

Universitätsklinik Ulm

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie

Institutsdirektor:

Univ. Prof. Dr. med. Dietrich Rothenbacher

**Epidemiologie des Malignen Melanoms in
den neuen Bundesländern in Deutschland und Bulgarien
1999 bis 2005**

Dissertation

**zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm**

vorgelegt von

Svetoslava Troyanova-Slavkova

aus Sofia, Bulgarien

2014

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Th. Wirth

1.Berichterstatter: Prof. Dr. G. Nagel

2.Berichterstatter: PD Dr. med. L.-A. Schneider

Tag der Promotion: 30.10.2015

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Einleitung.....	5
1.1 Definition des malignen Melanoms.....	5
1.2 Grundbegriffe der Epidemiologie.....	6
1.3 Definition von Inzidenz und Mortalität.....	6
1.4 Inzidenz des malignen Melanoms.....	7
1.5 Mortalität des malignen Melanoms.....	8
1.6 Risikofaktoren für die Entstehung des malignen Melanoms.....	9
1.7 Einteilung und Klassifikation.....	11
1.8 Prognostische Faktoren der Melanomerkrankung.....	12
1.9 Fragestellung der Dissertation.....	14
2 Material und Methoden.....	15
2.1 Patientenkollektiv und Datenerfassung.....	15
2.2 Berechnung von Inzidenz.....	18
2.3 Statistische Auswertung.....	21
3 Ergebnisse.....	23
3.1 Krankheitsfälle und Inzidenz je Geschlecht.....	23
3.2 Krankheitsfälle pro Altersgruppe und Geschlecht.....	29
3.3 Krankheitsfälle nach Wohnort – Unterschiede Stadt/Land.....	33
3.4 Krankheitsfälle nach Berufsgruppen.....	34
3.5 Stadieneinteilung der Melanomerkrankung.....	36
3.6 Histologische Klassen je Geschlecht.....	39
3.7. Topographie des malignen Melanoms.....	41
3.8 Mortalität des malignen Melanoms.....	43
4 Diskussion.....	48
4.1 Einleitung.....	48
4.2 Vollständigkeit der Melanomdaten und Qualitätskriterien der Krebsregistrierung....	49
4.3 Häufigkeit, Geschlechts- und Altersverteilung.....	50
4.4 Wohnort.....	53
4.5 Berufsgruppen.....	54
4.6 Stadieneinteilung der Melanomerkrankung.....	55
4.7 Histologische Klassen.....	57
4.8 Lokalisation des Primärtumors.....	58
4.9 Mortalität.....	59
5 Zusammenfassung.....	60
6 Literaturverzeichnis.....	62
7 Lebenslauf.....	76

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABCD-Regel	A- Asymmetrie, B- Begrenzung, C-Farbe, D- Durchmesser
AJCC	American Joint Committee on Cancer
bzw.	beziehungsweise
ca	circa
DCO	death certificate only
DDR	Deutsche Demokratische Republik
d.h.	das heißt
DNS	Desoxyribonukleinsäure
GKR	Gemeinsames Krebsregister
mm	Millimeter
n	Anzahl
PVC	Polyvinylchlorid
PY	Personen pro Jahr
SPSS	Statistical Product and Service Solution
TNM	Tumor / Nod[ul]us / Metastase [-Klassifikation]
UV	Ultraviolett
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Definition des Malignen Melanoms

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Hauttumor, dessen Ursprung die Pigmentzellen der Epidermis (Melanozyten) sind und der eine hohe Neigung zu lymphogener und hämatogener Metastasierung besitzt und damit auch eine ungünstige Prognose hat. Der Begriff „Melanom“ stammt aus dem griechischen ‚Melás‘ oder ‚Melanoz‘, das soviel wie schwarz und dunkel bedeutet. Dieser Tumor ist meist stark pigmentiert, aber auch amelanotische Formen treten auf (55). Die Melanominzidenz steigt weltweit seit über einem halben Jahrhundert an, insbesondere bei stark sonnenexponierten hellhäutigen Bevölkerungsgruppen (48). Das Melanom gilt als einer der häufigsten malignen Tumoren und kann in allen Altersgruppen auftreten, wobei der Altersgipfel zwischen 40 und 60 Jahren liegt (103).

Die Diagnose eines malignen Melanoms wird zuerst klinisch gestellt und durch Probeexzision histologisch gesichert (39). Heutzutage setzt man noch innovative bildgebende Verfahren ein - die Dermatoskopie, die konfokale Lasermikroskopie (2). Nachdem ein malignes Melanom diagnostiziert wurde, schliesst sich eine Stadienuntersuchung an (39). Für das maligne Melanom wurden vom AJCC (American Joint Committee on Cancer) Kriterien vorgeschlagen, nach denen die Erkrankung einem klinischen Stadium zugeteilt werden kann (204). Die anschliessende Therapie ist vom Stadium der Erkrankung abhängig. Ca. 90 % aller malignen Melanome kommen derzeit als Primärtumor, ohne erkennbare Metastasierung, zur ersten Diagnose. Bei Diagnostizierung in den früheren Stadien (Stadium I und Stadium II) wird das primäre maligne Melanom chirurgisch durch Exzision mit bestimmten Sicherheitsabständen entfernt (91). Dann beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate für beide Geschlechter ca. 75-80 % (64). Bei späterer Diagnose ist die Prognose schlechter (74). Bei dickeren Tumoren wird ein grösserer Sicherheitsabstand empfohlen und bei Verdacht auf lokoregionale Lymphknotenmetastasen ist eine Lymphadenektomie indiziert (136). Im fortgeschrittenen Stadium schließt sich eine adjuvante Behandlung, wie z.B. die Interferonbehandlung an (72). Die Radiotherapie ist bei malignen Melanomen wenig wirksam. Die Mortalität am malignen Melanom ist in den Ländern mit hohen Inzidenzraten auch hoch, jedoch beobachtet man bei den Mortalitätszahlen tendenziell keinen Anstieg und seit Mitte der 90er Jahre ist weltweit die Mortalitätsrate eher konstant geblieben (20, 125).

1.2 Grundbegriffe der Epidemiologie

Die Epidemiologie definiert sich als die Wissenschaft, die sich mit dem Auftreten von Erkrankungen in der menschlichen Population und den Ursachen, die das Auftreten beeinflussen, beschäftigt. Die beiden Hauptrichtungen dieser Wissenschaft sind die deskriptive Epidemiologie und die äthiologisch ausgerichtete (analytische) Epidemiologie (21).

In der vorliegenden Untersuchung werden die Aspekte sowohl der deskriptiven, als auch der analytischen Epidemiologie angesehen.

1.3 Definition von Inzidenz und Mortalität

Die Inzidenz wird in der Epidemiologie als die Anzahl von Neuerkrankungen in einer definierten Region in einem bestimmten Zeitraum definiert. Die Rate wird im Allgemeinen auf 100.000 Personen pro Jahr (PY) bezogen. Dabei wird zwischen der rohen und der altersstandardisierten Inzidenz unterschieden (100).

Die rohe Inzidenz betrachtet die Risikogruppe ohne Berücksichtigung der Altersstruktur und die Zahl der Neuerkrankungen ist auf die Bevölkerung unter Risiko in einem bestimmten Zeitraum bezogen. Zur besseren Vergleichbarkeit von Risikogruppen, unabhängig vom Bevölkerungsaufbau, wird die altersstandardisierte Inzidenz benutzt. Bei der Altersstandardisierung werden zwei Methoden unterschieden - direkte und indirekte Standardisierung (100).

Die Mortalität ist das Verhältnis der Anzahl der Todesfälle pro Krankheit und Zeitraum in der betrachteten Population. Bei der Mortalität gibt es analog zu der Inzidenz ebenfalls eine rohe Mortalität und eine altersstandardisierte Rate. Sowohl rohe Inzidenz als auch rohe Mortalität werden als Anzahl der Fälle pro Jahr und 100.000 Personen angegeben (100).

1.4 Inzidenz des malignen Melanoms

In den vergangenen Jahren wurde weltweit eine steigende Zunahme der Neuerkrankungsrate des malignen Melanoms, insbesondere bei stark sonnenexponierten, hellhäutigen Bevölkerungen beobachtet (73, 182).

In Deutschland stieg die Inzidenz seit Beginn der 70er bis Ende 90er Jahre von 3 auf 10-12 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr an (73). In Deutschland gibt es kein zentrales Krebsregister für das ganze Land, wie es z.B. in Bulgarien oder Frankreich existiert. Daher wird die Inzidenz des malignen Melanoms für das ganze Land anhand von Daten der regionalen Krebsregister geschätzt. Für das Jahr 2005 wurde im epidemiologischen Krebsregister Saarland ein Wert von 10,7 Melanomfällen bei Männern und 11 Fällen bei Frauen pro 100.000 Einwohner angegeben (73). Für den gleichen Zeitraum waren die Zahlen unter den beiden Geschlechtern in Bulgarien deutlich niedriger.

In den Vereinigten Staaten ist die Inzidenz mit 10-20 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr und in Australien ist sie mit 40-60 pro 100.000 Einwohner und Jahr deutlich höher. Am niedrigsten ist die Inzidenz mit 5-7 Neuerkrankungsfällen pro 100.000 Einwohner und Jahr in den Mittelmeerländern (103). In Bevölkerungen mit stärkerer Pigmentierung (z.B. Afrikaner) ist das Melanom selten und ist meist im Schleimhautbereich oder palmoplantar lokalisiert (149).

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beträgt bei Frauen 55 Jahre und bei Männern 57 Jahre (32). Das maligne Melanom tritt nur sehr selten bei Kindern und Jugendlichen bis 20 Jahre auf (2).

In Europa wird eine erhöhte Inzidenz unter der Stadtbevölkerung beobachtet (139). Eine retrospektive Studie in Bulgarien mit 3374 Patienten mit malignem Melanom zeigt auch, dass die Melanome unter der Stadtbevölkerung häufiger als unter der Landbevölkerung auftreten (51). Ähnliche Beobachtungen sind auch von anderen europäischen Autoren beschrieben worden (139).

1.5 Mortalität des malignen Melanoms

Im Vergleich zur Inzidenz sind die Unterschiede in der Mortalität zwischen den Europäischen Ländern nicht so groß. Dabei ist die Mortalität bei Frauen niedriger als bei Männern. Die höchsten Mortalitätsraten wurden in Südeuropa beobachtet und die niedrigsten in Nord- und Westeuropa (55).

Während die Inzidenz steigt, hat sich bei den Mortalitätszahlen eine Stabilisierung eingestellt, bzw. es ist kein weiterer Anstieg erkennbar. Die Ursache dafür kann in der Verbesserung der Früherkennung mit einer Abnahme der Tumordicke bei der Primärdiagnose und einem dadurch rechtzeitigen Therapiebeginn und verbesserter Prognose liegen (32).

1.6 Risikofaktoren für die Entstehung des malignen Melanoms

Die epidemiologische Forschung hat insbesondere in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts wichtige Erkenntnisse über die Ursachen für die Entstehung von Krebserkrankungen erbracht (12).

Die ultraviolette (UV) Strahlung gilt als verantwortlicher Faktor bei der Melanomentstehung, wobei die akute, intermittierende Exposition eine bedeutendere Rolle zu spielen scheint als die chronisch-kumulative Exposition. Das ist auch die mögliche Erklärung warum Bürokräfte häufiger von einem Melanom betroffen sind als Menschen, die im Freien arbeiten und bei ihrer Arbeit durch chronische Sonnenexposition einen gewissen Schutz durch natürliche Bräunung erwerben können (104). Insbesondere die Anzahl der Sonnenbrände im Laufe der Kindheit erhöhen das Risiko, an einem malignen Melanom zu erkranken (6, 54). Nicht nur die natürliche UV-Bestrahlung durch Sonnenlicht trägt zur Gesamtstrahlenbelastung bei, sondern auch die Exposition nichtnatürlichen Strahlungsquellen, wie z.B. UV-Lampen in Sonnenstudios. Jedoch neben dem externen Faktor ‚Sonnenexpositon‘ spielt der Hauttyp auch eine Rolle bei der Entstehung des Tumors. Die heute benutzte Klassifikation der Hauttypen wurde 1975 von dem amerikanischen Dermatologen Thomas Fitzpatrick entwickelt. Die wichtigsten Faktoren für die Bestimmung des Hauttyps sind die Farbe der Haut, das beobachtete Bräunungsverhalten und die Sonnenbrandneigung. Besonders melanomgefährdet sind weißhäutige, wenig pigmentierte Personen (180, 184, 200).

Die Anzahl gewöhnlicher melanozytärer Nävi, die Zahl atypischer (dysplastischer) Nävi und die familiäre Assoziation (z.B. dysplastisches Nävus-Syndrom) sind auch als Risikofaktoren zu betrachten. Es gibt auch eine genetische Prädisposition bezüglich Melanomerkrankungen (22, 147). Genetisch determiniert sind Mutationen in BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) und NRAS (neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog), die auch verantwortlich für die Melanomenstehung erscheinen. Weitere Forschung auf dem Genniveau ist nötig, um eine gezielte Therapie mit Mutationsinhibitoren anwenden zu können (9, 101).

Weiterhin gibt es Studien, die einen Zusammenhang zwischen kanzerogenen Stoffen (z.B. in der PVC-Industrie) und der Melanomenstehung festzustellen versuchen, jedoch ohne eindeutige Ergebnisse (159).

Kaum ein anderer Tumor lässt sich so häufig mit persönlichen Verhaltensweisen in Verbindung bringen, wie es beim Hautkrebs der Fall ist. Der alarmierende Anstieg der Krankheitsfälle gilt als Folge des weit verbreiteten Wunsches nach Bräune und Schönheit. Auch andere Faktoren wie z.B. die Zugehörigkeit zu einer hohen Sozialschicht werden mit dem Melanom in Verbindung gebracht (149).

Es sind keine Daten vorhanden, die einen Vergleich charakteristischer Merkmale des malignen Melanoms zwischen Deutschland und Bulgarien etwa darstellen könnten. Der Vergleich beider Länder ist sinnvoll, weil sie sich hinsichtlich Geographie und Klima, Genotyp der Population, sozialer und ökonomischer Zustand unterscheiden. Bulgarien liegt in Südosteuropa. Dort herrscht überwiegend Kontinentalklima (geprägt durch heiße Sommer und kalte Winter), die mittlere Jahresdurchschnittstemperatur beträgt 12,8°C und die durchschnittliche Anzahl sonniger Tage pro Jahr liegt bei 240. Unter der bulgarischen Bevölkerung überwiegen die Menschen mit Hauttyp III und IV, welche sich durch dunkle Haut und dunkle Augen auszeichnen. Deutschland liegt in Nordwesteuropa im Bereich der Westwindzone, die mittlere Jahresdurchschnittstemperatur beläuft sich auf 8,2°C und die durchschnittliche Anzahl der sonnigen Tage pro Jahr liegt bei 65, viel weniger als in Bulgarien. In Deutschland findet man überwiegend Personen mit Hauttyp I und II, die besonders melanomgefährdet sind. Die erwähnten Unterschiede zwischen beiden Ländern begründen das unterschiedliche Risiko, an einem malignen Melnaom zu erkranken.

1.7 Einteilung und Klassifikation

Für die klinische Diagnostik wurde mit der Entwicklung der Medizin die ABCD-Regel gefügt. Sie basiert auf der Erkennung klinisch morphologischer Kriterien des Melanoms wie Asymmetrie einer Läsion, unregelmässige **B**egrenzung, Farbe (**C**olor) und **D**urchmesser von mehr als 5 mm (39). Weiter kann man klinisch mit Hilfe der Auflichtmikroskopie eine pigmentierte Läsion von einer nicht-melanozytären Pigmentläsion unterscheiden. Ferner kann nach bestimmten Kriterien und Algorithmen sehr genau berechnet werden, ob die untersuchte Läsion bösartig ist (152).

Klinisch und histologisch lassen sich verschiedene Melanomtypen voneinander unterscheiden. Einige Typen sind jedoch nicht klassifizierbar oder repräsentieren Mischformen. Die Subtypen unterscheiden sich durch Aussehen, Wachstum und Metastasierungsneigung und haben daher eine unterschiedliche Prognose. Um ein Melanom einem bestimmten Subtyp zuordnen zu können, wird nach der Tumorentfernung eine histologische Untersuchung durchgeführt. Sie erlaubt eine sichere Diagnose, sowie die Einteilung in folgende histologische Subtypen: (8, 72)

- Superfiziell spreitendes Melanom,
- Lentigo maligna Melanom,
- Noduläres Melanom,
- Akral-Lentiginöses Melanom,
- sonstige maligne Melanome.

Um die Erkrankung einem bestimmten Stadium zuordnen zu können, muss durch bildgebende Verfahren nach Metastasen gesucht werden. Die Prognose der Erkrankung hängt vom Stadium ab und wird in Form einer 10-Jahres-Überlebensrate geschätzt (71).

Weitere Informationen über das Erkrankungsstadium und die anatomische Ausdehnung des Melanoms liefert die TNM-Klassifikation [Tumordicke des primären Melanoms (pT), ein möglicher metastatischer Befall der Lymphknoten (N) und ein mögliches Vorliegen von Fernmetastasen (M)], die vom American Joint Committee on Cancer 2002 vorgeschlagen wurde und deren Neufassung aus dem Jahr 2009 datiert (7, 63). Außerdem werden das Geschlecht des Patienten und die Lokalisation des Tumors angegeben.

1.8 Prognostische Faktoren der Melanomerkrankung

Das maligne Melanom der Haut ist ein hochgradig bösartiger Tumor. Um genauere Aussagen über den Verlauf der Erkrankung treffen zu können, ist die Kenntnis der prognostischen Faktoren wichtig (74).

Folgende Faktoren sind hochsignifikant: (74)

- Tumordicke nach Breslow,
- Invasionslevel nach Clark,
- der histologische Subtyp,
- das Geschlecht,
- die Tumorlokalisation.

Bei der Tumordicke nach Breslow wird am histologischen Präparat der Tumor von der Obergrenze des Stratum granulosum bis zu seiner tiefsten Stelle ausgemessen. Die Tumordicke nach Breslow ist der wichtigste prognostische Faktor in den Primärstadien des Melanoms. Die Tumordickenklassen wurden mit der AJCC Klassifikation von 2001 definiert ($\leq 1,0$ mm; 1,01 - 2,0 mm; 2,01 - 4,0 mm; > 4 mm). Eine Ulzeration des Primärtumors wurde mit zur Klassifizierung herangezogen, die zur Einordnung in die nächsthöhere T-Kategorie führt. Im Unterschied zu vorhergehenden Klassifikationen wird bei der aktuellen Klassifikation von 2009 neben der Tumordicke und Ulzeration auch die Mitoserate bei Primärmelanomen von ≤ 1 mm einbezogen (7, 63). Während bei einer Tumordicke unter 1mm die Zehnjahres-Überlebensrate bei mehr als 90% liegt, liegt sie bei einer Tumordicke von >4 mm bei weniger als 50% (31).

Beim histologischen Subtyp werden primär noduläre Melanome als ungünstig angesehen. Dieser Tumor hat bereits frühzeitiges vertikales Wachstum, womit auch die Möglichkeit zur Frühdiagnose fehlt (72).

Ein weiterer Prognosefaktor ist die Lokalisation des Tumors (156). Eine signifikant bessere Prognose haben die Patienten beider Geschlechter mit Melanomen der Extremitäten im Vergleich zu jenen mit Melanomen am Stamm und Nacken (154, 178). Das männliche Geschlecht hat zudem eine schlechtere Prognose als das weibliche (76).

Nach Eintritt einer Metastasierung gründet sich die Prognose auf die Anzahl und Lokalisation der Metastasen. Das maligne Melanom metastasiert vor allem lymphogen, aber auch primär hämatogen (bevorzugt in der Lunge, in der Leber, in der Haut) (150). Es wird zwischen

regionären Metastasen und Fernmetastasen unterschieden. Etwa 2/3 aller Erstmetastasierungen sind zunächst auf das regionäre Lymphabflussgebiet beschränkt. Bei einer Fernmetastasierung überleben weniger als 5% der Patienten die ersten fünf Jahre (168, 209). Die Gefahr des Auftretens von Metastasen ist bei dem malignen Melanom nicht wie bei den meisten anderen soliden Tumoren nach 5 Jahren überwunden, sondern besteht noch bis zu 10 Jahre nach Auftreten des Primärtumors und gelegentlich auch darüber hinaus. Bei 10% der Erkrankten ist auch ein zweites Melanom zu erwarten. Deswegen sind Nachuntersuchungen bei den Melanompatienten unbedingt notwendig (35, 76).

1.9 Fragestellung der Dissertation

- Bei wie vielen Personen in den Neuen Bundesländern in Deutschland und in Bulgarien wurde in den Jahren 1999-2005 das maligne Melanom diagnostiziert?
- Wie hoch ist die Inzidenz des malignen Melanoms im zeitlichen Verlauf für beide Geschlechter und nach Altersgruppen in den untersuchten Regionen?
- Gibt es Unterschiede in der Verteilung der Melanompatienten nach Wohnort und Berufsgruppe in den Neuen Bundesländern in Deutschland und in Bulgarien?
- Zu welcher histologischen Klasse gehören die diagnostizierten Melanome?
- Welche Unterschiede in der Stadienverteilung des malignen Melanoms zum Diagnosezeitpunkt sind in den beiden Studienregionen zu beobachten?
- Welche Verteilung haben die malignen Melanome im Bezug auf die Körperregionen der Patienten?
- Wie hoch ist die Mortalität des malignen Melanoms für den untersuchten Zeitraum unter den untersuchten Patientenpopulationen?

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Datenerfassung

Die Diagnose einer Krebserkrankung findet sowohl im Bereich der niedergelassenen Ärzte, als auch in Krankenhäusern statt. Die ‚Diagnoseeinheit‘ ist der Patient, der zeitliche Bezug ist das Datum der Erstdiagnose der Erkrankung, der örtliche Bezug ist der Wohnort des Patienten, und die Mortalität umfasst die Todesfälle. Die Registrierung von Krebserkrankungen ist ein Prozess der kontinuierlichen systematischen Sammlung von Daten über die Häufigkeit und über die Merkmale des Tumors (67).

Es werden epidemiologische und klinische Krebsregister unterschieden. Epidemiologische (bevölkerungsbezogene) Krebsregister beschäftigen sich mit der Erhebung von Daten über die Häufigkeit einer malignen Erkrankung in einer bestimmten administrativen oder geographischen Region (93). Die im Krebsregister erfassten Daten der Patienten beinhalten folgende Parameter: Name, Geburtsdatum, Wohnort, Geschlecht, Beruf, Lokalisation des Tumors, Histologie, Tumordicke und Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose. Klinische Krebsregister erfassen Daten zu Diagnose, Therapie und Krankheitsverlauf der Patienten in einem Krankenhaus mit dem Ziel der Optimierung der Behandlung und Betreuung der Patienten (67). Beide Register sollen zusammenarbeiten, um eine Verbesserung des Wissens über die Erkrankung und ihrer Therapie zu erreichen (67).

Ein Teil der zugrunde liegenden Patientendaten für diese Abhandlung entstammt dem Gemeinsamen Krebsregister der Neuen Bundesländer (GKR) in Berlin, Deutschland, dem größten und umfangreichsten Register dieser Art zur Zeit in Deutschland.

Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen gehörten von 1949 bis 1990 der Deutschen Demokratischen Republik. Die Bevölkerung dort betrug im Jahr 2008 16,8 Millionen Einwohner (193). Seit dem Jahr 2003 zeigt sich dort einen Bevölkerungsrückgang, der vor allem das Ergebnis von Sterbefallüberschüssen und Wanderungsverlusten ist. Der Alterungsprozess in Deutschland hat bereits vor über 100 Jahren begonnen und es wird angenommen, dass er sich in den nächsten 50 Jahren weiter fortsetzen wird (183). Die Lebenserwartung für das Jahr 2012 liegt laut Weltgesundheitsorganisation für Männer bei 78 und für Frauen bei 83 Jahren.

Momentan gibt es kein Krebsregister, das ganz Deutschland abdecken kann (183). Krebsregister sind aufgrund eines Bundesgesetzes Länderangelegenheit (137). Auf dem Gebiet der ehemaligen DDR wurde 1953 ein Nationales Register gegründet, das auf der Meldepflicht basierte und über eine sehr umfangreiche und vollständige Datensammlung verfügte. Nach 1989 entfiel die gesetzliche Meldepflicht. Um die einzigartige Datensammlung des Nationalen Krebsregisters zu erhalten, beschlossen die Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und die Freistaaten Sachsen und Thüringen, ab 1992 das Register mit seinem Datenbestand als Gemeinsames Krebsregister weiterzuführen (114). Diese Bundesländer haben wieder die Meldepflicht von Krebserkrankungen für Ärztinnen und Ärzte an das GKR eingeführt. Die Meldepflicht betrifft die Diagnose, Therapie und Nachsorge onkologischer Erkrankungen. Die Ärzte können ihre Meldung über ein Tumorzentrum mit dem angeschlossenen klinischen Krebsregister oder direkt an das GKR übermitteln (160).

Der andere Teil von Melanomdaten entstammt dem Nationalen Krebsregister in Sofia, Bulgarien, das eine bevölkerungsbezogene epidemiologische Krebsregistrierung durchführt. Bulgarien liegt in Südosteuropa auf der Osthälfte der Balkanhalbinsel und ist seit dem 1. Januar 2007 Mitglied der Europäischen Union. Bulgarien hatte Ende 2008 rund 7,3 Millionen Einwohner. Ende 2008 lebten mehr als 5 Millionen Menschen (70,7%) in den Städten und nur ca. 2 Millionen (29,3%) auf dem Land. Man beobachtet auch hier eine kontinuierliche Alterung der Bevölkerung und dadurch auch eine Erhöhung der mittleren Altersgruppen. Die Lebenserwartung in Bulgarien für das Jahr 2012 liegt laut Weltgesundheitsorganisation für Männer bei 70 und für Frauen bei 77 Jahren (186).

Seit 1952 existiert in Bulgarien ein spezialisiertes onkologisches Netzwerk, welches aus 13 Regionalen Onkologischen Zentren und dem Nationalen Onkologischen Krankenhaus in Sofia besteht. Seit 1964 ist es verpflichtend, maligne Neoplasmen zu registrieren. Jeder Arzt muss eine ‚schnelle Benachrichtigung‘ an das regionale onkologische Zentrum über jeden neudiagnostizierten Krebsfall, über jeden Patient mit Verdacht auf eine Krebserkrankung und über jeden Patient, der ‚an einer malignen Neoplasie‘ verstorben ist, schicken (50). Die Mitarbeiter des Regionalen Onkologischen Registers besuchen auch die umliegenden Krankenhäuser der eigenen Region und suchen aktiv nach Fällen mit bösartigen Neubildungen und Carcinomata in situ, die dem Register bisher unbekannt sind. Andere Informationsquellen

über onkologische Patienten stellen auch die Sterbeurkunden dar. Das Statistische Landesamt bearbeitet und publiziert jährlich diese Sterblichkeitsdaten. Das Nationale Krebsregister erhält die Informationen über bösartige Neuerkrankungen von den Regionalen Krebsregistern landesweit. Seit 1993 werden die Patienten auch auf die Art der Therapie beobachtet, und es wird ein Vergleich zwischen der topographischen und morphologischen Diagnose durchgeführt (51).

Die erhobenen Daten aus dem GKR, Deutschland, lagen individuell für jeden einzelnen Fall mit malignem Melanom vor, so dass sie von uns statistisch ausgewertet wurden. Die Angaben zur altersstandardisierten Inzidenz und Mortalität in Bulgarien erhielten wir aggregiert aus dem Nationalen Krebsregister in Sofia, Bulgarien (50).

2.2 Berechnung von Inzidenz

Die Inzidenz wird über folgende Formel berechnet: (104)

$$\text{Rohe Inzidenz im Zeitraum } j = \frac{\text{Anzahl der Neuerkrankungen im Zeitraum } j \cdot 100\,000}{\text{Bevölkerung unter Risiko im Zeitraum } j}$$

Die altersstandardisierten Inzidenzraten über den Gesamtzeitraum von 7 Jahren in dieser Abhandlung berechnen sich nach den folgenden Formeln zweistufig: (100)

$$(\text{Rohe Inzidenzrate in Stratum } i) \cdot (\text{Standardpopulation}) \cdot 7 = \text{geschätzte Fälle der Standardpopulation in Stratum } i$$

$$\frac{(\text{Die geschätzten Fälle der Standardpopulation in Stratum } i)}{(\text{Die Summe der Standardpopulation aller jeweiligen Straten } i)} = \text{Weltstandardisierte Inzidenzraten}$$

Die Standardpopulation von 100 000 Personen entspricht in ihrer Alterszusammensetzung dem Durchschnitt einer bestimmten Region. Sie wird in 5-Jahres-Altersgruppen unterteilt. Die folgende Tabelle zeigt die verwendeten Standardpopulationen für Europa und die Welt.

Tabelle 1. Standardpopulationen, verwendet zur Standardisierung der Inzidenzzahlen

(204)

Altersklassen	Weltstandardpopulation	Europastandardpopulation
0-4	12.000	8.000
5-9	10.000	7.000
10-14	9.000	7.000
15-19	9.000	7.000
20-24	8.000	7.000
25-29	8.000	7.000
30-34	6.000	7.000
35-39	6.000	7.000
40-44	6.000	7.000
45-49	6.000	7.000
50-54	5.000	7.000
55-59	4.000	6.000
60-64	4.000	5.000
65-69	3.000	4.000
70-74	2.000	3.000
75-79	1.000	2.000
80-84	500	1.000
>84	500	1.000

Für die Berechnung der Inzidenz des malignen Melanoms in den neuen Bundesländern, wurde die Anzahl der diagnostizierten Fälle der Datenbank des Gemeinsamen Krebsregisters in Berlin entnommen. Die Information über einen am malignen Melanom verstorbenen Patienten fehlte im Gemeinsamen Krebsregister, so dass wir zum Vergleich publizierte Daten über die Mortalität des Krebsregisters im Saarland verwendet haben (24). Die Einwohnerzahl und die Anzahl der Beschäftigten in den unterschiedlichen Berufsgruppen stammen vom statistischen Bundesamt in Deutschland.

Die Daten aus dem Krebsregister in Bulgarien wurden fertig publiziert zugeschickt. (50)

2.3 Statistische Auswertung

Die Datendokumentation und die statistische Auswertung der Daten wurden mit dem Softwarepaket SPSS (Statistical Product and Service Solution) für Windows (Release 11.0.1.(15 Nov. 2001), Standard Version, Copyright© SPSS Inc. Chicago, Illinois 1989-2001) durchgeführt. Es handelt sich um ein modular aufgebautes Programmpaket zur statistischen Datenanalyse.

Die in der vorliegenden Untersuchung benutzten Methoden der deskriptiven Epidemiologie beziehen sich nur auf die Erkrankung malignes Melanom. Das sind statistische Methoden zur Beschreibung der vorhandenen Daten in der Form von Grafiken, Tabellen und einzelnen Kennwerten. Die gezeichneten Tabellen und Grafiken vermitteln Informationen über die Verteilungsform der untersuchten Daten. Es wird nur der jeweils erste Tumor, der histologisch gesichert wurde, als Inzidentumor betrachtet, was man als ‚only one-cancer-per-person method‘ bezeichnet (32).

Zur Erfassung von Trends wurde für Inzidenz und Mortalität die lineare Regression ermittelt. Die Regressionsmodelle treffen Aussagen über das Ausmaß der Veränderung der Erkrankungshäufigkeit oder der Sterberaten durch einen bestimmten Risikofaktor. In unserer Untersuchung wurden die Ergebnisse mit 95% Konfidenzintervall und p-Wert ausgedrückt, um beurteilen zu können, ob der beobachtete Effekt statistisch signifikant ist. Das Signifikanzniveau beträgt 0,05. Das 95% Konfidenzintervall gibt einen Bereich an, in welchem der „wahre“ Wert der Inzidenz oder Mortalität mit 95%iger Wahrscheinlichkeit liegt (197, 199, 204).

Das Patientenkollektiv wurde geschlechtsspezifisch nach folgenden Kriterien charakterisiert:

- Anzahl der Melanomfälle pro Jahr,
- Inzidenz des malignen Melanoms für die Weltstandardbevölkerung
- Altersverteilung in 5-Jahres-Gruppen,
- Wohnort des Patienten,
- Berufsgruppe des Patienten,
- Histologische Klassen,
- Erkrankungsstadium,
- Tumorlokalisation.

Die Ergebnisse wurden zusätzlich auch mit Microsoft Office Excel 2003 ausgewertet und graphisch dargestellt.

3. Ergebnisse

In der Fachliteratur ist die Epidemiologie des kutanen malignen Melanoms immer noch nicht genügend dokumentiert. Diese Studie soll die Inzidenz und die Trends dieses Hauttumors zwischen 1999 und 2005 aufzeigen und analysieren.

Es wurde die Analyse einer großen Zahl Melanomfälle für den Zeitraum von sechs Jahren durchgeführt: 14 885 Patienten aus dem Gemeinsamen Krebsregister in Berlin, Deutschland und 2259 Patienten aus dem Nationalen Krebsregister in Bulgarien. Aus den Daten vom GKR Deutschland wurden die Fälle mit einer früheren Tumorerkrankung (vor dem malignen Hauttumor) ausgeschlossen, weil die Diagnose ein früheres Tumorleiden das Erkrankungsrisiko für das maligne Melanom beeinflussen kann. Die verbliebenen 13 477 Fälle wurden in dieser Arbeit untersucht.

3.1 Krankheitsfälle und Inzidenz je Geschlecht

In den Abbildungen 1. und 2. sind die Zahlen der Fälle nach Geschlecht für die Regionen des GKR und Bulgarien dargestellt.

Für den Zeitraum 1999-2005 sind im Einzugsgebiet des GKR insgesamt 13 477 Fälle mit malignem Melanom registriert, bei denen keine früheren Tumorleiden nachgewiesen wurden, davon sind 6640 (49,3%) Männer und 6807 (50,7%) Frauen. Es wird eine Zunahme der Anzahl der Fälle über die Jahre unter beiden Geschlechtern beobachtet.

Im gleichen Zeitraum (1999-2005) wurden im Nationalen Krebsregister in Bulgarien insgesamt 2259 Neuerkrankungen mit malignem Melanom registriert. Davon sind die Zahlen für beide Geschlechter annähernd gleich, wobei die Fälle unter den Männern mit 1176 (52,1%) mehr sind als unter den Frauen mit 1083 (47,9%).

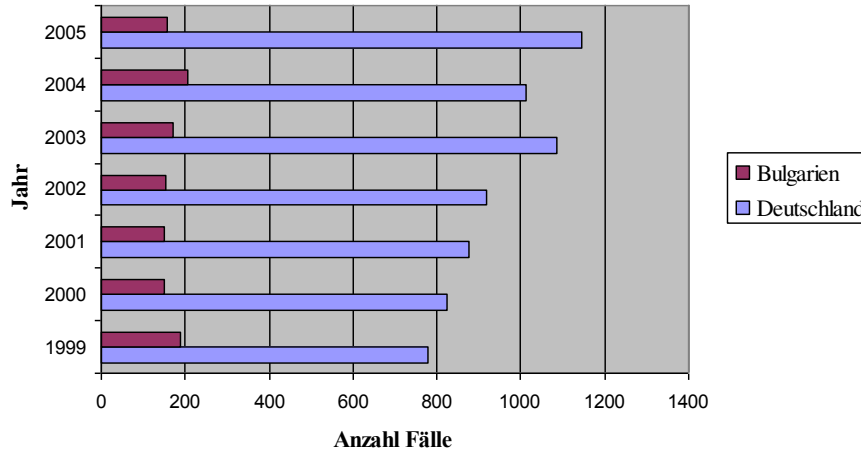


Abbildung 1. Anzahl der Neuerkrankungen des malignen Melanoms der Haut in Deutschland und Bulgarien für die Jahre 1999 bis 2005, Männer

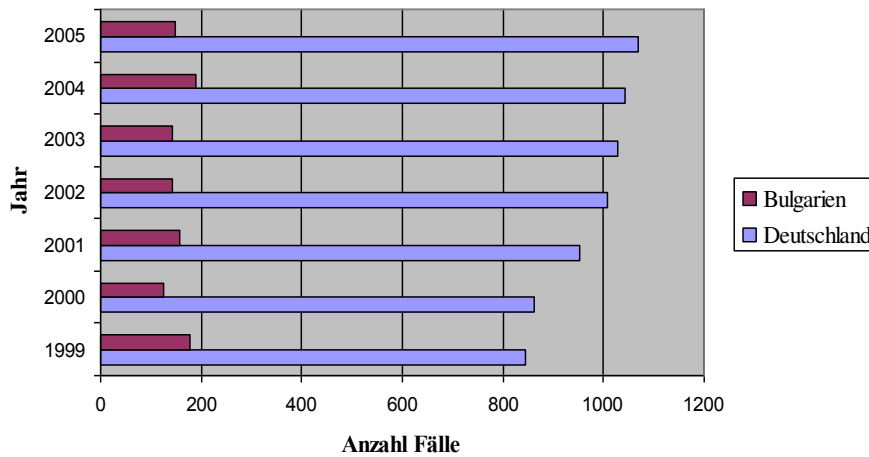


Abbildung 2. Anzahl der Neuerkrankungen des malignen Melanoms der Haut in Deutschland und Bulgarien für die Jahre 1999 bis 2005, Frauen

Die Abbildungen 3. und 4. zeigen die Verteilung der weltstandardisierten Inzidenz pro 100.000 in Deutschland und in Bulgarien für beide Geschlechter für den Zeitraum von 1999 bis 2005.

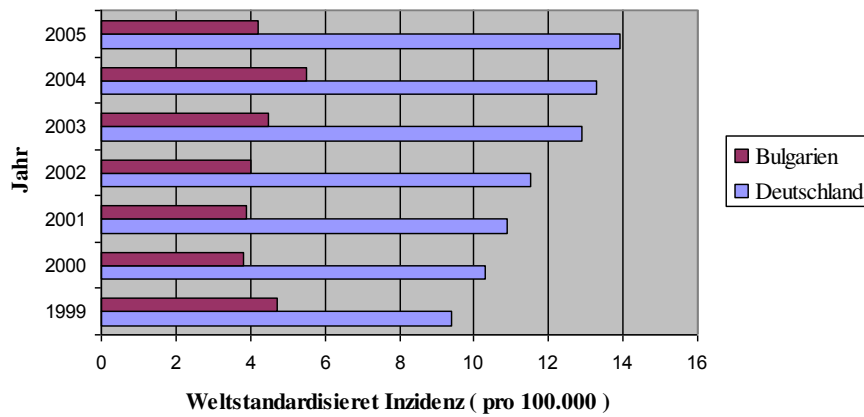


Abbildung 3. Weltstandardisierte Inzidenz (pro 100.000) des malignen Melanoms der Haut in Deutschland und Bulgarien von 1999 bis 2005, Männer

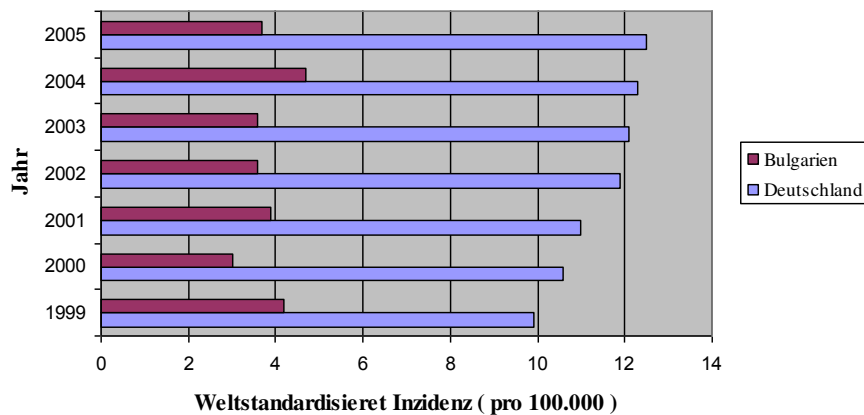


Abbildung 4. Weltstandardisierte Inzidenz (pro 100.000) des malignen Melanoms der Haut in Deutschland und Bulgarien von 1999 bis 2005, Frauen

Sowohl in der männlichen, als auch in der weiblichen Bevölkerung Deutschlands ist die Inzidenz des malignen Melanoms seit 1999 bis 2005 kontinuierlich gestiegen. So eine Tendenz ist in der bulgarischen Bevölkerung nicht zu beobachten. Die Inzidenz blieb in dem beobachteten Zeitraum ohne große Veränderungen.

Deutliche Unterschiede zwischen deutschen und bulgarischen Melanompatienten ergeben sich bei den altersstandardisierten Erkrankungsraten in dem untersuchten Zeitraum. Die Abbildungen 5., 6., 7. und 8. zeigen die Trends für weltstandardisierte Inzidenz (pro 100.000) für beide Geschlechter in Deutschland und in Bulgarien als lineare Regression.

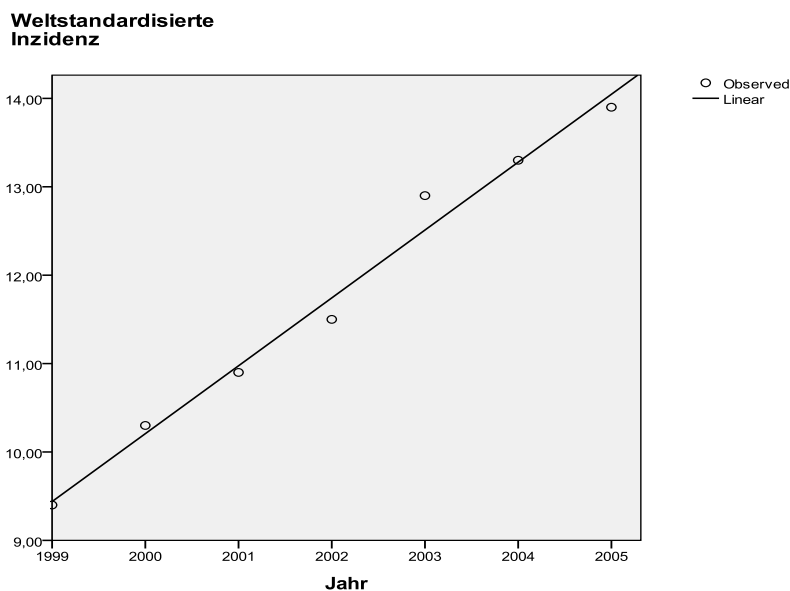


Abbildung 5. Weltstandardisierte Inzidenz (pro 100.000) bei Männern in Deutschland für die Jahre von 1999 bis 2005 als lineare Regression

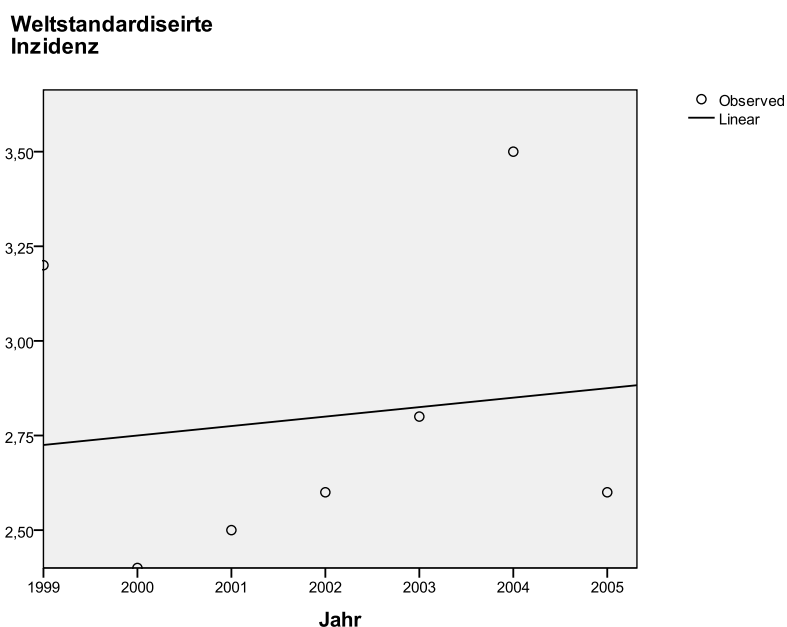


Abbildung 6. Weltstandardisierte Inzidenz (pro 100.000) bei Männern in Bulgarien für die Jahre von 1999 bis 2005 als lineare Regression

**Weltstandardisierte
Inzidenz**

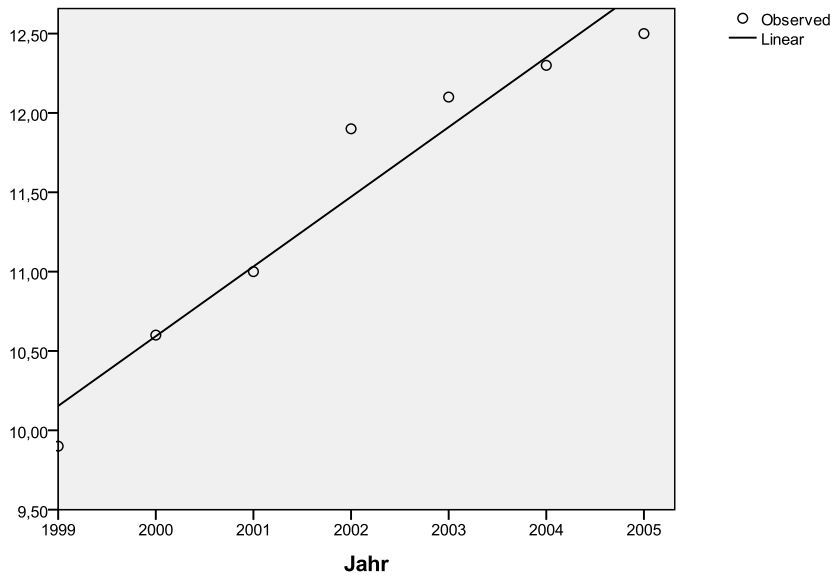


Abbildung 7. Weltstandardisierte Inzidenz (pro 100.000) bei Frauen in Deutschland für die Jahre von 1999 bis 2005 als lineare Regression

**Weltstandardisierte
Inzidenz**

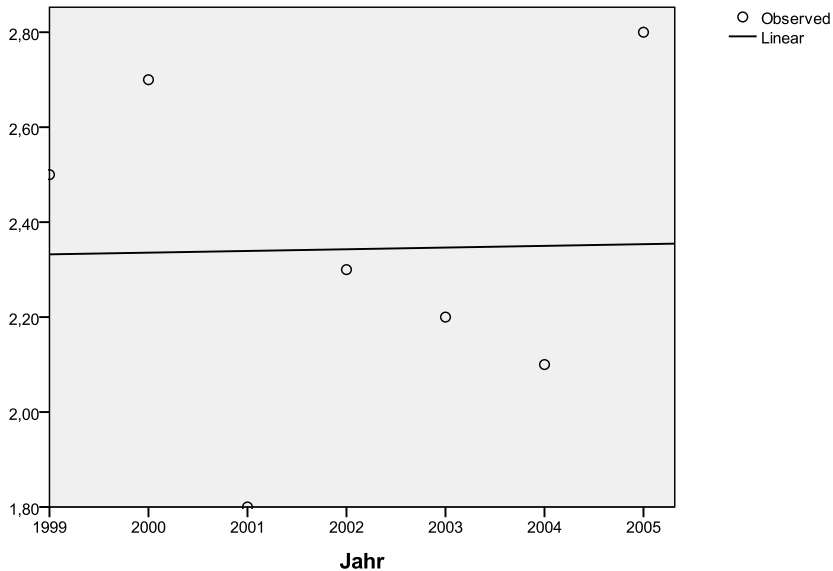


Abbildung 8. Weltstandardisierte Inzidenz (pro 100.000) bei Frauen in Bulgarien für die Jahre von 1999 bis 2005 als lineare Regression

Die Auswertung der Daten lässt mehrere epidemiologische Trends in Zeitraum 1999-2005 erkennen.

Die durchschnittliche altersstandardisierte Inzidenz des malignen Melanoms in dem Beobachtungszeitraum bei den Männern in Deutschland (GKR) beträgt 11,74 (95% Konfidenzintervall 10,20 – 13,29) pro 100.000 und bei den Männern in Bulgarien 2,80 (95% Konfidenzintervall 2,42 – 3,17) pro 100.000. Signifikante Unterschiede zwischen den Inzidenzraten konnten festgestellt werden ($p < 0,05$). Die Erkrankungsraten bei den Männern in Deutschland (GKR) sind viermal höher als die bei den Männern in Bulgarien. Die durchschnittliche altersstandardisierte Inzidenz des malignen Melanoms in dem Beobachtungszeitraum bei den Frauen in Deutschland (GKR) beträgt 11,47 (95% Konfidenzintervall 10,56 – 12,38) pro 100.000 und bei den Frauen in Bulgarien 2,34 (95% Konfidenzintervall 2,02 – 2,67) pro 100.000. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die Erkrankungsraten bei den deutschen Frauen sind fünfmal höher als die bei den bulgarischen.

Im betrachteten Zeitraum 1999-2005 ergeben sich signifikant höhere altersstandardisierte Inzidenzraten des malignen Melanoms bei den deutschen Patienten im Vergleich zu den bulgarischen. Die Erkrankungsraten im GKR, Deutschland steigen jährlich um 0,768 bei den Männern und um 0,439 bei den Frauen. Die Erkrankungsraten im Nationalen Krebsregister Bulgarien steigen jährlich um 0,025 bei den Männern und um 0,04 bei den Frauen. Sowohl in der männlichen, als auch in der weiblichen Bevölkerung Deutschlands steigt die Inzidenz des malignen Melanoms seit 1999 bis 2005 kontinuierlich. So eine starke Tendenz ist in der bulgarischen Bevölkerung nicht zu beobachten, dort bleibt die Inzidenz in dem beobachteten Zeitraum ohne große Veränderungen fast gleich.

3.2 Krankheitsfälle pro Altersgruppe und Geschlecht

Das maligne Melanom ist unter beiden Geschlechtern vor dem 20. Lebensalter selten zu beobachten. In Bulgarien wurden für den Zeitraum 1999-2005 nur 7 Jungen und 5 Mädchen mit der Erkrankung registriert.

Auch die Altersverteilung der Patienten, die in dem Zeitraum 1999-2005 im GKR, Deutschland registriert sind, bestätigt, dass das maligne Melanom alle Altersgruppen betreffen kann, wobei allerdings Melanome bei Kindern und Jugendlichen sehr selten sind, insgesamt wurden 84 Patienten registriert (45 Jungen und 39 Mädchen).

Die folgenden Abbildungen 9. und 10. zeigen die Verteilung der Anzahl der Neuerkrankungen des malignen Melanoms der Haut nach Alter im GKR, Deutschland und Bulgarien für den Zeitraum 1999-2005. Es ist zu entnehmen, dass sowohl bei Männern, als auch bei Frauen aus Bulgarien die Anzahl der am malignen Melanom erkrankten Menschen am höchsten in der Altersgruppe der 65-69- Jährigen diagnostiziert wird. In den untersuchten deutschen Bundesländern war die Anzahl der Melanompatienten am höchsten in der Gruppe der 60-64- Jährigen, sowohl bei Männern, als auch bei Frauen.

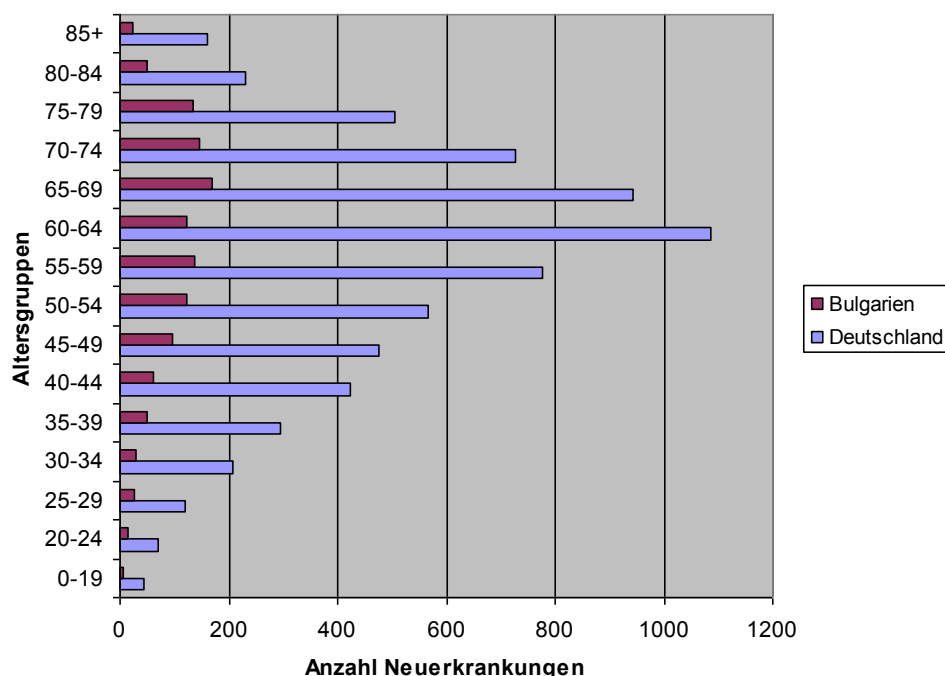


Abbildung 9. Verteilung der Anzahl der Neuerkrankungen des malignen Melanoms der Haut nach Alter, in Deutschland und Bulgarien für den Zeitraum 1999-2005, Männer

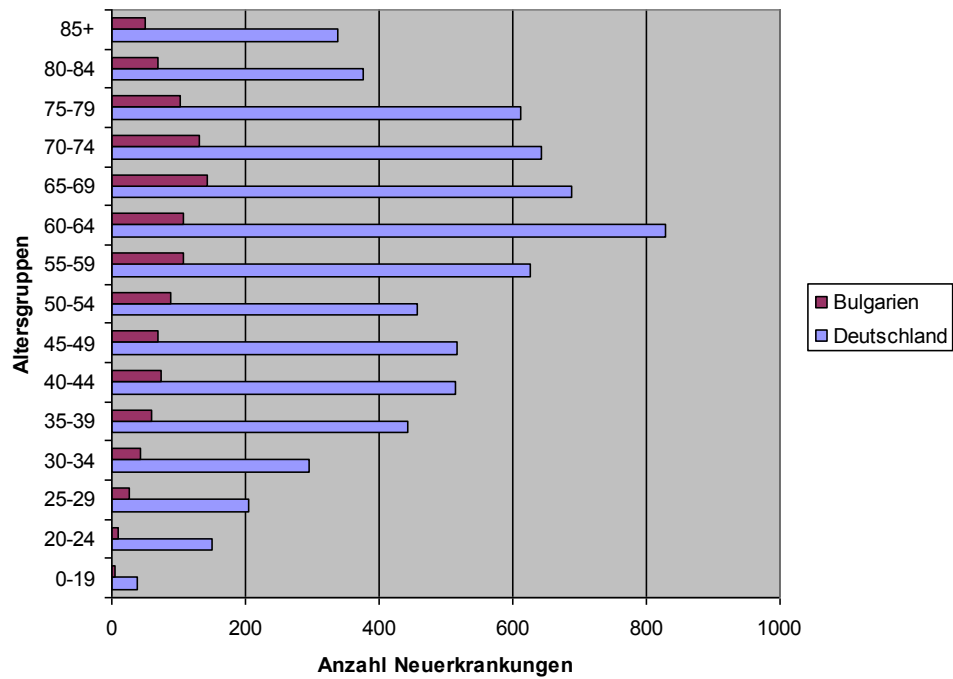


Abbildung 10. Verteilung der Anzahl der Neuerkrankungen des malignen Melanoms der Haut nach Alter, in Deutschland und Bulgarien für den Zeitraum 1999-2005, Frauen

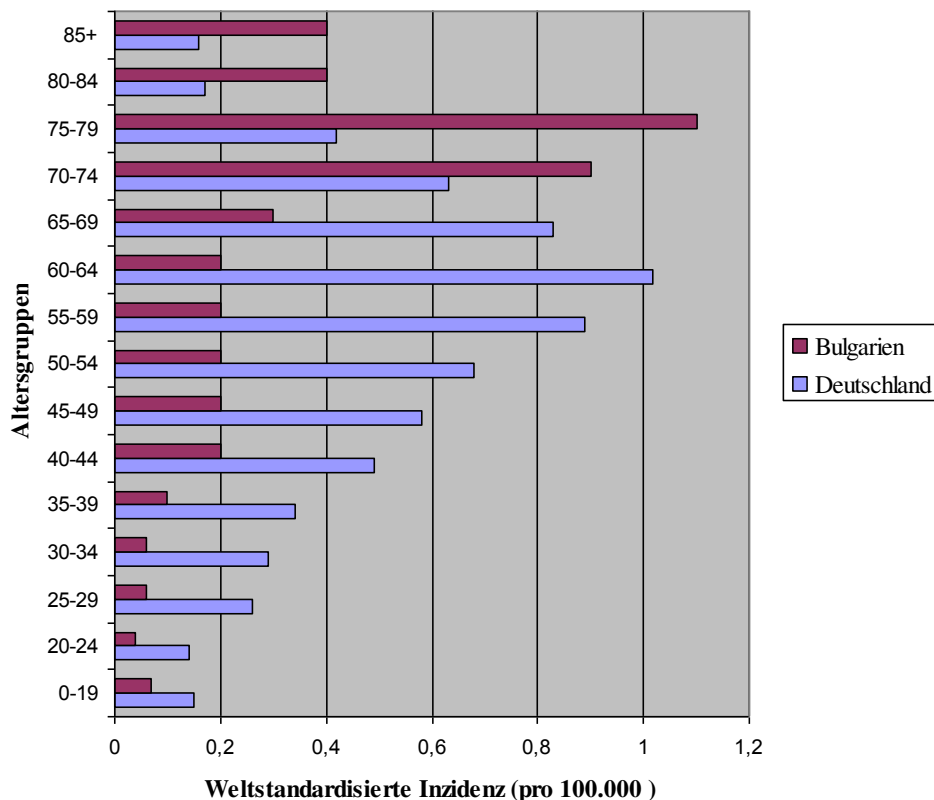


Abbildung 11. Verteilung der weltstandardisierten Inzidenz (pro 100.000) des malignen Melanoms der Haut nach Alter, registriert in Deutschland und Bulgarien für den Zeitraum 1999-2005, Männer

Eine Steigerung für die Zeitspanne 1999-2005 der Melanomerkrankungsrate mit dem Alter bei den Männern in Bulgarien kann man in der Abbildung 11. sehen. Die höchsten Inzidenzraten wurden zwischen dem 75 und 79 Jahr beobachtet, danach folgt ein Rückgang. Eine Steigerung der Inzidenz wird in Deutschland bereits in der Altersgruppe 60-64 beobachtet. Im Vergleich der beiden Länder, überwiegen in Deutschland die Patienten in den jüngeren Altersgruppen.

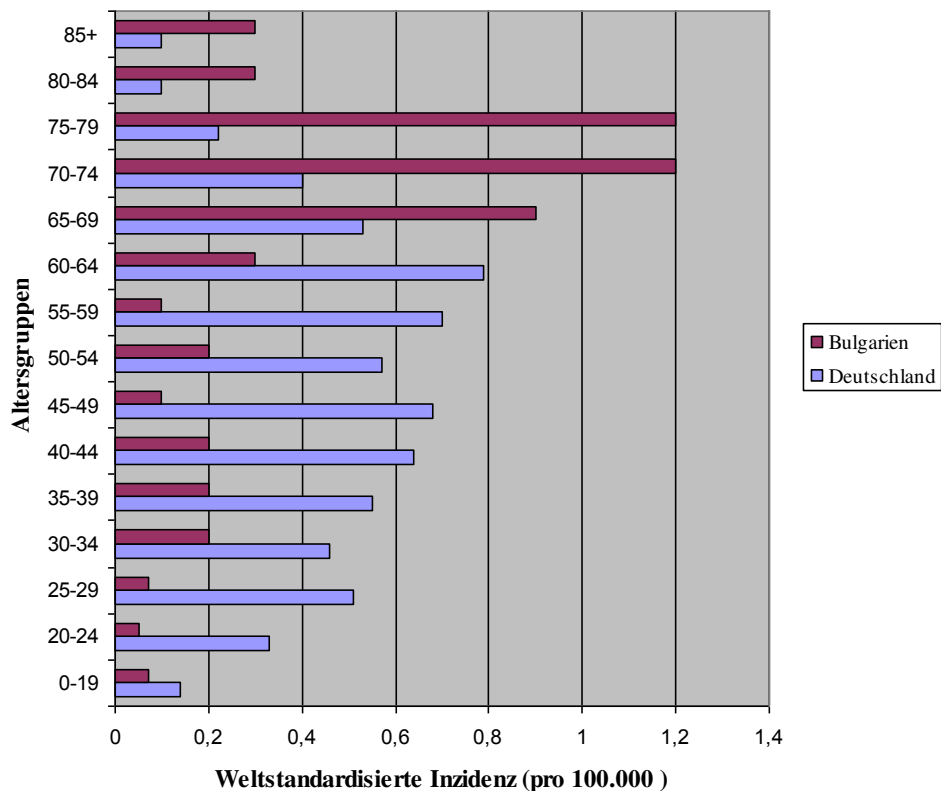


Abbildung 12. Verteilung der weltstandardisierten Inzidenz (pro 100.000) des malignen Melanoms der Haut nach Alter, registriert in Deutschland und Bulgarien für den Zeitraum 1999-2005, Frauen

Die Abbildung 12. zeigt, dass im Untersuchungszeitraum 1999-2005 auch unter den Frauen einen Anstieg der Inzidenz mit dem Alter beobachtet wird. Wie unter den Männern, wurden hier auch die höchsten Inzidenzraten in Deutschland im Alter zwischen 60 und 64 Jahren beobachtet. In Bulgarien fallen die meisten Patientinnen in die Altersgruppen von 70-79 Jahren.

3.3 Krankheitsfälle nach Wohnort: Unterschiede Stadt/Land

Die Beziehung zwischen dem Wohnort und der Entstehung des malignen Melanoms konnte man nur für Bulgarien darstellen, weil in dem deutschen Datensatz der Unterschied im Wohnort als „Stadt oder Land“ nicht näher bezeichnet wurde.

Die beobachteten Differenzen in der Häufigkeit des malignen Melanoms in Abhängigkeit von dem Wohnort für den Zeitraum 1999-2005 in Bulgarien kann man der Tabelle 2. entnehmen.

Tabelle 2. Inzidenz des malignen Melanoms in Bulgarien für den Zeitraum 1999-2005 nach Geschlecht und Wohnort

Geschlecht	Absolutzahl	Inzidenz Weltstandard
Männer- <u>Stadt</u>	799	2,24
Frauen- <u>Stadt</u>	787	2,03
Insgesamt- <u>Stadt</u>	1586 (70,21%)	
Männer- <u>Land</u>	325	1,30
Frauen- <u>Land</u>	348	1,24
Insgesamt- <u>Land</u>	673 (29,79%)	

Deutlich mehr Neuerkrankungen wurden unter den Stadtbewohnern als unter den Landbewohnern registriert, auch die weltstandardisierte Inzidenz war in der Stadtbevölkerung höher. Von allen 2259 Patienten in dem beobachteten Zeitraum, sind 1586 Stadt- und 673 Landbewohner. Im Vergleich der Geschlechter zeigt sich für den gesamten Beobachtungszeitraum (1999-2005) bei Männern, die in der Stadt wohnen, der höchste Anteil an diagnostizierten Primärtumoren.

3.4 Krankheitsfälle nach Berufsgruppen

Es ist bekannt, dass die UV - Exposition eine sehr wichtige Rolle bei der Entstehung des malignen Melanoms spielt. Man muss daher die Rolle des Berufs als Risikofaktor auch berücksichtigen. Grund dafür ist die unterschiedlich starke und lange Sonnenexposition in Abhängigkeit von der ausgeübten Tätigkeit. Um diese Rolle näher untersuchen zu können, haben wir die kumulierte Inzidenz für den ganzen Zeitraum 1999-2005 für alle Melanompatienten aus Deutschland und Bulgarien nach Berufsgruppen berechnet und in der Abbildung 13. dargestellt.

Von allen in dem untersuchten Zeitraum in Bulgarien neuregistrierten Fällen mit einem malignen Melanom waren 1275 (56,4%) im arbeitsfähigen Alter (20-65 Jahre). Nur bei 5006 Patienten aus Deutschland war der Beruf vom GKR bezeichnet, so dass mehr als 50% der untersuchten Fälle nicht zu einer bestimmten Berufsgruppe zugeordnet werden konnten. Die Verteilung der unterschiedlichen Berufe nach Gruppen stammt aus dem bulgarischen Statistischen Landesamt und aus dem deutschen Statistischen Bundesamt.

Es wurden nur Daten zu dem am längsten ausgeübten Beruf ausgewertet. Dadurch untersuchen wir nur diejenigen Risiken, an denen man am längsten exponiert war und die am längsten ihre Auswirkung gezeigt haben. Bei der Auswertung wurden Hausfrauen nicht berücksichtigt. Die Berufe, bei denen keine Fälle mit malignem Melanom gefunden wurden, und Rentner wurden aus unserer Untersuchung auch ausgeschlossen.

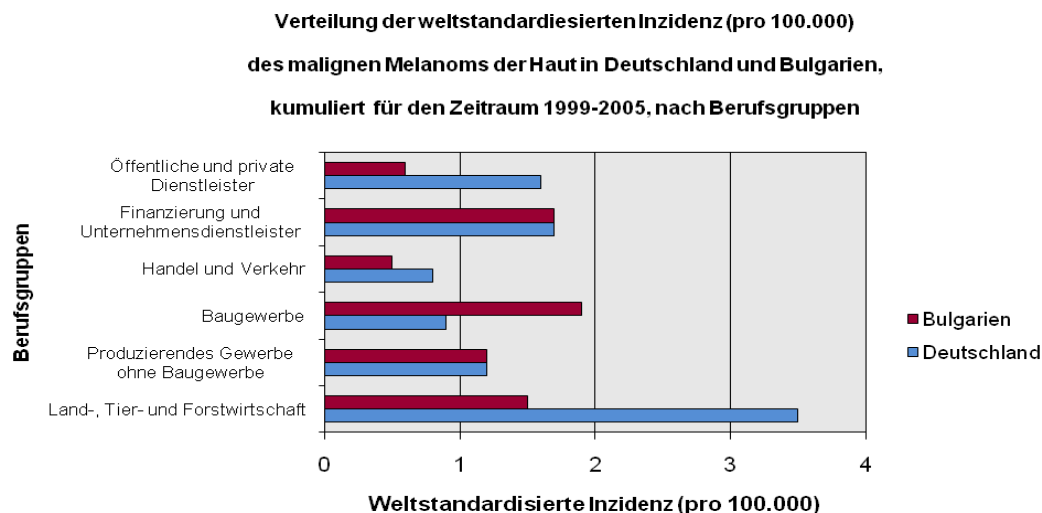


Abbildung 13. Verteilung der weltstandardisierten Inzidenz (pro 100.000) des malignen Melanoms der Haut in Deutschland und Bulgarien, kumuliert für den Zeitraum 1999-2005, nach Berufsgruppen

Abbildung 13. zeigt, dass die deutschen Patienten am häufigsten aus den Bereichen Land-, Tier- und Forstwirtschaft stammen. Die andere große Gruppe deutscher Patienten stellen die Beschäftigten im öffentlichen und privaten Dienst dar, wobei zu berücksichtigen ist, dass es unterschiedliche Berufe gibt, die sowohl im Freien, als auch in geschlossenen Räumen ausgeübt werden.

In Bulgarien wurden die meisten Melanomfälle bei Personen im Baugewerbe registriert. In beiden Ländern sind die kumulativen Inzidenzraten des malignen Melanoms bei Personen im produzierenden Gewerbe nahezu gleich.

3.5 Stadieneinteilung der Melanomerkrankung

Aus den Tumorstadien, die nach Tumorausbreitung, Lymphknotenbefall und Fernmetastasen beurteilt werden, werden Untergruppen gebildet, die nach der AJCC-Klassifikation 2002 mit Stadien I bis IV bezeichnet werden. Die untersuchten Daten werden in den vier Stadiengruppen stratifiziert und nach Ländern ausgewertet, um einen besseren Vergleich zu erreichen.

Von den 2259 registrierten Melanomfällen in Bulgarien, wurden die meisten (52,2%) im Stadium II diagnostiziert, wobei in diesem Stadium der Anteil der Männer (32%) etwas höher als der Frauen (28,9%) ist.

Um zu prüfen, ob sich die Stadienverteilung mit dem Alter ändert, wurden die Daten nach dem Alter (< / >50 Jahre) stratifiziert. In beiden Ländern fällt der größere Anteil der Patienten in die Gruppe über 50 Jahre. Mehr als die Hälfte der Fälle aus Deutschland sind im Stadium I und die aus Bulgarien im Stadium II. Bei den jüngeren Menschen sind die Tumore im Anfangsstadium häufig : hier beobachtet man wieder ein großer Teil deutscher Patienten im Stadium I und bulgarischer im Stadium II.

Tabelle 3. Stadienverteilung nach Klassifikation vom American Joint Committee on Cancer 2002 der Neuerkrankungen mit malignem Melanom, registriert in dem Zeitraum 1999-2005 in Deutschland und in Bulgarien, nach Altersgruppen (bis 50 Jahre und über 50 Jahren)

Stadium Alter	I	II	III	IV
Bis 50 Jahre				
Deutschland 2645 (100%)	1892(71,5%)	504 (19,1%)	145 (5,5%)	104 (3,9%)
Bulgarien 569 (100%)	160 (28,2%)	246 (43,2%)	125 (21,9%)	38 (6,7%)
Über 50 Jahren				
Deutschland 6436 (100%)	3767(58,5%)	1926 (29,9%)	405 (6,3%)	338 (5,3%)
Bulgarien 1690 (100%)	358 (21,2%)	928 (54,9%)	338 (20,0%)	66 (3,9%)

Für 4396 (32,5%) Melanompatienten des GKR, Deutschland waren keine vollständigen Informationen zur TNM-Klassifikation vorhanden, so dass nur die restlichen 9081 (67,5%) Fälle nach Stadium verteilt worden sind. In der Abbildung 14. ist die Verteilung nach Stadien für beide Länder dargestellt.

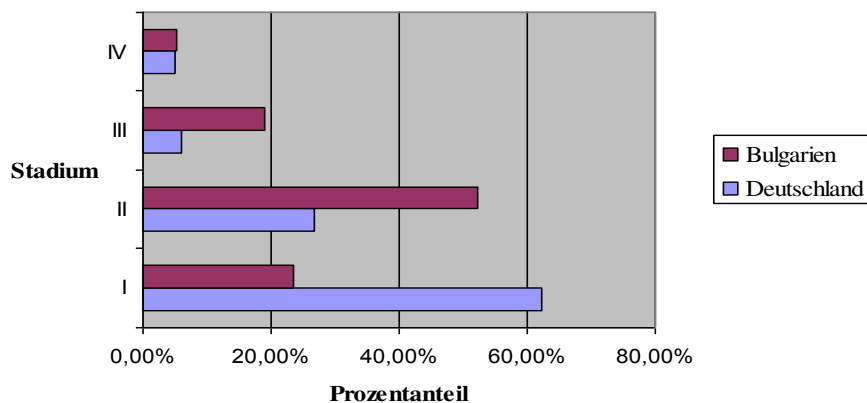


Abbildung 14. Stadienverteilung nach Klassifikation vom American Joint Committee on Cancer 2002 der Anzahl Neuerkrankungen mit malignem Melanom, registriert im Zeitraum 1999-2005 in Deutschland und in Bulgarien, insgesamt für beide Geschlechter

Beim Betrachten der Ergebnisse aus beiden Ländern fällt auf, dass die meisten neuregistrierten Melanomfälle im Gebiet des GKR in einem früheren Stadium als diejenigen in Bulgarien sind. Vergleichbare Verteilungen in beiden Ländern finden sich für das Geschlecht. Um einen genaueren Vergleich zwischen Deutschland und Bulgarien durchführen zu können, haben wir die Fälle in jeder Gruppe als Prozentualanteil von allen in den vier Stadien registrierten Patienten dargestellt. Die folgenden Abbildungen 15. und 16. zeigen zuerst die Stadienverteilung unter den Männern, gefolgt von dieser unter den Frauen.

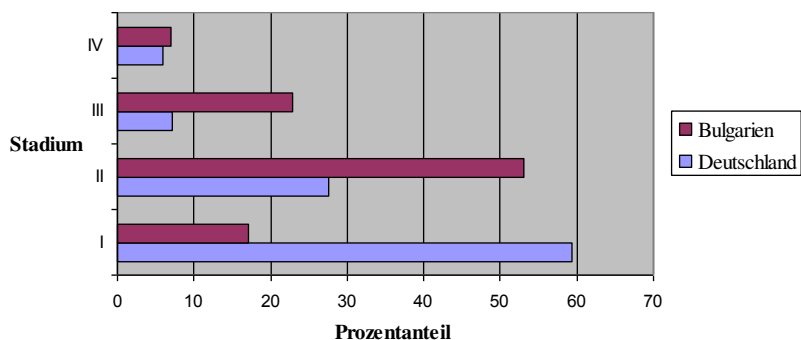


Abbildung 15. Stadienverteilung nach Klassifikation vom American Joint Committee on Cancer 2002 der Anzahl Neuerkrankungen mit malignem Melanom, registriert im Zeitraum 1999-2005 in Deutschland und in Bulgarien, dargestellt in Prozent von allen nach Stadium verteilten Patienten, Männer

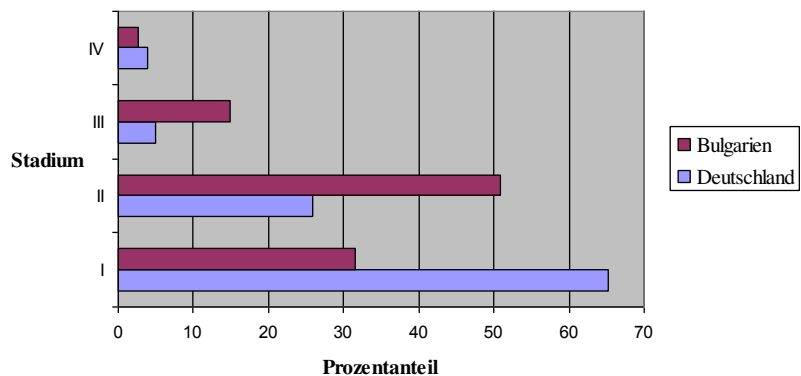


Abbildung 16. Stadienverteilung nach Klassifikation vom American Joint Committee on Cancer 2002 der Anzahl Neuerkrankungen mit malignem Melanom, registriert im Zeitraum 1999-2005 in Deutschland und in Bulgarien, dargestellt in Prozent von allen nach Stadium verteilten Patienten, Frauen

Man sieht eine klare Diskrepanz der Stadien zwischen beiden beobachteten Regionen. Für beide Geschlechter aus dem GKR hat Stadium I den größten prozentualen Anteil, wobei sich bei Frauen eine Zunahme der Fälle in diesem Stadium im Vergleich zu den Männern zeigt. Anschließend folgt Stadium II, wo der männliche Anteil überwiegt. Bei den Fällen in Bulgarien sind die meisten Patienten im Stadium II und wie in Deutschland dominiert der Anteil der Männer.

3.6 Histologische Klassen je Geschlecht

Von insgesamt 13 477 Fällen, die in dem untersuchten Zeitraum 1999-2005 im GKR, Deutschland registriert sind, wurden 12 718 (94,4%) histologisch gesichert und nur 759 (5,6%) haben keine histologische Diagnosesicherung. In unserer Untersuchung sind von allen 2259 Neuerkrankungen mit malignem Melanom in Bulgarien (1176 Männer und 1083 Frauen) 1830 Fälle (81,1%) histologisch gesichert. 429 Fälle (18,9%) hatten keine vollständige histologische Diagnosesicherung und deswegen mussten sie von der Untersuchung ausgeschlossen werden. Alle Patienten mit Melanoma in situ wurden für die Berechnung der Inzidenzraten beider Länder ausgeschlossen.

Die neuregistrierte Fälle mit malignem Melanom, klassifiziert nach histologischen Subtypen, sind in der Tabelle 4. dargestellt.

Tabelle 4. Neuregistrierte Fälle mit malignem Melanom im Zeitraum 1999-2005 in Deutschland und Bulgarien, klassifiziert nach histologischen Subtypen

Land	Bulgarien	Deutschland
Histologische Subtypen	N (%)	N (%)
Alle klassifizierten Fälle	1830 (100)	12 718 (100)
Noduläres Malignes Melanom	1043 (56,9)	3837 (30,2)
Superfiziell spreitendes Melanom	403 (22,0)	2165 (17,1)
Lentigo-maligna Melanom	54 (3,0)	4988 (39,2)
Akro-lentiginöses Melanom	63 (3,4)	1097 (8,6)
Malignes Melanom auf pigmentiertem Naevus *	13 (0,7)	256 (1,2)
Malignes Melanom in situ	16 (0,9)	144 (1,1)
Andere Maligne Melanome **	64 (3,5)	231 (1,8)
Ohne Daten für den prim.Tumor	174 (9,5)	759 (5,9)

*Bösartiges Melanom im junktionalen Naevus; bösartiges Melanom im pigmentierten Riesenzellnaevus; blauer Naevus, bösartig

**Gemischtes Epitheloid- und Spindelzellmelanom; Spindelzellmelanom, o.n.A.; Epitheloidzellmelanom; amelanotisches Melanom

Den größten Anteil an den diagnostizierten histologischen Klassen hat aus Bulgarien das Noduläre Melanom (56,9%) und aus Deutschland (GKR) das Lentigo - maligna Melanom (39,2%). In beiden Ländern wurde das akrolentiginöse Melanom nur selten beobachtet.

3.7 Topographie des malignen Melanoms

Die diagnostizierte Lokalisation des malignen Melanoms ist im Beobachtungszeitraum bei Männern und Frauen in beiden Beobachtungsregionen unterschiedlich. Die Abbildung 17 zeigt die Verteilung der Lokalisation des primären malignen Melanoms unter den Patienten aus Bulgarien und Deutschland für beide Geschlechter. Nicht alle 13 477 Fälle aus dem deutschen Gebiet konnten topographisch identifiziert werden, weil bei 31 Patienten die Informationen über die Topographie nicht vollständig waren. Die restlichen 13 446 Patienten sind nach Lokalisation prozentual verteilt und in der Abbildung neben den bulgarischen dargestellt.

Sowohl in Deutschland, als auch in Bulgarien dominiert bei den männlichen Patienten die Lokalisation am Stamm (42,1% der Fälle aus Deutschland und 48,9% der Fälle aus Bulgarien). Dann folgt die obere Extremität (bei 19,4% der deutschen Patienten und bei 7,7% der bulgarischen).

Am häufigsten betroffen ist bei Frauen die Region des Unterschenkels (34,9% der deutschen und 42,1% der bulgarischen Frauen). Die zweithäufigste Lokalisation ist der Thorax (bei 21,9% der deutschen Patienten und bei 21,1% der bulgarischen), gefolgt von Oberarm und Gesicht.

Im Vergleich beider Geschlechter, ist bei Frauen die Verteilung der malignen Melanome auf unterschiedliche Körperregionen stärker ausgeprägt als bei Männern. Allein die Rumpfregeion macht bei Männern mehr als die Hälfte der Lokalisation aus. Dagegen sind die Beine bei Frauen stark betroffen.

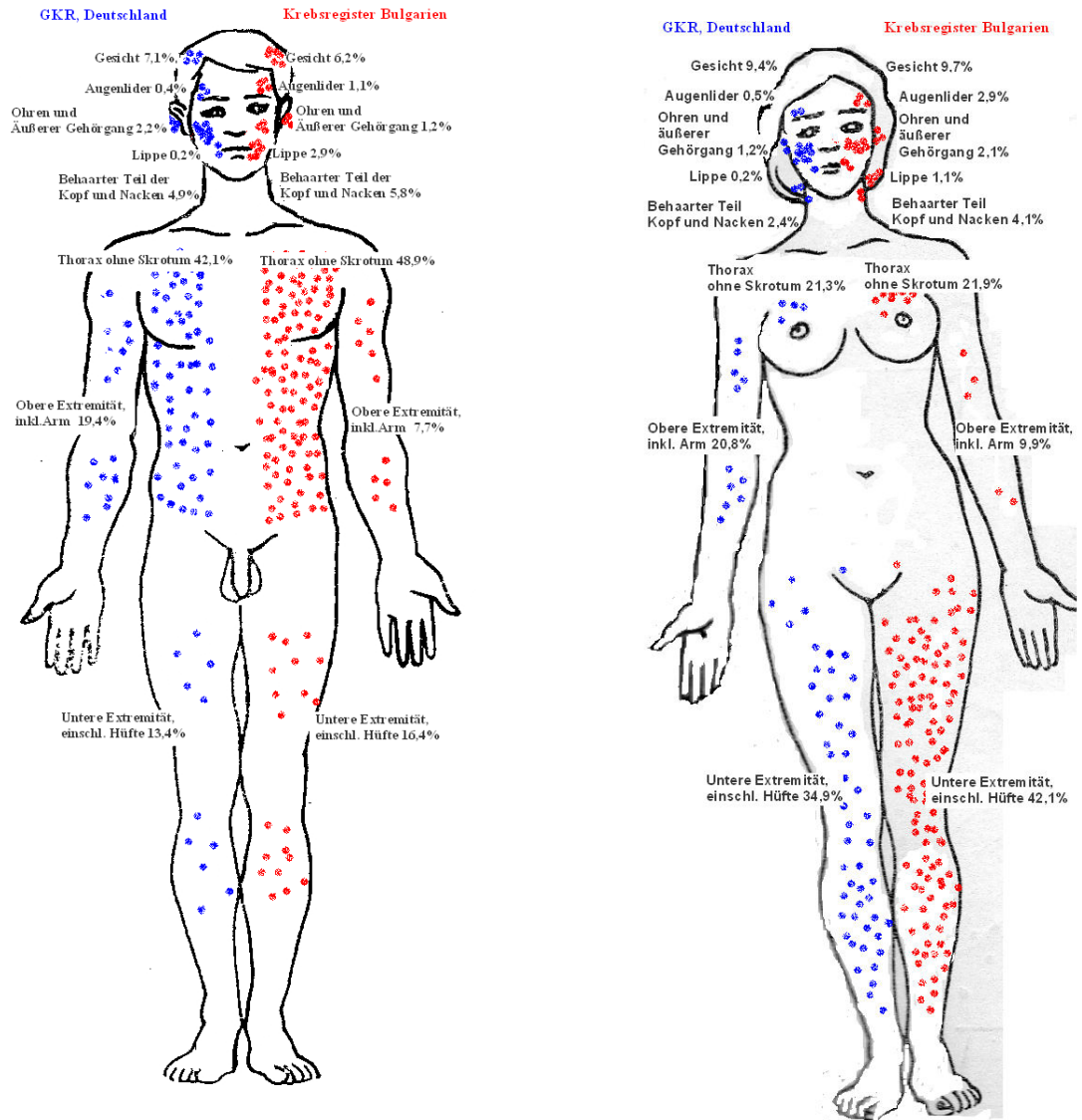


Abbildung 17. Verteilung der neuregistrierten Fälle in Deutschland und in Bulgarien für den Zeitraum 1999-2005 nach Lokalisation des Primärtumors und nach Geschlecht

3.8 Mortalität des malignen Melanoms

Die Bestimmung der Zahl der Sterbefälle in einer definierten Population über einen definierten Zeitraum ist relevant in der Demografie, weil durch die heutzutage beobachtete Schrumpfung der Bevölkerung allgemein die Sterberate die Geburtenrate überwiegt, und diese Bestimmung ist auch gesundheitspolitisch wichtig, weil hohe regionale Mortalitätsraten besondere lokale Gesundheitsrisiken anzeigen können (15).

Mangels Daten aus dem Gebiet des GKR, haben wir zum Vergleich die Daten aus dem Krebsregister in Saarland in Betracht gezogen (183) und neben den Mortalitätsdaten aus Bulgarien in den folgenden Abbildungen 18 und 19 dargestellt.

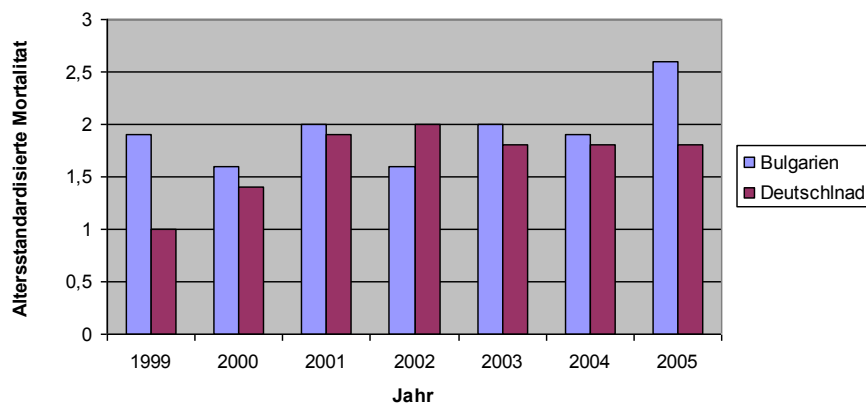


Abbildung 18. Altersstandardisierte Melanomsterblichkeit (Weltstandardpopulation) pro 100.000 in Deutschland (Saarland) und Bulgarien, über den Zeitraum 1999-2005, Männer

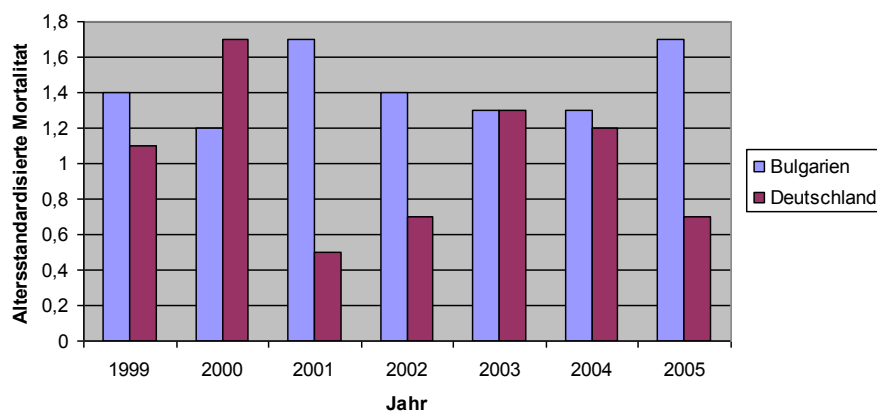


Abbildung 19. Altersstandardisierte Melanomsterblichkeit (Weltstandardpopulation) pro 100.000 in Deutschland (Saarland) und Bulgarien, über den Zeitraum 1999-2005, Frauen

Im Beobachtungszeitraum beträgt die mediane altersstandardisierte Melanomsterblichkeit bei den Männern in Deutschland (Krebsregister Saarland) 1,64 (95% Konfidenzintervall 1,32 – 1,96) pro 100.000 und bei den Männern in Bulgarien 1,94 (95% Konfidenzintervall 1,63 – 2,25) pro 100.000. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$). Die mediane altersstandardisierte Melanomsterblichkeit im Untersuchungszeitraum liegt unter den Frauen in Deutschland (Krebsregister Saarland) bei 1,03 (95% Konfidenzintervall 0,64 – 1,42) pro 100.000 und unter den Frauen in Bulgarien – bei 1,43 (95% Konfidenzintervall 1,25 – 1,61) pro 100.000. Es sind damit keine berichtenswerten signifikanten Unterschiede gefunden ($p > 0,05$).

Die Abbildungen 20., 21., 22. und 23. zeigen die Trends für die altersstandardisierte Mortalität (pro 100.000) für beide Geschlechter in Deutschland (Krebsregister Saarland) und in Bulgarien als lineare Regression.

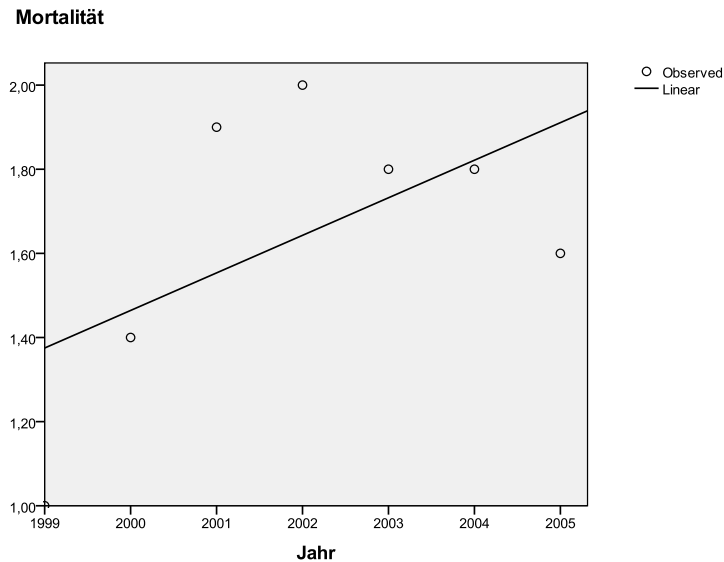


Abbildung 20. Altersstandardisierte Mortalität (Weltstandardpopulation) pro 100.000 bei Männern in Deutschland (Saarland) für die Jahre von 1999 bis 2005 als lineare Regression

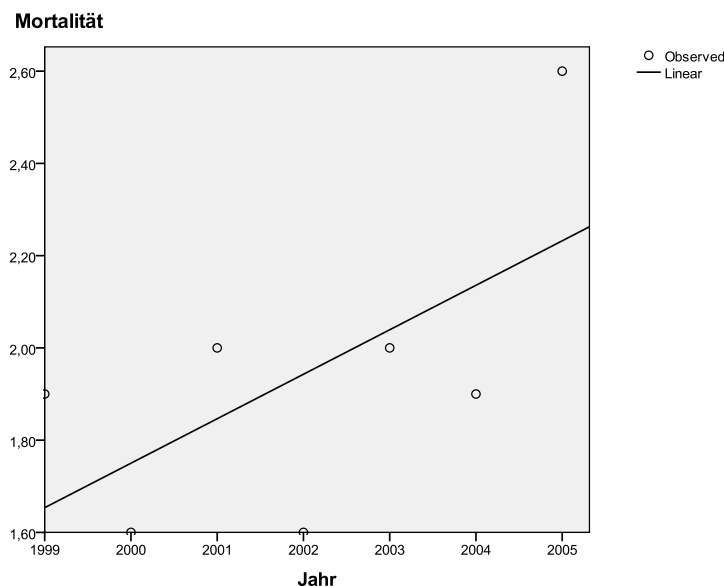


Abbildung 21. Altersstandardisierte Mortalität (Weltstandardpopulation) pro 100.000 bei Männern in Bulgarien für die Jahre von 1999 bis 2005 als lineare Regression

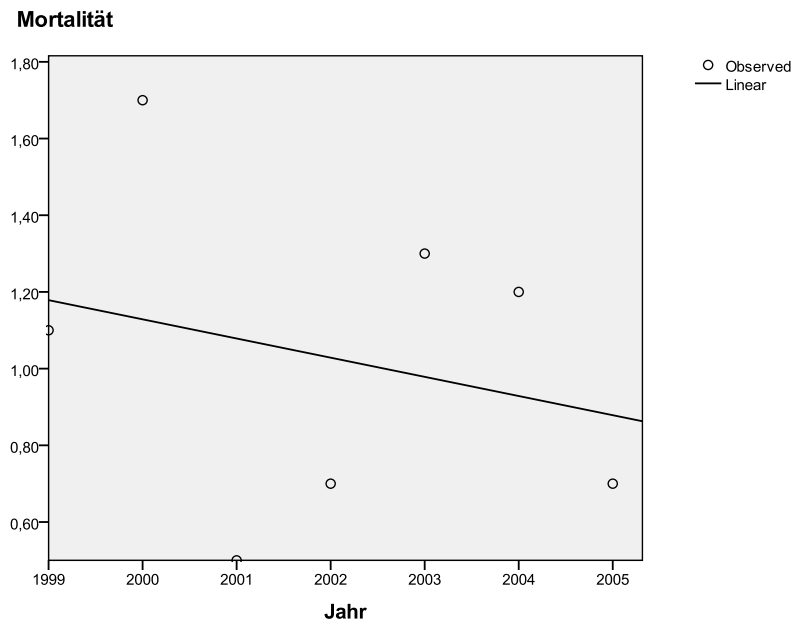


Abbildung 22. Altersstandardisierte Mortalität (Weltstandardpopulation) pro 100.000 bei Frauen in Deutschland (Saarland) für die Jahre von 1999 bis 2005 als lineare Regression

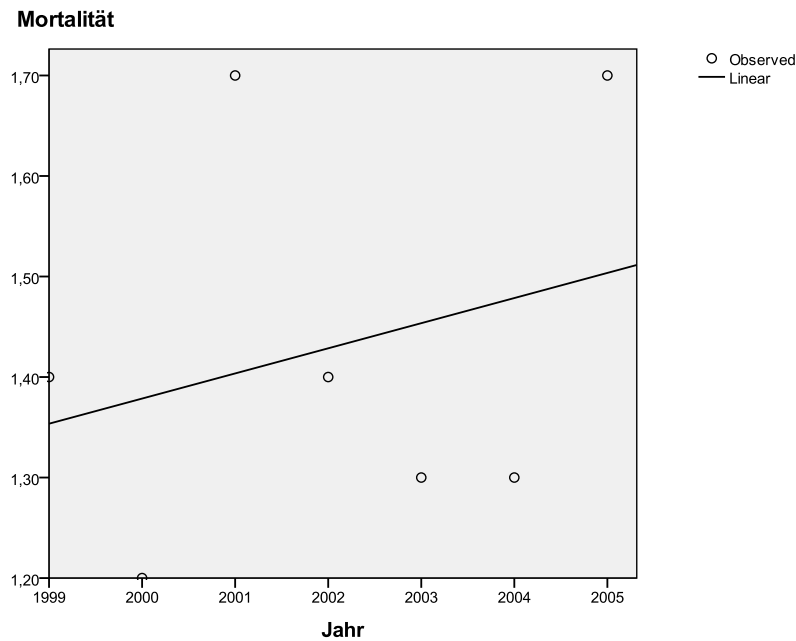


Abbildung 23. Altersstandardisierte Mortalität (Weltstandardpopulation) pro 100.000 bei Frauen in Bulgarien für die Jahre von 1999 bis 2005 als lineare Regression

Die altersstandardisierte Mortalitätsraten zeigen eine steigende Tendenz über den gesamten Beobachtungszeitraum sowohl in Deutschland (Krebsregister Saarland), als auch in Bulgarien, wobei die Rate der Männer immer deutlicher über diejenigen der Frauen liegt. Die Sterberaten bei den Männern in Deutschland (Krebsregister Saarland) steigen jährlich um 0,089 und bei den Männern in Bulgarien um 0,096. Beide Veränderungen sind nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$). Bei den Frauen in Deutschland (Krebsregister Saarland) ist ein Abfall in den Mortalitätsraten jährlich um 0,05 zu erkennen, und bei den Frauen in Bulgarien steigen die Raten langsam jährlich um 0,025. Beide Veränderungen sind nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$).

4. Diskussion

4.1 Einleitung

Die heutige Bedeutung des malignen Melanoms wird durch seine schnell steigende Inzidenz in den letzten Jahren und seinen aggressiven Verlauf bestimmt. Es besteht eine frühe Tendenz zur Metastasierung und damit eine ungünstige Prognose. Trotz den erreichten Erfolgen sind die Therapieergebnisse immer noch nicht ausreichend. Im Bezug auf die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse spielen die Prophylaxe und die Früherkennung eine führende Rolle in der Bekämpfung dieser Erkrankung.

Primäres Ziel dieser retrospektiven Studie ist die Analyse der Inzidenz des malignen Melanoms der Region des Gemeinsamen Krebsregisters in Berlin, Deutschland sowie der Region des Nationalen Krebsregisters Bulgariens in den Jahren 1999 bis 2005. Bewertet wird auch die Zuverlässigkeit und Vollständigkeit der erhobenen Daten. 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 getroffen werden. Durch einen Vergleich der epidemiologischen Daten und der Tumorparameter dieser Patienten mit Ergebnissen der aktuellen Fachliteratur sollen Unterschiede oder Übereinstimmungen in den Resultaten aus beiden Regionen herausgearbeitet werden.

4.2 Vollständigkeit der Melanomdaten und Qualitätskriterien der Krebsregistrierung

Die Kenngrößen, die die Güte der Auswertungen eines Krebsregisters bestimmen, sind die Flächendeckung, die Vollzähligkeit und die Datenqualität (2). Die Vollzähligkeit ist der Gradmesser dafür, wie viele von den tatsächlich diagnostizierten Krebserkrankungen erfasst sind. Natürlich wäre eine vollständige Erfassung (100%) wünschenswert, sie lässt sich aber in keinem Register erreichen. International wird deswegen eine Rate von mindestens 90% gefordert, um wissenschaftlich fundierte Aussagen zu treffen (3).

Auch die Qualität der Daten spielt eine wichtige Rolle. Berechnet werden Indikatoren wie "Anteil der histologischen Diagnosesicherung" (Soll: größer 90 %), "Anteil der unbekanntem Primärtumoren" (Soll: kleiner 5 %) oder "Anteil von Tumorerkrankungen, nur aufgrund eines Leichenschauheines". Dabei sollte der Prozentsatz der Personen, von denen nur eine Angabe auf dem Totenschein zur Erkrankung und keine weiteren Krankheitsunterlagen (DCO= death certificate only) vorliegen möglichst gering sein und 10% nicht überschreiten. Problematisch ist an diesen Fällen, dass die Qualität der Informationen in der Regel mangelhaft ist, und das Jahr des Auftretens der Erkrankung nicht bestimmt werden kann, was die Zahlen über Erkrankungsrate unzuverlässiger macht (24). Qualitätsfaktor eines Krebsregisters ist auch die Mehrfachmelderate. Sie gibt an wieviele Meldungen durchschnittlich pro gemeldeten Tumorfall vorliegen. Erwartet wird eine Quote von mindestens drei Meldungen pro Tumorfall (Niedergelassene, Pathologie, Krankenhaus) (31).

Im GKR, Deutschland lag für das maligne Melanom im Jahr 2004 der DCO-Anteil bei 17% und die Vollständigkeit der Erfassung - bei 82% (188). Im Vergleich dazu besitzt das Nationale Krebsregister in Bulgarien eine bessere Erfassungsrate, der DCO-Anteil betrug im Jahr 2004 3,14% und die Vollständigkeit der Registrierung - 81,8% (50). Jedoch sind alle erhobenen Daten aus dem GKR, Deutschland als verlässlich zu erachten. Das Register führt keine populationsbasierte Erfassung der Melanomerkrankungen in den Neuen Bundesländern durch. Es gibt seit dem 01.01.2000 eine Meldepflicht für Ärzte bei neudiagnostizierten Krebserkrankungen im Gegensatz zu Bulgarien, wo es diese immer gab. Auf Landesebene führt das Krebsregister Saarland eine populationsbasierte Registrierung von Krebserkrankungen durch und gilt als sehr zuverlässig und nach WHO als international anerkannte Vergleichspopulation für Deutschland.

4.3 Häufigkeit, Geschlechts- und Altersverteilung

Der international beobachtete Trend einer stetigen Zunahme an Melanomerkrankungen (44,54,80,120,126,132,161,162,182) konnte im Zeitraum 1999-2005, trotz Schwankungen innerhalb einzelner Jahre, sowohl in Bulgarien, als auch in der Region des GKR, Deutschland beobachtet werden. Im Beobachtungszeitraum ist die Melanominzidenz in Deutschland (GKR) höher als in Bulgarien. Nach epidemiologischen Daten aus der Fachliteratur werden die höchsten Inzidenzraten in Australien beobachtet. In Europa findet man demnach die meisten Melanomfälle in Skandinavien und die wenigsten in den Mittelmeerländern (73). Die Angaben aus der Fachliteratur geben als Grund für diese Differenz unterschiedliche Faktoren an (37,129,144). Eine sehr wichtige Rolle beim Entstehen dieser Inzidenzunterschiede kann an den unterschiedlichen Hauttypen in beiden untersuchten Ländern liegen (11). Unter der deutschen Bevölkerung überwiegen die Menschen mit Hauttyp I und II, welche sich durch helle Haut und helle Augen auszeichnen und eine höhere Empfindlichkeit gegenüber UV-Strahlen haben (75). In Bulgarien findet man überwiegend Hauttyp III, gefolgt von Hauttyp IV (82). Das sind Individuen, die braun werden können, seltener Sonnenbrand bekommen und dadurch ein geringeres Risiko haben, ein malignes Melanom zu entwickeln (82). Die Fähigkeit zu bräunen erscheint ein protektiver Faktor zu sein, der das Erkrankungsrisiko vermindern kann, vor allem bei Menschen, die chronisch den Sonnenstrahlen ausgesetzt sind (17,144).

Die unterschiedliche Anzahl der Sonnenstunden in Deutschland und Bulgarien kann ein anderer Faktor sein, der zu den unterschiedlichen Inzidenzzahlen in beiden Ländern führt. Deutschland liegt nördlicher als Bulgarien und hat durchschnittlich mit 1300-1800 deutlich weniger Sonnenstunden pro Jahr (111) als Bulgarien mit 2200 bis 2900 Sonnenstunden pro Jahr (31). Durch die längere Sonnenstrahlenexposition in Bulgarien vom Anfang März bis etwa November, würden die Menschen vorgebräunt und diese chronische UV-Exposition kann einen protektiven Effekt bezüglich der Entwicklung eines malignen Melanoms haben (135). Die weniger Sonnenstunden in Deutschland können eine Motivation für die Bevölkerung sein, die seltenen sonnigen Tagen maximal auszunutzen, was eine intermittierende Exposition mit sehr starker Strahleneinwirkung zur Folge hat, was wiederum mit einem erhöhten Melanomrisiko verbunden ist (135).

Aber nur durch die Wirkung der Sonnenstrahlen auf die Haut lassen sich die Inzidenzunterschiede zwischen beiden Beobachtungsregionen nicht erklären. Das maligne Melanom wird auch als Tumor der höheren sozio-ökonomischen Klassen betrachtet (153).

Man muss berücksichtigen, dass die sozio-ökonomische Situation der deutschen Bevölkerung besser als die der bulgarischen ist (201). Dadurch kann es sich ein großer Teil der Deutschen leisten, öfters den Urlaub im Süden zu verbringen. Für diese Regionen ist starke und intensive Sonnenradiation charakteristisch. Diese intermittierende Wirkung stellt ein Risiko für die hellhäutigen Touristen dar (194). Ab Anfang der 60er Jahre entwickelte sich der moderne Massentourismus in Deutschland mit Sonnenbaden und dem Ideal der gebräunten Haut, das sehr verbreitet erscheint, und es stellt sich eine Tendenz zu vermehrten Sonnenurlaube ein (77). Ein höherer sozio-ökonomischer Status ist auch mit besserer medizinischer Versorgung verbunden (26,102). Der deutliche Anstieg der Erkrankungsrate in Deutschland kann hier auch als Anzeichen einer frühzeitigeren Diagnose immer dünnerer und daher besser zu behandelnder maligne Melanome gesehen werden (102,106).

Neuere Studien zeigen noch eine protektive Wirkung unterschiedlicher Antioxidanten wie Vitamine, Mineralien und bestimmte ungesättigte Fettsäuren auf die Haut (5,192). Diese Elemente sind viel häufiger Bestandteil der traditionellen bulgarischen Küche als der deutschen, und das kann auch eine Auswirkung darauf haben, im Vergleich niedrigere Inzidenzzahlen des Melanoms in Bulgarien zu betrachten (177).

Das Geschlechterverhältnis an Neuerkrankungen zeigt sich unterschiedlich für beide Länder, wobei es keine wesentlichen Differenzen in der Verteilung gab. Für den Beobachtungszeitraum ist der Anteil erkrankter weiblicher Patienten im GKR, Deutschland höherer (6807 Fälle, sprich 50,7%) als der Anteil männlicher Patienten (6640, sprich 49,3%), währenddessen in Bulgarien die Zahl der Männer (1176 Fälle, 52,05%) leicht überwiegt. Eine steigende Tendenz für die Inzidenz des malignen Melanoms der männlichen Patienten wurde auch in anderen Studien, auch aus anderen Bundesländern Deutschlands beobachtet (128, 88, 182, 67, 106, 183). In der Fachliteratur haben Männer ein etwa 1,5-fach höheres Risiko, ein Melanom zu entwickeln, als Frauen (162). Eine größere Auswirkung von Präventionskampagnen mit einem stärkeren Bewusstsein für die Notwendigkeit von Sonnenschutz und für die Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen bei den Frauen könnte die unterschiedliche Entwicklung der Inzidenzraten für beide Geschlechter erklären (49, 184).

Die vorliegende Untersuchung bestätigt die höchste Inzidenz maligner Melanome im mittleren bis höheren Lebensalter und die niedrige Anzahl Patienten in der jüngeren Altersgruppe bis 19 Jahre sowohl im GKR, Deutschland, als auch in Bulgarien (131). Zur Auswertung der Inzidenz wurden die Daten in 5-Jahres-Zeiträumen zusammengefasst.

Kürzere Beobachtungszeiträume machen wenig Sinn, da die Anzahl der diagnostizierten Fälle in den Anfangslebensjahren sehr gering ist. Männer im mittleren Lebensalter und älter stellen sich als Hochrisikogruppe in beiden Ländern dar, vermutlich aufgrund geringerer Wahrnehmung von Melanom- Frühzeichen und seltener Selbstuntersuchung der Haut (190).

Mit steigendem Alter steigen auch die Inzidenzzahlen, wobei bei beiden Geschlechtern die höchsten Zahlen für Deutschland in der 6. Lebensdekade beobachtet werden. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch aus einer Untersuchung des Krebsregisters im Saarland (183). Weitere Publikationen deutscher Autoren bestätigen diese Beobachtung (78, 106). Im Vergleich waren in Bulgarien die höchsten Inzidenzzahlen sowohl unter den Männern, als auch unter den Frauen in der 7. Lebensdekade. In früheren Untersuchungen wurden vergleichbare Inzidenzraten gefunden (62, 99).

Der Alterungsprozess kann sich auf die Entstehung maligner Krankheiten auswirken (53,95,127). Vom Lebensalter erschwerte Funktionen der Haut sind vor allem der physikalische und immunologische Schutz und die Ausscheidung von Stoffwechselprodukten (10). Andererseits kumulieren mit dem Alter unterschiedliche exogene und endogene Faktoren, welche für die Kanzerogenese des malignen Melanoms eine Rolle spielen (89,90). Eine Folge der lebenslangen Sonnexposition ist die Lichtalterung, durch die es zu direkten und indirekten DNS-Schäden kommt und die somit zur Beschleunigung der biologischen Alterungsvorgänge führt. Die lokale Immunsuppression der Haut wird durch die ultraviolette Strahlung verstärkt (118).

Zusammenfassend ergibt sich im Alter von 60-69 Jahren in den neuen Bundesländern Deutschlands und im Alter von 70-79 in Bulgarien das größte Risiko für beide Geschlechter, am malignen Melanom zu erkranken.

4.4 Wohnort

Der Einfluss des Wohnortes auf das Auftreten des malignen Melanoms wurde nur für die Patienten aus Bulgarien untersucht, weil für das deutsche Patientenkollektiv diese Informationen fehlten.

Für die untersuchte Zeit beobachtet man mehr Stadtbewohner unter den bulgarischen Patienten und darunter mehr Männer. Währenddessen sind auf dem Land insgesamt weniger Patienten registriert und darunter sind mehr Frauen. Ähnlich sind die Daten aus einer Studie von 1982-1992 in Bulgarien (58). Zur gleichen Zeit in Deutschland waren aber keine Unterschiede zwischen Stadt und Land zu beobachten (73).

Schon seit über zehn Jahren wird die verstärkte Melanominzidenz unter der städtischen Bevölkerung als ‚urbaner Faktor‘ bezeichnet und beruht auf unterschiedlichen Verhaltensgewohnheiten der Stadtbevölkerung wie Sonnenexposition, Tabak- und Alkoholkonsum und Ernährungsgewohnheiten (60). Die Erklärung unserer Ergebnisse kann auch im Lebensstil und in den Traditionen der Bulgaren gesucht werden. Für die Landbevölkerung ist es charakteristisch, dass sie das ganze Jahr über aktiv an der landwirtschaftlichen Arbeit tätig ist. Das bedeutet oft eine chronische Sonnenexposition, und diese führt zu adaptierenden schützenden Hautveränderungen, die sich in Pigmentierung und Verdickung der Haut äußern (130). Währenddessen arbeiten die meisten Stadtbewohner in Büros und geschlossenen Räumlichkeiten, so dass sie nur am Wochenende herausgehen und Zeit im Freien verbringen, was mit einer seltenen, aber starken Sonnenexposition in Verbindung gesetzt werden kann. Eine nicht vorgebräunte Haut neigt auch öfters durch die starke intermittierende Sonnenexposition zu Sonnenbränden, die durch DNS-Schädigung die maligne Transformation der Melanozyten beeinflussen können (202).

4.5 Berufsgruppen

Neben den genetischen Faktoren, spielen auch exogene Einflussgrößen eine zentrale Rolle bei der Entwicklung des Melanoms. Es gibt viele Studien über den Zusammenhang zwischen Berufsgruppen, der Arbeit und der Entstehung des malignen Melanoms (19, 121, 129, 158). Die meisten davon zeigen ein erhöhtes Krankheitsrisiko unter den Personen, die in geschlossenen Räumen arbeiten. Solche epidemiologische Ergebnisse bestätigen die Hypothese über die Bedeutung der intermittierenden Sonnenexposition (79). Auch die Wirkung chemischer Schadstoffe am Arbeitsplatz, wie Insektizide, Polychlorbiphenyle oder polyzyklische Hydrokarbone muss berücksichtigt werden (79), wobei am meisten über die Rolle der Arsenexposition bei der Entstehung des Melanoms diskutiert wird (108, 129, 195). Seit 1997 ist Hautkrebs bei beruflicher Exposition gegenüber Ruß, Rohparaffin, Teer, Anthrazan, Pech und ähnlichen Stoffen als Berufskrankheit anerkannt (20).

Unsere Daten zeigen, dass im GKR, Deutschland, die meisten Melanompatienten aus dem Bereich der Fertigung und den Dienstleistungsberufen kommen. Dadurch, dass diese Berufe normalerweise nie draußen ausgeübt werden, und so diese Arbeiter nur ihre Freizeit in der Sonne verbringen, unterstützen unsere Ergebnisse die Theorie, dass eine akute hohe Sonnenexposition eine wichtige Rolle bei dem Tumorgeschehen spielt (119, 165).

In Bulgarien waren die meisten Patienten in der Industrie und in der Landwirtschaft tätig. Die Erklärung der höheren Zahl an Beschäftigten mit Melanom in der Industrie ist wieder mit der intermittierenden Sonnenexposition verbunden und eventuell auch mit der Wirkung bestimmter Schadstoffe, die wir aber in unserer Untersuchung nicht kennen. Die vielen Melanompatienten in der Landwirtschaft können durch die normalerweise hohe Anzahl von Beschäftigten in diesem Bereich erklärt werden.

Man muss in Betracht ziehen, dass epidemiologische Studien über die Rolle des Berufs für das maligne Melanom und die Schädigung der Haut oft durch andere Einflüsse erschwert sind, wie nicht genügende Informationen über den Berufszweig, Ausbildungs- und Berufswechsel, das Nichteinbeziehen der komplexen Wirkung der Umgebung mit anderen Faktoren (100).

4.6 Stadieneinteilung der Melanomerkrankungen

Zur Prognoseeinschätzung und zur Durchführung einer stadiengerechten Therapie ist bei jedem Patienten eine Abschätzung der Tumorausbreitung und eine Einordnung entsprechend einer Tumorklassifikation erforderlich (143).

Die meisten Patienten aus Bulgarien sind im Stadium II zu finden. Auffällig ist die geringere Anzahl von Tumoren im Stadium I, was bedeuten könnte, dass die Tumore spät diagnostiziert wurden, oder die Personen zu wenig über die Erkrankung informiert waren und dadurch zu spät einen Arzt aufgesucht haben (143). Hoch ist auch der Anteil der Melanomfälle, die erst im Stadium III diagnostiziert wurden. Eine Verzögerung der Diagnose, das niedrigere Bildungsniveau und die schwache Teilnahme an Screening-Programmen können mit einer größeren Tumordicke verbunden sein (46, 170).

In Deutschland ist ein Rückgang fortgeschrittener Tumoren neben entsprechender Zunahme dünner, prognostisch günstiger Tumoren zu beobachten. Die Daten zeigen, dass die Mehrzahl der Fälle im Stadium I registriert wurde, wobei die Frauen überwiegen. Die Erklärung dafür kann vielfältig sein. Sie kann mit einem höheren Gesundheitsbewusstsein der Deutschen in Zusammenhang gebracht werden, oder mit häufigeren und besser organisierten Aufklärungskampagnen und Screening-Programmen. Bedeutender Fortschritt im Kampf gegen das Melanom ist das seit Juli 2008 in Deutschland eingeführte Hautkrebs-Screening im Rahmen der Krebsvorsorgeuntersuchungen mit Übernahme der Kosten durch die Krankenkassen (77). Ein Programm zur sekundären Prävention des malignen Melanoms existiert zurzeit in Bulgarien nicht, was die Diagnose von Tumoren in deren Frühphase weiter erschwert.

Die unterschiedlichen Zahlen in beiden Ländern könnten auch durch die Anwendung der Dermatoskopie erklärt werden (110). Die Anwendung dieser nicht invasiven Untersuchungsmethode hat eine Tradition in Deutschland und ist jedoch relativ neu für die bulgarischen Ärzte, außerdem erhöht diese Technik deutlich die Rate der Melanomfälle bei der Früherkennung (174).

Sowohl in Bulgarien, als auch im GKR, Deutschland, sind die jüngeren Patienten (unter 50 Jahren) unter den Anfangsstadien der Erkrankung häufiger zu finden. Das kann bedeuten, dass die Jüngeren bessere Kenntnisse über Hautkrebs haben, deutlich gesundheitsbewusster sind oder bei Unkenntnis der potentiellen Gefährlichkeit der Hautveränderung zumindest größeres kosmetisches Interesse haben und deswegen auch öfters einen Arzt aufsuchen.

Weitere Bemühungen sind notwendig, um die medizinische Bildung in der Bevölkerung durch gezielte Public Health Maßnahmen zu verbessern und die frühe Diagnose und prompte Therapie des Melanoms zu erreichen. Dadurch könnte das Vorkommen der fortgeschrittenen Tumore ebenso wie die Mortalität reduziert werden.

4.7 Histologische Klassen

Mit 56% bei den bulgarischen Patienten hat das noduläre Melanom und mit 40% bei den Patienten aus dem GKR, Deutschland, das lentigo-maligna Melanom den größten Anteil unter den diagnostizierten histologischen Klassen. Entsprechendes wurde schon in beiden Ländern auch früher beobachtet (148, 197).

Das noduläre Melanom ist die Form eines rasch wachsenden Tumors mit vertikaler Wachstumsphase und hohem Metastasierungspotential. Das superfiziell spreitende, das akro-lentiginöse und das lentigo-maligna Melanom sind mit horizontalem Wachstum und mit weniger Aggressivität charakterisiert (38). In Bulgarien beobachtete man einen relativ kleinen Anteil der Melanome mit horizontalem Wachstum (22% von allen bulgarischen Patienten hatten ein superfiziell spreitendes Melanom und nur 3% ein lentigo-maligna Melanom). Das sind histologische Subtypen mit langsamer Entwicklung und visuell unauffälligen Formen.

Im GKR, Deutschland, zeigt sich eine Verschiebung der prozentualen Verhältnisse der histologischen Subtypen in Richtung horizontal wachsender Formen des malignen Melanoms (40% von allen deutschen Patienten waren mit lentigo-maligna Melanom und 17% mit superfiziell spreitendes Melanom). Dies kann als erhöhte Aufmerksamkeit der Bevölkerung gegenüber dem malignen Melanom und gegenüber sichtbaren Hautveränderungen und als Erfolg der vielen Aufklärungskampagnen und Routine in der Anwendung moderner Diagnosemethoden gedeutet werden (207).

Mit 30% bei den deutschen Patienten hat das noduläre Melanom aber auch einen nicht kleinen Anteil unter den diagnostizierten Fälle. Seine Häufigkeit liegt aber weit unter der von Bulgarien. Ähnliche Ergebnisse liefern auch andere Studien (12, 35, 55).

Beim akrolentiginösen Melanom und bei sonstigen Melanomen sind im Vergleich der beiden Regionen keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Diese Formen waren seltener als die obengenannten histologischen Subtypen und dadurch auch weniger statistisch aussagekräftig.

4.8 Lokalisation des Primärtumors

Nur wenige Unterschiede zeigten sich in der Lokalisation der Primärtumoren in beiden Ländern. Geschlechtsspezifisch wurde die Mehrzahl der Melanome bei Männern am Stamm und bei Frauen an den unteren Extremitäten diagnostiziert, sowohl im GKR, Deutschland, als auch in Bulgarien. Dieser klassische Unterschied in den Lokalisationen wurde bereits vor 30 Jahren beobachtet (66, 97). Er wurde im Allgemeinen Änderungen im Verhalten zwischen den Geschlechtern in Bezug auf die Bekleidung und die Sonnenexposition zugeschrieben (66). Allerdings deuten die neuesten Daten an, dass diese Unterschiede nach und nach verschwinden können (42).

Es ist immer noch keine eindeutige Erklärung der Gründe für die unterschiedliche Lokalisation des malignen Melanoms auf dem Körper gefunden. Über „den kleinen schwarzen Krebs“ überwiegt die Meinung, dass er an Körperstellen vorkommt, die von der Sonne nur intermittierend bestrahlt sind – der Thorax bei Männern und die unteren Extremitäten bei Frauen (45, 116). Gründe für diese geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Lokalisation sind immer noch nicht geklärt (76). In zahlreichen Studien wurden Änderungen im Lebensstil und in den Bekleidungsgehnheiten, dem Verbringen der Freizeit im Freien und den damit verbundenen Aktivitäten als mögliche Einflussgrößen auf die Lokalisation des malignen Melanoms untersucht, aber ohne eindeutiges Ergebnis bisher (59, 97).

4.9 Mortalität

Daten über die Mortalität aus dem Gebiet des GKR, Deutschland, konnten mangels Informationen nicht ausgewertet werden. Deswegen wurden vergleichshalber Mortalitätszahlen aus dem Krebsregister des Saarlands benutzt, die eine Zunahme der Sterberaten unter den Männern und eine eher sinkende Tendenz unter den Frauen zeigen. Die altersstandardisierte Mortalitätsraten in Deutschland steigen geringfügiger als die Erkrankungsraten an. Angesichts der steigenden Inzidenzraten kann man vermuten, dass eine frühere Diagnose des malignen Melanoms, die Entdeckung vieler Tumore in den früheren Stadien und die dazu folgende adäquate Therapie zu deren Heilung geführt hat (112). In einer nicht zu bestimmenden Anzahl von Fällen kann auch die Überdiagnostik zum Anstieg der Inzidenz beigetragen haben (54).

Die Sterberaten in Bulgarien steigen während des Beobachtungszeitraums, obwohl relativ niedrige Erkrankungsraten zu beobachten sind. Zu vermuten ist, dass das Sterberisiko von den im Durchschnitt dickeren Tumoren mit hohem Malignitätsgrad bestimmt wird (42), deren Anteil an den diagnostizierten Melanomen in Bulgarien häufig ist. An einem malignen Melanom sterben deutlich weniger Menschen, wenn sie eine systematische Hautkrebs - Früherkennung erhalten (70). Die hohen Mortalitätsraten bei gleichzeitig relativ niedrigen Inzidenzraten in Bulgarien können ein Zeichen für schlechte Früherkennung und Gesundheitssystem in dem Land sein.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Beobachtungsstudie war der Vergleich der Daten des malignen Melanoms des GKR (Gemeinsames Krebsregister) in Deutschland und des Nationalen Krebsregisters in Bulgarien, sowie die Bestandsaufnahme der Inzidenz- und Mortalitätsentwicklung dieser Erkrankung in den Jahren 1999-2005.

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 14 885 Patienten mit malignem Melanom aus dem Gebiet des GKR, Deutschland, und 2259 aus dem Krebsregister in Bulgarien.

Betrachtet man die Entwicklung der Inzidenz des malignen Melanoms in beiden Ländern von 1999 bis 2005, so ist eine steigende Krankheitslast zu beobachten wobei die Inzidenzzahlen in Deutschland deutlich höher als in Bulgarien sind. Eine weitere Zunahme wird erwartet. Als Ursache wird eine stetig ansteigende Expositionszeit der Hautoberfläche mit UV-Strahlung in den letzten Jahrzehnten angenommen. Zum Anstieg der Inzidenz hat mit hoher Wahrscheinlichkeit auch eine verstärkte Aufmerksamkeit gegenüber verdächtigen Hautveränderungen sowohl in der Bevölkerung als auch bei den Ärzten beigetragen.

Anders als bei der Inzidenz zeigen sich bei der Mortalität in den Jahren 1999 bis 2005 keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Ländern. In Deutschland beobachtet man keinen bedeutenden Anstieg der Mortalität, trotz Anstieg der Inzidenz. Zurückgeführt wird dies auf Erfolge in der Früherkennung von malignen Melanomen.

Beim Geschlecht der Erkrankten in Deutschland waren mit 50,7% die weiblichen Patienten häufiger betroffen und in Bulgarien mit 52,1% – die männlichen.

Der Altersvergleich zeigte auch Unterschiede zwischen beiden Untersuchungsgruppen. In Deutschland waren sowohl die Männer, als auch die Frauen in der Altersgruppe 60-64 Jahre am häufigsten betroffen. In Bulgarien wurden die meisten Patienten von beiden Geschlechtern in der älteren Gruppe 75-79 Jahre diagnostiziert.

Nur im bulgarischen Patientenkollektiv wurde für Inzidenzunterschiede zwischen der Stadt- und Landbevölkerung untersucht. In der Stadtbevölkerung wurden höhere Erkrankungszahlen als in der Landbevölkerung beobachtet.

Bezüglich des ausgeübten Berufs unter den Melanompatienten überwogen in Deutschland die Beschäftigten in der Land- und Forstwirtschaft, gefolgt von den öffentlichen und privaten Dienstleistern. In Bulgarien wurden die meisten Melanomfälle im Baugewerbe beobachtet.

In Deutschland wurde das maligne Melanom bei beiden Geschlechtern am häufigsten im Stadium I diagnostiziert. In Bulgarien wurde Stadium II am häufigsten beobachtet. Hier kann auf eine verbesserte Früherkennung maligner Melanome in Deutschland geschlossen werden, zumal die Tumordicke als wichtigster prognostischer Faktor des malignen Melanoms bei Primärtumoren angesehen wird.

Das noduläre maligne Melanom war am häufigsten in Bulgarien zu finden und nach morphologischen Kriterien das Lentigo-Maligna Melanom in Deutschland.

Bezüglich der Tumorlokalisation bei Männern in beiden Ländern ist der Körperstamm die häufigste Lokalisation. Bei Frauen hat die Lokalisation an den unteren Extremitäten den größten Anteil. Veränderungen können im Laufe der Beobachtungszeiträume durch veränderte Freizeit- und Kleidungsgewohnheiten vermutet werden, ebenso wie eine vermehrte UV-Exposition durch nicht natürliche Strahlungsquellen.

Bei der Prävention von Hautkrebs kommt es darauf an, primäre Präventionsmaßnahmen wie Aufklärungsprogramme mit Maßnahmen der sekundären Prävention wie dem Hautkrebscreening zu kombinieren. Nur die Kombination dieser beiden Maßnahmen wird einen lang anhaltenden Erfolg in Bezug auf eine vorgezogene Diagnosestellung mit einer verbesserten Prognose des Hautkrebses ermöglichen. Kontinuierliche Fortsetzung und wissenschaftlich basierte Erneuerung von Kampagnenkonzepten in Verbindung mit einer effektiven Früherkennung würden die bis jetzt erreichten Erfolge in der Melanomprävention aufrechterhalten und vermehren.

6. Literaturverzeichnis

1. Allgemeine Information zur Krebsregistrierung in Schleswig-Holstein (<http://www.krebsregister-sh.de/krebsregister/allg>)
2. Anger M, Friedhofer H, Fukutaki MF: Primary cutaneous melanoma: an 18-year study. *Clinics (Sao Paulo)* 65: 257-63 (2010)
3. Armstrong B, Kricker A: The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol* 63: 8-18 (2009)
4. Arora A, Attwood J: Common skin cancers and their precursors. *Surg Clin North Am.* 89: 703-12 (2009)
5. Asgari MM: Antioxidant supplementation and risk of incident melanomas. *Arch Dermatol* 145: 879-82 (2009)
6. Aulbert W, Parpart C, Schulz-Hornbostel R, Hinrichs B, Krüger-Corcoran D, Stockfleth E: Certification of sun protection practices in a German child day-care centre improves children's sun protection-the 'SunPass' pilot study. *Br J Dermatol.* 161: 5-12 (2009)
7. Balch CM: Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 54: 131-149 (2004)
8. Balch CM, Houghton A, Sober A, Soong SJ, eds. *Cutaneous Melanoma*. St Louis: Quality Medical Publishing. 495-507 (2003)
9. Banerji U, Affolter A, Judson I: BRAF and NRAS mutation in melanoma and potential relationship to clinical response to HSPSO inhibitors. *Mol Cancer Ther* 7: 737-739 (2008)
10. Barlag K, Goerz G: Hautveränderungen und Hauterkrankungen bei Frauen im Alter. *Gynäkologe* 29: 761–769 (1996)
11. Bataille V: Risk factors for Melanoma Development. *Expert Rev Dermatol* 12: 67-73 (2009)
12. Batzler W, Becker N, Bergmann M, et al.: Krebsregistrierung in Deutschland, Positionspapier der AG Krebs epidemiologie
13. Bauer J: Effect of sunscreen and clothing on the number of melanocytic nevi in 1,812 German children attending day care. *Am J Epidemiol* 161: 620-627 (2005)
14. Becker N, Brenner H, Klug SJ: Beiträge der Epidemiologie zur Krebsfrüherkennung. *Onkologie* 12: 1136-1145 (2006)
15. Becker N: Screening aus epidemiologischer Sicht. *Radiologie* 48: 10-16 (2008)
16. Berking C: Bedeutung von ultravioletter Strahlung bei malignem Melanom. *Hautarzt* 56: 687-697 (2005)

17. Berwick M: Epidemiology: current trends, risk factors, and environmental concerns. Quality Medical Publishing 112: 555-71 (1998)
18. Bestandsaufnahme und Perspektiven, Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. Issue Volume 47. Springer, Berlin Heidelberg, S. 1437-1588 (2004)
19. Blair A, Freeman LB: Epidemiologic studies in agricultural populations: observations and future directions. J Agromedicine. 14: 125-31 (2009)
28. Brandon EL, Gu JW, Cantwel L: Obesity promotes melanoma tumor growth: role of leptin. Cancer Biol Ther 8: 1871-1879 (2009)
29. Braun R, Kolm I, Dummer R, Hafner J, French L: Diagnostik des malignen Melanoms. Hautkrebsvorsorge - Sprechstunde der Dermatologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich. Medicus 1: 24-28 (2009)
30. Breitnecker G: Zervixcarcinom-Screening. Pathologie 30: 128-135 (2009)
31. Breslow A: Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Annals of Surgery 172: 902-908 (1970)
32. Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK: Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years. Cancer 103: 616-624 (2005)
33. Bulgarische Akademie der Wissenschaften (bg.: Българската академия на науките (БАН): Bulgarian Academy of Sciences (BAS)), www.bas.bg
34. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung: Die demographische Alterung in den Bundesländern—Ein Zeitvergleich, www.bib-demographie.de/publikat. BiB-Mitteilungen (2007)
35. Burg G, Nestle F, Dummer R: Neue Erkenntnisse zum malignen Melanom. Dtsch Arztebl 94: 1191-1197 (1997)
36. Burrall B: Issues in Melanoma: Diagnosis, Treatment, and Prevention. Medscape Dermatology <http://search.medscape.com/medscapesearch?newSearch=1&queryText=genetic+tumors> (10.11.2010)
37. Caini S, Gandini S, Sera F, Raimondi S, Fargnoli MC, Boniol M, Armstrong BK: Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. Eur J Cancer. 45: 3054-63 (2009)
38. Califano J, Nance M: Malignant melanoma. Facial Plast Surg Clin North Am. 17: 337-48 (2009)
39. Carlson JA, Ross JS, Slominski AJ: New techniques in dermatopathology that help to diagnose and prognosticate melanoma. Clin Dermatol. 27: 75-102 (2009)

40. Chi YK, Seung HL, Chee WO: Cutaneous Malignant Melanoma Associated with Papillary Thyroid Cancer. *Ann Dermatol.* 22: 370-372 (2010)
41. Clark Jr, From L, Bernardino EA: The Histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanomas of the Skin. *Cancer Research* 29: 705-772 (1969)
42. Clark NL, Shin DB, Troxel AB, Khan S, Sober AJ, Ming ME: Association between the anatomic distribution of melanoma and sex. *J Am Acad Dermatol* 56: 768–773 (2007)
43. Cnattingius S, Lundberg F, Sandin S, Grönberg H, Iliadou A: Birth Characteristics and Risk of Prostate Cancer: the Contribution of Genetic Factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 18: 2422-2426 (2009)
44. Cockburn MG, Zadnick J, Deapen D: Developing epidemic of Melanoma in the Hispanic population of California. *Cancer* 106: 1162–1168 (2006)
45. Coelho SG, Choi W, Brenner M, Miyamura Y, Yamaguchi Y, Wolber R, Smuda C, Batzer J, Kolbe L, Ito S, Wakamatsu K, Zmudzka BZ, Beer JZ, Miller SA, Hearing VJ: Short- and long-term effects of UV radiation on the pigmentation of human skin. *J Investig Dermatol Symp Proc.*14: 32-35 (2009)
46. Coups EJ, Geller AC, Weinstock MA, Heckman CJ, Manne SL: Prevalence and correlates of skin cancer screening among middle-aged and older white adults in the United States. *Am J Med.* 123: 439-445 (2010)
47. Cho YR, Chiang MP: Epidemiology, staging (new system) and prognosis of cutaneous melanoma. *Clin Plast Surg* 37: 47-53 (2010)
48. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P: *Cancer Incidence in Five Continents.* Ed. IARC Sci. Publ. No. 160, vol. IX Lyon: International Agency for Research on Cancer (2007)
49. Dalmás M, England K, Boffa MJ: Cutaneous melanoma in the Maltese Islands. *Eur J Cancer* 43: 1604–1610 (2007)
50. Danon S, Ivanova T: Cancer incidence in Bulgaria 15: 7-17 (2007)
51. Dannon S, Peycheva E: Notes on the Epidemiological Patterns of Malignant Skin Melanoma in Bulgaria, Covering the Period 1981-1995. *Dermatology and Venereology Bulg.* 37: 36-41 (2000)
52. Davis N: Modern concepts of melanoma and its management. *Ann Plast Surg* 11: 628-629 (1998)
53. De La Torre-Lugo EM, Figueroa LD, Sánchez JL, Morales-Burgos A, Conde D: Skin cancer in Puerto Rico: a multiannual incidence comparative study. *P R Health Sci J.* 29: 312-316 (2010)

54. De Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM: 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 (2003)
55. De Vries E, Coebergh J: Cutaneous malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 40: 2355–2366 (2004)
56. DIMI – Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information : ICD-10 Internationale Klassifikation der Krankheiten 10. Revision: www.dimi.de
57. Dimitrow E: Sensitivity and specificity of multiphoton laser tomography for in vivo and ex vivo diagnosis of malignant melanoma. *J Invest Dermatol* 129: 1752-1758 (2009)
58. Dimova I, Christova L: Malignes Melanom - deskriptivno epidemiologichno proychnane. *Oncology* 13: 501-511 (1993)
59. Doan PS: Primary cutaneous malignant melanoma. *Aviat Space Environ Med.* 79: 919-921 (2008)
60. Doll R: Urban and rural factors in the aetiology of cancer. *Int J Cancer* 47: 803-810 (1991)
61. Douglas D: Link Between Moles and Melanoma Risk Similar Worldwide. *Int J Cancer* 124: 420-428 (2009)
62. Dyrmishev A: Pigmentstörungen der Haut. *Medizin und Sport* 21: 83-88 (1986)
63. Duncan L: The classification of cutaneous melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.*23: 501-513 (2009)
64. Eigentler T, Mügge L, Bembenek A, Garbe C: Kutanes Melanom. *Hautarzt* 58: 885–898 (2007)
65. Friis S, Storm HH: Urban variation in cancer incidence in Denmark 1943-1987. *European journal of cancer. Part A* 29: 538-544 (1990)
66. Elwood JM, Lee JA: Recent data on epidemiology of malignant melanoma. *Semin Oncol* 2: 149–154 (1975)
67. Epidemiologisches Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster (Hrsg.): Das maligne Melanom, http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/12__das_maligne_melanom.pdf (14.04.2011)
68. Fears T, Guerry IV D, Pfeiffer R, Sagebiel R: Identifying Individuals at High Risk of Melanoma: A Practical Predictor of Absolute Risk. *Journal of Clinical Oncology* 24: 3590-3596 (2006)

69. Flaherty KT, Smalley KS: Preclinical and clinical development of targeted therapy in melanoma: attention to schedule. *Pigment Cell Melanoma Res.* 22: 529-31 (2009)
70. Garbe C: Früherkennung und Primärprävention von Hautkrebs. *Onkologie* 14: 156-163 (2008)
71. Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W: *Dermatologische Onkologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S.220-414 (1997)
72. Garbe C: Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma Research* 17:117-127 (2007)
73. Garbe C, Blum A: Epidemiology of Cutaneous Melanoma in Germany and Worldwide. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology* 14: 280-290 (2001)
74. Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G: Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 75: 484-491 (1995)
75. Garbe C, Krüger S: Markers and relative risk in a German population for developing malignant melanoma. *Int J Dermatol* 28: 517-523 (1989)
76. Garbe C, Schadendorf D: Malignes Melanom - neue Daten und Konzepte zur Nachsorge. *Deutsches Ärzteblatt* 100: 26-27 (2003)
77. Garbe C: Früherkennung und Primärprävention von Hautkrebs. *Der Onkologe* 14: 156-163 (2008)
78. Garbe C, Wiebelt H, Orfanos CE: 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 (1989)
79. Gawkrödger DJ: Occupational skin cancers. *Occupational Medicine* 54: 458-463 (2004)
80. Geller AC, Miller DR, Annas GD, Demierre MF, Gilchrest BA, Koh HK: Melanoma incidence and mortality among US whites, 1969–1999. *JAMA* 288: 1719–1720 (2002)
81. Geshenwald J, Ross M, Buzaid A: Staging systems for cutaneous melanoma, *Textbook of Melanoma*. Martin Dunitz New York, S.115-125 (2004)
82. Gilchrest B, Eller M, Geller A, Yaar M: The Pathogenesis of Melanoma Induced by Ultraviolet Radiation. *New England Journal of Medicine* 340: 1341-1348 (1999)
83. Globocan Database, www-dep.iarc.fr/globocan/database.htm (14.4.2010)
84. Goggins W, Gao W, Tsao H: Association between female breast cancer and cutaneous melanoma. *Int J Cancer* 111: 792-794 (2004)
85. Göhl J, Hohenberger W, Merkel S: Malignant melanoma. *Chirurg.* 80: 559-567 (2009)

86. Goldstein A, Tucker M: Genetic Epidemiology of Cutaneous Melanoma, A Global Perspective. *Arch Dermatol* 137: 1493-1496 (2001)
87. Green MH: The prevention of cutaneous malignant melanoma: High-risk groups, chemoprevention, education and screening; *Current Research and Clinical Management of Melanoma*. Nathanson(Ed), Kluwer Academic Publishers 13:103-133 (1993)
88. Hall HI, Miller DR, Rogers JD: Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 40: 35-42 (1999)
89. Hattis D, Goble R, Chu M: Age-related differences in susceptibility to carcinogenesis. Approaches for application and uncertainty analyses for individual genetically acting carcinogens. *Environ Health Perspect.* 113: 509-516 (2005)
90. Hattis D, Goble R, Russ A, Chu M, Ericson J: Age-related differences in susceptibility to carcinogenesis: a quantitative analysis of empirical animal bioassay data. *Environ Health Perspect.* 112:1152-1158 (2004)
91. Hellman S, Hurt MA, Thomas J: Excision Margins in High-Risk Malignant Melanoma. *N Engl J Med* 350: 2305-2306 (2004)
92. Hensin T: The Melanoma Epidemic: A Recurrent, Inextricable Tangle of Phenomena and Epiphenomena. <http://www.jwatch.org/jd200508230000001/2005/08/23/melanoma-epidemic-recurrent-inextricable-tangle> (10.05.2010)
93. Hentschel S, Katalinic A: Das Manual der epidemiologischen Krebsregistrierung; Zuckschwerdt, S.339-378 (2008)
94. Herlyn M, Berking C, Li G, Satyamoorthy K: Lessons from melanocyte development for understanding the biological events in naevus and melanoma formation. *Melanoma Res.*10: 303-312 (2000)
95. Héry C, Tryggvadóttir L, Sigurdsson T, Olafsdóttir E, Sigurgeirsson B, Jonasson JG, Olafsson JH, Boniol M, Byrnes GB, Doré JF: A melanoma epidemic in Iceland: possible influence of sunbed use. *Am J Epidemiol.* 172: 762-767 (2010)
96. Hoffmeister M, Haug U, Brenner H: Welche Voraussetzungen sind für ein Screening notwendig. *Internist* 49: 655-659 (2008)
97. Houghton A, Flannery J, Viola MV: Malignant melanoma in Connecticut and Denmark. *Int J Cancer* 25: 95-104 (1980)
98. Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, Chen TJ, Chu SY, Chen CC, Lee DD, Chang YT, Wan WJ, Liu HN: Elevated risk of second primary cancer in patients with cutaneous malignant melanoma: A nationwide cohort study in Taiwan. *J Dermatol Sci.* 60: 167-172 (2010)

99. Ikonopisov R, Raichev R, Kirov St: Pigmente Tumoren. *Medizin und Sport* 54: 44-54 (2003)
100. Isabel dos Santos S: *Cancer Epidemiology: Principles and Methods*. International Agency for Research on Cancer Lyon, France. S.1-103 (1999)
101. Jakob JA, Bassett RL Jr, Nq CS: NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer* 67: 267-270 (2011)
102. Jason Z, Pelin C, Mehrdad M: Survival for Patients With Invasive Cutaneous Melanoma Among Ethnic Groups: The Effects of Socioeconomic Status and Treatment. *Jan J Clin Oncol* 26: 66-75 (2008)
103. Jemal A, Siegel R, Ward E: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 58: 71-96 (2008)
104. Jhappan C, Noonan FP, Merlino G: Ultraviolet radiation and cutaneous malignant melanoma. *Oncogene* 22: 3099-3112 (2003)
105. Katalinic A: Population-based cancer registration in Germany. *Essentials and perspectives*. 47: 422-428 (2004)
106. Katalinic A, Kunze U, Schafer T: Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Epidemiology and Health Services Research. British Journal of Dermatology* 149: 1200-1206 (2003)
107. Keller B, Schmid-Grendelmeier P, Dummer R, Burg G: Zur Prävention des malignen Melanoms. *Schweizerische Ärztezeitung / Bulletin des médecins suisses / Bollettino dei medici svizzeri* 26: 81-86 (2000)
108. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, Bouwes Bavinck JN: Chemical exposures other than arsenic are probably not important risk factors for squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma and malignant melanoma of the skin. *Br J Dermatol*. 152: 194-197 (2005)
109. Kirova YM, Chen J, Rabarljaona LI, Piedbois Y: Radiotherapy as palliative treatment for metastatic melanoma. *Melanoma Research* 19: 611-613 (1999)
110. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermatoscopy. *Lancet Oncol* 3:159-165 (2002)
111. *Klimaatlas Bundesrepublik Deutschland*. Offenbach am Main: Deutscher Wetterdienst, S.5-15 (1999)
112. Kölmel KF, Lippold A, Kulle B: Zur Sterblichkeit an kutanen invasiven malignen Melanom. *Hautarzt* 52: 211-218 (2001)

113. Krebsinzidenz 2001 und 2002 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters - Jahresbericht - Schriftenreihe des GKR 1/2005
http://www.berlin.de/gkr/_assets/jb2001_02.pdf (01.03.2009)
114. Krebsinzidenz 2003-2004 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters - Jahresbericht -Schriftenreihe des GKR 1/2008
http://www.berlin.de/gkr/_assets/jb2003_2004.pdf (01.03.2009)
115. Krelenbrock L, Schach S: Epidemiologische Methoden. 4.Auflage. Elsevier, S.145-240 (2005)
116. Krueger H, McLean D, Williams D: Skin cancers. Prog Exp Tumor Res. 40: 111-121 (2008)
117. Krueger H, Williams D: Burden of malignancy after a primary skin cancer: recurrence, multiple skin cancers and second primary cancers. Can J Public Health. 101: I23-127 (2010)
118. Krutmann J: Prävention der Hautalterung durch kosmetische Strategien: UV-Filter, Antioxidanzien und Actives. Hautalterung 3: 229-240 (2008)
119. Kütting B, Drexler H: UV-induced skin cancer at workplace and evidence-based prevention. Int Arch Occup Environ Health. 83: 843-854 (2010)
120. Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkiewicz R, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G: The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. Cancer 107:1331–1339 (2006)
121. LeBlanc WG, Vidal L, Kirsner RS, Lee DJ, Caban-Martinez AJ, McCollister KE, Arheart KL, Chung-Bridges K, Christ S, Clark J 3rd, Lewis JE, Davila EP, Rouhani P, Fleming LE: Reported skin cancer screening of US adult workers. J Am Acad Dermatol. 59: 55-63 (2008)
122. Lee K, MacArthur AC, Gallagher RP, Elwood MJ: Occupational physical activity and risk of malignant melanoma: the Western Canada Melanoma Study. Melanoma Res. 19: 260-266 (2009)
123. Lee K., Weinstock M.: Melanoma is up: are we up to this challenge? J Invest Dermatol; 129: 1604-1606 (2009)
124. Lens M: Current clinical overview of cutaneous melanoma. Br J Nurs. 17: 300-305 (2008)
125. Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C: Cancer mortality in Europe, 1995–1999 and an overview of trends since 1960. Int J Cancer 110:155–169 (2004)

126. Linos E, Swetter S, Cockburn M, Colditz G: Increasing Burden of Melanoma in the United States. *Journal of Investigative Dermatology* 129: 1666–1674 (2009)
127. Lipozencić J, Celić D, Strnad M, Tončić RJ, Pasić A, Rados J, Znaor A: Skin cancers in Croatia, 2003-2005: epidemiological study. *Coll Antropol.* 34: 865-869 (2010)
128. Mackie RM, Bray CA, Hole DJ: Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study. *Lancet* 360: 587-591 (2002)
129. Mackie RM, Hauschild A, Eggermont AM: Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 20: 6-7 (2009)
130. Mancini AJ: Skin. *Pediatrics.* 113: 1114-1119 (2004)
131. Manganoni AM, Farisoglio C, Tucci G, Facchetti F, Ungari M, Calzavara-Pinton PG: Thin primary cutaneous melanoma in childhood and adolescence: report of 12 cases. *Pediatr Dermatol.* 26: 356-357 (2009)
132. Markovic S, Erickson L: Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 82: 364-380 (2007)
133. Marks R: Epidemiology of melanoma. *Clin Exp Dermatol* 25: 459-463 (2000)
134. Masback A, Olsson H, Westerdahl J: Prognostic factors in invasive cutaneous malignant melanoma: a population-based study and review. *Melanoma Res.* 11: 435-445 (2001)
135. Menzies S: Is sun exposure a major cause of melanoma? Yes. *BMJ* 34: 337-343 (2008)
136. Meyer T: Lymph node dissection for clinically evident lymph node metastases of malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 28: 424-430 (2002)
137. Michaelis J: Bewertung der Umsetzung des Bundeskrebsregistergesetzes und seiner langfristigen Folgen. *Gesundheitswesens* 62: 45-49 (2000)
138. Miller A, Mihm M: Melanoma Mechanisms of disease. *N Engl J Med* 355: 51-65 (2006)
139. Mischke D, Pfeil B, Pönitzsch I, Haustein U: Klinisch epidemiologische Daten zum malignen Melanom. *Ärzteblatt Sachsen* 2: 30-34 (2002)
140. Miettinen OS: Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or Intervention. *Am J Epidemiol* 19: 325-332 (1999)
141. Moehrle M, Dietz K, Garbe C, Breuninger H: Conventional histology vs. three-dimensional histology in lentigo maligna melanoma. *British Journal of Dermatology* 154: 53-59 (2006)

142. Morrison AS: Screening in chronic disease. Monographs in epidemiology and biostatistics. Oxford University Press, S. 100-180 (1992)
143. Mohr P, Eggermont AM, Hauschild A, Buzaid A: Staging of cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 6: 14-21 (2009)
144. Nagore E, Hueso L, Botella-Estrada R, Alfaro-Rubio A, Serna I, Guallar J, González I, Ribes I, Guillen C: Smoking, sun exposure, number of nevi and previous neoplasias are risk factors for melanoma in older patients (60 years and over). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 24: 50-57 (2010)
145. Noonan FP, De Fabo EC: UVB and UVA initiate different pathways to p53-dependent apoptosis in melanocytes. *J Invest Dermatol.* 129: 1608-1610 (2009)
146. Oliveria SA, Saraiya M, Geller AC, Heneghan MK, Jorgensen C: Sun exposure and risk of melanoma. *Arch Dis Child.* 91:131-138 (2006)
147. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC: Familial melanoma: a meta-analysis and estimates of attributable fraction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 19: 65-73 (2010)
148. Orfanos E, Jung EG, Rassner G: Stellungnahme und Empfehlung der Kommission malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge des malignen Melanoms der Haut. *Hautarzt* 45:285-291 (1994)
149. Osterlind A: Epidemiology and malignant melanoma in Europe. *Acta Oncol* 31: 903-908 (1992)
150. Pamela C, Barzilai D, Ismail S: Evaluating invasive cutaneous melanoma: Is the initial biopsy representative of the final depth? *Journal of the American Academy of Dermatology* 48: 978-980 (2003)
151. Payette MJ, Katz M 3rd, Grant-Kels JM: Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report. *Clin Dermatol.* 27: 53-74 (2009)
152. Pellacani G, Grana C, Seidenari S: Algorithmic reproduction of asymmetry and border cut-off parameters according to the ABCD rule of dermatoscopy. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 20:1214-1219 (2006)
153. Pérez-Gómez B, Aragonés N, Gustavsson P, Lope V, López-Abente G, Pollán M.; Socio-economic class, rurality and risk of cutaneous melanoma by site and gender in Sweden. *BMC Public Health.* 25: 33-38 (2008)
154. Poggiali S, Biagioli M, Bilenchi R, Rubegni P: Malignant melanoma of the vulva and melanosis. *Minerva Ginecol.* 62: 169-170 (2010)
155. Popov M: Anthropologie des bulgarischen Volks. *Bulgarische Akademie des Wissenschafts* 9: 181-184 (1959)

156. Pruthi D, Guilfoyle R, Nugent Z, Wiseman MC, Demers AA: 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 (2009)
157. Raasch BA, Buettner PG: Multiple nonmelanoma skin cancer in an exposed Australian population. *Int J Dermatol* 41: 652-658 (2002)
158. Radespiel-Tröger M, Meyer M, Pfahlberg A, Lausen B, Uter W, Gefeller O: Outdoor work and skin cancer incidence: a registry-based study in Bavaria. *Int Arch Occup Environ Health*. 82: 357-363 (2009)
159. Rafsson V: Incidence of cancer among bookbinders, printers, photoengravers, and typesetters. *Occup Environ Med* 58: 523-527 (2001)
160. Riedrich C: Einhaltung der Meldepflicht von Krebserkrankungen. *Ärzteblatt Sachsen*, 2: 35-39 (2009)
161. Ries LA, Melbert D, Krapcho M: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute, Bethesda. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/. (07.03.2009)
162. Ries LA, Wingo PA, Miller DS. The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer* 88: 2398-2424 (2000)
163. Rigel D, Freideman R, Kopf A: The incidence of malignant melanoma in the US: Issues as we approach the 21st century. *J Am Acad Dermatol* 34: 839-847 (1996)
164. Ross S: *Introductory Statistics*. 2. Auflage. Elsevier Academic Press, S. 56-57 (2005)
165. Rushton L: Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer* 102: 1428-1437 (2010)
166. Schopen M: Die Einführung der International Classification of Diseases (ICD-10) in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 42: 827–833 (1999)
167. Sachs L: *Einführung in die Stochastik und das stochastische Denken*. 1. Auflage, Harri Deutsch, S.70-82 (2006)
168. Savoia P, Fava P, Nardò T, Osella-Abate S, Quaglino P, Bernengo MG: Skin metastases of malignant melanoma: a clinical and prognostic survey. *Melanoma Res*. 19: 321-326 (2009)
169. Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B: Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG; *Annals of Oncology* 17: 563-570 (2006)

170. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Stange J, Volkenandt M: Delay in the diagnosis of cutaneous melanoma: an analysis of 233 patients. *Melanoma Res.* 12: 389-394 (2002)
171. Schopen M: Die Einführung der International Classification of Diseases (ICD-10) in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl.-Gesundheitsforsch.-Gesundheitsschutz* 42: 827-833 (1999)
172. Schubert A: Malignant Melanoma of the Skin: Does Screening for Cancer Influence the Incidence and Mortality? *Gesundheitswesen.* 18: 34-39 (2011)
173. Schwartz FW: *Public Health Gesundheit und Gesundheitswesen.* 2. Auflage. Urban und Fisher München, S. 62-80 (2003)
174. Scope A: In vivo reflectance confocal microscopy imaging of melanocytic skin lesions: consensus terminology glossary and illustrative images. *J Am Dermatol* 57: 644-658 (2007)
175. Scope A, Marghoob A, Dusza S, Satagopa J: Dermoscopic patterns of naevi in fifth grade children of the Framingham school system. *British Journal of Dermatology* 158: 1041-1049 (2008)
176. Shah M, Orengo IF, Rosen T: High prevalence of hypothyroidism in male patients with cutaneous melanoma. *Dermatol Online J* 12: 11-16 (2006)
177. Shapira N: Nutritional approach to sun protection: a suggested complement to external strategies. *Nutr Rev.* 68: 75-86 (2010)
178. Sharma S, Kotru M, Batra M, Gupta A: Melanocytic nevus with primary anorectal melanoma: a rare association. *ANZ J Surg.* 80: 380-383 (2010)
179. Sinclair C, Foley P: Skin cancer prevention in Australia. *Br J Dermatol* 161: 116-123 (2009)
180. Sober A, Kang D, Barnhill R: Discerning Individuals at Elevated Risk for Cutaneous Melanoma. *Clinics in Dermatology* 10: 15-21 (1992)
181. Spangole JP, Clarke CA, Aroner S: Risk of second primary malignancies following cutaneous melanoma diagnosis: a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 62: 757-767 (2010)
182. Stang A., Pukkala E: Time trend analysis of the skin melanoma incidence of Finland from 1953 through 2003 including 16,414 cases. *Int J Cancer* 119: 380-384 (2006)
183. Stang A, Stang K, Stegmaier C, Hakulinen T, Jöckel KH: Skin Melanoma in Saarland: incidence, survival and mortality 1970-1996. *Eu J of Cancer Prevention* 10: 407-415 (2001)

184. Stang A, Ziegler S, Büchner U, Ziegler B, Jöckel KH, Ziegler V: Malignant melanoma and nonmelanoma skin cancers in Northrhine-Westphalia, Germany: a patient-vs. diagnosis-based incidence approach. *Int J Dermatol.* 46: 564-570 (2007)
185. Starz H, Balda B, Krämer K: A micromorphometry based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer* 91: 2110-2121 (2001)
186. Statistisches Bundesamt Bulgarien www.nsi.bg (01.04.2009)
187. Statistisches Bundesamt Deutschland www.destatis.de (01.04.2009)
188. Steller B, Richter D, Eisinger B: 10 Jahre Todesinformation im GKR, Resümee und Ausblick. 16. Informationstagung Tumordokumentation Rostock-Warnemünde 21-22.04.2005 <http://www.med.uni-giessen.de/akkk/info/16/praesentationen/steller.pdf> (1.07.2011)
189. Stracci F, D'Alò D, Cassetti T, Scheibel M, La Rosa F: Incidence of multiple primary malignancies in women diagnosed with breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 30: 661-663 (2009)
190. Swetter SM, Johnson TM, Miller DR, Layton CJ, Brooks KR, Geller AC. Melanoma in middle-aged and older men. *Arch Dermatol* 145: 397-404 (2009)
191. Tantivatana T, Chongthanakorn M, Rongsriyam K, Katanyoo K: Treatment outcomes and prognostic factors of patients with breast cancer: a retrospective review. *J Med Assoc Thai.* 92: 1084-1093 (2009)
192. Tatman D, Mo H: Volatile isoprenoid constituents of fruits, vegetables and herbs cumulatively suppress the proliferation of murine B16 melanoma and human HL-60 leukemia cells. *Cancer Lett* 175: 129-139 (2002)
193. Technische Universität Ilmenau – Fakultät für Wirtschaftswissenschaften: Berufsabsichten und Gründungspotenzial: „Thüringer Studierendenbefragung 2007 an der Technischen Universität Ilmenau“. *Research oaoers in Economics and Low* 6: 3-4 (2007)
194. The International Agency for Research on cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer: The association of use of sun beds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systemic review. *Int. J. Cancer* 120: 1116-1122 (2006)
195. Torchia D, Massi D, Caproni M, Fabbri P: Multiple cutaneous precanceroses and carcinomas from combined iatrogenic/professional exposure to arsenic. *Int J Dermatol.* 47: 592-593 (2008)

196. Troge A: Atlas der Globalisierung spezial: Klima. Le Monde diplomatique, S. 55-80 (2008)
197. Troyanova P: Notes on the epidemiological patterns of malignant skin melanoma in Bulgaria, covering the period 1981-1995. *Dermatologia i Venerologia* 31: 15-19 (1996)
198. Tucker M, Fraser M, Goldstein A: Risk of melanoma and other cancers in melanoma prone families. *J Invest Dermatol* 100: 350-355 (1993)
199. Untersteiner H: Biostatistik - Datenauswertung mit Excel und SPSS. Facultas Verlagsund Buchhandels AG Wien, S. 10-35 (2005)
200. Veieröd M., Parr C., Lund E, Hjartåker A: Response: errors in assessing risk factors for melanoma: *Melanoma Res.* 19: 61-64 (2009)
201. Verdienste und Arbeitskosten 2008: Verdienste in Deutschland und Arbeitskosten im EU-Vergleich, Statistisches Bundesamt Deutschland, <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/VerdiensteArbeitskosten/Aktuell,templateId=renderPrint.psml> (03.07.2011)
202. Waldmann V, Bock M, Jäckel A, Deichmann M, Dockendorff K, Näher H: Pathogenese des malignen Melanoms / Molekularbiologische Aspekte. *Hautarzt* 50: 398-405 (1999)
203. World Health Organisation - International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3) - <http://www.who.int/classifications/icd/adaptations/oncology/en/> (20.06.2010)
204. Waterhouse J, Mark T, Powell J: International Agency for Research on Cancer, Cancer Incidence in Five Continents. IARC Scientific Publication 88: 5-55 (1987)
205. www.welt-atlas.de (11.09.2009)
206. Yaar M, Gilchrist B: Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *British Journal of Dermatology* 157: 874-887 (2007)
207. Zalaudek I, Docimo G, Argenziano G: Using dermoscopic criteria and patient-related factors for the management of pigmented melanocytic nevi. *Arch Dermatol.* 145: 816-826 (2009)
208. Zalifano J, Nance M: Malignant melanoma. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 17: 337-348 (2009)
209. Zbytek B, Carlson JA, Granese J, Ross J, Mihm MC, Slominski A: Current concepts of metastasis in melanoma. *Expert Rev Dermatol.* 3: 569-585 (2008)
210. Zhang H, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K: Prostate cancer as a first and second cancer: effect of family history. *Br J Cancer.* 101: 935-940 (2009)

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Svetoslava Troyanova-Slavkova
Geburtsdatum	22.03.1985
Geburtsort	Sofia, Bulgarien

Schulbildung

1991-1998	7.Allgemeinbildende Schule Sofia (Grund- und Hauptschule)
1998-2003	91. Deutsches Gymnasium "Prof. K.Galabov" Sofia Abschluss: Abitur
1998-2003	Zweites Oberschuldiplom (parallel) Erstes Englisches Gymnasium, Sofia, Bulgarien

Studium

2003-2011	Studium Humanmedizin Universität Ulm
07/2011	Erteilung der Approbation als Ärztin

Beruflicher Werdegang

Seit 10/2011	Assistentärztin Abteilung Viszeral-, Kinder- und Gefäßchirurgie Klinikum Konstanz
--------------	---