

Diplomarbeit

**Die Epidemiologie des malignen Melanoms in der
Steiermark 2013-2015 - Eine retrospektive Studie**

eingereicht von

Alia Amira Ghazzawi

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.in med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in med. univ. Erika Richtig

Dr. med. univ. Georg Richtig

Graz, am 10.04.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 10.04.2019

Alia Amira Ghazzawi eh

Danksagungen

Mein Dank gilt meiner Familie und FreundInnen, die mich in den schweren Zeiten meines Studiums unterstützt und die freudigen Momente mit mir gefeiert haben. Insbesondere meiner Mutter, die bei jeder Prüfung mitgezittert hat und mich so vieles im Leben gelehrt hat, und meinem Vater, der mich von Kindesalter an für die Medizin begeistert hat und für mich als Ärztin immer ein Vorbild für guten Umgang mit PatientInnen sein wird.

Außerdem möchte ich Frau Univ.-Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in med. univ. Erika Richtig von der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz und Herrn Dr.med. univ. Georg Richtig vom Lehrstuhl für Pharmakologie des Otto-Loewi-Forschungszentrums für ihre großartige Unterstützung und Geduld danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Mag. Gerold Schwantzer vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz für die rasche Datenauswertung und komplikationslose Kooperation.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr.med. univ. Werner Aberer für die Annahme meiner Diplomarbeit an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz sowie bei ao. Univ.-Prof. Dr.med.univ. Lorenzo Cerroni von der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz, bei Univ.-Prof. Dr. Gerald Höfler vom Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz, bei Univ.Do. Dr.med. univ. Karl-Heinz Preisegger vom Institut für morphologische Analytik und Humangenetik (IMAH), bei Prim. Univ.-Prof. Dr. Sigurd Lax vom Institut für Pathologie des LKH West, sowie bei Prim. Univ.-Doz. Dr. Martin Tötsch vom Institut für Pathologie des LKH Hochsteiermark für die Bereitstellung der Befunde und anonymisierten Daten, sowie die angenehme Zusammenarbeit bedanken.

Zusammenfassung

EINLEITUNG: Die weltweite Inzidenz des malignen Melanoms steigt und es werden epidemiologische Unterschiede zwischen Ländern und Regionen beschrieben. In den meisten epidemiologischen Studien wurden Daten von offiziellen Krebsregistern wie "Statistik Austria" für Österreich verwendet, deren Daten nur die gemeldeten Fälle beinhalten. In Österreich besteht allerdings nur für Krankenhäuser eine Meldepflicht. Somit werden Melanome, die im niedergelassenen Bereich versorgt werden, nicht erfasst. Dadurch kommen viel zu geringe offizielle Zahlen zustande. Außerdem beinhalten die Daten von offiziellen Krebsregistern meist keine Informationen über Prognosefaktoren wie Tumordicke, Ulzeration oder Mitoserate.

OBJEKTE: Da das offizielle Krebsregister „Statistik Austria“ meist nur Daten von Krankenhäusern erhält, haben wir eine retrospektive Datenanalyse histopathologischer Befunde aus der Steiermark aus den Jahren 2013-2015 durchgeführt. Die erhobenen Daten enthalten sowohl Fälle von invasiven Melanomen, als auch Melanoma in-situ und Melanommetastasen bei unbekanntem Primum.

MATERIALIEN UND METHODEN: Die histopathologischen Befunde aus den Jahren 2013-2015 wurden von der Dermatohistopathologie der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz, dem Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz, dem Institut für morphologische Analytik und Humangenetik (IMAH), dem Institut für Pathologie des LKH West und dem Institut für Pathologie des LKH Hochsteiermark anonymisiert angefordert und in einer retrospektiven Datenanalyse verarbeitet. Daten die nicht den Altersansprüchen (18-99 Jahre) entsprachen, unvollständige Daten, Nachexzisionen, PatientInnen, die nicht aus der Steiermark kamen und nicht-kutane Melanome wurden exkludiert.

ERGEBNISSE: 2143 invasive Melanome von 1972 PatientInnen (1047 Männer, 925 Frauen) wurden verzeichnet. Der Altersdurchschnitt für beide Geschlechter lag bei 61,49 Jahren (SD \pm 15.96). 23,7% der Melanome befanden sich am Oberarm/Schulter, 16,8% am Rücken, 9,1% am Unterschenkel, 8,6% im Gesicht, 8,2% auf der Brust, 7,7% am Oberschenkel, 6,9% am Bauch, 3,7% am Unterarm, 3,6% am Kopf, 2,9% am Fuß, 2,8% am Hals/Nacken, 2,4% an Gesäß/Hüfte, 2,3% am Ohr und 1,2% am restlichen Körper. Bei den Frauen waren die meisten Melanome am Ober- und Unterschenkel (26,9%) und am Oberarm/Schulter (21,3%) und bei den Männern auch am Oberarm (25,8%) und Rücken (21,9%). 2,7% waren primär metastasierte Melanome und 2,0% entwickelten innerhalb der

drei Jahre im weiteren Verlauf Metastasen. 81,0% der Melanome hatten eine Tumordicke $\leq 1,0$ mm (pT1), 9,0% zwischen 1,01 und 2,0 mm (pT2), 4,7% zwischen 2,01 und 4,0 mm (pT3) und 5,3% $>4,0$ mm (pT4). 93,2% von 1712 Melanomen im pT1 Stadium hatten eine Mitoserate von $<1/\text{mm}^2$, 5,8% $\geq 1/\text{mm}^2$ und 0,9% hatten keine Mitoserate angegeben. 7,98% aller Tumore waren ulzeriert und 12,1% wiesen Regressionszeichen auf. 64,4% der Patienten kamen aus dem Bezirk Graz/Graz-Umgebung, 6,9% aus dem Bezirk Leoben, 6,5% aus dem Bezirk Bruck-Mürzzuschlag, 4,7% aus dem Bezirk Weiz, 3,8% aus dem Bezirk Voitsberg, 3,4% aus dem Bezirk Leibnitz, 2,7% aus dem Bezirk Südoststeiermark, 2,5% aus dem Bezirk Murtal, 2,3% aus dem Bezirk Deutschlandsberg, 2,2% aus dem Bezirk Hartberg-Fürstenfeld, 0,5% aus dem Bezirk Liezen und 0,1% aus dem Bezirk Murau. 979 zusätzliche Melanoma in-situ von 852 PatientInnen (354 Männer, 498 Frauen) und 118 Melanommetastasen ohne Primärtumor im Zeitraum 2013-2015 von 118 PatientInnen wurden erhoben.

SCHLUSSFOLGERUNG: Die Epidemiologie des malignen Melanoms variiert nicht nur zwischen einzelnen Staaten, sondern auch innerhalb eines Staats in den unterschiedlichen Regionen. Unsere Daten zeigen, dass sich die Anzahl an invasiven Melanomen innerhalb von 10 Jahren verdoppelt hat.

Abstract

BACKGROUND: The incidence of the malignant melanoma is increasing worldwide and differences in epidemiology between countries and regions are described. Most authors use epidemiologic data from official cancer registries like “Statistik Austria” in Austria, which contain only reported cases. However, in Austria only hospitals are obliged to report their melanoma cases while those treated in private practice are often not reported, representing results in official numbers that are too low. Furthermore, those reports from official cancer registries do often not include more information about prognostic factors like tumor thickness, ulceration or mitosis rate.

OBJECTIVES: As official cancer registries like “Statistik Austria” only receive their data from hospitals, we performed an active retrospective data collection of the histopathological reports in the years 2013 to 2015 in Styria. The reports include data of invasive cutaneous and in situ melanomas as well as melanoma metastases from registered dermatologists as well as the data from hospitals.

MATERIAL AND METHODS: The data from histopathological reports between 2013 and 2015 from the Institute of Dermatology und Venereology of the Medical University of Graz, the Institute of Pathology of the Medical University of Graz, the IMAH, the Institute of Pathology of LKH West and the Institute of Pathology of LKH Hochsteiermark were collected in a retrospective data analysis. Data that did not meet the requirements regarding age (18-99 years), place of residence (Styria) or incomplete data, non-cutaneous melanoma and re-excisions were excluded.

RESULTS: 2143 invasive melanoma from 1972 patients (1047 males, 925 females) were noted. The mean age was 61.49 years (SD \pm 15.96) in general. 23.7% of the melanoma were located on the upper arm/shoulder, 16.8% on the back, 9.1% on the lower leg, 8.6% on the face, 8.2% on the chest, 7.7% on the upper leg, 6.9% on the abdomen, 3.7% on the forearm, 3.6% on the head, 2.9% on the foot, 2.8% on the neck, 2.4% on the gluteal region/hips, 2.3% on the ear and 1.2% on the rest of the body. Women had most melanoma located on the thigh and lower leg (26.9%) and upper arm (21.3%) and men had most melanoma on the upper arm (25.8%) too and on the back (21.9%). 2.7% were melanoma with primary metastases and 2.0% developed metastases within the investigated time period. 81.0% lesions had a tumor thickness \leq 1.0 mm (pT1), 9.0% between 1.01 and 2.0 mm (pT2), 4.7% between 2.01 and 4.0 mm (pT3) and 5.3% $<$ 4.0 mm (pT4). 93.2% of the 1712 pT1 melanoma had a mitotic rate $<$ 1/mm², 5.8% \geq 1/mm² and 0.93% had no information about their mitotic rate. 8.0%

tumors were ulcerated, and 12.1% had regression features. 63.5% of the cases were diagnosed in Graz, 6.9% in Leoben, 6.5% Bruck-Mürzzuschlag, 4.7% in Weiz, 3.8% in Voitsberg, 3.4% in Leibnitz, 2.7% in Südoststeiermark, 2.5% in Murtal, 2.3% in Deutschlandsberg, 2.2% in Hartberg-Fürstenfeld, 0.5% in Liezen and 0.1% in Murau. 979 in situ melanoma from 852 patients (354 males, 498 females) and 118 melanoma metastasis without a primary melanoma within the investigated time period from 118 patients were collected.

CONCLUSIONS: The epidemiology of the malignant melanoma varies between and within countries and regions. Our data show that the number of invasive melanoma doubled in one decade.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	12
1.1 Grundlagen der Haut	12
1.2 Grundlagen des malignen Melanoms	14
1.2.1 Definition	14
1.2.2 Vorläuferläsionen	14
1.2.2.1 Nävi	14
1.2.2.1.1 Melanozytäre Nävi	14
1.2.2.1.2 Atypische Nävi (Clark Nävus).....	15
1.2.3 Einteilung von Melanomen.....	15
1.2.3.1 Einteilung nach klinischen und histologische Subtypen	16
1.2.3.1.1 Superfiziell-spreitendes Melanom (SSM)	16
1.2.3.1.1.1 Histologie	16
1.2.3.1.2 Noduläres Melanom (NM).....	16
1.2.3.1.2.1 Histologie	17
1.2.3.1.3 Lentigo-maligna Melanom (LMM)	17
1.2.3.1.3.1 Histologie	17
1.2.3.1.4 Akral-lentiginöses Melanom (ALM).....	17
1.2.3.1.4.1 Histologie	18
1.2.3.1.5 Sonderformen.....	18
1.2.3.2 Genomklassifikation.....	18
1.2.3.2.1 BRAF-Mutation	19
1.2.3.2.2 RAS-Mutation.....	19
1.2.3.2.3 Neurofibromatose Typ 1 (NF1)-Mutation	19
1.2.3.2.4 Triple-Wild-Typ	19
1.3 Epidemiologie & Ätiologie	20
1.3.1 Epidemiologie außerhalb Europas	21
1.3.2 Epidemiologie in Europa	22
1.3.3 Epidemiologie in Österreich	27
1.3.3.1 Bevölkerung in Österreich.....	27
1.3.3.2 Datenerhebung zum malignen Melanom in Österreich.....	29
1.3.4 Risikofaktoren.....	33
1.3.5 Prävention	33
1.4 Pathogenese	34
1.4.1 BRAF Mutation	34
1.4.2 Inaktives CDK	34
1.5 Prognose, Verlauf und Staging	35
1.5.1 Prognosefaktoren	35
1.5.1.1 Tumordicke (nach Breslow)	36
1.5.1.2 Ulzeration	36
1.5.1.3 Mitoserate	36
1.5.2 Staging nach AJCC	37

1.6	Diagnostik	39
1.6.1	Klinik	39
1.6.2	Auflichtungsmikroskopie.....	39
1.6.3	Totalexzision	39
1.6.4	Molekulardiagnostik	40
1.6.5	Weiterführende Diagnostik	40
1.6.6	SLND	40
1.7	Therapie.....	41
1.7.1	Chirurgische Therapie.....	41
1.8	Nachsorge	42
2	Material und Methoden	44
3	Ergebnisse – Resultate	46
4	Diskussion.....	52
5	Literaturverzeichnis.....	60

Glossar und Abkürzungen

5-/10-JÜR = 5-/10-Jahresüberlebensrate

AJCC = American Joint Committee on Cancer

ALM = Akral-lentiginöses Melanom

ASR = Altersstandardisierte Rate

BRAF = B-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene

CDKN2A = Cyclin-dependent Kinase Inhibitor 2A

CKIT = Tyrosinkinase Kit

CR = Crude Rate

GNAQ/ GNA11 = Guaninnukleotid-bindendes Protein Subunit alpha-Q/11

LDH = Lactat-Dehydrogenase

LMM = Lentigo maligna Melanom

MAPK = Mitogen-aktivierte Proteinkinase

NF1 = Neurofibromatose Typ 1

NM = Noduläres Melanom

NRAS = Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog

SLN Biopsie = Sentinellymphknoten Biopsie

SLND = Sentinel-Lymphknoten-Dissektion

SSM = Superfiziell spreitendes Melanom

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schichten der Haut	13
Abbildung 2: Klinisches Bild des Melanoms.....	18
Abbildung 3: Inzidenzraten in Europa.....	23
Abbildung 4: Durchschnittliche Anzahl der Neuerkrankungen in UK 2013-2015	24
Abbildung 5: Anatomische Melanomverteilung nach Geschlecht In UK.....	25
Abbildung 6: Europäischer Vergleich von Inzidenz und Mortalität 2013-2014.....	26
Abbildung 7: Österreichische Bevölkerung nach Staatsangehörigkeit und Bundesländern	28
Abbildung 8: Melanomprognose bis 2030	32
Abbildung 9: Pathologisches Staging nach AJCC 8.Edition.....	37
Abbildung 10: TNM-Klassifikation nach AJCC 2017	38
Abbildung 11: Sicherheitsabstand bei chirurgischer Exzision	42
Abbildung 12: Alterspyramide nach Häufigkeit und Geschlecht.....	47
Abbildung 13: Boxplot Altersverteilung nach Geschlecht	48
Abbildung 14: Anatomische Lokalisation nach Geschlecht.....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Melanominzidenz pro 100.000 EinwohnerInnen (altersstandardisierte Rate (ASR)) Stand 2012	22
Tabelle 2: Österreichische und steirische Bevölkerung 2002 vs. 2013	27
Tabelle 3: Länderzugehörigkeit der ausländischen Bevölkerung in Österreich	28
Tabelle 4: Absolute Anzahl und Inzidenz (ASR) des Melanoms in Österreich nach Statistik Austria	30
Tabelle 5: Verteilung der invasiven sowie in-situ Läsionen und Metastasen nach Typ	46
Tabelle 6: Verteilung der invasiven sowie in-situ Läsionen und Metastasen nach anatomischer Lokalisation	46
Tabelle 7: Verteilung der invasiven sowie in-situ Läsionen und Metastasen nach Jahren ..	47
Tabelle 8: Verteilung nach politischen Bezirken	49
Tabelle 9: Verschiedene Parameter des invasiven Melanoms	51

1 Einleitung

1.1 Grundlagen der Haut

Die Hautschichten bilden sich in der Embryogenese (1,2) aus dem äußersten - dem Ektoderm - aus dem die Epidermis stammt, und mittleren Keimblatt, dem Mesoderm, aus dem sich die Dermis und Subkutis entwickeln. Neben der Funktion als Sinnesorgan bildet sie eine Schutzbarriere für mechanische, thermische und sonstige Umwelteinflüsse und ist mehrschichtig aufgebaut.

Abgesehen von den Hautanhangsgebilden, gliedert sich die Haut von außen nach innen folgendermaßen (Abbildung 1):

Epidermis

>90% Keratozyten, geschichtetes, verhorntes Plattenepithel

- *Stratum corneum* (Hornschicht)
10-20 Zellschichten von plättchenartigen Keratozyten ohne Zellkern
- *Stratum granulosum*
1-3 Zellschichten, Zelldifferenzierung
- *Stratum germinativum*
 - ⇒ Stratum spinosum
2-5 Zellschichten, hier befinden sich Langerhanszellen, die zu den Zellen der primären Immunantwort gehören
 - ⇒ Stratum basale
Durch Hemidesmosomen an der Basallamina fixiert, befinden sich in der Basalschicht die Melanozyten, welche Melanin produzieren und an die Umgebung abgeben, sowie die Merkelzellen, die eine Mechanorezeptorfunktion innehaben.

Junktionszone

Bindeglied zwischen Epidermis und Dermis

- *Lamina lucida*
Zellen des Stratum basale setzen hier auf
- *Lamina densa = Basallamina*
Mit der Dermis verankert, besteht sie aus Kollagen Typ IV und Laminin

Dermis

Enthält dendritische Zellen, die an der primären Immunantwort beteiligt sind

- *Stratum papillare*

Dünnere Schicht, enthält Kapillaren und Hautnerven, lockeres Bindegewebe, Typ III Kollagen und geht bis zum oberflächlichen Gefäßplexus

- *Stratum reticulare*

Dickere Schicht, welche bei der Subkutisgrenze einen tiefen Gefäßplexus enthält und für Wasser- und Elektrolytgleichgewicht, Zellentwicklung, -migration und -differenzierung wichtig ist. Es besteht aus dichtem Bindegewebe, vom elastischen und reißfesten Kollagen Typ I.

Subkutis beziehungsweise subkutanes Fettgewebe

In Lappchen, durch bindegewebige Septen gegliedertes Fettgewebe (1–3)

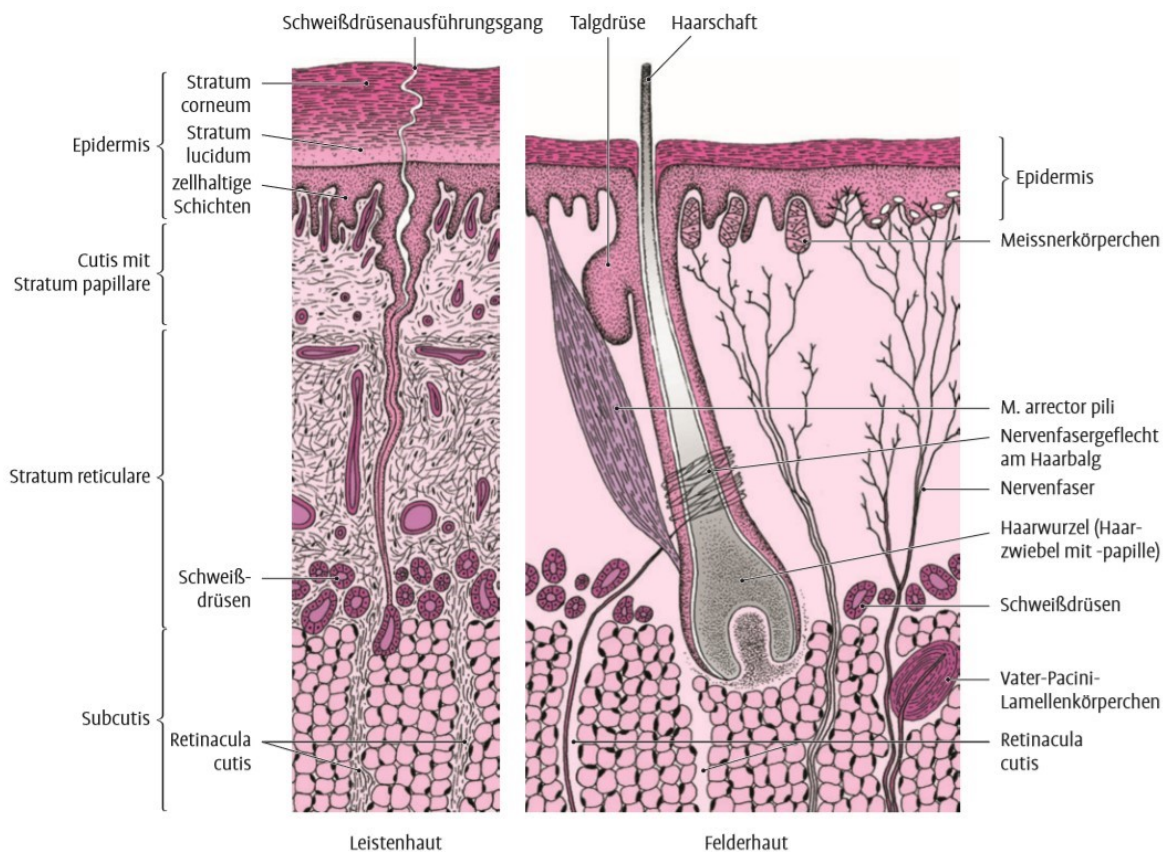


Abbildung 1: Schichten der Haut (3)

1.2 Grundlagen des malignen Melanoms

1.2.1 Definition

Das Melanom ist die bösartigste und tödlichste Neoplasie der Haut und geht vom melanozytären Zellsystem aus. Neben der Haut, können auch Augen, Hirnhäute und Schleimhäute betroffen sein. Im Gegensatz zu anderen Malignomen der Haut, wie dem Basalzellkarzinom oder dem Plattenepithelkarzinom, hat das maligne Melanom die Tendenz, frühzeitig lymphogen oder hämatogen zu metastasieren und sorgt damit für etwa 90% aller Todesfälle aufgrund von Hautkrebs, obwohl es nur 5% aller Hautkrebsfälle ausmacht.(2,4)

1.2.2 Vorläuferläsionen

Obwohl sich die Mehrheit der Melanome de novo entwickelt, gehen 20-50% aus Vorläuferläsionen hervor.(4)

1.2.2.1 Nävi

1.2.2.1.1 Melanozytäre Nävi

Melanozytäre Nävi kommen sehr häufig vor und werden als gutartige Proliferationen der Melanozyten definiert. Sie können angeboren (kongenital) sein, jedoch entwickelt sich der Großteil erst im späteren Alter (erworben). Aus jedem melanozytären Nävus kann sich theoretisch ein Melanom entwickeln, jedoch haben vor allem große, kongenitale Nävi das höchste Risiko.

Man kann melanozytäre Nävi in verschiedene Kategorien einteilen:

- ...nach ihrem Verteilungsmuster:
- Junktionsnävus (klein und flach, histologisch kugelige Pigmentzellnester in der Junktionszone)
 - Compoundnävus (größer und erhaben, histologisch kugelige Nester, die in die Dermis „abtropfen“)
 - Dermaler Nävus (hautfarben und erhaben, histologisch sind nur mehr dermale Zellnester zu finden und keine Anteile in der Epidermis mehr)

- ...nach ihrer Form:
- Unna Nävi (exophytisch, polypoid)
 - Miescher-Nävi (exoendophytisch, V-förmig)
 - Clark-Nävi (flach horizontal, spiegeleiförmig)
 - Zitelli-Nävi (oberflächlich, entlang der Gefäße, w- oder sägezahnförmig)
 - Mark-Nävi (diffus bis in die Subkutis oder tiefer)
 - Tierfellnävi (kongenital, sehr groß, behaart)
- Sonderformen:
- Spitz-Nävus (fast völlig unpigmentierter großer Knoten, spindel- bzw epitheloidzellig)
 - Reed-Tumor (dunkelbraun bis schwarz, stark pigmentierte Spindelzellen, oft am Oberschenkel von Frauen zu finden)

Mikroskopisch präsentieren sich benigne Nävi im Gegensatz zu Melanomen als monomorphe, symmetrisch angeordnete Melanozytenester. Sie breiten sich von der dermoepidermalen Junctionszone in die Dermis aus. Während erworbene Nävi meist nur bis zum oberen Stratum reticulare reichen, infiltrieren kongenitale Nävi bis in die tiefen Schichten der Dermis und darüber hinaus. Die Ausnahme bildet der akrale melanozytäre Nävus, bei dem es im Gegensatz zur histologischen Präsentation eines Melanoms nicht zur transepidermalen Migration beziehungsweise pagetoiden Durchsetzung der Epidermis kommt.

Makroskopisch haben sie ein regelmäßiges Erscheinungsbild, können aber trotzdem mit Melanomen verwechselt werden. Je nach Pigmentgehalt können melanozytäre Nävi hautfarben bis bräunlich-schwarz sein.(1,2)

1.2.2.1.2 Atypische Nävi (Clark Nävus)

Man nahm früher an, dass aus Clark Nävi häufiger Melanome entstehen, wovon man heute aber abgekommen ist. Makroskopisch treten Clark Nävi als große, flache, zentral erhabene Pigmentläsionen auf und sind typischerweise rötlich gefärbt. Da das klinische und histologische Bild vielseitig ist, kann es oft schwierig sein, sie von einem Melanom zu unterscheiden.(1)

1.2.3 Einteilung von Melanomen

1967 wurde der Grundstein der histologischen Klassifikation vom amerikanischen Pathologen Dr. Wallace Clark gelegt. Damals wurde nur zwischen dem superfiziell

spreitenden Melanom (SSM), dem nodulären Melanom (NM) und dem Lentigo maligna Melanom (LMM) unterschieden. Diese Klassifikation wurde aus verschiedensten Gründen kritisiert, jedoch wird sie mit Abänderungen bis heute benutzt.

In der Zukunft könnten neue Erkenntnisse, wonach sich Melanome mit denselben onkogenetischen Mutationen ähneln, zu einer neuen Klassifikation führen. So weisen 15-20% eine Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog (NRAS)-, 50% - eine B-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene (BRAF)-, ~2% eine Tyrosinkinase Kit (c-KIT)- und 50% der uveal Melanome eine Guaninnukleotid-bindendes Protein Subunit alpha-Q/11 (GNAQ/GNA11)- Mutation auf.(5,6)

1.2.3.1 Einteilung nach klinischen und histologische Subtypen

1.2.3.1.1 Superfiziell-spreitendes Melanom (SSM)

Das SSM (65% aller Melanome) tritt vor allem bei jüngeren PatientInnen (höchste Inzidenz um das 50. Lebensjahr) an sonnenexponierten Stellen auf. Es breitet sich zunächst langsam asymmetrisch, horizontal, intraepidermal aus und sieht wie eine unregelmäßige, aber scharf begrenzte Makula aus (Abbildung 2, Bild a). Meist hat es verschiedene Farben und kann von Regressionszonen begleitet werden, die heller sind als der restliche Tumor. Sekundär, wenn der Tumor anfängt in die vertikale Wachstumsphase zu gehen, können sich auch kleine noduläre Areale bilden.(1,4,5,7,8)

Solange sich die neoplastische Proliferation der Melanozyten auf ein intraepidermales Wachstum beschränkt und die Basalmembran nicht durchbricht, wird es als Melanoma in-situ klassifiziert. Differenzialdiagnostisch kann sie mit einer Verrucae seborrhoicae oder einer Lentiginos actinicae verwechselt werden.(1,2)

1.2.3.1.1.1 Histologie

Mikroskopisch zeigt sich beim histologischen Präparat eine pagetoide Durchsetzung der akanthotisch verbreiterten Epidermis mit malignen Melanozyten. "Pagetoid" bedeutet, dass die Melanozyten morphologisch groß und rundlich mit hellem Zytoplasma sind und vom Aussehen an die Zellen des Morbus Paget erinnern.(4,5,7,8)

1.2.3.1.2 Noduläres Melanom (NM)

Das NM (15% aller Melanomfälle) tritt bei älteren PatientInnen (~70 Jahre) auf. Es ist von Beginn an eine braun bis schwärzliche knotige, exophytische Läsion (Abbildung 2, Bild b), die häufig Ulzerationen und Hämorrhagien aufweist. Das NM wächst im Gegensatz zum SSM nicht langsam horizontal, sondern hat ein aggressives, vertikales Wachstumsmuster, was die Früherkennung im intraepidermalen Stadium erschwert.

Manche Melanome können auch amelanotisch sein (völlig unpigmentiert, hautfarben bis rötlich Abbildung 2, Bild e), was die klinische Diagnose sehr erschwert, da sie viele andere dermatologische Pathologien immitieren können.(1,4,5,7,8)

1.2.3.1.2.1 Histologie

Die Zellen weisen ein variables Aussehen (spindelig, epitheloid oder pleomorph) auf und infiltrieren – gemäß ihrem Wachstumsmuster und –verhalten - die Dermis oder manchmal sogar die Subkutis.(4,5)

1.2.3.1.3 Lentigo-maligna Melanom (LMM)

Das LMM (ca. 5% aller Melanomfälle) entwickelt sich langsam aus einem Melanoma in-situ (Lentigo maligna), was mehrere Jahre dauern kann. Man findet das LMM auf chronisch sonnengeschädigter Haut, meist auf dem Gesicht von älteren PatientInnen um das 80. Lebensjahr.

Makroskopisch sieht man eine verschieden farbige (hellbraun bis schwarz), unregelmäßig und unscharf begrenzte Makula (Abbildung 2, Bild c). Eine Sonderform ist das desmoplastische Melanom. Dieses kommt häufig in Gesicht oder auch akral vor und präsentiert sich makroskopisch meist depigmentiert und ähnelt Narben oder Fibroxanthomen. Die Invasion tiefer Nerven ist charakteristisch und sie rezidivieren häufig. Fernmetastasen findet man jedoch seltener.(1,4,5,7,8)

Lentigo maligna im Gesicht werden auch als Melanoma in-situ klassifiziert. Sie breiten sich primär intraepidermal aus mit später vertikaler Invasion.(1,2)

1.2.3.1.3.1 Histologie

Beim LMM findet man im Übergangsbereich zwischen Epidermis und Dermis eine lentigiöse Proliferation von atypischen, stark pigmentierten Melanozyten in Nestern, sowie eine solare Elastose (bedingt durch die chronische Sonnenexposition).(4,5,7,8)

1.2.3.1.4 Akral-lentiginöses Melanom (ALM)

Das ALM (ca. 5% aller Melanomfälle) kommt meist palmoplantar oder subungual vor und ist oft schlecht begrenzt, sowie inhomogen pigmentiert (Abbildung 2, Bild d). Es breitet sich anfangs langsam intraepidermal aus und entwickelt später bei invasivem, vertikalem Wachstum einen nodulären Anteil aus. Bei der subungualen Läsion sieht man oft zunächst eine streifige Pigmentierung des Nagels (Melanonychie). Greift diese auf die Umgebung über, wird dies klinisch als so genanntes Hutchinson Zeichen bezeichnet. Das Melanom zerstört den Nagel im späteren Stadium und ist begleitet von Entzündungen.(1,4,5,7,8)

1.2.3.1.4.1 Histologie

Die Epidermis wird durch nesterförmige, atypische Melanozyten bis in die Dermis infiltriert.(4,5,7,8)

1.2.3.1.5 Sonderformen

Neben den 4 Hauptgruppen, gibt es noch einige, seltenere Formen (ca. 10% aller Melanome), wie das Schleimhautmelanom, das uveale Melanom oder das primäre Melanom der inneren Organe.(1,4,7,8)



Abbildung 2: Klinisches Bild des Melanoms.

a) Superfiziell-spreitendes Melanom, b) Noduläres Melanom, c) Lentigo-maligna-Melanom, d) Akrolentiginöses Melanom, e) Amelanotisches malignes Melanom, f) Melanommetastasen (4)

1.2.3.2 Genomklassifikation

Neuere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen Sonnenexposition, anatomischer Lokalisation und Mutationsmuster, weshalb Versuche gemacht wurden, eine neue Klassifikation unter Miteinbeziehung der molekularbiologischen und genetischen Aspekte zu etablieren.(9)

Es gab keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dieser Genomklassifikation und der Prognose der PatientInnen, jedoch spielt die Erkenntnis über die immunbiologischen und

genetischen Zusammenhänge für die Therapie der Melanome eine wichtige Rolle. Die aktuelle Klassifikation beinhaltet daher folgende Mutationen (10):

1.2.3.2.1 BRAF-Mutation

Diese Mutation tritt mit 40-60% am häufigsten bei kutanen Melanomen auf und betrifft eher jüngere PatientInnen. Die Läsionen werden durch intermittierende Sonnenstrahlung ausgelöst und treten meist am Rumpf und den Extremitäten auf. Bei diesem Typ kommt es zu einer Mutation im BRAF Gen. Bei der am häufigsten auftretenden Mutationsform wird die Aminosäure Valin (V) an der Position 600 durch Glutaminsäure (E) substituiert (V600E), gefolgt von V600K, V600M, V600D und Mutation im non-V600 Bereich des BRAF Genes. Initial wurden BRAF Inhibitoren zunächst nur für V600E mutierte Melanome angewandt und zugelassen, waren aber auch bei anderen *BRAF*^{V600} Mutationen effektiv. Über 80% der benignen melanozytären Nävi weisen eine BRAF Mutation auf. Melanome, die aus präexistenten Nävi entstehen, haben sehr oft BRAF Mutationen und je invasiver sie werden, desto mutierter ist das Genom.(5,6,9,11,12)

1.2.3.2.2 RAS-Mutation

Diese durch kontinuierliche Sonnenexposition verursachten Melanome treten meist bei Läsionen am Kopf und Nacken auf und weisen in 28-30% eine RAS oder andere RAS Mutationen (NRAS, KRAS, HRAS) auf. 18% der benignen Nävi weisen ebenso eine NRAS Mutation auf. Man findet bei ihnen eine erhöhte Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kaskade (MAPK) Aktivität sowie eine AKT Serin/Threonin Kinase 3 (AKT 3) Überaktivierung.(5,9,11,12)

1.2.3.2.3 Neurofibromatose Typ 1 (NF1)-Mutation

In 13-17% der Melanome findet sich eine Mutation im NF1 Gen. Da es sich beim NF1 Gen um ein Tumorsuppressorgen handelt, führen Mutationen in diesem Gen meistens dazu, dass es seine tumorprotektive Funktion verliert.(5,9,11,12) Da seine therapeutische Konsequenz allerdings umstritten ist, wird es in neueren Klassifikationen nicht mehr berücksichtigt.(13)

1.2.3.2.4 Triple-Wild-Typ

Diese seltenen Subtypen sind wahrscheinlich nicht durch chronische Sonnenexposition ausgelöst und weisen im Gegensatz zu *BRAF*^{mut} Melanomen weniger UV-Strahlen induzierte mutagene Signaturen auf (30% vs 90%). Dieser Typ kommt meist bei Melanomen an den Akren und Schleimhäuten vor und weist keine der vorher besprochenen Mutationen auf. Typisch sind fokale Amplifikationen und komplexe, strukturelle Neuaneordnungen. Auch Mutationen im KIT Gen können auftreten.

In Tumorsuppressorgenen, wie Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A (CDKN2A) und tp53, treten bei Triple-Wild-Typ weniger Mutationen auf, die zu einem Funktionsverlust führen. Dafür sind Gene wie zum Beispiel KIT, GNAQ/GNA11 oder Catenin beta-1 (CTNBB1) mutagen verändert, die im kutanen Melanom nur selten auftreten. In Melanomen vom Triple-Wild-Typ können Tyrosinkinase Inhibitoren eingesetzt werden, auf die der Tumor in 40% der Fälle anspricht. Auch bei KIT-mutierten Melanomen können Tyrosinkinase Inhibitoren (wie Imatinib oder Nilotinib) angewendet werden, weswegen ein Testen auf KIT Mutationen in diesen Tumoren sinnvoll ist.(5,9,11,12)

1.3 Epidemiologie & Ätiologie

Die Epidemiologie weltweit unterscheidet sich stark und ist von Umwelt- sowie genetischen und epigenetischen Faktoren abhängig. Weltweit steigt die Inzidenz des invasiven Melanoms aber auch des Melanoma in-situ (14,15) an und soll auch laut Prognosen in Zukunft weiter steigen.(16)

Dieser Inzidenzanstieg wird kontrovers diskutiert, da vor allem die Anzahl der dünnen Melanome bei nicht so steilem Anstieg der Mortalität rapide zunimmt. Dies könnte auch mit Überdiagnostik oder besseren Screeningmethoden in Zusammenhang stehen.

Einen Anstieg dickerer und somit prognostisch schlechterer Läsionen wurde in allen sozioökonomischen Schichten gefunden.(17) Sozioökonomisch höhere Schichten, die leichteren Zugang zu Screeningmaßnahmen haben, hatten keinen höheren Anstieg dünnerer Läsionen, was die Annahme eines Zusammenhanges zwischen Inzidenzanstieg und besseren Screeningprogrammen nicht unterstützt. Jedoch konnte man einen Zusammenhang zwischen sozioökonomischen Status und dicken Läsionen feststellen. Zwar kam es in allen Schichten zum Anstieg von dicken Läsionen, jedoch am meisten in den sozioökonomisch schwächeren Schichten.

Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist das Melanom die am stärksten ansteigende Krebserkrankung bei der weißen kaukasischen (18) und älteren Bevölkerung über 60 Jahre. Das Durchschnittsalter für ein Melanom liegt im 50.-60. Lebensjahr und die Geschlechterverteilung zwischen Männern und Frauen ist gleich.(4)

Unter Einbeziehung des Geschlechts kann man beim Altersdurchschnitt sehen, dass in der Altersgruppe unter 40 eher Frauen (Gipfel: 25-29 Jahre) betroffen sind und Männer in der Altersgruppe über 40 mehr Melanome haben (Gipfel: >65 Jahren).(17,19–21)

In Bezug auf die Lokalisation sieht man auch einen Geschlechterunterschied, da bei Männern das Melanom meist am Stamm und vor allem am Rücken anzufinden ist, während

das Melanom bei Frauen eher an der unteren Extremität, vor allem am Unterschenkel auftritt.(4)

Menschen mit afroamerikanischen Wurzeln sind seltener vom Melanom betroffen und auch die Lokalisation ist im Gegensatz zur kaukasischen Bevölkerung eher palmoplantar und im Schleimhautbereich. Außerdem ist das akral-lentigiöse Melanom in dieser Bevölkerungsgruppe häufiger und macht 70% der Melanome aus, obwohl es weltweit nur 2-3% der Melanome ausmacht.(4,11,22)

1.3.1 Epidemiologie außerhalb Europas

Im Jahr 2012 war das maligne Melanom der zwölft-häufigste Tumor und die globale Inzidenz betrug 3 pro 100.000 EinwohnerInnen (Frauen 2,8 pro 100.000 und Männer 3,3 pro 100.000) mit 232.000 Neuerkrankungen und 55.000 Sterbefällen.

Im weltweiten Vergleich hat Australien die höchste Inzidenz (Stand 2012: 30-40 pro 100.000), wobei die Inzidenz im Bundesstaat Queensland im Norden am höchsten ist,(23) gefolgt von Nordamerika (Stand 2012: 12-16 pro 100.000) und Nord- und Westeuropa (Stand 2012: 11-15 pro 100.000).

In Südost- und Südwestasien (Stand 2012: <0,5 pro 100.000) und Afrika (Stand 2012: 1 pro 100.000) findet man die niedrigsten Inzidenzen.

Die Inzidenz in Industrieländern ist fast zehn Mal höher als in Entwicklungsländern. In Relation zur Inzidenz sind die Mortalitätsraten in weniger entwickelten Ländern dafür höher und die Mortalität in Industriestaaten ist nur mehr vier Mal höher. Männer sind, außer in Afrika und Europa, häufiger betroffen (Tabelle 1).(24)

Vergleicht man diese Zahlen mit älteren Zahlen so konnte man in den USA zwischen 1980 und 2006 eine jährliche Steigerung von 3,3% verzeichnen und in Australien kam es innerhalb von drei Dekaden zu einem zweifachen Inzidenzanstieg.

Diese Trends scheinen auch in den nächsten zwanzig Jahren nicht zu sinken.(16) Die Schätzungen von GLOBOCAN für 2018 zeigten keinen großen Inzidenzanstieg (3,1 pro 100.000), jedoch verzeichnete man 287.700 Neuerkrankungen und 60.700 Todesfälle.

In Australien ist das maligne Melanom die dritthäufigste Krebserkrankung bei Männern (Stand 2018).(25) Es gab zwar Annahmen, dass die Inzidenz in Australien stagnieren oder sogar sinken würde, jedoch wurden bei gleichzeitigem Anstieg von Inzidenz und Bevölkerungszahl Faktoren wie ethnische Abstammung und steigende Migration von Bevölkerungsgruppen mit niedrigem Melanomrisiko bei stagnierender Bevölkerungszahl mit hohem Melanomrisiko nicht berücksichtigt.(26)

Neben der Inzidenz steigt auch die Mortalitätsrate, wo auch hierbei Australien und Neuseeland an erster Stelle stehen. In Relation zu der Inzidenz haben Asien und Afrika relativ hohe Mortalitätsraten. Außer in Afrika ist die Mortalität weltweit bei Männern höher als bei Frauen (Tabelle 1).(16)

REGION	INZIDENZ		MORTALITÄT	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Welt	3,3	2,8	0,9	0,6
Asien	0,5	0,4	0,3	0,2
Afrika	1,0	1,1	0,5	0,7
Europa	8,6	8,9	2,0	1,3
Zentral/Osten	4,5	4,7	2,0	1,4
Süden	8,1	8,3	1,6	1,0
Westen	11,5	12,8	2,0	1,3
Norden	14	15,4	2,5	1,6
Nordamerika	16,1	12,2	2,6	1,2
Australien/NZ	40,3	30,5	5,9	2,4

**Tabelle 1: Melanominzidenz pro 100.000 EinwohnerInnen (altersstandardisierte Rate (ASR))
Stand 2012 (24)**

1.3.2 Epidemiologie in Europa

In Europa fand man im Zeitraum 1995-2012 einen jährlichen Anstieg von invasiven Melanomen (~4% Männer, ~3% Frauen) sowie von Melanoma in-situ (6-8%).(27) In Europa ist das Melanom die neunt-häufigste Krebserkrankung (22) und hat über die Jahre immer stärker an Relevanz gewonnen. In Großbritannien konnte man so beispielsweise einen vierfachen Inzidenzanstieg über mehrere Dekaden verzeichnen.(16) Das maligne Melanom tritt in Europa mit einer Inzidenz von rund 9 pro 100.000 (Stand 2012) auf (Tabelle 1), wobei es starke Unterschiede zwischen den Regionen gibt. So ist die Inzidenz in Nordeuropa fast dreimal höher als in Zentral- und Osteuropa und gleich hoch wie in Nordamerika.(24) Einzelne Länder haben hierbei sogar noch höhere Inzidenzen (Abbildung 3). So kommt das Melanom in der Schweiz mit einer Inzidenz von 19,2 pro 100.000 EinwohnerInnen vor, während es in Griechenland nur 2,2 pro 100.000 EinwohnerInnen sind.(28)

Auch wenn die Inzidenzen im Süden niedriger sind, sieht man trotzdem auch in Südosteuropa einen steigenden Trend, was auch mit einer Verbesserung im Screening zusammenhängen könnte.(29) Zwischen den südosteuropäischen Ländern sind wiederum Unterschiede erkennbar. So zählten Bulgarien und Rumänien zu den Ländern mit niedriger Inzidenz, während Slowenien, Slowakei und Tschechien eine hohe Inzidenz aufwiesen.(30)

National (N) and regional (R) cancer registries which contributed to the project.

Cancer registry	Type (% of coverage)	Population (last year)	Total Number of cases	% Unknown Breslow (2008–2012)	CMM Invasive		CMM <i>in situ</i>	
					ASRW (last year)		ASRW (last year)	
					Men	Women	Men	Women
Austria	N (100)	8388534	25800	- ^a	11.4	11.2	5.6	6.0
Belgium	N (100)	11099554	21664	21%	11.6	18.3	5.1	7.3
Cluj (RO)	R (3.4)	694136	336	20%	6.4	8.4	/	/
England (UK)	R (83.3)	53865817	185259	27%	13.4	14.3	5.2	5.9
Geneva (CH)	R (5.8)	472370	3154	1.5%	23.6	20.0	22.6	20.8
Granada (ES)	R (2.0)	922127	1750	20%	8.0	8.2	2.0	3.6
Iceland	N (100)	327386	1177	3.9%	7.6	13.3	3.8	6.8
Ireland	N (100)	4592900	16092	14%	14.8	15.1	8.6	8.7
Murcia (ES)	R (3.1)	1454250	1984	22%	6.8	9.3	2.2	2.7
Netherlands	N (100)	16865020	74581	3.7%	18.5	21.3	5.6	7.4
Northern Ireland (UK)	R (2.8)	1840498	6282	< 1%	10.8	14.3	7.0	6.3
Norway ^b	N (100)	5051275	26693	4.2%	20.8	23.0	5.4	7.6
Ragusa (IT)	R (0.5)	307697	568	17%	7.9	6.9	1.3	1.6
Schleswig–Holstein (DE)	R (3.5)	2815955	14289	25%	14.6	13.9	5.7	6.6
Scotland (UK)	R (8.2)	5327700	22548	5.3%	12.8	12.8	6.3	6.5
Slovenia	N (100)	2056262	7662	5.9%	15.8	15.6	6.6	7.7
Tarragona (ES)	R (1.7)	806115	1429	34%	5.6	6.4	1.9	1.5
Torino (IT)	R (1.5)	911823	3635	13%	10.3	10.7	8.1	9.2
Total		117799419	414903					

^a Austria did not provide information on Breslow.

^b *In situ* collected only till 2008.

Abbildung 3: Inzidenzraten in Europa (27)

Obwohl die Zahl an Melanomen gestiegen ist, handelt es sich bei den meisten, um dünne Läsionen. Dickere Läsionen stiegen deutlich weniger steil an. Die anatomische Hauptlokalisation sind die Extremitäten (50%), wobei man geschlechterspezifisch unterscheiden kann, dass das Melanom bei Männern eher am Rumpf (43 %) und bei Frauen auf den Extremitäten (57%) auftritt.(27)

Im Gegensatz zu Australien und Nordamerika sind in Europa generell mehr Frauen als Männer betroffen (Tabelle 1).(24,27) Beurteilt man einzelne Länder für sich, ist dies nicht immer der Fall (30). Das europäische Durchschnittsalter liegt bei Männern bei 61 Jahren und bei Frauen bei 56 Jahren.(27)

In Deutschland war das Durchschnittsalter etwas höher und lag bei 63,5 Jahren (Männer 67 Jahre, Frauen 60 Jahre). Dort wurde 2014 bei 21.226 Menschen ein Melanom diagnostiziert und das Melanom machte 4,5% aller Krebserkrankungen aus. 33% aller Melanome wurden dort am Rumpf entdeckt, 24% an der oberen Extremität und 22% auf der unteren Extremität. Im Geschlechtervergleich hatten Männer das Melanom eher am Rumpf und Frauen an der unteren Extremität.(31)

Für Großbritannien (22) gibt es einen ausführlichen Überblick über die Epidemiologie von verschiedenen Krebserkrankungen von Cancer Research UK. Laut der Website hat die Inzidenz des Melanoms dort innerhalb von zwei Dekaden (von 1993-1995 bis 2013-2015) um 128% zugenommen und soll bis 2035 um weitere 7% steigen. Im Jahr 2015 verzeichnete Großbritannien 15.906 Neuerkrankungen und das Melanom machte 4% aller Krebserkrankungen aus. 91% davon waren jedoch im Stadium I-II und hatten damit eine

gute Prognose. Prognostisch ungünstige höhere Stadien (Stadium III-IV) wurden vor allem im höheren Alter und eher beim männlichen Geschlecht gefunden. Im Geschlechtervergleich waren knapp mehr Männer (51%) als Frauen (49%) betroffen, jedoch konnte man in Abhängigkeit mit dem Alter signifikante Unterschiede feststellen. So hatten Frauen bis 59 eine höhere Inzidenz als Männer und ab 60 Jahren waren mehr Männer betroffen (Abbildung 4). Das Melanom ist in Großbritannien vorwiegend eine Erkrankung der älteren Bevölkerung, da 27% der Fälle in der Bevölkerungsgruppe ab 75 Jahren auftritt und das Haupterkrankungsalter für das Melanom (Stand 2013-2015) zwischen 85 und 89 Jahren liegt. Außerdem betrifft es auch nur die kaukasische Bevölkerung, die Inzidenzen in der asiatisch und afroamerikanisch stämmigen Bevölkerungsgruppe waren deutlich geringer. Die anatomische Lokalisation (Abbildung 5) variiert von Mann zu Frau, so sind die meisten Melanome männlicher Patienten eher am Rumpf, Kopf und Nacken (63,4%) und bei weiblichen Patientinnen eher an den Extremitäten (63,5%).

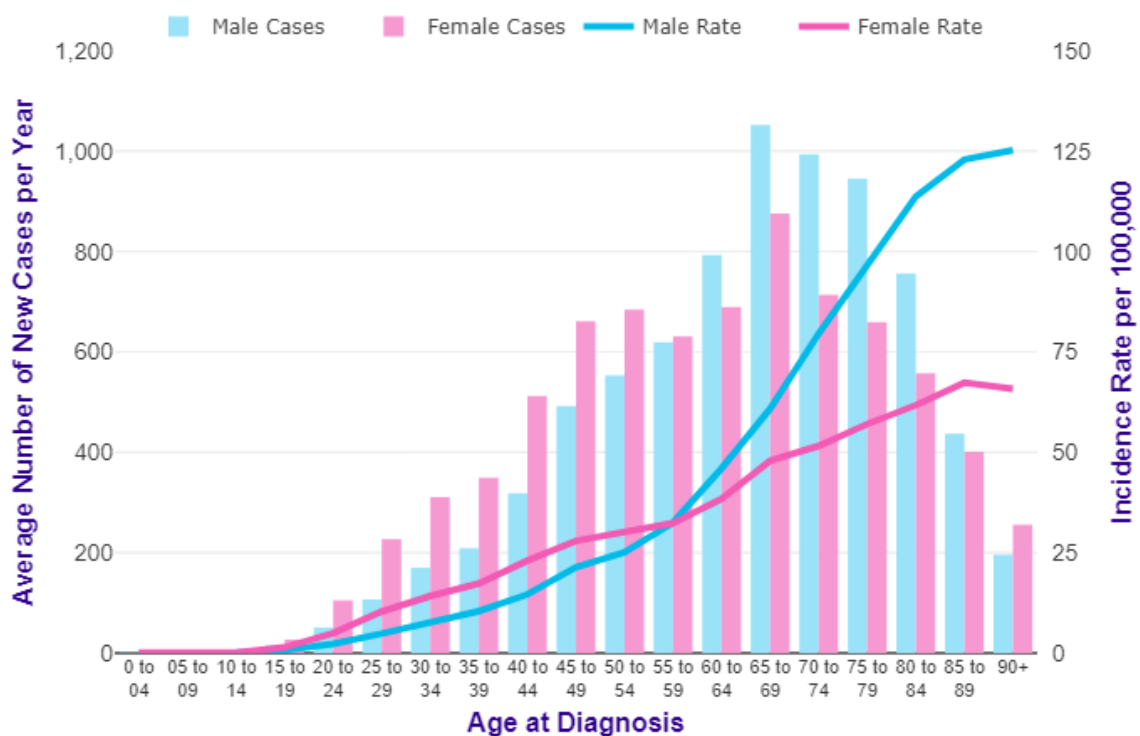
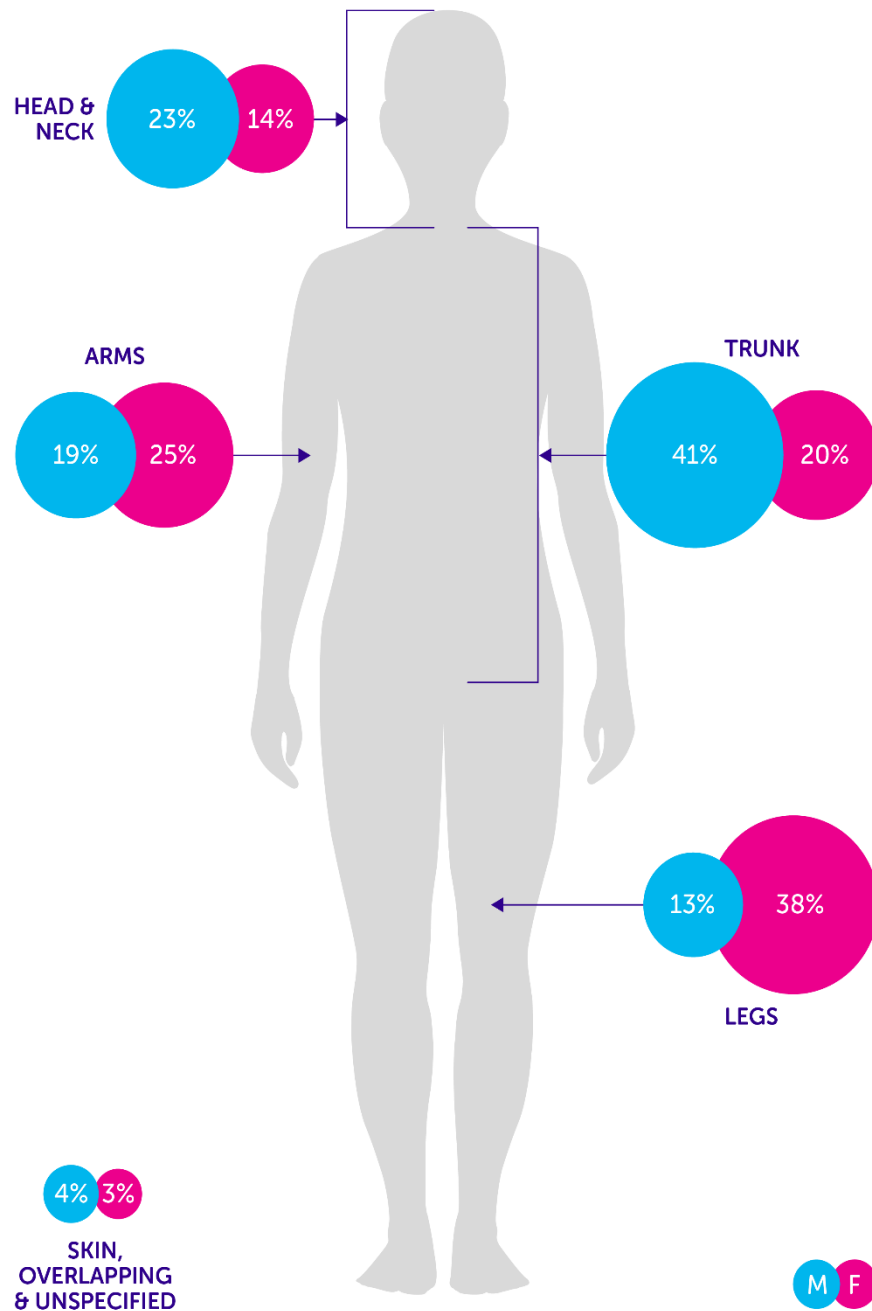


Abbildung 4: Durchschnittliche Anzahl der Neuerkrankungen in UK 2013-2015
(ASR pro Jahr pro 100.000 EinwohnerInnen) (22)

MALIGNANT MELANOMA SKIN CANCER CASES: PERCENTAGE DISTRIBUTION BY ANATOMICAL SITE



LET'S BEAT CANCER SOONER
cruk.org/cancerstats



Abbildung 5: Anatomische Melanomverteilung nach Geschlecht In UK
 Farbcodierung: Männlich = blau, Weiblich = pink (22)

In Deutschland konnte zwischen 1980 und 2005 ein dreifacher Inzidenzanstieg des Melanoms verzeichnet werden.(32) Seit der Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahre 2008 stieg die Inzidenz von invasiven Melanomen und seinen Vorläuferläsionen weiter. Die meisten Läsionen (66%) waren aber vom Typ des oberflächlichen superfiziell spreitenden Melanoms, das eine 10-Jahresüberlebensrate (10-JÜR) von 99,2% aufwies. Nur 16% waren vom nodulären Typ, das eine schlechtere Prognose hat (10-JÜR 67,8%). 2015 verstarben 3.054 Menschen in Deutschland am Melanom und Deutschland soll mit seiner Inzidenz im europäischen Mittelfeld (Abbildung 6) liegen, während Norwegen und Dänemark die höchste und Österreich die niedrigste Inzidenz aufweisen (Stand 2013-2014).(31)

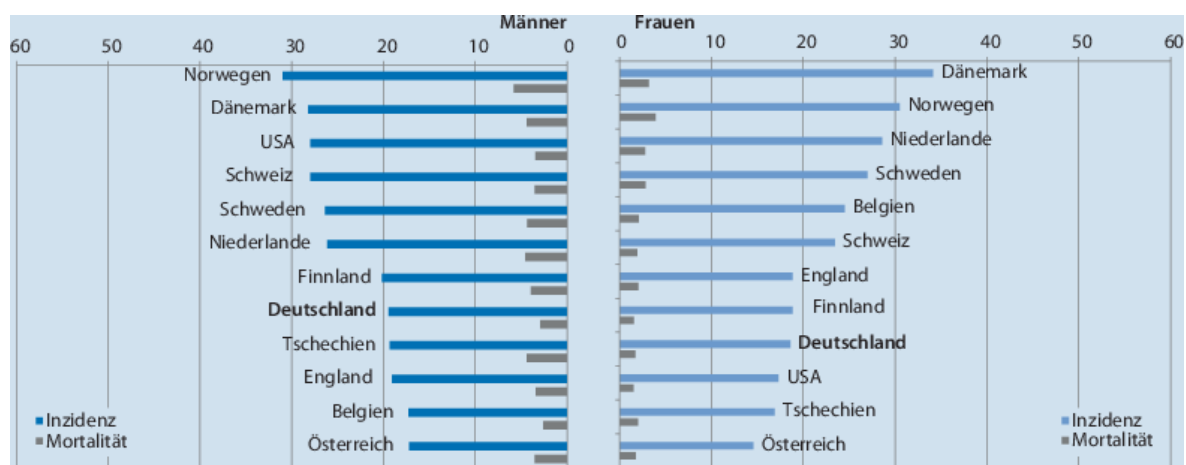


Abbildung 6: Europäischer Vergleich von Inzidenz und Mortalität 2013-2014
(ASR pro 100.000 EinwohnerInnen) (31)

Hinsichtlich der Mortalitätsrate wurden 2012 in Europa 22.000 Todesfälle (24) durch Melanome geschätzt und davon 36% in Zentral- und Osteuropa. Obwohl die Inzidenz im Südosten gering ist, misst man dort in Relation zur Häufigkeit sogar höhere Mortalitätswerte als der Nordwesten Europas (Tabelle 1). Auch hier zeigte sich bei der Geschlechterverteilung, dass Männer ab 50 eine höhere Mortalitätsrate als Frauen aufwiesen. Bei der jüngeren Bevölkerung kam es zu einem nicht-signifikanten Rückgang der Sterbefälle.(30)

Absolut gesehen, weisen Schweden und Norwegen trotzdem die höchste Todesrate auf.(16,27)

1.3.3 Epidemiologie in Österreich

1.3.3.1 Bevölkerung in Österreich

Die Bevölkerungsdaten von Statistik Austria geben nicht nur Aufschluss über die Bevölkerungszahl, sondern auch wie sie zusammengesetzt ist und sich über die Jahre verändert hat.

So betrug die Bevölkerungszahl in 2002 in Österreich (Tabelle 2) circa 8 Millionen und stieg auf rund 8,5 Millionen in 2013 (4.123.622 Männer, 4.328.238 Frauen). In der Steiermark (Tabelle 2) stieg die Anzahl der EinwohnerInnen innerhalb einer Dekade von 1.188.117 auf 1.210.971 (592.996 Männer, 617.975 Frauen).(33) Hierbei nahm die Anzahl der ausländischen Bevölkerung stärker zu als die der inländischen, obwohl die Steiermark im Vergleich zu anderen Bundesländern eine unterdurchschnittliche Anzahl an AusländerInnen aufweist (Abbildung 7).

In Österreich kommen die meisten AusländerInnen aus Deutschland, der Türkei, Bosnien und Herzegowina, Serbien, Tschechien und Rumänien (Tabelle 3). In der Steiermark ist der größte Ausländeranteil aus dem ehemaligen Jugoslawien gefolgt von Deutschland und Rumänien (Abbildung 7).(33)

Gebietseinheit, Staatsangehörigkeit	01.01.2002 (Bevölkerung am Stichtag)	01.01.2013 (Bevölkerung am Stichtag)
Österreich	8.063.640	8.451.860
Österreich. Staatsangehörige	7.333.379	7.447.592
Ausländ. Staatsangehörige	730.261	1.004.268
Steiermark	1.188.117	1.210.971
Österreich. Staatsangehörige	1.130.275	1.120.210
Ausländ. Staatsangehörige	57.842	90.761

Tabelle 2: Österreichische und steirische Bevölkerung 2002 vs. 2013 (33)

Geburtsland	01.01.2002	01.01.2013
Ausländische Bevölkerung	1.112.094	1.364.771
EU Staaten, EWR, Schweiz	421.263	589.251
davon Deutschland*	140.126	205.868
Italien	25.933	26.181
Polen	41.337	63.242
Tschechien*	56.739	41.618
Ungarn	30.722	48.137
Rumänien	39.149	73.904
Slowakei*	12.796	29.963
Bulgarien	7.601	17.043
Rest	66.890	83.295

Drittländer		690.831	775.520
davon	Ehem. Jugoslawien ohne Slowenien	328.017	373.009
	Türkei	126.828	159.185
	Russische Föderation	7.811	29.420
	Afrika	26.554	42.352
	Asien	67.971	121.473
	Kanada und USA*	9.114	12.145
	Lateinamerika	11.558	19.330
	Australien und Neuseeland*	2.012	2.552
	Rest	110.966	16.054

Tabelle 3: Länderzugehörigkeit der ausländischen Bevölkerung in Österreich
* Bevölkerungsgruppen mit hohem Melanomrisiko (30,33)

Staatsangehörigkeit	Bevölkerung am 1. Jänner									
	Österreich	Burgenland	Kärnten	Niederösterreich	Oberösterreich	Salzburg	Steiermark	Tirol	Vorarlberg	Wien
Insgesamt	8.451.860	286.691	555.473	1.618.592	1.418.498	531.898	1.210.971	715.888	372.603	1.741.246
Österreich	7.447.592	268.260	513.103	1.498.715	1.292.706	461.341	1.120.210	631.489	321.433	1.340.335
Nicht-Österreich (abs.)	1.004.268	18.431	42.370	119.877	125.792	70.557	90.761	84.399	51.170	400.911
Ausländeranteil (in %)	11,9	6,4	7,6	7,4	8,9	13,3	7,5	11,8	13,7	23,0
EU-Staaten, EWR, Schweiz	424.669	12.264	21.098	55.231	46.130	28.563	42.268	47.710	22.256	149.149
EU-Staaten (26, ohne Österreich)	416.022	11.989	20.496	54.354	45.495	28.076	41.442	46.707	20.512	146.951
EU-Staaten vor dem 1.5.2004 (14)	217.776	3.448	14.086	21.968	24.422	20.589	18.453	38.706	16.891	59.213
dar.: Deutschland	157.793	2.843	10.256	16.594	20.354	15.946	13.543	28.392	13.896	35.969
Italien	17.831	149	1.684	962	942	1.045	1.356	4.482	1.119	6.092
EU-Beitrittsstaaten 2004 (10)	130.841	6.629	4.522	22.442	11.943	5.073	11.627	5.840	2.692	60.073
dar.: Polen	45.965	525	488	6.256	2.863	741	1.477	977	526	32.112
Slowakei	25.333	1.818	378	6.147	2.061	884	1.701	1.209	493	10.642
Ungarn	37.004	3.989	1.173	6.165	4.174	2.207	4.785	2.479	799	11.233
EU-Beitrittsstaaten 2007 (2)	67.405	1.912	1.888	9.944	9.130	2.414	11.362	2.161	929	27.665
dar.: Bulgarien	14.144	143	192	1.106	944	471	876	691	258	9.463
Rumänien	53.261	1.769	1.696	8.838	8.186	1.943	10.486	1.470	671	18.202
Sonstige EWR-Staaten*, Schweiz	8.647	275	602	877	635	487	826	1.003	1.744	2.198
Drittstaatsangehörige	579.599	6.167	21.272	64.646	79.662	41.994	48.493	36.689	28.914	251.762
Europa	450.305	4.451	17.034	53.619	65.763	34.527	36.852	30.257	25.458	182.344
Ehem. Jugoslawien (o. Slowenien)	298.096	3.104	14.646	33.174	46.783	26.443	25.993	16.953	10.114	120.886
dar.: Bosnien und Herzegowina	89.925	981	7.395	11.087	19.416	11.379	9.603	6.505	3.718	19.841
Kosovo	17.943	299	614	2.868	4.692	1.482	2.543	456	353	4.636
Kroatien	58.619	854	4.630	4.889	9.378	5.217	9.736	4.459	1.860	17.596
Mazedonien	19.377	151	248	4.135	3.519	1.012	917	189	266	8.940
Montenegro	952	14	33	87	155	42	48	57	81	435
Serbien	111.280	805	1.726	10.108	9.623	7.311	3.146	5.287	3.836	69.438
Türkei	113.670	850	858	15.496	14.191	6.413	6.385	11.805	13.557	44.115
Sonstige europäische Länder	38.539	497	1.530	4.949	4.789	1.671	4.474	1.499	1.787	17.343
dar.: Russische Föderation	27.343	309	1.103	3.391	3.471	1.229	3.337	1.061	1.510	11.932
Afrika	24.397	231	775	1.629	2.640	1.139	2.991	1.366	398	13.228
Amerika	18.254	276	704	2.082	1.950	1.381	1.688	1.171	932	8.070
Nordamerika	8.622	139	332	1.057	670	780	675	500	244	4.225
Lateinamerika	9.632	137	372	1.025	1.280	601	1.013	671	688	3.845
Asien (ohne Türkei, Zypern)	77.623	1.129	2.548	6.809	8.641	4.686	6.338	3.491	1.897	42.084
Ozeanien	1.294	16	55	129	116	132	101	160	35	550
Staatenlos, unbekannt, ungeklärt	7.726	64	156	378	552	129	523	244	194	5.486

Abbildung 7: Österreichische Bevölkerung nach Staatsangehörigkeit und Bundesländern
) inkl. mit EU-Staaten assoziierte Kleinstaaten (Andorra, Monaco, San Marino und Vatikan) (33)

1.3.3.2 Datenerhebung zum malignen Melanom in Österreich

In Studien zum europäischen Ländervergleich findet man unterschiedliche Zahlen für die Inzidenz des Melanoms, da sie unterschiedliche Quellen verwenden. Verwendet man Datenerhebungen aus Tirol kommt man auf 21 pro 100.000 EinwohnerInnen (34), während Daten vom nationalen Krebsregister 11,2-11,4 pro 100.000 für invasive und 5,6-6 pro 100.000 für Melanoma in-situ (27) angeben.

In Österreich werden die Neuerkrankungszahlen des Melanoms zwei Mal jährlich vom statistischen Zentralamt Statistik Austria erhoben und publiziert. In den Publikationen findet man auch Informationen über In-situ Fälle (Tabelle 4) sowie Metastasierung und demographische Verteilung der PatientInnen nach Bundesland. Anatomische Lokalisationen sowie histologische Merkmale des Melanoms wie Tumordicke (27), Ulzerationen und Mitoserate oder Ethnien der PatientInnen werden nicht erhoben. Die Daten dafür kommen vom österreichischen Krebsregister, das seit mehr als 20 Jahren existiert, wobei für Krebserkrankungen eine Meldepflicht nur für Krankenhäuser besteht. Todesfälle, die eine Krebserkrankung als Ursache hatten, die nicht gemeldet wurde, werden bei der Mortalitätsstatistik als „Death Certificate Only“ (DCO) oder „Death Certificate Notified“ (DCN) bezeichnet.(35)

Laut diesem (Stand 2014/16) (36) treten in Tirol die meisten Melanome auf, gefolgt von Kärnten und am dritten Platz Vorarlberg. Obwohl sich die Inzidenz so stark in den einzelnen Bundesländern unterscheidet und man ein klares West-Ost-Gefälle erkennen kann, ist die Mortalität in allen Bundesländern gleich. Dies kann mit dem Meldeverhalten, das sich von Bundesland zu Bundesland unterscheidet, zusammenhängen, beziehungsweise durch mangelnde Meldung von Neuerkrankungen erklärt werden.(37) Laut der Publikation von Statistik Austria betrug die Inzidenz in Österreich (Tabelle 4) 21,2 pro 100.000 EinwohnerInnen (Stand 2014/2016, ASR nach Europäischer Standardpopulation) und es gab 1823,7 Melanomfälle (976,3 Männer und 847,3 Frauen). In der Steiermark wurden im selben Zeitraum 240 Melanomfälle (119,7 Männer und 120,3 Frauen) bei einer Inzidenz von 18,8 pro 100.000 EinwohnerInnen gemeldet. In Bezug auf die Geschlechterverteilung waren bis 2001 laut Statistik Austria mehr Frauen als Männer von Melanom betroffen. Ab 2002 waren meist mehr Männer betroffen.(36)

In der Steiermark traten laut Statistik Austria im Jahr 2003 81 Melanome auf, wovon 47 bei Männern waren und 34 bei Frauen und in Tirol sogar 190 Melanome (100 Männer, 90 Frauen).(38) Im Jahr 2014-2016 soll sich diese Zahl in der Steiermark verdreifacht haben und in Tirol auf rund 384 gestiegen sein.(36)

Melanoma in-situ in Österreich						
Jahr	Gesamt		Männlich		Weiblich	
2003	341,0		169,0		172,0	
2012	666,0		351,0		315,0	
Inzidenz des malignen Melanoms der Haut						
Region, Jahr	Gesamt		Männlich		Weiblich	
Österreich	Anzahl	Inzidenz (%)	Anzahl	Inzidenz (%)	Anzahl	Inzidenz (%)
1985	486,0	7,7	199,0	7,4	287,0	7,9
1986	580,0	9,2	260,0	10,0	320,0	8,9
1987	625,0	9,9	299,0	11,3	326,0	9,0
1988	927,0	14,3	396,0	15,7	531,0	14,2
1989	811,0	12,6	341,0	12,7	470,0	12,9
1999	967,0	13,6	455,0	15,5	512,0	12,7
2003	1165,0	15,7	607,0	19,1	558,0	13,6
2004	1357,0	17,8	717,0	21,4	640,0	15,2
2005	1233,0	16,1	578,0	17,2	655,0	15,6
2009	1383,0	17,4	696,0	20,3	687,0	15,8
2012	1642,0	19,7	869,0	23,6	773,0	17,0
2013	1696,0	24,0	885,0	20,3	811,0	18,0
2014	1893,0	26,1	988,0	22,3	905,0	19,6
2015	1838,0	26,3	1006,0	21,4	832,0	18,0
2014/2016	1823,7	21,2	976,3	25,5	847,3	18,2

Tabelle 4: Absolute Anzahl und Inzidenz (ASR) des Melanoms in Österreich nach Statistik Austria (36,39)

In Tirol wird zusätzlich noch aktive Datenerhebung betrieben und nicht nur die gemeldeten Fälle gezählt, was den Daten mehr Aussagekraft gibt. Demnach traten in den Jahren 2014-2016 in Tirol 375 invasive Melanome auf, davon 191 Männer und 184 Frauen, was eine ASR von 35,2 von 100.000 bei Frauen und 36,1 von 100.000 bei Männern ergibt.

Des Weiteren traten 545 Melanoma in-situ, davon 258 Männer und 287 Frauen, auf. Insgesamt verstarben 28 PatientInnen an einem Melanom. Diese Werte sind im Vergleich mit anderen Ländern der Europäischen Union sehr hoch. Nimmt man nur die Läsionen, der im Krankenhaus diagnostizierten Fällen, liegt Tirol im EU-Schnitt. Für Frauen ist das Melanom mit anderen Krebserkrankungen in Tirol an 3. Stelle, bei Männern an 5. Stelle.(37,40)

Laut aktiven Datenerhebungen in der Steiermark wurden 2001-2003 circa 350 Melanome pro Jahr erhoben (Crude Rate (CR) 28,6 pro 100.000, ASR 24,5 pro 100.000). Von den PatientInnen waren 52,8% weiblich und 47,2% männlich und das Durchschnittsalter betrug

58,2 Jahre. In Hinblick auf Lokalisation hatten Männer das Melanom eher am Stamm und Frauen an den Extremitäten.

In Graz gab es des Weiteren zwei weitere aktive Datenerhebungen. Einerseits eine retrospektive Datenanalyse mit 1368 MelanompatientInnen zwischen 1970 und 1989 (41) und andererseits eine retrospektive Analyse der MelanompatientInnen mit Metastasen, die am Universitätsklinikum für Dermatologie und Venerologie in Graz zwischen 2000 und 2010 (42) behandelt wurden.

Die Studie aus den Jahren 1970-1989 (41) zeigte, dass sich innerhalb von 15 Jahren die Anzahl der Melanomfälle fast versechsfacht hat. (1970-1974: 103 Melanomfälle, 1985-1989: 593 Melanomfälle). Das durchschnittliche Alter betrug 56,1 Jahre und Frauen waren etwas häufiger betroffen als Männer. Auch hier konnte bei der Lokalisation gesehen werden, dass Männer das Melanom eher am Stamm hatten, während bei Frauen die untere Extremität häufiger betroffen war.(43–45)

Bei der zweiten Studie (42) aus Graz wurden in den Jahren 2000 bis 2010 88 PatientInnen (46 Männer, 42 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren festgestellt, die aufgrund eines metastasierten Melanoms mit Chemotherapie behandelt wurden. Davon hatten 51 PatientInnen ein SSM mit einer mittleren Tumordicke von 2,26 mm und 37 PatientInnen ein NM mit einer mittleren Tumordicke von 4,59 mm. Während im Jahr 2002 die Mortalität noch bei 276 (149 Männer, 127 Frauen) lag, verstarben 2014-2016 (36) in Österreich 343 Personen am malignen Melanom der Haut.

In der Steiermark waren es davon 49,7 Todesfälle, davon 28,3 Männer und 21,3 Frauen.

In Tirol wurden im selben Zeitraum bei höherer Inzidenz laut Statistik Austria nur 28,7 Todesfälle gemeldet, wovon auch mehr Männer als Frauen betroffen waren.

Diese Inzidenzen dürften in Wahrheit sogar noch höher sein. Laut einer österreichischen aktiven Datenerhebung von 2011 (46) zeigten die Daten von Statistik Austria nur die Hälfte der wahren Melanomfälle an. Die histopathologischen Befunde aus ganz Österreich wurden ausgewertet und man erhob 3295 invasive Melanome und 1951 Melanoma in situ. Während bei den invasiven Läsionen ungleich der europäischen Verteilung mehr Männer (ASR nach europäischer Standardpopulation 45 pro 100.000 EinwohnerInnen) als Frauen (ASR nach europäischer Standardpopulation 37 pro 100.000 EinwohnerInnen) betroffen waren, war die Geschlechterverteilung bei den in-situ Melanomen umgekehrt (Männer 25, Frauen 23 pro 100.000 EinwohnerInnen).

Das Durchschnittsalter der invasiven Läsionen lag bei 59 Jahren und Hauptlokalisation waren bei beiden Geschlechtern der Rumpf und bei Frauen zusätzlich die untere Extremität, während Männer viele Melanome auch im Hals- und Nackenbereich hatten.

In bundesweiten Vergleich der Inzidenzen mit den Daten von Statistik Austria hatte Wien fast eine 7 Mal höhere Inzidenz als das Krebsregister vermuten ließ, in Salzburg waren die Werte dreifach höher und in der Steiermark waren es mit 554 Melanomen fast 3,5 Mal so viele Fälle wie gemeldet. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Messungen in Tirol waren nicht so hoch.

Generell konnte auch in der aktiven Datenerhebung ein West-Ost-Gefälle erkennbar gemacht werden. So haben wir in Relation zur Bevölkerungsdichte im Westen die meisten Melanome, gefolgt vom Zentralsüden und Zentralnorden. Am wenigsten Melanome hat der Osten.

Auch in Zukunft soll die Inzidenz steigen. Prognostisch prophezeit Statistik Austria einen gewaltigen Anstieg (73%) der Melanomfälle von 2014 bis 2030. Derzeit gibt es mehr weibliche als männliche MelanopatientInnen, was sich aber bis 2030 ändern soll. Vor allem die Bevölkerungsgruppe über 75 wird stark betroffen sein, da sich die Prävalenz verdoppeln soll. Auch zwischen den Bundesländern gibt es große Unterschiede wie steil die Inzidenz ansteigen soll. Zwischen 2014 und 2030 soll sich die Inzidenz beispielsweise in der Steiermark und Burgenland mehr als verdoppeln, während sie in Wien von 9 auf 13 pro 100.000 steigen soll.(47)

An Krebs erkrankte Personen nach Bundesländern 2000 bis 2030 zu Jahresende

Bundesland	2000	2014	2017	2020	2025	2030
Absolut						
Österreich	9.319	19.490	22.157	24.812	29.197	33.690
Burgenland	161	207	288	363	471	575
Kärnten	876	2.696	2.808	3.056	3.482	3.922
Niederösterreich	1.564	2.430	2.899	3.277	3.861	4.450
Oberösterreich	1.655	3.355	3.806	4.249	5.007	5.851
Salzburg	708	1.274	1.464	1.674	2.039	2.408
Steiermark	618	1.919	2.517	3.003	3.802	4.613
Tirol	1.520	4.456	4.678	5.050	5.637	6.199
Vorarlberg	603	1.494	1.674	1.919	2.381	2.903
Wien	1.614	1.659	2.023	2.221	2.517	2.769
In Prozent der Gesamtbevölkerung						
Österreich	0,12	0,23	0,25	0,27	0,31	0,36
Burgenland	0,06	0,07	0,10	0,12	0,15	0,18
Kärnten	0,16	0,48	0,50	0,54	0,61	0,69
Niederösterreich	0,10	0,15	0,17	0,19	0,22	0,25
Oberösterreich	0,12	0,23	0,26	0,28	0,33	0,38
Salzburg	0,14	0,24	0,26	0,30	0,35	0,41
Steiermark	0,05	0,16	0,20	0,24	0,30	0,36
Tirol	0,23	0,61	0,62	0,65	0,71	0,77
Vorarlberg	0,17	0,39	0,43	0,48	0,58	0,70
Wien	0,10	0,09	0,11	0,11	0,12	0,13

Abbildung 8: Melanomprognose bis 2030 (47)

1.3.4 Risikofaktoren

Der wichtigste exogene Risikofaktor beim Melanom ist die intermittierende UV-Exposition (48), besonders wenn sie in jungen Jahren stattfindet. Viele, schwere Sonnenbrände in der Kindheit führen zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko. Auch PatientInnen mit hellem Hauttyp (Hauttyp I und II), der zu Sonnenbränden neigt, sowie Menschen mit vielen (>100) normalen und dysplastischen Nävi, dysplastischen Nävi (> 10) und großen kongenitalen Nävi haben unabhängig von der Einwirkung von UV-Licht ein höheres Risiko für die Entstehung von Melanomen.(4,9,30,49)

Des Weiteren spielt neben einem erhöhten Risiko bei Immundefizienz (HIV, medikamentöse Immunsuppression) auch die genetische Disposition eine große Rolle, da 5-10% der Melanome in Familien auftreten, die für Melanome anfälliger sind. Ein immer wieder kontrovers diskutiertes Thema ist der Einfluss von Hormonen auf die Tumorentwicklung. Viele Studien zeigten jedoch, dass Schwangerschaften, Hormonsubstitution und orale Kontrazeptiva nicht zu einer Risikoerhöhung oder Prognoseverschlechterung führen dürften.(4,50)

1.3.5 Prävention

Das Melanom wird durch natürliches oder künstliches UV Licht verursacht. In vielen Ländern wurden Präventionskampagnen gestartet, die vor schädlicher Sonnenstrahlung warnen und Sonnenschutz bewerben. In Großbritannien (seit 2003 SunSmart Campaign), Norwegen und Schweden gibt es diese Kampagnen seit den 90ern, in Australien und Neuseeland wird die Bevölkerung sogar schon seit den 80er Jahren durch Präventionskampagnen gewarnt. Die positive Auswirkung bei der jungen Bevölkerung hat sich in Australien auch zeigen können.(16)

Auch das Euromelanoma Projekt in Europa zeigte Wirkung. Länder wie Tschechien, Zypern, Malta, Slowakei, die früher am Euromelanoma Projekt teilgenommen hatten, erzielten einen günstigeren Verlauf hinsichtlich der Mortalität bei der jüngeren Bevölkerung als Länder, die erst später dazukamen.(30)

Auch in Österreich gibt es sehr erfolgreiche Initiativen der Österreichischen Krebshilfe und der Österreichischen Krebshilfe Steiermark (41) darunter auch eine nationale Präventionskampagne namens „Sonne ohne Reue“ (51,52), die seit über 25 Jahren (53) durch verschiedene Aktionen auf die Gefahr von Hautkrebs aufmerksam macht. Die Österreichische Krebshilfe Steiermark führt seit 1997 mit ihrer Aktion „sun watch“ Screenings an belebten, öffentlichen Plätzen durch.

1.4 Pathogenese

Die Entstehung des Melanoms ist ein mehrstufiger Prozess und kommt durch ein Zusammenspiel aus (epi)genetischen, Host- und Umweltfaktoren zustande.(48)

Man kann einige sogenannte „Treibermutationen“ im Sinne der Pathogenese beschreiben:

1.4.1 BRAF Mutation

BRAF spielt bei der Regulierung des MAPK Pathways, welcher die Differenzierung, das Wachstum und die Apoptose von Zellen steuert, eine besondere Rolle. Durch die Mutation im BRAF Gen ist diese Regulierung gestört und Malignome können entstehen. BRAF Mutationen finden sich auch in dysplastischen Nävi, jedoch reicht eine Mutation im BRAF Gen alleine nicht aus für das Entstehen von Melanomen.(5,48)

1.4.2 Inaktives CDK

Durch Mutationen im CDKN2A Gen kommt es zu einer funktionellen Beeinträchtigung der beiden Proteine (p16 und p14), die es codiert, was in weiterer Folge auch zur Melanomentstehung beiträgt.

Inaktives CDKN2A ist in 16-41% der Melanome zu finden und hat wie CDK4 eine hohe Penetranz bei familiären Melanomen.(48)

Neben einer Reihe von onkogenetischen Pathways, wie beispielsweise dem MAPK-, WNT signaling- oder Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K) Pathway, die mit der Melanombildung in Verbindung stehen, gibt es noch einige Moleküle, die mit der Tumorgenese in Zusammenhang gebracht werden.

Dazu zählt c-KIT, p97 (Melanotransferrin, welches eine wichtige Rolle bei der Tumorprogression hat) und p53.

Für die Schädigung des Tumorsuppressorgens tp53 zählt UV Licht als größter exogener Risikofaktor. Normalerweise induziert tp53 die Reparatur von DNA Schäden, doch bei Melanomen ist es in fast 90% der Fälle inaktiviert, vermindert oder defekt.(48)

Obwohl es genetische Schlüsselemente für die Entwicklung eines Melanoms gibt, sind diese allein nicht für die Ausbildung ausreichend.

Umweltfaktoren, vor allem intermittierende Sonnenexposition und Sonnenbrände im Kindesalter (9,29), sind letztendlich für die Progression und Entstehung ausschlaggebend. Sowohl natürliches als auch künstliches UV Licht spielt als größter exogener Faktor eine wesentliche Rolle im Krankheitsgeschehen, da sowohl sein UVA- als auch UVB Anteil zu Schäden an der DNA und somit zu Genmutation führen kann.(16,48)

Im Kindesalter kommt es dadurch vor allem im melanozytären System zur Mutation des BRAF Genes in Nävi. Durch Zusammenspiel mit anderen Faktoren kann es so zur Tumorgenese kommen, da geschädigte Melanozyten im Gegensatz zur Keratinozyten, nicht in Apoptose gehen.

Durch die UV induzierte Mutation können einige Melanozyten die epidermale Basalmembran durchqueren und in anderen Körperregionen auftreten.(49)

1.5 Prognose, Verlauf und Staging

Im Frühstadium erkannt, kann das Melanom durch chirurgische Exzision meist erfolgreich behandelt werden, wenn es noch nicht metastasiert ist. Spätere Stadien bedürfen einer deutlich aufwendigeren Therapie und haben eine schlechtere Prognose.(48) In etwa 90% der Fälle wird das Melanom jedoch als Primärtumor ohne Metastasen entdeckt, weshalb die tumorspezifische 10-JÜR mit 75-80% im Gesamtkollektiv trotzdem sehr hoch ist. Läsionen ohne Metastasen weisen abhängig von der Tumordicke eine 10-JÜR zwischen 90% (Tumordicke nach Breslow <1 mm) und 50% (Tumordicke nach Breslow >4 mm) auf. Studien aus Queensland zeigten bei Melanomen mit dünner Tumordicke sogar eine 20-JÜR von 96%. Dennoch kann es bei einem Teil der früh erkannten und behandelten Melanome zu Rezidiven und – selbst bei dünnen Läsionen (14%) (54) - zur Metastasierung kommen.(4,11,55)

Sobald Metastasen auftreten, ist die Prognose ungünstiger, denn 80% der Melanomsterbefälle sind durch Metastasen bedingt. (48) Gehirnmetastasen werden zum größten Teil durch Melanome verursacht, wobei sich davon laut Schweizer Studien 17% bei unbekanntem Primärtumor bilden. Auch hierbei scheinen Männer anfälliger für die Entwicklung von Metastasen im Gehirn zu sein als Frauen. (54) Ulzerationen, sowie dicke Läsionen steigern das Risiko zur Metastasierung, die sowohl lymphogen als auch hämatogen erfolgen kann. In zwei Drittel der Fälle sind die Metastasen in den regionären Lymphknoten. Die 10-JÜR für Melanome mit regionären Satellitenmetastasen beträgt 30-50%, für Mikrometastasen in regionären Lymphknoten 30-70% und 20-40% bei Läsionen mit klinisch auffälligen regionären Lymphknotenmetastasen. Fernmetastasen haben unbehandelt je nach Aggressivität des Tumors, Lactat-Dehydrogenase (LDH) Spiegel und Organlokalisation eine mittlere Überlebensrate von 6 bis 9 Monaten.(4,9,11)

1.5.1 Prognosefaktoren

Die wichtigsten histologischen Prognosefaktoren für das nicht metastasierte Melanom sind:

1.5.1.1 Tumordicke (nach Breslow)

Gerade beim Melanom, das noch nicht metastasiert hat, ist die Tumordicke der wichtigste Prognosefaktor. Je größer die Tumordicke (>1 mm), desto schlechter ist die Prognose. Die vertikale Tumordicke und Invasionstiefe wird histologisch ermittelt und ist definiert als die Strecke zwischen dem Stratum granulare der Epidermis bis zum tiefsten Punkt der Invasion des Melanoms. Eine Tumorinvasion durch das gesamte Stratum papillare ist prognostisch ungünstig.(4,9,55)

1.5.1.2 Ulzeration

Die Ulzeration ist ein weiterer ungünstiger Prognosefaktor. Histologisch kann man eine Ulzeration beispielsweise an einem epidermalen Defekt mit Fehlen des Stratum Corneum und der Basallamina sowie Fibrinablagerungen, Neutrophilenansammlungen oder einer reaktiven Hyperplasie der umliegenden Epidermis erkennen.(9)

1.5.1.3 Mitoserate

Die Mitoserate ist die Anzahl an Mitosen pro mm^2 und wird ab einem Wert von ≥ 1 Mitosen/ mm^2 als prognostisch ungünstig gewertet.(56) Dieser Faktor wurde in der neuen American Joint Committee on Cancer (AJCC) Klassifikation (8. Edition) für die T1 Klassifizierung nicht mehr als Kriterium berücksichtigt, wird aber bei Tumoren unter 1 mm gerne angegeben.(57)

Der früher häufig verwendete Clark-Level ist heutzutage als prognostischer Faktor obsolet. Des Weiteren wirken sich Alter (>65 Jahre), Melanomtyp (ALM und NM) und Lokalisation (Rumpf, Kopf und Nacken) prognostisch negativ aus.(9,55)

Außerdem wurde auch das männliche Geschlecht als prognostisch, ungünstiger Faktor beobachtet.(4,9) Lange Zeit wurde angenommen, dass sich Frauen in Bezug auf Früherkennung und bei Vorsorgeuntersuchungen von Männern unterscheiden würden und deswegen ein besseres Outcome hätten. Dies wurde jedoch durch einige Studien, die das Geschlecht als unabhängigen Prognosefaktor beschreiben, entkräftet. Frauen haben unabhängig vom Alter und anderen Prognosefaktoren generell ein günstigeres Outcome hinsichtlich Progression, Mortalität als auch Metastasierung. Der genaue Grund für die Geschlechtsunterschiede ist unbekannt. Weibliche Hormone, vor allem Östrogen, das in der Literatur kontrovers (50) diskutiert wird, sind als ursächlicher Faktor eher unwahrscheinlich. Sowohl prä- als auch postmenopausale Frauen hatten generell ein 30% besseres Outcome als Männer. Auch die Mutationsrate von für das Melanom wichtigen Genen wie BRAF, NRAS oder KIT sind unabhängig vom Geschlecht.(58)

1.5.2 Staging nach AJCC

Derzeit wird das Melanom laut AJCC (57) in Stadien 0-IV eingeteilt (Abbildung 10), anhand dieser auch Überlebensraten geschätzt werden. Ein Melanom im Stadium IA weist eine 5-JÜR von 99% auf, welche bei Stadium IIID auf 32% sinkt.

Laut den AJCC Kriterien von 2017 werden Melanoma in-situ als Stadium 0 klassifiziert (Abbildung 9). Die T-Klassifikation richtet sich nach der Tumordicke des Primärtumors, wobei der unbekannte Primärtumor mit T0 angegeben wird.

Die neue N-Klassifikation beinhaltet nun auch die Satellitenmetastasen und die M-Klassifikation erfuhr mit dem Stadium IV M1d ein besonderes Hervorheben der ZNS Metastasierung (Abbildung 9 und 10).

WHEN T IS...	AND N IS...	AND M IS...	THEN THE PATHOLOGICAL STAGE GROUP IS...
Tis	N0 ^b	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b or N3c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a or N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c or N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c or N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Any N \geq N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Any T, Tis	Any N	M1	IV

Abbildung 9: Pathologisches Staging nach AJCC 8.Edition (54)

T CATEGORY		THICKNESS	ULCERATION STATUS
TX: Primary tumor thickness cannot be assessed (eg, diagnosis by curettage)		Not applicable	Not applicable
T0: No evidence of primary tumor (eg, unknown primary or completely regressed melanoma)		Not applicable	Not applicable
Tis (melanoma in situ)		Not applicable	Not applicable
T1		≤1.0 mm	Unknown or unspecified
T1a		<0.8 mm	Without ulceration
T1b		<0.8 mm	With ulceration
		0.8-1.0 mm	With or without ulceration
T2		>1.0-2.0 mm	Unknown or unspecified
T2a		>1.0-2.0 mm	Without ulceration
T2b		>1.0-2.0 mm	With ulceration
T3		>2.0-4.0 mm	Unknown or unspecified
T3a		>2.0-4.0 mm	Without ulceration
T3b		>2.0-4.0 mm	With ulceration
T4		>4.0 mm	Unknown or unspecified
T4a		>4.0 mm	Without ulceration
T4b		>4.0 mm	With ulceration

N CATEGORY	NO. OF TUMOR-INVOLVED REGIONAL LYMPH NODES	SATELLITE, AND/OR MICROSATELLITE METASTASES
NX	Regional nodes not assessed (eg, sentinel lymph node [SLN] biopsy not performed, regional nodes previously removed for another reason); Exception: pathological N category is not required for T1 melanomas, use clinical N information	No
N0	No regional metastases detected	No
N1	One tumor-involved node or any number of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with no tumor-involved nodes	
N1a	One clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N1b	One clinically detected	No
N1c	No regional lymph node disease	Yes
N2	Two or 3 tumor-involved nodes or any number of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with one tumor-involved node	
N2a	Two or 3 clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N2b	Two or 3, at least one of which was clinically detected	No
N2c	One clinically occult or clinically detected	Yes
N3	Four or more tumor-involved nodes or any number of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with 2 or more tumor-involved nodes, or any number of matted nodes without or with in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases	
N3a	Four or more clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N3b	Four or more, at least one of which was clinically detected, or the presence of any number of matted nodes	No
N3c	Two or more clinically occult or clinically detected and/or presence of any number of matted nodes	Yes

M CRITERIA		
M CATEGORY ^b	ANATOMIC SITE	LDH LEVEL
M0	No evidence of distant metastasis	Not applicable
M1	Evidence of distant metastasis	See below
M1a	Distant metastasis to skin, soft tissue including muscle, and/or nonregional lymph node	Not recorded or unspecified
M1a(0)		Not elevated
M1a(1)		Elevated
M1b	Distant metastasis to lung with or without M1a sites of disease	Not recorded or unspecified
M1b(0)		Not elevated
M1b(1)		Elevated
M1c	Distant metastasis to non-CNS visceral sites with or without M1a or M1b sites of disease	Not recorded or unspecified
M1c(0)		Not elevated
M1c(1)		Elevated
M1d	Distant metastasis to CNS with or without M1a, M1b, or M1c sites of disease	Not recorded or unspecified
M1d(0)		Not elevated
M1d(1)		Elevated

Abbildung 10: TNM-Klassifikation nach AJCC 2017 (54)

1.6 Diagnostik

1.6.1 Klinik

Generell ist jede Läsion, die neu auftritt und/oder sich in Farbe, Form und Größe ändert, suspekt. Je nach klinischem Subtyp variiert das Erscheinungsbild von Melanomen und die klinische Diagnostik (70% Sensitivität) richtet sich vor allem nach der suspekten Läsion anhand der sogenannten „ABCDE“ Kriterien:

- Asymmetrie (**A**symmetry)
- Unregelmäßige Abgrenzung (**B**orders)
- Verschiedenfarbige, inhomogen gefärbte Pigmentierung (**C**olours)
- Durchmesser mehr als 5 mm (**D**iameter)
- Veränderung der Läsion mit Ausbildung von beispielsweise Regressionszeichen oder nodulären Anteilen (**E**volution)

Die Läsionen sollten einerseits jede für sich untersucht werden, andererseits sollte geprüft werden, ob ein Nävus im Vergleich zu den anderen heraussticht, sowie ob sich eine Läsion laut PatientIn beziehungsweise Vorbefund verändert hat.(4,9)

1.6.2 Auflichtmikroskopie

Diese Untersuchung ist laut Studien ein sehr genaues Diagnostikwerkzeug (79% Spezifität, 89% Sensitivität), sofern es von gut geschulten UntersucherInnen angewandt wird. Mit einem Auflichtmikroskop wird die Läsion zusätzlich begutachtet und andere Hautveränderungen wie beispielsweise Nävi, Dermatofibrome, thrombosierte Hängangiome, Hautmetastasen anderer Tumore, Basalzellkarzinome oder seborrhoische Keratosen werden differentialdiagnostisch ausgeschlossen.

Zeigt die suspekten Läsion eine Gefäßzeichnung (irreguläre Gefäßabbrüche, vermehrte Gefäßzeichnung), braun-schwarze Globuli, Pseudopodien oder ein abrupt endendes, irreguläres Pigmentnetz, sind dies Kriterien, die für ein Melanom verdächtig wären.

Läsionen, die sowohl klinisch als auch im Auflichtmikroskop suspekt erscheinen, sollten mittels chirurgischer Exzision weiter abgeklärt werden.(4,9)

1.6.3 Totalexzision

Um die histopathologische Tumordicke nach Breslow und eventuelle Ulzerationen zu ermitteln, muss die suspekten Läsion entnommen werden, welche im Ganzen entfernt werden sollte. Eine Inzisionsbiopsie ist suboptimal, da sie zu einer Verfälschung der Tumordicke führen könnte.(59) In 3,9% der Fälle kann es auch zu einem Upstaging kommen, das

unnötige Sentinel-Lymphknoten-Dissektion (SLND) und Übertherapie mit sich zieht. Dies geschieht vor allem nach Verbleiben eines Residualtumors nach der Biopsie und einer darauffolgenden Exzision. Besonders anfällig sind palmare sowie plantare Melanome und Läsionen am Kopf, Nacken, Akren, Genitalien und Schienbein. (60)

Nach Totalexzision wird ein histopathologischer Befund erstellt, der die Diagnosesicherung des Melanoms, die Tumordicke nach Breslow, das Vorhandensein von Ulzerationen oder Mikrosatelliten und die Bewertung der Resektionsränder beinhalten muss. Weiters kann auch das Vorhandensein von Regressionszeichen, Lymphozyteninfiltraten, Gefäßleinbrüchen usw. beschrieben werden. Immunhistochemische Färbungen (S-100, Melan-A, Human Melanoma Black-45 (HMB-45)) können zusätzlich bei unklarer Histologie zur endgültigen Diagnostik beitragen.(59)

1.6.4 Molekulardiagnostik

Mithilfe dieses Diagnoseverfahrens können Gewebeproben von Primärtumoren oder Metastasen auf genetische Mutationen getestet werden. Dies ist eine wichtige Grundvoraussetzung für die systemische Therapie von metastasierten MelanompatientInnen, da man im Falle von BRAF Mutationen dementsprechend BRAF Inhibitoren in Kombination mit MEK Inhibitoren verabreichen kann.(9)

1.6.5 Weiterführende Diagnostik

Weiterführend wird ein Ultraschall zum Detektieren von nicht tastbaren Metastasen vor einer Sentinellymphknotenbiopsie (SLN Biopsie) durchgeführt. Ist die klinische Untersuchung und der Ultraschall negativ, sollte eine SLN Biopsie ab einer Tumordicke ≥ 1 mm für Mikrometastasen durchgeführt werden. Außerdem sollten die Serum Spiegel des S-100 Proteins zur Verlaufskontrolle bestimmt werden.(59)

1.6.6 SLND

1992 löste die Lymphknotenentfernung der Wächterlymphknoten (SLND) die komplette Lymphknotenentfernung (CLND) ab, wodurch die Morbidität bei negativen Lymphknoten gesenkt werden konnte. Bei diesem Eingriff wird in die abführenden Lymphbahnen nahe des Melanoms Technetium 99m und ein spezieller Farbstoff gespritzt. Die blau gefärbten Lymphknoten werden mit Hilfe eines Gammacounters entfernt und auf Mikrometastasen untersucht.(61)

Die SLND wird ab einer Tumordicke von 1,0 mm (62) durchgeführt und ist eine Stagingmethode.(59) Die Genauigkeit der SLND ist stark von der Erfahrung der

ChirurgInnen abhängig. So zeigten Studien, dass eine 90% Genauigkeit erst nach Durchführung von 50 Eingriffen erreicht werden kann.

Trotzdem hat sich die SLND durchgesetzt, da der Sentinellymphknotenstatus mit dem krankheitsfreien Intervall und längerem Überleben korreliert und somit eine wichtige prognostische Bedeutung hat.(9)

So sterben 3 von 10 PatientInnen bei positiver SLN Biopsie bei einem Melanom zwischen 1-4 mm innerhalb von 10 Jahren, während es bei einem negativen Ergebnis nur 1 von 10 Personen ist. Jedoch haben 4-10% der PatientInnen Komplikationen nach einer SLND und 3 von 100 PatientInnen bekommen trotz negativer Biopsie ein Rezidiv in den Lymphknoten. Man sollte die Vor- und Nachteile deshalb besonders gut abwägen. Besonders bei älteren PatientInnen ab 80 Jahren sollte sehr genau ein Nutzen-Risiko Verhältnis bedacht werden, da sie im Gegensatz zu jüngeren PatientInnen eine höhere Mortalität und häufiger Fernmetastasen aufweisen. Regionäre Lymphknotenbeteiligung in dieser Altersgruppe ist seltener während Kinder und junge PatientInnen eher eine Beteiligung der Sentinellymphknoten zeigen.(59)

Bei Melanomen unter 1 mm wird die SLND nur in Ausnahmefällen angewandt. Ist der Befund der SLND negativ, ist keine weitere Lymphknotenentfernung indiziert. Findet man Mikrometastasen, ist der/ die PatientIn darüber aufzuklären, dass die radikale Lymphknotendissektion keinen Überlebensvorteil bringt und sollte daher nicht mehr durchgeführt werden.(63)

Im Fall, dass klinisch schon Lymphknotenmetastasen detektiert wurden, ist eine SLND überflüssig und eine Lymphknotendissektion ist indiziert.(9)

1.7 Therapie

Die Therapie des Melanoms ist stadienabhängig. Während es im Frühstadium durch chirurgische Exzision geheilt werden kann, sind spätere Stadien eine therapeutische Herausforderung.(48)

1.7.1 Chirurgische Therapie

Unabhängig vom Stadium ist der erste Schritt bei jedem Melanom die chirurgische Exzision, (59,64) da sie nicht nur der Therapie sondern auch der Diagnostik dient.

Ist eine völlige Entfernung möglich, sollte keine Shavingbiopsie oder Teilbiopsie (Inzisionsexzision) erfolgen. Laut Studien beeinflussen Teilbiopsien das Outcome des malignen Melanoms prognostisch nicht, jedoch sollte bei Möglichkeit eine totale Exzision angestrebt werden, da sonst die Messung der wahren Tumordicke und Ulzerationen

verfälscht werden könnte und die histopathologische Evaluierung erschwert wird. In manchen Fällen kann eine Inzisionsexzision indiziert sein, wie bei großen Pigmentläsionen unklarer Dignität, großen Melanomen im Gesicht oder Pigmentläsionen an der Schleimhaut oder den Akren.(54,55)

Wird das maligne Melanom diagnostiziert, sollte je nach Tumordicke mit entsprechendem Sicherheitsabstand (64) (Abbildung 11) vier - acht Wochen (4) nach Erstdiagnose eine Nachexzision der Primärläsion erfolgen. Ein zu knapper Exzisionsrand führt zu Rezidiven (65) und verschlechtert die Überlebensprognose, der Abstandsstandard von 5 cm aus den 70er und 80er Jahren (66) ist jedoch heutzutage obsolet.

Der Sicherheitsabstand beim Melanoma in-situ, speziell dem Lentigo maligna, das meist im Gesicht auftritt, kann aufgrund von kosmetischen sowie funktionellen Gründen (z.B. Schwierigkeit die Läsion zu schließen) kleiner ausfallen.

Im Falle eines ALM oder einem Melanom der Schleimhaut wird ein adaptierter Sicherheitsabstand gewählt, da der Läsionsrand oft schlecht abgrenzbar ist und es dadurch öfter zu Rezidiven kommt. Ist eine großzügige Exzision nicht möglich, kann man bei kleinem Abstand durch Schrittrandkontrolle eine In-toto Exzision gewährleisten.(4,9)

Recommended minimal excision margins for melanoma.

<u>Tumour thickness (Breslow)</u>	<u>Excision margin</u>
<i>In situ</i>	0.5 cm
≤2.0 mm	1 cm
>2.0 mm	2 cm

Abbildung 11: Sicherheitsabstand bei chirurgischer Exzision (9)

1.8 Nachsorge

Auch nach erfolgreicher Exzision und Behandlung ist eine regelmäßige Nachkontrolle zur Früherkennung eines möglichen Rezidivs oder einer Metastasierung nötig. PatientInnen, die ein Melanom hatten, entwickeln in 10% der Fälle ein weiteres Melanom, weshalb Pigmentläsionen im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung auf maligne Entartung geprüft werden sollten. Außerdem ist die Nachsorge wegen möglicher Metastasen wichtig, da auch 14% der dünnen Melanome metastasieren (54), und ein Lymphknotenstatus sollte erhoben werden. Hierbei spielen vor allem die ersten 5 Jahre die größte Rolle, da in diesem Zeitraum 90% aller Metastasen auftauchen.

Laut den an die AJCC-Klassifikation (8.Edition) adaptierten Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV) sind nach einem

in-situ Melanom jährliche Kontrollen und für Melanome des Stadiums IA die ersten drei Jahre im 6-monatigen Intervall Kontrollen notwendig. Hierbei sind körperliche Untersuchungen ausreichend. Im Stadium IB bis IIB sind die ersten drei Jahre alle drei Monate körperliche Untersuchungen sowie Lymphknotenultraschalluntersuchungen und Laborabnahmen (S100B, LDH) im halbjährlichen Abstand nötig. Danach werden die Intervalle langsam auf halbjährlich und schließlich jährlich ausgeweitet. In den Stadien IIC bis IV ohne Fernmetastasen sind engmaschige körperliche Untersuchungen alle drei Monate sowie regelmäßige Lymphknotenultraschalluntersuchungen, Laborabnahmen und bildgebende Verfahren (MRT, CT, PET-CT) nötig. Im Stadium IV mit Fernmetastasen wird in noch kürzeren Abständen (12 Wochen) ein Staging durchgeführt.(67)

2 Material und Methoden

Die Daten wurden im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse aus histopathologischen Befunden von PatientInnen im Alter von 18-99 Jahren im Zeitraum von 2013 bis 2015 in der Steiermark erhoben. Diese Befunde beziehungsweise Daten wurden unter Vorlegen eines gültigen Ethikvotums (EK-Nummer: 28-398 ex 15/16) von der Dermatohistopathologie des Universitätsklinikums für Dermatologie und Venerologie des LKH Graz, dem Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz, dem Institut für morphologische Analytik und Humangenetik (IMAH), dem Institut für Pathologie des LKH West sowie dem Institut für Pathologie des LKH Hochsteiermark zur Verfügung gestellt. Die Daten wurden entweder schon verschlüsselt und anonymisiert übernommen oder verschlüsselt und anonymisiert von der Diplomandin eingegeben und auf einem externen Speichermedium gesichert. Es wurden die Parameter Geburtsdatum, Eingangsdatum des histologischen Präparates, Geschlecht, Melanomtyp, Tumordicke, Mitoserate, anatomische Lokalisation und Körperseite, Ulzeration, Regressionszeichen, Metastasen und entweder der politische Bezirk des/der zuweisenden Arzt/Ärztin oder des/der PatientIn selbst erhoben. Diese Werte wurden dann an einen Statistiker übermittelt, der die Datenauswertung übernahm. Es wurden die einzelnen Parameter für invasive Melanome, Melanoma in-situ und Metastasen jeweils berechnet. Für die deskriptive Statistik wurde zwischen PatientInnenzahl und Melanomzahl unterschieden. Die PatientInnenzahl wurde für die Berechnung von Durchschnittsalter und Geschlechterverteilung verwendet.

Die Melanomzahl wurde für die Berechnung der durchschnittlichen Tumordicke, Anzahl an Regressionen und Ulzerationen, durchschnittliche Mitoserate und Lokalisationsverteilung (anatomisch) und nach politischem Bezirk verwendet.

Bei Probepbiopsien mit anschließenden Nachexzisionen desselben Melanoms wurde nur ein Befund (höhere Tumordicke) verwendet. Nachexzisionen, die tumorfrei waren, wurden nicht berücksichtigt. Läsionen, bei denen in den Befunden nicht sicher zwischen einem Melanom und einem atypischen Nävus unterschieden werden konnte, die aber eine Tumordicke aufwiesen, wurden in die Melanomzahl inkludiert.

Die ethnische Herkunft der PatientInnen wurde nicht erhoben und der Unterschied zwischen Inzidenzen von kaukasischer Bevölkerung zu dunkelhäutigeren ethnischen Gruppen konnte nicht durchgeführt werden. Der Krankheitsverlauf sowie Mortalität wurden nicht verfolgt und eine Korrelation von Mortalität mit prognostischen Faktoren konnte nicht gestellt werden.

Die Verteilung auf politische Bezirke wurde aufgrund der zuweisenden ÄrztInnen erfasst, so sie aus den Unterlagen der PatientInnen nicht hervorgingen.

Nach Ausschluss doppelter Befunde und Befunde anderer Hautläsionen wurden insgesamt 4126 histopathologische Befunde erhoben, von denen nach Aussortierung von PatientInnen, die nicht den Anforderungen entsprachen (<18 oder >99 Jahre, wohnhaft in einem anderen Bundesland, unvollständige Befunde), und Nachexzisionen insgesamt 3272 Befunde übrigblieben. Weitere 31 Melanome wurden aussortiert, da es sich um Aderhaut- und Schleimhautmelanome handelte. Für die übrigen 3240 Befunde wurde zwischen invasiven Melanomen (2143 Melanome), Melanoma in-situ (979 Melanome) und Absiedlungen ohne Primärtumor im Zeitraum 2013-2015 (118 Metastasen) unterschieden.

3 Ergebnisse – Resultate

Im Zeitraum 2013-2015 waren 3240 Läsionen: 2143 invasive Melanome von 1972 PatientInnen (1047 Männer, 925 Frauen), 979 Melanoma in-situ von 852 PatientInnen (354 Männer, 498 Frauen) und 118 Melanommetastasen ohne Primärtumor von 118 PatientInnen (Tabelle 5-7).

	Invasives Melanom der Haut	MM in situ	Metastasen	Total
Lentigo maligna		255		255
Lentigo maligna Melanom	179			179
SSM	1798			1798
NLM	82			82
ALM	49			49
Melanom am äußeren Genitale	7			7
Melanom perianal	3			3
Vollständig regressives Melanom	25			25
Melanoma in-situ		724		724
Lymphknotenmetastase ohne Primum			38	38
Dermale/subkutane Metastase ohne Primum			52	52
Fernmetastase ohne Primum			28	28
Total	2143	979	118	3240

Tabelle 5: Verteilung der invasiven sowie in-situ Läsionen und Metastasen nach Typ

Lokalisation	Invasives Melanom der Haut		MM in situ		Metastasen		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Unbekannt	0	0.0%	0	0.0%	6	5.1%	6	0.2%
Kopf	77	3.6%	39	4.0%	2	1.7%	118	3.6%
Gesicht	185	8.6%	253	25.8%	7	5.9%	445	13.7%
Ohr	50	2.3%	17	1.7%	1	0.8%	68	2.1%
Hals / Nacken	59	2.8%	23	2.3%	2	1.7%	84	2.6%
Oberarm / Schulter	508	23.7%	145	14.8%	19	16.1%	672	20.7%
Unterarm/Ellbogen	80	3.7%	67	6.8%	1	0.8%	148	4.6%
Hand	14	0.7%	7	0.7%	0	0.0%	21	0.6%
Brust / Axilla	175	8.2%	49	5.0%	10	8.5%	234	7.2%
Bauch/ Flanke	147	6.9%	24	2.5%	4	3.4%	175	5.4%
Rücken	361	16.8%	85	8.7%	5	4.2%	451	13.9%
Gesäß / Hüfte	52	2.4%	12	1.2%	4	3.4%	68	2.1%
Oberschenkel /Leiste	166	7.7%	79	8.1%	13	11.0%	258	8.0%
Unterschenkel/Knie	196	9.1%	148	15.1%	11	9.3%	355	11.0%
Fuß	62	2.9%	29	3.0%	1	0.8%	92	2.8%
Genitalbereich	8	0.4%	2	0.2%	1	0.8%	11	0.3%
Perianal	3	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	3	0.1%
Sonstiges	0	0.0%	0	0.0%	31	26.3%	31	1.0%
Total	2143	100.0%	979	100.0%	118	100.0%	3240	100.0%

Tabelle 6: Verteilung der invasiven sowie in-situ Läsionen und Metastasen nach anatomischer Lokalisation

	2013		2014		2015		Total	
	N	%	n	%	n	%	n	%
Total	1007	100.0%	1016	100.0%	1217	100.0%	3240	100.0%
Invasive Melanome der Haut	644	64.0%	680	66.9%	819	67.3%	2143	66.1%
MM in situ	317	31.5%	299	29.4%	363	29.8%	979	30.2%
Metastasen ohne Primum	46	4.6%	37	3.6%	35	2.9%	118	3.6%

Tabelle 7: Verteilung der invasiven sowie in-situ Läsionen und Metastasen nach Jahren

MELANOMA IN-SITU

Von den 852 PatientInnen waren 354 Männer (41,5%) und 498 Frauen (58,5%). Von den 979 in-situ Tumoren handelte es sich um 255 Lentigo maligna Fälle (26,0%) und 724 Melanoma in-situ Fälle (74%) (Tabelle 5). 253 (25,8%) waren im Gesicht, 148 (15,1%) am Unterschenkel, 145 (14,8%) am Oberarm/Schulter, 85 (8,7%) am Rücken, 79 (8,1%) am Oberschenkel, 67 (6,8%) am Unterarm, 49 (5,0%) auf der Brust und 153 (15,6%) am restlichen Körper lokalisiert (Tabelle 6).

INVASIVES, KUTANES MELANOM

Von den 1972 PatientInnen waren 1047 Männer (53,1%) und 925 Frauen (46,9%).

Alter

Der Altersdurchschnitt (Mean Age) für beide Geschlechter lag bei 61,49 Jahren (SD ±15,96). Für Männer bei 63,20 Jahren (SD ±14,82) und für Frauen bei 59,55 Jahren (SD ±16,96) (Abbildungen 12 und 13).

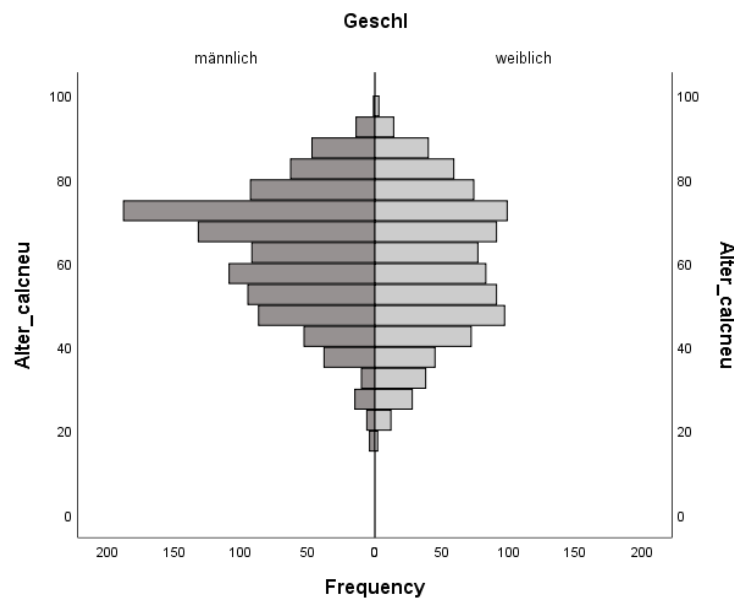


Abbildung 12: Alterspyramide nach Häufigkeit und Geschlecht

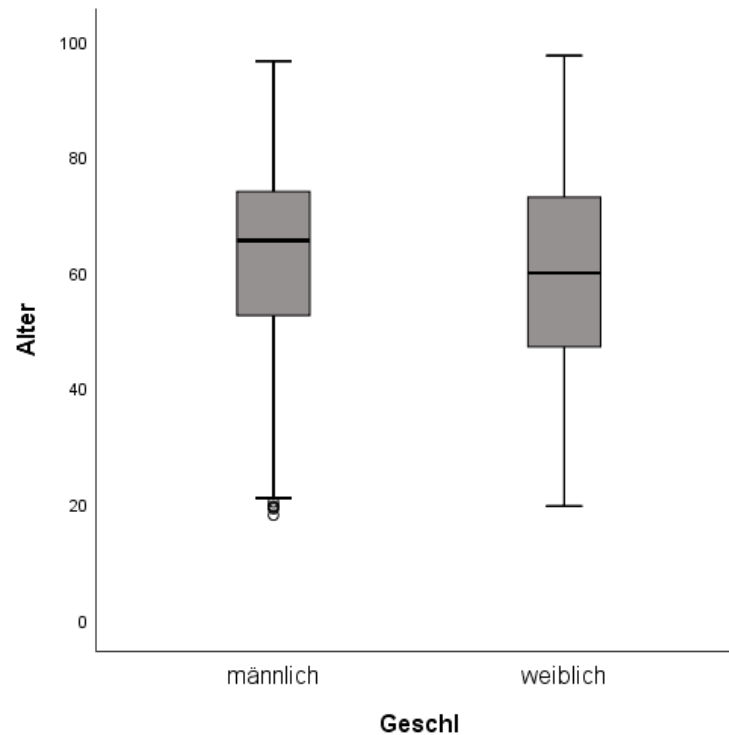


Abbildung 13: Boxplot Altersverteilung nach Geschlecht

Melanomtyp

Von den invasiven Läsionen waren 1798 SSM (83,9%), 179 LMM (8,4%), 82 NLM (3,8%), 49 ALM (2,3%), 7 genitale (0,3%), 3 anale (0,1%) und 25 vollständig regressive Melanome (1,2%) (Tabelle 5).

Anatomische Lokalisation

508 (23,7%) der Melanome befanden sich am Oberarm/Schulter, 361 (16,8%) am Rücken, 196 (9,1%) am Unterschenkel, 185 (8,6%) im Gesicht, 175 (8,2%) auf der Brust, 166 (7,7%) am Oberschenkel, 147 (6,9%) am Bauch und 405 (23,7%) am restlichen Körper (Tabelle 6). Davon waren 884 (41,3%) auf der rechten und 970 (45,3%) auf der linken Körperhälfte lokalisiert (Tabelle 9).

Bei den Frauen waren 268 (26,9%) auf Ober-und Unterschenkel, 212 (21,3%) Melanome am Oberarm/Schulter, 110 (11,0%) am Rücken und 107 (10,7%) im Gesicht.

Bei den Männern war die Hauptlokalisierung mit 296 (25,8%) Melanomen am Oberarm, gefolgt von 251 (21,9%) am Rücken, 117 (10,2%) auf der Brust und 108 (9,4%) am Bauch (Abbildung 14).

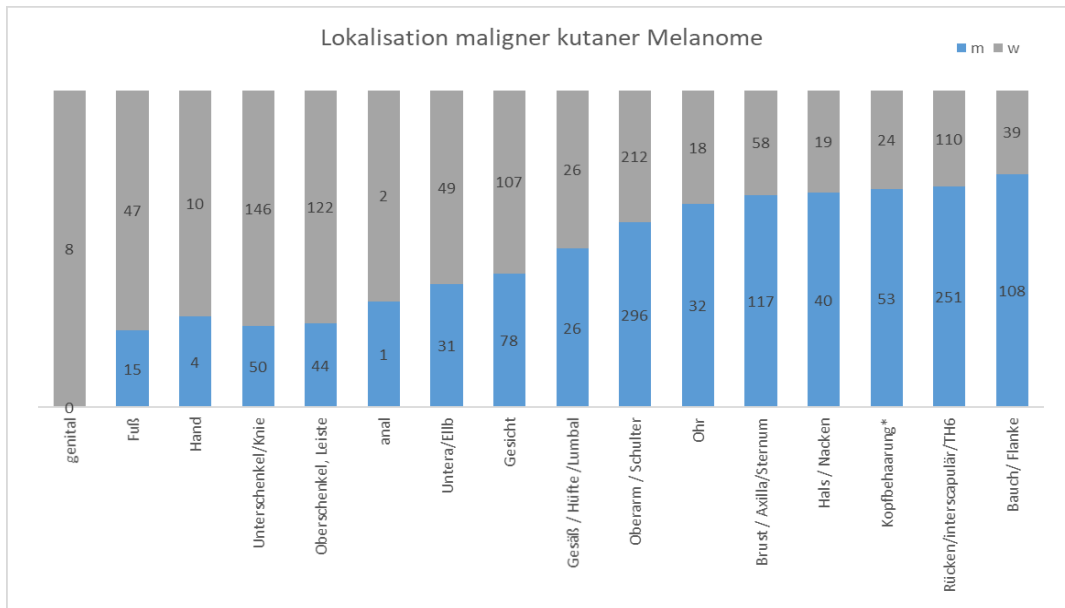


Abbildung 14: Anatomische Lokalisation nach Geschlecht

T-Klassifikation

1712 (81,02%) Läsionen hatten eine Tumordicke $\leq 1,0$ mm (pT1), 190 (8,99%) zwischen 1,01 und 2,0 mm (pT2), 100 (4,73%) zwischen 2,01 und 4,0 mm (pT3) und 111 (5,25%) $>4,0$ mm (pT4). 1596 (93,22%) von 1712 Melanomen im pT1 Stadium hatten eine Mitoserate von $<1/\text{mm}^2$, 100 (5,84%) $\geq 1/\text{mm}^2$ und 16 (0,93%) hatten keine Mitoserate angegeben.

Zuteilung nach politischen Bezirken nach einweisendem Arzt/Ärztin

1381 (64,4%) der Fälle wurden in Graz/Graz-Umgebung diagnostiziert, 147 (6,9%) in Leoben, 139 (6,5%) in Bruck-Mürzzuschlag, 101 (4,7%) in Weiz, 81 (3,8%) in Voitsberg, 73 (3,4%) in Leibnitz, 58 (2,7%) in der Südoststeiermark, 54 (2,5%) im Murtal, 49 (2,3%) in Deutschlandsberg, 47 (2,2%) in Hartberg-Fürstenfeld, 11 (0,5%) in Liezen und 2 (0,1%) in Murau. (Tabelle 8)

Politischer Bezirk	Männlich	Weiblich	Total
Graz	745	615	1360
Graz-Umgebung	11	10	21
Bruck-Mürzzuschlag	75	64	139
Deutschlandsberg	25	24	49
Hartberg-Fürstenfeld	24	23	47
Leibnitz	33	40	73
Leoben	74	73	147
Liezen	3	8	11
Murau	1	1	2
Murtal	24	30	54
Südoststeiermark	29	29	58
Voitsberg	48	33	81
Weiz	54	47	101
Total	1146	997	2143

Tabelle 8: Verteilung nach politischen Bezirken

Sonstige Parameter

Von den 2143 Melanomen hatten 2042 (95,29%) Melanome in den Jahren 2013-2015 zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors keine Metastasen, 58 (2,71%) waren primär metastasierte Melanome und 43 (2,01%) entwickelten innerhalb der drei Jahre im weiteren Verlauf Metastasen. Ob Melanome vor oder nach dem untersuchten Zeitraum metastasierten, wurde nicht erhoben.

171 (7,98%) Tumore waren ulzeriert und 163 (7,61%) wiesen Regressionszeichen auf und 96 (4,48%) eine fokale Regression. (Tabelle 9)

Melanomtyp	männlich		weiblich		Gesamt	
	n	%	N	%	n	%
Lentigo maligna Melanom	78	43.6%	101	56.4%	179	100.0%
SSM	991	55.1%	807	44.9%	1798	100.0%
NLM	43	52.4%	39	47.6%	82	100.0%
ALM	14	28.6%	35	71.4%	49	100.0%
Melanom äußeres Genitale	0	0.0%	7	100.0%	7	100.0%
Perianales Melanom	1	33.3%	2	66.7%	3	100.0%
Vollständig regressives Melanom	19	76.0%	6	24.0%	25	100.0%
Total	1146	53.5%	997	46.5%	2143	100.0%
Metastasierung						
Primär nicht metastasiert	1088	53.3%	954	46.7%	2042	100.0%
Primär metastasiert	32	55.2%	26	44.8%	58	100.0%
Im Verlauf metastasiert	26	60.5%	17	39.5%	43	100.0%
Total	1146	53.5%	997	46.5%	2143	100.0%
T (Tumordicke nach TNM)						
T1	913	53.3%	799	46.7%	1712	100.0%
T2	101	53.2%	89	46.8%	190	100.0%
T3	57	57.0%	43	43.0%	100	100.0%
T4	55	49.5%	56	50.5%	111	100.0%
Tumordicke nicht angegeben	20	66.7%	10	33.3%	30	100.0%
Total	1146	53.5%	997	46.5%	2143	100.0%
Mitosen						
Keine Mitoserate möglich*	213	53.1%	188	46.9%	401	100.0%
< 1/mm ²	862	54.0%	734	46.0%	1596	100.0%
≥ 1mm ²	43	43.0%	57	57.0%	100	100.0%
Nicht angegeben	8	50.0%	8	50.0%	16	100.0%
Tumordicke und Mitoserate nicht angegeben	20	66.7%	10	33.3%	30	100.0%
Total	1146	53.5%	997	46.5%	2143	100.0%
Regress						
Kein Regress	969	51.4%	915	48.6%	1884	100.0%
Fokale Regression	66	68.8%	30	31.3%	96	100.0%
Regression	111	68.1%	52	31.9%	163	100.0%
Total	1146	53.5%	997	46.5%	2143	100.0%
Ulzeration						
Nein	1057	53.6%	914	46.4%	1971	100.0%
Ja	88	51.5%	83	48.5%	171	100.0%
Total	1145	53.5%	997	46.5%	2142	100.0%

Lokalisation						
Kopf	53	68.8%	24	31.2%	77	100.0%
Gesicht	78	42.2%	107	57.8%	185	100.0%
Ohr	32	64.0%	18	36.0%	50	100.0%
Hals / Nacken	40	67.8%	19	32.2%	59	100.0%
Oberarm / Schulter	296	58.3%	212	41.7%	508	100.0%
Unterarm / Ellbogen	31	38.8%	49	61.3%	80	100.0%
Hand	4	28.6%	10	71.4%	14	100.0%
Brust / Axilla	117	66.9%	58	33.1%	175	100.0%
Bauch/ Flanke	108	73.5%	39	26.5%	147	100.0%
Rücken	251	69.5%	110	30.5%	361	100.0%
Gesäß / Hüfte	26	50.0%	26	50.0%	52	100.0%
Oberschenkel / Leiste	44	26.5%	122	73.5%	166	100.0%
Unterschenkel / Knie	50	25.5%	146	74.5%	196	100.0%
Fuß	15	24.2%	47	75.8%	62	100.0%
Äußeres Genitale	0	0.0%	8	100.0%	8	100.0%
Perianal	1	33.3%	2	66.7%	3	100.0%
Total	1146	53.5%	997	46.5%	2143	100.0%
Seite						
Unbekannt	137	66.5%	69	33.5%	206	100.0%
Rechts	446	50.5%	438	49.5%	884	100.0%
Links	505	52.1%	465	47.9%	970	100.0%
Mitte	58	69.9%	25	30.1%	83	100.0%
Total	1146	53.5%	997	46.5%	2143	100.0%
Politischer Bezirk						
Graz	745	54.8%	615	45.2%	1360	100.0%
GU	11	52.4%	10	47.6%	21	100.0%
Bruck-Mürzzuschlag	75	54.0%	64	46.0%	139	100.0%
Deutschlandsberg	25	51.0%	24	49.0%	49	100.0%
Hartberg-Fürstenfeld	24	51.1%	23	48.9%	47	100.0%
Leibnitz	33	45.2%	40	54.8%	73	100.0%
Leoben	74	50.3%	73	49.7%	147	100.0%
Liezen	3	27.3%	8	72.7%	11	100.0%
Murau	1	50.0%	1	50.0%	2	100.0%
Murtal	24	44.4%	30	55.6%	54	100.0%
Südoststeiermark	29	50.0%	29	50.0%	58	100.0%
Voitsberg	48	59.3%	33	40.7%	81	100.0%
Weiz	54	53.5%	47	46.5%	101	100.0%
Total	1146	53.5%	997	46.5%	2143	100.0%

Tabelle 9: Verschiedene Parameter des invasiven Melanoms
*Mitoserate war nicht angegeben, weil die Tumordicke >1mm ist

METASTASEN

Von den 118 PatientInnen waren 62 Männer (52,5%) und 56 Frauen (47,5%).

Von den 118 Metastasen waren 38 Lymphknotenmetastasen (32,2%), 52 dermale (44,1%) oder subkutane Metastasen und 28 Fernmetastasen (23,7%) (Tabelle 5). Ob es ein Primum von diesen Metastasen vor 2013 gab oder PatientInnen nach 2015 noch weiter metastasiert hatten, wurde nicht erhoben.

4 Diskussion

In frühen Stadien hat das maligne Melanom eine gute Prognose (57), jedoch stellen fortgeschrittene Stadien eine therapeutische Herausforderung dar und eine Früherkennung ist essenziell.(9)

Das Melanom ist vor allem bei der weißen Bevölkerung der Industrieländer (18,24,27) ein zunehmendes Problem. Zahlreiche Studien zeigen einen Inzidenz- sowie einen Mortalitätsanstieg, der auch in Zukunft nicht abnehmen soll (16,27). Neben der UV-Strahlung als wichtigsten Risikofaktor, spielt die genetische Prädisposition und ethnische Abstammung eine gewichtige Rolle.(4)

Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen ist das Melanom eine Erkrankung der reichen Industrieländer.(24) Weniger entwickelte Länder haben eine weitaus niedrigere Inzidenz, jedoch eine höhere Mortalität in Relation zum Auftreten. Dies könnte daran liegen, dass es in Industrieländern gute Therapiemöglichkeiten gibt.(9)

Beobachtet man den Trend des Melanoms die letzten Jahrzehnte hat sich die Inzidenz in manchen Ländern mehr als verdoppelt bis sogar vervierfacht.(16,32) Die höchste Inzidenz im weltweiten Vergleich hat derzeit Australien (30-40 pro 100.000), hier vor allem das nördlich gelegene Queensland.(23) Am zweiten Platz steht laut GLOBOCAN Nordamerika (12-16 pro 100.000), gefolgt von Europa, (24) wobei die Inzidenz einzelner europäischer Länder weitaus höher ist.(27,31) In der Schweiz liegt sie bei 20-23,6 pro 100.000 EinwohnerInnen (27), Deutschland liegt im europäischen Mittelfeld und Norwegen und Dänemark haben die höchste Inzidenz und Todesrate.(31)

Nimmt man die österreichischen Zahlen, die durch aktive Datenerhebung berechnet wurden, im Vergleich, folgt der Westen Österreichs (46) Australien mit einer Inzidenz von 36 pro 100.000 EinwohnerInnen. In europäischen Studien, die die Zahlen der offiziellen Krebsregister verwenden, hat Österreich eine der niedrigsten Inzidenzen.(31)

In einer anderen, ausländischen Studie hat Österreich wieder eine hohe Inzidenz mit 21 pro 100.000 EinwohnerInnen.(34) Die Abweichung von epidemiologischen Daten nicht nur zwischen einzelnen Ländern (16,24,27,30), sondern auch zwischen den Regionen innerhalb eines Landes (27,34,46) erschwert den Vergleich der Inzidenzen. So variieren die Werte für Österreich zwischen 11 (27) und 21 pro 100.000 EinwohnerInnen.(34)

Die niedrigen Inzidenzen kommen wahrscheinlich dadurch zustande, dass die Werte des nationalen Krebsregisters verwendet werden. Bei diesem sogenannten Krebsmeldeblatt, sind nur Spitäler gesetzlich verpflichtet ihre Melanome zu melden. Da jedoch ein Großteil der dünnen Melanome in Österreich im niedergelassenen Bereich exzidiert werden, zeigte die

Studie von Monshi im Jahr 2011, dass die Statistik Austria nur die Hälfte (46) der wahren Melanomfälle in Österreich erfasst.

In Tirol wird zusätzlich noch aktive Datenerhebung betrieben und die dabei gemessene Inzidenz ist im Vergleich mit anderen Ländern der Europäischen Union sehr hoch. Die angegebenen Daten von Statistik Austria liegen hingegen im EU-Schnitt.(37,40)

Da es für die Steiermark keine aktive Datenerhebung gibt, war die Grundlage unserer Studie sich die wahre Inzidenz des Melanoms in den Jahren 2013- 2015 anzusehen. Unsere Datenanalyse ist die Fortsetzung von zwei vorherigen Datenerhebungen (43–45) an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie an der Medizinischen Universität Graz, die sich mit der Epidemiologie in Graz und der Steiermark in den letzten 40 Jahren beschäftigt haben.

Die Daten von Statistik Austria können mit den aktiven Datenerhebungen von Graz (43) in den Jahren 1970 bis 1989, von der Steiermark (44,45) in den Jahren 2001 bis 2003, von der Steiermark im Jahr 2011(46) und mit unserer Datenerhebung von 2013 bis 2015 verglichen werden.

Der Vergleich mit der Studie aus Graz (43) ist schwierig, da die Krebsinzidenz von der Statistik Austria erst im Jahre 1983 beginnt und auch nicht nach Bundesländern beziehungsweise Regionen geteilt ist. Die Anzahl der Melanome in ganz Österreich ist zwischen 1985 und 1989 von 486 (im Jahre 1985) auf 811 (im Jahre 1989) laut der Statistik Austria angestiegen. Insgesamt gab es im Zeitraum von 1985 bis 1989 in ganz Österreich laut Statistik Austria 3429 Melanome (1985: 486 Melanome, 1986: 580 Melanome, 1987: 625 Melanome, 1988: 927 Melanome, 1989: 811 Melanome). Das entspricht einem jährlichen Durchschnitt von 685,8 Melanomen pro Jahr für ganz Österreich.(36)

In Graz an der Hautklinik gab es zwischen 1970 und 1989 hingegen 1368 MelanompatientInnen. Innerhalb von 15 Jahren hat sich demnach die Anzahl der Melanomfälle in Graz fast versechsfacht (1970-1974: 103 Melanomfälle, 1985-1989: 593 Melanomfälle). Zwischen den Jahren 1985 und 1989 traten demnach im Durchschnitt 118,6 Melanome in Graz auf. Leider gibt es aus diesen Jahren keinen Vergleichswert für die ganze Steiermark, aber es ist trotzdem ein guter Anhaltswert, da die meisten Melanome damals in Graz erfasst wurden.(43) Bringt man diese Werte in Relation mit denen von Statistik Austria (36) hätte demnach Graz allein knapp ein Sechstel aller österreichischen Melanome zwischen den Jahren 1985 und 1989 ausgemacht, was zu hoch wäre. Dies könnte damit zusammenhängen, dass Statistik Austria damals auch zu geringe Werte rückgemeldet

bekommen hat, die Steiermark damals höhere Inzidenzen als andere Bundesländer oder eine höhere Inzidenz als heute hatte oder die Diagnostik von Melanomen damals in Graz höher als in anderen Bundesländern war.

Vergleicht man die Werte der Statistik Austria mit den späteren Studien der Steiermark, so erfasste die Statistik Austria nur 81 Melanome im Jahr 2003 (38) während im Zeitraum 2001-2003 circa 350 Melanome pro Jahr aktiv erhoben wurden (CR 28,6 pro 100.000, ASR 24,5 pro 100.000).(44,45)

Für 2014-2016 hatte die Statistik Austria einen Durchschnitt von 241 Melanomen in der Steiermark publiziert. (36) In unserer Studie konnten wir fast dreimal so viele Melanome erfassen und auch die Studie von Monshi et al erfasste schon im Jahr 2011 554 Melanome in der Steiermark, was ein Vielfaches des offiziellen Wertes ist.(46)

Vergleicht man unsere Datenauswertung mit den aktiven Datenerhebungen von Graz (42,43) und von der Steiermark (44,45) sowie den Daten von Monshi (46) kann man folgende Unterschiede feststellen.

Die Studie aus den Jahren 1970 bis 1989 (43) wurde leider nur mit Daten von Graz und nicht der gesamten Steiermark erstellt, weshalb der Vergleich auf Bundesebene nicht möglich ist. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass in Graz 1360 Melanome diagnostiziert wurden, die anhand des/der zuweisenden DermatologIn erfasst wurden. Diese Anzahl entspricht nahezu der Anzahl der Melanome die innerhalb von 15 Jahren zwischen 1970 und 1989 in Graz erfasst wurden.

Das durchschnittliche Alter war im Vergleich zu unseren Daten in der früheren Datenerhebung niedriger und betrug 56,1 Jahre. Frauen waren im Gegensatz zu unseren Daten etwas häufiger betroffen als Männer. Hinsichtlich der Lokalisation, hatten Männer im Gegensatz zu unserer Studie das Melanom eher am Stamm, während bei Frauen die untere Extremität wie auch bei uns häufiger betroffen war.

Im Gegensatz zu der Vorstudie in den Jahren 2003 bis 2005 (44,45) traten bei unserer Studie fast doppelt so viele Melanome pro Jahr auf. Von den PatientInnen waren 52,8% weiblich und 47,2% männlich, während bei uns mehr Männer betroffen waren. Die PatientInnen waren bei uns im Durchschnitt 58,2 Jahre alt, während der Altersdurchschnitt zwischen 2013 und 2015 höher war. In Hinblick auf Lokalisation hatten Männer in der Vorstudie das Melanom eher am Stamm während Männer in unserer Studie eher Melanome am Oberarm und Rückenbereich hatten. Frauen hatten wie bei uns die meisten Melanome an den Extremitäten.

In unserer Datensammlung sind die meisten Läsionen dünn und haben eine Tumordicke von $\leq 1,0$ mm (81,02%) und eine gute Prognose. Die Anzahl der dicken Melanome dürfte soweit aufgrund der Änderung der AJCC Stadien beurteilbar seit 2003-2005 nicht gestiegen sein und nur 4,71% der Melanome metastasierten primär oder im Verlauf der 3 Jahre in unserer Studie.

Die Zuteilung der PatientInnen nach politischen Bezirken zeigte, dass die meisten Melanome 2003-2005 in Graz und Umgebung diagnostiziert wurden. Der Großteil der Melanome wurde im urbanen Raum von Graz diagnostiziert. Auch wenn die Bevölkerungsdichte in Graz höher als in den umliegenden Bezirken ist, ist die Zahl bei uns verhältnismäßig zu hoch und kommt vielleicht dadurch zustande, dass wir den Wohnort bei fehlenden Daten, großteils über die einweisenden ÄrztInnen rückschließen mussten. Laut der österreichischen Ärztekammer gibt es in der Steiermark 71 DermatologInnen, wovon mehr als die Hälfte in Graz lokalisiert sind.(68) Dadurch wäre es erklärbar, dass PatientInnen von auswärts anreisen, um in Graz einen Facharzt oder Fachärztin zu finden. Bei den meisten PatientInnen wurde das Melanom in Graz festgestellt, was aber nicht bedeutet, dass die PatientInnen in Graz ansässig sind. Viele, der in Graz diagnostizierten Fälle, wurden im LKH Graz diagnostiziert. Die Gründe, wieso dies nicht im niedergelassenen Bereich geschieht, könnten mangelndes Angebot und/oder lange Wartezeiten im niedergelassenen Bereich sein.

Im Vergleich zur Studie von metastasierten Melanomen (42), die zwischen 2000 und 2010 am Universitätsklinikum für Dermatologie und Venerologie behandelt wurden, ist der Vergleich mit unseren Daten schwieriger, da zwischen Daten von Stadt- und Bundesebene verglichen wird. Da aber anzunehmen ist, dass PatientInnen mit Metastasen eher am Universitätsklinikum behandelt werden, auch wenn sie aus anderen Teilen der Steiermark kommen, sollte der Vergleich ohne zu große Abweichungen von den realen Werten trotzdem gezogen werden können.

Zwischen 2000 und 2010 wurden 88 PatientInnen (46 Männer, 42 Frauen), die aufgrund eines metastasierten Melanoms mit einer Chemotherapie behandelt wurden, erhoben. In unserer Studie wurden innerhalb einer kürzeren Zeitspanne (3 Jahre vs. 11 Jahre) mehr metastasierte Melanome erhoben (101 primär oder im Verlauf metastasierte Melanome). Dies hängt damit zusammen, dass in unserer Datenanalyse auch Metastasen, die nicht mit einem Chemotherapeutikum behandelt wurden gezählt wurden und demnach andere Ausschlusskriterien gewählt wurden. Außerdem kann ein Anstieg von MelanompatientInnen mit Metastasen seit 2010 auch nicht ausgeschlossen werden. In beiden Studien waren aber mehr Männer als Frauen betroffen, was auch mit der in der Literatur beschriebene Meinung,

dass Männer ein höheres Metastasierungsrisiko aufweisen, kongruent wäre.(54) In unserer Studie wurde die durchschnittliche Tumordicke sowie Melanomtyp der metastasierten Läsionen nicht ermittelt, weshalb keine weiteren Vergleiche möglich sind.

Im Vergleich unserer Daten mit der österreichweit durchgeführten Studie von Monshi (46) zeigt sich, dass in beiden Studien mehr Männer (ASR nach europäischer Standardpopulation 45 pro 100.000 EinwohnerInnen) als Frauen (ASR nach europäischer Standardpopulation 37 pro 100.000 EinwohnerInnen) vom Melanom und Melanoma in-situ betroffen waren. Die Geschlechterverteilung bei den in-situ Melanomen ergab bei uns, dass mehr Frauen als Männer betroffen waren.

Das Durchschnittsalter der invasiven Läsionen lag bei uns bei 61 Jahren und in den Daten von 2011 bei 59 Jahren. Die Hauptlokalisation waren bei Monshi bei beiden Geschlechtern der Rumpf und bei Frauen zusätzlich die untere Extremität, während Männer viele Melanome auch im Hals-und Nackenbereich hatten. In 2013-2015 waren die meisten Melanome bei Männern am Oberarm und Rücken und Frauen hatten die meisten Melanome an den Extremitäten.

Laut Monshi gab es nur 554 Melanomen in der Steiermark. Die Inzidenzen, die wir erhoben haben, sind höher als die, die Monshi et al in ihrer Studie beschrieben haben. Dies kann einerseits damit zusammenhängen, dass die Ausschlusskriterien der Daten von 2011 strenger waren, aber auch mit einem weiteren Anstieg von Melanomen seit 2011. Es wurden beispielsweise auch in unserem Datensatz weitaus mehr Melanome im Jahr 2015 als 2013 erhoben. Dies könnte mit dem 25-jährigen Jubiläum (53) von „Sonne ohne Reue“ im Jahr 2012 zusammenhängen, wo die Bevölkerung durch einen größeren, medialen Auftritt wieder an Vorsorgeuntersuchungen erinnert wurde.

Insgesamt kann man sagen, dass unsere Daten zeigen, dass sich die Anzahl an invasiven Melanomen in der Steiermark innerhalb von 10 Jahren verdoppelt hat.

Die Gründe für diesen Anstieg sind weitgehend unbekannt, wir spekulieren aber, dass es damit zusammenhängen könnte, dass sich die Bevölkerung mehr Risikofaktoren aussetzt. Präventionskampagnen und Vorsorgeuntersuchungen können dazu beitragen, dass Melanome in einem früheren Stadium entdeckt werden und damit eine geringere Tumordicke aufweisen, was wiederum die Prognose verbessert.(29) Weitere Möglichkeiten wäre auch eine Überdiagnostik oder einfach ein Zugewinn an Lebenszeit, die zum „Erleben“ einer Melanomerkrankung führen könnte.

Sowohl weltweit (27) als auch in der Steiermark sind die meisten Läsionen dünn und haben eine gute Prognose. Im Unterschied zu den europäischen Zahlen (24) hatten wir mehr männliche als weibliche PatientInnen. Melanoma in-situ und Metastasen ohne Primum in der Steiermark wurden das erste Mal in unserer Studie angeführt. Vergleichsdaten stehen uns beispielsweise aus Tirol zur Verfügung (40), die zeigen, dass wir eine ähnliche Anzahl an Melanoma in-situ hatten, von denen die meisten im Gesicht auftraten. Hierbei konnte auch ein Geschlechterunterschied festgestellt werden und es gab mehr weibliche PatientInnen. Weitere Studien sind in der Zukunft nötig, um die Zunahme oder Abnahme von Melanoma in-situ interpretieren zu können. Laut unseren Daten haben wir mehr Melanome in der Steiermark als in Tirol und laut „Statistik Austria“ auch eine höhere Mortalität.(36)

Um die Gründe für den Inzidenz- und Mortalitätsanstieg in der Steiermark sowie die wahre Inzidenz anderer Bundesländer festzustellen, bedarf es hierzu allerdings weiterer Studien. Der Verlauf und die Krankengeschichte außerhalb der drei Jahre wurde in unserer Datenanalyse nicht untersucht ebenso wenig wie die ethnische Zugehörigkeit der PatientInnen. Gewisse ethnische Bevölkerungsgruppen haben ein weitaus geringeres Melanomrisiko als ÖsterreicherInnen.(30) Durch Zu- und Abwanderung wächst die österreichische Bevölkerung, aber nicht alle, die einen österreichischen Pass haben, haben dasselbe Melanomrisiko. Viele der eingewanderten Menschen in der Steiermark stammen von Bevölkerungsgruppen mit niedrigem Risiko ab.(30,33) In Australien sorgte die Vernachlässigung dieses Faktors zu der Annahme, dass die Inzidenz stagnieren würde, obwohl sie angestiegen ist.(26)

Wie man in Australien sah, kann der ethnische Einfluss aber massive Auswirkungen auf die Interpretation der Inzidenz haben.(26) In der Steiermark nahm der Anteil der ausländischen Bevölkerung innerhalb von 10 Jahren zu und der der österreichischen Bevölkerung sank. In der Steiermark sind die meisten ImmigrantInnen aus dem ehemaligen Jugoslawien und Rumänien, welche ein niedrigeres Melanomrisiko als SteirerInnen haben, und aus Deutschland.(30,33) Im Falle einer Fortsetzungsstudie zur vorliegenden Arbeit sollte deshalb auch die ethnische Abstammung der PatientInnen und deren Melanomrisiko miteinbezogen werden. Zum Beginn der Erstellung der Diplomarbeit hatte das Mutationsprofil des Melanoms nicht so einen hohen Stellenwert wie heute, weshalb zukünftig auch das Mutationsprofil, das im Stadium der Metastasierung erhoben wird, in die Datenerhebung miteinbezogen werden sollte.

Zusammenfassend kann man sagen, dass unsere Daten bestätigen, dass die wahre Inzidenz des Melanoms in der Steiermark viel höher ist als angenommen und auch weiterhin ansteigen wird. Epidemiologischen Datenanalysen sind sehr arbeits- und zeitintensiv, aber wichtig um Präventionskampagnen gezielt zu verbessern, zu evaluieren und gesundheitspolitisch unabdingbar, um sowohl personelle als auch materielle und finanzielle Ressourcen im Gesundheitssystem den Anforderungen entsprechend zu planen. Im Frühstadium ist das Melanom durch die chirurgische Exzision heilbar und braucht kaum Nachsorge. In fortgeschrittenen Stadien sieht die Situation ganz anders aus. Sowohl die Therapie als auch die Nachsorgeuntersuchungen sind sehr kostspielig, weshalb eine Investition in Präventionsmaßnahmen und Früherkennung nicht nur für das Wohl der PatientInnen, sondern auch aus ökonomischer Sicht sinnvoll wäre. Um die Ressourcen den Anforderungen entsprechend zu planen, müsste man aber auch die Anzahl der Betroffenen evaluieren und das Vorkommen der Krankheit untersuchen. Dies ist nicht die erste Untersuchung, die zeigt, dass die Daten im Krebsregister viel zu niedrig sind, aber es ist die Neueste, die die Situation und den Inzidenzanstieg in der Steiermark evaluiert. Trotzdem sind bis dato immer noch nur Krankenhäuser gesetzlich verpflichtet ihre Krebsfälle zu melden und auch die Möglichkeit zu Früherkennungsuntersuchungen und Vorsorgeuntersuchungen müsste an die Inzidenz angepasst werden. Auch wenn die Mortalität nicht drastisch gestiegen ist, sollten wir weiterhin versuchen das Management von Melanomen zu verbessern, da die Anzahl an prognostisch ungünstigen dicken Tumorkläsionen nicht zurückgegangen ist. Derzeit gibt es neben der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie nur 71 DermatologInnen in der ganzen Steiermark, die diese Aufgabe übernehmen können. Über die Hälfte davon befindet sich in Graz, während das Angebot in den anderen Bezirken weitaus geringer ausfällt. Bei vielen PatientInnen wurde die Exzision im LKH Graz durchgeführt, was ein weiterer Grund dafür war, dass die Zahl der in Graz diagnostizierten Melanome so hoch war. Es darf aber nicht die alleinige Verantwortung für einen raschen Zugang zu einer früheren Diagnostik und Therapie den Krankenhäusern zugemutet werden, da es dort einfach nicht die Kapazitäten gibt, um sowohl Früherkennung als auch Therapie überwiegend abzudecken. Deshalb müssen mehr niedergelassene Kapazitäten dafür geschaffen werden – vor allem außerhalb von Graz. Außerdem muss die Meldepflicht für das Krebsregister sowie die gemeldeten Informationen für Melanome und andere Krebserkrankungen dringend überdacht werden. Nicht nur, dass die erhobenen Daten viel zu niedrig sind, aber auch, dass sich die Daten von Jahresbericht zu Jahresbericht leicht ändern, erschweren die Arbeit all jener, die Inzidenzen vergleichen möchten, unnötig. Ohne hinterlegtes Datenmaterial wird

es keine Änderungen im Gesundheitswesen geben, die aber aufgrund der „echten“ Zahlen dringend erforderlich sind. Andere Länder geben in ihren Registern auch mehr Daten wie beispielsweise die Tumordicke an, weshalb es bei einer Änderung des Meldeverhaltens auch erstrebenswert wäre die Informationsqualität um Parameter wie z.B. ethnische Abstammung, Tumordicke oder ähnliches zu erweitern.

5 Literaturverzeichnis

1. Fritsch P, Schwarz T. *Dermatologie Venerologie*. 3. vollstä. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018.
2. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. *Pathologie*. 5., vollst. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012. 1064 p.
3. Anderhuber F, Pera F, Streicher J. *Waldeyer - Anatomie des Menschen*. 19., volls. Berlin ; Boston: De Gruyter; 2012. 1176 p.
4. Moll I. *Dermatologie* [Internet]. 8., vollst. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. 533 p. Available from: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-003-129293>
5. Scolyer RA, Long G V., Thompson JF. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. *Mol Oncol* [Internet]. 2011;5(2):124–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2011.03.002>
6. Richtig G, Hoeller C, Kashofer K, Aigelsreiter A, Heinemann A, Kwong LN, et al. Beyond the BRAFV600E hotspot: biology and clinical implications of rare BRAF gene mutations in melanoma patients. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):936–44.
7. Mihm MC, Clark WH, From L. The Clinical Diagnosis, Classification and Histogenetic Concepts of the Early Stages of Cutaneous Malignant Melanomas. *N Engl J Med* [Internet]. 1971 May 13;284(19):1078–82. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197105132841907>
8. McGovern VJ, Mihm MC, Bailly C, Booth JC, Clark WH, Cochran AJ, et al. The classification of malignant melanoma and its histologic reporting. *Cancer* [Internet]. 1973 Dec;32(6):1446–57. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/1097-0142%28197312%2932%3A6%3C1446%3A%3AAID-CNCR2820320623%3E3.0.CO%3B2-8>
9. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016;63:201–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.005>
10. Paklina OV, Bristow CA, Holt RA, Tan D, Lee JE, Ramirez NC, et al. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015;161(7):1681–96.
11. Dimitriou F, Krattinger R, Ramelyte E, Barysch MJ, Micaletto S, Dummer R, et al. The World of Melanoma: Epidemiologic, Genetic, and Anatomic Differences of Melanoma Across the Globe. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(11).
12. Akbani R, Akdemir KC, Aksoy BA, Albert M, Ally A, Amin SB, et al. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell* [Internet]. 2015 Jun;161(7):1681–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867415006340>
13. Berger M, Richtig G, Kashofer K, Aigelsreiter A, Richtig E. The window of opportunities for targeted therapy in BRAF wt /NRAS wt /KIT wt melanoma: biology and clinical implications of fusion proteins and other mutations. *G Ital di dermatologia e Venereol* [Internet]. 2018;153(3):349–60. Available from: <http://www.minervamedica.it>
14. Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM. Skin biopsy rates and incidence of melanoma: Population based ecological study. *Br Med J*. 2005;331(7515):481–4.
15. Levell NJ, Beattie CC, Shuster S, Greenberg DC. Melanoma epidemic: A midsummer night's dream? *Br J Dermatol*. 2009;161(3):630–4.
16. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2016;136(6):1161–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2016.01.035>

17. Glaser SL, Haile RW, McKinley M, Keegan THM, Swetter SM, Clarke CA, et al. Continued Increase in Melanoma Incidence across all Socioeconomic Status Groups in California, 1998–2012. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2017;137(11):2282–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.06.024>
18. Grin-Jorgensen CM, Rigel DS, Friedman RJ. *The worldwide incidence of malignant melanoma*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1992.p. 27-39.
19. Erickson C, Driscoll MS. Melanoma epidemic: Facts and controversies. *Clin Dermatol* [Internet]. 2010;28(3):281–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.06.021>
20. Jemal A, Devesa SS, Hartge P, Tucker MA. Recent Trends in Cutaneous Melanoma Incidence Among Whites in the United States. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2001 May 2;93(9):678–83. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/93.9.678>
21. Purdue MP, Beane Freeman LE, Anderson WF, Tucker MA. Recent Trends in Incidence of Cutaneous Melanoma among US Caucasian Young Adults. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2008 Dec;128(12):2905–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15336915>
22. Cancer Research UK [Internet]. [cited 2018 Sep 1]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/melanoma-skin-cancer/incidence>
23. MacLennan R, Green AC, McLeod GR, Martin NG. Increasing incidence of cutaneous melanoma in Queensland, Australia. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1992 Sep 16;84(18):1427–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1512795>
24. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Mar 1;136(5):E359–86. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29210>
25. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* [Internet]. 2018 Dec 6;ijc.31937. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.31937>
26. Czarnecki D. The Relentless Rise in the Incidence of Melanoma in Susceptible Australians. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2016;136(9):1912–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2016.04.028>
27. Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, Boucharly C, Brewster DH, Broganelli P, et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer*. 2018;92:108–18.
28. Forsea AM, del Marmol V, de Vries E, Bailey EE, Geller AC. Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. *Br J Dermatol* [Internet]. 2012 Nov;167(5):1124–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2012.11125.x>
29. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet* [Internet]. 2014 Mar;383(9919):816–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613608028>
30. Barbaric J, Sekerija M, Agius D, Coza D, Dimitrova N, Demetriou A, et al. Disparities in melanoma incidence and mortality in South-Eastern Europe: Increasing incidence and divergent mortality patterns. Is progress around the corner? *Eur J Cancer* [Internet]. 2016;55:47–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.019>
31. Friedrich S, Kraywinkel K. Faktenblatt: Epidemiologie des malignen Melanoms in

- DeutschlandFact sheet: Epidemiology of malignant melanoma in Germany. *Der Onkol.* 2018;24(6):447–52.
32. Robert Koch-Institut. Cancer in Germany 2003–2004. Frequencies and trends. Berlin: Druckhaus Berlin Mitte; 2008 [German].
 33. STATISTIK AUSTRIA. BEVÖLKERUNGSSTAND 01.01.2013 Inkl. Revision seit 1.1.2008. [Internet]. [cited 2019 Feb 9]. Available from: https://www.statistik.at/web_de/services/publikationen/2/index.html?includePage=etailedView§ionName=Bev%C3%B6lkerung&pubId=598
 34. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JWW. Recent trends of cancer in Europe: A combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* [Internet]. 2008 Jul;44(10):1345–89. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804907010283>
 35. STATISTIK AUSTRIA. Krebserkrankungen in Österreich 2018. [Internet]. [cited 2019 Feb 9]. Available from: https://www.statistik.at/web_de/services/publikationen/4/index.html?includePage=etailedView§ionName=Gesundheit&pubId=637
 36. STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 19.12.2018) und Todesursachenstatistik. Erstellt am 21.12.2018. [Internet]. [cited 2019 Feb 9]. Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/haut/index.html
 37. TAKO. Hauttumore Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorgeuntersuchungen in Tirol [Internet]. [cited 2018 Sep 1]. Available from: http://www.tako.or.at/wp-content/uploads/TAKO_Haut_2016.pdf
 38. STATISTIK AUSTRIA. Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2016. [Internet]. [cited 2019 Feb 9]. Available from: https://www.statistik.at/web_de/services/publikationen/4/index.html?includePage=etailedView§ionName=Gesundheit&pubId=495
 39. STATISTIK AUSTRIA. Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2015. [Internet]. [cited 2019 Feb 9]. Available from: https://www.statistik.at/web_de/services/publikationen/4/index.html?includePage=etailedView§ionName=Gesundheit&pubId=601
 40. Inzidenz Tirol [Internet]. [cited 2019 Feb 15]. Available from: <https://www.iet.at/data.cfm?vpath=publikationen210/trt/trt-bericht-2016>
 41. Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP, Richtig E, Wolf IH, Smolle J, Scherer C, Kerl H: Should dermatologists go public? A skin cancer screening campaign at recreation centers. *Arch Dermatol* 2000; 136:938–940.
 42. Richtig G, Richtig E, Massone C, Hofmann-Wellenhof R. Analysis of clinical, dermoscopic and histopathological features of primary melanomas of patients with metastatic disease - A retrospective study at the Department of Dermatology, Medical University of Graz, 2000-2010. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014;28(12):1776–81.
 43. Rieger E, Soyer HP, Kofler R, Hödl S, Smolle J, Richtig E, et al. [Clinical epidemiologic data of malignant melanoma based on 1,368 patients of the Graz University Dermatology Clinic (1970-1989)]. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 1991;103(20):612–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1763507>
 44. Gerger A, Smolle J, Kerl H, Richtig E, Berghold A, Ott A, et al. Natural history of invasive cutaneous melanoma in Styria, Austria 2001?2003. *Jddg.* 2007;5(4):293–9.
 45. Richtig E, Berghold A, Schwantzer G, Ott A, Wölfelmaier F, Karner B, et al.

- Clinical epidemiology of invasive cutaneous malignant melanoma in the Austrian province Styria in the years 2001-2003 and its relationship with local geographical, meteorological and economic data. *Dermatology*. 2007;214(3):246–52.
46. Monshi B, Vujic M, Kivaranovic D, Sesti A, Oberaigner W, Vujic I, et al. The burden of malignant melanoma - Lessons to be learned from Austria. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016;56:45–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.026>
 47. STATISTIK AUSTRIA. Prognose der Krebsprävalenz bis 2030. [Internet]. [cited 2019 Feb 9]. Available from: https://www.statistik.at/web_de/services/publikationen/4/index.html?includePage=detailedView§ionName=Gesundheit&pubId=765
 48. Paluncic J, Kovacevic Z, Jansson PJ, Kalinowski D, Merlot AM, Huang MLH, et al. Roads to melanoma: Key pathways and emerging players in melanoma progression and oncogenic signaling. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* [Internet]. 2016;1863(4):770–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.01.025>
 49. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* [Internet]. 2009;27(1):3–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2008.09.001>
 50. Gupta A, Driscoll MS. Do hormones influence melanoma? Facts and controversies. *Clin Dermatol* [Internet]. 2010;28(3):287–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.04.003>
 51. Pehamberger H: ‘10 Jahre Sonne ohne Reue’; in Wayand W, Pehamberger H, (eds): *Onkologisch*. Wien, Österreichische Krebshilfe- Krebsgesellschaft, 1998, p 31.
 52. Pehamberger H, Binder M, Knollmayer S, Wolff K. Immediate effects of a public education campaign on prognostic features of melanoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1993 Jul;29(1):106–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8315067>
 53. 25 Jahre Sonne ohne Reue [Internet]. [cited 2019 Feb 18]. Available from: <https://www.krebshilfe-wien.at/kampagnen/archiv/2012/25-jahre-sonne-ohne-reue/>
 54. Gugger A, Barnhill RL, Seifert B, Dehler S, Moch H, Lugassy C, et al. Cutaneous melanoma with brain metastasis: Report of 193 patients with new observations. *PLoS One*. 2016;11(5):1–13.
 55. Green AC, Baade P, Coory M, Aitken JF, Smithers M. Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1462–7.
 56. Scolyer RA, Thompson JF, Shaw HM, McCarthy SW, Scolyer RA, Thompson JF, et al. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized primary cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol* [Internet]. 2006 May;33(5):395–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.0303-6987.2006.00452.x>
 57. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long G V., Ross MI, et al. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472–92.
 58. Eggermont AMM, Coebergh JWW, de Vries E, Nijsten T, Suci S, Collette S, et al. Superior Outcome of Women With Stage I/II Cutaneous Melanoma: Pooled Analysis of Four European Organisation for Research and Treatment of Cancer Phase III Trials. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2240–7.
 59. Borsari S, Longo C. Melanoma Staging. In: *Cutaneous Melanoma* [Internet]. Elsevier; 2017. p. 81–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128040003000041>

60. Grunyk JW, Miller CJ, Sobanko JF, Sharkey JM, Shin TM, Etzkorn JR. Frequency of and risk factors for tumor upstaging after wide local excision of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017;77(2):341–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.03.018>
61. Baldwin BT, Cherpelis BS, Sondak V, Fenske NA. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: Facts and controversies. *Clin Dermatol* [Internet]. 2010;28(3):319–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.06.016>
62. Forschner A, Eigentler TK, Pflugfelder A, Leiter U, Weide B, Held L, et al. Melanoma staging: Facts and controversies. *Clin Dermatol* [Internet]. 2010;28(3):275–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.06.012>
63. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):757–67.
64. Garbe C, Leiter U, Eigentler TK, Meier F, Pflugfelder A, Weide B, et al. Excision guidelines and follow-up strategies in cutaneous melanoma: Facts and controversies. *Clin Dermatol* [Internet]. 2010;28(3):311–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.10.001>
65. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, et al. Excision Margins in High-Risk Malignant Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Feb 19;350(8):757–66. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa030681>
66. Kaufmann R. Surgical management of primary melanoma. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2000 Sep;25(6):476–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11044182>
67. Weinlich, Richtig, Kofler, Wolf I, Öllinger, Lang, Weihsengruber, Haidn H. Nachsorgeempfehlungen für das maligne Melanom der Arbeitsgruppe Dermatologischer Onkologie der ÖGDV.
68. Registrierte DermatologInnen in Österreich [Internet]. [cited 2019 Feb 20]. Available from: <https://www.aekstmk.or.at/>