wieder motivierte, mich mit frischem Elan dem Thema zu widmen.

Des weiteren gilt mein Dank dem Team der Biometrischen Abteilung, hier besonders Frau Aline Naumann und Frau Doris Guenon, die mir bei Fragestellungen mit dem Statistikprogramm SPSS stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Mein besonderer Dank gilt auch meinem Freund Friedrich Riemer, der mir während des gesamten Studiums auf vielen Ebenen beistand, mir bei der grafischen Gestaltung der vorliegenden Arbeit beratend zur Seite stand und es geduldig ertrug, wenn ich wenig Zeit für ihn hatte.

Zuletzt möchte ich meiner Familie großen Dank aussprechen, hier insbesondere meinen Kindern, die mir die Möglichkeit einräumten, zu studieren und bereit waren, auf manches zu verzichten.

Auch meiner Mutter danke ich für ihre Liebe und Fürsorge. Sie ist bis ins hohe Alter stets um das Wohl ihrer Kinder und Enkelkinder bemüht und hat mich und meine Familie stets ganz-herzig unterstützt.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	3
Abkürzungen	7
1 Einleitung	8
1.1 Inzidenz und Mortalität des Melanoms	8
1.2 Risikofaktoren	9
1.3 Ätiologie und Pathogenese des Melanoms	10
1.4 Histologie und Klinik des Melanoms	12
1.5 Tumorklassifikation und Prognosefaktoren	14
1.5.1 Tumordicke nach Breslow	14
1.5.2 Invasionslevel nach Clark.....	14
1.5.3 Ulzeration und Mitoserate.....	15
1.5.4 Tumorausbreitung.....	15
1.6 Stadieneinteilung und Prognose	17
1.7 Therapie des Melanoms	20
1.7.1 Operation.....	20
1.7.2 Lymphadenektomie	21
1.7.3 Adjuvante Therapie.....	22
1.7.4 Radiotherapie	22
1.7.5 Chemotherapie	22
1.7.6 Target Therapie.....	23
1.8 Ziel der Arbeit.....	23
2 Material und Methoden	24
2.1 Erhobene Daten.....	24
2.2 Datensammlung und Statistische Auswertung	25
3 Ergebnisse	27
3.1 Entwicklung der Patientenzahlen.....	27
3.2 Alter und Geschlecht	28

3.3	Medianes Erkrankungsalter von 1980 bis 2010.....	30
3.4	Entwicklung histologischer Tumortypen am UKT seit 1980.....	32
3.5	Das superfiziell spreitende Melanom seit 1980	35
3.6	Das NM von 1980 bis 2010	36
3.7	Das Lenitgo maligna Melanom von 1980 bis 2010.....	36
3.8	Das Akrolentiginöse Melanom von 1980 bis 2010.....	36
3.9	Lokalisation.....	37
3.10	Tumorinvasion	40
3.10.1	Tumordicke nach Breslow	40
3.10.2	Mittelwert der Tumordicke.....	42
3.10.3	Invasionslevel nach Clark.....	45
3.11	Tumorausbreitung.....	45
3.12	Tumorstadium	48
3.13	Ulzeration.....	50
3.14	Therapie des Melanoms	51
3.15	Sicherheitsabstand	52
3.16	Wächterlymphknoten	53
3.17	Alter bei Metastasierung	55
3.18	Einfluss auf die Überlebenszeit	55
4	Diskussion	58
4.1	Häufigkeit und Geschlechterverteilung	58
4.2	Erkrankungsalter.....	58
4.3	Klinisch-histologischer Melanomtyp.....	59
4.4	Anatomische Lokalisation	60
4.5	Tumordicke und Invasionslevel	61
4.6	Tumorstreuung.....	61
4.7	Erstmetastasierung.....	62
4.8	Ulzeration.....	62
4.9	Therapie des Melanoms	63

4.10 Sicherheitsabstand	63
4.11 Prävention der Erkrankung	64
5 Zusammenfassung	65
6 Literaturverzeichnis	67
7 Tabellenverzeichnis	78
8 Abbildungsverzeichnis	79
9 Erklärung zum Eigenanteil	81

Abkürzungen

AJCC	American Joint on Cancer
ALM	Akrolentiginöses Melanom
B-RAF	B-Rapid accelerated fibrosacoma
CDKN	Cyclin-depended kinase
cm	Zentimeter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
LDH	Lactatdehydrogenase
Lk	Lymphknoten
LMM	Lentigo-maligna Melanom
mm	Millimeter
NM	Noduläres Melanom
SSM	Superfieziell spreitendes Melanom
TNM	Tumor Node Metastase
UICC	Union for International Cancer Control
UKT	Universitätsklinikum Tübingen

1 Einleitung

Das Melanom ist ein Tumor, der sich aus dem melanozytären Zellsystem entwickelt und vorwiegend die Haut befällt. Die umgangssprachliche Bezeichnung „Schwarzer Hautkrebs“ weist auf die häufig auftretende dunkle Färbung hin, die typisch für diesen Hauttumor sein kann. Das Melanom manifestiert sich meistens als braun-schwarze Pigmentveränderung, kann aber auch rötlich oder gar farblos in Erscheinung treten. Selten findet man Melanome in der Aderhaut des Auges, an den Hirnhäuten oder den Schleimhäuten. Obwohl die Tumormasse beim Melanom oft sehr gering ist, und somit seine Gefährlichkeit nicht so sehr in der örtlichen Aggressivität liegt, darf man es nicht unterschätzen, da es sehr früh lymphogen und/oder hämatogen metastasiert und deshalb eine ungünstige Prognose hat (Han, M.J. et al., 2010).

1.1 Inzidenz und Mortalität des Melanoms

In den vergangenen fünf Dekaden wurde weltweit ein besorgniserregender Anstieg der Inzidenz des Melanoms beobachtet. Die Anzahl der am Melanom erkrankten Personen hat sich in den vergangenen zehn Jahren nahezu verdoppelt. Ca. 90% aller Todesfälle durch Hautkrebs werden durch das Melanom verursacht.

Mit einer Inzidenz von 13-15 Erkrankungen/100000/Jahr ist das Melanom in Europa die fünf-häufigste Neoplasie. Die unterschiedliche Häufigkeitsverteilung der Melanome weltweit lässt den Schluss zu, dass bestimmte Personengruppen empfindlicher auf exogene Faktoren wie UV- Belastung reagieren und daher ein erhöhtes Melanomrisiko haben. Unter den Kaukasiern steigt die Melanominzidenz mit „zunehmender Nähe zum Äquator“ besonders bei den Hauttypen I und II (Pflugfelder, A. et al., 2013). Die höchste Inzidenz an Melanomerkrankungen gibt es unter der hellhäutigen Bevölkerung Neuseelands und Australiens mit 50-60 Neuerkrankungen auf 100 000 Einwohner pro Jahr (Liang, J. J. et al., 2010, Leiter, U. & Garbe, C., 2008). Aber auch die veränderten Freizeitgewohnheiten, insbesondere die Sonnenurlaube im und am Wasser haben zu einer Zunahme der Melanominzidenz beigetragen. So tritt das Melanom häufig an Körperstellen auf, die nicht ganzjährig der Sonne ausgesetzt sind und durch veränderte Freizeitgewohnheiten temporär vermehrt der UV-Strahlung ausgesetzt wurden (Chang, Y.M. et al., 2009). Im Umkehrschluss kann man beobachten, dass je stärker die Hautpigmentierung ist, desto mehr sinkt das Melanomrisiko. Das Melanom kommt in Bevölkerungsschichten mit dunkler Hautfarbe nur selten vor. Dies bedeutet jedoch nicht, dass nicht auch dunkelhäutige Personen an

einem Melanom erkranken können. Aus Studien geht hervor, dass diese Personengruppe häufig an nicht so stark pigmentierten Körperarealen wie unter den Fingernägeln oder an den Fußsohlen ein Melanom entwickeln (Shoo, B.A. and M. Kashani-Sabet, 2009, Lodder, J.V. et al., 2010).

Obwohl die Inzidenz des Melanoms in Deutschland seit 1970 nahezu um 700% gestiegen ist, ist die Mortalität nicht in gleichem Maße gestiegen. Seit 1999 sind die Sterberaten in Deutschland nahezu konstant. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim Melanom ist günstig, da mehr als die Hälfte der Melanome in einem noch frühen Tumorstadium (T1) entdeckt werden (Waldmann, A. et al., 2012).

Das in Deutschland 2008 eingeführte zweijährliche Hautkrebs-Screening ab dem 35. Lebensjahr trug ebenfalls zu einer Zunahme der Inzidenz bei, denn allein im Jahr 2009 stieg die Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland um 15-20%. Etwa 9600 Männer und ebenso viele Frauen erkrankten 2010 in Deutschland an einem Melanom. Bei 6000 weiteren Fällen wurde in der Mehrzahl ein Melanom in situ, d.h. in einem sehr frühen Stadium, diagnostiziert (Waldmann, A. et al., 2012).

1.2 Risikofaktoren

Folgende Personengruppen haben ein erhöhtes Risiko, an einem Melanom zu erkranken:

Personen mit

- multiple melanozytäre Nävi (≥ 50 normale melanozytäre Nävi)
- atypisches Nävus-Syndrom (≥ 5 atypische melanozytäre Nävi und ≥ 50 gewöhnliche melanozytäre Nävi)
- ≥ 5 atypische melanozytäre Nävi aus Familien mit gehäuft auftretendem Melanom (mindestens zwei Verwandte ersten Grades)
- einem Melanom in der Vorgeschichte
- Hellhäutigkeit, blonde und rote Haare mit Neigung zu Sonnenbränden
- aktinische Lentigines
- Störungen der DNA-Reparatur, z. B. Xeroderma pigmentosa
- Immunsuppression (Kulichova, D. et al., 2014, Olsen, C.M. et al., 2009, Pfeifer, G.P. and A. Besaratinia, 2012, Mehta, C. et al., 1996, Bauer, J. and C. Garbe, 2003).

1.3 Ätiologie und Pathogenese des Melanoms

Die Melanozyten sind neuroektodermale Zellen, die die Neuralleiste während der Embryonalentwicklung verlassen und in die Haut wandern, wo sie im Verbund mit den Keratozyten in der Basalzellschicht der Epidermis auftreten. Sie beginnen nach der Geburt mit der lebenslangen Produktion von melaninhaltigem Pigment. Dieses Melanin tritt beim Menschen in zwei unterschiedlichen Formen auf:

- dem Eumelanin eine braun-schwärzliche,
- dem Phaeomelanin, eine hell-gelblich-rötliche Variante.

Die Ratio dieser beiden Melanintypen sind mitbestimmend für den Hauttyp des Menschen. Personen mit einem überwiegenden Anteil an Phaeomelanin haben rotes Haar, wogegen mit zunehmendem Gehalt von Eumelanin die Haare und die Haut dunkler werden. Die Bildung von Melanin wird durch UVB-Strahlung angeregt. Die photoprotektive Wirkung des Melanin ist in mehreren Studien untersucht worden. Melanin wandelt die Strahlungsenergie der UV-Strahlung in Wärmeenergie um, und reduziert dadurch die Entstehung von freien Radikalen (Hunt, G. et al., 1995, Powell, B.J. et al., 2004, Vincensi, M.R. et al., 1998).

Entsteht ein Melanom, folgt der Tumor zunächst einem radialen Wachstumsmuster. Typisch ist die Lockerung der zwischen-zellulären Bindungen, die unter anderem mit dazu beitragen, dass der Tumor schnell die Basalzellschicht durchbricht und Anschluss an das Lymph/Blutgefäßssystem findet (Haass, N.K. et al., 2010). Ein weiterer Faktor, der die Expansion des Melanoms begünstigt, ist in der Eigenschaft der Melanozyten zu finden, die bei der Entstehung eines Melanoms wieder embryonale Eigenschaften annehmen, d. h. sie zeichnen sich durch hohe Proliferations- und Migrationseigenschaften aus (Herlyn, M. et al., 2000, Ackermann, J. et al., 2005).

Wichtigster exogener Faktor bei der Melanomentstehung ist die UV-Strahlung. Sie korreliert mit der individuellen Sonnenempfindlichkeit, wobei weniger die kumulative Sonnenexposition verantwortlich ist, als vielmehr intermittierende „extreme UV-Belastungen in der Kindheit, die zu Sonnenbränden führen“ (Wiecker, T.S. et al., 2003, Rastrelli, M. et al., 2014, Garbe, C. et al., 1994).

Für die Transformation zur Melanomzelle sind mehrere genetische und epigenetische Auslöser verantwortlich. Faktoren wie endogene Veranlagung sorgen dafür, dass die entstandenen DNA-Schäden nicht eliminiert oder repariert werden. Tumorzellen manipulieren für ihren Progress gezielt wichtige Schaltstellen im Zellzyklus wie z.B. das Unterdrücken der Funktion von Tumorsuppressorgenen wie p16 und p53. Diese regulieren das Zellwachstum, die Zellteilung und die

Apoptose. Dadurch wird eine ungehinderte Zellteilung und eine verminderte Zelltodrate möglich. Durch autokrine Stimulation der entsprechenden Wachstums-Rezeptoren machen sich die Tumorzellen von Wachstumssignalen unabhängig. Dies ermöglicht ungehindertes Wachstum. Beim Melanom sind verschiedene dieser Wachstumsrezeptoren und Transduktionsmoleküle bekannt, wie z. B. das BRAF-Molekül (Meckbach, D. et al., 2014, Wu, S. et al., 2014, Ponti, G. et al., 2012).

Bei ca. 30% der Melanomerkranken entsteht ein Melanom auf dem Boden eines vorhandenen melanozytären Nävus. Aber auch gewöhnliche Nävi können den Prozess der Entstehung fördern. Allerdings entstehen 2/3 der Melanome bei Patienten trotz multipler melanozytären Nävi de novo, also auf zuvor klinisch unauffälliger Haut. Zu Beginn steht ein neoplastischen Zellklon. Aus ihm resultiert der Primärtumor, der anfangs intraepidermal als Melanom in situ auftritt. Sobald er die Basallamina durchbricht, spricht man von einem invasiven Tumor. Die Invasion der Tumorzellen kann dabei in Bezug auf Zeit und Art der Ausbreitung ganz unterschiedlich ablaufen. Man unterscheidet eine frühe flächige horizontale Ausbreitung und eine späte vertikale Wachstumsphase. Entscheidend für die Therapie und damit auch für die Prognose ist die vertikale Tumordicke (Walton, R.G. et al., 2014). Die Risikofaktoren, die gemeinsam die Tumorenstehung fördern, können in drei Gruppen eingeteilt werden:

1. Umweltfaktoren wie z. B. UVB und UVA-Strahlung
2. Phänotypische Faktoren wie z. B. der Hauttyp, Dysplastisches Nävus-Syndrom
3. Genetische Faktoren

Beim SSM und NM wird die hohe UV-Belastung in der Kindheit und Adoleszenz verantwortlich gemacht, während hohe kumulative UV-Dosen mit dem Lentigo-maligna-Melanom in Verbindung gebracht werden (Micu, E. et al., 2012).

Familiäre Melanome unterscheiden sich von den sporadischen Melanomen durch ihr früheres Auftreten und ihren milderen Verlauf. Verschiedene Suszeptibilitätsgene sind beschrieben worden wie z. B. das mit dem familiären Melanom assoziierte CDKN2A-Gen. Das Gen liegt auf Chromosom 9 und kodiert die Synthese von P16, einem Wächterprotein, dessen Aufgabe es ist, die unkontrollierte Zellteilung von Pigmentzellen zu verhindern. Die Mutation dieses Gens führt zu einer Verminderung von p16 und damit zu Vermehrung von Melanozyten (Ponti, G. et al., 2012, Overhoff, M.G. et al., 2014).

1.4 Histologie und Klinik des Melanoms

Das Melanom ist ein Tumor, der von den Melanozyten der Haut und der Schleimhäute ausgeht. Es ist zumeist stark pigmentiert, in der Färbung von schwarz-bläulich über braun bis rötlich, es kann aber auch amelanotisch sein, d. h. ohne Pigmentierung und manifestiert sich am häufigsten auf der Haut. Selten finden sich Melanome an den Schleimhäuten, Hirnhäuten oder den Augen – diese Lokalisationen zeichnen sich jedoch durch sehr aggressive Verläufe aus.

Klinisch und histologisch lässt sich das Melanom in vier Typen einteilen:

- Superfiziell-spreitendes Melanom (SSM)
- Noduläres Melanom (NM)
- Lentigo-maligna-Melanoma (LMM)
- Akrolentiginöses Melanom (ALM)

Das **superfizell-spreitende Melanom (SSM)** ist der häufigste Melanomtyp. Es ist meist flach erhaben und stellt sich als eine makulöse Pigmentläsion dar, die primär horizontal wächst. Histopathologisch ist die Epidermis oft verbreitert und mit großen atypischen rundlichen Melanozyten durchsetzt. Die Zellen ähneln morphologisch den Zellen des Morbus Paget, weshalb man das histologische Muster auch als pagetoides Muster bezeichnet. Da es zunächst langsam wächst (innerhalb von zwei bis vier Jahren), wird es oft erst spät bemerkt. Typisch ist die Asymmetrie der Läsionen und die Vielfältigkeit an Farbe, die von hellbraun, bräunlich-schwarz, bläulich-schwarz bis ins rötliche gehen kann, wobei die Regressionsgrenzen auch weiß sein können. Ein SSM kann sekundär in ein NM, also in ein knotiges Melanom übergehen, das mit einer schlechteren Prognose einhergeht (Greenwald, H.S., E.B. Friedman, and I. Osman, 2012, Egger, M.E. et al., 2013).

Das **noduläre Melanom (NM)** ist mit 21% der Melanome der zweithäufigste Melanomtyp. Durch sein primär vertikales Wachstum ist dieser Tumortyp besonders gefährlich. Die Entwicklung eines NM vollzieht sich meist innerhalb kurzer Zeit (Monate bis wenige Jahre). Es kann auf pigmentierten Nävuszellnävi oder auf kongenitalen Nävuszellnävi entstehen und imponiert als ein homogener schwarz-brauner Knoten mit glatter Oberfläche. Ein typisches Zeichen des NM ist ein schmaler, schwarz-brauner Randsaum in der umgebenden Haut. Oft tritt er als knotiger, erosiver und blutiger Tumor in Erscheinung, wobei histopathologisch spindelförmige, epitheloide oder auch pleomorphe die Epidermis infiltrierende Melanozyten auffallen (Greenwald, H.S., E.B. Friedman, and I. Osman, 2012, Rosendahl, C. et al., 2014).

Das **Lentigo-maligna-Melanom (LMM)** entwickelt sich aus einer Lentigo maligna (Melanom in situ), die meist schon über viele Jahre besteht, und gehört mit 9% der Melanome zu den selteneren Melanomtypen. Typischerweise treten scheckige Flecken mit hell- und dunkelbraunen sowie schwarzen Anteilen auf, die unscharf begrenzt sind. Es infiltriert die Epidermis nesterförmig mit atypischen stark pigmentierten melanozytären Zellen. Charakteristisch ist eine aktinische Elastose in der oberen Dermis. Häufig tritt dieser langsam wachsende Tumortyp an sonnenexponierten Regionen wie z. B. dem Gesicht auf. Meist sind ältere Personen vom LMM betroffen (Reed, J.A. and C.R. Shea, 2011).

Das hauptsächlich palmoplantar und subungual vorkommende **akrolentiginöse Melanom (ALM)** zeichnet sich durch seine unscharf begrenzte inhomogene Pigmentierung aus. Das unter den Nägeln (subungual) auftretende ALM wird oft zunächst für ein Nagelhämatom gehalten, unterscheidet sich aber von diesem durch die streifige Pigmentierung des Nagelbetts (Melanonchie), die sich auf die Nagelumgebung ausbreiten kann (Hutchinson-Zeichen). Das ALM ist ein Tumortyp, der offenbar unabhängig von Sonnenexposition entsteht und in gleicher Häufigkeit bei weißen als auch bei pigmentierten Bevölkerungen auftritt (Lodder, J.V. et al., 2010, Kuchelmeister, C. et al., 2000, Durbec, F. et al., 2012).

Die verschiedenen histologischen Typen des Melanoms haben unterschiedliche Wachstumsmuster und daher auch unterschiedliche Prognosen.

Unabhängig davon, welcher Subtyp vorliegt, sind den primären Melanomen folgende Eigenschaften gemeinsam, die auch als ABCD-Regel bezeichnet werden:

Asymmetrie: polyzyklisches Wachstum in verschiedene Richtungen.

Begrenzung: abhängig von der Tiefe der Tumornester, oberflächlich gelegene Tumornester zeichnen sich scharf ab, tiefe Tumornester lassen die Begrenzung unscharf erscheinen.

Colorit: vielfältig, von roter, brauner bis schwarzer Färbung in Abhängigkeit der Melaninproduktion und dem Phäomelanin.

Durchmesser: Melanome sind meist größer als 5 mm und vergrößern sich.

Differentialdiagnostisch dagegen abzugrenzen sind Hämangiome, Nävuszellnävi, die seborrhoische Keratose, das Basaliom und das spinozelluläre Karzinom.

1.5 Tumorklassifikation und Prognosefaktoren

1.5.1 Tumordicke nach Breslow

Der wichtigste prognostische Faktor bei der Melanomerkrankung ist die Eindringtiefe des Tumors. Solange sich der Tumor in der horizontalen Wachstumsphase befindet, ist seine Ausbreitung meist auf die Epidermis beschränkt, sodass eine Metastasierung unwahrscheinlich ist. Sobald er jedoch in die vertikale Wachstumsform übergeht, ist der Tumor invasiv, d. h. dann ist die Gefahr der Metastasierung gegeben (Breslow, R.A. et al., 1995).

Die Einteilung nach **Breslow** fußt auf der **vertikalen Tumordicke** am Resektat. Es wird der Abstand zwischen Stratum granulosum und den tiefsten ins Gewebe infiltrierenden Melanomzellen gemessen (Breslow, A., 1970). Die Tumordicke wird in Millimetern angegeben. Das in den 1980er Jahren eingeführte Tumor-Klassifikationssystem TNM (Tumor, Node, Metastase), das auf den Tumorbeschreibungen von Clark und Breslow basiert, teilt gegenwärtig die Tumordicke in folgende vier Gruppen ein:

- ≤ 1 mm
- 1,01 mm bis 2 mm
- 2,01 mm bis 4 mm
- > 4 mm

Melanome mit einer Tumordicke ≤ 1 mm haben die beste Prognose. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt hier bei ca. 95%. Bei Tumoren die > 4 mm sind, sinkt diese Rate auf 50% (Breslow, A., 1970, Balch, C.M. et al., 2009).

1.5.2 Invasionslevel nach Clark

Der Invasionslevel nach **Clark** teilt das Melanom in fünf Invasionsstufen ein und beschreibt damit die Eindringtiefe des Tumors in die verschiedenen Hautschichten. Speziell bei dünnen Tumoren (≤ 1 mm) ist der Invasionslevel von prognostischer Bedeutung (Balch, C.M. et al., 2001). Im **Clark-Level I** befinden sich die Tumorzellen noch oberhalb der Basalmembran, man spricht dann auch von einem Melanom in situ. In diesem Stadium hat der Tumor noch nicht gestreut, da er die Basalmembran nicht durchbrochen und die Tumorzellen noch keinen Anschluss an das Blut- oder Lymphgefäße-System gefunden haben. Wenn die Tumorzellen die Basalmembran überschritten haben und in die Papillarschicht der Dermis vorgedrungen sind, spricht man vom **Clark-Level II**. Im **Clark-Level III** haben die Tumorzellen die Grenze des Stratum reticulare der Dermis erreicht, wogegen sie im **Clark-Level IV** das Stratum reticulare infiltrieren. Mit

zunehmendem Level dringt der Tumor tiefer, bis er schließlich im **Clark-Level V** die Subkutis erreicht hat (Clark, W.H., Jr. et al., 1969). Zu beachten ist, dass der Clark-Level die unterschiedliche Dicke der Haut unberücksichtigt lässt. Je nach anatomischer Lokalisation des Melanoms ist die Dicke der Haut unterschiedlich. Die Haut im Gesicht weist z. B. ein dünneres Stratum reticulare auf als die Haut des Rückens. Somit kann eine geringe Tumordicke im Gesicht trotzdem mit einem hohen Clark-Level einhergehen.

Der Clark-Level hat zunehmend historische Bedeutung, da seine Bestimmung oft schwierig ist. Im Zusammenhang von dünnen Tumoren ist er jedoch noch von prognostischer Bedeutung. Neue diagnostische Parameter wie z. B. die Mitoserate haben den Invasionslevel im AJCC 2009 (American Joint Commission on Cancer) Klassifikationssystem des Melanoms ersetzt (Pflugfelder, A. et al., 2013, Balch, C.M. et al., 2009).

In der 7. Version der AJCC Stadieneinteilung des Melanoms wird der Invasionslevel nach Clark nur noch zum Definieren eines T1b Tumors herangezogen, falls die Bestimmung der Mitoserate nicht eindeutig ist (Balch, C.M. et al., 2009).

1.5.3 Ulzeration und Mitoserate

Außer der Tumordicke und -tiefe werden noch weitere histologische Charakteristika zur Beurteilung der Prognose herangezogen. Dazu gehört, ob sich der Primärtumor ulzerierend darstellt. Der Pathologe beurteilt mikroskopisch, ob ein Gewebedefekt der Epidermis dargestellt werden kann, der Teile des Primärtumors bedeckt. Ein weiteres histologisches Kriterium ist die Mitoserate, die bei dünnen Läsionen eine wichtige prognostische Bedeutung besitzt. Der Pathologe zählt die durchschnittliche Mitoserate in einer 1 mm² Probe des Melanoms. Das Aufspüren von nur einer Mitose führt dazu, dass der Tumor in der Klassifikation um eine Stufe höher eingestuft wird (Balch, C.M. et al., 2009, Grande Sarpa, H. et al., 2006, Balch, C.M. et al., 2010).

1.5.4 Tumorausbreitung

Tumoren der Haut können auf zwei zu unterscheidenden Wegen streuen:

Lymphogen

In die regionären Lymphbahnen

- als Satelliten-Metastasen (Hautmetastasen bis zu 2 cm vom Primärtumor entfernt),
- In-Transit-Metastasen (Hautbereich >2 cm vom Primärtumor entfernt),

- regionären Lymphknotenmetastasen.

Hämatogen

Als Fernmetastasen können sie jedes Organ befallen wie z.B. Leber, Lunge, Gehirn, Knochen und Lymphknoten, jedoch außerhalb des regionären Lymphabflussgebiets.

In ca. 70% streut das Melanom regionär in die umliegenden Lymphbahnen entweder als Satelittenmetastasen, als In-transit-Metastasen oder als Metastasen in den dem Tumor nächsten drainierenden Lymphknoten. Die Metastasen in den Lymphknoten können okkult, d. h. nicht tastbar als sogenannte Mikrometastasen auftreten, oder fortgeschritten als tastbare Makrometastasen. Die Unterscheidung zwischen Mikro- und Makrometastasen sowie die Anzahl der betroffenen Lymphknoten sind wichtige prognostische Marker. Mikrometastasen treten bei ca. 20% der Melanompatienten mit einer Tumordicke >1 mm auf. Deshalb wird bei diesem Patientenkollektiv während des chirurgischen Eingriffs eine Wächterlymphknotenbiopsie – oder auch Sentinel-Node-Biopsie genannt – veranlasst. Diese kann aber auch bei anderen ungünstigen Prognosefaktoren wie z. B. Clark-Level IV/V oder Ulzeration des Primärtumors erwogen werden. Mittels radioaktiv markierter Technetiumkolloidpartikel, die dem Tumor eingespritzt werden, kann der Lymphabfluss aus dem Primärtumor dargestellt werden. Dabei ist zu beachten, dass die Wächterlymphknotenbiopsie keine therapeutische Intervention ist, sondern allein dem Staging dient. Das weitere therapeutische Vorgehen wird in Abhängigkeit des Befundes geplant und bei positivem Wächterlymphknoten kann eine gezielte Lymphadenektomie durchgeführt werden (Wong, S.L. et al., 2012, Leiter, U. et al., 2010). Da die Detektion des SLN (Sentinel-Lymph-Node) bei einer Tumordicke >1 mm einen hohen prognostischen Charakter besitzt, wurde dieses Kriterium ebenfalls in die AJCC-Klassifikation des Melanoms aufgenommen.

Der therapeutische Nutzen einer bei positivem Befund durchgeführten radikalen Lymphadenektomie ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

1.6 Stadieneinteilung und Prognose

Für das maligne Melanom wurde in Zusammenarbeit mit dem *American Joint Committee (AJCC)* und der *Union for International Cancer Control (UICC)* eine TNM-Klassifikation entwickelt, die eine prognostische Stadieneinteilung erlaubt.

Das T steht für Tumor, das N für Lymphknoten (Node) und das M für Metastasen. Die TNM-Klassifikation wird ständig überarbeitet und aktualisiert. Markante Änderungen wurden im Jahr 2001 vorgenommen, indem man die Lymphknotenmetastasen neu eingeteilt hat (Balch, C.M. et al., 2001, Morton, D.L. et al., 2014). Im AJCC wird zwischen regionalen Mikro- und Makro-Metastasen unterschieden. Damit wurde die Prognose für Tumorpatienten im Stadium III neu definiert. Bei Mikrometastasen werden histologisch Ablagerungen von Metastasen im Lymphknoten detektiert. Die Diagnose wird also rein histologisch gestellt. Anders ist es bei den Makro-Metastasen. Sie sind entweder klinisch auffällig geworden oder werden durch andere diagnostische Verfahren wie z.B. die Sonographie oder radiologische Verfahren darstellbar. Es wurde eine Unterteilung der N-Stadien vorgenommen. Die Stadien N1a – N2a beziehen sich auf Patienten mit Mikrometastasen, die Stadien N1b – N2b klassifizieren Patienten mit Makrometastasen. Außerdem wurde 2009 der Invasionslevel nach Clark durch die Bestimmung der Mitoserate für dünne Tumoren (<1 mm) im AJCC ersetzt und die Ulzeration als prognostischer Faktor eingeführt (Balch, C.M. et al., 2009).

Die T-Klassifikation des Melanoms in Abhängigkeit von der Tumordicke ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: T-Klassifikation des Melanoms in Abhängigkeit von der Tumordicke

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Faktoren
Tis Tx	Nicht bekannt	Melanom in situ, keine Tumorinvasion Unbekannt, kann nicht bestimmt werden
T1	≤1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Mitoserate <1/mm ² b: mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥1
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

Tabelle 2 stellt die N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim Melanom dar.

Tabelle 2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim Melanom

N-Klassifikation	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N1	1 LK	a: Mikrometastasen (klinisch okkult) b: Makrometastasen (klinisch nachweisbar)
N2	2-3 LK	a: nur Mikrometastasen (nodale)+ b: nur Makrometastasen (nodale) c: Satelliten oder In-transit-Metastasen ohne regionäre Lymphknotenbeteiligung
N3	>4 LK, oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten oder In-Transit-Metastasen mit regionärer LK-Beteiligung	

Tabelle 3 stellt die N-Klassifikation beim Melanom dar.

Tabelle 3: M-Klassifikation beim Melanom

M-Klassifikation	Art der Fernmetastasen	LDH
M1a	Haut, subkutane oder Lymphknoten-Metastasen	normal
M1b	Lungenmetastasen	normal
M1c	Organmetastasen oder jede Art von Fernmetastasen	erhöht

Anhand der TNM-Klassifikation wird das Melanom in folgende prognostische Stadien eingeteilt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Stadieneinteilung des Melanoms

Stage	Primärtumor (pT)	Weitere prognostische Parameter	5-Jahres-Überlebensrate (%)
0	In situ	keine Tumorinvasion	
IA	≤1,0 mm	A: ohne Ulzeration, Mitoserate <1/mm ²	97
IB		B: mit Ulzeration oder Mitoserate ≥1/mm ²	94
IB	1,01-2,0 mm	ohne Ulzeration	91
IIA	1,01-2,0 mm	A: mit Ulzeration	82
IIA	2,01-4,0 mm	B: ohne Ulzeration	79
IIB	2,01-4,0 mm	A: mit Ulzeration	68
IIB	<4 mm	B: ohne Ulzeration	71
IIC	<4 mm	C: mit Ulzeration	53

Stage	Primärtumor (pT)	Weitere prognostische Parameter	5-Jahres-Überlebensrate (%)
IIIA	Jede Tumordicke	A: ohne Ulzeration, Mikrometastasen in bis zu drei Lymphknoten	78
IIIB	Jede Tumordicke	B: mit Ulzeration, Mikrometastasen in bis zu drei Lymphknoten	55
IIIB	Jede Tumordicke	ohne Ulzeration, bis zu drei Lymphknoten-Makrometastasen	48
IIIB	Jede Tumordicke	ohne Ulzeration, Satelliten-und/oder In-transit-Metastasen	69
IIIC	Jede Tumordicke	mit Ulzeration, bis zu drei makroskopische Lymphknoten-Metastasen oder Satelliten oder In-transit-Metastasen ohne regionären Lymphknotenmetastasen	38
IIIC	Jede Tumordicke	+/- Ulzeration, vier oder mehr makroskopische Lymphknoten-Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/Oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	38
IV	Jede Tumordicke	Fernmetastasen	etwa 20

In Abhängigkeit vom Tumorstadium können

- eine Prognose in Bezug auf das Überleben gestellt und
- therapeutisch sinnvolle Interventionen geplant werden.

Als ungünstige prognostische Kriterien gelten

- der histologische Nachweis von Tumorzellen in Lymph- oder Blutgefäßen,
- die Ulzeration des Tumors
- oder seine mitotische Aktivität.

Die in Tabelle 4 aufgeführten Überlebensraten zeigen, dass mit der Tumordicke die Gefährlichkeit der Krankheit zunimmt. Beim Auftreten von regionären Metastasen oder auch Fernmetastasen sinkt die Überlebensrate unabhängig von der Dicke des Primärtumors (Balch, C.M. et al., 2009). Auch die Tumorstreuung ist von der Tumordicke abhängig. Zu 70% metastasiert das Melanom lymphogen in die regionären Lymphknoten (Balch, C.M. et al., 2009).

Regionäre Hautmetastasen können auf dem Weg zur ersten drainierenden Lymphknotenstation entstehen, entweder als Satelliten oder In-transit-Metastasen (Weide, B. et al., 2013). Diese werden dem Stadium IIIB zugeordnet. Sobald

jedoch zusätzlich ein Lymphknotenbefall nachgewiesen werden kann, wird die Erkrankung dem Stadium IIIC zugeordnet. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Lymphknotenbefall ist abhängig von der Anzahl der betroffenen Lymphknoten. Sie liegt zwischen 30 bis 60% (Pflugfelder, A. et al., 2013, Balch, C.M. et al., 2001, Meyer, T. et al., 2004). Weitaus günstiger ist die Prognose bei Mikrometastasen, da hierbei oft nur ein einziger Lymphknoten befallen ist. Nur in 20% der Mikrometastasen werden mehrere Lymphknoten befallen (Balch, C.M. et al., 2010, Garbe, C. et al., 2012).

Sekundäre prognostische Faktoren sind das Alter, das Geschlecht und die anatomische Lokalisation des Melanoms. Bei Frauen im Stadium I und II ist die Überlebensrate höher als bei Männern. Ist der Primärtumor am Stamm lokalisiert, ist dies mit einer schlechteren Prognose verbunden als wenn der Tumor an den Extremitäten auftritt (Balch, C.M. et al., 2001, Wong, J.H. et al., 1991, Hemo, Y., M. Gutman, and J.M. Klausner, 1999, Buettner, P.G. et al., 2005).

Im Stadium III ist weitaus häufiger mit Fernmetastasen zu rechnen. Deshalb liegt die 5-Jahre-Überlebensrate hier bei 78%, falls keine Ulzeration vorhanden ist und nur **ein** Lymphknoten von Mikrometastasen befallen ist (T1-4NaM0). Mit Ulzeration und mehr als vier befallenen Lymphknoten fällt die 5-Jahres-Überlebenszeit auf 38% (Balch, C.M. et al., 2010).

1.7 Therapie des Melanoms

1.7.1 Operation

Bei etwas mehr als 75% der Melanom-Patienten mit Primärtumoren ist eine kurative operative Therapie möglich. Wichtig ist, dass das Melanom noch nicht in die vertikale Wachstumsform übergegangen ist. In späteren Stadien ist eine Heilung zwar auch noch möglich, jedoch seltener. Im Frühstadium kann das Melanom allein durch chirurgische Maßnahmen geheilt werden, weshalb die operativen Maßnahmen eine entscheidende Rolle spielen. Bis in die 1980er Jahre hat man die meisten Melanome unabhängig von ihrer Dicke mit einem Sicherheitsabstand von 5 cm operiert. Randomisierte Studien konnten jedoch zeigen, dass bei Tumoren <2 mm ein Sicherheitsabstand von 1 cm ausreicht (Veronesi, U. et al., 1988, Olhoffer, I.H. and J.L. Bolognia, 1998, Urist, M.M. et al., 1985). Bei Tumoren mittlerer Dicke (2,01 mm bis 4 mm) ist ein Sicherheitsabstand von 2 cm empfohlen (Pflugfelder, A. et al., 2013). Auch bei Patienten mit dickeren Tumoren wird durch ein radikales Vorgehen das Metastasierungsrisiko nicht gesenkt, weshalb ein maximaler Sicherheitsabstand von 2 cm ausreichend ist.

Das Exzisionschema wird wie in Tabelle 5 angegeben empfohlen.

Tabelle 5: Wahl des Sicherheitsabstandes in Bezug zur Tumordicke

Tumordicke nach Breslow	Sicherheitsabstand
In situ	0,5 cm
bis 2,0 mm	1 cm
>2,0 mm	2 cm

Leider lassen sich diese Empfehlungen nicht in jedem Fall umsetzen. Chirurgische Techniken werden manchmal durch anatomische und individuelle Besonderheiten begrenzt. Hierzu gehören Operationen im Gesicht oder Tumoren an den Finger- oder Zehenendgliedern und Operationen an älteren Patienten. Da sich die tatsächlichen Grenzen des Tumors allein durch Sicht nicht eruieren lassen, ist in diesen speziellen Fällen die 3-D-Chirurgie eine Alternative (Mohrle, M. et al., 2011, Mohrle, M., 2003). Hierbei werden die Tumorränder mit Hilfe des mikroskopischen Nachweises auf Tumorbefall untersucht, um so wenig Gewebe wie möglich – jedoch soviel wie nötig – zu reseziieren. Die Technik der 3-D Chirurgie kann auch für subunguale Melanome angewendet werden, um nicht nur eine tumorfreie Resektion, sondern auch bessere kosmetische und funktionelle Ergebnisse für den Patienten zu ermöglichen (Temple, C.L. and J.P. Arlette, 2006, McGuire, L.K. et al., 2012, Schulz, C. et al., 2014). Ziel des operativen Vorgehens ist, möglichst eine R0-Resektion zu erreichen, d.h. den Tumor ohne Reste vollständig zu entfernen. Kann der Tumor nicht vollständig entfernt werden, spricht man entweder von einer R1-Resektion (mikroskopisch verbleibende Reste des Tumors) oder R2-Resektion (makroskopisch verbleibende Tumor-Reste).

1.7.2 Lymphadenektomie

Um das Metastasierungsrisiko weiter zu minimieren, hat man lange Zeit nicht nur den Tumor operativ entfernt, sondern gleichzeitig in der betroffenen Region eine totale Lymphadenektomie durchgeführt. Trotz elektiver Lymphadenektomie sank die Mortalität nicht. Durch randomisierte Studien konnte nachgewiesen werden, dass nur 20% der Patienten von solch einer radikalen Operation profitierten (Wong, S.L. et al., 2012, Wong, J.H., 2011). Inzwischen ist mit Hilfe von Markern das Aufspüren des Wächterlymphknoten (Sentinel Node) und eine gezielte Lymphadenektomie in Abhängigkeit des Befundes möglich geworden (Pflugfelder, A. et al., 2013, Egger, M.E. et al., 2013, Leiter, U. et al., 2010). In den Stadien IIIB und IIIC, also bei makroskopischem Lymphknotenbefall, wird eine therapeutische Lymphadenektomie empfohlen. Zuvor sollte eine Untersuchung

auf Fernmetastasen erfolgen (Pflugfelder, A. et al., 2013, Balch, C.M. et al., 2010, Weide, B. et al., 2013).

1.7.3 Adjuvante Therapie

Um etwaige okkulte Mikrometastasen eliminieren zu können, wird bei risikoreichen Melanomen im Stadium II und III eine adjuvante Therapie im Anschluss an die Operation empfohlen. Im Gegensatz zu anderen Tumorerkrankungen stellt die adjuvante Chemotherapie keine Therapieoption beim Melanom dar. Interferon-alpha ist zur Zeit die einzige zugelassene adjuvante Therapie. Als Immunmodulator aktiviert Interferon-alpha bestimmte körpereigene Abwehrfunktionen und hat dadurch eine antitumoröse Wirkung (Pflugfelder, A. et al., 2013, Hauschild, A. et al., 2008).

Zunächst wurde Interferon-alpha als Hochdosis-Therapie eingesetzt, doch ist diese mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Aktuelle Studien belegen keinen Vorteil einer Hochdosistherapie auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Niedrigdosis Interferon-alpha-Therapie (Hauschild, A. et al., 2008, Grob, J.J. et al., 2013, Garbe, C. et al., 2008). Beide Optionen (Hoch/Niedrig-Dosis) sind vorteilhaft in Bezug auf ein rezidivfreies Überleben, jedoch bleibt der Vorteil für das Gesamtüberleben klein.

1.7.4 Radiotherapie

Die Radiotherapie kommt in erster Linie bei inoperablen Melanomen im palliativen Ansatz zum Einsatz. Spezielle Indikationen sind die Linderung von Schmerzen bei Knochenmetastasen und bei Gehirn-Metastasen (Forschner, A. et al., 2013). Eine postoperative adjuvante Strahlentherapie zur Kontrolle von Lymphknotenmetastasen ist dann indiziert, wenn mindestens 3 Lymphknoten befallen sind, die Metastasen >3 cm sind oder es zu einem Kapseldurchbruch gekommen ist. In diesen Situationen kann die Strahlentherapie die Symptombefreiheit und damit die Lebensqualität fördern (Bibault, J.E. et al., 2011). Eine Lebensverlängerung konnte jedoch durch eine postoperative Strahlentherapie der regionären Lymphknoten nicht nachgewiesen werden (Fuhrmann, D. et al., 2001).

1.7.5 Chemotherapie

Während der Jahre 1960 – 1970 Jahre nahm die Chemotherapie als Alternative zur chirurgischen Therapie bei der Behandlung des Melanoms an Bedeutung zu. Man setzte Hoffnungen in die neueren Chemotherapeutika wie z.B. Decarbazin und Nitroseharnstoffe. Studien zeigen, dass Decarbazin eine 30% Ansprechrate beim metastasierenden Melanom aufweist (Eigentler, T.K. et al., 2003, Yang, A.S.

and P.B. Chapman, 2009, Middleton, M.R. et al., 2000). Andere weitere Agenzien und auch die Polychemotherapie erwiesen sich nicht dem Decarbazin überlegen, deshalb wird Decarbazin als Monotherapie bei der konservativen Behandlung des Melanoms als einzige Substanz empfohlen. Decarbazin (DITC) ist ein alkylie-render Imidazolabkömmling, der allerdings nicht ZNS gängig ist und daher nicht bei Hirnmetastasen eingesetzt werden kann (Jilaveanu, L.B. et al., 2009). In der palliativen Situation ist die Polychemotherapie jedoch indiziert, um die Folgen der massiver Tumorausbreitung zu lindern (Eigentler, T.K. et al., 2003).

1.7.6 Target Therapie

Unter Target-Therapie versteht man die zielgerichtete Behandlung von Fernmetastasen. Seit Sommer 2011 ist der monoklonale Antikörper Ipilimumab zur Therapie des metastasierenden Melanoms zugelassen, der einen inhibitorischen Rezeptor auf T-Zellen blockt und so eine Immunaktivierung auslöst. Bei Patienten mit Mutationen in Signaltransduktionsmolekülen kann der BRAF-Inhibitor Vemurafinib und seit Herbst 2013 der BRAF-Inhibitor Dabrafenib eingesetzt werden. Leider können diese neuen Medikamente nur bei den Melanom-Patienten erfolgreich eingesetzt werden, bei denen eine BRAF-Mutation gefunden wurde. Wenn dies der Fall ist, sprechen diese neuen Medikamente sehr gut an und tragen zu einer erheblichen Verkleinerung der Tumoren bei. Ob eine Heilung durch diese Target-Therapien möglich ist, kann zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht gesagt werden (Garbe, C., 2012, Flaherty, K.T. et al., 2012).

1.8 Ziel der Arbeit

Das Melanom verursacht etwa 1% der Krebstodesfälle und ist der dritthäufigste Hautkrebs. Es ist für mehr Krebstodesfälle verantwortlich als alle anderen Hautkrebs-Formen zusammen. Seine Inzidenz hat sich seit den 1980er Jahren in Deutschland mehr als verdreifacht.

Gegenstand dieser retrospektiven Arbeit ist es, die zeitliche Entwicklung des Melanoms von 1980 bis 2010 am Patientenkollektiv der Universitätshautklinik in Tübingen zu analysieren.

Insbesondere sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Wie hat sich die Patientenzahl am UKT in den beobachteten 30 Jahren entwickelt?
- Wie verteilt sich das Melanom zwischen den Geschlechtern?
- In welchem Alter erkranken die Melanompatienten im Durchschnitt und an welchem histologischen Subtyp?

- Wie sieht die Häufigkeitsverteilung der histologischen Subtypen aus und an welchen anatomischen Lokalisationen treten diese Subtypen gehäuft auf?
- Gibt es innerhalb der Geschlechter anatomische Lokalisationen die besonders vom Melanom betroffen sind?
- Hat sich die Verteilung der Melanome am Körper innerhalb der beobachteten Zeit verändert?
- Wie haben sich prognostische Faktoren, wie Tumordicke, Ulzeration des Tumors und Metastasierung in den 30 Jahren entwickelt?
- Wie haben sich die operativen Therapiestrategien verändert und mit welchen Konsequenzen?

2 Material und Methoden

2.1 Erhobene Daten

Die vorliegenden epidemiologischen Daten beruhen auf dem Registerdatensatz des „Zentralregisters Malignes Melanom“ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft von insgesamt 10331 Melanompatienten der Universitäts-Hautklinik Tübingen, die seit 1980 gemeldet wurden. Die Melanompatienten gaben ihr schriftliches Einverständnis, in Tübingen mit standardisierten Erhebungsbögen erfasst zu werden. Die verschlüsselten Daten wurden anschließend in der Universitäts-Hautklinik Tübingen zusammengeführt und per EDV aufgearbeitet. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf die Daten von 10331 Melanompatienten, die in dem Zeitraum von 1980 bis 2010 an der Universitäts-Hautklinik in Tübingen erhoben wurden.

Mit Hilfe von Erhebungsbögen wurden patientenbezogene Daten wie das Erkrankungsalter, das Geschlecht und die Herkunft erfasst sowie spezielle Tumordaten in Bezug zur Lokalisation des Melanoms, des histologischer Tumortyps, der Tumorgöße und der Tumordicke. Weiterhin wurden spezielle Daten zur Tumorausbreitung in Form von Metastasen erhoben. Hierbei wurden die Daten des regionären Lymphknotenbefalls, die histologische Bewertung der betroffenen Lymphknoten, als auch Fernmetastasen erfasst. Ebenfalls eingehend in die Erhebungsbögen sind die therapeutischen Maßnahmen durch operative Verfahren, im Besonderen das Ausmaß des operativen Sicherheitsabstandes sowie das therapeutische Vorgehen beim Befall des sogenannten Wächterlymphknotens.

2.2 Datensammlung und Statistische Auswertung

In die Auswertung gingen nur Patienten mit komplettierten Datensätzen ein. Die Dateneingabe erfolgte mit dem Programm Excel. Die statistische Auswertung der Daten wurde mit dem Statistikprogramm SPSS-Statistics 22 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Zur Darstellung der Kollektive wurden Häufigkeitstabellen, Kreuztabellen sowie Diagramme erstellt.

Anhand des Chi-Quadrat-Tests wurde die Wahrscheinlichkeitsverteilung innerhalb des Geschlechts, des Alters der Melanompatienten und der histologischen Subtypen bei der Erstdiagnose beurteilt.

Mit dem Chi Quadrat-Test wird geprüft, ob sich der Gesamtanteil eines Kollektivs auch in den Untergruppen wiederfindet und ob Abweichungen statistisch relevant sind. Grundlage des Chi-Quadrat-Tests ist der Vergleich von Grundannahmen, die aus Normalverteilungen abgeleitet werden können. Um zu beurteilen, ob die Daten eine gewisse Homogenität in der Verteilung aufweisen, wird überprüft, ob mehrere unabhängige Stichproben einer Variablen zur gleichen Verteilung gehören. Es werden zwei Hypothesen aufgestellt:

- H0: die erwartete Häufigkeit ist unabhängig vom Stichprobenindex.
- H1: es besteht eine Abhängigkeit, die Nullhypothese muss verworfen werden.

Die Überlebenszeitschätzung ist mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt worden. Bei dieser Methode wurde der genaue Zeitpunkt der Erstdiagnose der Melanompatienten festgehalten und die Zeit bis zur letzten Erhebung ermittelt. Als Statusvariable wurde die Ereignisvariable „Tod durch Melanom“ zugeordnet. Nachdem der Anteil der bei Eintritt dieses Ereignisses nicht Betroffenen (hier der Überlebenden) rechnerisch bestimmt wurde, konnte dieser der Überlebenswahrscheinlichkeit zu den jeweiligen Zeitpunkten entsprechenden Werte in der Kaplan-Meier-Überlebenskurve dargestellt werden. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve wurden Überlebenskurven bezüglich der Tumordicke, der Lokalisation von Melanomen und der beobachteten 3 Dekaden von 1980 bis 2010 am UKT erstellt.

Folgende statistischen Auswertungen wurden durchgeführt:

- Deskriptive Statistik: Häufigkeitsauszählungen, Mittelwert und Median
Kreuztabellen
- Diagramme: Balkendiagramm und Liniendiagramm

Der Vergleich der Kollektive hinsichtlich des histologischen Subtyps des Primärtumors erfolgte auf Grundlage der Einteilung in SSM, NM, LMM, ALM.

Die statistische Auswertung hat explorativen, nicht konfirmatorischen Charakter und dient nicht zum Beweis einer Hypothese.

Um das Kollektiv zu bewerten, wurden folgende Gruppeneinteilungen vorgenommen:

- Altersklassen in 10 Jahresabschnitten
- Diagnosejahr
- Erstdiagnosejahr in 1-Jahresschritten
- Erstdiagnosejahr in 2-Jahresschritten
- Erkrankungszeit in Jahren
- Todesjahr
- Lokalisation in die fünf Regionen: Kopf/Hals, obere Extremitäten, Stamm, untere Extremitäten, Schleimhaut
- Dekaden 1981 bis 1990, 1991 bis 2000, 2001 bis 2010

Die Daten wurden bezüglich des Geschlechts, des mittleren Alters bei Diagnosestellung, der Ausbreitung bei Erstdiagnose, der histologischen Subtypen innerhalb von Altersklassen, der anatomischen Lokalisation des Melanoms und der Tumordicke nach Breslow verglichen. In Anlehnung an die TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) von 2009 wurde die Tumordicke in folgende vier Gruppen eingeteilt:

- T1: Tumordicke $\leq 1,00$ mm
- T2: Tumordicke 1,01 - 2,00 mm
- T3: Tumordicke 2,01 - 4,00 mm
- T4: Tumordicke $> 4,00$ mm

Des Weiteren wurde die zeitliche Entwicklung des Melanoms am UKT betrachtet, insbesondere im Hinblick auf

- die Anzahl an Neuerkrankungen,
- die vier histologischen Subtypen,
- die anatomische Lokalisation des Melanoms,
- die mediane und mittlere Tumordicke im betrachteten Zeitraum,
- die Tumorstadien und
- den gewählten Sicherheitsabstand beim operativen Vorgehen.

3 Ergebnisse

Die epidemiologische Auswertung befasst sich mit der zeitlichen Entwicklung des malignen Melanoms im Zeitraum von Januar 1980 bis 2010 an 10331 Melanom-Patienten die an der Universitätshautklinik in Tübingen behandelt wurden sowie dem aktuellen therapeutischen Vorgehen beim primären Melanom.

3.1 Entwicklung der Patientenzahlen

Die zur Verfügung gestellten Daten zur Häufigkeit des Melanoms

Im Zeitraum von 1980 bis 2010 ist die Zahl der Melanompatienten um das sechsfache (600%) gestiegen. Im Jahre 1980 wurden dem Krebsregister der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft am Universitätsklinikum Tübingen 97 neu erkrankte Melanompatienten gemeldet. Im Jahr 2010 waren es 598 Neuerkrankungen. Im Zeitraum von 1980 bis 2004 wurden zunächst stets mehr weibliche Melanompatienten verzeichnet, ab dem Jahr 2007 sind jedoch mehr Männer mit einem Melanom registriert worden. Bisher sind die Zahlen der Neuerkrankungen weiterhin steigend, sodass noch nicht von einem rückläufigen Trend gesprochen werden kann.

Abbildung 1 zeigt die Entwicklung der Anzahl der Patienten seit 1980.

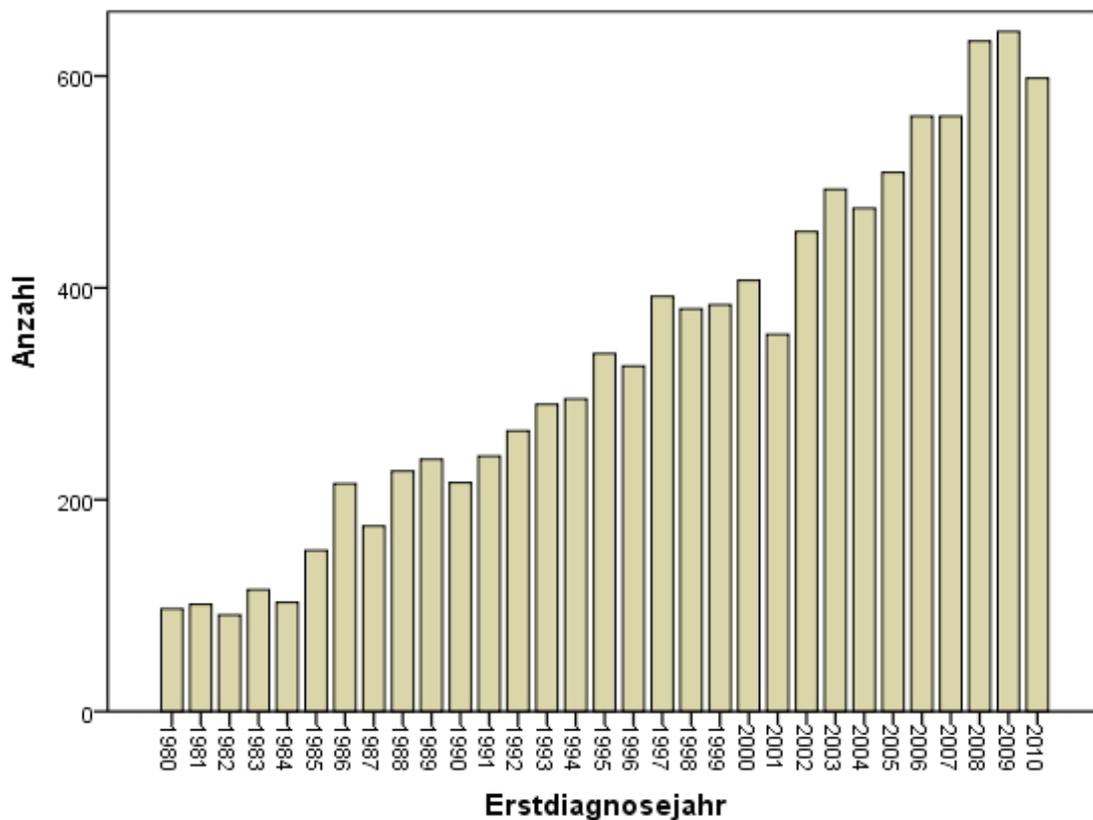


Abbildung 1: Entwicklung der Patientenzahl von 1980 bis 2010 am UKT

3.2 Alter und Geschlecht

Die Altersverteilung der Melanompatienten innerhalb der Geschlechter im untersuchten Zeitraum ist in Abbildung 2 dargestellt.

Es zeigte sich, dass bis zur 5. Lebensdekade die Anzahl der weiblichen Erkrankten über dem der Männer lag. Ab der 5. Lebensdekade wird dieser Trend umgekehrt. In der Altersgruppe der 61 bis 70jährigen erkrankten 11,2% mehr Männer als Frauen. Trotz allem liegt die Anzahl der erkrankten Frauen im beobachteten Zeitraum mit 52,4 % über dem der männlichen Patienten mit 47,6%.

Abbildung 2 zeigt die Verteilung des Melanoms innerhalb der Geschlechter nach Altersklassen im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT

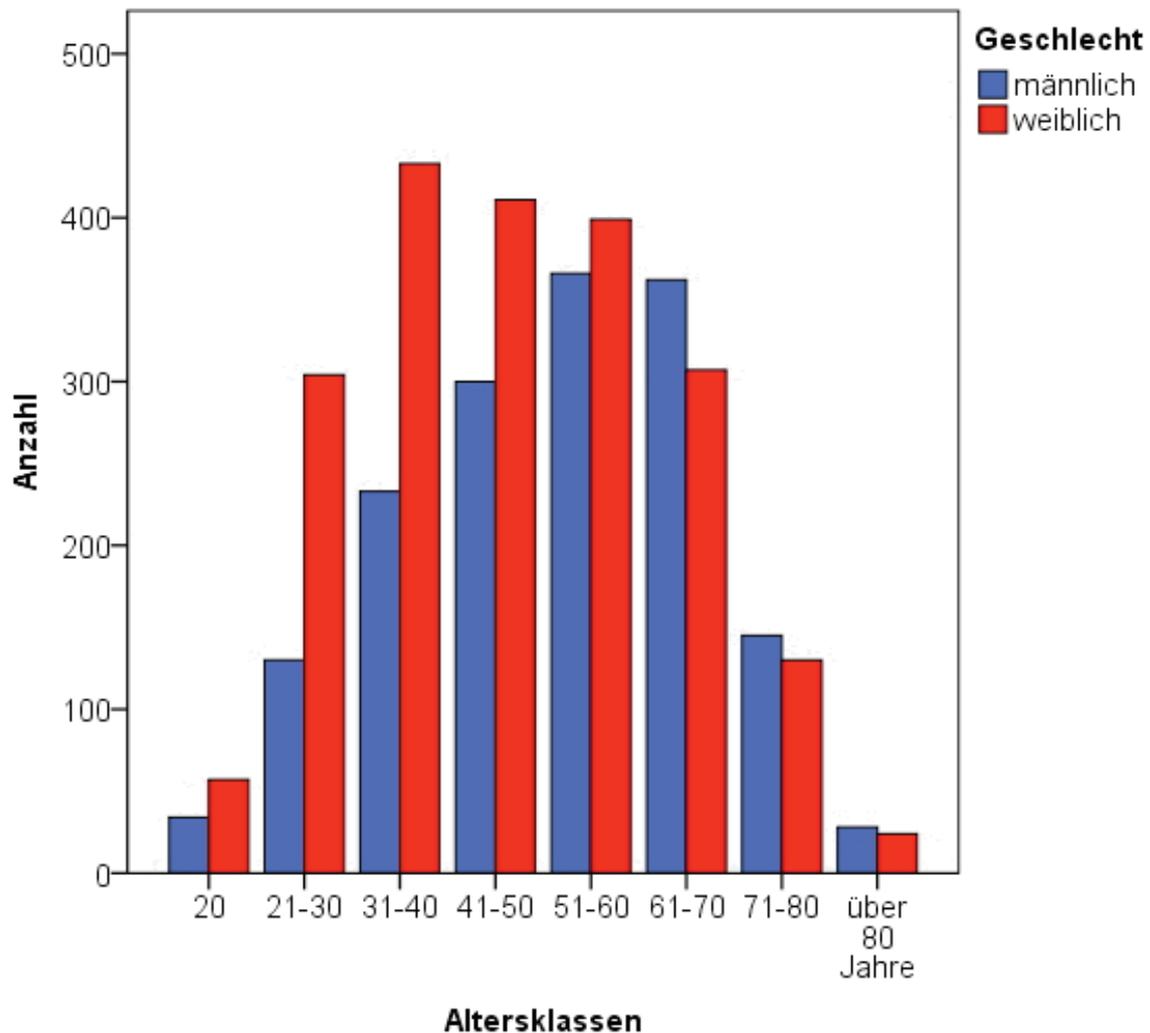


Abbildung 2: Verteilung des Melanoms innerhalb der Geschlechter nach Altersklassen im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT

Die nachfolgende Tabelle mit den Ergebnissen des statistischen Tests (Chi-Quadrat-Test) weist die Homogenität der Verteilung innerhalb des Alters und des Geschlechts nach. Bei einem Freiheitsgrad=7 und einem einem $p=0,05$ erhält man einen dazugehörigen kritischen Wert von 20,278. Da der errechnete Wert von 201,410 weit über dem kritischen Wert liegt, kann von einer Homogenität der Daten ausgegangen werden.

Tabelle 6: Statistischer Test der Verteilung des Melanoms nach Geschlecht/Alter im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	201,410 ^{a)}	7	,000
Likelihood-Quotient	203,596	7	,000
Zusammenhang linear-mit-linear	125,682	1	,000
Anzahl der gültigen Fälle	10331		
a) 0 Zellen (0,0%) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 90,96.			

3.3 Medianes Erkrankungsalter von 1980 bis 2010

Im beobachteten Zeitraum ist das Mittlere Erkrankungsalter der Melanom-Patienten an der Universitätshautklinik Tübingen gestiegen. Das Mittlere Alter der Patienten aus dem Jahr 1980 betrug 48,94 Jahre und stieg 2010 auf 58,22 Jahre an. Auf die Geschlechter bezogen betrug das Mittlere Alter der Männer 1980 50,98 Jahre, das der Frauen 46,91 Jahre. 2010 ist das Mittlere Erkrankungsalter der Männer auf 61,02 Jahre angestiegen, das der Frauen auf 55,42 Jahre. Innerhalb der beobachteten 30 Jahre betrug das Mittlere Alter 53,4 Jahre. Die männlichen Melanom-Patienten wurden über den gesamten Zeitraum später als die weiblichen diagnostiziert. Das Mittlere Erkrankungsalter der männlichen Melanom-Patienten betrug im beobachteten Zeitraum 55,27 Jahre und das der weiblichen 51,7 Jahre.

Abbildung 3 veranschaulicht die Entwicklung des Mittleren Alters im Zeitraum von 1980 bis 20120 am UKT.

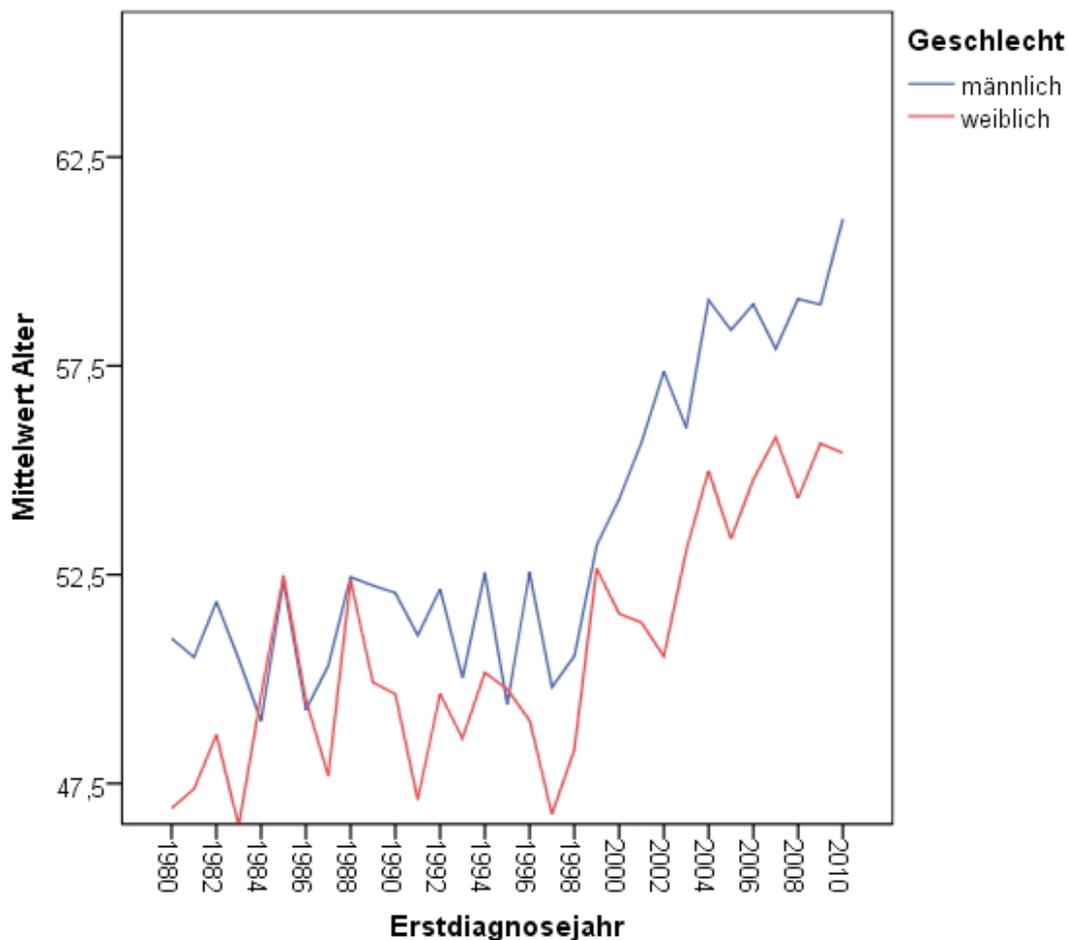


Abbildung 3: Entwicklung des Mittleren Alters am UKT im Zeitraum von 1980 bis 20120

Im zeitlichen Verlauf fällt auf, dass der Anteil der Patienten unter 40 Jahren abnimmt, wogegen das Melanom zunehmend bei Patienten über 60 Jahren auftritt.

Abbildung 4 veranschaulicht den hohen Anteil an Erkrankungen in der Altersgruppe der 51-60jährigen Patienten im Jahr 1980. Ungefähr 33% der Patienten erkrankten im Alter von ≤ 40 Jahren. Zwanzig Jahre später ist der Anteil der erkrankten Patienten im Alter ≤ 40 auf 25,5 % zurückgegangen, der Anteil der Patienten im Alter von >60 Jahren ist jedoch um 11,7% gestiegen. Weitere zehn Jahre später hat sich diese Entwicklung fortgesetzt. Im Jahr 2010 sind 14,6% der Patienten ≤ 40 Jahre und 48,3% älter als 60 Jahre. Während 1980 der höchste Anteil der Erkrankungen in der Altersgruppe der 51-60jährigen zu verzeichnen war, ist im Jahr 2010 die Altersgruppe der 61-70jährigen die mit den meisten Erkrankungsfällen.

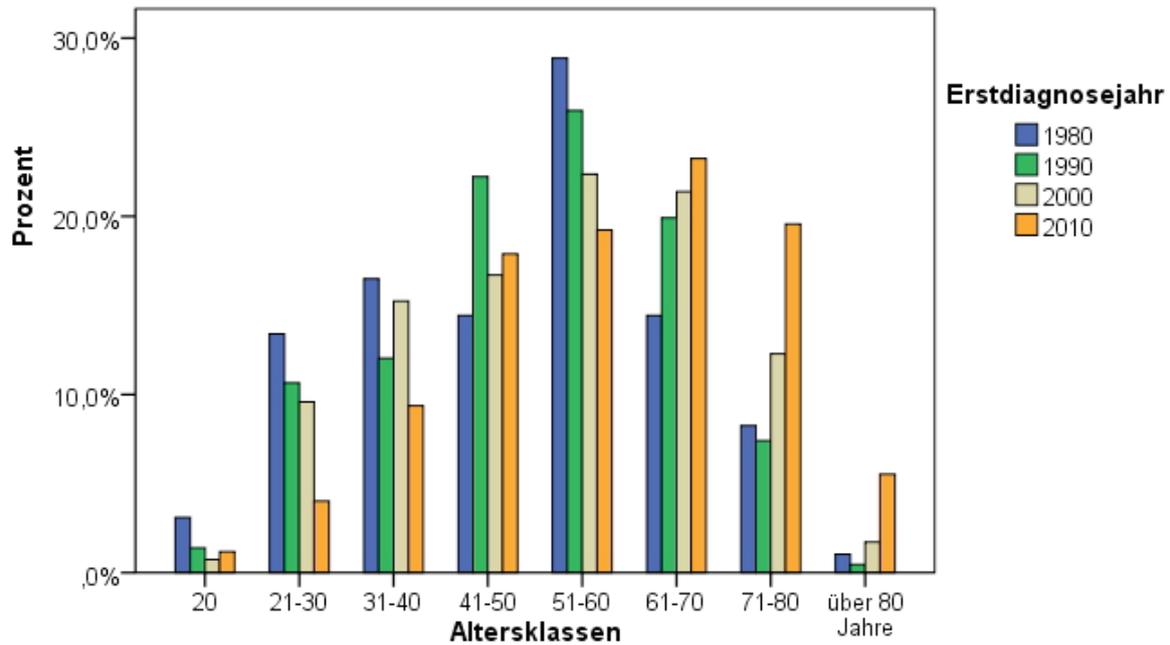


Abbildung 4: Altersklassen bei Erstdiagnose im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT

3.4 Entwicklung histologischer Tumortypen am UKT seit 1980

Im Folgenden wird auf die Verteilung der histologischen Tumortypen eingegangen, die bei der Erhebung der Universitätshautklinik in Tübingen im Zeitraum von 1980 bis 2010 registriert wurden. Die Tumortypen traten bei beiden Geschlechtern ähnlich häufig auf.

Tabelle 7 zeigt die Verteilung der histologischen Subtypen sowie das mediane Alter bei Diagnosestellung.

Tabelle 7: Verteilung der histologischen Subtypen des Melanoms im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT

Typ	Abkürzung	Prozentualer Anteil	Medianes Alter
Superfizielles spreitendes Melanom	SSM	64,30%	51 Jahre
Noduläres Melanom	NM	13,30%	57 Jahre
Lentigo-maligna-Melanom	LMM	8,60%	69 Jahre
Akral-lentiginöses Melanom	AM	3,80%	65 Jahre

Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests (siehe Tabelle 8) ist nachgewiesen, dass die histologischen Subtypen des Melanoms bei beiden Geschlechtern ähnlich häufig auftreten.

Tabelle 8: Statistischer Test der Verteilung Geschlecht/histologischer Subtyp des Melanoms im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	14,995 ^a	3	0,002
Likelihood-Quotient	14,986	3	0,002
Zusammenhang linear-mit-linear	0,005	1	0,944
Anzahl der gültigen Fälle	8993		

a: 0 Zellen (0,0%) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 186,72.

Im zeitlichen Verlauf ist bei allen vier histologischen Tumortypen ein leichter Anstieg des mittleren Alters bei Erstdiagnose zu erkennen.

Abbildung 5 zeigt die Entwicklung des Mittleren Alters der histologischen Subtypen des Melanoms im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT auf.

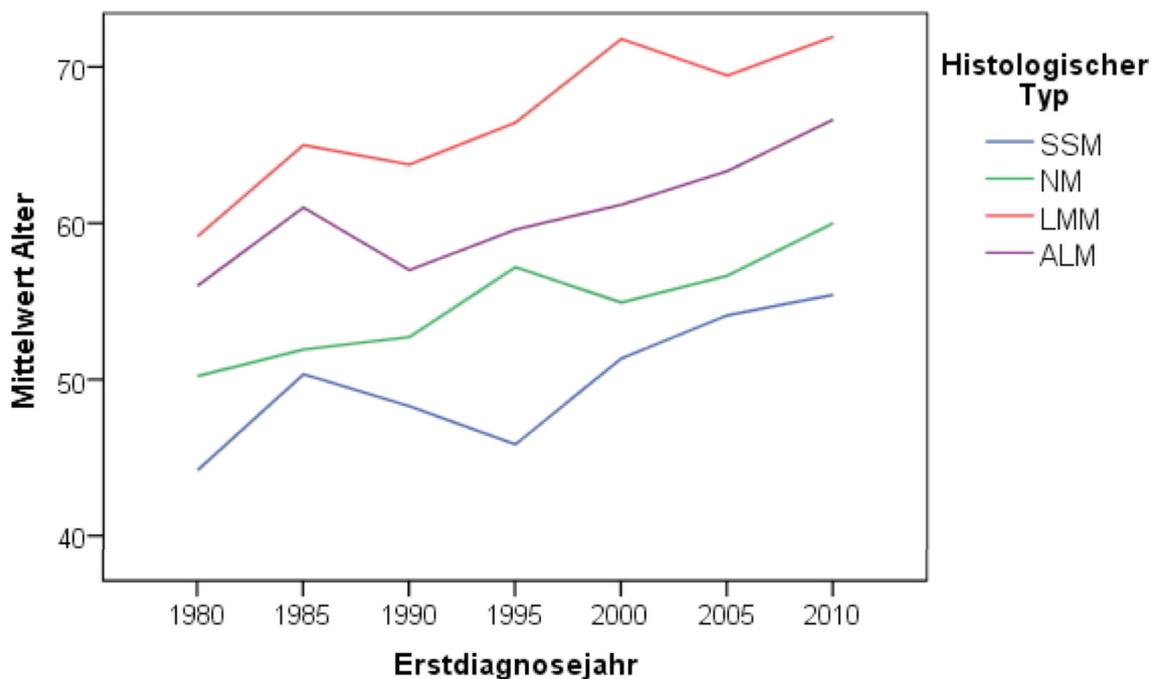


Abbildung 5: Entwicklung des mittleren Alters der histologischen Subtypen des Melanoms im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT

Das SSM ist in allen Altersklassen am häufigsten zu beobachten, doch mit zunehmendem Alter tritt es weniger häufiger auf, wogegen das LMM im hohen Alter der zweithäufigste Tumortyp ist. Das NM tritt in allen Altersklassen mit einer Häufigkeit zwischen 10% und 20% auf.

Abbildung 6 veranschaulicht die Verteilung der histologischen Subtypen innerhalb verschiedener Altersgruppen.

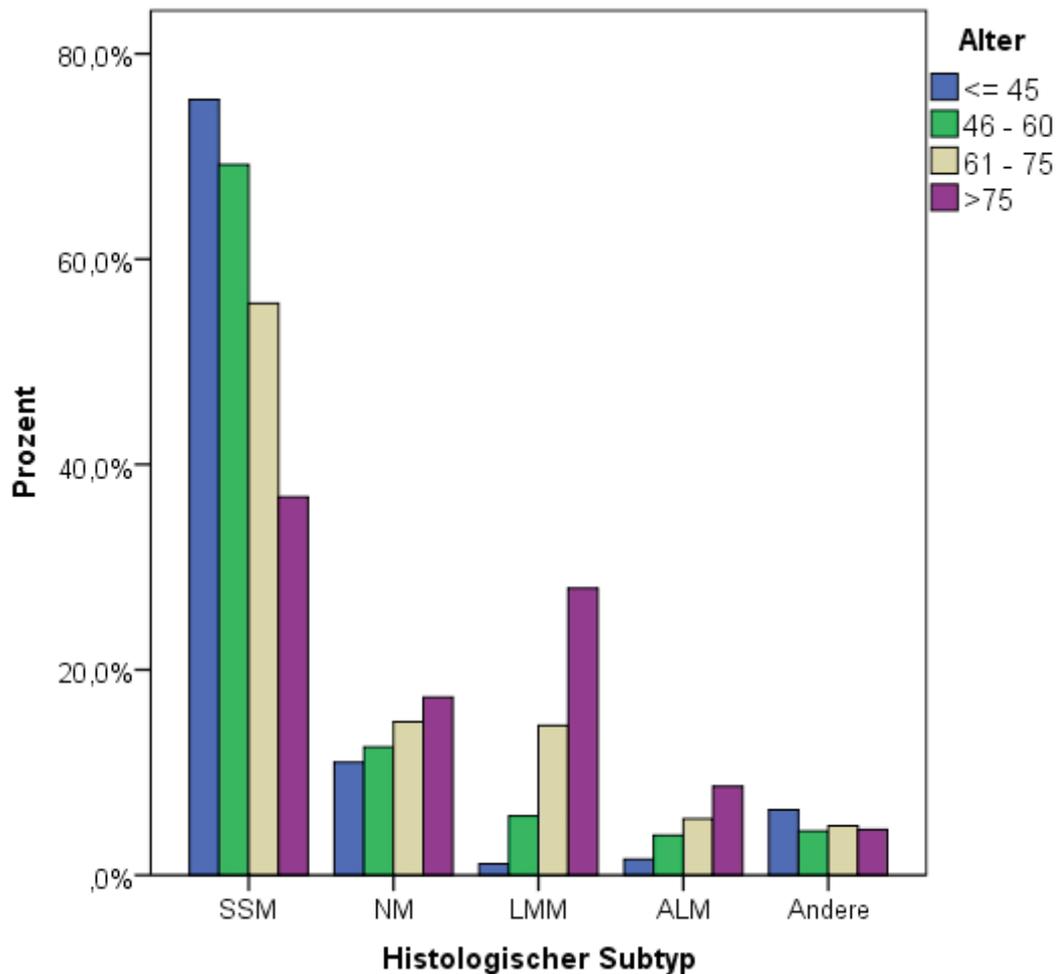


Abbildung 6: Verteilung der histologischen Subtypen in Altersgruppen

Im Vergleich zu den anderen Tumortypen kann man beim SSM im beobachteten Zeitraum die stärkste Zunahme an Erkrankungen beobachten.

Abbildung 7 zeigt die zeitliche Entwicklung der Tumortypen im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT.

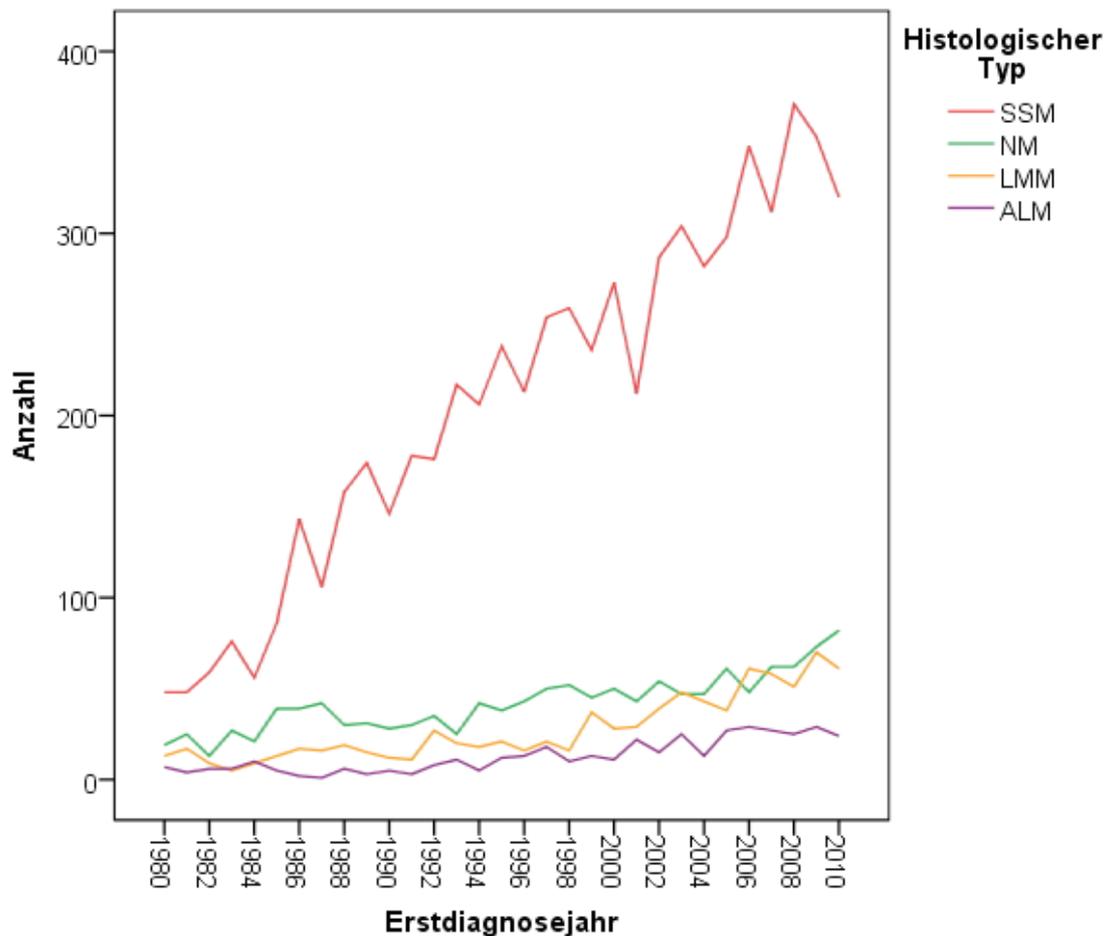


Abbildung 7: Zeitliche Entwicklung der Tumortypen im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT

3.5 Das superfiziell spreitende Melanom seit 1980

Das SSM tritt am häufigsten im mittleren Erwachsenenalter und bevorzugt am Stamm auf. Im beobachteten Zeitraum war das mediane Alter des Patientenkollektivs mit einem SSM 51 Jahre. Das mediane Alter der Männer bei Diagnosestellung betrug 54 Jahre, die Frauen wurden früher diagnostiziert als die Männer. Hier lag das mediane Alter bei 48 Jahren. Im gesamten Zeitraum erkrankten 64,7% der Melanom-Patienten an einem SSM.

3.6 Das NM von 1980 bis 2010

Das NM macht im beobachteten Zeitraum am UKT einen Anteil von 13,1% der Melanome aus. Seit 1980 ist eine kontinuierliche Zunahme des NM zu beobachten. Im Jahr 1980 wurden in Tübingen 19 Patienten mit einem NM registriert. Im Jahr 2010 wurde eine Spitze von 82 Erkrankungsfällen erreicht, davon waren 42 männlich und 40 weiblich. Insgesamt erkrankten in diesem Zeitraum 6,8% der männliche und 6,3 % weibliche Melanom-Patienten am NM. Das mediane Alter bei Diagnosestellung lag beim NM bei 57 Jahren. Der Altersmedian lag bei den Männern bei 58 Jahren, bei den Frauen belief er sich auf 55 Jahre.

3.7 Das Lentigo maligna Melanom von 1980 bis 2010

Das LMM trat mit einer Häufigkeit von 8,6% auf. Während der beobachteten 30 Jahre nahmen die Erkrankungsfälle beim LMM um ca. 6% zu. Bis 1998 gab es mehr weibliche Melanom-Patienten mit einem LMM. Seit 1999 ist eine Zunahme des LMM unter den männlichen Patienten auffallend. Da das LMM ein Melanom des Alters ist, welches nur langsam fortschreitet, ist entsprechend auch das mediane Diagnosealter mit 69 Jahren höher als bei den übrigen Melanomtypen. Das mediane Diagnosealter beträgt bei den Frauen 70 Jahre und bei den Männern 68,5 Jahre. Im Gegensatz zu den anderen Melanom-Subtypen werden beim LMM die Frauen später diagnostiziert als die Männer. 52,55% der Melanome am Kopf und im Gesicht sind auf das LMM zurückzuführen.

3.8 Das Akrolentiginöse Melanom von 1980 bis 2010

Das akrolentiginöse Melanom trat im beobachteten Zeitraum an 395 Patienten auf, was 4% des Gesamtkollektivs entspricht. Das mediane Diagnosealter lag beim ALM bei 65 Jahren. Auf die Geschlechter bezogen ergibt sich ein Mittelwert des Diagnosealters beim den Männern von 62,8 Jahren, bei den Frauen beträgt das mittlere Diagnosealter 61,92 Jahre. Den Altersmedian betrachtend liegen die Frauen mit 65 Jahren über dem der Männer mit 64,5 Jahren.

Abbildung 8 veranschaulicht, wie sich die Anteile der histologischen Subtypen über den beobachteten Zeitraum zueinander verhalten haben.

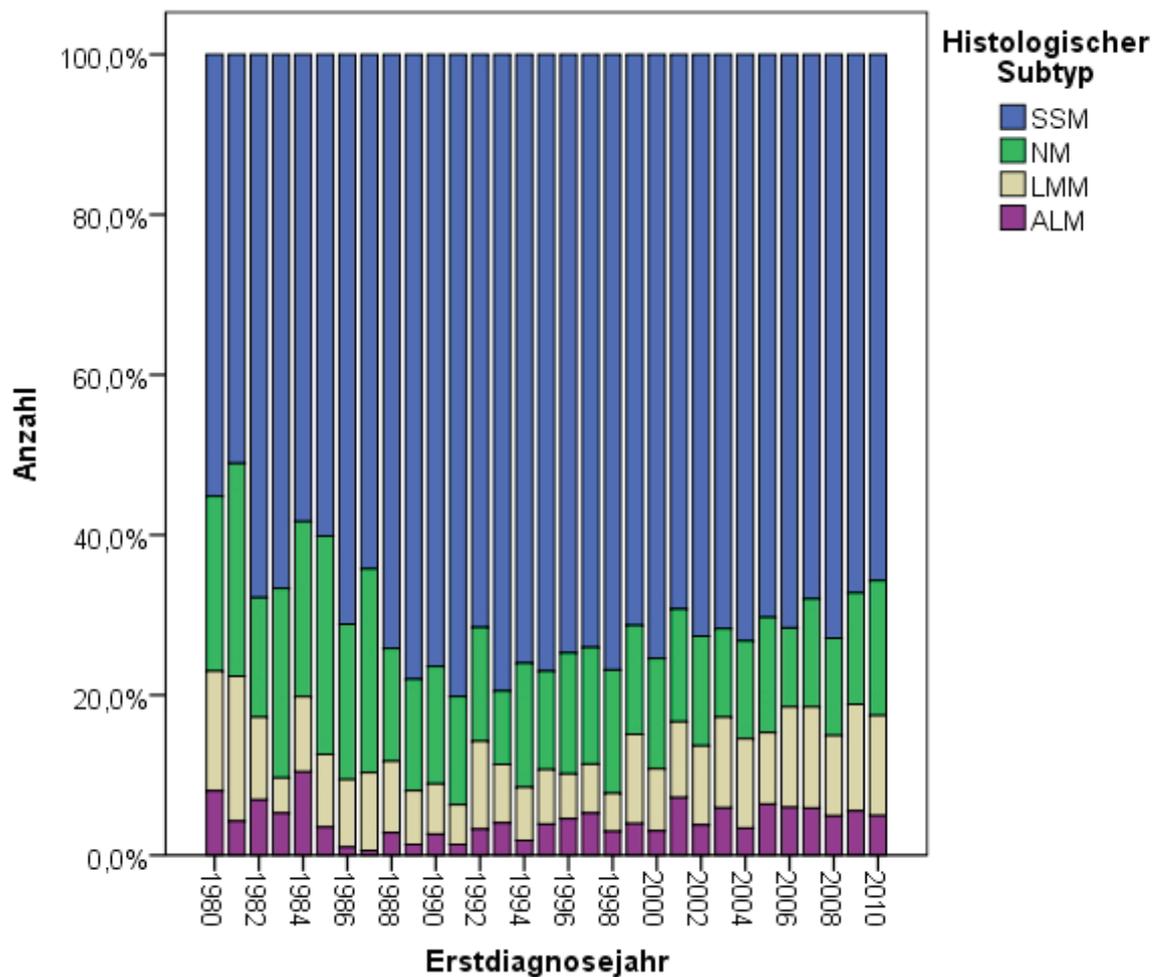


Abbildung 8: Anteilmäßige Entwicklung der histologischen Subtypen des Melanoms am UKT von 1980 bis 2010

3.9 Lokalisation

Geschlechtsspezifische Unterschiede gibt es in Bezug auf die vom Melanom betroffenen Körperareale. Während bei den Männern das Melanom bevorzugt am Stamm auftritt, sind bei den Frauen überwiegend die Unterschenkel betroffen. Insgesamt traten allein in diesen beiden Körperregionen mehr als 66% aller Melanome auf. An zweiter Stelle stehen die oberen Extremitäten und die Kopf/Halsregion mit jeweils ca. 15% aller Melanome. Ähnliche anatomische Verteilungsmuster des Melanoms sind auch in Studien in anderen europäischen Ländern erhoben worden (Pruthi, D.K. et al., 2009).

Abbildung 9 zeigt die Verteilung der Lokalisation innerhalb der Geschlechter im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT.

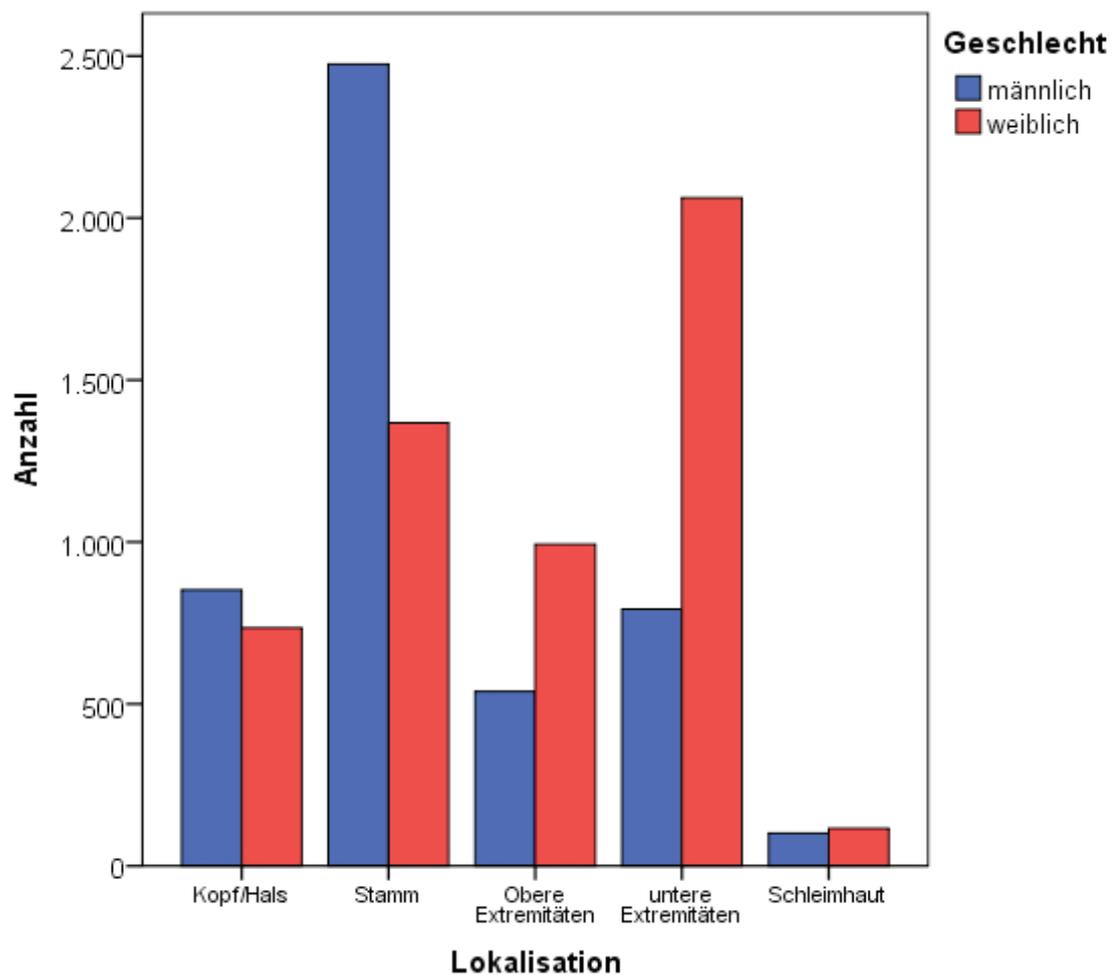


Abbildung 9: Anatomische Lokalisation des Melanoms innerhalb der Geschlechter im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT

Im zeitlichen Verlauf veränderte sich die Lokalisation der Melanome.

Aus der Abbildung 10 und der Abbildung 11 ist zu erkennen, dass sich bei beiden Geschlechtern zunehmend Melanome am Stamm bilden.

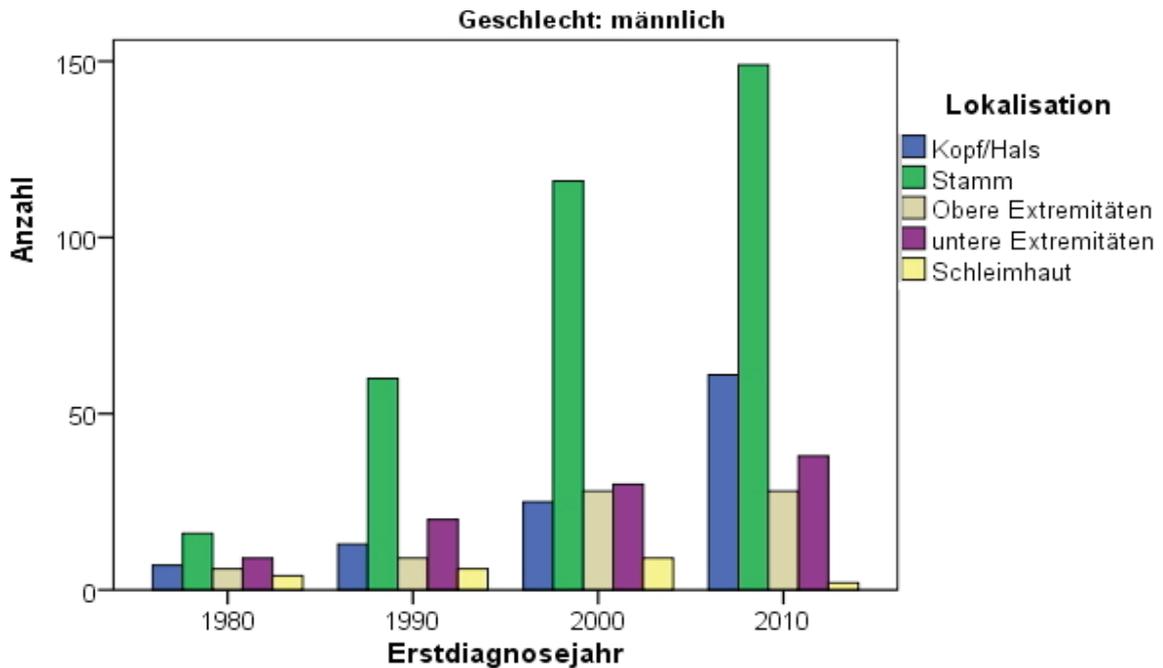


Abbildung 10: Entwicklung der anatomischen Lokalisation des Melanoms unter den männlichen Patienten am UKT

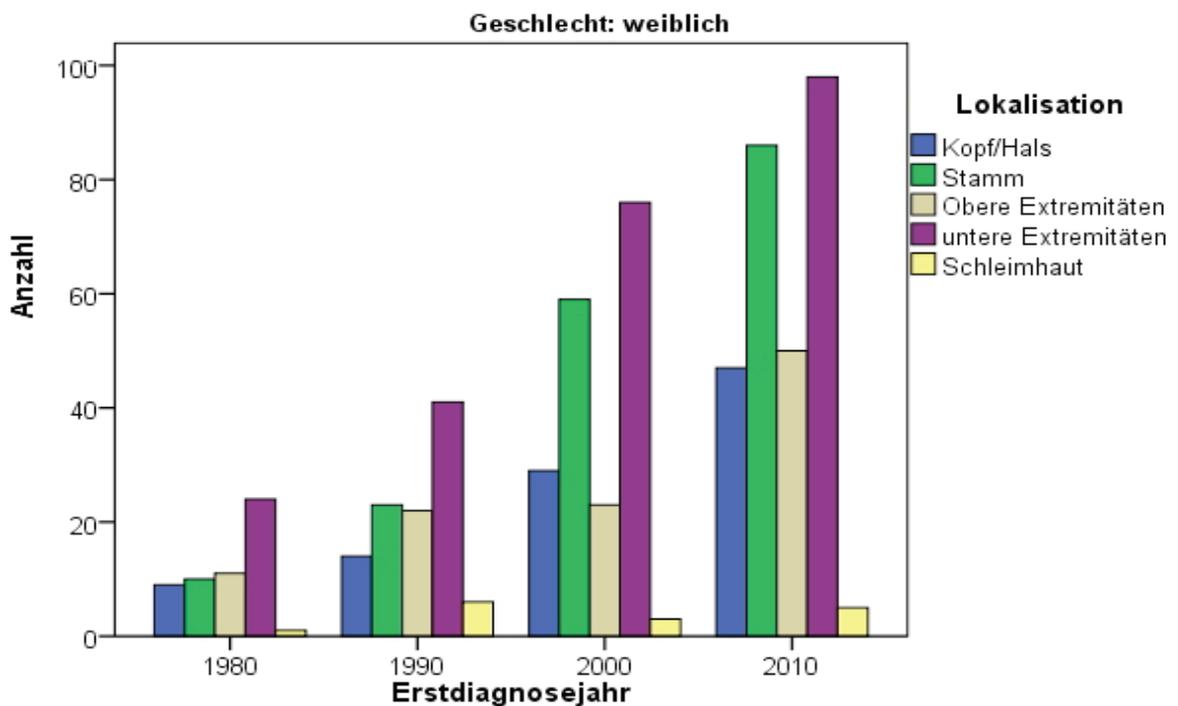


Abbildung 11: Entwicklung der anatomischen Lokalisation des Melanoms unter den weiblichen Patienten am UKT

Aus Abbildung 12 ist zu ersehen, dass die meisten Melanome am Stamm auf das SSM zurückzuführen sind nämlich 79,06%, weitere 12,72% sind durch das

NM verursacht. Die Melanome am Kopf/Hals sind zu knapp 50% auf das LMM zurückzuführen. Ca. 30% der Melanome im Bereich Kopf/Hals entfallen auf das SSM und 14% auf das NM.

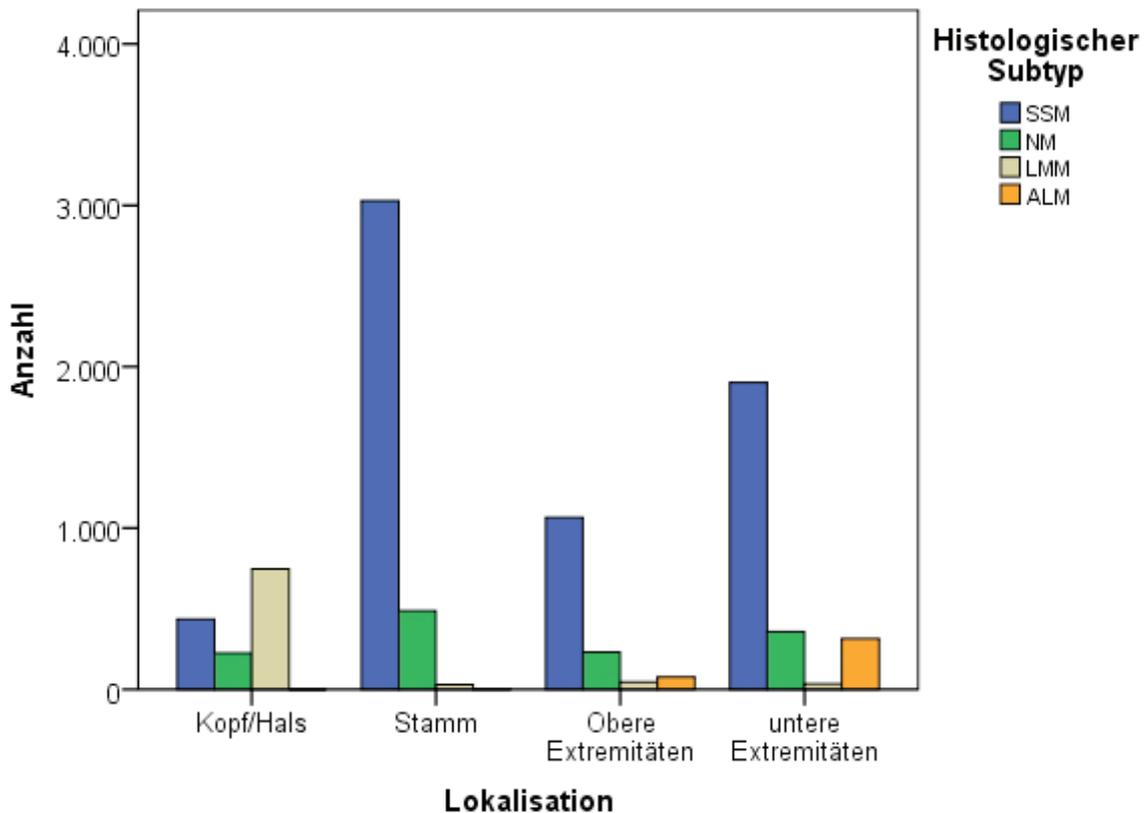


Abbildung 12: Verteilung der Subtypen des Melanoms in Bezug zur Lokalisation im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT

3.10 Tumorinvasion

3.10.1 Tumordicke nach Breslow

Beim Melanom im klinischen Stadium des Primärtumors ist die Tumordicke nach Breslow der wichtigste prognostische Faktor. Der Anteil an Tumoren innerhalb der prognostisch günstigen Breslowdicke von ≤ 1 mm lag beim Gesamtkollektiv im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT bei 56,8%. Innerhalb der Geschlechter wurde bei 2426 (53,6%) der männlichen Patienten das Melanom bei Erstdiagnose mit der Tumordicke ≤ 1 mm diagnostiziert, bei den Frauen waren es 2997 (59,7%) der Fälle. Aus Abbildung.13 ist zu ersehen, dass im beobachteten Zeitraum mehr Frauen mit einer Tumordicke ≤ 1 mm bei Erstdiagnose registriert wurden, wobei innerhalb der Gruppe der Tumoren mit einer Dicke > 4 mm die männlichen Patienten dominieren.

Jedoch wurden bei Erstdiagnose sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen der überwiegende Anteil der Melanome im günstigen Stadium <1mm entfernt.

Die Breslowdicke 1,01 mm bis 2 mm wurde bei 21,57% der Melanom-Patienten im untersuchten Zeitraum registriert. Tumoren mit einer Dicke zwischen 2,01 bis 4 mm kamen in 14,58% der Fälle vor. Die prognostisch ungünstige Tumordicke >4 mm kam beobachteten Zeitraum bei 7,1% der Patienten vor.

Die Abbildungen 13 und 14 veranschaulichen die Anzahl und die Anteile der Tumordicken innerhalb der Geschlechter im Zeitraum von 1980 bis 2010.

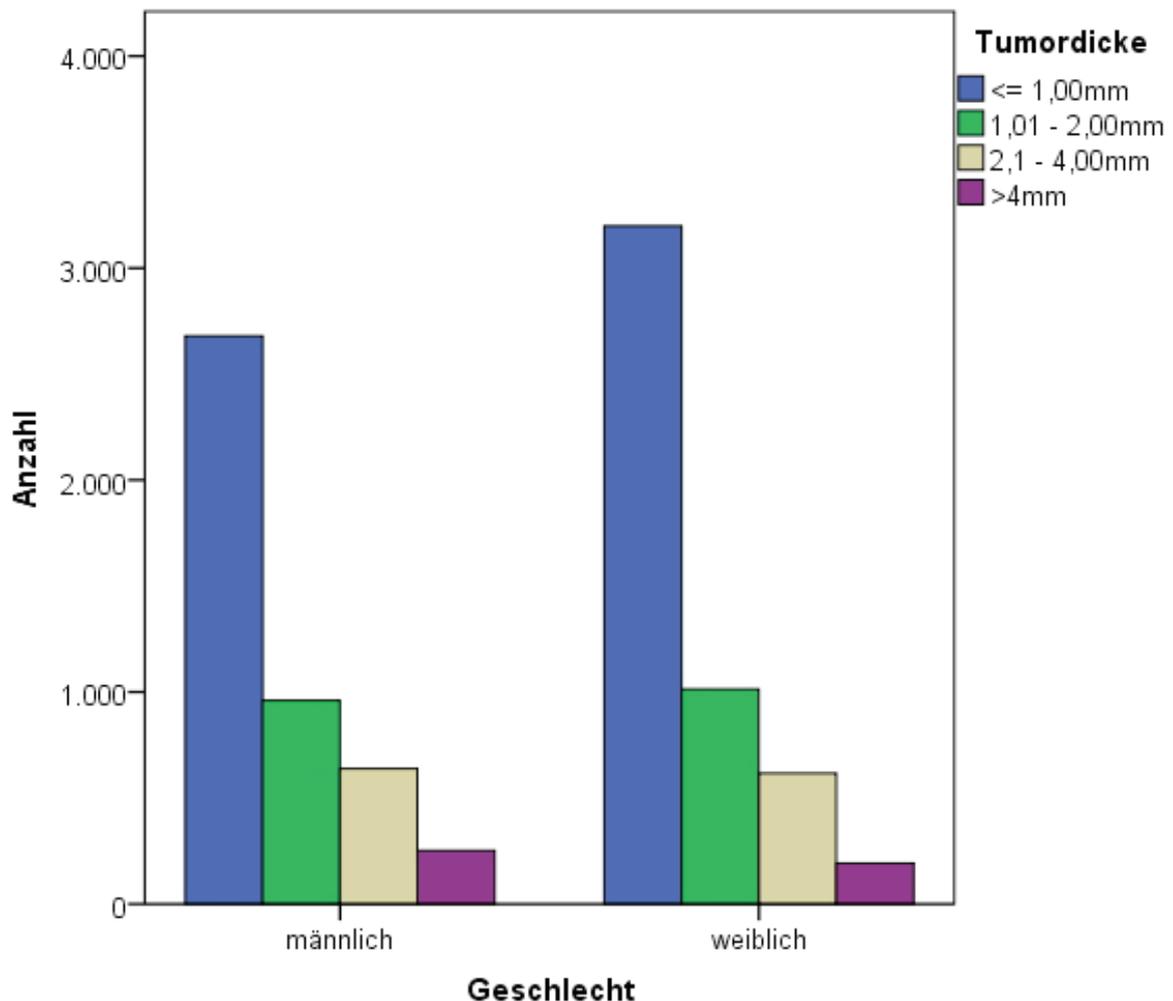


Abbildung 13: Anzahl der Tumordicken bei Erstdiagnose innerhalb der Geschlechter am UKT im Zeitraum von 1980 bis 2010

Das nachfolgende Balkendiagramm in Abbildung 14 veranschaulicht den prozentualen Anteil der wichtigsten Tumordicken in Klassen.

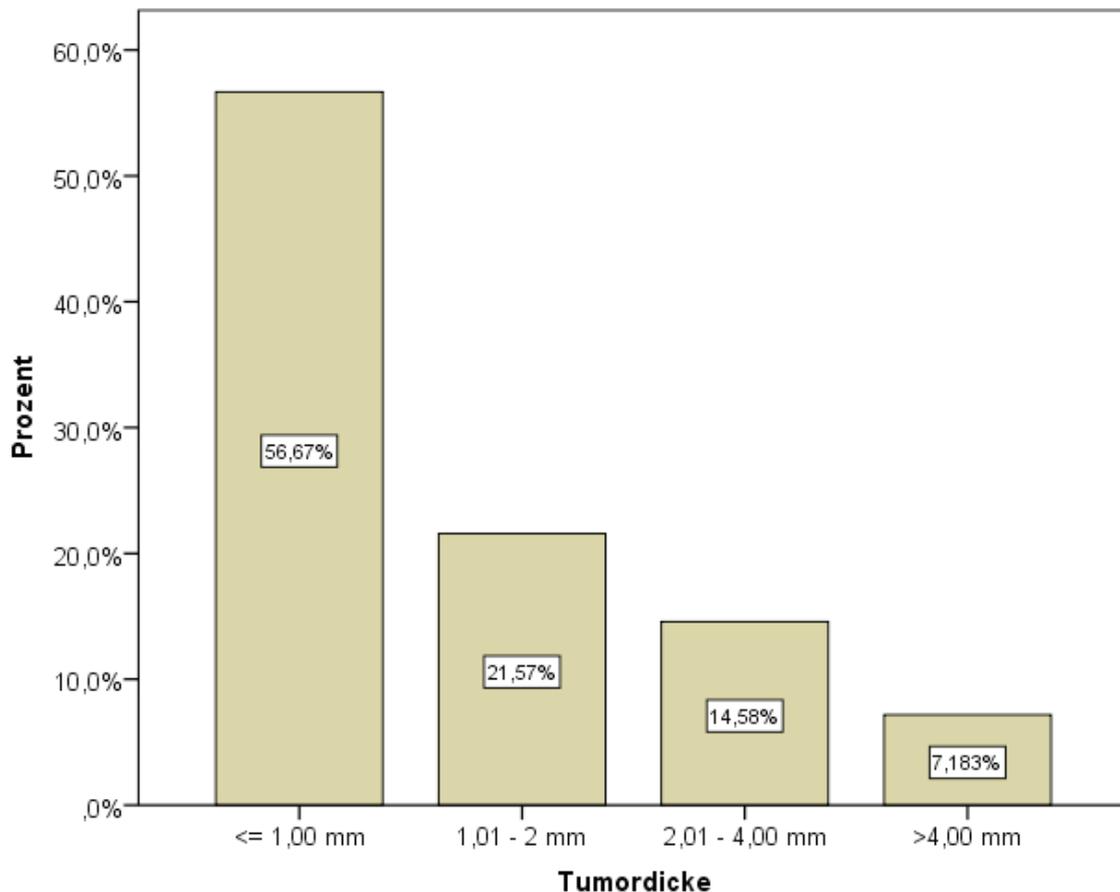


Abbildung 14: Verteilung der Tumordicke des Patientenkollektivs am UKT von 1980 bis 2010

3.10.2 Mittelwert der Tumordicke

Im beobachteten Zeitraum hat der Mittelwert der Tumordicke zunächst stark abgenommen. Von über 2 mm Anfang der 1980er Jahre sank er zunächst auf 1,1 mm Anfang der 1990er Jahre. Danach war wieder ein leichter Anstieg zu beobachten. In den letzten 10 Jahren hat sich der Mittelwert am beobachteten Kollektiv im Bereich von 1,5 mm eingependelt. Im gesamten Zeitraum von 1980 bis 2010 lag die mittlere Tumordicke bei 1,5 mm, das Maximum lag bei 30 mm, das Minimum bei 0,05 mm. Im Jahre 2010 lag der Mittelwert der Tumordicke bei 1,71 mm, das Maximum lag bei 18 mm, das Minimum wurde mit 0,10 mm gemessen.

Tabelle 9: Mittlere und mediane Tumordicke im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT

	Anzahl	
	gültig	fehlend
	9550	781
Mittelwert	1,5044	-
Median	0,8700	
Minimum	0,0500	
Maximum	30,0000	

Abbildung 15 veranschaulicht die Entwicklung der mittleren und medianen Tumordicke in den Jahren von 1980 bis 2010 am UKT.

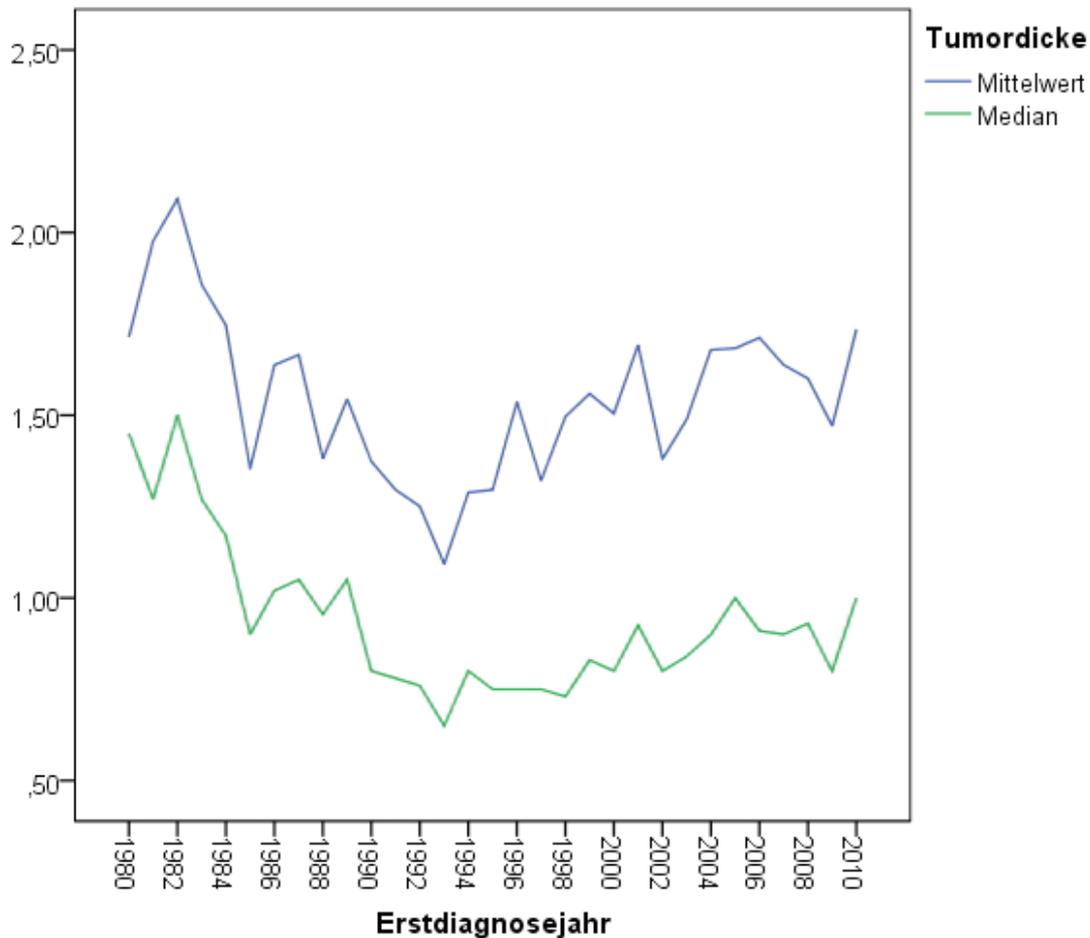


Abbildung 15: Entwicklung der mittleren und medianen Tumordicke am UKT von 1980 bis 2010

Bezogen auf die verschiedenen Melanom-Subtypen ergeben sich bei den Mittelwerten sehr unterschiedliche zeitliche Verläufe (siehe Abbildung 16). Da das NM schnell vertikal wächst, sind erwartungsgemäß hier hohe Mittelwerte der Tumordicke auffallend. Tendenziell kann man beobachten, dass sich die Mittelwerte des LMM und des SSM von 2 mm Anfang der 1980er Jahre seit 2002 in einem Niveau von 1 mm bewegen. Einen sehr unruhigen Kurvenverlauf zeichnen das NM und das ALM mit leicht steigenden Tendenzen.

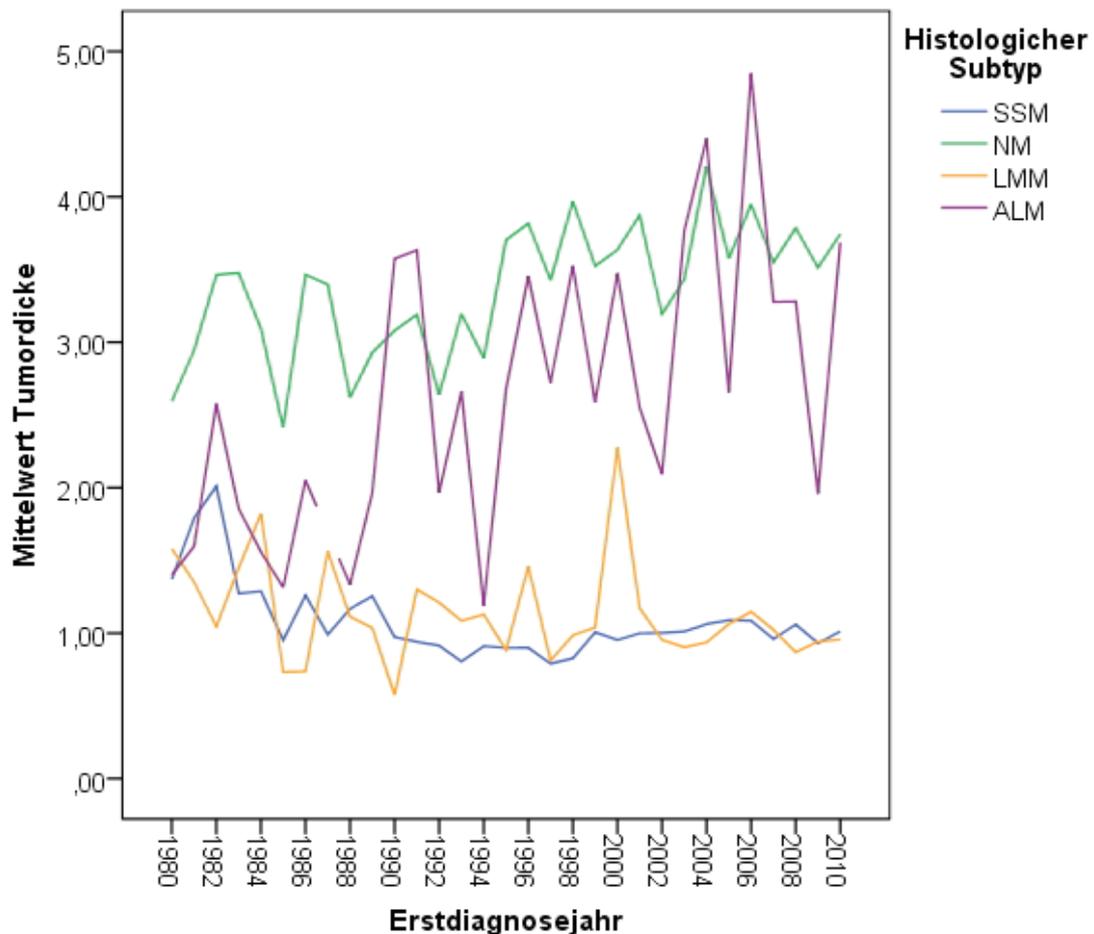


Abbildung 16: Mittelwerte der Tumortypen im zeitlichen Verlauf von 1980 bis 2010 am UKT

3.10.3 Invasionslevel nach Clark

Ein zweiter Marker zur Bestimmung der Tumorinvasion ist der Clark-Level, der die Eindringtiefe in Relation zu den anatomischen Hautschichten misst. Die Eindringtiefe ist einerseits ein Maß der Tumormasse, zusätzlich gibt sie aber auch Auskunft über die Invasionsfähigkeit (vertikale Wachstumsphase). Im aktuellen Klassifikationssystem der AJCC ist der Clark-Level durch die Mitoserate ersetzt worden. Trotz allem besitzt die Invasionstiefe weiterhin prognostischen Wert, insbesondere bei dünnen Tumoren.

Im betrachteten Zeitraum war der Hauptteil der Verteilung mit 68% aller Melanom-Patienten bei einem Invasionslevel von III oder IV. Bei 1980 Patienten wurde ein Invasionslevel von II diagnostiziert, was 19,2% des Kollektives entspricht.

Tabelle 10 zeigt die Verteilung der Invasionslevel nach Clark im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UK.

Tabelle 10: Verteilung der Invasionslevel nach Clark im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozepte	Kumulierte Prozepte
	II	1980	19,2	20,1	20,9
	III	3274	31,7	33,3	54,2
	IV	3414	33,0	34,7	88,9
	V	302	2,9	3,1	92,0
	nicht einzugrenzen	25	0,2	0,3	92,3
	Keine Angaben	759	7,3	7,7	100,0
	Gesamt	9828	95,1	100,0	
Fehlend	System	503	4,9		
Gesamt		10331	100,0		

3.11 Tumorausbreitung

Im Jahr 1980 kamen 92,8% der Melanom-Patienten mit einem Primärtumor zur ersten Diagnose. Der Anteil an Erstdiagnosen im Stadium des Primärtumors ohne Metastasierung belief sich bis 1996 in einem Bereich zwischen 90% und 97%. Seither bewegt sich dieser Anteil zwischen 86% und 89%. Im gesamten beobachteten Zeitraum wurde bei 89,6% der Patienten ein Primärtumor bei der Erstdiagnose festgestellt. Innerhalb der Geschlechter kamen im beobachteten

Zeitraum etwa 3,8% mehr Frauen im Stadium des Primärtumors zur Erstdiagnose. Abbildung 16 veranschaulicht den Anteil des Patientenkollektivs der bei Erstdiagnose keine Metastasen aufwies. In 10,4% der Fälle kamen die Melanom-Patienten bereits im klinischen Stadium der Metastasierung zur ersten Diagnose. Obwohl es mehr weibliche Melanom-Patienten gibt, ist doch der Anteil der männlichen Melanom-Patienten bei Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung höher. Es wurden im untersuchten Kollektiv 607 männliche Melanom-Patienten im metastasierenden Stadium erstdiagnostiziert, was 12,3% der männlichen Patienten und 5,9% des Gesamtkollektivs entspricht. Im gleichen Zeitraum wurden unter den weiblichen Melanom-Patienten 464 Fälle registriert, was 8,5% der Frauen bedeutet und im Gesamtkollektiv 4,5% entspricht.

Abbildung 17 zeigt den Geschlechteranteil an Primärtumoren bei Erstdiagnose am UKT im Zeitraum vom 1980 bis 2010.

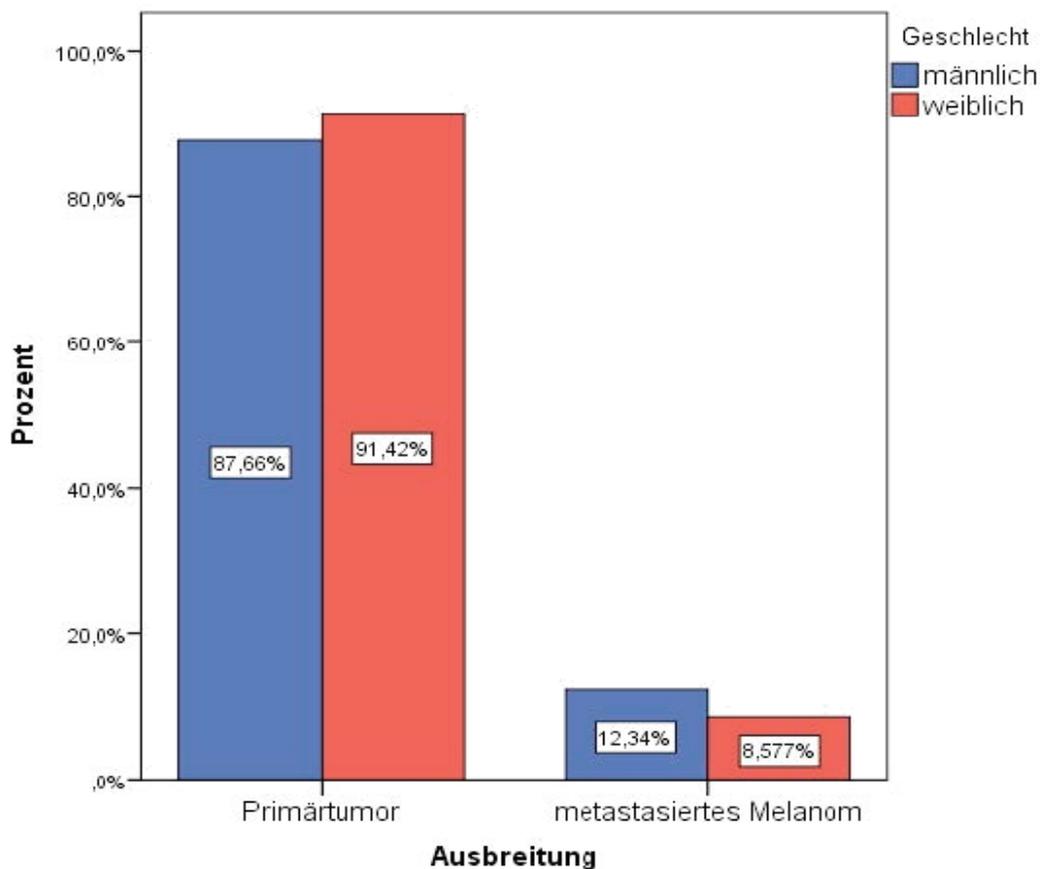


Abbildung 17: Geschlechteranteil an Primärtumoren bei Erstdiagnose am UKT im Zeitraum vom 1980 bis 2010

Bei 10,4% der Patienten wurden bei Erstdiagnose Metastasen diagnostiziert. Diese traten zu ca. 8% im regionären Lymphabflußgebiet auf. Aus Tabelle 11 ist

zu entnehmen, in welchem Umfang die Metastasierung am Patientenkollektiv bei Erstdiagnose erfolgte.

Tabelle 11: Tumorausbreitung bei Erstdiagnose innerhalb der Geschlechter am Patientenkollektiv des UKT von 1980 bis 2010

Ausbreitung		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
Primärtumor	Anzahl	4313	4946	9259
	% der Gesamtzahl	41,8%	47,9%	89,6%
Sat und In-transit-Metastasen	Anzahl	99	129	228
	% der Gesamtzahl	1,0%	1,2%	2,2%
reg. Lymphknoten Mikrometastasen	Anzahl	187	130	317
	% der Gesamtzahl	1,8%	1,3%	3,1%
reg. Lymphknoten Makrometastasen	Anzahl	201	115	316
	% der Gesamtzahl	1,9%	1,1%	3,1%
Fernmetastasen Haut/Weichteile	Anzahl	3	4	7
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,0%	0,1%
Fernmetastasen Lymphknoten	Anzahl	9	8	17
	% der Gesamtzahl	0,1%	0,1%	0,2%
Fernmetastasen Lunge	Anzahl	16	6	22
	% der Gesamtzahl	0,2%	0,1%	0,2%
Fernmetastasen Organe	Anzahl	57	37	94
	% der Gesamtzahl	0,6%	0,4%	0,9%
Fernmetastasen ohne Angabe	Anzahl	35	34	69
	% der Gesamtzahl	0,3%	0,3%	0,7%
nicht sicher einzuordnen	Anzahl	0	1	1
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,0%	0,0%
Gesamt	Anzahl	4920	5410	10330
	% der Gesamtzahl	47,6%	52,4%	100,0%

3.12 Tumorstadium

Von entscheidender prognostischer Bedeutung ist das Tumor-Stadium bei Erst-diagnose. Die 10-Jahresüberlebensrate beträgt im Stadium I zwischen 93% und 97%, im Stadium II zwischen 53% und 82% (Pflugfelder, A. et al., 2013, Balch, C.M. et al., 2009). Folgende Tabellen zeigen die Stadien-Entwicklung am UKT in 10-Jahres-Schritten.

Tabelle 12: Häufigkeit der Melanomstadien im Jahre 1980 am UKT

Tumorstadien 1980					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	I	36	37,1	55,4	55,4
	II	22	22,7	33,8	89,2
	III	7	7,2	10,8	100,0
	Gesamt	65	67,0	100,0	
Fehlend	System	32	33,0		
Gesamt		97	100,0		

Tabelle 13: Häufigkeit der Melanomstadien im Jahre 1990 am UKT

Tumorstadien 1990					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	I	147	68,1	72,1	72,1
	II	34	15,7	16,7	88,7
	III	21	9,7	10,3	99,0
	IV	2	0,9	1,0	100,0
	Gesamt	204	94,4	100,0	
Fehlend	System	12	5,6		
Gesamt		216	100,0		
Gesamt		407	100,0		

Tabelle 14: Häufigkeit der Tumorstadien im Jahre 2000 am UKT

Tumorstadien 2000					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	I	281	69,0	72,1	72,1
	II	58	14,3	14,9	86,9
	III	43	10,6	11,0	97,9
	IV	8	2,0	2,1	100,0
	Gesamt	390	95,8	100,0	
Fehlend	System	17	4,2		
Gesamt		407	100,0		

Tabelle 15: Häufigkeit der Tumorstadien im Jahre 2010 am UKT

Tumorstadien 2010					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	I	375	62,7	64,0	64,0
	II	124	20,7	21,2	85,2
	III	63	10,5	10,8	95,9
	IV	24	4,0	4,1	100,0
	Gesamt	586	98,0	100,0	
	System	12	2,0		
Gesamt		598	100,0		

Die meisten Melanome am beobachteten Kollektiv wurden im Stadium I diagnostiziert. Im zeitlichen Verlauf änderte sich der prozentuale Anteil der im Stadium I erkrankten Patienten. Während 1980 nur 55,4% der Melanompatienten dem Stadium I zugeordnet werden konnten, waren es zwischen 1990 und 2000 ca. 70%. Im Jahr 2010 hingegen sind nur noch 64% der Melanompatienten im Stadium I erst-diagnostiziert worden, wohingegen eine Zunahme um ca. 6% der Fälle im Stadium II zwischen 2000 und 2010 zu verzeichnen ist.

Abbildung 18 stellt die Anteile der einzelnen Stadien in Relation zueinander im zeitlichen Verlauf dar.

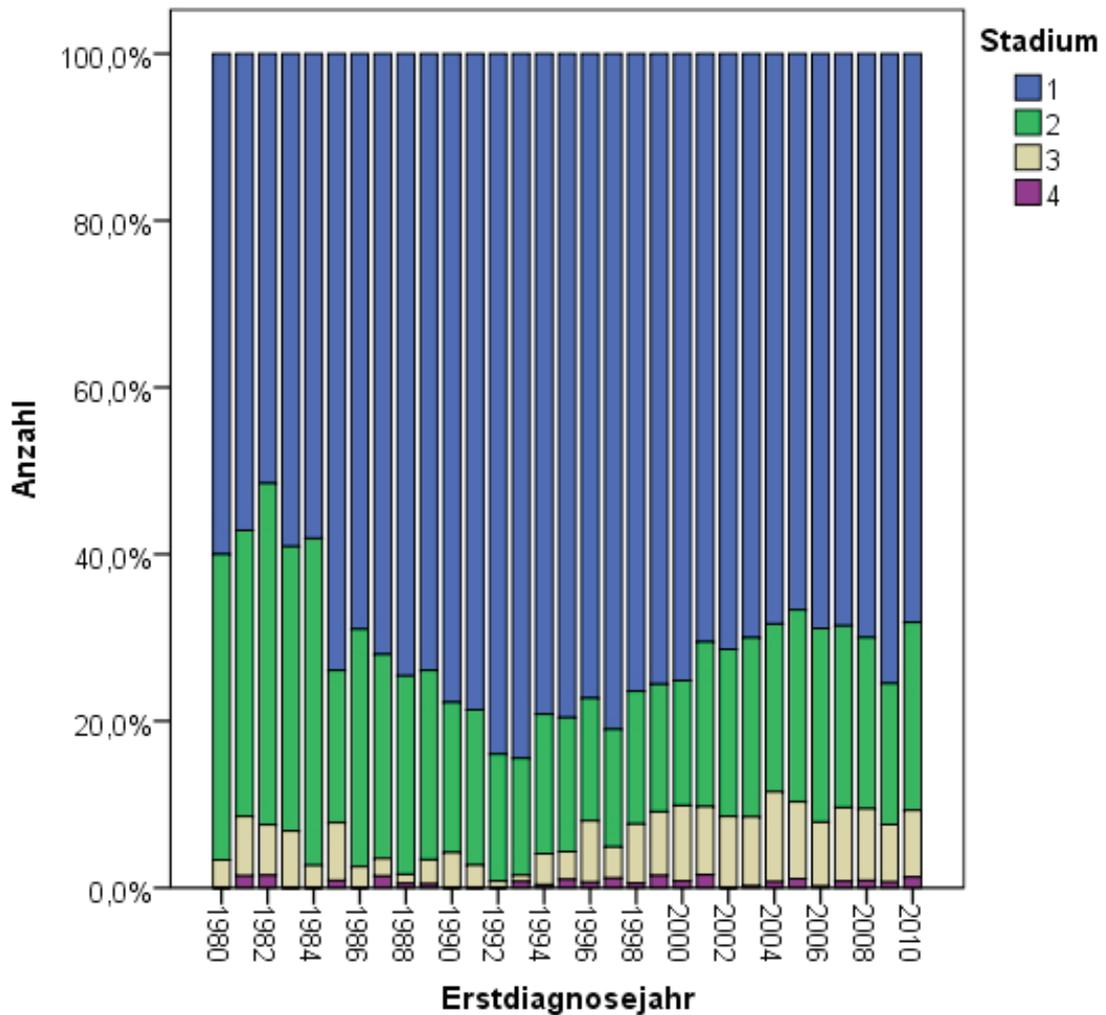


Abbildung 18: Zeitliche Entwicklung der Anteile an Tumorstadien am UKT

3.13 Ulzeration

Nur ein geringer Anteil des Kollektivs zeigte bei Erstdiagnose Ulzerationszeichen. Von den 9803 ausgewerteten Fällen wurde bei 1119 Patienten ein ulzerierender Prozess manifest, was einem Anteil von 11,4% entspricht. Der überwiegende Anteil von 6683 Patienten (68,2%) wies keine Ulzerationen auf. Bei 20,4 % der Fälle fehlen entsprechende Angaben. Die Diagnostik der Ulzeration wurde in Tübingen Mitte der 1990er Jahre eingeführt. Seit dieser Zeit haben die ulzerierenden Melanome um ca. 10% zugenommen. Im Jahre 2010 belief sich der Anteil dieser Tumoren auf 16,3%. Abbildung 19 veranschaulicht die Entwicklung der Ulzeration von 1996 bis 2010 am UKT. Auf die Tumortypen bezogen gab es beim SMM und beim NM am häufigsten Ulzerationen. 4% aller SMM und 4,1% aller NM wiesen Ulzerationen auf, was mit einer schlechteren Prognose einhergeht.

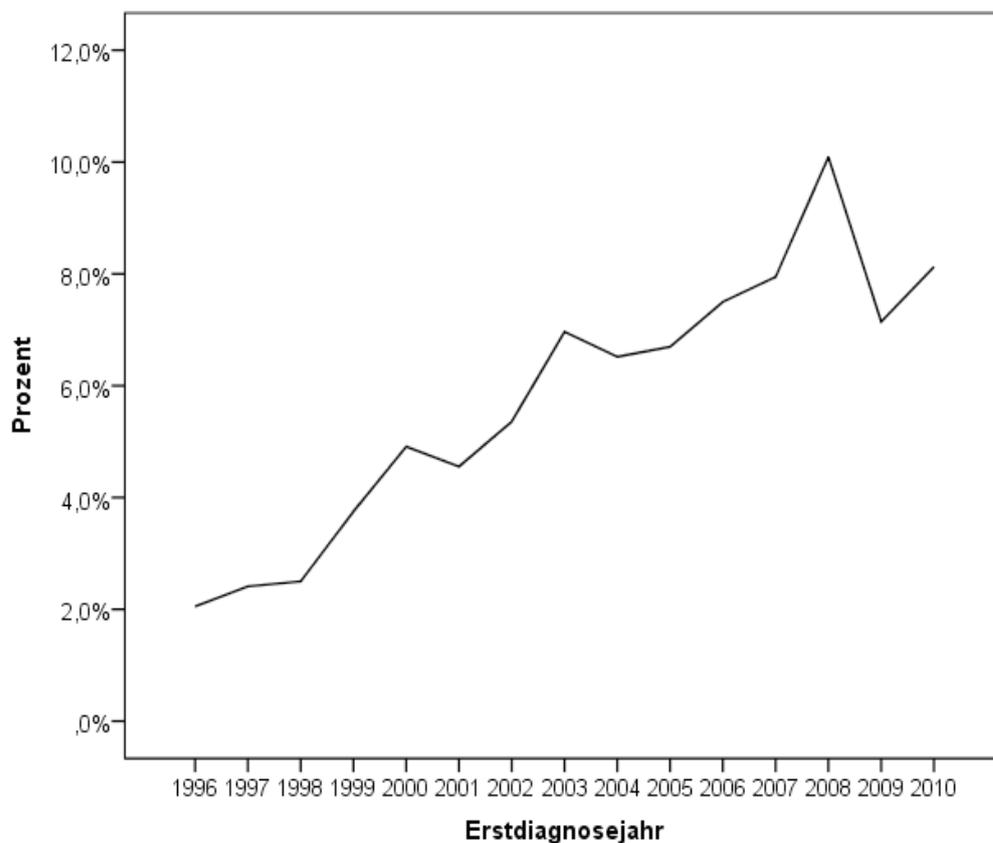


Abbildung 19: Zeitliche Entwicklung der ulzerierenden Melanome bei Erstdiagnostik am UKT

3.14 Therapie des Melanoms

Die primäre kurative Option beim Melanom ist die Operation, die möglichst früh und mit einem definierten Sicherheitsabstand durchgeführt werden sollte. Im beobachteten Zeitraum wurden von den 10331 ausgewerteten Fällen in 9913 (96%) Fällen das Melanom operativ entfernt; 408 (4%) fehlen dem System. Das Melanom konnte bei 73,5% der Fälle in erster Sitzung operativ entfernt werden, in 19,7% der Fälle konnte das Melanom nur unvollständig in erster Sitzung entfernt werden. Bei 2,8% der Fälle ist das Ergebnis der ersten Operation nicht bekannt.

Die primäre Operation erfolgte bei 22,1% der Melanom-Patienten an der Universitätsklinik Tübingen, 7273 (70,4%) Patienten wurden auswärts operiert. Um nach Diagnosesicherung ein Rezidiv auszuschließen wird eine zweite Operation angestrebt, bei der in Abhängigkeit des Befundes der operative Sicherheitsabstand erweitert wird. Bei 7473 Patienten wurde diese zweite Operation durchgeführt. Es konnte in zweiter Sitzung bei 7441 Patienten das Melanom voll-

ständig entfernt werden, in 23 Fällen war dies nicht möglich. In 9 Fällen ist das Ergebnis nicht bekannt. Die zweite Operation erfolgte bei 69% der Patienten in der Universitäts-Hautklinik Tübingen.

3.15 Sicherheitsabstand

Der Sicherheitsabstand konnte aufgrund verschiedener prospektiver randomisierter Studien in den vergangenen Jahrzehnten schrittweise reduziert werden. Der Sicherheitsabstand, mit dem am Universitäts-Hautklinikum in Tübingen operiert wurde, hat im beobachteten Zeitraum aufgrund dessen kontinuierlich abgenommen (Heenan, P.J. et al., 1985, Meyer, K.L. et al., 1985 1985). Aus Abbildung 20 ist zu erkennen, dass seit 1995 zunehmend mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm operiert wird. Während der Anteil der Patienten, deren Melanome mit einem Sicherheitsabstand von 1,0 cm operiert wurden, im Jahr 1980 bei 1,5% lag und die meisten Patienten, nämlich 80,3% mit einem Sicherheitsabstand von 5 cm operiert wurden, sind 2010 bei 68,5% der Patienten die Melanome mit einem Sicherheitsabstand von 1,0 cm operiert worden.

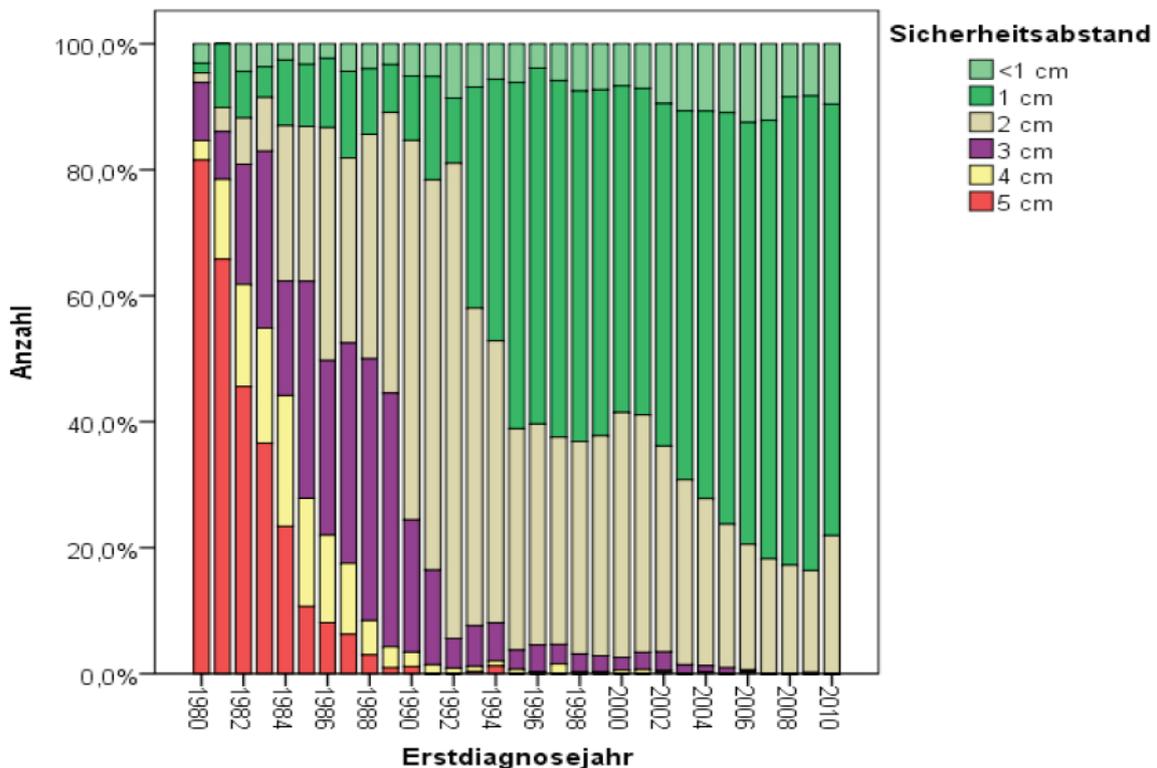


Abbildung 20: Entwicklung des gewählten Sicherheitsabstandes bei operativen Entfernung des Melanoms am UKT

3.16 Wächterlymphknoten

Leitliniengerecht sollte ab einer Tumordicke von 1,0 mm die Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt werden. Eine Wächterlymphknotenbiopsie kann aber auch bei anderen ungünstigen Prognosefaktoren wie z.B. Clark-Level IV/V oder Ulzeration des Primärtumors erwogen werden. Der Wächterlymphknoten ist die erste Filterstation vom Primärtumor aus gesehen. Bei Melanomen mit einer Tumordicke von 1 mm und mehr werden in ca. 15% bis 20% Tumorzellen im Wächterlymphknoten nachgewiesen (Elsaesser, O. et al., 2012). Mittels radioaktiv markierten Technetiumkolloidpartikel, die dem Tumor eingespritzt werden, kann der Lymphabfluss aus dem Primärtumor dargestellt werden (Miller, E. et al., 2006). Obwohl die Wächterlymphknotenbiopsie primär keine therapeutische Intervention darstellt sondern dem Staging dient, ist seit Einführung dieser Maßnahme besonders bei den Tumoren mit mittlerer Dicke (1,20 mm bis 3,5 mm) die 10-Jahresüberlebensrate gestiegen. Mithilfe der frühen Wächterlymphknotenbiopsie werden bereits kleinste Lymphknotenmetastasen detektiert, was wiederum bedeutet, dass entsprechend dem Ergebnis sofort therapeutisch interveniert werden kann. Somit hat die Wächterlymphknotenbiopsie als chirurgische Maßnahme durchaus therapeutischen Charakter. Gleichzeitig konnte in Langzeitstudien der Nachweis erbracht werden, dass die Wächterlymphknotenbiopsie zusammen mit der Bestimmung der Tumordicke die beiden wichtigsten prognostischen Marker sind (Wong, J.H., 2011, Leiter, U. et al., 2010).

Eine Wächterlymphknotenbiopsie wurde bei 2566 Patienten durchgeführt, was ca. einem Viertel des gesamten Kollektives entspricht. Von den 2566 entnommenen Lymphknoten gab es in 353 Fällen einen positiven Befund, d.h. 13,7% der entnommenen Lymphknoten zeigten histologische Metastasierungszeichen. Auf das Gesamtkollektiv übertragen bedeutet dies, dass in 3,4% der Fälle ein Befall des Wächterlymphknoten nachgewiesen werden konnte.

Abbildung 21 stellt die zeitliche Entwicklung der durchgeführten Wächterlymphknotenbiopsien dar.

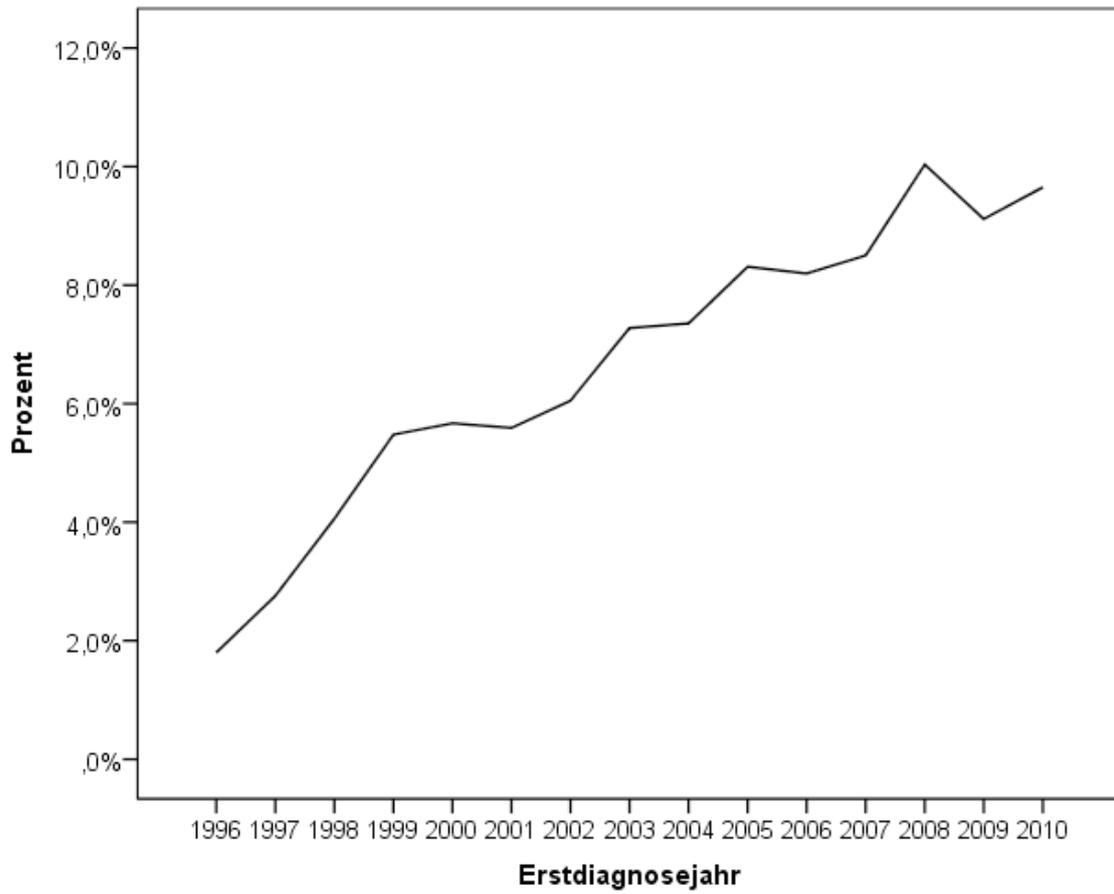


Abbildung 21: Zeitliche Entwicklung der durchgeführten Wächterlymphknotenbiopsien am UKT

Etwa 8% aller bei Erstdiagnose manifesten Metastasen betrafen zunächst das regionäre Lymphabflussgebiet. Davon wurden ca. 3% den regionären Lymphknoten-Mikrometastasen zugeordnet. Bei etwa ebenso vielen Patienten wurden in den regionären Lymphknoten Makrometastasen nachgewiesen. In 2,2% der Fälle wurden die Metastasen in der Haut durch Satelliten/In-transit-Metastasen manifest. 1996 belief sich der Anteil an Mikrometastasen am Gesamtkollektiv auf 3,4%. Im Jahre 2010 kamen 4,8% der Melanom-Patienten mit regionären Lymphknoten- Mikrometastasen zur Erstdiagnostik. Bezüglich der Diagnostik von regionären Lymphknoten-Mikrometastasen liegen vor dem Jahr 1996 keine Daten vor, da diese Diagnoseverfahren erst 1996 in Tübingen eingeführt wurde.

3.17 Alter bei Metastasierung

Das mittlere Alter der Patienten bei Progress der Erkrankung betrug 57,88 Jahre, wobei das mittlere Alter der Frauen bei 58,57 Jahren lag und das der Männer bei 57,2 Jahren. Von den 3638 Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung waren 1952 männlich und 1686 weiblich.

3.18 Einfluss auf die Überlebenszeit

Insgesamt sind im beobachtenden Zeitraum 2004 Patienten verstorben, davon starben 1449 Patienten an den Folgen ihrer Melanomerkrankung. Innerhalb der Geschlechter verstarben mehr Männer (821) am Melanom, als Frauen (628). Entscheidender Einflussfaktor auf das Überleben ist die Tumordicke des Primärtumors. Die Überlebensrate sinkt mit zunehmender Tumordicke.

Abbildung 22 veranschaulicht den Zusammenhang der Tumordicke auf das Überleben am Patientenkollektiv der UKT in Tübingen.

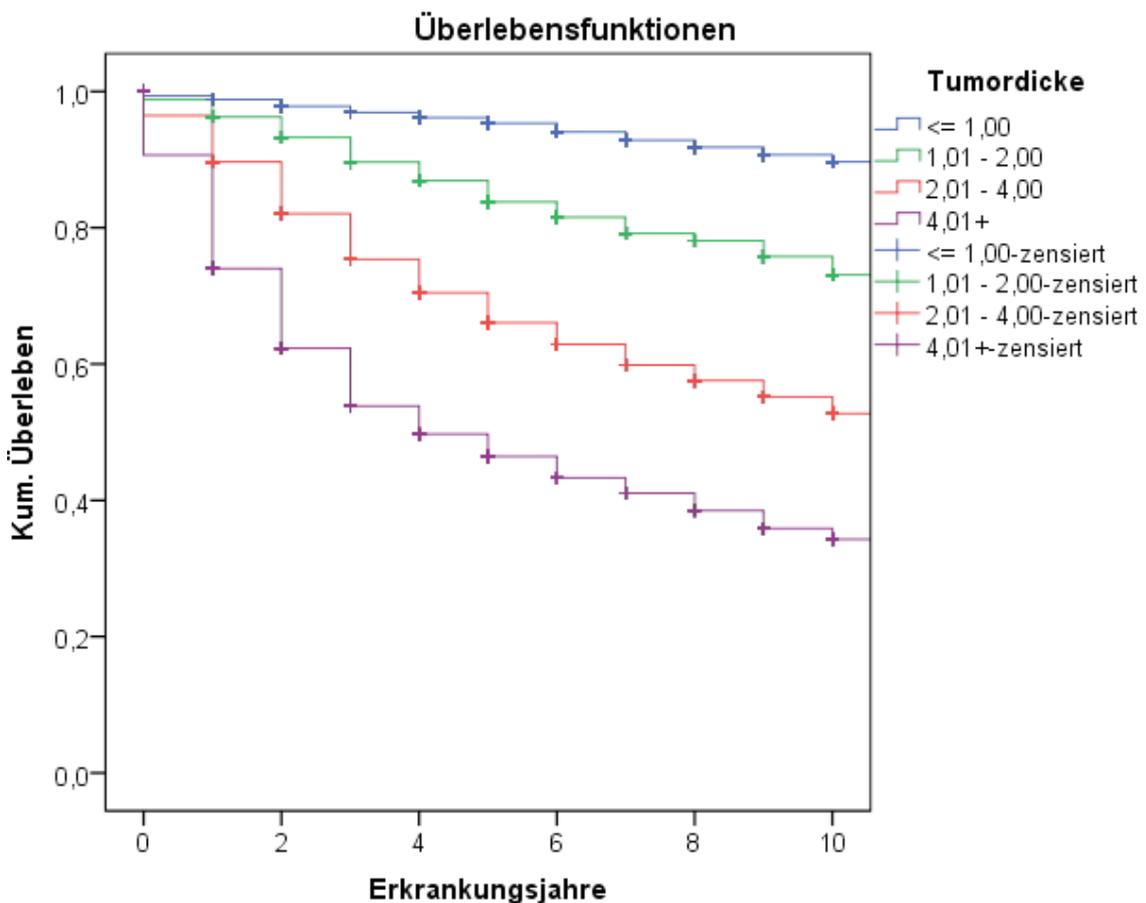


Abbildung 22: Überleben in Abhängigkeit von der Tumordicke am UKT im Zeitraum von 1980 bis 2010

Weitere Faktoren, die die Prognose des Melanoms beeinflussen sind neben den allgemein bekannten wie der Ulzeration, der Lymphknotenbefall und die Mitoserate am untersuchten Kollektiv auch die anatomische Lokalisation des Melanoms. Aus Abbildung 23 ist zu erkennen, dass die Lokalisation der Schleimhäute mit der schlechtesten Prognose einhergeht. Die beste Prognose hat das Melanom an den oberen Extremitäten, gefolgt von der Kopf/Halsregion und den unteren Extremitäten.

Obwohl die Tumoren im Kopf/Halsbereich oft mit dem weniger aggressiven LMM assoziiert sind, ist die Überlebenszeit im Vergleich zu der Region „Obere Extremitäten“ kürzer. Ein Einflussfaktor mag das Alter der Melanompatienten bei der Erkrankung sein. Das LMM ist ein Melanom des älteren Patienten.

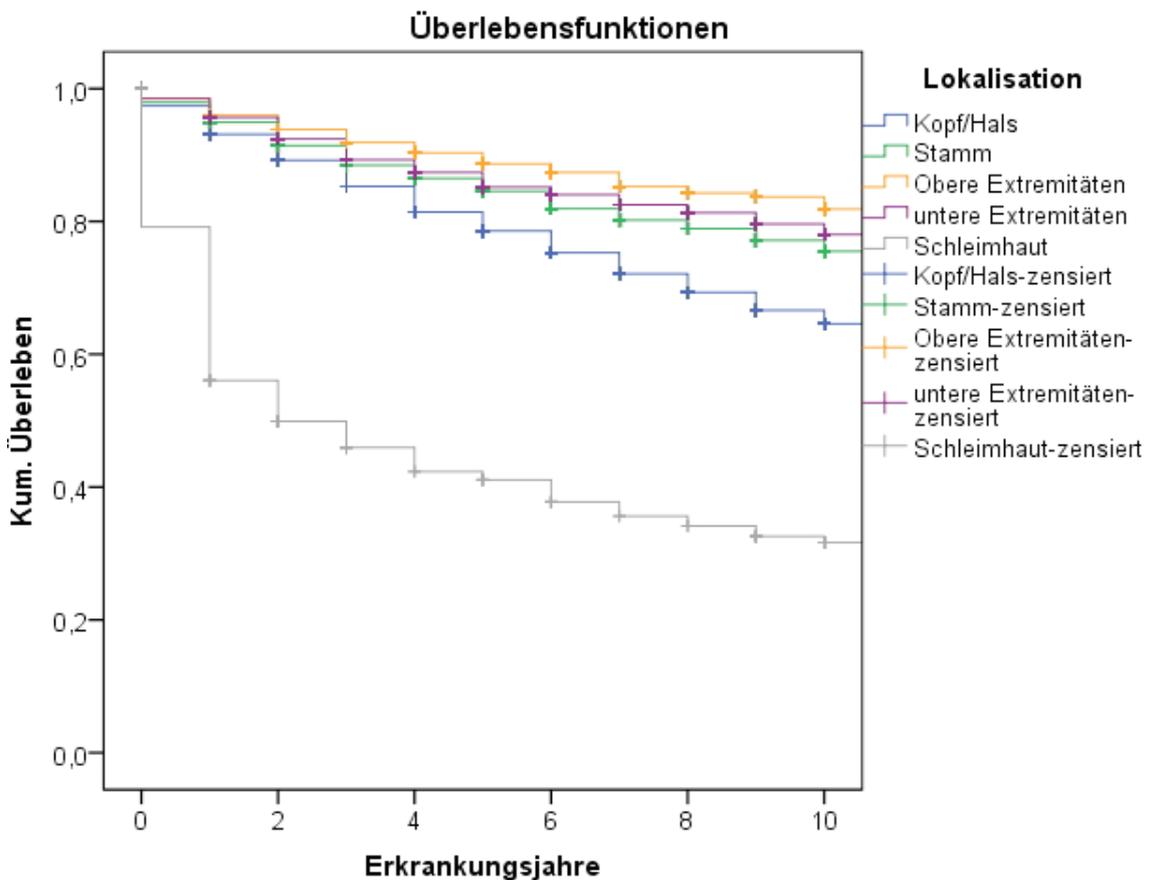


Abbildung 23: Überlebenszeit in Abhängigkeit der Lokalisation am Patientenkollektiv der UKT von 1980 bis 2010

Trotz zunehmender Melanomerkrankungen hat sich die Prognose der Melanompatienten am UKT in den vergangenen 30 Jahren verbessert. Abbildung 24 veranschaulicht die Entwicklung der Überlebenszeit.

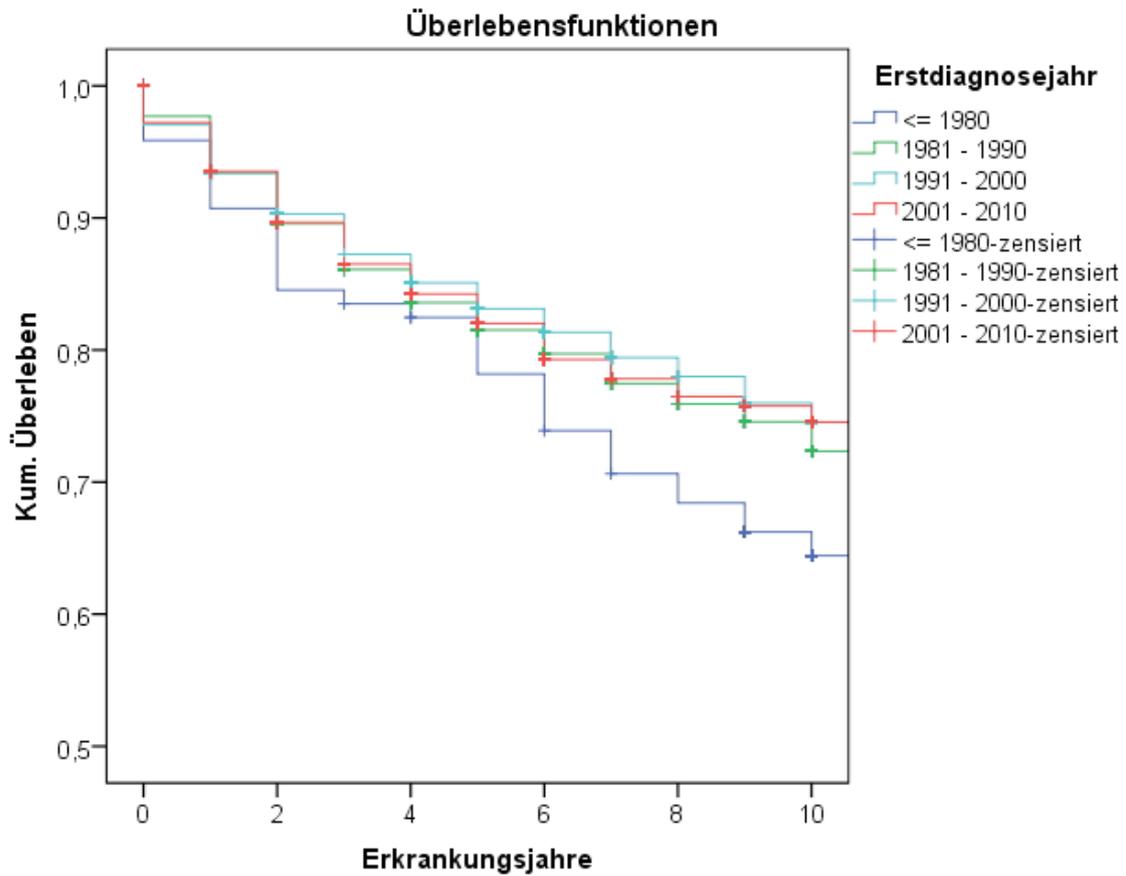


Abbildung 24: Überlebenskurve der Melanompatienten in Dekaden von 1980 bis 2010 am UKT

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten eines Patientenkollektivs von 10331 Melanom-Patienten analysiert und ausgewertet. Diese wurden im Zeitraum von 1980 bis 2010 in der Universitäts-Hautklinik Tübingen vorstellig und behandelt.

Die retrospektive Betrachtung der Daten der Universitäts-Hautklinik Tübingen beschäftigt sich mit der Entwicklung des Melanoms innerhalb der 30 Jahre von 1980 bis 2010.

4.1 Häufigkeit und Geschlechterverteilung

Seit 1980 hat sich die Häufigkeit des an der Universitäts-Hautklinik Tübingen diagnostizierten Melanoms versechsfacht. Die Anzahl der jährlich neu detektierten Melanome stieg von 97 im Jahr 1980 auf 598 im Jahr 2010. Innerhalb der 30 Jahre des Untersuchungszeitraums ergibt sich hiermit eine mittlere jährliche Zuwachsrate von 20%. Auf die Geschlechter bezogen erkrankten mehr Frauen an einem Melanom. Ihr Anteil betrug 52,4% des Gesamtkollektivs, 47,6% entfallen auf die Männer. Dies entspricht einem Verhältnis (Frauen:Männer) von 1,1:1,0. Im Verlauf zeichnet sich jedoch eine deutliche Zunahme des Anteils der männlichen Melanompatienten ab. Seit 2007 überwiegt der Anteil der erkrankten Männer. Tendenziell wird diese Entwicklung auch weltweit beobachtet (Duschek, N. et al., 2013, Liu, F. et al., 2013, Whiteman, D.C. et al., 2008). Besonders in der Altersgruppe der 61 bis 70jährigen Patienten liegt der Anteil der männlichen Melanompatienten mit 11,2% deutlich über dem der Frauen. Die weiblichen Patienten dieser Altersklasse erkrankten häufiger an einem LMM, wohingegen mehr Männer besonders vom SSM und NM betroffen sind. Eine Erklärung für die Zunahme an erkrankten männlichen Melanompatienten ist verschiedentlich analysiert worden. Da sowohl das SSM als auch das NM mit intermittierenden hohen UV-Belastungen assoziiert ist, stellt sich die Frage, inwiefern sich die UV-Exposition unter der männlichen Bevölkerung verändert hat (Rastrelli et al. 2014, Swetter et al. 2009a).

4.2 Erkrankungsalter

Das mediane Erkrankungsalter am Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug 54 Jahre. Es stieg in den beobachteten 30 Jahren um 8,5 Jahre an. Die männlichen Patienten wurden im allgemeinen später als die weiblichen diagnostiziert. So lag das mediane Erkrankungsalter der Männern bei 57 Jahren, das der Frauen bei 52 Jahren. Parallel zu dieser Entwicklung nimmt die Zahl

der Patienten, die unter 40 Jahren mit einem Melanom diagnostiziert wurden ab, wohingegen die Zahl der Erkrankungsfälle bei den über 60jährigen zunimmt. Dieser Trend ist bei allen Subtypen des Melanoms zu beobachten. Einflussfaktor für diese Entwicklung könnte die gestiegene Lebenserwartung sein. Obwohl das Melanom lange Zeit ein Tumor des jüngeren Menschen war, zeichnet sich eine Entwicklung dahingehend ab, dass das Melanom in den höheren Altersgruppen zunimmt (Moan et al. 2013, Balch et al. 2013, Paul et al. 2013, Vranova et al. 2014).

4.3 Klinisch-histologischer Melanomtyp

Obwohl das mediane Erkrankungsalter für alle histologischen Melanomtypen gestiegen ist, bleibt das SSM mit einem medianen Erkrankungsalter von 51 Jahren das Melanom des jüngeren Patienten. Im Schnitt wird das SSM bei den weiblichen Patienten 6 Jahre früher diagnostiziert als bei den Männern, was einerseits mit einem ausgeprägteren Vorsorgeverhalten der Frauen begründet werden kann, andererseits trat das SSM bei den Frauen häufiger an den unteren Extremitäten auf und konnte somit schneller bemerkt werden (Duschek et al. 2013). Bei den männlichen Patienten tritt das SSM am häufigsten am Stamm auf, und wird aufgrund dieser anatomischen Lokalisation leider oft erst später wahrgenommen. Das SSM ist in allen Altersklassen am häufigsten vertreten und verantwortlich für knapp 80% aller Melanome am Rücken.

In der Altersklasse ab 60 Jahren ist eine deutliche Zunahme des LMM zu verzeichnen. Bei den über 70jährigen tritt das LMM sogar am zweithäufigsten auf und übertrifft damit in seiner Häufigkeit das NM. Beim LMM ist innerhalb der beobachteten 30 Jahre bei beiden Geschlechtern eine ca. 6% Zunahme zu beobachten, wobei auch hier die Zunahme unter den männlichen Patienten etwas stärker ausgeprägt war. Das mediane Alter bei Diagnosestellung lag beim LMM bei den Frauen mit 70 Jahren 1,5 Jahre über dem der Männer. Da das LMM 47,28% aller Melanome im Gesicht, Kopf und Hals ausmacht und besonders im Alter auftritt, wird die These gestützt, dass das LMM durch jahrelange kumulative UV-Exposition begünstigt wird (Whiteman et al. 2006).

Das NM macht 13,1% des Patientenkollektivs aus und verteilt sich unter den Geschlechtern nahezu gleich. Auch hier liegt das mediane Erkrankungsalter der Männer mit 58 Jahren drei Jahre über dem der weiblichen Patienten.

4.4 Anatomische Lokalisation

In der vorliegenden Studie findet sich die klassische geschlechtsspezifische Verteilung der Melanome. Innerhalb der Gruppe der männlichen Patienten tritt das Melanom bevorzugt am Stamm auf (52%), davon über 2/3 am Rücken. An den unteren Extremitäten treten innerhalb der Gruppe der Frauen 39,1% aller Melanome auf. Ungefähr 66,0% aller Melanome finden sich in diesen beiden anatomischen Regionen. Auf die Region Kopf/ Hals entfielen ungefähr 15,8% aller Melanome. Die anatomische Lokalisation hat sich in vergangenen 30 Jahren verändert.

Während 1980 die meisten Melanome der Frauen (43,6%) an den unteren Extremitäten auftraten, war bei den Männern der Stamm mit 38,1% am häufigsten vom Melanom betroffen. Seit 2008 tritt bei beiden Geschlechtern das Melanom zunehmend am Stamm auf. Bei den Frauen ging das Melanom an den unteren Extremitäten seit 1980 um 9,4% zurück, am Stamm nahm es im gleichen Zeitraum jedoch um 12,5% zu. Unter den männlichen Patienten ist im erhobenen Zeitraum ebenfalls eine Verlagerung der Melanome zum Stamm auffällig. Seit 1980 ist die Lokalisation Stamm bei den männlichen Patienten um 15,5% gestiegen. Innerhalb der 30 beobachteten Jahre sind die Melanome am Stamm um 14,9% gestiegen. Knapp 80% der Melanome am Stamm sind SSM. Durch verschiedene Studien ist belegt, dass das SSM durch intermittierende hohe UV-Belastungen in der Kindheit und Jugend verursacht wird (Liu, F. et al., 2013, Cust, A.E. et al., 2011). Dies bedeutet, dass beim SSM anscheinend nicht die kumulative UV-Belastung der Risikofaktor ist, sondern die Art und Weise der UV-Exposition. Besonders gefährlich ist die UV-Belastung auf zuvor sonnengeschützter Haut. Dies ist mit einem hohen Risiko verbunden, einen Sonnenbrand zu erleiden. Im Schnitt ziehen sich viele Personen 3-4 Mal im Jahr einen Sonnenbrand an den Unterschenkeln oder am Rücken zu. Auch wenn durch Sonnencremes mit hohem Lichtschutzfaktor ein Sonnenbrand verhindert wird, ist die UV-Schädigung der Haut nicht auszuschließen (Wiecker, T.S. et al., 2003, Saridi, M.I. et al., 2014).

Die anatomische Lokalisation der Melanome ist des Weiteren auch altersabhängig. So nehmen die Melanome an den unteren Extremitäten und am Stamm mit zunehmendem Alter ab, wohingegen die Melanome in der Kopf/Halsregion im Alter zunehmen. Knapp 50% dieser Tumoren sind durch das LMM verursacht.

Unabhängig von der Lokalisation wurden die meisten Melanome im Primärstadium erstdiagnostiziert. Einzige Ausnahme stellt die Lokalisation der Schleimhäute dar. Von den 129 Fällen im beobachteten Zeitraum wurden nur zwei im Stadium des

Primärtumors diagnostiziert. Die Lokalisation des Genitales und der Schleimhaut erweist sich als äußerst ungünstig, da die Diagnose aufgrund der seltenen Manifestation oft erst zu einem Zeitpunkt erfolgt, in dem der Tumor bereits gestreut hat.

4.5 Tumordicke und Invasionslevel

Die Melanome der untersuchten Patienten zeigten eine mittlere Tumordicke von 1,5 mm. Die mittlere Tumordicke hat im beobachteten Zeitraum von 2 mm Anfang der 1980er Jahre abgenommen und sich in den letzten 10 Jahren bei einem Wert von 1,5 mm eingependelt. Der Anteil an Melanomen innerhalb der Dicke von ≤ 1 mm lag beim beobachteten Patientenkollektiv bei 56,8%, wobei mehr Frauen (59,7%) als Männer (53,6%) bei Erstdiagnose mit einer Tumordicke ≤ 1 mm vorstellig wurden. Die vergleichsweise häufigere Betroffenheit der Männer mit ungünstigen Tumordicken lässt schlussfolgern, dass die Melanome beim männlichen Geschlecht in einem fortgeschritteneren Stadium der Erkrankung erstdiagnostiziert werden (Swetter et al. 2009b).

Um die Tumorinvasion abschätzen zu können, gibt es neben der Tumordicke den Invasionslevel nach Clark. Am untersuchten Kollektiv wiesen 68,05% der Patienten einen Invasions-Level III oder IV auf. Der Invasionslevel IV nahm im zeitlichen Verlauf mit knapp 7% am meisten zu.

4.6 Tumorstreuung

Im gesamten beobachteten Zeitraum wurde bei 89,6% der Patienten das Melanom vor einer Tumorstreuung diagnostiziert. Beim Patientengut war in 69,6% der Fälle eine Diagnose im Stadium I möglich. Im zeitlichen Verlauf nahmen die im Stadium I diagnostizierten Erkrankungsfälle zu. 1980 konnten 55,4% der Patienten dem Stadium I zugeordnet werden, zwischen 1990 und 2000 waren es sogar 70%. Seit 2000 ist der Prozentsatz an Patienten im Stadium I der Erkrankung wieder leicht rückläufig. Für das Jahr 2010 wurden 64% in dem Stadium I diagnostiziert, im gleichen Zeitraum haben die im Stadium II erfassten Patienten um 6% zugenommen. Diese Entwicklung könnte einerseits mit dem höheren Erkrankungsalter erklärt werden, da ältere Patienten bei Erstdiagnose größere Tumordicken aufweisen (Balch, C.M. et al., 2013). Ungefähr die Hälfte aller Melanompatienten im Jahr 2010 war über 61 Jahre alt. Andererseits hat der Anteil der männlichen Patienten kontinuierlich zugenommen und liegt seit 2007 über dem der Frauen. Obwohl es mehr weibliche Patienten mit einem Melanom gibt, ist der Anteil der Männer im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung mit 5,9% höher

als der der Frauen (4,5%). Das höhere Erkrankungsalter unter den männlichen Patienten geht vermutlich mit einer späteren Diagnostik und mit einem erhöhten Risiko der Tumorstreuung einher (Swetter, S.M. et al., 2009).

4.7 Erstmetastasierung

Die Metastasierung geschieht auf drei unterschiedlichen Wegen:

1. In die Haut (Satelliten/In-transit-Metastasen)
2. In die Lymphknoten
3. Viszeral (Organe).

Besonders häufig metastasierte das Melanom bei Erstdiagnose in das regionäre Lymphabflussgebiet in Form von Mikrometastasen (3,4%) oder Makrometastasen (3,4%), 2,2% metastasierten in die Haut (Satelliten/In-transit-Metastasen). Da die Diagnostik der Lymphknoten-Mikrometastasen erst 1996 eingeführt wurde, liegen keine weiter zurückreichende Daten vor. Zur Diagnostik der regionären Lymphknotenmetastasen wird eine „Sentinel lymph node dissection“ (SLND) durchgeführt. Leitliniengerecht sollte eine Wächterlymphknotenbiopsie ab einer Tumordicke von 1 mm oder anderer ungünstiger Prognosefaktoren wie z. B. Clark-Level IV/V oder Ulzeration des Primärtumors erfolgen (Leiter, U. et al., 2010, Pflugfelder et al. 2013, Morton, D.L. et al., 2014). Im Zuge der verfeinerten Diagnostik seit 1996 hat auch das diagnostische Verfahren der Wächterlymphknoten-Biopsien an der Universitäts-Hautklinik Tübingen zugenommen. Am beobachteten Kollektiv wurde dieses Verfahren bei ungefähr einem Viertel der Patienten durchgeführt, bei 13,7% dieser Patienten wurden histologische Metastasierungszeichen nachgewiesen.

4.8 Ulzeration

Die Häufigkeit von ulzerierende Melanomen belief sich am Patientengut im erhobenen Zeitraum auf 11,4%. Am Häufigsten ulzerierten die histologischen Melanomtypen des SSM und NM mit jeweils ca. 4% der Fälle. Innerhalb der Geschlechter sind die Männer mit 13,4% häufiger von ulzerierenden Melanomen betroffen als die Frauen (9,7%). Im zeitlichen Verlauf haben die Tumoren mit ulzerativen Veränderungen um ca. 10% zugenommen. Die Tumordicke und die Ulzeration eines Tumors stellen wichtige Prognosefaktoren dar, die unabhängig vom Alter und Geschlecht des Patienten sind.(Balch et al. 2010, Balch et al. 2013).

4.9 Therapie des Melanoms

Die Therapie des Melanoms ist abhängig vom Stadium der Erkrankung. Bei primären Melanomen ist die Operation mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand im kurativen Ansatz möglich. Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung stehen Optionen wie Bestrahlung, Chemotherapie oder Immuntherapie zur Verfügung, die jedoch eher in palliativer Situation zum Einsatz kommen. Einzig beim LMM ist die Bestrahlung auch kurativ einsetzbar. Die Immuntherapie hat einen besonderen Stellenwert in der adjuvanten Therapie und kommt bei Melanomen mit Risikofaktoren wie Ulzeration, regionäre Mikrometastasen und Tumordicke >1,5mm im Anschluss an die Operation zum Einsatz. Das Ausmaß der nötigen Operation richtet sich nach der feingeweblich bestimmten Dicke des Tumors. Ist der Tumor dicker als 1 mm, wird zusätzlich der im betroffenen Areal erste drainierende Lymphknoten (SNL) auf den möglichen Befall von Tumorzellen untersucht (Leiter, U. et al., 2010, Bibault, J.E. et al., 2011, Pflugfelder, A. et al., 2013).

Im Zeitraum von 1980 bis 2010 wurde bei 96% der Melanompatienten der Tumor operativ meist in Lokalanästhesie entfernt. Die primäre Operation erfolgte zu 70,4% auswärts. Nach Diagnosesicherung wurde bei 72,3% der Patienten eine Nachresektion mit erweitertem Sicherheitsabstand vorgenommen. Diese erfolgte zu 69,1% in der Universitätshautklinik Tübingen. In zweiter operativer Sitzung konnte das Melanom in 99,57% vollständig entfernt werden.

4.10 Sicherheitsabstand

Die Wahl des Sicherheitsabstandes gestaltet sich unterschiedlich und berück-sichtigt vor allem das Metastasierungsrisiko. Ein zu kleiner Abstand erhöh-t das Risiko eines Lokalrezidives, jedoch bringt ein zu großer radikaler Eingriff keinen Überlebensvorteil. Deshalb empfiehlt die Deutsche Dermatologische Gesellschaft bei Tumoren bis zu 2mm Dicke ein Sicherheitsabstand von 1 cm, bei Melanomen, die dicker als 2mm sind, sollte der Sicherheitsabstand auf 2cm erweitert werden (Pflugfelder et al. 2013, Veronesi et al. 1988). In den vergangenen 30 Jahren wurde der Sicherheitsabstand, mit dem in Tübingen operiert wurde, der aktuellen Studienlage angepasst. 2010 konnten 68,5 % der Patienten mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm operiert werden, wogegen im Jahr 1980 über 80% mit einem Sicherheitsabstand von 5 cm versorgt wurden.

4.11 Prävention der Erkrankung

Die beste Melanom-Prävention ist das Schützen der Haut vor schädlicher UV-Strahlung. Kontrovers wurde diskutiert, ob Sonnencremes mit hohem Lichtschutzfaktor eine ausreichende Prävention darstellen (Manne et al. 2011, Berwick 2007). Neuere Untersuchungen belegen, dass der effektivste Sonnenschutz darin besteht, die Haut durch Kleidung zu schützen. Ein weiterer wichtiger Pfeiler in der Melanomprävention ist die regelmäßige Melanomfrüherkennungsuntersuchung, die es möglich macht, ein Melanom in einem prognostisch günstigen Stadium zu entdecken und zu therapieren (Printz 2013, Kulichova et al. 2014).

Obwohl Kritiker dem Nutzen eines Hautkrebs-Screening skeptisch gegenüberstehen, belegt die Datenlage die Effektivität des Screenings. Das in Schleswig-Holstein 2003 bis 2004 durchgeführte Pilotprojekt „Hautkrebsscreening“ konnte nachweisen, dass durch eine solche Maßnahme mehr Melanome in einem prognostisch günstigen Stadium (T0, T1) diagnostiziert werden. Dadurch konnte die Mortalität um die Hälfte gesenkt werden (Katalinic et al. 2012). Die verfeinerte Diagnostik im frühen Stadium der Krankheit und markante Fortschritte in der Therapie dieser Tumorerkrankung scheinen dazu beizutragen, dass die Sterblichkeit in den letzten 14 Jahren nicht zugenommen hat. Da die Überlebenschancen signifikant steigen um so früher das Melanom diagnostiziert wird, ist einer frühzeitigen Diagnostik nichts entgegenzuhalten.

5 Zusammenfassung

Das Melanom ist ein bösartiger Tumor der Haut, in seltenen Fällen treten Melanome aber auch an den Schleimhäuten, den Meningen und der Uvea des Auges auf.

Seit 1970 ist die Inzidenz des Melanoms weltweit besorgniserregend angestiegen. Allein die Anzahl der am Melanom erkrankten Personen hat sich in den vergangenen 10 Jahren nahezu verdoppelt. Ca. 90% aller durch Hautkrebs verursachten Todesfälle werden durch das Melanom verursacht. Die vorliegende epidemiologische Studie befasst sich mit der retrospektiven Betrachtung von Melanompatienten, die in der Universitäts-Hautklinik in Tübingen vorstellig und behandelt wurden. Die Patienten erklärten sich bereit, durch gezielte Fragebögen erfasst und in ihrem Krankheitsverlauf beobachtet zu werden. So wurden 10 331 Patienten aus dem Raum Tübingen und Umgebung im Zeitraum von 1980 bis 2010 dem Krebsregister der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft gemeldet.

Die vorliegenden epidemiologischen Studie beruht auf der Auswertung dieses Registerdatensatzes, die mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS 22 vorgenommen wurde.

Während des Beobachtungszeit von 1980 bis 2010 konnte eine deutliche Zunahme von Patienten mit erstmalig aufgetretenen Melanomen registriert werden. Die mittlere Zuwachsrate innerhalb dieser Zeitperiode betrug 20% pro Jahr. Innerhalb der Geschlechter verteilten sich die Melanompatienten in einem Verhältnis 1,1:1,0 (Frauen:Männer) Seit 2007 überwiegt der Anteil der männlichen Melanompatienten. Besonders in der Altersgruppe der 61 bis 70jährigen sind inzwischen über 11% mehr Männer am Melanom erkrankt.

Das mediane Erkrankungsalter hat am UKT in den letzten Jahren zugenommen. Bei der ersten Diagnose lag das mittlere Alter des Patientenkollektivs 1980 bei 49 Jahren, 2010 betrug das mittlere Alter 58 Jahre. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag bei den Frauen im Schnitt fünf Jahre unter dem der Männer. Dieser Trend konnte im gesamten betrachteten Zeitraum beobachtet werden. Obwohl das mediane Alter bei Erstdiagnose bei den Frauen 5 Jahre unter dem der Männer lag, ist die Prognose für die männlichen Patienten nicht besser. Die Männer kommen im fortgeschritteneren Stadium der Erkrankung zur Erstdiagnose. Von den 56,8% der Melanome in der prognostisch sehr günstigen Breslow-Dicke von ≤ 1 mm entfielen 31,4% auf die weiblichen Patienten und 25,4%

auf die männlichen. Dieses Patientenkollektiv wird dem Stadium IA zugerechnet mit einer 10-Jahresüberlebensrate von 95%. Es wurden mehr männlichen Patienten bei Erstdiagnose mit einer Breslow-Dicke von >4 mm verzeichnet als Frauen. Die Breslow-Dicke >4 mm wird dem Stadium IIB zugerechnet. Die 10-Jahresüberlebensrate liegt hier bei 55-60%. Innerhalb der betrachteten 30 Jahre nahm die mittlere Tumordicke nach Breslow von zunächst 2 mm auf 1,5 mm ab. Unter den histologischen Melanotypen bleibt das SSM das Melanom des jüngeren Patienten. Hier lag das mediane Alter bei 51 Jahren. Es ist jedoch der Tumortyp, der in allen Altersklassen am häufigsten anzutreffen ist. Am Stamm ist das SSM für 80% aller Melanome verantwortlich.

Das LMM tritt besonders häufig in der Altersklasse der über 70jährigen auf und ist in dieser Gruppe nach dem SSM der zweithäufigste histologische Melanotyp. Daher ist das mediane Alter des LMM mit 69 Jahren entsprechend höher als bei den anderen Melanotypen. Es ist für über 50% der Melanome am Kopf und Hals verantwortlich, womit sich auch die Ätiologie des LMM erklärt, denn es entsteht häufig nach jahrelanger kumulativer UV-Belastung.

Die geschlechtsspezifische Differenzierung bezüglich der Lokalisation der Melanome ist zwar am Gesamtkollektiv noch erkennbar, jedoch ist seit 2008 bei beiden Geschlechtern der Stamm bevorzugte Region des Primärtumors. Die 1980 noch stark betroffene Region der unteren Extremitäten ist bei den weiblichen Patienten um 9,4% zurückgegangen. Es trat bei beiden Geschlechtern eine eindeutige Verlagerung der Lokalisation in Richtung des Stammes auf. Die anatomische Lokalisation des Melanoms nimmt insofern Einfluss auf das Überleben, als dass bestimmte histologische Tumortypen in bevorzugten Körperregionen vorkommen. Das LMM ist ein langsam wachsender Tumor, der selten metastasiert und zu über 50% an der Kopf/Hals-Region vorkommt. Tumoren, die spät entdeckt werden, da sie an seltenen anatomischen Lokalisationen auftreten wie z.B. an den Schleimhäuten, haben eine schlechtere Prognose. Die Lokalisation der oberen Extremitäten erwies sich am untersuchten Patientenkollektiv auf das Überleben am günstigsten.

6 Literaturverzeichnis

- Ackermann, J., Frutschi, M., Kaloulis, K., Mckee, T., Trumpp, A. & Beermann, F. 2005. Metastasizing melanoma formation caused by expression of activated N-RasQ61K on an INK4a-deficient background. *Cancer Res*, 65, 4005-11.
- Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Soong, S. J., Thompson, J. F., Atkins, M. B., Byrd, D. R., Buzaid, A. C., Cochran, A. J., Coit, D. G., Ding, S., Eggermont, A. M., Flaherty, K. T., Gimotty, P. A., Kirkwood, J. M., Mcmasters, K. M., Mihm, M. C., Jr., Morton, D. L., Ross, M. I., Sober, A. J. & Sondak, V. K. 2009. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 27, 6199-206.
- Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Soong, S. J., Thompson, J. F., Ding, S., Byrd, D. R., Cascinelli, N., Cochran, A. J., Coit, D. G., Eggermont, A. M., Johnson, T., Kirkwood, J. M., Leong, S. P., Mcmasters, K. M., Mihm, M. C., Jr., Morton, D. L., Ross, M. I. & Sondak, V. K. 2010. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol*, 28, 2452-9.
- Balch, C. M., Soong, S. J., Gershenwald, J. E., Thompson, J. F., Coit, D. G., Atkins, M. B., Ding, S., Cochran, A. J., Eggermont, A. M., Flaherty, K. T., Gimotty, P. A., Johnson, T. M., Kirkwood, J. M., Leong, S. P., Mcmasters, K. M., Mihm, M. C., Jr., Morton, D. L., Ross, M. I. & Sondak, V. K. 2013. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann Surg Oncol*, 20, 3961-8.
- Balch, C. M., Soong, S. J., Gershenwald, J. E., Thompson, J. F., Reintgen, D. S., Cascinelli, N., Urist, M., Mcmasters, K. M., Ross, M. I., Kirkwood, J. M., Atkins, M. B., Thompson, J. A., Coit, D. G., Byrd, D., Desmond, R., Zhang, Y., Liu, P. Y., Lyman, G. H. & Morabito, A. 2001. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*, 19, 3622-34.
- Bauer, J. & Garbe, C. 2003. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res*, 16, 297-306.
- Berwick, M. 2007. Counterpoint: sunscreen use is a safe and effective approach to skin cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16, 1923-4.

- Bibault, J. E., Dewas, S., Mirabel, X., Mortier, L., Penel, N., Vanseymortier, L. & Lartigau, E. 2011. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiat Oncol*, 6, 12.
- Breslow, A. 1970. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*, 172, 902-8.
- Breslow, R. A., Alberg, A. J., Helzlsouer, K. J., Bush, T. L., Norkus, E. P., Morris, J. S., Spate, V. E. & Comstock, G. W. 1995. Serological precursors of cancer: malignant melanoma, basal and squamous cell skin cancer, and prediagnostic levels of retinol, beta-carotene, lycopene, alpha-tocopherol, and selenium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 4, 837-42.
- Buettner, P. G., Leiter, U., Eigentler, T. K. & Garbe, C. 2005. Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Cancer*, 103, 616-24.
- Chang, Y. M., Barrett, J. H., Bishop, D. T., Armstrong, B. K., Bataille, V., Bergman, W., Berwick, M., Bracci, P. M., Elwood, J. M., Ernstoff, M. S., Gallagher, R. P., Green, A. C., Gruis, N. A., Holly, E. A., Ingvar, C., Kanetsky, P. A., Karagas, M. R., Lee, T. K., Le Marchand, L., Mackie, R. M., Olsson, H., Osterlind, A., Rebbeck, T. R., Sasieni, P., Siskind, V., Swerdlow, A. J., Titus-Ernstoff, L., Zens, M. S. & Newton-Bishop, J. A. 2009. Sun exposure and melanoma risk at different latitudes: a pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls. *Int J Epidemiol*, 38, 814-30.
- Clark, W. H., Jr., From, L., Bernardino, E. A. & Mihm, M. C. 1969. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*, 29, 705-27.
- Cust, A. E., Jenkins, M. A., Goumas, C., Armstrong, B. K., Schmid, H., Aitken, J. F., Giles, G. G., Kefford, R. F., Hopper, J. L. & Mann, G. J. 2011. Early-life sun exposure and risk of melanoma before age 40 years. *Cancer Causes Control*, 22, 885-97.
- Durbec, F., Martin, L., Derancourt, C. & Grange, F. 2012. Melanoma of the hand and foot: epidemiological, prognostic and genetic features. A systematic review. *Br J Dermatol*, 166, 727-39.
- Duschek, N., Skvara, H., Kittler, H., Delir, G., Fink, A., Pinkowicz, A. & Waldhor, T. 2013. Melanoma epidemiology of Austria reveals gender-related differences. *Eur J Dermatol*, 23, 872-8.

- Egger, M. E., Stepp, L. O., Callender, G. G., Quillo, A. R., Martin, R. C., 2Nd, Scoggins, C. R., Stromberg, A. J. & McMasters, K. M. 2013. Outcomes and prognostic factors in superficial spreading melanoma. *Am J Surg*, 206, 861-8.
- Eigentler, T. K., Caroli, U. M., Radny, P. & Garbe, C. 2003. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol*, 4, 748-59.
- Elsaesser, O., Leiter, U., Buettner, P. G., Eigentler, T. K., Meier, F., Weide, B., Metzler, G., Breuninger, H. & Garbe, C. 2012. Prognosis of sentinel node staged patients with primary cutaneous melanoma. *PLoS One*, 7, e29791.
- flaherty, k. t., robert, c., hersey, p., nathan, p., garbe, c., milhem, m., demidov, i. v., hassel, j. c., rutkowski, p., mohr, p., dummer, r., trefzer, u., larkin, j. m., utikal, j., dreno, b., nyakas, m., middleton, m. r., becker, j. c., casey, m., sherman, l. j., wu, f. s., ouellet, d., martin, a. m., patel, k., schadendorf, d. & group, m. S. 2012. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*, 367, 107-14.
- Forschner, A., Heinrich, V., Pflugfelder, A., Meier, F. & Garbe, C. 2013. The role of radiotherapy in the overall treatment of melanoma. *Clin Dermatol*, 31, 282-9.
- Fuhrmann, D., Lippold, A., Borrosch, F., Ellwanger, U., Garbe, C. & Suter, L. 2001. Should adjuvant radiotherapy be recommended following resection of regional lymph node metastases of malignant melanomas? *Br J Dermatol*, 144, 66-70.
- Garbe, C. 2012. Ipilimumab with fotemustine in metastatic melanoma. *Lancet Oncol*, 13, 851-2.
- Garbe, C., Buttner, P., Weiss, J., Soyer, H. P., Stocker, U., Kruger, S., Roser, M., Weckbecker, J., Panizzon, R., Bahmer, F. & Et Al. 1994. Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentigines: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol*, 102, 700-5.
- Garbe, C., Peris, K., Hauschild, A., Saiag, P., Middleton, M., Spatz, A., Grob, J. J., Malvehy, J., Newton-Bishop, J., Stratigos, A., Pehamberger, H., Eggermont, A. M., European Dermatology, F., European Association Of, D.-O., European Organization Of, R. & Treatment Of, C. 2012. Diagnosis

and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. *Eur J Cancer*, 48, 2375-90.

Garbe, C., Radny, P., Linse, R., Dummer, R., Gutzmer, R., Ulrich, J., Stadler, R., Weichenthal, M., Eigentler, T., Ellwanger, U. & Hauschild, A. 2008. Adjuvant low-dose interferon α 2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol*, 19, 1195-201.

Grande Sarpa, H., Reinke, K., Shaikh, L., Leong, S. P., Miller, J. R., 3Rd, Sagebiel, R. W. & Kashani-Sabet, M. 2006. Prognostic significance of extent of ulceration in primary cutaneous melanoma. *Am J Surg Pathol*, 30, 1396-400.

Greenwald, H. S., Friedman, E. B. & Osman, I. 2012. Superficial spreading and nodular melanoma are distinct biological entities: a challenge to the linear progression model. *Melanoma Res*, 22, 1-8.

Grob, J. J., Jouary, T., Dreno, B., Asselineau, J., Gutzmer, R., Hauschild, A., Leccia, M. T., Landthaler, M., Garbe, C., Sassolas, B., Herbst, R. A., Guillot, B., Chene, G. & Pehamberger, H. 2013. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b (36 months) versus low-dose interferon alfa-2b (18 months) in melanoma patients without macrometastatic nodes: an open-label, randomised, phase 3 European Association for Dermato-Oncology (EADO) study. *Eur J Cancer*, 49, 166-74.

Haass, N. K., Ripperger, D., Wladykowski, E., Dawson, P., Gimotty, P. A., Blome, C., Fischer, F., Schmage, P., Moll, I. & Brandner, J. M. 2010. Melanoma progression exhibits a significant impact on connexin expression patterns in the epidermal tumor microenvironment. *Histochem Cell Biol*, 133, 113-24.

Han, M. J., Wang, H., Beer, L. A., Tang, H. Y., Herlyn, M. & Speicher, D. W. 2010. A systems biology analysis of metastatic melanoma using in-depth three-dimensional protein profiling. *Proteomics*, 10, 4450-62.

Hauschild, A., Gogas, H., Tarhini, A., Middleton, M. R., Testori, A., Dreno, B. & Kirkwood, J. M. 2008. Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion. *Cancer*, 112, 982-94.

Heenan, P. J., Weeramanthri, T., Holman, C. D. & Armstrong, B. K. 1985. Surgical treatment and survival from cutaneous malignant melanoma. *Aust N Z J Surg*, 55, 229-34.

- Hemo, Y., Gutman, M. & Klausner, J. M. 1999. Anatomic site of primary melanoma is associated with depth of invasion. *Arch Surg*, 134, 148-50.
- Herlyn, M., Berking, C., Li, G. & Satyamoorthy, K. 2000. Lessons from melanocyte development for understanding the biological events in naevus and melanoma formation. *Melanoma Res*, 10, 303-12.
- Hunt, G., Kyne, S., Ito, S., Wakamatsu, K., Todd, C. & Thody, A. 1995. Eumelanin and pheomelanin contents of human epidermis and cultured melanocytes. *Pigment Cell Res*, 8, 202-8.
- Jilaveanu, L. B., Aziz, S. A. & Kluger, H. M. 2009. Chemotherapy and biologic therapies for melanoma: do they work? *Clin Dermatol*, 27, 614-25.
- Karim-Kos, H. E., De Vries, E., Soerjomataram, I., Lemmens, V., Siesling, S. & Coebergh, J. W. 2008. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer*, 44, 1345-89.
- Katalinic, A., Waldmann, A., Weinstock, M. A., Geller, A. C., Eisemann, N., Greinert, R., Volkmer, B. & Breitbart, E. 2012. Does skin cancer screening save lives?: an observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer*, 118, 5395-402.
- Kuchelmeister, C., Schaumburg-Lever, G. & Garbe, C. 2000. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. *Br J Dermatol*, 143, 275-80.
- Kulichova, D., Danova, J., Kunte, C., Ruzicka, T. & Celko, A. M. 2014. Risk factors for malignant melanoma and preventive methods. *Cutis*, 94, 241-8.
- Leiter, U., Buettner, P. G., Bohnenberger, K., Eigentler, T., Meier, F., Moehrle, M., Breuninger, H. & Garbe, C. 2010. Sentinel lymph node dissection in primary melanoma reduces subsequent regional lymph node metastasis as well as distant metastasis after nodal involvement. *Ann Surg Oncol*, 17, 129-37.
- Leiter, U. & Garbe, C. 2008. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol*, 624, 89-103.
- Liang, J. J., Robinson, E. & Martin, R. C. 2010. Cutaneous melanoma in New Zealand: 2000-2004. *ANZ J Surg*, 80, 312-6.

- Liu, F., Bessonova, L., Taylor, T. H., Ziogas, A., Meyskens, F. L., Jr. & Anton-Culver, H. 2013. A unique gender difference in early onset melanoma implies that in addition to ultraviolet light exposure other causative factors are important. *Pigment Cell Melanoma Res*, 26, 128-35.
- Lodder, J. V., Simson, W. & Becker, P. J. 2010. Malignant melanoma of the skin in black South Africans: a 15-year experience. *S Afr J Surg*, 48, 76-9.
- Manne, S. L., Coups, E. J., Jacobsen, P. B., Ming, M., Heckman, C. J. & Lessin, S. 2011. Sun protection and sunbathing practices among at-risk family members of patients with melanoma. *BMC Public Health*, 11, 122.
- McGuire, L. K., Disa, J. J., Lee, E. H., Busam, K. J. & Nehal, K. S. 2012. Melanoma of the lentigo maligna subtype: diagnostic challenges and current treatment paradigms. *Plast Reconstr Surg*, 129, 288e-299e.
- Meckbach, D., Bauer, J., Pflugfelder, A., Meier, F., Busch, C., Eigentler, T. K., Capper, D., Von Deimling, A., Mittelbronn, M., Perner, S., Ikenberg, K., Hantschke, M., Buttner, P., Garbe, C. & Weide, B. 2014. Survival According to BRAF-V600 Tumor Mutations - An Analysis of 437 Patients with Primary Melanoma. *PLoS One*, 9, e86194.
- Mehta, C., Gupta, C. N. & Krishnaswamy, M. 1996. Malignant melanoma of conjunctiva with xeroderma pigmentosa--a case report. *Indian J Ophthalmol*, 44, 165-6.
- Meyer, K. L., Kenady, D. E. & Childers, S. J. 1985. The surgical approach to primary malignant melanoma. *Surg Gynecol Obstet*, 160, 379-86.
- Meyer, T., Mohrle, M., Garbe, C. & Hohenberger, W. 2004. (Sentinel lymph node in melanoma). *Chirurg*, 75, 774-80.
- Micu, E., Baturaite, Z., Juzeniene, A., Bruland, O. S. & Moan, J. E. 2012. Superficial-spreading and nodular melanomas in Norway: a comparison by body site distribution and latitude gradients. *Melanoma Res*, 22, 460-5.
- Middleton, M. R., Grob, J. J., Aaronson, N., Fierlbeck, G., Tilgen, W., Seiter, S., Gore, M., Aamdal, S., Cebon, J., Coates, A., Dreno, B., Henz, M., Schandorf, D., Kapp, A., Weiss, J., Fraass, U., Statkevich, P., Muller, M. & Thatcher, N. 2000. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*, 18, 158-66.

- Miller, E., Barnea, Y., Karin, E., Leshem, D., Weiss, J., Leider-Trejo, L. & Schneebaum, S. 2006. Sentinel lymph node biopsy in the diagnosis and treatment of multicentric malignant melanoma of the penis. *Isr Med Assoc J*, 8, 292-3.
- Moan, J., Baturaite, Z., Grigalavicius, M. and Juzeniene, A. (2013) ,Cutaneous malignant melanoma incidence rates in Norway', *Scand J Public Health*, 41(4), 336-9.
- Mohrle, M. 2003. (Micrographic controlled surgery (3D-histology) in cutaneous melanoma). *J Dtsch Dermatol Ges*, 1, 869-75.
- Mohrle, M., Lichte, V. & Breuninger, H. 2011. (Operative therapy of acral melanomas). *Hautarzt*, 62, 362-7.
- Morton, D. L., Thompson, J. F., Cochran, A. J., Mozzillo, N., Nieweg, O. E., Roses, D. F., Hoekstra, H. J., Karakousis, C. P., Puleo, C. A., Coventry, B. J., Kashani-Sabet, M., Smithers, B. M., Paul, E., Kraybill, W. G., Mckinnon, J. G., Wang, H. J., Elashoff, R., Faries, M. B. & Group, M. 2014. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 370, 599-609.
- Olhoffer, I. H. & Bolognia, J. L. 1998. What's new in the treatment of cutaneous melanoma? *Semin Cutan Med Surg*, 17, 96-107.
- Olsen, C. M., Zens, M. S., Stukel, T. A., Sacerdote, C., Chang, Y. M., Armstrong, B. K., Bataille, V., Berwick, M., Elwood, J. M., Holly, E. A., Kirkpatrick, C., Mack, T., Bishop, J. N., Osterlind, A., Swerdlow, A. J., Zanetti, R., Green, A. C., Karagas, M. R. & Whitman, D. C. 2009. Nevus density and melanoma risk in women: a pooled analysis to test the divergent pathway hypothesis. *Int J Cancer*, 124, 937-44.
- Overhoff, M. G., Garbe, J. C., Koh, J., Stampfer, M. R., Beach, D.H. & Bishop, C. L. 2014. Cellular senescence mediated by p16INK4A-coupled miRNA pathways. *Nucleic Acids Res*, 42, 1606-18.
- Paul, J., Sbicca, J. A., Hirano, S. A., Mushti, S. and Pariser, R. J. (2013) ,Changing age distribution of melanoma patients: a 22-year, single-site perspective', *South Med J*, 106(12), 667-72.
- Pfeifer, G. P. & Besaratinia, A. 2012. UV wavelength-dependent DNA damage and human non-melanoma and melanoma skin cancer. *Photochem Photo-biol Sci*, 11, 90-7.

- Pflugfelder, A., Kochs, C., Blum, A., Capellaro, M., Czeschik, C., Dettenborn, T., Dill, D., Dippel, E., Eigentler, T., Feyer, P., Follmann, M., Frerich, B., Ganten, M. K., Gartner, J., Gutzmer, R., Hassel, J., Hauschild, A., Hohenberger, P., Hubner, J., Kaatz, M., Kleeberg, U. R., Kolbl, O., Kortmann, R. D., Krause-Bergmann, A., Kurschat, P., Leiter, U., Link, H., Loquai, C., Loser, C., Mackensen, A., Meier, F., Mohr, P., Mohrle, M., Nashan, D., Reske, S., Rose, C., Sander, C., Satzger, I., Schiller, M., Schlemmer, H. P., Strittmatter, G., Sunderkotter, C., Swoboda, L., Trefzer, U., Voltz, R., Vordermark, D., Weichenthal, M., Werner, A., Wesselmann, S., Weyergraf, A. J., Wick, W., Garbe, C. & Schadendorf, D. 2013. Malignant melanoma S3-guideline „diagnosis, therapy and follow-up of melanoma“. *J Dtsch Dermatol Ges*, 11 Suppl 6, 1-116, 1-126.
- Ponti, G., Luppi, G., Losi, L., Cesinaro, A. M., Sartori, G., Maiorana, A., Pellacani, G., Longo, C., Boni, E., Pepe, P., Giannetti, A., Seidenari, S. & Landi, M. T. 2012. p16 immunohistochemistry of multiple primary melanomas as screening to identify Familial Melanoma Syndrome. *Int J Dermatol*, 51, 488-92.
- Powell, B. J., Baruah, T., Bernstein, N., Brake, K., Mckenzie, R. H., Meredith, P. & Pederson, M. R. 2004. A first-principles density-functional calculation of the electronic and vibrational structure of the key melanin monomers. *J Chem Phys*, 120, 8608-15.
- Printz, C. 2013. Target: melanoma: skin cancer screenings hold promise to reduce mortality rates, but usage of widespread screening lags. *Cancer*, 119, 2359-60.
- Pruthi, D. K., Guilfoyle, R., Nugent, Z., Wiseman, M. C. & Demers, A. A. 2009. Incidence and anatomic presentation of cutaneous malignant melanoma in central Canada during a 50-year period: 1956 to 2005. *J Am Acad Dermatol*, 61, 44-50.
- Rastrelli, M., Tropea, S., Rossi, C. R. & Alaibac, M. 2014. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. *In Vivo*, 28, 1005-1011.
- Reed, J. A. & Shea, C. R. 2011. Lentigo maligna: melanoma in situ on chronically sun-damaged skin. *Arch Pathol Lab Med*, 135, 838-41.

- Rosendahl, C., Hishon, M., Cameron, A., Barksdale, S., Weedon, D. & Kittler, H. 2014. Nodular melanoma: five consecutive cases in a general practice with polarized and non-polarized dermatoscopy and dermatopathology. *Dermatol Pract Concept*, 4, 69-75.
- Saridi, M. I., Rekleiti, M. D., Toska, A. G. & Souliotis, K. 2014. Assessing a sun protection program aimed at Greek elementary school students for malign melanoma prevention. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15, 5009-18.
- Schulz, C., Hafner, H. M., Breuninger, H. & Leiter, U. 2014. (Local recurrence and survival in acral lentiginous melanoma comparing 3D histology and conventional histology). *J Dtsch Dermatol Ges*, 12, 881-90.
- Shoo, B. A. & Kashani-Sabet, M. 2009. Melanoma arising in African-, Asian-, Latino- and Native-American populations. *Semin Cutan Med Surg*, 28, 96-102.
- Swetter, S. M., Johnson, T. M., Miller, D. R., Layton, C. J., Brooks, K. R. and Geller, A. C. (2009a) ,Melanoma in middle-aged and older men: a multi-institutional survey study of factors related to tumor thickness', *Arch Dermatol*, 145(4), 397-404.
- Swetter, S. M., Layton, C. J., Johnson, T. M., Brooks, K. R., Miller, D. R. & Geller, A. C. 2009. Gender differences in melanoma awareness and detection practices between middle-aged and older men with melanoma and their female spouses. *Arch Dermatol*, 145, 488-90.
- Temple, C. L. & Arlette, J. P. 2006. Mohs micrographic surgery in the treatment of lentigo maligna and melanoma. *J Surg Oncol*, 94, 287-92.
- Urist, M. M., Balch, C. M., Soong, S., Shaw, H. M., Milton, G. W. & Maddox, W. A. 1985. The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer*, 55, 1398-402.
- Veronesi, U., Cascinelli, N., Adamus, J., Balch, C., Bandiera, D., Barchuk, A., Bufalino, R., Craig, P., De Marsillac, J., Durand, J. C. & Et Al. 1988. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med*, 318, 1159-62.
- Vincensi, M. R., D'ischia, M., Napolitano, A., Procaccini, E. M., Riccio, G., Monfrecola, G., Santoianni, P. & Prota, G. 1998. Pheomelanin versus eumelanin as a chemical indicator of ultraviolet sensitivity in fair-skinned subjects at high risk for melanoma: a pilot study. *Melanoma Res*, 8, 53-8.

- Vranova, J., Arenbergerova, M., Arenberger, P., Vrana, A., Zivcak, J., Kolarova, H. and Rosina, J. (2014) 'Malignant melanoma in the Czech Republic: incidence and mortality according to sex, age and disease stage', *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 158(3), 438-46.
- Waldmann, A., Nolte, S., Weinstock, M. A., Breitbart, E. W., Eisemann, N., Geller, A. C., Greinert, R., Volkmer, B. & Katalinic, A. 2012. Skin cancer screening participation and impact on melanoma incidence in Germany – an observational study on incidence trends in regions with and without population-based screening. *Br J Cancer*, 106, 970-4.
- Walton, R. G., Kim, J., Velasco, C. & Swetter, S. M. 2014. Tumor volume: an adjunct prognostic factor in cutaneous melanoma. *Cutis*, 94, 226-30.
- Weide, B., Faller, C., Buttner, P., Pflugfelder, A., Leiter, U., Eigentler, T. K., Bauer, J., Forschner, A., Meier, F. & Garbe, C. 2013. Prognostic factors of melanoma patients with satellite or in-transit metastasis at the time of stage III diagnosis. *PLoS One*, 8, e63137.
- Whiteman, D. C., Bray, C. A., Siskind, V., Green, A. C., Hole, D. J. & Mackie, R. M. 2008. Changes in the incidence of cutaneous melanoma in the west of Scotland and Queensland, Australia: hope for health promotion? *Eur J Cancer Prev*, 17, 243-50.
- Whiteman, D. C., Stickley, M., Watt, P., Hughes, M. C., Davis, M. B. & Green, A. C. 2006. Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*, 24, 3172-7.
- Wiecker, T. S., Luther, H., Buettner, P., Bauer, J. & Garbe, C. 2003. Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood: a risk factor study in 1,812 kindergarten children. *Cancer*, 97, 628-38.
- Wong, J. H. 2011. When more is too much: axillary node dissection in the sentinel node era. *Arch Surg*, 146, 1033-4.
- Wong, J. H., Wanek, L., Chang, L. J., Goradia, T. & Morton, D. L. 1991. The importance of anatomic site in prognosis in patients with cutaneous melanoma. *Arch Surg*, 126, 486-9.
- Wong, S. L., Balch, C. M., Hurley, P., Agarwala, S. S., Akhurst, T. J., Cochran, A., Cormier, J. N., Gorman, M., Kim, T. Y., Mcmasters, K. M., Noyes, R. D., Schuchter, L. M., Valsecchi, M. E., Weaver, D. L., Lyman, G. H., American Society Of Clinical, O. & Society Of Surgical, O. 2012. Sentinel lymph node

- biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 30, 2912-8.
- Wu, S., Kuo, H., Li, W. Q., Canales, A. L., Han, J. & Qureshi, A. A. 2014. Association between BRAFV600E and NRASQ61R mutations and clinicopathologic characteristics, risk factors and clinical outcome of primary invasive cutaneous melanoma. *Cancer Causes Control*, 25, 1379-86.
- Yang, A. S. & Chapman, P. B. 2009. The history and future of chemotherapy for melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 23, 583-97, x.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Klassifikation des Melanoms in Abhängigkeit der Tumordicke ..	13
Tabelle 2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim Melanom.....	13
Tabelle 3: M-Klassifikation beim Melanom	13
Tabelle 4: Stadieneinteilung des Melanoms	14
Tabelle 5: Wahl des Sicherheitsabstandes in Bezug zur Tumordicke	16
Tabelle 6: Wahl des Sicherheitsabstandes in Bezug zur Tumordicke	23
Tabelle 7: Verteilung der histologischen Subtypen des Melanoms im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT	26
Tabelle 8: Mittlere und mediane Tumordicke im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT	37
Tabelle 9: Verteilung der Invasionslevel nach Clark im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT	40
Tabelle 10: Tumorausbreitung bei Erstdiagnose innerhalb der Geschlechter am Patientenkollektiv des UKT von 1980 bis 2010	42
Tabelle 11: Häufigkeit der Melanomstadien im Jahre 1980 am UKT	43
Tabelle 12: Häufigkeit der Melanomstadien im Jahre 1990 am UKT.....	43
Tabelle 13 :Häufigkeit der Tumorstadien im Jahre 2000 am UKT	44
Tabelle 14: Häufigkeit der Tumorstadien im Jahre 2010 am UKT	44

8 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Entwicklung der Patientenzahl von 1980 bis 2010 am UKT.....	21
Abbildung 2: Verteilung des Melanoms innerhalb der Geschlechter nach Altersklassen im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT.....	22
Abbildung 3: Entwicklung des Mittleren Alters im Zeitraum von 1980 bis 20120 am UKT	24
Abbildung 4: Altersklassen bei Erstdiagnose im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT	25
Abbildung 5: Entwicklung des Mittleren Alters der histologischen Subtypen des Melanoms im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT.....	26
Abbildung 6: Verteilung der histologischen Subtypen in Altersgruppen	27
Abbildung 7: Zeitliche Entwicklung der Tumortypen im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT.....	28
Abbildung 8: Anteilmäßige Entwicklung der histologischen Subtypen des Melanoms am UKT von 1980 bis 2010.....	30
Abbildung 9: Anatomische Lokalisation des Melanoms innerhalb der Geschlechter im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT.....	31
Abbildung 10: Entwicklung der anatomischen Lokalisation des Melanoms unter den männlichen Patienten am UKT.....	32
Abbildung 11: Entwicklung der anatomischen Lokalisation des Melanoms unter den weiblichen Patienten am UKT	33
Abbildung 12: Verteilung der Subtypen des Melanoms in Bezug zur Lokalisation im Zeitraum von 1980 bis 2010 am UKT.....	34
Abbildung 13: Anzahl der Tumordicken bei Erstdiagnose innerhalb der Geschlechter am UKT im Zeitraum von 1980 bis 2010.....	35
Abbildung 14: Verteilung der Tumordicke des Patientenkollektivs am UKT von 1980 bis 2010	36
Abbildung 15: Entwicklung der mittleren und medianen Tumordicke am UKT von 1980 bis 2010	38
Abbildung 16: Mittelwerte der Tumortypen im zeitlichen Verlauf von 1980 bis 2010 am UKT	39
Abbildung 17: Geschlechteranteil an Primärtumoren bei Erstdiagnose am UKT im Zeitraum vom 1980 bis 2010	41
Abbildung 18: Zeitliche Entwicklung der Anteile an Tumorstadien am UKT	45

Abbildung 19: Zeitliche Entwicklung der ulzerierenden Melanome bei Erstdiagnostik am UKT	46
Abbildung 20: Entwicklung des gewählten Sicherheitsabstandes bei operativen Entfernung des Melanoms am UKT.....	47
Abbildung 21: Zeitliche Entwicklung der durchgeführten Wächterlymphknotenbiopsien am UKT	49

9 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Universitäts-Hautklinik Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. med. C. Garbe durchgeführt. Die epidemiologischen Daten beruhen auf dem Registerdatensatz des „Zentralregisters Malignes Melanom“ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft von insgesamt 10331 Melanompatienten, die seit 1980 gemeldet wurden. Die verschlüsselten Daten wurden anschließend in der Universitäts-Hautklinik Tübingen zusammengeführt und per EDV aufgearbeitet.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Frau Aline Naumann und Frau Doris Guenon des Instituts für Biometrie in Tübingen.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und außer den Standardlehrbüchern wie z. B.

- Braun-Falcos Dermatologie, Venerologie und Allergologie
6. Auflage
- Pathologie von W. Bröcker
11. Auflage 2012
- Taschenatlas Dermatologie: Grundlagen, Diagnostik, Klinik
M. Röcken, M. Schaller

keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 12.12.2015
