

**Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Abteilung Dermatologie (Allgemeine Dermatologie mit Poliklinik)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Röcken
Sektion für Dermatologische Onkologie
Leiter: Professor Dr. C. Garbe**

**Epidemiologie des malignen Melanoms
in Zentral-Baden-Württemberg
1976 bis 2003**

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

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

vorgelegt von

Roman Adam Berger

aus

Dortmund

2008

Dekan:

Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. C. Garbe

2. Berichterstatter:

Professor Dr. F. Fend

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Definition des malignen Melanoms.....	6
1.2	Definition von Inzidenz und Mortalität.....	7
1.3	Inzidenz des malignen Melanoms.....	8
1.4	Mortalität des malignen Melanoms.....	10
1.5	Risikofaktoren für die Melanomentstehung.....	11
1.6	Einteilung und Klassifikation des malignen Melanoms.....	13
1.7	Prognostische Faktoren der Melanomerkrankung.....	15
1.8	Fragestellungen der Dissertation.....	16
2	Methoden	17
2.1	Patientenkollektiv und Datenerfassung	17
2.2	Berechnung von Inzidenz und Mortalität	19
2.3	Statistische Aufbereitung weiterer Melanomdaten	21
3	Ergebnisse.....	23
3.1	Vollständigkeit der Erkrankungsfälle im Einzugsgebiet.....	23
3.2	Krankheitsfälle je Geschlecht.....	23
3.3	Krankheitsfälle pro Jahr und Geschlecht.....	24
3.4	Krankheitsfälle pro Altersgruppe und Geschlecht in Prozent.....	26
3.5	Tumorausbreitung je Geschlecht und Zeitraum.....	28
3.6	Histologische Klassen je Geschlecht und Zeitraum	29
3.7	Invasionslevel je Geschlecht und Zeitraum	30
3.8	Tumordicke je Geschlecht und Zeitraum	31
3.9	Lokalisation des malignen Melanoms	35
3.10	Inzidenz des malignen Melanoms in Zentral-Baden-Württemberg	37

3.11	Mortalität des malignen Melanoms Zentral-Baden-Württemberg.....	44
4	Diskussion	49
4.1	Einleitung	49
4.2	Vollständigkeit der Erkrankungsfälle und Melanomdaten.....	50
4.3	Alter und Geschlecht	51
4.4	Tumorausbreitung.....	52
4.5	Histologische Klassifikation.....	53
4.6	Invasionslevel nach Clark.....	54
4.7	Tumordicke nach Breslow.....	55
4.8	Lokalisation.....	56
4.9	Inzidenz	58
4.10	Mortalität	61
4.11	Zusammenfassung.....	63
5	Tabellen mit Standardpopulationen.....	66
6	Literaturverzeichnis	67
7	Lebenslauf	74

1 Einleitung

1.1 Definition des malignen Melanoms

Das maligne Melanom (MM) ist als bösartiger Tumor der Pigmentzellen der Epidermis (Melanozyten), mit hoher Neigung zu lymphogener und hämatogener Metastasierung definiert. Es gilt als eines der häufigsten malignen Tumore und tritt in allen Altersgruppen auf. Der Altersgipfel liegt zwischen 40 und 60 Jahren [Garbe 2006] und betrifft insbesondere lichtexponierte Regionen der Haut (klinisch zeigt es sich meist durch Veränderung pigmentierter Läsionen). Nach Diagnose eines malignen Melanoms schließt sich eine Staginguntersuchung an. Bei Klassifikation des Tumors nach AJCC 2002 [Balch et al. 2001] kann die Erkrankung einem klinischen Stadium zugeteilt werden. Die anschließende Therapie ist in hohem Maße von dem Stadium abhängig. Therapeutisch wird das primäre maligne Melanom bei Früherkennung durch Exzision mit hinreichendem Sicherheitsabstand behandelt. Dann beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate für beide Geschlechter ca. 75-80% [Garbe et al. 2005]. Bei späterer Diagnose ist die Prognose wesentlich schlechter. So wird schon bei einer Tumordicke (Breslow) von > 2 mm ein Sicherheitsabstand von 2 cm empfohlen [Garbe & Eigentler 2007], und bei Verdacht auf lokoregionale Lymphknotenmetastasen ist eine (radikale) Lymphadenektomie indiziert. Durch eine histologische Untersuchung von Sentinel-Lymphknoten (elektive Sentinel Lymph Node Dissection) in der Tumorregion können Mikrometastasen nachgewiesen werden und anhand des Untersuchungsergebnisses kann das weitere Vorgehen bezüglich des Umfangs einer Lymphknotenausräumung entschieden werden [Fritsch 2004, Schwenzer 2007]. Neben der chirurgischen Tumorexzision werden weitere adjuvante Therapiemaßnahmen angewandt. Dazu gehören Interferonbehandlungen, sowie bei weit fortgeschrittener Erkrankung auch Chemotherapien. Radiotherapien finden wegen geringer Wirksamkeit weniger Anwendung, und nur in Verbindung mit anderen Therapiemaßnahmen, sind jedoch ebenfalls Therapiebestandteil bei bestimmten Lokalisationen des Tumors [Fritsch 2004, Garbe et al. 2005].

1.2 Definition von Inzidenz und Mortalität

Die Inzidenz wird in der Epidemiologie als die Anzahl von Neuerkrankungen einer Risikogruppe in einem bestimmten Zeitraum definiert. Dabei wird zwischen der rohen und der altersstandardisierten Inzidenz unterschieden. Die rohe Inzidenz betrachtet die Risikogruppe ohne Berücksichtigung der Altersstruktur. Zur besseren Vergleichbarkeit von Risikogruppen werden bei der altersstandardisierten Inzidenz Unterschiede in der Alterszusammensetzung herausgerechnet.

Die Mortalität ist das Verhältnis der Zahl der Todesfälle pro Krankheit und Zeitraum, im Vergleich zu der betrachteten Population. Bei der Mortalität gibt es analog zu der Inzidenz ebenfalls eine rohe Mortalität und eine Alterstandardisierte. Sowohl Inzidenz als auch Mortalität werden als Anzahl der Fälle pro Jahr und 100000 Personen angegeben.

1.3 Inzidenz des malignen Melanoms

Die altersstandardisierte Inzidenz des malignen Melanoms für die Weltbevölkerung 2002 betrug laut einer Prognose der GLOBOCAN 2002 Studie [Parkin et al. 2005] 2,8 Fälle bei Männern und 2,6 Fälle bei Frauen pro 100000 Personen (Europastandardbevölkerung). Die Unterschiede in den einzelnen Ländern sind jedoch enorm. So ergibt sich für die hoch entwickelten Regionen der Erde¹ eine Inzidenz von 8,3 für Männer und 7,5 für Frauen. In den geringer entwickelten Regionen² 0,7 sowohl für Frauen, als auch für Männer. Die mit Abstand höchste Inzidenz des malignen Melanoms findet sich in Australien und Neuseeland. Für Australien wurde für 2001 eine Inzidenz von 34,6 Fällen bei Männern und 23,6 Fällen bei Frauen ermittelt, für Neuseeland 34,8 Fälle bei Männern und 32,7 bei Frauen (Weltstandardbevölkerung) [Jones et al. 1999, New Zealand Health Information Service 2005 2005, South Australian Cancer Registry].

Auch in Europa sind die Unterschiede zwischen den Ländern sehr groß. Die Spanne reicht laut GLOBOCAN 2002 von 2,2 bis 16 Fällen bei Männern, sowie 2,8 bis 18,9 Fällen pro Jahr und 100000 Personen bei Frauen, nach einer Altersstandardisierung mittels Weltstandard [Parkin et al. 2005]. Die höchsten Inzidenzen wurden in skandinavischen Ländern beobachtet, die niedrigsten in den Mittelmeerländern. Als Beispiel wurde bei Männern in Finnland für 2003 eine Inzidenz von 12,8 Fällen und bei Frauen von 10,4 Fällen ermittelt (Europastandardbevölkerung). [Stang et al. 2006]. Dagegen beträgt in Griechenland die Inzidenz für das Jahr 2000 bei Männern nur 1,9 Fälle und bei Frauen 2 Fälle pro 100000 Personen (Europastandardbevölkerung) [Konstantinos et al. 2004]. Für das zentraleuropäische Land Frankreich wird eine Inzidenz von 7,6 Fällen bei Männern und 9,5 Fällen bei Frauen angegeben (Jahr 2000, Europastandardbevölkerung) [Grange 2005, Remontet et al. 2003].

¹ Nordamerika, Japan, Osteuropa, Nordeuropa, Südeuropa, Westeuropa, Australien und Neuseeland

² Afrika, Zentral- und Südamerika, Asien (ohne Japan), Karibik, Melanesien, Mikronesien, Polynesien

In Deutschland werden die Inzidenzen von Krebsregistern mehrerer Bundesländer erfasst. Ein zentrales Krebsregister für das ganze Land, wie es z.B. in Frankreich existiert, gibt es nicht. Daher wird die Inzidenz des malignen Melanoms für Gesamtdeutschland anhand von regionalen Krebsregistern geschätzt. Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland hat zusammen mit dem Robert-Koch-Institut für das Jahr 2002 eine altersstandardisierte Inzidenz von ca. 13-15 Fällen pro 100000 Personen für beide Geschlechter errechnet (Europastandardbevölkerung) [Garbe 2006, Haberland et al. 2001]. Seit 1980 (4-5 Fälle bei Männern und Frauen) hat sich die Inzidenz bis zum Jahr 2000 verdreifacht.

Neben dem ehemaligen Krebsregister der DDR ist das Krebsregister Saarland das älteste Register zur regionalen epidemiologischen Erfassung von Krebserkrankungen. Für das Jahr 2005 wurde dort einen Wert von 10,7 Melanomfällen bei Männern und 11 Fällen für Frauen pro 100000 Einwohner ermittelt. Zum Vergleich wurde in Schleswig-Holstein für das Jahr 2004 eine Inzidenz von 19,5 bei Männern und 21 bei Frauen ermittelt. Hamburg erfasste 2004 eine Inzidenz von 12 für Männer und 13,3 für Frauen. Das Bundesland Bayern errechnete für das Jahr 2002 eine Inzidenz von 12,9 für Männer und 12 für Frauen (Europastandardbevölkerung). [Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern 2006, Epidemiologisches Krebsregister Saarland 2008, Hamburgisches Krebsregister 2006]

Im zeitlichen Verlauf hat die Inzidenz des malignen Melanoms stark zugenommen. Im Saarland betrug die Inzidenz in den 70er Jahren noch 2-6 Fälle für Männer und Frauen pro Jahr und 100000 Bewohner. In den 90er Jahren waren es schon 7-10 Fälle bei Männern und 8-9 bei Frauen. Bei 10,7 Fällen bei Männern und 11 Fällen bei Frauen im Jahr 2005 hat sich die Inzidenz im Saarland seit Erhebungsbeginn in den 70ern in etwa verdreifacht [Epidemiologisches Krebsregister Saarland, Garbe et al. 1986].

1.4 Mortalität des malignen Melanoms

Die altersstandardisierte Mortalität des malignen Melanoms in der Welt betrug laut Prognose [Parkin et al. 2005] für das Jahr 2002 0,8 Fälle pro 100000 Einwohner bei Männern, und 0,6 Fälle bei Frauen (Weltstandardbevölkerung).

In Europa wurde für die Jahre 1995 bis 1997 für beide Geschlechter eine Mortalität von 1,3 bis 5,2 Fälle pro 100000 Personen ermittelt (Europastandardbevölkerung). Im Vergleich zur Inzidenz sind die Unterschiede zwischen den Europäischen Ländern also bei weitem nicht so groß. Dabei ist die Mortalität bei Frauen niedriger als bei Männern. Die höchsten Mortalitätsraten wurden in Südeuropa festgestellt, die niedrigsten in Nord- und Westeuropa [de Vries et al. 2003]. Im Gegensatz zu der Inzidenz wird in den letzten Jahren in vielen europäischen Ländern eine abnehmende oder sich stabilisierende Mortalitätsrate beobachtet [Buettner et al. 2005, Cayuela et al. 2005, de Vries et al. 2003, La Vecchia et al. 1999].

Für Deutschland beträgt die geschätzte Mortalität für das Jahr 2002 bei Männern 2,4 Fälle pro 100000 Personen, und bei Frauen 1,6 Fälle [Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2006]. Auch in Deutschland ist eine Stabilisierung bis Senkung der Mortalitätsrate zu beobachten. In den alten Bundesländern ist die Mortalität bei Männern von 1970 bis 1990 von 1,7 auf 2,6 Fälle angestiegen, bei Frauen von 1,4 auf 1,7 Fälle pro 100000 Personen. Ab 1990 wird keine weitere Steigung mehr beobachtet [Garbe 2006, Stang et al. 2001].

1.5 Risikofaktoren für die Melanomentstehung

Trotz unterschiedlicher Schätzungen über das Ausmaß des Einflusses von UV-Strahlung als Risikofaktor für die Entstehung von Hautkrebs [Fears et al. 2002], gilt heute die Gesamtdauer und Häufigkeit der UV-Strahlenbelastung der Haut durch Sonnenlicht, als das wichtigste Kriterium für die Entstehung von malignen Melanomen. Insbesondere die Anzahl der Sonnenbrände im Laufe der Kindheit, aber auch des späteren Lebens erhöhen das Risiko am malignen Melanom zu erkranken. Nicht nur die natürliche UV-Bestrahlung durch Sonnenlicht trägt zur Gesamtstrahlenbelastung bei, sondern auch die Exposition nichtnatürlicher Strahlungsquellen wie z.B. UV-Lampen in Sonnenstudios. Jedoch ist das Individualrisiko stark abhängig vom Hauttyp der betreffenden Person. Weißhäutige, wenig pigmentierte Personengruppen, haben ein 10- bis 100-fach höheres Erkrankungsrisiko, im Vergleich zu schwarzhäutigen Populationen [Abdulla et al. 2005, Berwick et al. 2005, Fears et al. 2002, Fierlbeck et al. 1997, Holly et al. 1995, Westerdahl et al. 2000, Whiteman et al. 2001].

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor für die Melanomentstehung ist das Vorhandensein und die Anzahl atypischer (dysplastischer) Nävuszellnävi, und die familiäre Assoziation (dysplastisches Nävus-Syndrom, Clark Nävus) mit Melanomerkrankungen, also eine genetische Prädisposition bezüglich Melanomerkrankungen. Es wird davon ausgegangen, dass das Erkrankungsrisiko mit steigender Anzahl vorhandener dysplastischer Nävi, und abnehmendem Verwandtschaftsgrad zu einer am malignen Melanom erkrankten Person, stark zunimmt. Dabei wird auch der Verwandtschaftsgrad 0, also frühere Melanomerkrankungen an der eigenen Person, bei der Risikobestimmung mit einbezogen [Ackerman 1988, Ackerman & Mihara 1985, Clark, Jr. et al. 1978, Dodd et al. 1988]. Es ist auch bekannt, dass Melanome im Zusammenhang mit großen kongenitalen Nävi gehäuft auftreten [Bittencourt et al. 2000, DeDavid et al. 1997, Egan et al. 1998, Kopf et al. 1979]. Ein seltener Risikofaktor für die Entstehung von malignen Melanomen ist die Immunsuppression des Organismus [Leiter & Garbe 2008].

Weiterhin gibt es Studien, die versuchen Zusammenhänge zwischen kanzerogenen Stoffen, in der PVC - und Zeitungsindustrie, und der Melanomentstehung herzustellen. Jedoch ohne eindeutige Ergebnisse [Langard et al. 2000, Rafnsson 2001].

Auch wird über eine Verbindung zwischen dem Aufkommen an elektromagnetischer Strahlung im Radiowellenbereich, und steigender Inzidenz des malignen Melanoms nachgedacht [Hallberg & Johansson 2004].

1.6 Einteilung und Klassifikation des malignen Melanoms

Das maligne Melanom wird anhand seiner klinischen, apparativen, histologischen und biochemischen Ausprägung diagnostiziert und klassifiziert.

Die klinische Diagnostik stützt sich auf die Merkmale und die Progredienz von Größe, Farbe, Begrenzung, Morphologie und auf subjektive Patientenangaben zur Symptomatik einer pigmentierten Läsion. Durch klinische Methoden wie die Auflichtmikroskopie kann eine pigmentierte Läsion in hohem Maße von nicht-melanozytären Pigmentläsionen unterschieden werden. Das wichtigste Kriterium zur Sicherung der Diagnose „Malignes Melanom“ ist die histologische Untersuchung. Die Histologie erlaubt eine sichere Diagnose, sowie die Einteilung in folgende histologische Subtypen:

- Superfiziell spreitendes Melanom
- Lentigo maligna Melanom
- Noduläres Melanom
- Akral-Lentiginöses Melanom
- Sonstige maligne Melanome

Immunologische Methoden sind ein wichtiger Bestandteil der histologischen Diagnostik, sowohl zur Differentialdiagnose, als auch zur genauen Bestimmung der Tumordicke [Kerl et al. 1982].

Anhand des histologischen Präparats kann auch die Tumordicke nach Breslow, sowie das Invasionslevel nach Clark angegeben werden.

Weiterhin wird mittels bildgebenden Verfahren im Rahmen einer obligatorischen Staginguntersuchung nach Metastasen gesucht. Ausgehend vom klinischen Krankheitsstadium kann auf die Prognose (Überlebensrate) der Erkrankung geschlossen werden [Garbe et al. 2005].

Nach einer Empfehlung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft von 1994, kann das maligne Melanom anhand des Tumor-, des Lymphknoten- und des Metastasenstatus in Stadien eingeteilt werden. Anhand des Stadiums wird die Prognose in Form einer 10-Jahres-Überlebensrate geschätzt. Alternativ gibt es eine Stadieneinteilung nach einem Vorschlag des American Joint Committee on Cancer von 2001 (AJCC 2002), sowie eine neue TMN-Klassifikation [Balch et al. 2001, Garbe et al. 2005].

Weiterhin wird beim maligne Melanom nach Geschlecht des Erkrankten unterschieden, sowie die Lokalisation der Befunde angegeben.

1.7 Prognostische Faktoren der Melanomerkrankung

Bei einem primären malignen Melanom sind folgende prognostische Faktoren für die Überlebensrate am wichtigsten:

- Tumordicke nach Breslow
- Invasionslevel nach Clark
- Der histologische Subtyp
- Das Geschlecht
- Die Tumorlokalisation

Bei Primärtumoren mit einer Dicke von $< 1,0$ mm beträgt die 10-Jahres Überlebensrate noch ca. 88-95%. Bei Primärtumoren mit 1,01-2,0 mm Dicke ca. 79-84%. Bei einer Dicke von 2,01-4,0 mm sinkt die 10-Jahres Überlebensrate auf ca. 64-73%. Bei Tumoren > 4 mm beträgt sie nur noch um die 50% [Garbe et al. 2005].

Beim histologischen Subtyp werden primär noduläre Melanome als ungünstig angesehen. Bei der Tumorlokalisation gelten der obere Stamm, die Oberarme, der Hals und der behaarte Kopf als ungünstig [Garbe et al. 2005]. Das männliche Geschlecht hat zudem eine schlechtere Prognose als das Weibliche [Fierlbeck et al. 1997, Garbe et al. 2005].

Nach Eintritt einer Metastasierung haben die prognostischen Faktoren für Primärtumore keine Bedeutung mehr. Die Prognose begründet sich auf Anzahl und Lokalisation der Metastasen. Dabei wird zwischen regionären und Fernmetastasen unterschieden. Bei Patienten mit regionären Satelliten- und In-transit Metastasen beträgt die 10-Jahres Überlebensrate 30-50%. Bei regionären Lymphknotenmetastasen ca. 20-40% und bei Fernmetastasen beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Behandlung unter einem Jahr [Fierlbeck et al. 1997, Garbe et al. 2005].

1.8 Fragestellungen der Dissertation

1. Bei wie vielen Personen in den Regionen Tübingen, Böblingen, Reutlingen und Zollern-Alb (Zentral-Baden-Württemberg) wurde in den Jahren 1976 bis 2003 (28 Jahre) das maligne Melanom diagnostiziert?
2. Wie viele Personen sind in diesem Zeitraum am malignen Melanom verstorben?
3. Wie vollständig ist die Erfassung der nicht an der Klinik behandelten Melanompatienten in den untersuchten Regionen? Kann von einer populationsbasierten Erfassung in Zentral-Baden-Württemberg gesprochen werden?
4. Wie hoch ist die Inzidenz und Mortalität des malignen Melanoms im zeitlichen Verlauf für beide Geschlechter, und wie verändert sich dieser Wert?
5. Zu welcher histologischen Klasse gehören die diagnostizierten Melanome?
6. Welche Ausbreitung, Invasionstiefe und Tumordicke haben die malignen Melanome zum Diagnosezeitpunkt?
7. Welche Verteilung haben die malignen Melanome auf die Körperregionen der Patienten?

2 Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Datenerfassung

Untersucht wird die deutsche Bevölkerung in den Baden-Württembergischen Regionen Tübingen, Böblingen, Reutlingen und Zollern-Alb. Diese Regionen gehören zum unmittelbaren Einzugsgebiet der Hautklinik in Tübingen, und werden unter dem Begriff Zentral-Baden-Württemberg zusammengefasst. In diesem Gebiet ansässige Hautärzte überweisen Patienten mit der Diagnose malignes Melanom in der Regel an die Tübinger Hautklinik. Patienten mit ausländischer Staatsangehörigkeit werden nicht berücksichtigt, da es nicht möglich war Bevölkerungszahlen für einzelne Nationalitäten zu erhalten.

Die Melanomdaten der Patienten entstammen dem Zentralregister malignes Melanom der Tübinger Hautklinik, dem größten Register dieser Art in Süddeutschland. Erfasst werden die Daten nach einer Operation im Haus, nach Diagnose einer Metastasierung eines malignen Melanoms, oder bei Patienten in der Nachsorge.

Zur Erfassung der Daten dient das Computerprogramm „MM-DOK“. Mit dem Programm werden allgemeine Daten des Patienten, des Tumorstaging sowie des Krankheitsverlaufes gespeichert:

Ersterhebung: Zu den erhobenen klinischen Tumordaten gehört die Anzahl der Melanome, die Lokalisation, sowie die Angabe ob es sich um ein Erstmaligom handelt. Histologisch werden das Level nach Clark und Breslow, die Tumordicke, der histologische Subtyp sowie weitere (immun-)histologische Merkmale erfasst. Weiterhin wird die operative Therapie dokumentiert. Dazu gehört auch die Auswertung der Lymphknoten nach Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, bzw. nach einer elektiven Lymphadenektomie hinsichtlich des Befalls mit Mikrometastasen. Weiterhin wird die Tumorausbreitung erfasst. Dokumentiert werden auch die Ergebnisse der apparativen Diagnostik.

Die apparative Diagnostik der Ausbreitung von Metastasen wird mittels Sonographie, konventioneller Röntgen-Thorax-Aufnahmen, CT- und MRT-Aufnahmen sowie PET-Untersuchungen dokumentiert.

Folgerhebung: Bei Folgerhebungen wird die Progression der bestehenden Melanomerkrankung dokumentiert, sowie das Auftreten von Zweitmelanomen, ebenso wie der Tod und die Todesursache des Patienten.

Das untersuchte Patientenkollektiv erfasst jedoch nicht alle Personen mit der Diagnose malignes Melanom im Raum Zentral-Baden-Württemberg. Ein Teil der Patienten wird ausschließlich in Praxen, unabhängig der Tübinger Hautklinik behandelt. Ein weiterer Teil verstirbt vermutlich an der Erkrankung, ohne jemals diesbezüglich in Behandlung gewesen zu sein. Von diesen Personen konnten folglich keine Melanomdaten für die Hautklinik erhoben werden. Um zu ermitteln wie groß der Anteil an Patienten ist, der nicht in die Datenerhebung eingeflossen ist, wurden alle im Einzugsgebiet der Klinik niedergelassenen Dermatologen (34 Personen) angeschrieben. Die Hautärzte wurden gebeten eine Schätzung über die Anzahl der ausschließlich in der Praxis behandelten Melanompatienten abzugeben, sowie eine Angabe über die Gesamtsumme der betreuten Melanompatienten. Aus dem Verhältnis der beiden Angaben lässt sich auf die Anzahl der nicht im Zentralregister malignes Melanom erfassten Patienten schließen.

2.2 Berechnung von Inzidenz und Mortalität

Die Inzidenz wird über folgende Formel berechnet:

$$I = (F/R) * 100000$$

I = Inzidenz pro 100000 Personen

R = Risikogruppe

F = Fälle, Anzahl der Erkrankungen

Um die altersstandardisierte Inzidenz zu ermitteln, werden folgende Formeln angewandt:

$$IAGR = (F / EAGR) * 100000$$

$$FERW = (IAGR / 100000) * SAGR$$

$$IAST = (\sum FERW) / 100000$$

S = Standardpopulation

SAGR = Individuen der jeweiligen Altersgruppe aus der Standardpopulation

IAGR = Inzidenz der jeweiligen Altersgruppe

EAGR = Einwohner der jeweiligen Altersgruppe in der Untersuchten Region

F = Anzahl der diagnostizierten Krankheitsfälle pro Jahr

FERW = Anzahl erwarteten Fälle in der jeweiligen Altersgruppe

IAST ist die altersstandardisierte Inzidenz der Erkrankung pro Jahr und 100000 Personen.

Die Standardpopulation von 100000 Personen entspricht in ihrer Alterszusammensetzung dem Durchschnitt einer bestimmten Region. Sie wird

in 5-Jahres-Altersgruppen unterteilt. Im Anhang befinden sich die verwendeten Standardpopulationen für Baden-Württemberg, Europa und der Welt (5.1).

Für die Berechnung von Inzidenz und Mortalität des malignen Melanoms in Zentral-Baden-Württemberg, wurde die Anzahl der diagnostizierten Fälle der Datenbank des Zentralregisters malignes Melanom aus der Hautklinik in Tübingen entnommen (s. Kap. 2.1). Die Einwohnerzahlen für die Region, sowie die Angaben zu den am malignen Melanom verstorbenen Patienten im jeweiligen Landkreis, stammen vom statistischen Landesamt Baden-Württemberg [Statistisches Landesamt Baden-Württemberg 2005]. Für die Berechnung und Ausgabe der Daten wurde das Computerprogramm „I.M.-Rechner“ mittels Scriptsprache entwickelt.

Die berechneten Inzidenzen und Mortalitäten je Geschlecht und Altersgruppe sind im Anhang tabellarisch aufgelistet (Kapital 7).

Die Mortalität wird analog zur Inzidenz berechnet. Anstatt der Krankheitsfälle werden die Todesfälle zur Berechnung herangezogen. Die Anzahl der Todesfälle mit der Ursache malignes Melanom (C43) stammen ebenfalls vom statistischen Landesamt Baden-Württemberg [Statistisches Landesamt Baden-Württemberg 2005].

2.3 Statistische Aufbereitung weiterer Melanomdaten

Die Aufbereitung und graphische Darstellung der Daten zum malignen Melanom wurden mit dem Statistikprogramm SPSS in der Version 14 durchgeführt. Die Daten wurden anhand nachfolgender Kriterien ausgegeben. Hierbei wurde das Patientenkollektiv geschlechterspezifisch nach folgenden Kriterien charakterisiert:

1. Anzahl der Krankheitsfälle pro Jahr
2. Altersverteilung pro Jahr
3. Tumorausbreitung
4. Histologische Klassen
5. Lokalisation
6. Tumordicke
7. Tumordicke pro Zeitraum und Geschlecht
8. Median der Tumordicke pro Zeitraum und Geschlecht sowie Altersgruppe und Geschlecht
9. Invasionslevel
10. Inzidenz und Mortalität für die Weltstandardbevölkerung, die Europa-standardbevölkerung, sowie die Baden-Württembergische Standardbevölkerung .

Zur Darstellung von Veränderungen der Daten, im Laufe des Beobachtungszeitraumes 1976 bis 2003, wurde diese Zeitspanne in die Zeiträume 1976 bis 1989 und 1990 bis 2003 aufgeteilt. Für die Graphen von Inzidenz, Mortalität und Tumordicke wurden zudem 4-jahres Durchschnittswerten angegeben, um die Entwicklung von Trends leichter zu erfassen.

Ebenfalls zur Erfassung von Trends, wurde für Inzidenz und Mortalität die lineare Regression ermittelt, für die Mortalität zusätzlich die nichtlineare logarithmische Regression.

3 Ergebnisse

3.1 Vollständigkeit der Erkrankungsfälle im Einzugsgebiet

Es wurden 34 Hautärzte gebeten, eine Schätzung über die Anzahl der ausschließlich in der privaten Praxis behandelten Melanompatienten abzugeben, sowie eine Angabe über die Gesamtsumme der betreuten Melanompatienten zu machen. Von den 34 Dermatologen haben 23 (68%) mit verwertbaren Daten geantwortet. In der Summe wurden von 800 Melanompatienten 132 Patienten ausschließlich in Praxen betreut. Das macht einen Anteil von 16,5% der Praxispatienten aus, die nicht in der Tübinger Hautklinik vorstellig waren, und folglich nicht im Zentralregister Malignes Melanom erfasst wurden.

3.2 Krankheitsfälle je Geschlecht

Für den gesamten Beobachtungszeitraum von 1976 bis 2003 wurde bei 1980 Patienten das maligne Melanom diagnostiziert. Davon waren 855 Personen männlich (43,2 %) und 1125 Personen weiblich (56,8 %).

3.3 Krankheitsfälle pro Jahr und Geschlecht

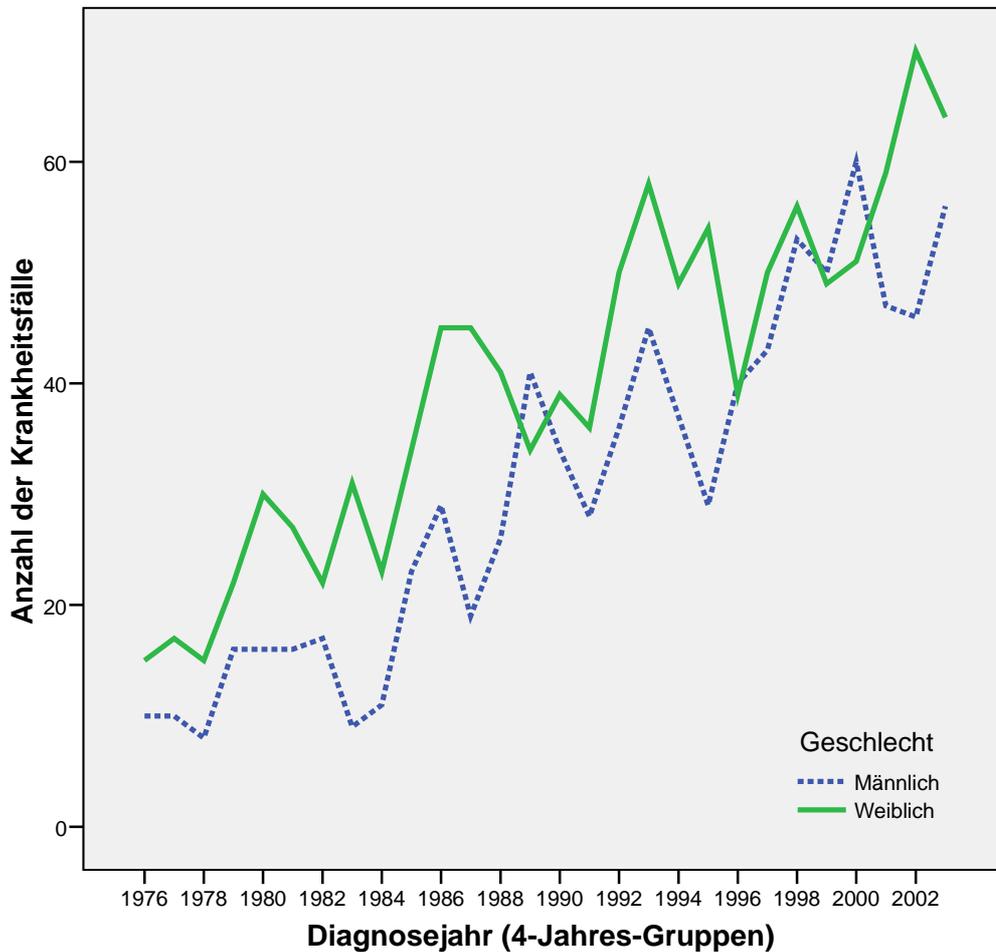


Abb. 1 Neuaufreten maligner Melanome bei männlichen und weiblichen Patienten im Zeitraum von 1976 bis 2003

Sowohl bei männlichen, als auch bei weiblichen Patienten ist die Anzahl der Neuerkrankungen am malignen Melanom seit 1976 bis 2003 kontinuierlich gestiegen.

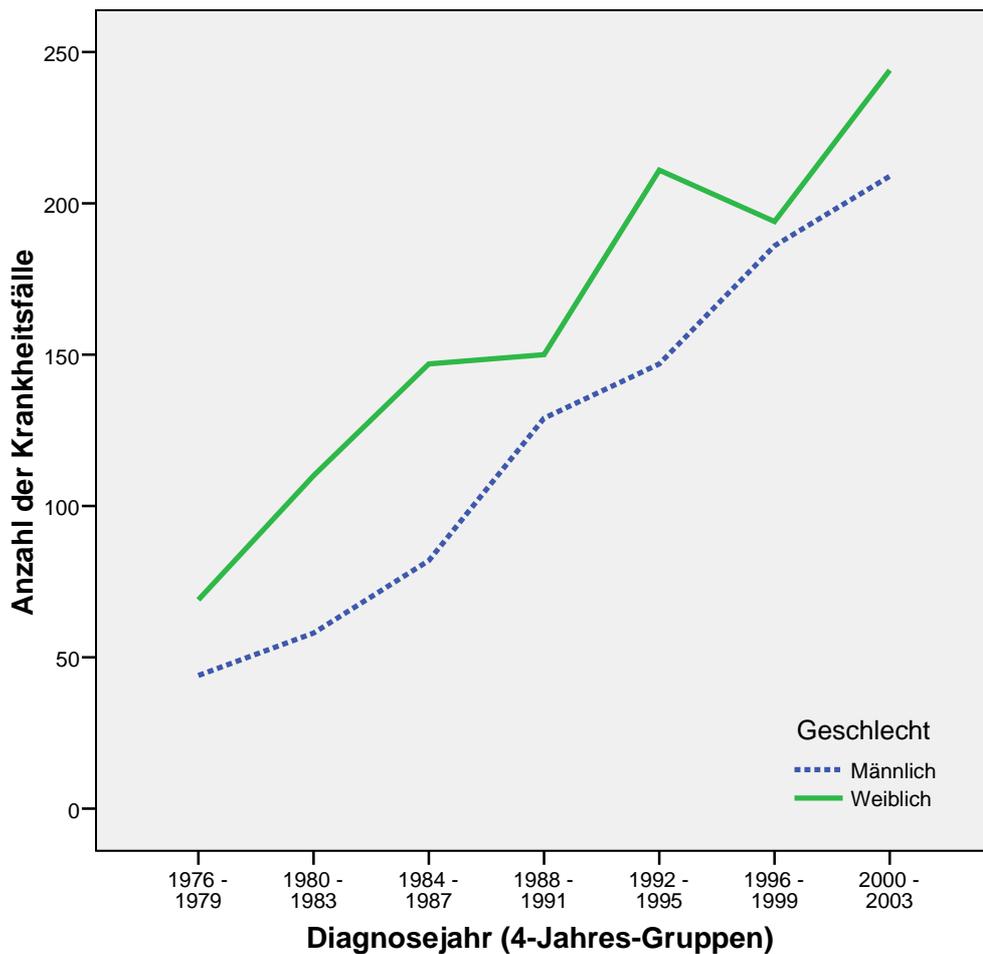


Abb. 2 Neuaufreten maligner Melanome bei männlichen und weiblichen Patienten im Zeitraum von 1976 bis 2003

Betrachtet man die Verteilung der diagnostizierten Krankheitsfälle bezüglich der Geschlechter in 4-Jahres-Zeiträumen, dann zeigt sich für jede 4-Jahres-Gruppe ein signifikant höherer Anteil erkrankter Frauen, im Vergleich zu Krankheitsfällen bei Männern ($p=0.003$).

3.4 Krankheitsfälle pro Altersgruppe und Geschlecht in Prozent

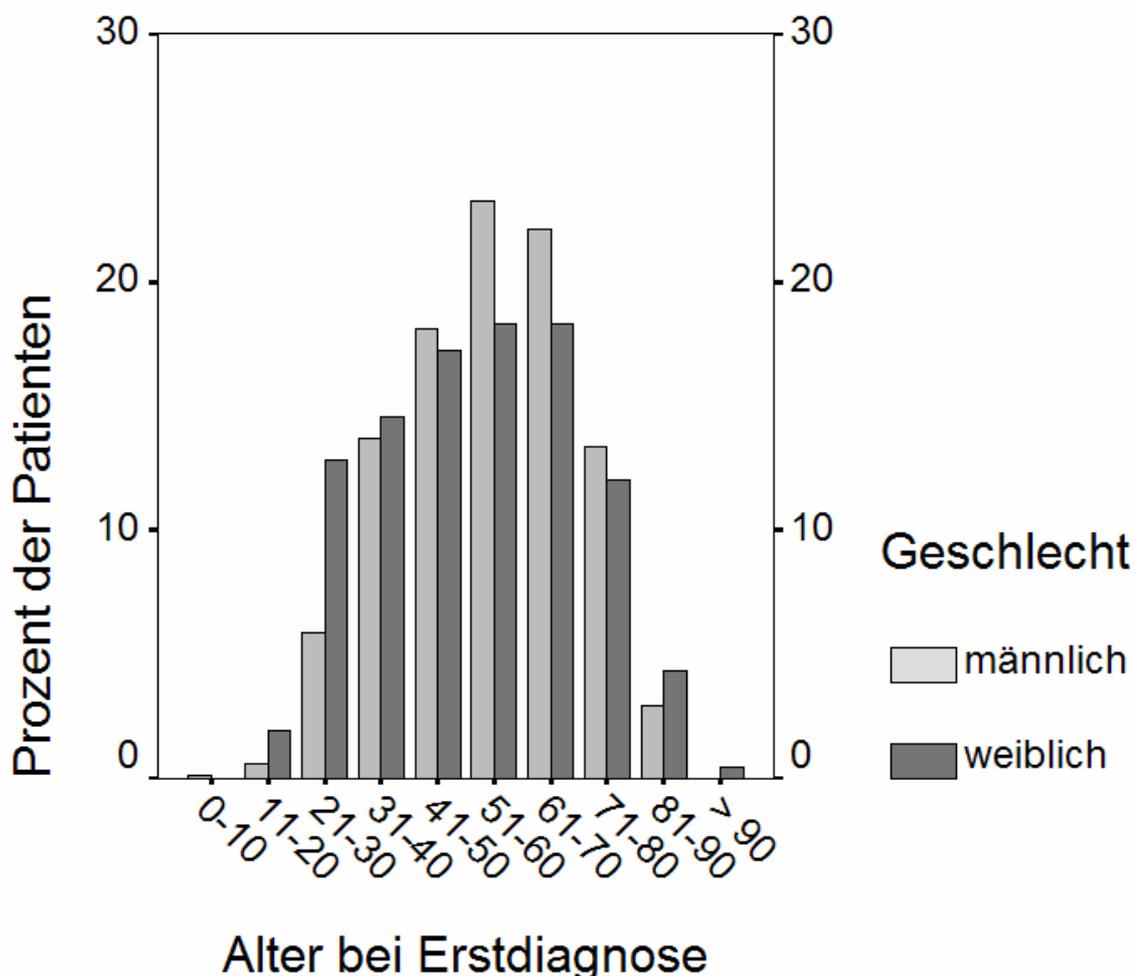


Abb. 3: Krankheitsfälle pro Altersgruppe und Geschlecht in Prozent für 1976 bis 2003

Für den Beobachtungszeitraum von 1976 bis 2003 wird bei Männern die Erkrankung malignes Melanom am häufigsten in der Altersgruppe der 50- bis 70-jährigen diagnostiziert. Über 40% der erkrankten Männer gehören zu dieser Altersgruppe. Bei Frauen tritt das maligne Melanom am häufigsten in den Jahren 40 bis 70 auf. Der Prozentsatz erkrankter Frauen dieser Altersgruppe beträgt über 50%. Das mediane Alter bei Männern, für die erste Hälfte des gesamten Beobachtungszeitraumes (1976-1989), beträgt 51,3 Jahre, bei Frauen 49,8 Jahre. Für den zweiten Beobachtungszeitraum (1990-2003) beträgt das mediane Alter bei Männern 57,3 Jahre und bei Frauen 53,9 Jahre.

Altersgruppe	Männer		Frauen	
	1976-1989	1990-2003	1976-1989	1990-2003
0-10 Jahre	0,0	0,2	0,0	0,0
11-20 Jahre	1,2	0,3	2,5	1,7
21-30 Jahre	7,2	5,3	12,0	13,3
31-40 Jahre	14,7	13,2	14,2	14,8
41-50 Jahre	23,9	15,7	21,9	14,6
51-60 Jahre	21,5	24,0	17,7	18,6
61-70 Jahre	15,1	25,0	18,2	18,4
71-80 Jahre	13,5	13,2	10,7	12,7
81-90 Jahre	2,8	3,0	2,7	5,2
> 90 Jahre	0,0	0,0	0,0	0,7
Medianes Alter (in Jahren)	51,3	57,3	49,8	53,9

Tab. 1: Krankheitsfälle je Altersgruppe und Geschlecht für die Zeiträume 1976-1989 und 1990-2003 in Prozent

Vergleicht man die erste und die zweite Hälfte des Beobachtungszeitraumes, dann zeigt sich bei Männern eine prozentuale Verlagerung der betroffenen Altersgruppen in Richtung älterer Patienten. Die meisten diagnostizierten Erkrankungen sind nicht mehr bei den 41- bis 60-jährigen zu finden, sondern nunmehr bei den 51- bis 70-jährigen. Bei den Frauen zeigt sich ebenfalls eine, jedoch weniger ausgeprägte, prozentuale Verlagerung der betroffenen Altersgruppen, hin zu älteren Patienten.

Die Männer waren bei Diagnosestellung von 1990 bis 2003 signifikant älter als im Zeitraum von 1976 bis 1989 ($p=0,002$). Bei Frauen zeigt sich keine statistische Signifikanz bezüglich des Alters im Vergleich der Beobachtungszeiträume, jedoch ist ein deutlicher Trend erkennbar (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,073$).

Männer waren bei Diagnosestellung im Mittel ca. 2,5 Jahre älter als Frauen (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,001$).

3.5 Tumorausbreitung je Geschlecht und Zeitraum

Tumorausbreitung	Männer		Frauen	
	1976-1989	1990-2003	1976-1989	1990-2003
Primärtumor	90,8	94,8	87,6	91,7
Regionale Metastasen	5,6	2,2	7,1	4,2
Satelliten und Intransit-Metastasen	1,6	2,2	2,7	2,6
Fermetastasen	2	0,7	2,7	1,5

Tab. 2: Tumorausbreitung je Geschlecht in den Zeiträumen 1976-1989 und 1990-2003 in Prozent

Der Anteil des Primärtumors an der Tumorausbreitung, in der ersten Hälfte des Beobachtungszeitraumes 1976 bis 2003, liegt für Männer bei 90,8% und für Frauen bei 87,6%. In der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes ist der Anteil des Primärtumors für beide Geschlechter um ca. 3% gefallen. Gestiegen ist der Anteil der regionalen Metastasen für Männer um 1,5% auf 7,1% und bei Frauen um 2% auf 4,2%. Bei Satteliten-, In-Transit- und Fernemetastasen gab es ebenfalls einen Anstieg um bis zu einem Prozentpunkt.

Bei Männern zeigt sich im Vergleich der Beobachtungszeiträume 1976-1989 und 1990-2003 eine statistisch signifikante Veränderung ($p=0,012$) zugunsten des Primärtumors. Bei Frauen ist die Veränderung nicht Signifikant ($p=0,07$), ein Trend ist jedoch erkennbar.

Im Vergleich der Geschlechter zeigt sich für den gesamten Beobachtungszeitraum (1976-2003), bei Frauen in 58% der Fälle, gegenüber Männern mit 42% der Fälle, ein statistisch signifikant ($p=0,01$) höherer Anteil an diagnostizierten Primärtumoren.

3.6 Histologische Klassen je Geschlecht und Zeitraum

Histologische Klasse	Männer		Frauen	
	1976-1989	1990-2003	1976-1989	1990-2003
SSM	59,4	67,7	59,9	67,7
NM	19,9	11,8	17,5	9,5
LMM	12,7	6,6	15,0	9,9
ALM	1,2	3,6	2,7	2,9
Sonstiges MM	6,8	10,3	2,4	10

Tab. 3: Histologische Klassen je Geschlecht in den Zeiträumen 1976-1989 und 1990-2003 in Prozent

Den größten Anteil an den diagnostizierten histologischen Klassen hat das superfiziell spreitende Melanom. Bei Männern beträgt der Anteil im ersten Beobachtungszeitraum (1976-1989) 59,6%, im zweiten Beobachtungszeitraum (1990-2003) 69,4%. Die Zunahme um 8,3% ist statistisch Signifikant ($p=0,022$). Bei der zweithäufigsten histologischen Klasse, dem nodulären Melanom, zeigt sich eine Abnahme von 8,1%. Auch diese Veränderung ist signifikant ($p=0,002$). Der Anteil des lentigo maligna Melanoms nimmt um ca. die Hälfte auf 6,6% ab ($p=0,004$). Die Zunahme des akral-lentiginösen Melanoms um 2,8% ist nicht signifikant ($p=0,072$), auch wenn ein Trend erkennbar bleibt. Sonstige Melanome haben in Folge der prozentualen Veränderungen der vier großen histologischen Klassen um 3,5% zugenommen.

Bei Frauen zeigt sich ein ähnliches Bild der prozentualen Veränderungen, hinsichtlich der histologischen Klassen, im Vergleich der Beobachtungszeiträume. Das SSM nimmt um 7,8% zu ($p=0,009$), das NM um 8% ab ($p<0,001$) und das LMM nimmt um 5,1% ab ($p=0,015$). Auf Grund zu weniger am ALM erkrankter Patienten im Vergleich der Beobachtungszeiträume ist die Zunahme um 0,2% statistisch nicht signifikant ($p=1,0$). Der Anteil sonstiger Melanome hat bei Frauen um ca. 7,6% zugenommen.

Im Vergleich der Geschlechter zeigt sich für den gesamten Beobachtungszeitraum (1976-2003), hinsichtlich der prozentualen Anteile der histologischen Klassen, keine statistische Signifikanz.

Für den gesamten Beobachtungszeitraum waren bei 32 Patienten keine Angaben zum histologischen Subtyp vorhanden.

3.7 Invasionslevel je Geschlecht und Zeitraum

Invasionslevel	Männer		Frauen	
	1976-1989	1990-2003	1976-1989	1990-2003
I	2,8	3	3	0,8
II	24,3	18,2	24,7	22,5
III	39	32,6	38,4	38,5
IV	24,3	32,8	22,9	25,7
V	3,6	4,0	4,2	2,6
keine Angabe	6	9,4	6,8	9,9

Tab. 4: Invasionslevel je Geschlecht in den Zeiträumen 1976-1989 und 1990-2003 in Prozent

Für beide Geschlechter macht das Invasionslevel III den größten prozentualen Anteil (ca. 30-40%) aus. Anschließend folgen Invasionslevel IV und II (ca. 20-30%). Invasionslevel V und I sind mit unter 5% vertreten. Bei ca. 6-10% der Männer und 7-10% der Frauen gibt es keine Angaben zum Level.

Bei Männern zeigt sich die Abnahme des Anteils von Invasionslevel III um 6,4%, im Vergleich der Beobachtungszeiträume, als statistisch nicht signifikant ($p=0,082$). Die Zunahme von Level IV um 8.5% ist jedoch signifikant ($p=0,014$).

Bei Frauen zeigen sich im Vergleich der Beobachtungszeiträume keine statistisch signifikante Veränderung.

3.8 Tumordicke je Geschlecht und Zeitraum

Tumordicke	Männer		Frauen	
	1976-1989	1990-2003	1976-1989	1990-2003
bis 1,0 mm	44,4	47,6	52	59
1,01-2,0 mm	19,2	23,2	22,6	21,6
2,01-4,0 mm	27,2	24,2	19,2	15,2
> 4,0 mm	9,2	5	6,2	4,2
Median in mm	0,94 mm	0,7 mm	0,8 mm	0,64 mm

Tab. 5: Tumordicke je Geschlecht in den Zeiträumen 1976-1989 und 1990-2003 in Prozent

Betrachtet man den Zeitraum von 1990 bis 2003, macht die Tumordicke bis 1,0 mm bei beiden Geschlechtern den größten prozentualen Anteil der Tumordicken aus. Anschließend folgen bei Männern die Tumordicken 1,01-2 mm und 2,01-4,0 mm mit einem annähernd gleichen prozentualen Anteil (ca. 23,5%). Bei den Frauen hat die Tumordicke 1,01-2,0 mm mit 21,6% einen um 6,4% Prozent größeren Anteil als die Tumordicke 2,01-4,0 mm. Bei beiden Geschlechtern hat die Tumordicke größer 4,0 mm einen Anteil von ca. 4,5%.

Im Vergleich beider Zeiträume hat sowohl bei den Männern, als auch bei den Frauen, eine prozentuale Verschiebung der Tumordicken zugunsten kleinerer Werte stattgefunden. Der Median der Tumordicke hat bei Männern im Vergleich der Beobachtungszeiträume 1976-1989 und 1990-2003 um 0,24 mm abgenommen ($p=0,011$). Bei Frauen zeigt sich eine Abnahme des Medians um 0,16 mm ($p=0,005$).

Der geschlechterspezifische Unterschied des Medians der Tumordicke, bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum 1976-2003, ist signifikant ($p=0,005$).

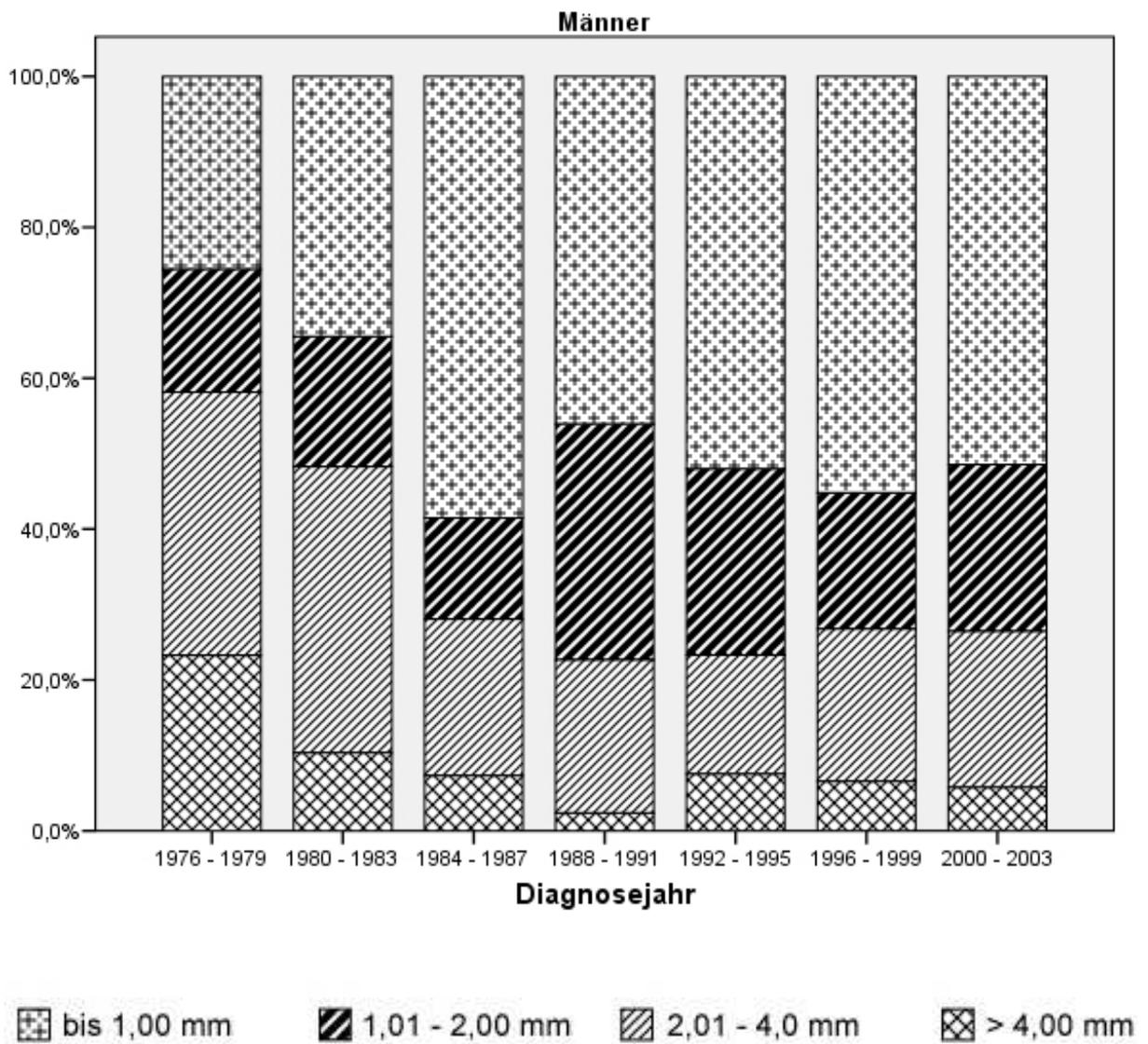


Abb. 4: Tumordicken nach Breslow für den Zeitraum 1976-2003 in Prozent (Männer)

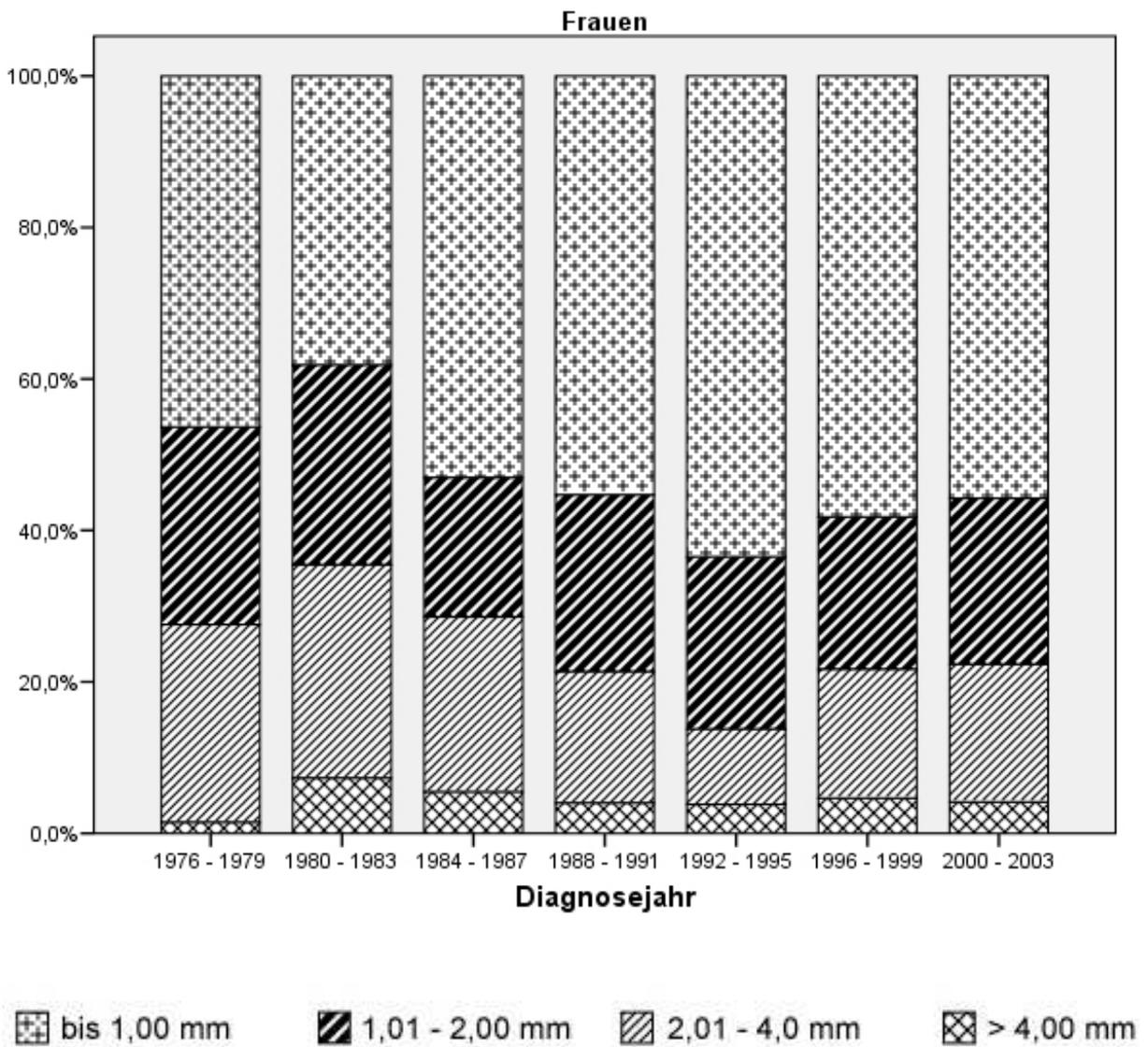


Abb. 5: Tumordicken nach Breslow für den Zeitraum 1976-2003 in Prozent (Frauen)

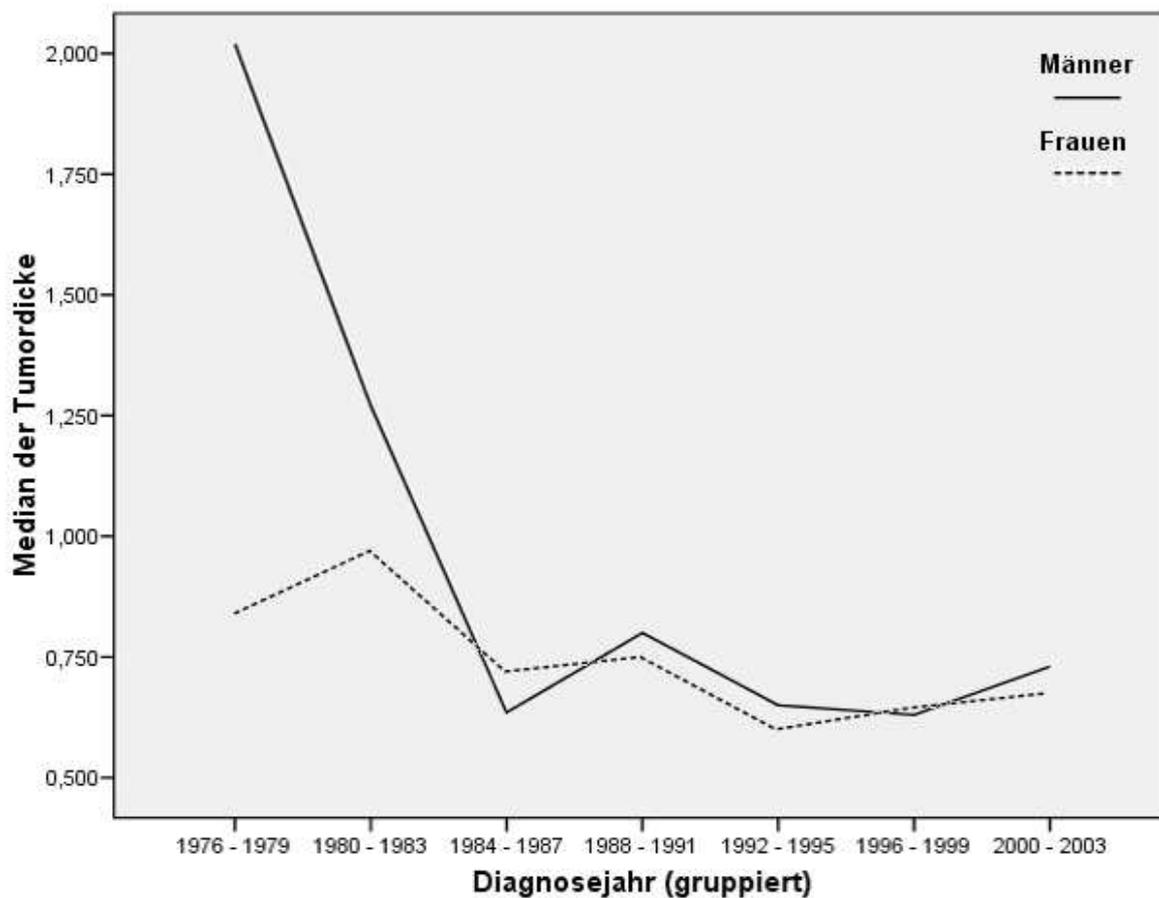


Abb. 6: Median der Tumordicke bei Männern und Frauen für den Zeitraum 1976-2003 (Männer)

3.9 Lokalisation des malignen Melanoms

Lokalisation	Männer		Lokalisation	Frauen	
	1976-1989	1990-2003		1976-1989	1990-2003
Rücken	36,7	31,4	Unterschenkel	26,3	20,8
Brust/Oberbauch	14,3	12,4	Rücken	15,3	14,4
Gesicht	10,8	8,0	Oberschenkel	7,8	13,3
Oberarm	7,6	7,2	Gesicht	11,5	11,7
sonst. Kopf	7,2	7,0	Oberarm	9,8	11,4
Unterschenkel	6,4	6,8	Fuß	6,3	5,8
Oberschenkel	5,6	6,8	Brust/Oberbauch	5,0	5,3
Fuß	4,4	4,3	Unterarm	7,8	4,0
Unterarm	2,4	3,3	Unterbauch	1,8	3,1
Okkult	1,2	3,3	Okkult	1,0	2,5
Hals	0,8	3,2	Hals	1,3	2,1
Unterbauch	0,8	3,1	sonst. Kopf	3,0	1,9
Hand	0,0	1,2	Hand	1,8	1,9
Gesäß	1,2	0,8	Gesäß	0,8	1,5
Schleimhaut	0,4	0,5	Schleimhaut	0,0	1,0
Okkulär	0,0	0,5	äußeres Genital	0,8	0,3
äußeres Genital	0,4	0,0	Okkulär	0,0	0,0

Tab. 6: Tumorlokalisation je Geschlecht in den Zeiträumen 1976-1989 und 1990-2003 in Prozent

Die diagnostizierte Lokalisation des malignen Melanoms, ist in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes bei Männern und Frauen unterschiedlich. Mit Abstand am meisten betroffen ist bei Männern die Region Rücken (31,4%). Dann folgt die Region Brust/Oberbauch (12,4%). Gesicht, Oberarm, sonst. Kopf, Ober- und Unterschenkel haben einen Anteil von durchschnittlich 7,1%.

Bei Frauen dominiert die Region Unterschenkel mit 20,8% in den Jahren 1990 bis 2003. Auch hier ein deutlicher Abstand (16,4%) zur zweithäufigsten

Lokalisation, dem Rücken (14,4%). Rücken, Oberschenkel, Gesicht und Oberarm haben durchschnittlich einen Anteil von 10,2%.

Im Vergleich beider Geschlechter ist bei Frauen die Verteilung der malignen Melanome auf unterschiedliche Körperregionen stärker ausgeprägt als bei Männern. Allein die Rumpfreion macht bei Männern 65% der Lokalisation aus. Bei den Frauen lediglich 26,8%. Dagegen sind die Beine bei Frauen mit 34,1% relativ stark betroffen.

In der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes hat sich im Vergleich mit der Ersten, bei männlichen Patienten keine deutliche Veränderung der Tumorlokalisierung ergeben. Der größte Unterschied ist eine Abnahme der Lokalisation am Rücken um 5,3%. Jedoch ist die Veränderung statistisch nicht signifikant ($p=0,128$). Bei den Frauen fällt eine 5,5%ige Abnahme bei der Region Unterschenkel auf. Diese Veränderung ist signifikant ($p=0,006$). Dagegen hat die Region Oberschenkel um 5,5% zugenommen ($p=0,03$).

3.10 Inzidenz des malignen Melanoms in Zentral-Baden-Württemberg

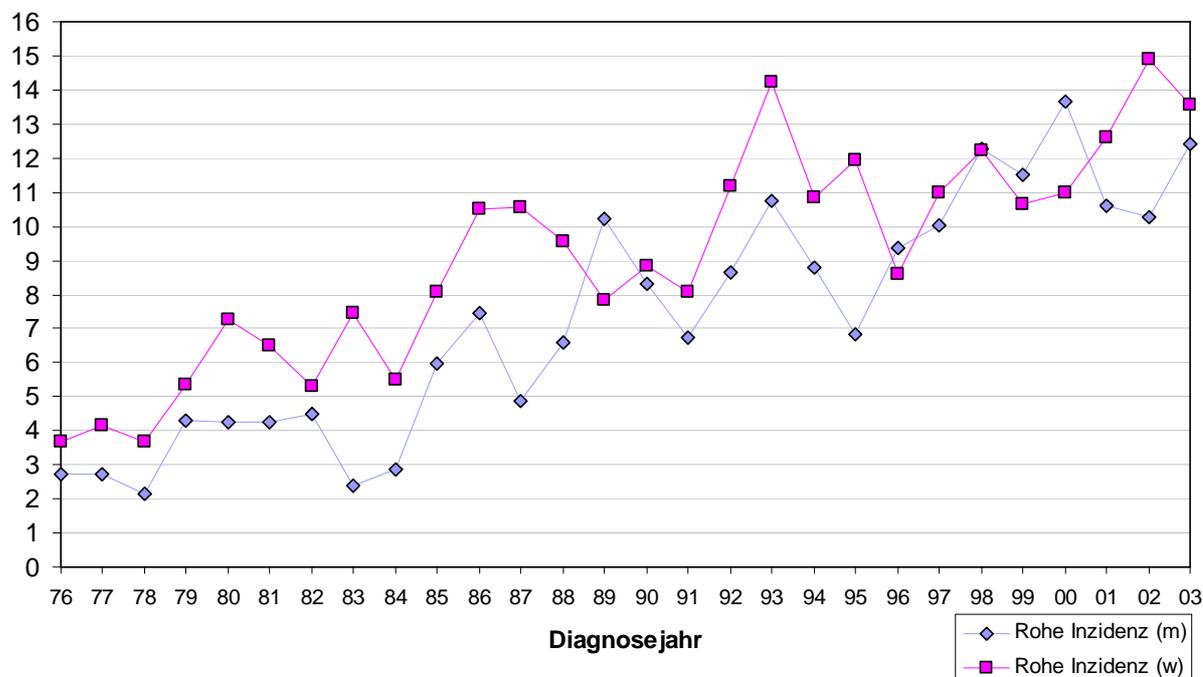


Abb. 7: Rohe Inzidenz pro 100000 Einwohner in Zentral-Baden-Württemberg je Geschlecht für die Jahre 1976 bis 2003

Seit 1976 bis 2003 ist die rohe Inzidenz des Malignen Melanoms in Zentral-Baden-Württemberg kontinuierlich angestiegen. Betrug sie 1976 für Männer noch 2,7 Fälle pro 100000 Einwohner, und bei Frauen 3,7 Fälle, so ist die Anzahl der Fälle 2003 für Männer auf 12,4 und für Frauen auf 13,5 gestiegen. Dabei lag die Anzahl der Erkrankungen weiblicher Patienten in den meisten Jahren über der Anzahl männlicher Patienten.

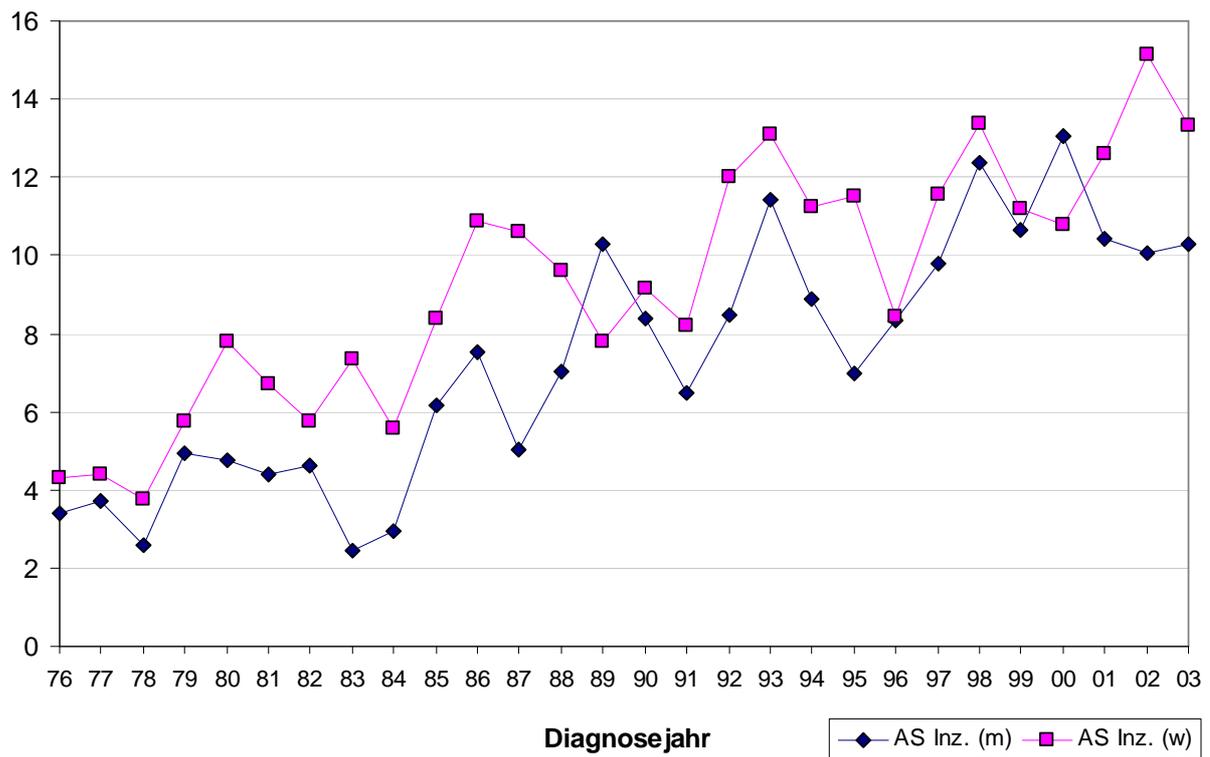


Abb. 8: Altersstandardisierte Inzidenz (Baden-Württembergische Standardbevölkerung) pro 100000 Einwohner in Zentral-Baden-Württemberg je Geschlecht für die Jahre 1976 bis 2003

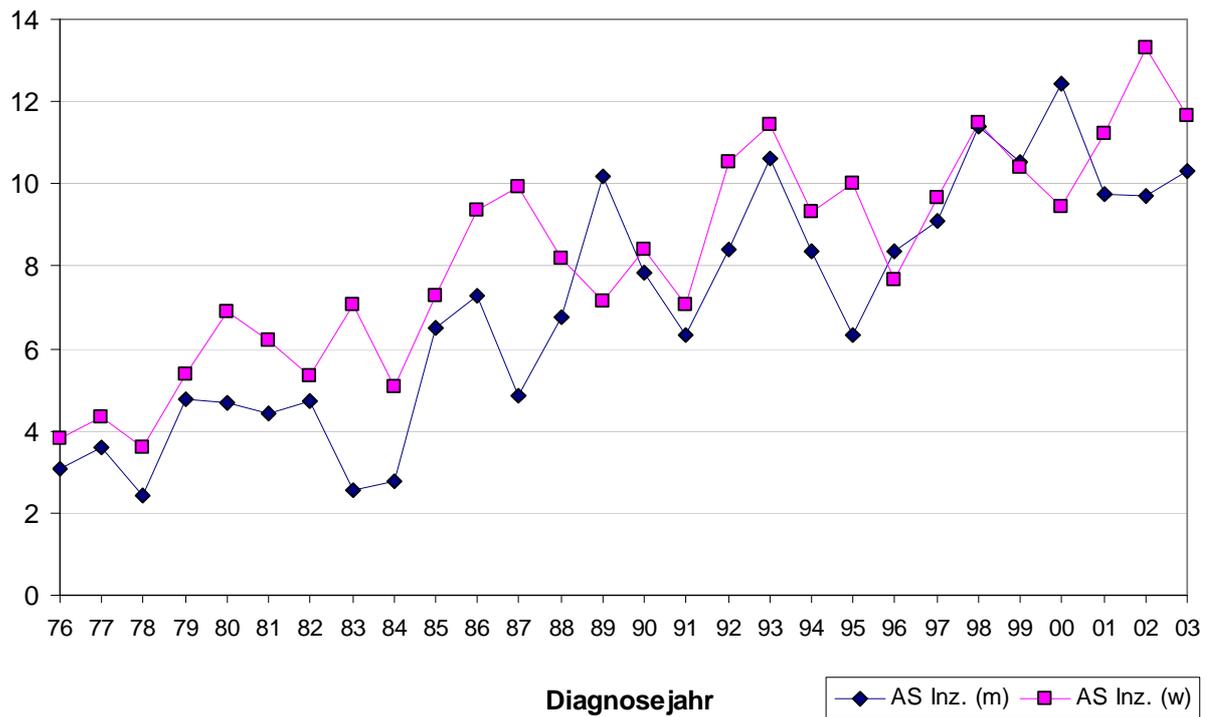


Abb. 9: Altersstandardisierte Inzidenz (Europa-Standardbevölkerung) pro 100000 Einwohner in Zentral-Baden-Württemberg je Geschlecht für die Jahre 1976 bis 2003

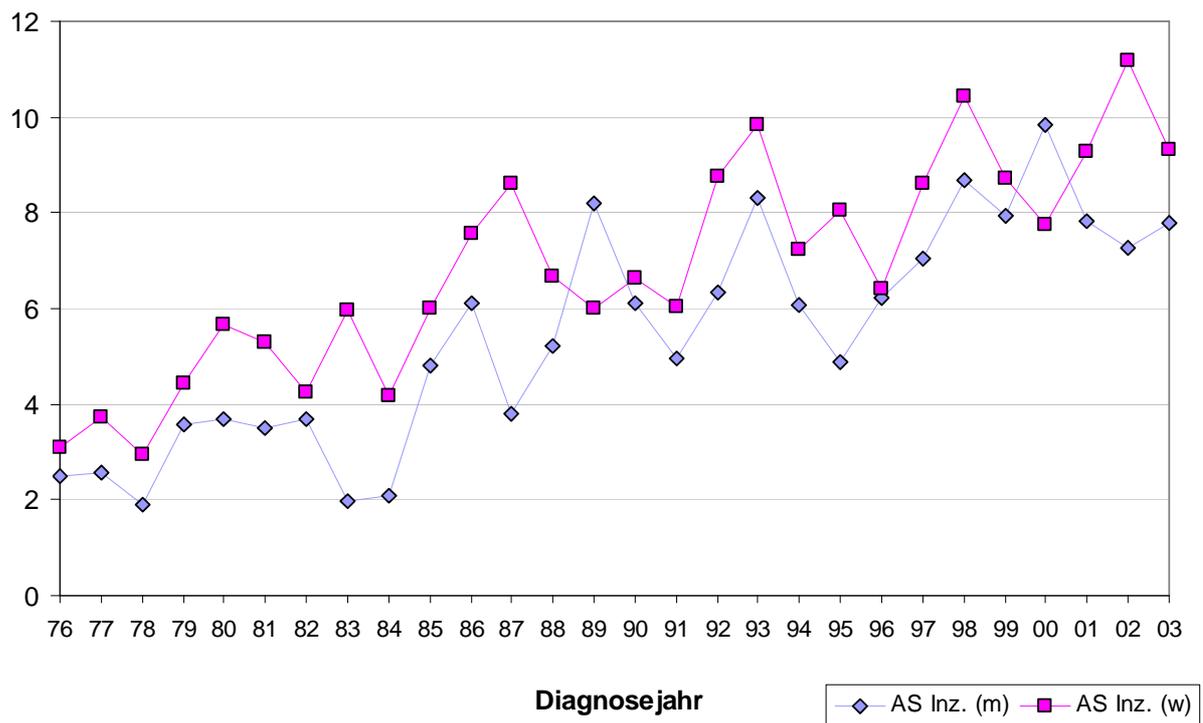


Abb. 10: Altersstandardisierte Inzidenz (Welt-Standardbevölkerung) pro 100000 Einwohner in Zentral-Baden-Württemberg je Geschlecht für die Jahre 1976 bis 2003

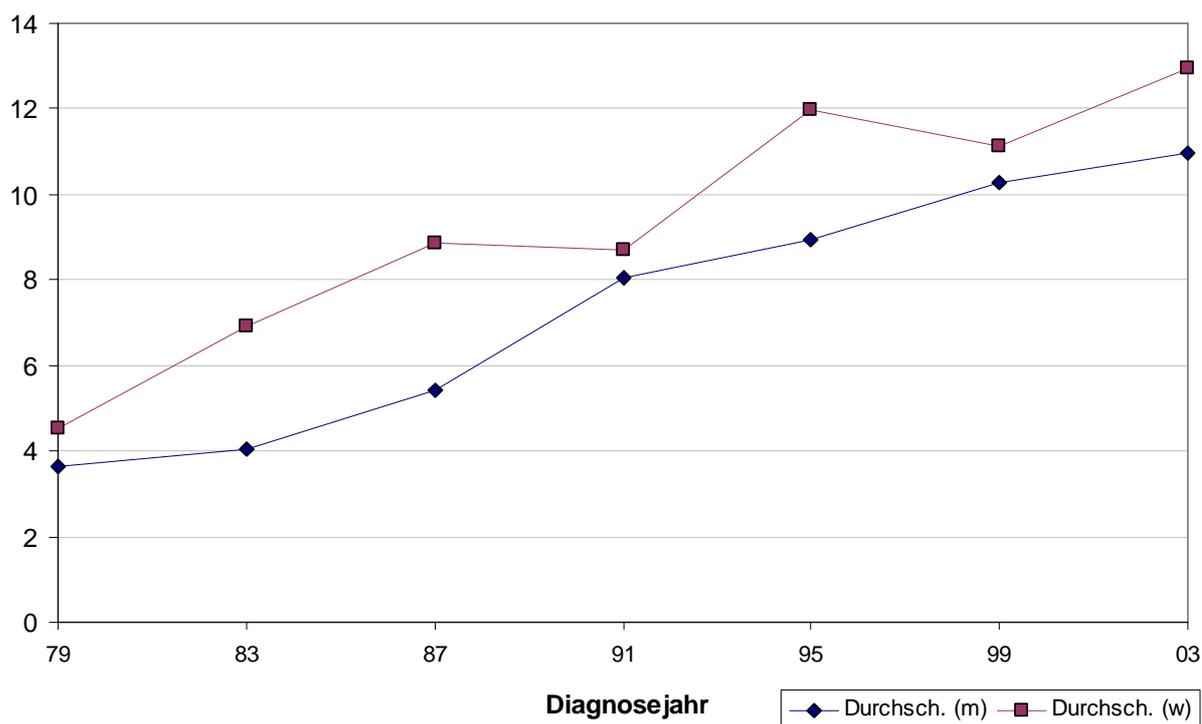


Abb. 11: Altersstandardisierte Inzidenz (Baden-Württembergische Standardbevölkerung) pro 100000 Einwohner in Zentral-Baden-Württemberg je Geschlecht für die Jahre 1976 bis 2003 im 4-Jahres-Durchschnitt

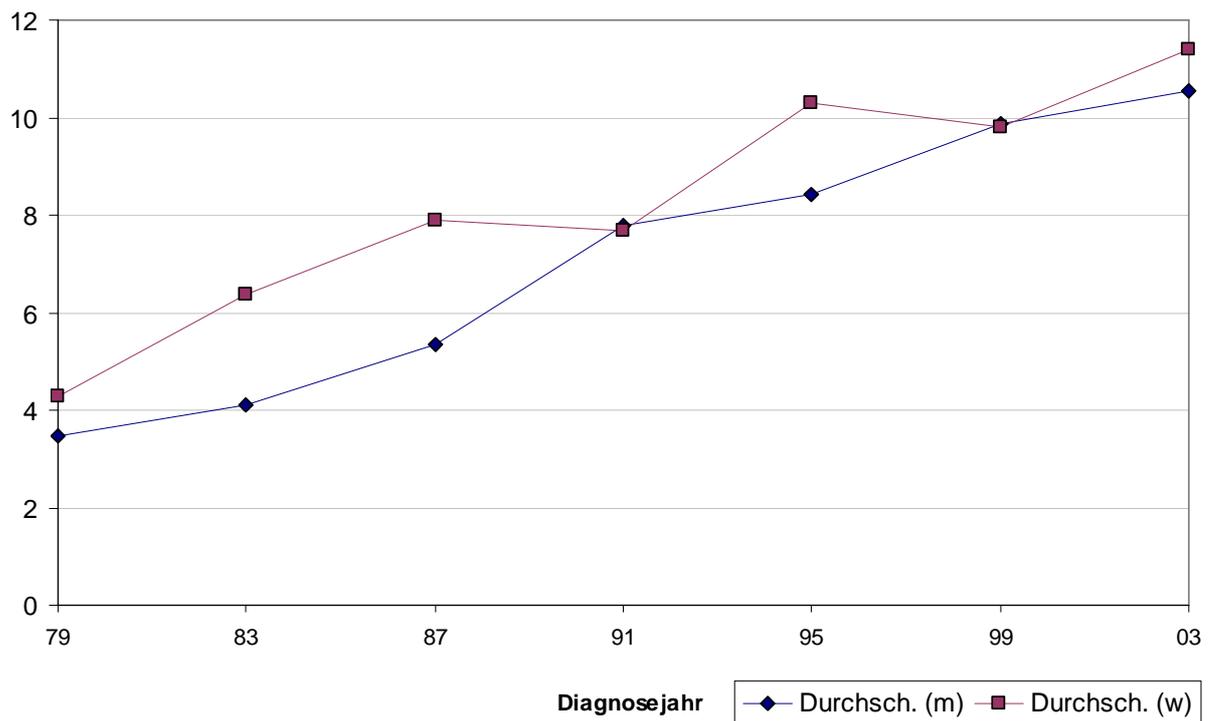


Abb. 12: Altersstandardisierte Inzidenz (Europa-Standardbevölkerung) pro 100000 Einwohner in Zentral-Baden-Württemberg je Geschlecht für die Jahre 1976 bis 2003 im 4-Jahres-Durchschnitt

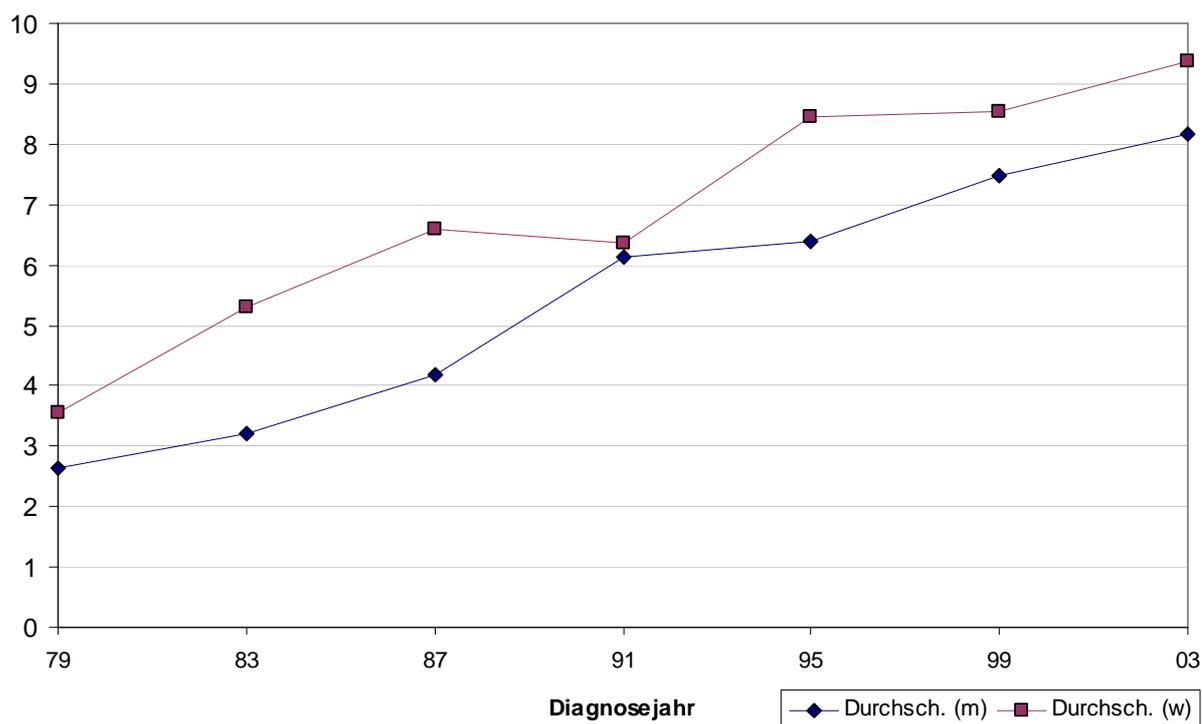


Abb. 13: Altersstandardisierte Inzidenz (Welt-Standardbevölkerung) pro 100000 Einwohner in Zentral-Baden-Württemberg je Geschlecht für die Jahre 1976 bis 2003 im 4-Jahres-Durchschnitt

Die altersstandardisierte Inzidenz für die Baden-Württembergische, Europa- und Welt- Standardbevölkerung ist von 1976 bis 2003 durchgehend gestiegen.

Für die Baden-Württembergische Standardbevölkerung ist die Inzidenz im 4-jahres Durchschnitt von 3,7 auf 11 Fälle bei Männern, und von 4,5 auf 13 Fälle pro 100000 Personen bei Frauen angestiegen.

Für die Europa-Standardbevölkerung ist die Inzidenz von 3,5 auf 11 Fälle bei Männern angestiegen, und von 4,3 auf 11,4 Fälle bei Frauen.

Bei der Welt-Standardbevölkerung ergab sich ein Inzidenzanstieg von 2,7 auf 8,2 bei Männern und 3,6 auf 9,4 bei Frauen.

3.11 Mortalität des malignen Melanoms Zentral-Baden-Württemberg

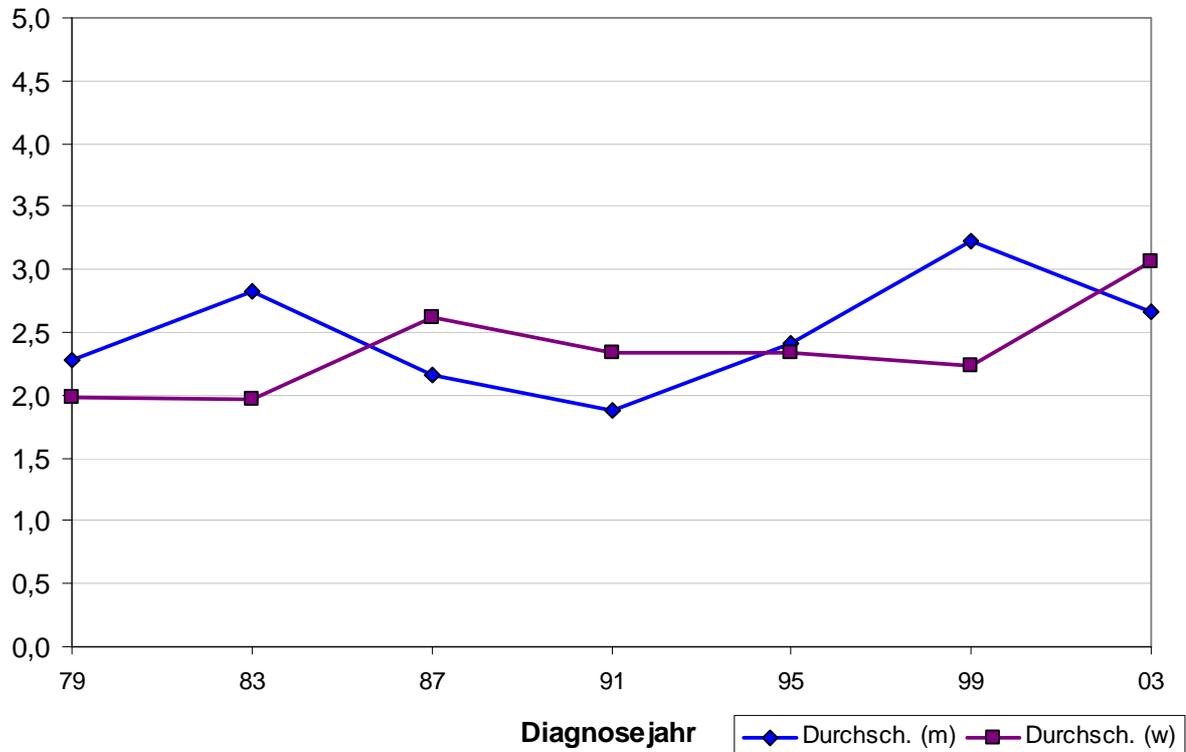


Abb. 14: Altersstandardisierte Mortalität (Baden-Württembergische Standardbevölkerung) je Geschlecht pro 100000 Einwohner in Zentral-Baden-Württemberg für die Jahre 1976 bis im 4-Jahres-Durchschnitt

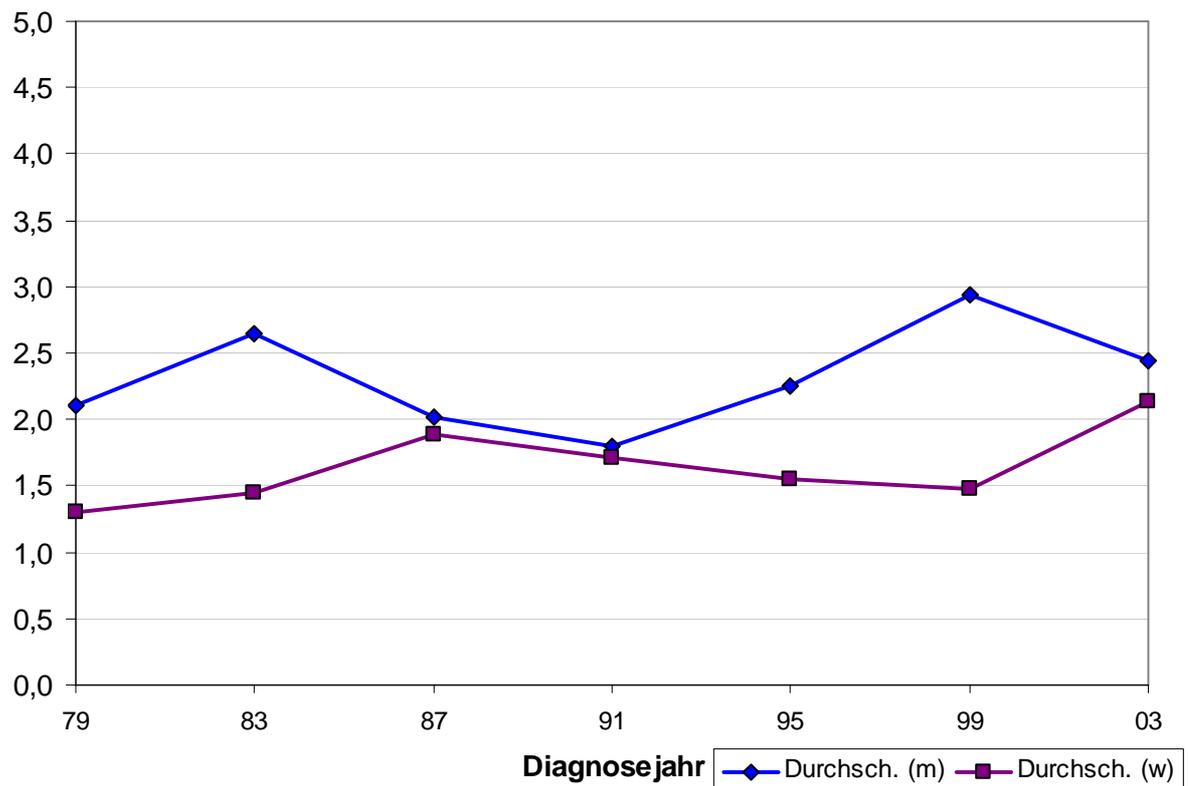


Abb. 15: Altersstandardisierte Mortalität (Europa-Standardbevölkerung) je Geschlecht pro 100000 Einwohner in Zentral-Baden-Württemberg für die Jahre 1976 bis 2003 im 4-Jahres-Durchschnitt

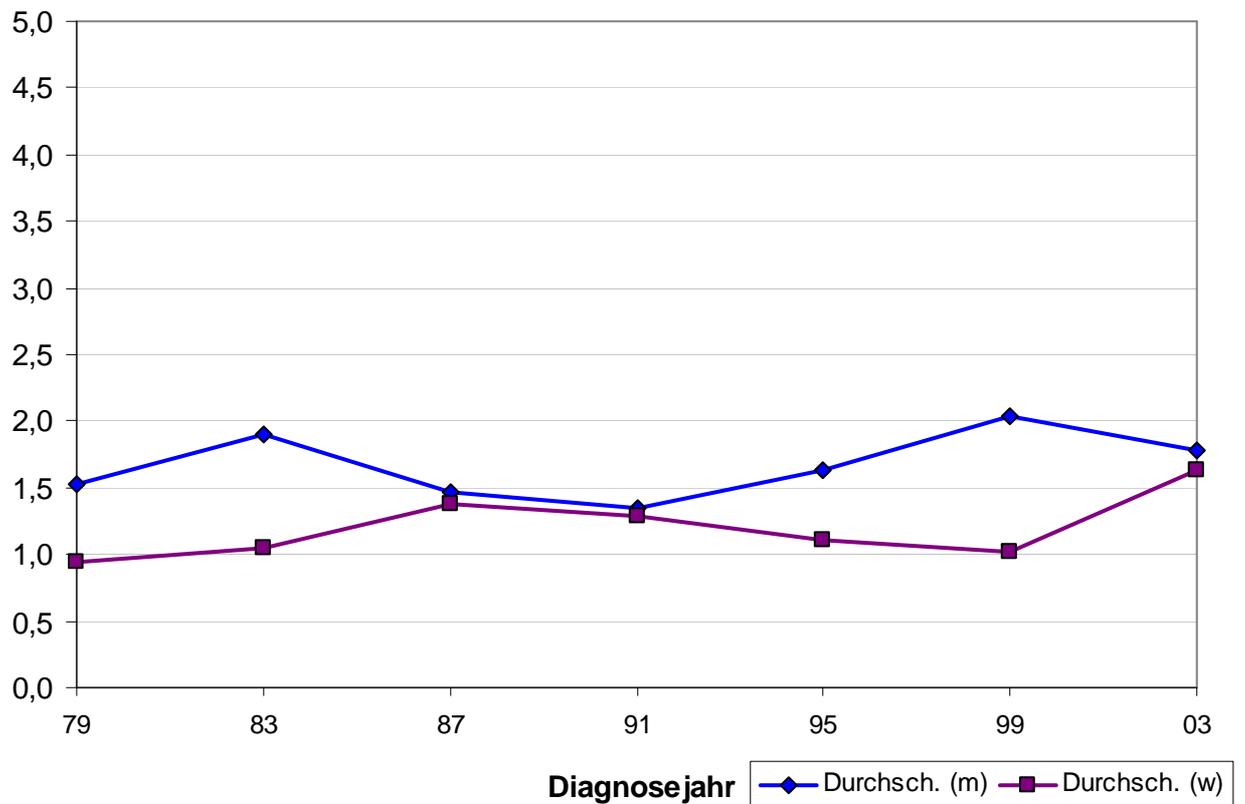


Abb. 16: Altersstandardisierte Mortalität (Welt-Standardbevölkerung) je Geschlecht pro 100000 Einwohner in Zentral-Baden-Württemberg für die Jahre 1976 bis 2003 im 4-Jahres-Durchschnitt

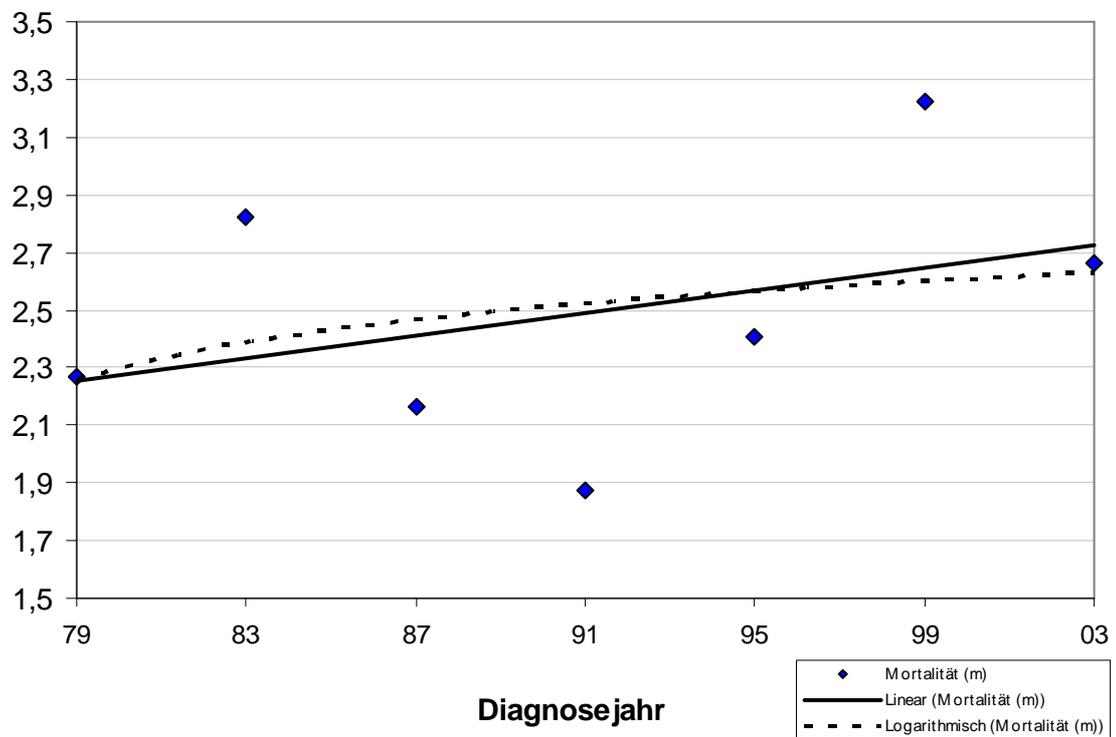


Abb. 17: Altersstandardisierte Mortalität (Baden-Württembergische Standardbevölkerung) bei Männern pro 100000 Einwohner in Zentral-Baden-Württemberg für die Jahre 1976 bis 2003 in 4-Jahres-Gruppen als lineare und logarithmische Regression

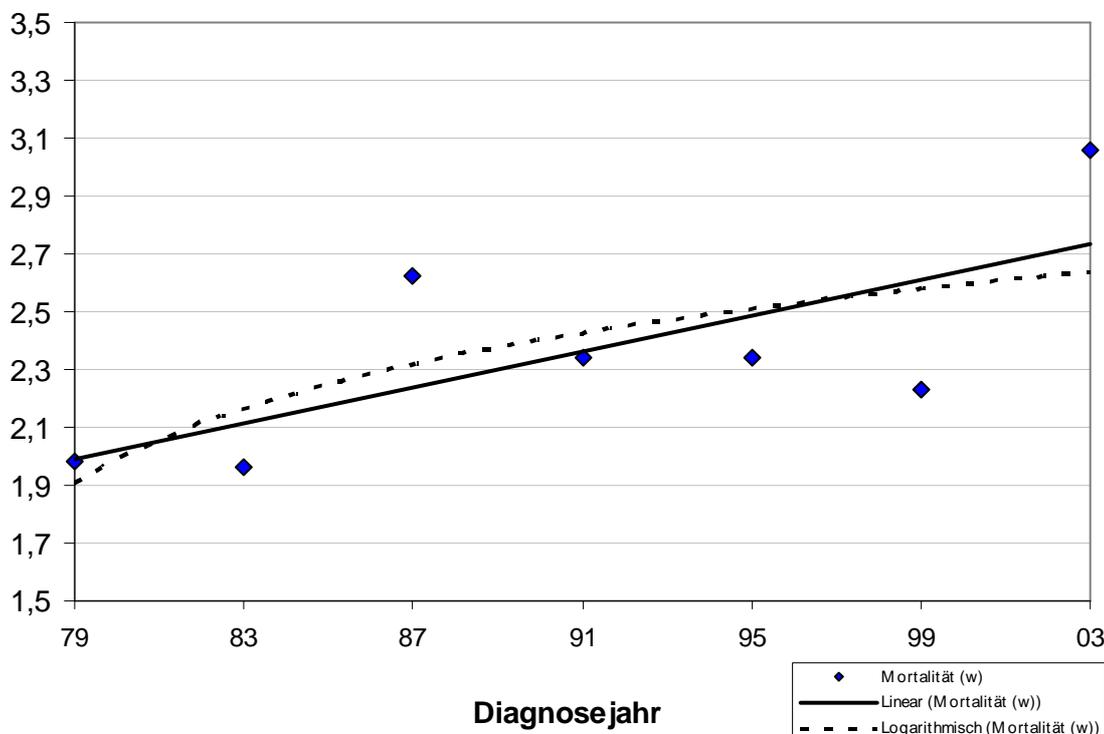


Abb. 18: Altersstandardisierte Mortalität (Baden-Württembergische Standardbevölkerung) bei Frauen pro 100000 Einwohner in Zentral-Baden-Württemberg für die Jahre 1976 bis 2003 in 4-Jahres-Gruppen als lineare und logarithmische Regression

Die Mortalität des malignen Melanoms hat sich im Laufe des Beobachtungszeitraumes 1976 bis 2003 für beide Geschlechter geringfügig vergrößert. In den letzten vier Beobachtungsjahren betrug sie bei Männern 2,7 Fälle pro Jahr und 100000 Personen, bei Frauen 3,1 Fälle pro Jahr und 100000 Personen. In der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes (1990 bis 2003) zeigt sich bei den Männern kaum eine Veränderung der Mortalität. Für den gesamten Beobachtungszeitraum (1976 bis 2003) ergibt sich ein linearer Anstieg von 1,6%. Bei den Frauen beträgt der lineare Anstieg 3%, aber auch hier zeigt sich in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes wenig Veränderung.

4 Diskussion

4.1 Einleitung

Primäres Ziel der retrospektiven Studie ist die Analyse von Inzidenz und Mortalität des malignen Melanoms in Zentral-Baden-Württemberg, im zeitlichen Verlauf der Jahre 1976 bis 2003. Dabei soll auch eine Aussage über die Zuverlässigkeit und Vollständigkeit der erhobenen Daten gemacht werden. Also eine Aussage, ob bei der Erfassung der Melanompatienten in Zentral-Baden-Württemberg von einer populationsbasierten Erfassung gesprochen werden kann. Weiterhin sollen die Daten zum malignen Melanom im Hinblick auf Alter und Geschlecht der erkrankten Personen analysiert, sowie Aussagen über die Entwicklung der Tumorlokalisation, der Ausbreitung und der histologischen Subtypen gemacht werden.

Die Daten zum malignen Melanom wurden anonymisiert dem Zentralregister malignes Melanom der Hautklinik Tübingen (ZRMM) entnommen. Das Patientenkollektiv des Registers versucht alle Patienten im Einzugsgebiet der Klinik detailliert zu erfassen und kann als sehr zuverlässig angesehen werden (s.u.). Bevölkerungsdaten für in Zentral-Baden-Württemberg am malignen Melanom verstorbene Personen mit deutscher Staatsangehörigkeit, wurden vom statistischen Landesamt Baden-Württemberg angefordert. Diese Daten können ebenfalls als sehr zuverlässig bezeichnet werden, da es sich um ein staatliches Amt mit hohen Qualitätsstandards handelt. Begründet wird dies durch die Landesstatistikgesetze Baden-Württembergs als Rechtsgrundlage [Bundesland Baden-Württemberg 1991].

Zur Auswertung von Inzidenz, Mortalität und Tumordicke wurden die Daten in 4-jahres Zeiträumen zusammengefasst. Kleinere Beobachtungszeiträume machen wenig Sinn, da die Anzahl der diagnostizierten Fälle in den Anfangsjahren (durchschnittlich 7,2 Fälle pro Jahr in den ersten fünf Jahren) sehr gering ist. Aufgeteilt nach Geschlecht und Tumorcharakteristika wären die Ergebnisse wenig aussagekräftig und der statistische Fehler relativ groß.

4.2 Vollständigkeit der Erkrankungsfälle und Melanomdaten

Anhand der Befragung von niedergelassenen Hautärzten in Zentral-Baden-Württemberg wurde der Anteil an nicht in der Tübinger Hautklinik erfassten Melanompatienten im Einzugsgebiet der Klinik ermittelt. Denn je größer der Anteil an nicht erfassten Patienten, desto größer der Fehler in der berechneten Inzidenz und desto geringer die Vergleichbarkeit der Daten mit anderen Regionen. Die Auswertung der Befragungsergebnisse ergab einen Anteil von 16,5% an Personen, die am malignen Melanom erkrankt sind, jedoch momentan nicht vom Zentralregister Malignes Melanom erfasst sind. Folglich fehlt dem für die Studie verwendeten Patientenkollektiv dieser Anteil an Patienten. Jedoch ist das Ergebnis von 16,5% nur als Anhaltspunkt zu verstehen. Er beruht auf einer Schätzung der befragten Dermatologen, nicht auf einer objektiven Auswertung deren Patientenstämme. Zudem wurde bei der Befragung nicht nach Staatsangehörigkeit unterschieden, somit sind auch für diese Studie nicht verwendete Patienten erfasst, also nicht-deutschstämmige. Der Anteil an nicht erfassten Patienten dürfte also tatsächlich geringer als der oben angegebene Wert sein. Der Wert dürfte sich noch weiter verringern, da vermutlich ein Teil der Patienten im Verlauf der Erkrankung, doch in der Tübinger Hautklinik vorstellig wird. Deren Daten fließen dann im Nachhinein in die Datenbank des Zentralregisters Malignes Melanom ein. Daher ist die Schätzung, dass 90% aller in Zentral-Baden-Württemberg am malignen Melanom erkrankten Personen, vom Zentralregister erfasst werden, durchaus realistisch. Folglich entspräche die Erfassung den Anforderungen eines populationsbasierten Registers.

Alle Daten der vorstelligen Melanompatienten werden anhand eines einheitlichen Formblattes für das Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft erfasst. Das Zentralregister wurde bereits 1983 gegründet und durchgehend betreut, ist zudem das größte erkrankungsspezifische Register dieser Art in Deutschland. Dahingehend sind alle erhobenen Daten als sehr verlässlich zu erachten. Das Register führt jedoch keine populationsbasierte Erfassung der Melanomerkkrankungen in

Baden-Württemberg durch. Demzufolge gibt es auch keine Meldepflicht für Ärzte bei neu diagnostizierten Krebserkrankungen. Für die Region Zentral-Baden-Württemberg, wird der Anspruch erhoben, die Anforderungen an eine populationsbasierte Erfassung zu erfüllen. Die oben genannte Auswertung, bezüglich nicht in der Klinik gemeldeter Fälle zeigt, dass für diese Region von einer solchen Erfassung ausgegangen werden kann. Auf Landesebene führt lediglich Saarland (Krebsregister Saarland) eine populationsbasierende Registrierung von Krebserkrankungen durch und dient als sehr zuverlässige, auch international anerkannte Vergleichspopulation für Deutschland [WHO 2001]. Die Einwohnerzahlen von Zentral-Baden-Württemberg, sowie die Zahlen der in der Region am malignen Melanom verstorbenen Personen, stammen vom statistischen Landesamt Baden-Württemberg, können wie bereits erwähnt als sehr zuverlässig erachtet werden.

4.3 Alter und Geschlecht

Für den gesamten Beobachtungszeitraum ist der Anteil erkrankter weiblicher Patienten (56,8%) größer als der Anteil männlicher Patienten (43,2%). In Studien anderer Bundesländer wird ebenfalls auf dieses Verhältnis hingewiesen [Katalinic et al. 2003, Rauh et al. 1987, von Seebach et al. 1985]. Die Neuerkrankungen verteilen sich jedoch in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes gleichmäßiger auf beide Geschlechter, als es früher der Fall war. Eine vergleichbare Entwicklung zeigt sich in Ländern mit hoher Inzidenzrate. In Ländern mit niedriger Inzidenz überwiegt weiterhin das weibliche Geschlecht [MacKie et al. 2002, Mansson-Brahme et al. 2002, Marks 2002].

Bei den Männern fallen 40% der Diagnosen auf die Altersgruppe der 50-70 jährigen. Bei Frauen ist das Maximum der Diagnosen auf die 40-70 jährigen verteilt. Jedoch haben sich bei beiden Geschlechtern, die am häufigsten betroffenen Altersgruppen, im Laufe der Zeit in Richtung älterer Patienten verschoben. Insbesondere bei Männern ist die Verschiebung stärker ausgeprägt. Für den Zeitraum von 1990-2003 betrifft das Maximum an

Neuerkrankungen bei Männern die Altersgruppe der 51 bis 70-jährigen. Die durchschnittliche Verschiebung um 10 Jahre, hin zu älteren Patienten, lässt auf eine bessere Melanomprävention und ein zunehmendes Bewusstsein jüngerer Generationen über die Gefahr von Hautkrebs schließen [Giles et al. 1996, Stang & Jockel 2003].

Zusammenfassend ergibt sich, bezogen auf die zweite Hälfte des Beobachtungszeitraumes, im Alter von 50-70 Jahren das größte Risiko für beide Geschlechter am malignen Melanom zu erkranken.

4.4 Tumorausbreitung

Mit der Diagnose Primärtumor in > 90% der Fälle, unabhängig vom Geschlecht, hat der Primärtumor den größten Anteil bei der Tumorausbreitung.

Im Vergleich der Beobachtungszeiträume hat sich die Tumorausbreitung bei Erstdiagnose für beide Geschlechter zugunsten des Primärtumors (ca. 4%) verschoben. Abgenommen hat die Anzahl regionaler Metastasen und Fernmetastasen bei Erstdiagnose. Bei der vorausgegangenen Studie zur Inzidenz des malignen Melanoms in Zentral Baden Württemberg (Beobachtungszeitraum 1976 bis 1997) [Sauer 2000], war die Zunahme des Primärtumors nicht festzustellen. Im erweiterten Zeitraum 1976 bis 2003 wird die Veränderung sichtbar. Im Gegensatz zur Vorgängerstudie könnte also doch auf eine verbesserte Früherkennung maligner Melanome geschlossen werden, zumal eine sichtbare Abnahme der regionalen Metastasen und der Fernmetastasen bei der Primärdiagnose stattgefunden hat. Unterstützt wird diese Annahme, bei Betrachtung des gesamten Beobachtungszeitraumes 1976 bis 2003, durch eine deutliche Verringerung der Tumordicken (s.u.), dem zweiten wichtigen Indikator bei der Untersuchung von Erfolgen in der Früherkennung von malignen Melanomen. Die Zunahme des Primärtumors an der Tumorausbreitung deckt sich mit Auswertungen für das gesamte Zentralregister Malignes Melanom. Dort wurde für den Zeitraum 1986 bis 1996 eine Zunahme des Primärtumors um 4,8% festgestellt [Garbe et al. 2000].

4.5 Histologische Klassifikation

Mit 60% bei Männern und 70% bei Frauen macht das superfiziell spreitende Melanom den größten Anteil unter den diagnostizierten histologischen Klassen aus. Entsprechendes wurde in anderen Studien beobachtet [MacKie et al. 1997, MacLennan et al. 1992, Thorn et al. 1994]. Im Vergleich zur Vorgängerstudie [Sauer 2000] zeigt sich bei einem um sechs Jahre verlängerten Beobachtungszeitraum keine Veränderung der Verhältnisse von SSM zu den anderen histologischen Klassen. Das SSM hat im Vergleich der beiden Zeiträume (1976-1989 und 1990-2003) eine Zunahme von 8%, sowohl bei Männern als auch bei Frauen, erfahren. Eine Zunahme des Typs SSM auf 64,4% wurde auch für Zentraleuropa im Zeitraum von 1986 bis 1996 beschrieben [Garbe et al. 2000]. In der Schweiz (Vaud und Neuchâtel) wurde für den Zeitraum von 1978 bis 2002 ein deutlicher Anstieg des SSM gegenüber anderen histologischen Subtypen festgestellt. Dabei ist die Inzidenz im vergleichbaren Beobachtungszeitraum, gegenüber Zentral-Baden-Württemberg, jedoch wesentlich stärker angestiegen (Männer: 5,7 auf 16,8 Fälle pro 100000 Personen, Frauen: 7,9 auf 18,7 pro 100000 Personen, Weltstandard) [Levi et al. 2005].

Abgenommen haben bei beiden Geschlechtern die Anteile des nodulären Melanoms (ca. 8%). Zugenommen hat dagegen der Anteil des lentigo maligna Melanoms (ca. 5-6%). Es zeigt sich also eine Verschiebung der prozentualen Verhältnisse der histologischen Subtypen in Richtung visuell unauffälligerer Formen des malignen Melanoms. Dies kann ebenfalls als ein verbessertes Bewusstsein der Bevölkerung gegenüber sichtbaren bösartigen Veränderungen der Haut gedeutet werden, bzw. als verbesserte Früherkennung maligner Melanome.

Beim akrolentiginösem Melanom und bei sonstigen Melanomen ist im Vergleich der Beobachtungszeiträume kein signifikanter Trend zu erkennen. Diese Formen waren jedoch seltener als die oben genannten histologischen

Subtypen, folglich statistisch am wenigsten aussagekräftig. Eine zukünftige weitere Beobachtung mag einen signifikanten Trend erkennbar werden lassen.

4.6 Invasionslevel nach Clark

Das Invasionslevel III, sowie das Level IV machen bei Männern im zweiten Beobachtungszeitraum mit je ca. 33% den größten Anteil aus. Anschließend folgt das Invasionslevel II mit 18%. Bei Frauen ist das Level III mit 38,5% im Vergleich zu Level IV (25,7%) und II (22,5%) mit deutlichem Abstand am häufigsten.

Prozentuale Veränderungen im Vergleich der Beobachtungszeiträume deuten auf den ersten Blick auf einer Zunahme zu Gunsten höherer Invasionslevel hin, jedoch sind die Veränderungen statistisch nicht signifikant. Bei den Frauen ist im Vergleich der Zeiträume kein Trend erkennbar. Statistisch nachweisbar ist einzig eine signifikante Zunahme des Invasionslevels IV bei Männern (+8,1%).

Die Ursache für mangelnde statistische Signifikanz der Veränderungen mag auf das verkleinerte Patientenkollektiv durch fehlende Angaben zum Invasionslevel zurückzuführen sein. Sowohl bei Männern, als auch bei Frauen, macht der Anteil an fehlenden Angaben im zweiten Beobachtungszeitraum ca. 10% der Fälle aus.

Aufgrund mangelnder statistischer Signifikanz der Daten für die Region Zentral-Baden-Württemberg, kann keine Aussage hinsichtlich Verbesserungen bei der Früherkennung maligner Melanome gemacht werden. Dahingegen konnte für den Zeitraum 1986 bis 1996 für das gesamte Zentralregister Malignes Melanom, also bei einem größeren Patientenkollektiv, eine Abnahme der invasiveren Formen IV und V zugunsten Level II festgestellt werden [Garbe et al. 2000]. Für Zentral-Baden-Württemberg wäre eine weitere Untersuchung, zu einem späteren Zeitpunkt, mit einem größeren Patientenkollektiv wünschenswert, um eine Aussage bezüglich Trends in der Entwicklung des Invasionslevels zu erhalten.

4.7 Tumordicke nach Breslow

Die Tumordicke nach Breslow ist ein wichtiger histologisch-prognostischer Faktor, anhand derer auf die 10-Jahres-Überlebensrate geschlossen werden kann [Kerl 2006].

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen machen Tumore bis 1,0 mm den größten Anteil bei den Tumordicken aus. Für den Zeitraum von 1990 bis 2003 beträgt der Anteil für das männliche Geschlecht 47,6%, für das weibliche Geschlecht 59%.

Maligne Melanome mit der Tumordicke > 1,5 mm machten für Zentral-Baden-Württemberg im Beobachtungszeitraum von 1976 bis 1989 bei Männern 36,4% und bei Frauen 25,4% aus. Für den Zeitraum von 1990 bis 2003 hat dieser Anteil deutlich abgenommen, bei Männern auf 29,2% und bei Frauen auf 19,4%.

Im Vergleich dazu lag für die Bundesrepublik Deutschland in den 60er Jahren der Anteil für Männer noch bei 72% und für Frauen bei 60%. In den 80er Jahren ist er dann bei Männern auf 41% abgesunken, und bei Frauen auf 37% [Garbe et al. 1989, Stang & Jockel 2003].

Betrachtet man den Median der Tumordicke von 1976 bis 2003 fällt bei Männern auf, dass sich der Wert von 1976 bis 1984 von 2 mm auf 0,7 mm verringert hat, sich dann aber bis 2003 kaum noch verändert. Bei den Frauen hat der Wert bei einem niedrigeren Ausgangsniveau gelegen hat (1976-1979 ca. 0,9 mm), und ist dann auf ein vergleichbares Niveau (0,6-0,7 mm) in den Jahren 1992 bis 2003 gesunken. Die Untersuchung bestätigt eine also eine Abnahme der Tumordicke für beide Geschlechter, und für Männer seit 1984 eine weitgehend stabile Tumordicke von 0,7 mm. Die Annahme aus der ersten Studie zur Inzidenz des malignen Melanoms in Zentral-Baden-Württemberg (1976 bis 1997), dass Frauen früher zur Erstuntersuchung eines malignen Melanoms kommen [Sauer 2000], kann anhand dieser Daten nicht bestätigt werden.

Zusammenfassend lässt sich anhand der Verringerung der Tumordicke auf einem Erfolg in der Früherkennung von malignen Melanomen schließen. Seit den 80er Jahren konnten jedoch keine weitere Verringerung mehr beobachtet werden. Dies gilt auch für das gesamte Zentralregister Malignes Melanom [Garbe 2006]. Scheinbar versagen die Fortschritte bei der Früherkennung bei malignen Melanomen mit einer Tumordicke kleiner 0,7 mm.

4.8 Lokalisation

Die Lokalisation der malignen Melanome ist bei Männern und Frauen unterschiedlich. Männer sind am häufigsten im Bereich des Rückens (31,4%) und des Oberbauches (12,4%) betroffen. Bei Frauen sind die malignen Melanome am häufigsten im Bereich der Unterschenkel zu finden (20,8%). Rücken, Oberschenkel, Gesicht und Oberarme haben durchschnittlich einen Anteil von je 12,7%. Andere Studien belegen ebenfalls die unterschiedliche Lokalisation maligner Melanome bei beiden Geschlechtern [Elwood & Gallagher 1998, Hemminki et al. 2003] [Garbe et al. 1995].

Als Ursache für die unterschiedliche Lokalisation der betroffenen Regionen bei Männern und Frauen, ist eine unterschiedlich starke Sonnenexposition der Körperregionen zu vermuten. Bedingt durch unterschiedliche Kleidungs- und Freizeitgewohnheiten beider Geschlechter, sowie unterschiedlich starke Abdeckung von Kopf und Nackenregion durch Deckhaar [Elwood & Gallagher 1998]. Insbesondere bei Frauen müsste dies jedoch durch weitere Studien genauer untersucht werden. So scheint es unklar, wieso die Lokalisation Oberschenkel im Vergleich der Beobachtungszeiträume um ganze 5,5% zugelegt hat, die Lokalisation Unterschenkel jedoch um 6,3% abgenommen hat. Trotz der vielen möglichen Lokalisationen und des dadurch geringen Patientenkollektivs je Region, konnte für diese Veränderung eine statistische Signifikanz festgestellt werden.

Bei Männern konnte für die auffälligsten Veränderungen im Vergleich der Beobachtungszeiträume (Rücken und Oberbauch -7,2%, zugunsten anderer Lokalisationen) keine statistische Signifikanz festgestellt werden. Folglich ist für

eine Aussage, bezüglich statistisch signifikanter Veränderungen der Tumorlokalisation je Körperregion, ein größeres Patientenkollektiv erforderlich.

Anzumerken ist, dass die prozentuale Häufigkeit der betroffenen Körperregionen nicht in Verhältnis zu der Hautfläche je Region gesetzt wurde. Eine andere Tübinger Studie, die ebenfalls aus dem Patientenkollektiv des Zentralregisters Malignes Melanom schöpft, hat ermittelt, dass die am stärksten sonnenexponierten Regionen des Körpers, der Bereich Kopf und Nacken, tatsächlich eine deutlich höheres Aufkommen maligner Melanome im Vergleich zu anderen Körperregionen aufweist, dabei jedoch die Melanome in Verhältnis zur Hautfläche der Region setzt [Hoersch et al. 2006].

Möglichweise ist bei Frauen die größere Hautfläche der Region Oberschenkel, im Vergleich zu der Region Unterschenkel, trotz der vermuteten größeren Sonnenexposition der Unterschenkel, ein Grund für die Zunahme der Melanomhäufigkeit in dieser Region. Jedoch müsste dies dann auch für Männer gelten, dies kann jedoch anhand der Daten nicht festgestellt werden.

4.9 Inzidenz

Die Inzidenz in Zentral-Baden-Württemberg ist von 1976 bis 2003 für beide Geschlechter stetig angestiegen. In den ersten vier Jahren des Beobachtungszeitraumes (1976-1979) wurde für Männer eine Inzidenz von durchschnittlich 3,7 Fällen pro Jahr und 100000 Personen ermittelt (Baden-Württembergische Standardbevölkerung). Dieser Wert ist in den letzten vier Beobachtungsjahren (2000-2003) auf 11 Fälle angestiegen. Bei Frauen ist ein Anstieg von 4,5 auf 13 Fälle zu beobachten. Für den Europastandard ist der Wert bei Männern von 3,5 auf 10,6 Fälle angestiegen und bei Frauen von 4,3 auf 11,4 Fälle. Beim Weltstandard beträgt der Anstieg für Männer von 2,7 auf 8,2 Fälle und für Frauen von 3,6 auf 9,4 Fälle (Jeweils als 4-Jahres-Durchschnittswerte).

Dieser bemerkenswerte Anstieg der Inzidenz deckt sich mit Beobachtungen in anderen Bundesländern. So ist die Inzidenz im Saarland bei Männern von 2,3 im Jahr 1970 auf 10,7 Fälle pro Jahr und 100000 Personen (2005) angestiegen. Bei Frauen betrug der Anstieg von 2,2 auf 11 Fälle [Epidemiologisches Krebsregister Saarland 2008]. In Rheinland-Pfalz ist die Inzidenz seit 1998 bis 2002 bei Männern von ca. 8 Fällen auf ca. 13 Fälle angestiegen. Bei Frauen von etwa 6,5 auf 14 Fälle [Krebsregister Rheinland-Pfalz 2002]. Für den Zeitraum von 1991 bis 2002 wurde in Münster ein Anstieg der Inzidenz von ca. 7 auf 10 Fälle bei Männern beobachtet, und von ca. 8 auf 11,5 Fälle bei Frauen [Epidemiologisches Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster 2006]. In Bayern wurden für 2002 Werte von 14,8 für Männer und 14,6 für Frauen ermittelt (Europastandard) [Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern 2006]. In Schleswig-Holstein für 2004 gar 19,5 Fälle bei Männern und 20,96 Fälle bei Frauen pro 100000 Personen 4-Jahres-Durchschnittswerte). Anzumerken ist in Schleswig-Holstein die hohe Fluktuation im Vergleich der Jahre 1999 bis 2004. Es zeigen sich hier Unterschiede von bis zu vier Fällen pro Jahr. Dennoch bleibt festzuhalten, dass in einer Region, lediglich 650 km nördlicher von Zentral-Baden-Württemberg, eine deutlich höhere Inzidenz des

malignen Melanoms ermittelt worden ist. Diese großen regionalen Unterschiede machen das Problem deutlich, dass es in Deutschland keine zentrale Erfassung aller Melanompatienten gibt. Folglich ist die Schätzung des Robert-Koch-Institutes, bezüglich der Inzidenz des malignen Melanoms in Gesamtdeutschland, immer mit dieser Unsicherheit behaftet.

Für beide Geschlechter, fällt die Inzidenz des malignen Melanoms in Zentral-Baden-Württemberg, in den letzten vier Jahren des Beobachtungszeitraumes (ca. 12 Fälle pro 100000), in etwa 1-2 Fälle niedriger aus, als die geschätzte Inzidenz des Robert-Koch-Instituts für Gesamtdeutschland [Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2006]. Im europäischen Vergleich entspricht die Inzidenz in Zentral-Baden-Württemberg laut GLOBOCAN 2002 der Schätzung für West und Nordeuropa für das Jahr 2002 (Weltstandardbevölkerung) [Parkin et al. 2005]. Für Finnland wurde zum Beispiel 2003 eine Inzidenz von 12,8 Fälle pro 100000 Personen bei Männern und 10,4 Fälle bei Frauen ermittelt [Stang et al. 2006]. Ein Wert der sehr vergleichbar mit dem aus Zentral-Baden-Württemberg ist (Europastandardbevölkerung). Deutlich höher dagegen die Inzidenz in Norwegen (14-16 Fälle nach Weltstandard). Länder in Zentral- und Südeuropa weisen deutlich niedrigere Inzidenzraten auf. Oft wird von einem Nord-Süd-Gefälle gesprochen [de Vries et al. 2003, Grange 2005, Konstantinos et al. 2004, Parkin et al. 2005, Remontet et al. 2003]. Ursächlich wird der unterschiedlich pigmentierte Hauttyp der Bevölkerungsgruppen angegeben, und damit einhergehend die unterschiedliche UV-Empfindlichkeit der Haut. Ebenso wie Unterschiede im Expositionsverhalten in unterschiedlichen Kulturkreisen [Leiter & Garbe 2008]. Anzumerken ist jedoch, dass die Datenlage in den Ländern Südeuropas bezüglich der Inzidenz des malignen Melanoms oftmals schlechter ist, als in Ländern Nord- und Mitteleuropas, also vermutlich oft eine Untererfassung von Melanompatienten in den Krebsregistern einzelner Länder vorliegt [Lasithiotakis et al. 2006].

Der bisherige Anstieg der Inzidenz von 5,1% pro Jahr bei Männern und 4,1% bei Frauen und im Jahr lässt auf einen weiteren Anstieg in den nächsten Jahren

schließen. Diese Entwicklung wird auch für Gesamtdeutschland vermutet [Garbe 2006]. Nicht völlig klar ist die Ursache für diesen raschen Anstieg der Inzidenz in den letzten Jahrzehnten. Als ein wichtiger Faktor wird der gestiegene Lebensstandard vermutet, der zu einer Erhöhung der verfügbaren Frei- und Urlaubszeit der westlichen Bevölkerung geführt hat. Damit einhergehend ist die Dauer der individuellen Sonnenexposition angestiegen. Auch ist zu vermuten, dass sich durch veränderte Kleidungsgewohnheiten die von Sonnenexposition betroffene Hautfläche im Laufe der Zeit vergrößert und in der Lokalisation verändert hat (Kapitel 4.7) [Bulliard 2000, Elwood & Gallagher 1998, Elwood & Jopson 1997, Leiter & Garbe 2008]. Auch die Verfügbarkeit und Nutzung von Sonnenstudios, bei Personengruppen jüngerer Generationen, also die vermehrte Ganzkörperbestrahlung der Haut mit nicht natürlichen UV-Strahlungsquellen, kann ein Faktor für den Anstieg der Inzidenz des malignen Melanoms in den letzten Jahren sein [Abdulla et al. 2005, Gallagher et al. 2005]. Möglicherweise auch ein Grund für den Anstieg der Inzidenz des malignen Melanoms in Körperregionen, die selten der natürlichen Sonnenexposition ausgesetzt sind.

4.10 Mortalität

Im Gegensatz zu der Inzidenz des malignen Melanoms zeigt sich bei der Mortalität in den Jahren 1976 bis 2003 lediglich ein geringfügiger linearer Anstieg von 1,6% pro Jahr bei Männern und 3% bei Frauen. Betrachtet man die Entwicklung der Mortalität in 4-Jahresschritten, ergibt sich ein Anstieg von 2,3 auf 2,7 Fälle bei Männern und 2,0 auf 3,1 Fälle bei Frauen pro Jahr und 100000 Personen (Baden-Württembergische Standardbevölkerung).

Interessant ist die nichtlineare Entwicklung der Mortalitätsrate für beide Geschlechter. So ist der lineare Anstieg bei Männern lediglich auf die ersten Beobachtungsjahre zurückzuführen. Im Laufe der weiteren Jahre hat sich die Mortalität kaum verändert, und kann als sehr stabil angesehen werden. Bei Frauen ist ebenfalls ein Trend zur Stabilisierung zu beobachten. Dabei ist die Mortalität in den ersten 10 Beobachtungsjahren wesentlich stärker angestiegen, jedoch von einem niedrigeren Ausgangsniveau als bei Männern. In der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes (1992-2003) hat sich die Mortalität bei beiden Geschlechtern sehr ähnlich entwickelt. Es zeigt sich ein linearer Anstieg von jährlich 3%.

Die Entwicklung der Mortalität kann also für beide Geschlechter als Plateaubildung bezeichnet werden. Vergleichbare Entwicklungen wurden in Australien [Giles et al. 1996] und USA [Scotto et al. 1991] beobachtet. In Spanien [Cayuela et al. 2005] zeigt sich ebenfalls ein verlangsamter Anstieg der Mortalität. Angesichts stetig steigender Inzidenzraten ist dies natürlich ein erfreuliches Ergebnis. Für Gesamtdeutschland wurde ebenfalls eine Stabilisierung der Mortalitätsrate beschrieben. Als Ursache wird eine verbesserte Früherkennung und eine Abnahme der Tumordicke (s.o.) bei Erstdiagnose genannt [Garbe 2006, Stang et al. 2001]. Insbesondere zur Prävention von Sekundärmelanomen haben sich effektive Nachsorgestrategien mit engmaschigen Kontrollen bewährt [Garbe et al. 2003].

Anzumerken ist jedoch, dass Vorsorgeuntersuchungen der Haut in Deutschland in den letzten Jahren nicht mehr von der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) gedeckt wurden. Möglicherweise mit Implikationen auf die Mortalität des malignen Melanoms in den nächsten Jahren. Aktuell geht der Trend wieder in Richtung einer vermehrten Übernahme der Kosten für Hautkrebs-Screenings durch die gesetzlichen Krankenkassen.

4.11 Zusammenfassung

In einer retrospektiven Studie zur Epidemiologie des malignen Melanoms in Zentral-Baden-Württemberg, einer Region Süddeutschlands welche die Baden-Württembergischen Landkreise Tübingen, Böblingen, Reutlingen und Zollern-Alb umfasst, wurden Daten von 1980 Patienten aus den Jahren ausgewertet. Die Daten entstammen dem Zentralregister malignes Melanom der Hautklinik Tübingen. Die Erfassung in der untersuchten Region kann als populationsbasiert angesehen werden.

Betrachtet man die Entwicklung der Inzidenz des malignen in den Jahren 1976 bis 2003, so ist eine Progredienz der bisherigen Entwicklung zu beobachten. Ein kontinuierlicher Anstieg der Inzidenz bis auf 10,6 Fälle pro Jahr und 100000 Personen bei Männern, und 11,4 Fälle pro 100000 Personen bei Frauen. Eine weitere Progredienz wird vermutet. Als bisherige Ursache wird eine stetig ansteigende Expositionszeit der Hautoberfläche mit UV-Strahlung in den letzten Jahrzehnten angenommen. Dabei ist neben der Sonne auch die Bestrahlung durch nicht natürliche UV-Quellen von Belang.

Anders als bei der Inzidenz zeigt sich bei der Mortalität in den Jahren 1992 bis 2003 kaum eine Veränderung. Also kein weiterer Anstieg der Mortalität, trotz Anstieg der Inzidenz. Zurückgeführt wird dies auf Erfolge in der Früherkennung von malignen Melanomen.

Die Entwicklung in den letzten Jahren, Anstieg der Inzidenz, Stabilisierung der Mortalitätsrate, lässt sich nicht nur in Zentral-Baden-Württemberg beobachten. Studien für andere Regionen in Deutschland, Europa und der Welt zeigen bei vergleichbarem Lebensstandard eine ähnliche Entwicklung, auch wenn sich die absoluten Zahlen der Inzidenz je nach Region der Erde erheblich unterscheiden.

Beim Geschlecht der erkrankten Personen machen die Frauen mit 56,8 % im Vergleich zu den Männern (43,2 %) den größeren Anteil der Betroffenen aus.

der Altersgipfel liegt bei Männern im 50. bis 70. bei, Frauen im 40. bis 70. Lebensjahr.

Bei der Tumorausbreitung bei Diagnosestellung, macht der Primärtumor mit 91% der Fälle den größten Anteil aus. Im zweiten Beobachtungszeitraum (1976 bis 2003) war der Anteil um 4% gestiegen, zu Lasten einer weiter fortgeschrittenen Ausbreitung. Eine erfreuliche Entwicklung in der Früherkennung von malignen Melanomen.

Das SSM tritt mit 67,7% bei Männern und 67,7% bei Frauen am häufigsten auf, gefolgt von NMM (Männer 11,8%, Frauen 9,5%), und LMM (Männer 6,6%, Frauen 9,9). Dies wird sowohl einer besseren klinischen Früherkennung zugeschrieben, als auch einem verschärften öffentlichen Bewusstsein gegenüber unklaren, optisch auffälligen Veränderungen der Haut.

Das Invasionslevel III und IV macht bei Diagnosestellung im zweiten Beobachtungszeitraum (1990-2003), bei Männern, mit 32% den größten Anteil aus. Bei Frauen zeigt Typ III mit 38,5% am häufigsten. Hier kann für Zentral-Baden-Württemberg keine Aussage bezüglich Trends beim Invasionslevel gemacht werden. Bei der Tumordicke zeigt sich eine signifikante Veränderung in Richtung kleinerer Formen. Bei beiden Geschlechtern haben die dickeren Tumore, zugunsten der Melanome mit einer Tumordicke von bis zu 1,0 mm abgenommen (Männer 47,6%, Frauen 59%). Hier kann also sehr wohl auf eine verbesserte Früherkennung maligner Melanome geschlossen werden, zumal die Tumordicke als wichtigster prognostischer Faktor des malignen Melanoms bei Primärtumoren angesehen wird.

Bezüglich der Tumorlokalisation macht bei Männern im zweiten Beobachtungszeitraum der Körperstamm mit 46,9% die häufigste Lokalisation aus. Bei Frauen ist die Verteilung weit weniger stammbetont. Den größten Anteil machen die Lokalisationen Unterschenkel, Rücken sowie Oberschenkel aus (48,5%). Zwar können Veränderungen im Laufe der Beobachtungszeiträume durch veränderte Freizeit- und Kleidungsgewohnheiten vermutet werden, ebenso wie eine vermehrte UV-Exposition durch nicht

natürliche Strahlungsquellen wie Sonnenbänke, Untersuchungen zur Belegung dieser Vermutung gibt es bisher jedoch wenige.

5 Tabellen mit Standardpopulationen

Standardpopulationen für die Berechnung der Inzidenz und Mortalität für Männer:

Altergruppen	Baden-Württembergische-Standardpopulation	Europastandard-population	Weltstandard-population
>0-5	5 501	8000	12000
5-10	5 165	7000	10000
10-15	4 996	7000	9000
15-20	7 417	7000	9000
20-25	9 675	7000	8000
25-30	9 098	7000	8000
30-35	7 600	7000	6000
35-40	6 949	7000	6000
40-45	5 978	7000	6000
45-50	8 199	7000	6000
50-55	7 193	7000	5000
55-60	6 126	6000	4000
60-65	4 801	5000	4000
65-70	3 676	4000	3000
70-75	2 648	3000	2000
75-80	2 704	2000	1000
80-85	1 548	1000	500
85+	726	1000	500
	100000	100000	100000

Standardpopulationen für die Berechnung der Inzidenz und Mortalität für Frauen:

Altergruppen	Baden-Württembergische-Standardpopulation	Europastandard-population	Weltstandard-population
>0-5	4 761	8000	12000
5-10	4 487	7000	10000
10-15	4 340	7000	9000
15-20	6 472	7000	9000
20-25	8 467	7000	8000
25-30	7 918	7000	8000
30-35	6 667	7000	6000
35-40	6 179	7000	6000
40-45	5 430	7000	6000
45-50	7 460	7000	6000
50-55	6 510	7000	5000
55-60	5 695	6000	4000
60-65	5 960	5000	4000
65-70	5 580	4000	3000
70-75	4 369	3000	2000
75-80	4 801	2000	1000
80-85	3 061	1000	500
85+	1 843	1000	500
	100000	100000	100000

6 Literaturverzeichnis

1. Abdulla FR, Feldman SR, Williford PM, Krowchuk D, Kaur M (2005) Tanning and skin cancer. *Pediatr Dermatol* 22: 501-512
2. Ackerman AB (1988) What naevus is dysplastic, a syndrome and the commonest precursor of malignant melanoma? A riddle and an answer. *Histopathology* 13: 241-256
3. Ackerman AB, Mihara I (1985) Dysplasia, dysplastic melanocytes, dysplastic nevi, the dysplastic nevus syndrome, and the relation between dysplastic nevi and malignant melanomas. *Hum Pathol* 16: 87-91
4. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A, Jr., Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF (2001) Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 19: 3635-3648
5. Berwick M, Armstrong BK, Ben Porat L, Fine J, Kricger A, Eberle C, Barnhill R (2005) Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 97: 195-199
6. Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern: Bericht des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern für das Jahr 2004. 2006.
7. Bittencourt FV, Marghoob AA, Kopf AW, Koenig KL, Bart RS (2000) Large congenital melanocytic nevi and the risk for development of malignant melanoma and neurocutaneous melanocytosis. *Pediatrics* 106: 736-741
8. Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, 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: 616-624
9. Bulliard JL (2000) Site-specific risk of cutaneous malignant melanoma and pattern of sun exposure in New Zealand. *Int J Cancer* 85: 627-632
10. Bundesland Baden-Württemberg. Landesstatistikgesetz (LStatG). 24-4-1991

11. Cayuela A, Rodriguez-Dominguez S, Lapetra-Peralta J, Conejo-Mir JS (2005) Has mortality from malignant melanoma stopped rising in Spain? Analysis of trends between 1975 and 2001. *Br J Dermatol* 152: 997-1000
12. Clark WH, Jr., Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ (1978) Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. 'The B-K mole syndrome'. *Arch Dermatol* 114: 732-738
13. de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM (2003) Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 107: 119-126
14. DeDavid M, Orlow SJ, Provost N, Marghoob AA, Rao BK, Huang CL, Wasti Q, Kopf AW, Bart RS (1997) A study of large congenital melanocytic nevi and associated malignant melanomas: review of cases in the New York University Registry and the world literature. *J Am Acad Dermatol* 36: 409-416
15. Dodd HJ, Sarkany I, Milkins S (1988) Familial dysplastic naevus syndrome. *J R Soc Med* 81: 229-230
16. Egan CL, Oliveria SA, Elenitsas R, Hanson J, Halpern AC (1998) Cutaneous melanoma risk and phenotypic changes in large congenital nevi: a follow-up study of 46 patients. *J Am Acad Dermatol* 39: 923-932
17. Elwood JM, Gallagher RP (1998) Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun exposure. *Int J Cancer* 78: 276-280
18. Elwood JM, Jopson J (1997) Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 73: 198-203
19. Epidemiologisches Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster. Krebserkrankungen im Regierungsbezirk Münster. 2006
20. Epidemiologisches Krebsregister Saarland. Epidemiologisches Krebsregister Saarland. 2008
21. Epidemiologisches Krebsregister Saarland. Datenbank des Epidemiologisches Krebsregister Saarland
22. Fears TR, Bird CC, Guerry D, Sagebiel RW, Gail MH, Elder DE, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Tucker MA (2002) Average midrange ultraviolet radiation flux and time outdoors predict melanoma risk. *Cancer Res* 62: 3992-3996

23. Fierbeck G, Breuninger H, Friese S, Garbe C, Kortmann R-D, Laniado M, Partsch M, Rohrbach M, Sobottka B, Stroebel W (1997) Malignes Melanom. Therapieleitlinien, ITZ Tübingen
24. Fritsch P (2004) Melanozytäre Tumoren. In: AnonymousDermatologie Venerologie. 2 edn. Springer-Verlag,
25. Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK (2005) Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 562-566
26. Garbe C (2006) Epidemiologie des malignen Melanoms der Haut. In: AnonymousManagement des Melanoms. Springer Verlag,
27. Garbe, C., Bertz, J., and Orfanos, C. E. Mortalität und Inzidenz des malignen Melanoms in der Bundesrepublik Deutschland 1970-1986. 1986
28. Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE, . (1995) Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 75: 2484-2491
29. Garbe C, Eigentler TK (2007) Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma Res* 17: 117-127
30. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann R, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R (2005) Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom. In: AnonymousInterdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren. Georg Thieme Verlag,
31. Garbe C, McLeod GR, Buettner PG (2000) Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer* 89: 1269-1278
32. Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M, Schlagenhauff B, Meier F, Schitteck B, Blaheta HJ, Blum A, Rassner G (2003) Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol* 21: 520-529
33. Garbe C, Wiebelt H, Orfanos CE (1989) Change of epidemiological characteristics of malignant melanoma during the years 1962-1972 and 1983-1986 in the Federal Republic of Germany. *Dermatologica* 178: 131-135

34. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends. 13. 2006
35. Giles GG, Armstrong BK, Burton RC, Staples MP, Thursfield VJ (1996)
Has mortality from melanoma stopped rising in Australia? Analysis
of trends between 1931 and 1994. *BMJ* 312: 1121-1125
36. Grange F (2005) [Epidemiology of cutaneous melanoma: descriptive
data in France and Europe]. *Ann Dermatol Venereol* 132: 975-
982
37. Haberland J, Bertz J, Gorsch B, Schon D (2001) [Cancer incidence
estimates for Germany via log-linear models]. *Gesundheitswesen*
63: 556-560
38. Hallberg O, Johansson O (2004) Malignant melanoma of the skin - not a
sunshine story! *Med Sci Monit* 10: CR336-CR340
39. Hamburgisches Krebsregister. Hamburger
Krebsdokumentation
1999 bis 2001. 2006
40. Hemminki K, Zhang H, Czene K (2003) Incidence trends and familial
risks in invasive and in situ cutaneous melanoma by sun-exposed
body sites. *Int J Cancer* 104: 766-771
41. Hoersch B, Leiter U, Garbe C (2006) Is head and neck melanoma a
distinct entity? A clinical registry-based comparative study in 5702
patients with melanoma. *Br J Dermatol* 155: 771-777
42. Holly EA, Aston DA, Cress RD, Ahn DK, Kristiansen JJ (1995)
Cutaneous melanoma in women. I. Exposure to sunlight, ability to
tan, and other risk factors related to ultraviolet light. *Am J*
Epidemiol 141: 923-933
43. Jones WO, Harman CR, Ng AK, Shaw JH (1999) Incidence of malignant
melanoma in Auckland, New Zealand: highest rates in the world.
World J Surg 23: 732-735
44. Katalinic A, Kunze U, Schafer T (2003) Epidemiology of cutaneous
melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein,
Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and
localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 149:
1200-1206
45. Kerl, H. Das maligne Melanom. 50-52. 2006
46. Kerl H, Hönigsmann H, Kokoschka E, Pehamberger H, Soyer H (1982)
Das maligne Melanom. Hoffmann La-Roche Wien, 50-52

47. Konstantinos, K., Krüger-Krasagakis, S., Manousaki, A., Ioannidou, D., Panagiotides, I., and Tosca, A. The incidence of cutaneous melanoma on Crete, Greece. *International Journal of Dermatology* 2004 , 1-5. 2004
48. Kopf AW, Bart RS, Hennessey P (1979) Congenital nevocytic nevi and malignant melanomas. *J Am Acad Dermatol* 1: 123-130
49. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Krebs in Rheinland-Pfalz
Inzidenz und Mortalität
im Jahr 2002. 2002
50. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F (1999) Recent declines in worldwide mortality from cutaneous melanoma in youth and middle age. *Int J Cancer* 81: 62-66
51. Langard S, Rosenberg J, Andersen A, Heldaas SS (2000) Incidence of cancer among workers exposed to vinyl chloride in polyvinyl chloride manufacture. *Occup Environ Med* 57: 65-68
52. Lasithiotakis K, Leiter U, Kruger-Krasagakis S, Tosca A, Garbe C (2006) Comparative analysis of incidence and clinical features of cutaneous malignant melanoma in Crete (Greece) and southern Germany (central Baden-Wurtemberg). *Br J Dermatol* 154: 1123-1127
53. Leiter U, Garbe C (2008) Epidemiology of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer - The Role of Sunlight. In: Anonymous Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer. Springer Science+Business Media,
54. Levi F, Te VC, Randimbison L, La Vecchia C (2005) Trends in incidence of various morphologies of malignant melanoma in Vaud and Neuchatel, Switzerland. *Melanoma Res* 15: 73-75
55. MacKie RM, Bray CA, Hole DJ, Morris A, Nicolson M, Evans A, Doherty V, Vestey J (2002) Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study. *Lancet* 360: 587-591
56. MacKie RM, Hole D, Hunter JA, Rankin R, Evans A, McLaren K, Fallowfield M, Hutcheon A, Morris A (1997) Cutaneous malignant melanoma in Scotland: incidence, survival, and mortality, 1979-94. The Scottish Melanoma Group. *BMJ* 315: 1117-1121
57. MacLennan R, Green AC, McLeod GR, Martin NG (1992) Increasing incidence of cutaneous melanoma in Queensland, Australia. *J Natl Cancer Inst* 84: 1427-1432

58. Mansson-Brahme E, Johansson H, Larsson O, Rutqvist LE, Ringborg U (2002) Trends in incidence of cutaneous malignant melanoma in a Swedish population 1976-1994. *Acta Oncol* 41: 138-146
59. Marks R (2002) The changing incidence and mortality of melanoma in Australia. *Recent Results Cancer Res* 160: 113-121
60. New Zealand Health Information Service 2005. *Cancer: New Registrations and Deaths 2001*. 13. 2005
61. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55: 74-108
62. Rafnsson V (2001) Incidence of cancer among bookbinders, printers, photoengravers, and typesetters. *Occup Environ Med* 58: 523-527
63. Rauh M, Paul E, Illig L (1987) Incidence of malignant melanoma in Central Hesse, Germany. *Anticancer Res* 7: 447-448
64. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, Exbrayat C, Tretare B, Carli PM, Guizard AV, Troussard X, Bercelli P, Colonna M, Halna JM, Hedelin G, Mace-Lesec'h J, Peng J, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Arveux P, Le Bodic L, Michel E, Sauvage M, Schvartz C, Faivre J (2003) Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 51: 3-30
65. Sauer, C. Inzidenz des malignen Melanoms in Zentral-Baden-Württemberg 1976 bis 1997. 2000
66. Schwenzer. *Spezielle Chirurgie Band 2*. 2007
67. Scotto J, Pitcher H, Lee JA (1991) Indications of future decreasing trends in skin-melanoma mortality among whites in the United States. *Int J Cancer* 49: 490-497
68. South Australian Cancer Registry. *Epidemiology of cancer in south australia: Incidence and mortality 2001*. 8-11
69. Stang A, Jockel KH (2003) Changing patterns of skin melanoma mortality in West Germany from 1968 through 1999. *Ann Epidemiol* 13: 436-442
70. Stang A, Pukkala E, Sankila R, Soderman B, Hakulinen T (2006) Time trend analysis of the skin melanoma incidence of Finland from 1953 through 2003 including 16,414 cases. *Int J Cancer*

71. Stang A, Stang K, Stegmaier C, Hakulinen T, Jockel KH (2001) Skin melanoma in Saarland: incidence, survival and mortality 1970-1996. *Eur J Cancer Prev* 10: 407-415
72. Statistisches Landesamt Baden-Württemberg. Bevölkerungszahlen deutscher Patienten die in Zentral-Baden-Württemberg am malignes Melanom verstorben sind. Eingeteilt nach Geschlecht und in 5-Jahres Altersgruppen. 2005
73. Thorn M, Ponten F, Bergstrom R, Sparen P, Adami HO (1994) Trends in tumour characteristics and survival of malignant melanoma 1960-84: a population-based study in Sweden. *Br J Cancer* 70: 743-748
74. von Seebach HB, Tille MM, Bahmer F (1985) [Malignant melanoma of the skin in the Saarland cancer registry 1968-1981]. *Pathologie* 6: 231-241
75. Westerdahl J, Ingvar C, Masback A, Jonsson N, Olsson H (2000) Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity. *Br J Cancer* 82: 1593-1599
76. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC (2001) Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* 12: 69-82
77. WHO G2 (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. 5 edn.

7 Lebenslauf

Name	Roman Adam Berger
Geburtsdatum	27. Mai 1981
Geburtsort	Dortmund
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Eltern	Dr. Jacek Gorkiewicz, Ingenieur Dr. Jolanta Gorkiewicz, Ärztin
Schulbildung	1987 - 1991 Grundschule Oespel-Kley 1991 - 1996 Helene-Lange-Gymnasium 1996 - 2000 Immanuel-Kant-Gymnasium
Schulabschluss	2000 Abitur
Zivildienst	2000 - 2001 Institut für Arbeitsphysiologie
Studium	2001 - 2007 Zahnmedizin an der Universität Tübingen
Staatsexamen	11. Dezember 2007