

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
(Prof. Dr. med. M. P. Schön)
im Zentrum Arbeits-, Sozial-, Umweltmedizin und Dermatologie
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Einfluss von Risikofaktoren, Umständen der Diagnosestellung und
Früherkennungsmaßnahmen auf die Tumordicke nach Breslow bei Patienten mit
malignem Melanom

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Saskia Luise Hoffmann

aus

Berlin

Göttingen 2015

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Krömer

1. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med. H. Hänßle

2. Berichterstatter/in: Priv.- Doz. Dr. rer. nat. K. Jung

3. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. D. Haase

Tag der mündlichen Prüfung: 13.09.2016

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Epidemiologie des malignen Melanoms</i>	1
1.2	<i>Risikofaktoren für die Entwicklung eines malignen Melanoms</i>	2
1.3	<i>Prävention des malignen Melanoms</i>	5
1.4	<i>Klinik, Diagnose und Stadieneinteilung des malignen Melanoms</i>	7
1.5	<i>Metastasierung des malignen Melanoms</i>	11
1.6	<i>Prognosefaktoren des malignen Melanoms</i>	12
1.7	<i>Therapie des malignen Melanoms</i>	13
2	Zielsetzung und Fragestellung	16
3	Material und Methoden	18
3.1	<i>Patientenkollektiv</i>	18
3.2	<i>Klinische Datenerhebung</i>	20
3.3	<i>Statistische Auswertung</i>	22
4	Ergebnisse	25
4.1	<i>Patientencharakteristika</i>	25
4.2	<i>Entdeckung des Melanoms</i>	29
4.3	<i>Melanomcharakteristika</i>	32
4.4	<i>Univariate Analyse</i>	36
4.4.1	<i>Patientencharakteristika</i>	37
4.4.2	<i>Melanomcharakteristika</i>	43
4.4.3	<i>Entdeckung des Melanoms</i>	45
4.5	<i>Multivariate Datenanalyse</i>	49
5	Diskussion	55
6	Zusammenfassung	63

7	Literaturverzeichnis.....	66
8	Anhang	80
8.1	<i>Abkürzungsverzeichnis.....</i>	80
8.2	<i>Abbildungsverzeichnis.....</i>	82
8.3	<i>Tabellenverzeichnis.....</i>	83
8.4	<i>Datenerhebungsbogen aus der Patientenakte.....</i>	84
8.5	<i>Datenerhebungsbogen für den Patienten.....</i>	85
8.6	<i>Einverständniserklärung.....</i>	88
8.7	<i>Aufklärungsbogen.....</i>	89
8.8	<i>Veröffentlichte Arbeiten</i>	90

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des malignen Melanoms

Das maligne Melanom, auch schwarzer Hautkrebs genannt, ist ein bösartiger Tumor, der von den Melanozyten der Haut ausgeht. Die Melanozyten liegen in der Epidermis und produzieren das Hautpigment Melanin, welches sie an die umliegenden Keratinozyten abgeben.

Bei Frauen wie bei Männern steht das maligne Melanom mittlerweile an fünfter Stelle der häufigsten malignen Tumoren (4,3% aller Krebsneuerkrankungen bei Frauen, 3,8% bei Männern¹). Die Prävalenz liegt bei circa 19200 Fällen jährlich, wobei nahezu genauso viele Männer wie Frauen betroffen sind. Zusätzlich kommen circa 6000 In-situ-Melanome dazu. Bei Frauen beträgt das mittlere Erkrankungsalter 58 Jahre, Männer erkranken im Mittel etwa acht Jahre später. Die 5-Jahres-Überlebensrate für die Erkrankung an einem Melanom liegt, unabhängig vom einzelnen Tumorstadium, bei der Frau bei 94,0 %, beim Mann bei 89,0%. Diese hohe 5-Jahres-Überlebensrate beruht auf der Tatsache, dass jedes zweite Melanom in einem frühen Tumorstadium (T1) entdeckt wird und so die Metastasierungswahrscheinlichkeit gering ist. Trotzdem starben im Jahr 2010 in Deutschland 2711 Menschen am malignen Melanom. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland steigt seit Jahrzehnten kontinuierlich. Ein sprunghafter Anstieg um etwa 20,0% ließ sich im Jahr 2008 beobachten. Als Ursache kommt das 2008 eingeführte Hautkrebs-Screeningprogramm in Betracht, bei dem sich im Intervall von zwei Jahren alle Personen ab 35 Jahren durch einen Haut- oder Hausarzt auf Hautkrebs körperlich untersuchen lassen können. Die Sterberaten durch das

¹ Sämtliche Zahlen dieses Abschnitts stammen aus Daten des Robert Koch-Instituts für Deutschland im Jahr 2010 (Caspritz et al. 2013).

maligne Melanom liegen bei rund 3 Fällen je 100.000 Einwohner und sind seit 1999 annähernd unverändert geblieben (Caspritz et al. 2013).

Ungeklärt sind weiterhin zahlreiche Details zu Begleitumständen der Melanomdiagnose oder zu besonderen Patientencharakteristika, die zu einer besonders frühen oder besonders verspäteten Melanomdiagnose führen.

Bei Männern tritt das maligne Melanom gehäuft am Stamm auf, bei Frauen dagegen an den unteren Extremitäten. Mit steigendem Alter ändern sich die bevorzugten Lokalisationen, und es lässt sich eine Zunahme des Auftretens maligner Melanome im Kopf- und Halsbereich beobachten (Garbe 2006). Über die Häufigkeit zur Entstehung von Melanomen *de novo*, das heißt auf zuvor unveränderter Haut – gegenüber einer Entstehung auf vorbestehenden Nävi – gehen die Angaben in der Literatur weit auseinander. So zeigte sich in einer Studie des Massachusetts General Hospital, dass nur 26,2% aller Melanome histologisch mit einem Nävus assoziiert waren. Davon zeigten 43,0% der vorbestehenden Nävi histopathologische Zeichen einer Dysplasie (Bevona et al. 2003). In einer anderen Studie waren 32,5% der Melanome mit einem Nävus assoziiert (Gruber et al. 1989). Sagebiel fand sogar 57,6% (n = 1954) nävusassoziierte Melanome in seiner Studie (Sagebiel 1993).

1.2 Risikofaktoren für die Entwicklung eines malignen Melanoms

Ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung des malignen Melanoms ist die Sonnenexposition, also die Belastung der Haut mit UV-Strahlung. Das Risiko, an einem Melanom zu erkranken, steigt mit zunehmender Nähe zum Äquator, mit Abnahme der Ozonschicht und mit der Häufigkeit schwerer blasenbildender Sonnenbrände. Außerdem scheint eine intermittierende Sonnenexposition ein höheres Risiko zu beinhalten, an einem malignen Melanom zu erkranken, als chronische Sonnenexposition, welche eher als ein Risikofaktor für die Entstehung nichtmelanozytärer epidermaler Tumoren der Haut

(Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) gewertet werden muss (Gandini et al. 2005b).

Auch spielen phänotypische Eigenschaften des Patienten² eine wichtige Rolle bei der Entstehung des malignen Melanoms. Der Hauttyp kann nach der Fitzpatrick-Klassifikation angegeben werden (Fitzpatrick 1988). Gemäß dieser Klassifikation können Hauttypen in sechs Gruppen (I bis VI) eingeteilt werden. Dabei werden die Hautfarbe, das Bräunungsverhalten, die Ausprägung von Sommersprossen, die Augenfarbe und die Haarfarbe berücksichtigt. Hauttyp I und II sind am stärksten gefährdet, ein malignes Melanom zu entwickeln, wohingegen Hauttyp V und VI das geringste Risiko tragen, an einem Melanom zu erkranken. Dies liegt daran, dass helle Hauttypen wie I und II zu Sonnenbränden neigen, dunklere Hauttypen dagegen einen besseren natürlichen Hautschutz gegen UV-Strahlung durch eine erhöhte Melaninproduktion zeigen. Bei Vorliegen von Sommersprossen ist das Risiko zu erkranken zweifach erhöht gegenüber Personen ohne Sommersprossen. Patienten mit heller Augenfarbe (blau und grün) haben wie auch Patienten mit hellen Haaren (rot und blond) ein erhöhtes Risiko, an einem malignen Melanom zu erkranken (Gandini et al. 2005c). Ebenfalls spielt der sozioökonomische Status eine wichtige Rolle bei der Einschätzung des Risikos eines Patienten, an einem Melanom zu erkranken. Personen mit hohem Einkommen und guter Schulbildung haben ein höheres Risiko, an Melanomen zu erkranken (Kirkpatrick et al. 1990, Harrison et al. 1998), jedoch ist die Prognose bei Melanompatienten mit hohem sozioökonomischen Status besser. Melanompatienten mit niedrigem sozioökonomischen Status werden mit signifikant fortgeschritteneren Melanomen diagnostiziert (höhere Melanomdicke nach Breslow) und zeigen somit eine schlechtere Prognose (Eriksson et al. 2013, MacKie und Hole 1996, Geller et al. 1996). Die Zusammenhänge sind noch nicht vollständig geklärt, so dass auch in der vorliegenden Arbeit Details zum Bildungsstand als

² In dieser Dissertation wird auf zusätzliche feminine Varianten maskuliner Personenbezeichnungen aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Die männliche Form beinhaltet immer auch die weibliche.

möglicher Einflussfaktor auf die Melanomerkrankung der Patienten erfasst wurden. In einer früheren Arbeit wurde spekuliert, dass Patienten mit hohem Einkommen häufiger verreisen können und im Urlaub einer stärkeren Sonnenexposition ausgesetzt sind und damit ein erhöhtes Sonnenbrandrisiko tragen (Eriksson et al. 2013). Außerdem nehmen Patienten mit hohem sozioökonomischen Status eher die Leistungen des Gesundheitssystems in Anspruch, sind möglicherweise aufgeklärter bezüglich bestimmter Risikofaktoren und Warnhinweise einer Krankheit und häufig unter besserer ärztlicher Überwachung (Eriksson et al. 2013). Ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung des malignen Melanoms ist eine große Anzahl von Nävi. Menschen mit mehr als 100 Nävi haben ein etwa siebenfach höheres Risiko, an einem Melanom zu erkranken als Menschen mit einer kleineren Anzahl an Nävi. Neue Nävi entstehen gleichfalls durch erhöhte Sonnenexposition, insbesondere wenn diese im frühen Kindesalter auf die Haut einwirkt. Dies deutet darauf hin, dass die Anzahl der Nävi ebenfalls als ein indirekter Parameter für die Sonnenexposition gewertet werden kann. Allerdings spielen bei der Anzahl der Nävi auch genetische Faktoren eine zusätzliche und wichtige Rolle. Menschen mit zahlreichen atypischen³ Nävi haben sogar ein 10fach höheres Risiko, an einem Melanom zu erkranken als Menschen ohne atypische Nävi (Gandini et al. 2005a).

Etwa 8 – 12% der Melanompatienten weisen eine positive Familiengeschichte für das Auftreten eines malignen Melanoms auf (Gandini et al. 2005c). Personen mit einer positiven Familienanamnese für das maligne Melanom haben ein zweifach erhöhtes Risiko, an einem Melanom zu erkranken (Cho et al. 2005). In 5 – 12% der Fälle tritt ein Melanom familiär gehäuft auf, und man spricht von einem familiären Melanom. Bei diesen Patienten lassen sich Mutationen in dem CDKN2A-Gen, einem Tumorsuppressorgen, nachweisen. Dieses Suppressorgen kodiert für das Protein p16, das eine unkontrollierte Zellteilung der Melanozyten verhindern soll. Seltener ist eine Mutation im CDK4-Gen, einem Onkogen, zu

³ Atypische Nävi sind in Größe (> 5 mm), Aussehen (unregelmäßig) oder Farbe (verschiedenfarbig) auffallend, ohne dabei melanomverdächtig zu sein (Garbe 2006).

finden. Beide scheinen autosomal dominant mit unvollständiger Penetranz vererbt zu werden (Goldstein und Tucker 2001). In einigen Publikationen gibt es neue Hinweise auf einen Zusammenhang mit weiteren mutierten Genen wie BRAF, ERBB4, cKit und GRIN2A, die gehäuft bei Melanomen gefunden wurden (Curtin et al. 2006, Davis et al. 2002, Prickett et al. 2009, Wei et al. 2011).

Des Weiteren gibt es einige Syndrome, die das Risiko einer Melanomerkrankung deutlich erhöhen. Beim FAMMM-Syndrom (*familial atypical mole and multiple melanoma*) sind mindestens zwei Verwandte ersten Grades ebenfalls vom malignen Melanom betroffen, außerdem hat der Patient zahlreiche atypische Nävi (Fusaro und Lynch 2000). Ebenso haben Patienten mit einem kongenitalen Riesenzellnävus und Patienten, die immunsupprimiert sind, ein erhöhtes Risiko, an einem Melanom zu erkranken (Hollenbeak et al. 2005).

Anhand der oben beschriebenen Risikofaktoren könnten Personen mit erhöhtem Melanomerkrankungsrisiko eigentlich leicht identifiziert, und Früherkennungsmaßnahmen zugeführt werden. Daraus ergibt sich die Frage, inwieweit das Vorhandensein spezieller Risikofaktoren für das Melanom die Diagnosestellung beeinflusst. Sind Patienten mit Risikofaktoren, wie zum Beispiel einem gehäuften Melanomaufreten in der Familie, derart sensibilisiert, dass eine Melanomentstehung deutlich früher bemerkt wird? Darüber hinaus stellt sich die Frage nach weiteren Faktoren (oder besonderen Konstellationen bekannter Faktoren), die gerade weil sie nicht Bestandteil bekannter Risikoprofile sind, zu besonders fortgeschrittenen Melanomen und daher zu einer schlechteren Prognose führen?

1.3 Prävention des malignen Melanoms

Das maligne Melanom wird in zahlreichen Ländern der Erde mit den Strategien der primären und sekundären Präventionsstufen intensiv bekämpft.

Da das Einwirken von UV-Strahlung auf die Haut als die Hauptursache des malignen Melanoms angesehen wird, besteht die primäre Prävention, also die Verhinderung der Melanomentstehung, vor allem in Sonnenschutzmaßnahmen (Azoury und Lange 2014). Es wird empfohlen eine intensive Sonnenexposition zu vermeiden, besonders in der Zeit zwischen 10 und 15 Uhr (Robinon et al. 2012, Curiel-Lewandrowski et al. 2012). Bei einem Aufenthalt im Freien sollte die Haut durch das Tragen geeigneter Kleidung oder durch die Verwendung von Sonnenschutzcremes vor dem schädigenden Einfluss der UV-Strahlung geschützt werden (Markovic et al. 2007). Es gilt, Sonnenbrände, vor allem im Kindesalter, zu vermeiden (Kaskel et al. 2001). Ebenso wird von Solarienbesuchen wegen der hohen UV-Strahlenbelastung abgeraten.

Die sekundäre Prävention dient der Früherkennung einer Krankheit und ihrer rechtzeitigen Behandlung. Somit handelt es sich bei dem 2008 in Deutschland eingeführten Hautkrebs-Screeningprogramm für Personen ab 35 Jahren um eine Maßnahme der sekundären Prävention (Choudhury et al. 2012). Auch die von verschiedenen Autoren empfohlene Selbstuntersuchung der Haut zählt zur sekundären Prävention (Curiel-Lewandrowski et al. 2012). Das gesetzliche Hautkrebs-Screening sollte regelmäßig im Abstand von zwei Jahren von einem Dermatologen oder von einem hierfür ausgebildeten Hausarzt durchgeführt werden. Die Kosten der Leistung werden von der gesetzlichen Krankenkasse übernommen. Bei der Untersuchung im Rahmen des Screenings wird der entkleidete Patient am gesamten Körper nach einem standardisierten Verfahren auf Hautläsionen untersucht. Trotz der in Metaanalysen nachgewiesenen verbesserten diagnostischen Genauigkeit bei Verwendung eines Dermatoskopes (Vestergaard et al. 2008) ist dessen Benutzung leider nicht Gegenstand des gesetzlichen Hautkrebs-Screenings. Entdeckt ein Hausarzt eine auffällige Hautveränderung, wird der Patient zum Dermatologen überwiesen (Kornek et al. 2012). Seit 2008 haben circa 13,5 Millionen Menschen in Deutschland an diesem Programm teilgenommen (Choudhury et al. 2012). Es ist wichtig, Patienten mit entsprechendem

Melanom-Risikoprofil zu erkennen, und diese im Verlauf genauer zu beobachten. Dieses Risikoprofil beinhaltet entweder eine positive Familienanamnese für Melanome, das Vorliegen multipler Nävi, atypischer Nävi und/oder Riesenzellnävi, bestimmte Syndrome, Immunsuppression oder andere Risikofaktoren bzw. mehrere der genannten Faktoren. Ebenso haben Patienten mit einem malignen Melanom in der Vorgeschichte ein erhöhtes Risiko, ein weiteres Mal zu erkranken (Markovic et al. 2007).

Es kann vermutet werden, dass Personen mit erhöhtem Melanomrisiko vermehrt ihre Haut selber untersuchen oder beim Arzt untersucht werden. Daraus ergibt sich die Frage, ob sich die Tumordicke bei Diagnose zwischen Personen mit oder ohne ein erhöhtes Melanomrisiko unterscheidet.

1.4 Klinik, Diagnose und Stadieneinteilung des malignen Melanoms

Das maligne Melanom ist zwar zu 95% auf der Haut zu finden, ist jedoch trotzdem nicht ausschließlich ein oberflächlicher Hauttumor. Das primäre Melanom kann auch auf Schleimhäuten des Gastrointestinaltrakts oder des Urogenitalsystems auftreten sowie im Bereich der Pigmentzellschicht der okkulären Aderhaut und an den Melanozyten-tragenden Hirnhäuten (Markovic et al. 2007).

Das maligne Melanom lässt sich in vier verschiedene Subtypen unterteilen. Das superfiziell spreitende Melanom (SSM) ist dabei der häufigste Typ mit rund 57,0% (Garbe et al. 2007)⁴. Das SSM zeichnet sich dadurch aus, dass es sich meist jahrelang horizontal ausbreitet. In frühen Stadien hat daher das SSM eine gute Prognose. Erst spät wächst es auch tiefer in die Hautschichten und kann in ein sekundär noduläres Melanom übergehen. Das primäre

⁴ Die folgenden Zahlen dieses Absatzes beziehen sich auf Daten aus dem deutschsprachigen Europa von 1983 – 1995 (Garbe et al. 2007).

noduläre Melanom tritt dagegen mit einer Häufigkeit von circa 21,0% auf. Es wächst früh vertikal und weist bei Entdeckung meist eine höhere Tumordicke nach Breslow auf. Es ist oft einfarbig und wächst knotig, rund-oval und ist meist gut begrenzt. Später ulzeriert es häufig und ist vom biologischen Verhalten insgesamt aggressiver als das SSM. Das Lentigo maligna-Melanom hat eine Inzidenz von 9,0%. Es entsteht aus der Präkanzerose Lentigo maligna auf der sonnengeschädigten Haut, meist im Kopf-/Halsbereich und eher bei älteren Menschen. Es bildet sich eine schwer von der restlichen sonnengeschädigten Haut abgrenzbare bräunliche Läsion mit dunkleren Arealen und papulösen und knotigen Bereichen. Am seltensten tritt das akrolentiginöse Melanom mit 4,0% der Fälle auf (Garbe et al. 2007). Es befindet sich an den Hand- und Fußflächen und kann sogar unter dem Nagel wachsen. Das akrolentiginöse Melanom tritt sehr häufig bei der schwarzen, asiatischen und lateinamerikanischen Bevölkerung auf. Allerdings tritt das maligne Melanom in diesen Bevölkerungsgruppen insgesamt sehr selten auf (Bradford et al. 2009).

In der Diagnostik wird gerne das ABCD-Schema von Friedman angewendet (Friedman et al. 1985). Besonders für die Patienten selbst ist dieses Schema leicht verständlich und für die Selbstuntersuchung anwendbar. Trifft eine Regel auf die Hautläsion zu, sollte diese näher begutachtet werden. Allerdings sichert erst die Histologie die Diagnose. „A“ steht für Asymmetrie, das heißt, die Läsion lässt sich nicht entlang gedachten Symmetrieachsen in sich spiegeln. Nävi sollten normalerweise symmetrisch aufgebaut sein. Je asymmetrischer der Nävus ist, desto melanomverdächtiger ist die Läsion. „B“ steht für Begrenzung. Für Melanome ist eine unregelmäßige, aber scharfe Randgebung typisch, wohingegen diejenige eines unauffälligen Nävus leicht verwaschen erscheint. „C“ steht für Colorit (Farbe). Dabei ist eine Läsion malignitätsverdächtig, wenn sie verschiedene Farben aufweist. Die Farben können von Schwarz bis Weißlich-Grau oder auch Rot variieren. Besonders neu aufgetretene Farbveränderungen sprechen für ein malignes Geschehen. „D“ steht für Durchmesser. Ist

dieser größer als 5,0 mm, gilt dies als suspekt. Es gibt jedoch auch deutlich kleinere Melanome (Friedman et al.1985).

Ein „E“ für Evolution im Sinne von Veränderung wurde nachträglich hinzugefügt. Ein rasch zunehmendes Größenwachstum, nässende oder blutende Läsionen, Änderungen der Form oder Farbe und Symptome wie Juckreiz sind wichtige Indizien. Besonders gut lässt sich die ABCD(E)-Regel für das superfiziell spreitende Melanom anwenden, wohingegen die Regel für das noduläre Melanom ungeeignet ist.

Daraus ergibt sich die Frage, ob Tumore an gut einsehbare Körperregionen von Laien leichter als Melanom identifiziert werden können, und daher bei der Erstdiagnose dünner sind als Tumore andere Körperregionen?

Ebenso ergibt sich die Frage nach einer Korrelation zwischen Melanom-Subtyp und der Lokalisation bzw. der Tumordicke?

Mit dem Dermatoskop besteht die Möglichkeit, die Läsion nichtinvasiv zu untersuchen und zu beurteilen, ob sie melanozytären Ursprungs ist. Im zweiten Schritt ist zu untersuchen, ob die Läsion maligne ist. Das Dermatoskop funktioniert wie ein Lichtmikroskop mit Hautkontakt und kann die Läsion gewöhnlich um das Zehnfache vergrößern. Die Untersuchung mit dem Dermatoskop steigert die diagnostische Genauigkeit gegenüber einer Untersuchung mit dem bloßen Auge um bis zu 49% (Kittler et al. 2002). Ohne Dermatoskop liegt die diagnostische Treffsicherheit nur bei ungefähr 60%. Allerdings hängt dies auch mit der Erfahrung des Untersuchers zusammen (Kittler et al. 2002).

Daraus ergibt sich die Frage, ob Melanome, die mit dem Dermatoskop entdeckt wurden, dünner sind als Melanome, welche ohne Dermatoskop diagnostiziert wurden?

Es gibt vier Hauptmethoden, um melanozytäre Läsionen hinsichtlich ihrer Dignität zu beurteilen. Die modifizierte Musteranalyse (Pehamberger et al. 1993), die ABCD-Regel der Dermatoskopie (Nachbar et al. 1994), die Bewertungsmethode nach Menzies (Menzies et al.

1996) und die 7-Punkte-Checkliste (Argenziano et al. 1998). Anhand dieser Methoden werden z. B. Gefäßstrukturen, Pigmentnetz, Pigmentierung, Blauschleier oder Ausläufer berücksichtigt (Garbe 2006).

Außerdem gibt es noch andere Verfahren, um die Läsionen zu betrachten und über einen längeren Zeitraum zu beobachten. Es eignen sich zum Beispiel die Ganzkörperfotografie, die sequenzielle digitale Auflichtmikroskopie (DELM) und das konfokale Laserscan-Mikroskop (CLSM). Letzteres ermöglicht es Schnittbilder durch die Hautschichten in Echtzeit darzustellen und so *in vivo* die Eindringtiefe abzuschätzen (Brehmer et al. 2012).

Diese Methoden dienen allerdings lediglich als Entscheidungshilfe, ob die Läsion exzidiert werden sollte. Nur die Histologie kann letztendlich die Diagnose sichern. Hier wird zuerst beurteilt, ob es sich überhaupt um einen malignen Prozess handelt. Es ist für die Therapie und die Prognose entscheidend, ob das Melanom *in situ* (Basalmembran noch nicht durchbrochen) oder invasiv ist. Außerdem sollte der Befund folgende Angaben beinhalten: Subtyp des Melanoms, Tumordicke nach Breslow, Invasionslevel nach Clark, Ulzeration, Regression⁵, lymphatische, vaskuläre oder perineurale Beteiligung und Mikrosatelliten (Garbe et al. 2007). Auch sollten im Befund Angaben zu Mitosefiguren, zu den vorhandenen Zelltypen, zu einem assoziierten Nävus und natürlich zur Entfernung im Gesunden unter Benennung des Sicherheitsabstandes zu den Schnitträndern vermerkt werden (Tronnier et al. 1997). Die vertikale Eindringtiefe wird nach Breslow angegeben. Sie wird bestimmt, indem die Entfernung von dem tiefsten Punkt der eingedrungenen Tumorzellen bis zum obersten Punkt des Stratum granulosum gemessen wird (Breslow 1970).

Eingeteilt wird das maligne Melanom nach der Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC). In die vier Tumorstadien (Tabelle 1) fließen das TNM-System und die Ulzeration mit ein, dabei wird ein Melanom mit Ulzeration in dieselbe Untergruppe

⁵ Immunologischer Prozess, bei dem Teile des Melanoms zurückgebildet werden.

einsortiert, wie ein Melanom der nächst höheren Tumordicke ohne Ulzeration (Balch et al. 2009).

Tumorstadium		Kriterium
Stadium 0		In-situ-Melanome (Tis)
Stadium I	A	TD kleiner als 1,0 mm (T1)
	B	mit Ulzeration (T1b) , TD 1-2 mm ohne Ulzeration (T2a)
Stadium II	A	TD 1-2 mm mit Ulzeration (T2b), TD 2-4 mm ohne Ulzeration (T3a)
	B	TD 2-4 mm mit Ulzeration (T3b), TD > 4 mm ohne Ulzeration (T4a)
	C	TD > 4 mm mit Ulzeration (T4b)
Stadium III (A-C)		Jedes T, In Transit-/Satellitenmetastasen, Mikro-/Makrometastasen in den regionären Lymphknoten
Stadium IV		Jedes T, Fernmetastasen

Das "T" beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors. Der kleine Buchstabe "a" steht für "keine Ulzeration", der kleine Buchstabe "b" steht für "Ulzeration vorhanden". „TD“ ist die Abkürzung für Tumordicke.

Tabelle 1 Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach AJCC

1.5 Metastasierung des malignen Melanoms

Das maligne Melanom metastasiert primär lymphogen, kann jedoch selten auch primär hämatogen metastasieren. Zu zwei Dritteln findet die Erstmetastasierung in die regionären Lymphknoten statt. Satellitenmetastasen sind als Melanomableger definiert, die sich bis 2,0 cm um das primäre Melanom herum befinden. In-transit-Metastasen sind Metastasen der Haut, die sich mindestens 2,0 cm vom Tumor entfernt befinden und im Abflussgebiet zwischen dem Melanom und dem Lymphknoten liegen (Garbe et al. 2007).

Findet man lediglich Metastasen eines Melanoms, spricht man von einem Melanom bei unklarem Primarius. In diesem Fall ist es möglich, dass der Primärtumor in Folge von Immunprozessen abgebaut wurde.

Fernmetastasen können in jedem Organ auftreten, besonders sind jedoch Lunge, Leber und Gehirn betroffen (Patel et al. 1978).

1.6 Prognosefaktoren des malignen Melanoms

Rund 90 – 93% aller Primärmelanome zeigen sich ohne klinisch manifeste Metastasen (Garbe und Blum 2001). Es gibt jedoch Faktoren, die helfen können, die Prognose abzuschätzen und dahingehend die Patienten bestmöglich zu betreuen.

Der wichtigste Prognosefaktor ist die vertikale Tumoreindringtiefe (Tumordicke nach Breslow). Je dünner das maligne Melanom bei Erstdiagnose ist, desto besser ist die Prognose. Schon 1953 konnten Allen und Spitz zeigen, dass superfizielle Melanome bessere Prognosen aufweisen als tief invasive Melanome (Allen und Spitz 1953). Später zeigte Breslow den Zusammenhang zwischen Tumordicke und Prognose auf und wurde so der Namensgeber dieser Stadieneinteilung (Breslow 1970). In der Studie von Balch et al. (2001) mit 17.600 Melanompatienten bestätigte sich dieser Zusammenhang zwischen zunehmender Tumordicke und sich verschlechternder Prognose. So liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei Tumordicken unter 1,0 mm bei 88 – 95%. Bei 1,01 – 2,0 mm liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 79 – 84%, bei 2,01 – 4,0 mm bei 64 – 73% und bei Tumordicken größer als 4,0 mm nur noch bei 52 – 54%. Die Daten sind für Melanome ohne Ulzeration erhoben worden (Balch et al. 2001).

Die Ulzeration ist ebenfalls ein sehr wichtiger Prognosefaktor. Das Risiko einer niedrigeren Überlebenserwartung verdoppelt sich bei ulzerierten Melanomen. In der Studie von Balch et al. (2001) traten bei Melanomen, die dünner als 1,0 mm waren, in nur 6% der Fälle Ulzerationen auf, bei Melanomen über 4,0 mm hingegen in 63% der Fälle. Die Überlebensrate für Patienten mit Ulzeration des Primärmelanoms ist vergleichbar mit der bei Patienten mit deutlich dickeren Melanomen ohne Ulzeration (Balch et al. 2001). Außerdem spielt auch die Mitoserate eine Rolle bei der Abschätzung der Prognose des malignen

Melanoms und ist nach neueren Studien ebenfalls ein wichtiger Prognosefaktor (Balch et al. 2009). Die Mitoserate wird pro mm² angegeben. Ist mehr als eine Mitose pro mm² vorhanden, gilt das als prognoseverschlechterndes Kriterium (Azzola et al. 2003). In der Studie von Azzola scheint sogar die Mitoserate eine größere Rolle für die Prognose des Melanoms zu spielen als die Ulzeration.

Weitere Prognosefaktoren des malignen Melanoms sind das Invasionslevel nach Clark, Alter (ältere Patienten haben generell eine etwas schlechtere Prognose), Geschlecht (weibliche Patienten zeigen oft dünnere Melanome zum Diagnosezeitpunkt) und Lokalisation des Melanoms (Melanome am oberen Stamm, am Kopf/Hals oder an den Oberarmen zeigen eine schlechtere Prognose). Außerdem weisen noduläre und akrolentiginöse Melanome eine schlechtere Prognose auf als das superfiziell spreitende Melanom und das Lentigo maligna-Melanom (Garbe et al. 1995).

Liegen Metastasen vor, so sind die Anzahl der befallenen Lymphknoten und die Tumormasse zwei entscheidende Prognosefaktoren (Makrometastasen haben eine schlechtere Prognose) (Balch et al. 2001). Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt für Patienten mit Satelliten- oder In-transit-Metastasen bei 30 – 50%, bei Patienten mit regionalen Lymphknotenmetastasen bei 20 – 40%. Sind Fernmetastasen aufgetreten, sinkt die Überlebensrate auf wenige Monate (Garbe et al. 2007).

1.7 Therapie des malignen Melanoms

Als erster Schritt sollte das Primärmelanom chirurgisch exzidiert werden. Je nach Tumordicke gibt es Vorgaben zum einzuhaltenden Sicherheitsabstand von der Läsion zum gesunden Gewebe. Da erst nach der histologischen Untersuchung sicher feststeht, ob ein malignes Melanom vorliegt und welche Tumordicke dieses nach Breslow hatte, wird der erforderliche Sicherheitsabstand in der Regel im Rahmen einer zweiten Operation hergestellt. Der

Sicherheitsabstand bei In-situ-Melanomen beträgt 0,5 cm, bei Melanomen mit einer Tumordicke unter 2,0 mm beträgt der Abstand 1,0 cm, bei Melanomen über 2,0 mm beträgt er 2,0 cm. Ist das Melanom so gelegen, dass der Sicherheitsabstand nicht gewährleistet werden kann (zum Beispiel im Gesicht oder an den Akren), ist es ausreichend, wenn das Melanom im Gesunden exzidiert wird (Garbe et al. 2008). Eine Radiotherapie ist nur dann indiziert, wenn das Melanom nicht chirurgisch entfernt werden kann (zum Beispiel Aderhautmelanom des Auges) (Garbe 2006). Ist das Melanom dicker als 0,75 – 1,0 mm, erfolgt eine Sentinellymphknotenbiopsie, um festzustellen, ob das Melanom in die regionären Lymphknoten gestreut hat. Bei positivem Befund sollte eine Lymphknotendisektion durchgeführt werden, obwohl durch Studien bis jetzt keine eindeutig verbesserte Überlebensrate belegt werden konnte (Garbe et al. 2008). Treten Hautmetastasen auf, können diese chirurgisch entfernt werden oder es kann eine systemische Therapie diskutiert werden. Tritt eine solitäre Fernmetastase auf, kann diese ebenfalls chirurgisch entfernt werden (Garbe et al. 2008; Leo et al. 2000).

Eine adjuvante Therapie zeigt bislang nur mit Interferon-alpha ein signifikant höheres Gesamtüberleben bei Hochrisikopatienten mit Tumorfreiheit (Mocellin et al. 2010). Im Stadium IV (nach AJCC) gibt es nur palliative Therapieoptionen. Es gibt sowohl Monochemotherapien als auch Kombinationschemotherapien. Beide liefern jedoch keine zufriedenstellenden Resultate in der Überlebenszeitverlängerung. Das Melanom spricht aus bislang kaum verstandenen Gründen schlecht auf Chemotherapeutika an (Garbe 2006). In den letzten Jahren wurden darüber hinaus zielgerichtete Therapien aufgrund vielversprechender Ansprechraten für die Behandlung des metastasierten Melanoms zugelassen – darunter immunaktivierende Therapien wie die anti-CTLA4 oder anti-PD1 Antikörper-Behandlung oder auf Mutationen in proliferationsaktivierenden Signalwegen gerichtete Therapien wie die Blockade des B-RAF- oder MEK-Moleküls innerhalb des MAP-Kinase-Signalweges (Livingstone et al. 2012).

In den ersten fünf Jahren nach Diagnose treten 90% aller Metastasen des malignen Melanoms auf. Dennoch können auch später noch Metastasen auftreten, weshalb die Nachsorge des Melanoms auf zehn Jahre angelegt ist. Außerdem haben Patienten mit einem malignen Melanom ein erhöhtes Risiko, erneut an einem (Zweit-) Melanom zu erkranken und sollten daher regelmäßig untersucht werden (Garbe et al. 2007).

Gerade weil es bislang noch keine langfristige Heilung beim metastasierten Melanom gibt, ist eine effektive Melanomfrüherkennung so ausgesprochen wichtig.

2 Zielsetzung und Fragestellung

Wie in der Einleitung umfangreich dargestellt, ist das maligne Melanom ein häufiger Tumor, der bei rechtzeitiger Diagnosestellung eine gute Prognose haben kann. Es gibt umfangreiche Daten zu Risikofaktoren (siehe Kapitel 1.2), welche zur Entstehung eines malignen Melanoms beitragen. Des Weiteren haben sich zahlreiche Publikationen, mit den entscheidenden Prognosefaktoren des malignen Melanoms befasst (siehe Kapitel 1.6). Weniger untersucht ist die Frage, ob das Vorhandensein von Risikofaktoren Einfluss auf Prognosefaktoren, insbesondere die Tumordicke, nimmt. Das maligne Melanom ist aufgrund seiner Lokalisation auf der Hautoberfläche einem Screeningprogramm eigentlich gut zugänglich. Mit einfachen Mitteln wie der Untersuchung mit dem bloßen Auge und dem Dermatoskop lassen sich anhand der ABCD-Regel frühzeitig atypische Läsionen entdecken. Durch eine komplikationsarme Exzision lässt sich die Diagnose schnell histopathologisch sichern, und bei eingehaltenem Sicherheitsabstand ist bei dünnen malignen Melanomen oft eine Heilung zu erzielen. Die Prognose gerade bei dünnen Melanomen mit einer Tumordicke von weniger als 1,0 mm ist als gut zu bezeichnen. In späten, metastasierenden Stadien ist die Prognose dagegen immer noch sehr schlecht, da mit den verfügbaren Therapieoptionen das Gesamtüberleben inzwischen zwar verlängert werden kann, eine echte Heilung in der Regel jedoch nicht erzielt wird. Entscheidend für eine günstigere Prognose ist die Früherkennung des malignen Melanoms bei noch geringer Tumordicke nach Breslow. Daher ist es wichtig, Risikopatienten zu identifizieren und diese in Früherkennungsprogramme aufzunehmen.

In der vorliegenden Arbeit sollte geklärt werden, welche Faktoren und Umstände die Effektivität der Melanomfrüherkennung und darüber die Tumordicke bei Diagnosestellung beeinflussen, und ob Hochrisikopatienten erfolgreich erkannt und in spezialisierten Programmen untergebracht werden. Ist es also so, dass Patienten mit bekannten

Risikofaktoren wie multiplen Nävi und/oder einem Melanom in der Vorgeschichte zwar häufiger ein Melanom entwickeln, welches dafür aber in früheren Stadien und mit einer prognostisch günstigeren Tumordicke nach Breslow erkannt wird? Und welche Faktoren führen dazu, dass bei einigen Patienten maligne Melanome erst sehr spät mit einer prognostisch ungünstigen Tumordicke diagnostiziert werden? Wie können diese Patienten besser mit Früherkennungsmaßnahmen erreicht und erkannt werden? Wir stellten die These auf, dass Patienten, die nicht dem üblichen phänotypischen Risikoprofil entsprechen (heller Hauttyp, helle Haarfarbe, viele Nävi) – und somit rein klinisch schwerer als Risikopatienten zu erkennen sind –, schlechter überwacht und aufgeklärt sind, da niemand bei diesen Patienten mit einem malignen Melanom rechnet.

Die vorliegende Arbeit soll klären, ob Hochrisikopatienten tatsächlich erkannt und einer effektiven Überwachung zugeführt werden und ob ein oben skizzierter Zusammenhang zwischen Tumordicke und Risikofaktoren besteht. Des Weiteren soll diese Arbeit solche Faktoren aufdecken, die zu einer späten Diagnose von Melanomen in dann fortgeschrittenen Tumorstadien führen. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen in die Planungen zukünftiger Früherkennungsmaßnahmen und -programme einfließen.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Diese prospektive monozentrische Beobachtungsstudie mittels strukturierter Interviews und klinisch-dermatoskopischer Untersuchung wurde der Ethikkommission vor Studienbeginn zur Begutachtung vorgelegt. Ein positives Ethikvotum (Nr. 12/5/12) liegt vor. Die Studie wurde nach geltenden Prinzipien der Erklärung von Helsinki durchgeführt.

Das untersuchte Patientenkollektiv besteht aus Patienten der Universitätsmedizin Göttingen, Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Grundsätzlich konnten Melanompatienten aus allen ambulanten und/oder stationären Sektoren der Universitätshautklinik rekrutiert werden. Regelmäßig konnten Patienten der dermatologischen Poliklinik in die Studie eingeschlossen werden. Die Einschlusskriterien für die Beobachtungsstudie lauteten: I) Invasives Melanom in der Vorgeschichte, II) Alter ≥ 18 Jahre, III) Einwilligungsfähigkeit und Fähigkeit die Anforderungen der Studie zu erfüllen, IV) Vorliegen eines schriftlichen Einverständnisses. Dabei stammte ein überwiegender Anteil dieser Patienten entweder aus der sonografischen Nachsorge-Sprechstunde für Melanompatienten oder aus der Spezialsprechstunde für Melanomhochrisikopatienten. Die Patienten aus der Spezialsprechstunde für Melanomhochrisikopatienten weisen meist eine positive Eigen- oder Familienanamnese für Melanome auf und tragen über 100 Nävi am gesamten Körper. Unter den Nävi sind häufig viele atypische Nävi. Diese Patienten bedürfen aufgrund des hohen Melanomerkrankungsrisikos einer verstärkten Beobachtung und werden mittels digitaler Ganzkörperfotografie und Dermatoskopie über Jahre hinweg regelmäßig untersucht.

Außerdem wurden Patienten des stationären und/oder teilstationären Sektors der Hautklinik in die Studie eingeschlossen. Diese befanden sich dann auf den onkologisch-dermatologischen Stationen zur Nachexzision oder zur Therapie ihres Melanoms. Erweitert wurde die Datenerhebung durch Angaben zum histopathologischen Befund und dem Datum der chirurgischen Entfernung des Primärmelanoms aus den Patientenakten und/oder aus der Datenbank der Spezialsprechstunde für Melanomhochrisikopatienten.

Alle eingeschlossenen Patienten gaben vor Aufnahme studienspezifischer Maßnahmen ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme und zur pseudonymisierten Datenerhebung, Datenverarbeitung und Datenspeicherung.

Insgesamt wurden 347 Patienten in einem Zeitraum von Mai 2012 bis März 2013 mittels eines strukturierten Fragebogens *face to face* befragt und anschließend klinisch und mit Hilfe eines Dermatoskops untersucht.

Im Median waren zwischen der Exzision des Melanoms und der Befragung im Rahmen der Studie drei Jahre vergangen. Bei 239 Patienten (68,9%) waren nicht mehr als fünf Jahre vergangen. Die kürzeste Dauer zwischen Exzision des Primärmelanoms und Befragung betrug einen Monat.

Die Ausschlusskriterien der Studie lauteten: I) Fehlende Daten zum Primärmelanom (z.B. fehlende Tumordicke, Exzisionsdatum), II) fehlende Einwilligungsfähigkeit sowie fehlende Fähigkeit die Anforderungen der Studie zu erfüllen, III) Alter < 18 Jahre. Es wurden demnach lediglich solche Patienten befragt, bei denen mindestens ein invasives Melanom histopathologisch gesichert worden war. Bei Patienten mit multiplen Melanomen in der Vorgeschichte bezogen sich alle Fragen auf das zuletzt entwickelte Melanom. Patienten, die lediglich ein In-situ-Melanom, eine Melanommetastase bei unklarem Primärmelanom oder ein Melanom ohne Angabe der Tumordicke entwickelt hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen, da unter anderem die Angabe der Tumordicke nach Breslow in dieser Studie

entscheidend für die Fragestellung war. Außerdem wurden Patienten unter 18 Jahren gemäß den Anforderungen der Ethikkommission ausgeschlossen. Alle Patienten wurden zunächst über die Studie informiert und nach schriftlichem Einverständnis in Form eines strukturierten Interviews befragt. Anschließend folgte die klinische und dermatoskopische Untersuchung.

Die Auswertungen der erhobenen Daten wurden unter maßgeblicher Beteiligung der Promovendin und unter Berücksichtigung als Koautorin in zwei wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht (Haenssle et al. 2015a+b).

3.2 Klinische Datenerhebung

Alle Daten wurden mit Hilfe zweier Erhebungsbögen (s. Anhang 8.4 und 8.5) gesammelt. Für den ersten Erhebungsbogen wurden die Daten aus der Patientenakte gewonnen. Der zweite Bogen wurde in Form eines strukturierten Interviews mit dem Patienten gemeinsam ausgefüllt. Die klinischen Daten wie zum Beispiel Anzahl der Nävi und Hauttyp nach Fitzpatrick wurden prospektiv in Zusammenarbeit mit dem betreuenden Arzt der Hautklinik im Rahmen einer klinisch-dermatoskopischen Untersuchung erhoben.

Der erste Erhebungsbogen (s. Anhang 8.4) bezog sich auf die medizinischen Stammdaten des Patienten und diente ebenfalls dazu, wichtige Prognosefaktoren des Melanoms zu erfassen (s. Einleitung 1.6). Die Akten der Patienten wurden vor der Befragung gesichtet und die relevanten Daten mittels des standardisierten Erhebungsbogens erfasst. Es wurde erhoben: Name (auf den Erhebungsbögen pseudonymisiert durch fortlaufende Patientenummer), Alter und Geschlecht, Lokalisation des Melanoms (obere oder untere Extremität, Stamm ventral oder dorsal, Hals/Gesicht, behaarte Kopfhaut, Handfläche, Fußsohle, Schleimhaut), Melanom-Subtyp (SSM, LMM; NM, ALM, UCM), histopathologische Daten wie Tumordicke nach Breslow in Millimeter, Mitosen pro Quadratmillimeter, Vorhanden-/Nichtvorhandensein von Ulzeration. Ebenso wurden das Datum der Erstexzision und der

weitere Krankheitsverlauf erfasst (Sentinel-Operation durchgeführt/nicht durchgeführt, Status des Sentinellymphknotens befallen/nicht befallen, Lymphknoten-Dissektion, Lymphknoten Metastasen, Satelliten-/In-transit-Metastasen, Fernmetastasen).

Der Patientenfragebogen (s. Anhang 8.5) enthielt Fragen zu der Eigenanamnese und dem Risikoprofil des Patienten und diente einerseits der Erfassung weiterer Risikofaktoren für die Entstehung eines Melanoms (s. 1.2 Risikofaktoren) und andererseits zur Beantwortung der Frage, unter welchen Umständen das Melanom entdeckt wurde. Die Patienten wurden gefragt, wer den ersten Verdacht auf ein Melanom äußerte. Dies konnte ein Arzt (Hausarzt, Dermatologe, anderer Facharzt), jedoch auch ein Bekannter, Angehöriger oder der Patient selbst gewesen sein. Entscheidend war, wer als Erster die weitere Untersuchung veranlasst hatte, weil der Verdacht auf einen bösartigen Hauttumor bestand. Außerdem wurde gefragt, wie lange es vom Erstverdacht bis zur Exzision des Melanoms gedauert hat (< 3 Monate, 3 – 6 Monate, 6 – 12 Monate, > 12 Monate). Der Patient wurde gefragt, ob er vor der Entdeckung des Melanoms am gesetzlichen Hautkrebs-Screeningprogramm teilgenommen hatte, und ob das Melanom dabei entdeckt wurde. Außerdem war von Interesse, ob bei der Untersuchung des Patienten, welche zu einem ersten Melanomverdacht geführt hatte, ein Dermatoskop zum Einsatz kam (Antwortmöglichkeiten: ja, nein, weiß nicht). Ebenso wurde erfragt, ob der Patient beruflich überwiegend im Freien gearbeitet hat, um seine berufliche Sonnenexposition abzuschätzen. Der höchste Bildungsabschluss wurde erfasst, da sozioökonomische Unterschiede auch das Gesundheits- und medizinische Vorsorgeverhalten beeinflussen können. Der Patient wurde nach der Diagnose „Melanom“ in der Eigen- oder Familienanamnese (Verwandte ersten oder zweiten Grades) und nach dem Auftreten von „hellem Hautkrebs“ in der eigenen Vorgeschichte gefragt (zu „hellem Hautkrebs“ wurden gezählt: Basalzellkarziom, Plattenepithelkarzinom, Bowenkarzinom, aktinische Keratosen, Morbus Bowen).

Im Rahmen der anschließenden klinischen Untersuchung wurde der Pigment-Phänotyp des Patienten detailliert ermittelt: die Haarfarbe (die natürliche Haarfarbe vor dem Ergrauen; Rötlich, Blond, Braun, Schwarz), die Augenfarbe (Grün/Grau, Blau, Braun) und das Vorhandensein/Nicht-Vorhandensein von Sommersprossen (Epheliden). Auch der Hauttyp nach Fitzpatrick wurde anhand des Phänotyps und relevanter Fragen erhoben (wie lange sich der Patient in der Sonne aufhalten kann, ohne einen Sonnenbrand zu erleiden, und wie schnell seine Haut nach Sonnenexposition bräunt). Am vollständig entkleideten Patienten wurde die Anzahl der Nävi abgeschätzt (< 50, 50 – 100, > 100 Nävi am gesamten Körper). Diese Einteilung hat sich in früheren Studien zur Ermittlung des Melanomkrankungsrisikos als sinnvoll erwiesen (Haenssle et al. 2006). Die Anzahl der atypischen Nävi wurde absolut bestimmt. Ein atypischer Nävus ist z. B. in Form (Größe, Asymmetrie) oder Farbe (verschiedene Brauntöne) auffällig, jedoch noch nicht melanomverdächtig.

Alle Daten wurden mittels einer pseudonymisierten Datenbank in Microsoft Access erfasst und anschließend statistisch ausgewertet.

3.3 Statistische Auswertung

Die Daten aus der Access-Datenbank wurden auf Plausibilität, Vollständigkeit und Richtigkeit geprüft. Die Tumordicke nach Breslow wurde der uni- und multivariaten Datenanalyse unterzogen. Die Tumordicke nach Breslow zeigte nach der log-Transformation eine annähernde Normalverteilung. Diese log-transformierten Tumordicken wurden für alle statistischen Berechnungen sowohl uni- als auch multivariat als eine kontinuierliche Variable verwendet. Der delogarithmierte Mittelwert wird zur Beschreibung der Tumordicke als Zielvariable dieser Untersuchung verwendet. Fallweise wurde zum Zweck der besseren Vergleichbarkeit mit publizierten Ergebnissen, zusätzlich der Median angegeben. Darüber hinaus wird das 95% Konfidenzintervall (95% KI) angegeben, um die Präzision der

Schätzung der zu erwartenden Tumordicken (gegebenenfalls innerhalb einzelner Kategorien) darzulegen. Für die univariate Analyse wurde der Einfluss aller potenziellen Faktoren (kategoriale Variablen) auf die Tumordicke mit linearen Modellen untersucht und verschiedene Abweichungen innerhalb der Kategorien zugelassen. Der t-Test wurde verwendet, um signifikante Unterschiede in Mittelwerten zweier Gruppen festzustellen, also ob in einer Gruppe signifikant dünnere oder dickere Melanome zu finden waren. Bei vergleichender Analyse von mehr als zwei Gruppen wurde der F-Test verwendet (ANOVA, *analysis of variance for variables with more than two categories*). Die p-Werte wurden für multiples Testen nach der Methode von Tukey-Kramer bei Vergleichen zwischen mehr als 2 Kategorien korrigiert. Für multiples Testen zwischen den kategorialen Variablen wurde nach der Benjamini-Hochberg-Methode korrigiert (Benjamini und Hochberg 2000). Zusätzlich wurde die Tumordicke in die Kategorien $\leq 1,0$ mm und $> 1,0$ mm eingeteilt. Diese Dichotomisierung wurde bei 1,0 mm vorgenommen, da die Tumore $\leq 1,0$ mm als dünne Tumore mit guter Prognose gelten (Balch et al. 2009). Diese zusätzliche Dichotomisierung wurde zur Veranschaulichung verwendet, es wird lediglich gezeigt, dass in sämtlichen signifikanten Variablen auch die prognostisch günstigeren dünneren Tumore anzutreffen sind. Hierbei entstehen keine anderen Erkenntnisse sondern die Dichotomisierung dient lediglich als eine andere Herangehensweise. Es entstehen dabei keine widersprüchlichen Daten oder andere Ergebnisse. Der Einfluss derselben kategorialen Variablen wurde dann mit dem χ^2 -Test (Chi-Square-Test) geprüft. Mit dem χ^2 -Test wird geprüft, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen dem erwarteten Wert und dem beobachteten Wert gibt. Hier ist die Tumordicke eine kategoriale Variable. Die Tumordicke nach Breslow wurde dafür in zwei Kategorien eingeteilt: Tumordicke $\leq 1,0$ mm und Tumordicke $> 1,0$ mm. Dies diente dazu, zeigen zu können, ob die Melanome die signifikant dünner in einer Gruppe erschienen, auch wirklich zu den prognostisch günstigeren dünnen Melanomen ($\leq 1,0$ mm) zählten. Für die multivariate Analyse wurde ein Modell mit allen kategorialen Variablen erstellt mit der

Möglichkeit, zwischen Teilnehmern der Melanom-Vorsorge und Nicht-Teilnehmern zu unterscheiden. Danach wurde eine schrittweise Rückwärtsselektion (mit dem Verbleib-Kriterium $p < 0,2$) durchgeführt. Für alle statistischen Analysen wurde $p < 0,05$ als Indikator für einen signifikanten Unterschied bezüglich der Tumordicke angenommen. Alle Berechnungen wurden mit der SAS-Software Version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

Alle signifikanten p-Werte ($p < 0,05$) wurden in dieser Arbeit mit * gekennzeichnet.

4 Ergebnisse

Zunächst sollen im Folgenden die erfassten Patienten-bezogenen und Melanom-bezogenen Daten in deskriptiver Form dargestellt werden, um eine ausführliche Beschreibung der Studienpopulation zu ermöglichen. Anschließend wird mit den univariaten und der multivariaten statistischen Analyse der Einfluss der erfassten Kriterien auf die Tumordicke nach Breslow und somit auf die Melanomprognose ermittelt.

4.1 Patientencharakteristika

In der Studie wurden die Daten von 347 Patienten ausgewertet. Davon waren 155 weiblich (44,7%) und 192 (55,3%) männlich. Das mittlere Alter (\pm SD) betrug 55,6 Jahre (\pm 16,3). Der jüngste Patient der Studie war bei Exzision des Melanoms 16 Jahre alt, der älteste 92 Jahre alt. Nur sieben Patienten (2,0%) waren zum Zeitpunkt der Exzision ihres Melanoms unter 20 Jahre alt. Wie in Abbildung 1 dargestellt, war der größte Anteil des Patientenkollektivs (42,4%) zwischen 51 und 70 Jahre alt. Die weiblichen Studienteilnehmer waren zum Zeitpunkt der Melanomexzision mit einem durchschnittlichen Alter von 50,2 Jahren signifikant jünger ($p = 0,0009^*$) als die männlichen Studienteilnehmer (durchschnittlich 59,1 Jahre).

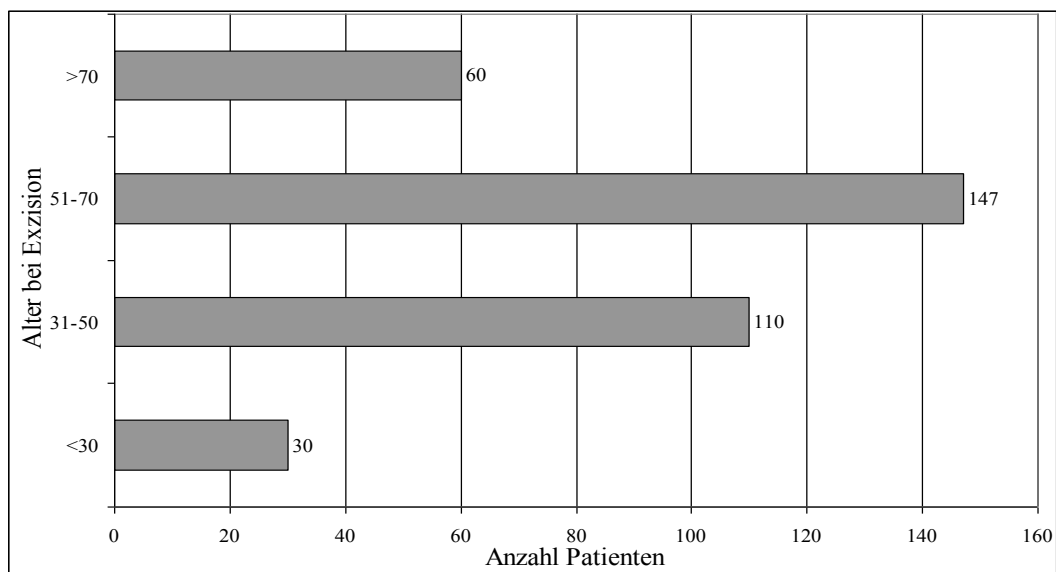


Abbildung 1 Alter bei Exzision in Jahren

Hellere Hautphänotypen zeigen ein gehäuftes Auftreten von malignen Melanomen. Die Patienten dieser Studie präsentierten sich in der körperlichen Untersuchung überwiegend mit Hauttyp II (72,9%), blonden Haaren (50,4%), blauen Augen (62,0%) und in mehr als der Hälfte der Fälle mit einer Neigung zu Sommersprossen (Epheliden) (57,1%). Die übrige Verteilung der Phänotypen dieser Studie ist der Tabelle 2 zu entnehmen.

	n/%	n/%	n/%	n/%
Hauttyp	I 58/16,7%	II 253/72,9%	III 35/10,1%	IV 1/0,3%
Haarfarbe	Rötlich 48/13,8%	Blond 175/50,4%	Braun 110/31,7%	Schwarz 14/4,0%
Augenfarbe	Blau 215/62,0%	Grün 66/19,0%	Braun 66/19,0%	
Epheliden	Ja 198/57,1%	Nein 149/42,9%		

Tabelle 2 Phänotypische Ausprägung

Die Anzahl der Nävi stellt einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung des malignen Melanoms dar. Wie in der Abbildung 2 zu sehen ist, zeigten sich die meisten Patienten (64,4%, 224 Patienten) in der klinischen Untersuchung mit weniger als 50 Nävi am Körper. Insgesamt 34,6% der Patienten hatten mit mehr als 50 Nävi ein erhöhtes Risikoprofil, an

einem malignen Melanom zu erkranken (87 Patienten mit 50-100 Nävi, 33 Patienten mit >100 Nävi).

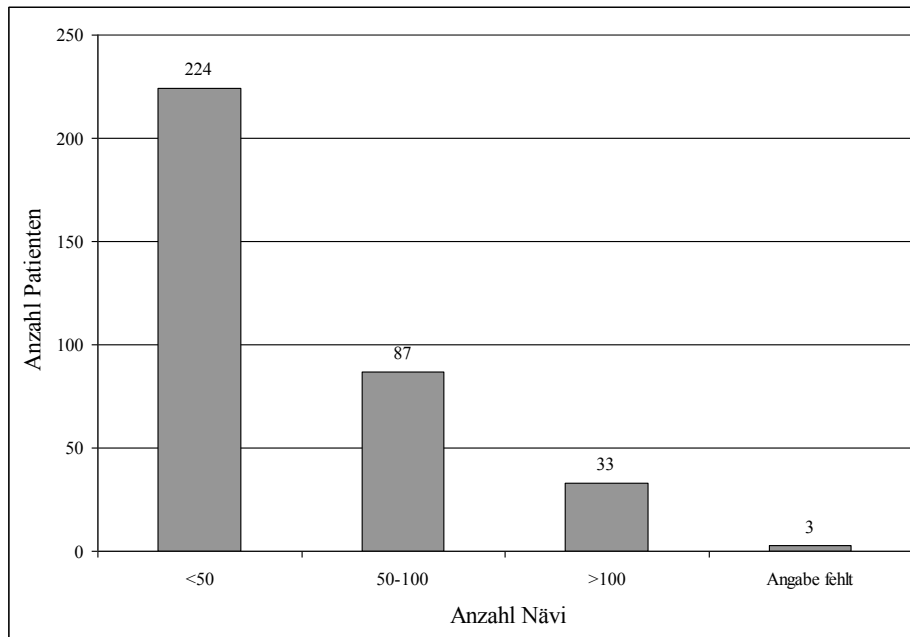


Abbildung 2 Anzahl der Nävi

Die Anzahl der atypischen Nävi ist als ein sehr gewichtiger Risikofaktor für das maligne Melanom bekannt. Durchschnittlich hatten die Studienpatienten 5,9 atypische Nävi. Bei einem großen Anteil der Patienten fand sich kein atypischer Nävus (46,4%, 161 Patienten). Fünf oder mehr atypische Nävi fanden sich bei 30,8% der Patienten (Abbildung 3).

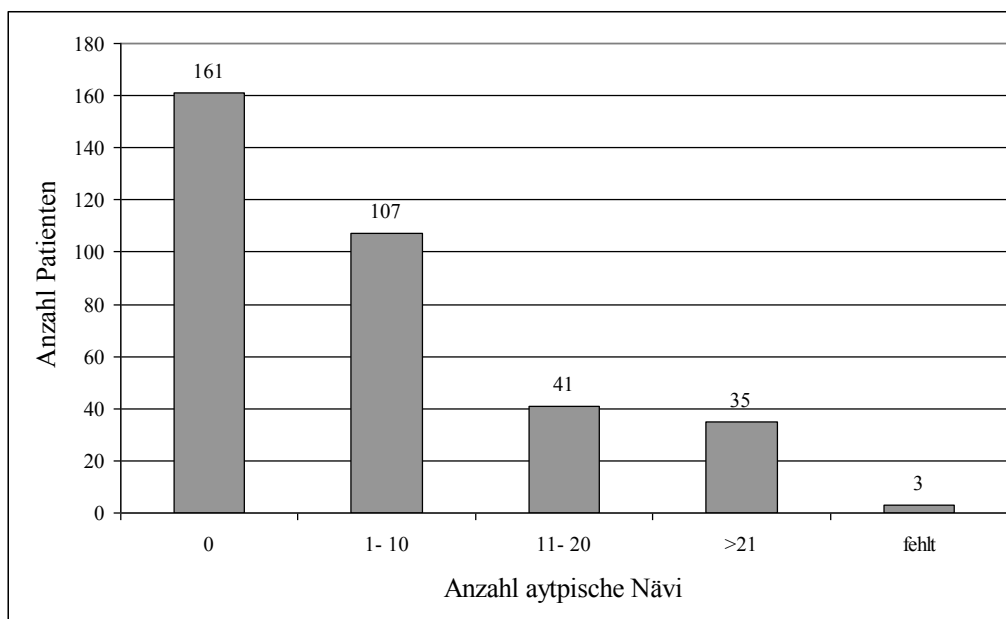


Abbildung 3 Anzahl atypischer Nävi

Eine frühere Erkrankung an einem malignen Melanom oder einem anderen Hautkrebs erhöht das individuelle Melanomerkrankungsrisiko eines Patienten. Aus Tabelle 3 geht hervor, dass bei einem Großteil der Patienten weder in der Vorgeschichte (80,7%) noch in der Familie (89%) ein Melanom bekannt war. Nur 15,1% gaben an, früher an einem hellen Hautkrebs erkrankt zu sein. Die meisten Patienten waren oder sind überwiegend nicht im Freien tätig gewesen (82,9%).

	Ja n/%	Nein n/%	Keine Angaben n
Eigenanamnese für Melanom	67/19,30%	280/80,70%	
Familienanamnese für Melanom	38/11,00%	309/89,00%	
Heller Hautkrebs in der Vorgeschichte	50/15,11%	281/84,89%	16
Tätigkeit im Freien	56/17,02%	273/82,98%	18

Tabelle 3 Anamnese

Der Bildungsgrad nimmt über das Gesundheits- und Vorsorgeverhalten ebenfalls Einfluss auf das Melanomrisiko. Rund 38,5%⁶ der Patienten hatten einen Hauptschulabschluss, und somit einen niedrigen Bildungsabschluss (125 Patienten). Einen Realschulabschluss erreichten 32,3% der Patienten und 29,2% einen höheren Abschluss (Abitur (24 Patienten), Hochschul-/Fachhochschulstudium (71 Patienten)). Keine Angaben zu ihrem Bildungsabschluss machten 22 Patienten (siehe Abbildung 4).

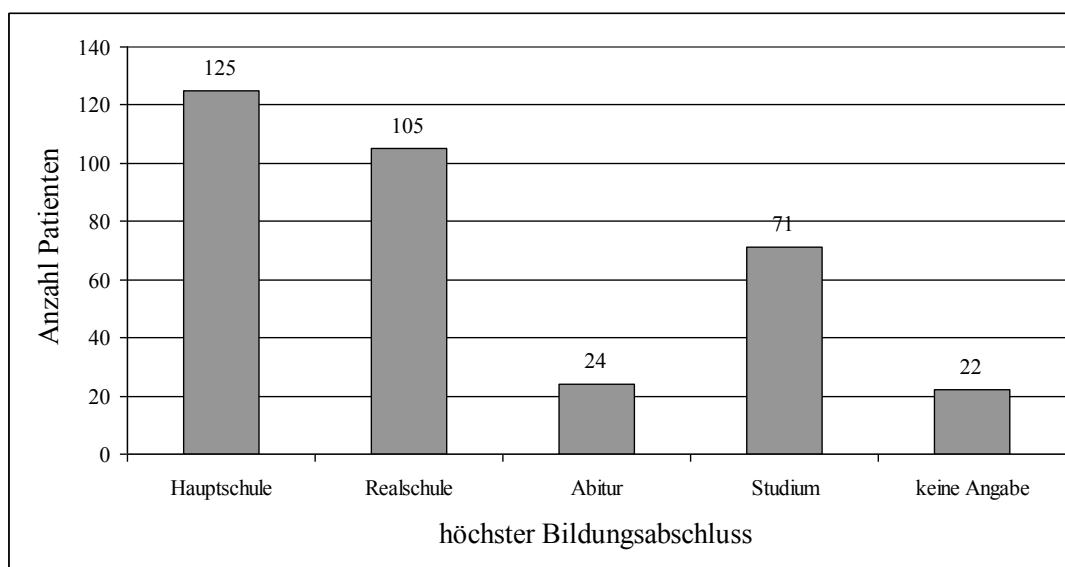


Abbildung 4 Bildungsabschluss

4.2 Entdeckung des Melanoms

Im Rahmen der Studie wurde retrospektiv erfasst, welche Person erstmals den Verdacht auf ein malignes Melanom äußerte. Wie in Abbildung 5 zu sehen, wurde ein Teil der Melanome ($n = 132$, 38,0%) von einem Dermatologen entdeckt und diagnostiziert. Insgesamt 84 Patienten (24,2%) gaben an, selbst den ersten Verdacht auf einen schwarzen Hautkrebs gehabt zu haben. Bei 59 Patienten (17,0%) waren es Angehörige oder Freunde, die den Patienten auf

⁶ Die Prozentangaben zum Bildungsabschluss beziehen sich auf 325 Patienten, da 22 Patienten keine Angaben zu ihrem Bildungsabschluss machten.

sein auffälliges Pigmentmal aufmerksam machten. Der entsprechende Hausarzt entdeckte bei 43 Patienten die Melanome (12,4%). Bei den restlichen Patienten hatten andere Fachärzte (n = 22, 5,5%) oder sonstige Personen (n = 11, 2,9%) den ersten Verdacht auf ein malignes Melanom geäußert.

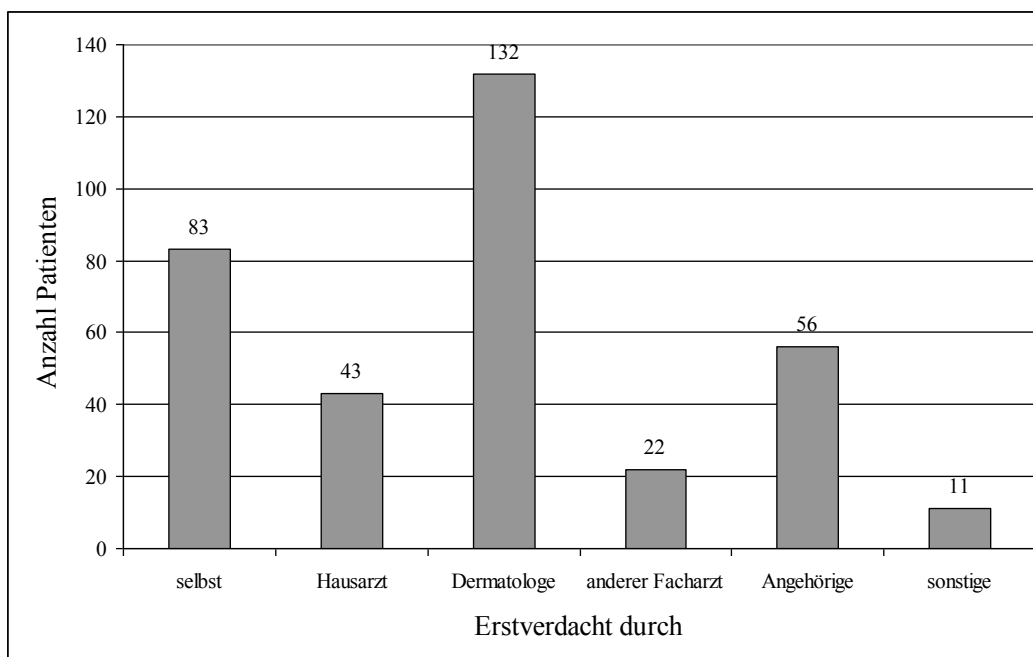


Abbildung 5 Erstverdacht auf ein Melanom

Die Patienten wurden gebeten sich zu erinnern, ob der Arzt, der die Diagnose eines Melanoms erstmals stellte, bei der Untersuchung ein Dermatoskop benutzte. Abbildungen zu entsprechenden Auflichtmikroskopen wurden den Patienten zur Veranschaulichung vorgelegt. Dabei gaben 232 Patienten (66,9%) an, dass ihr Arzt ein solches Dermatoskop benutzte, während 77 Patienten (22,2%) dies verneinten. Insgesamt 38 Patienten (11,0%) konnten sich nicht mehr erinnern, ob der Arzt ein solches Gerät benutzte.

Im Rahmen der Studie wurde auch die Wartezeit vom ersten Verdacht auf ein Melanom und der chirurgischen Entfernung retrospektiv erfasst. Bei der Mehrzahl der Patienten kam es weder auf Seiten des Patienten noch des Arztes zu einer Verzögerung zwischen Erstverdacht/Erstdiagnose und Exzision. Es zeigte sich, dass bei 269 Patienten (77,5%) die Wartezeit weniger als drei Monate betrug. Lediglich 24 Patienten (86,9%) warteten über ein Jahr, bis es

zur Exzision des Melanoms kam. Zwischen drei bis sechs Monate warteten 37 Patienten (10,7%) und immerhin 17 Patienten (4,9%) warteten sechs bis zwölf Monate vom Erstverdacht bis zur Exzision des malignen Melanoms.

In der vorliegenden Arbeit wurde ebenso erfasst, ob, und in welcher Form, Patienten eine Hautkrebsvorsorge vor der eigentlichen Melanomdiagnose betrieben. Insgesamt 59 Patienten (17,0%) berichteten, dass sie die Spezialsprechstunde für Melanomhochrisikopatienten an der Universitätsmedizin Göttingen regelmäßig besuchen. Bei allen 59 Patienten wurde das Melanom auch in dieser Spezialsprechstunde entdeckt. Im Kreisdiagramm (Abbildung 6) ist die Teilnahme am Screeningprogramm dargestellt. Ein Anteil von 64 Patienten (18,4%) hatte vor der Entdeckung des Melanoms schon einmal an dem gesetzlichen Hautkrebs-Screening teilgenommen. Insgesamt 32 Melanome wurden dabei während dieser gesetzlichen Hautkrebsvorsorge entdeckt. Der Großteil der Patienten (n = 224, 64,6%) wurde nie im Rahmen einer Hautkrebsvorsorge untersucht.

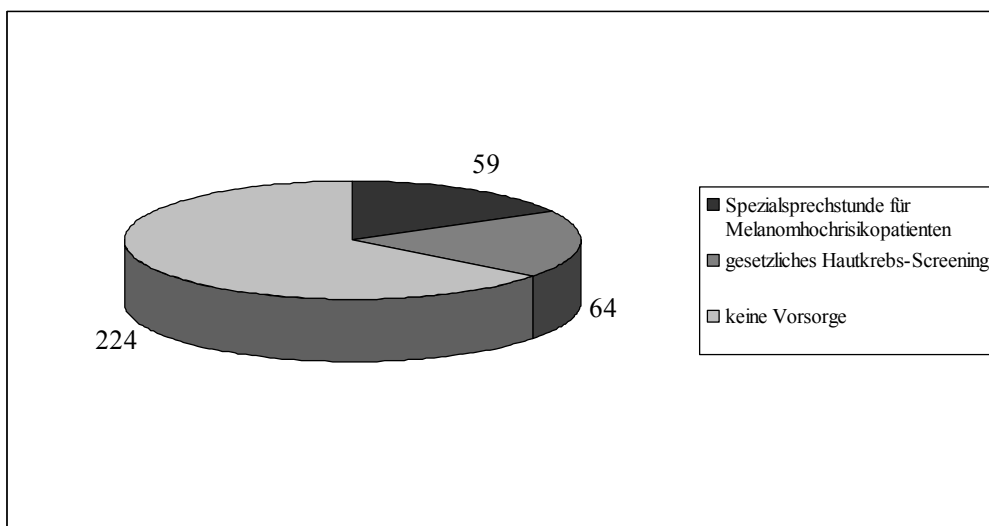


Abbildung 6 Teilnahme an Screening-Programmen

4.3 Melanomcharakteristika

Die genaue Lokalisation der Melanome konnte über die Angaben der Patienten und die Angaben auf den histopathologischen Befundberichten detailliert erfasst werden, die Ergebnisse sind in Abbildung 7 dargestellt. Ein großer Anteil der malignen Melanome befand sich bei den Patienten am Stamm (43,3% ventral 54 Patienten, dorsal 96 Patienten), an den Extremitäten (40,4%, obere Extremität 53 Patienten, untere Extremität 87 Patienten) und im Gesichts-/Halsbereich (9,2%, 32 Patienten).

Nur wenige Melanome entwickelten sich an nicht oder sehr wenig sonnenexponierten und zum Teil schwer einsehbaren Stellen wie an den Schleimhäuten (drei Patienten, 0,9%), der behaarten Kopfhaut (neun Patienten, 2,6%) oder den Handflächen (drei Patienten) und Fußsohlen (zehn Patienten) (3,8%).

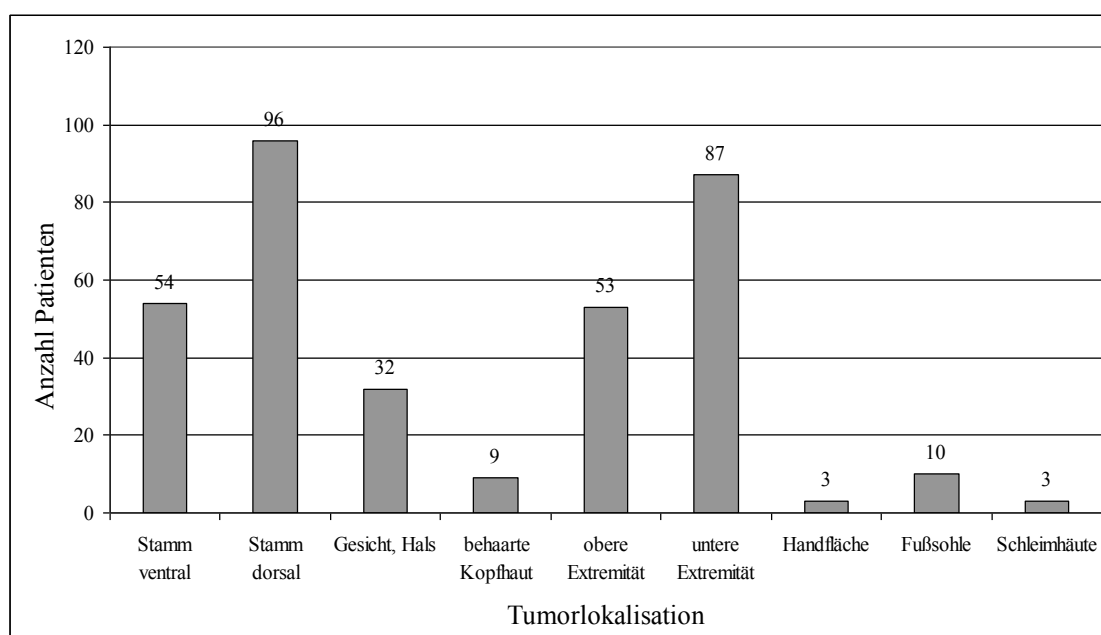


Abbildung 7 Tumorlokalisation

In der untersuchten Patientengruppe war die durchschnittliche Tumordicke nach Breslow 1,83 mm (95% KI: [1,28 – 2,08], im Median 1,15 mm). Die geringste Tumordicke betrug 0,12 mm, die höchste Tumordicke 25 mm. 155 Melanome wiesen eine Tumordicke nach

Breslow von 1,0 mm oder weniger auf, 192 Melanome waren dicker als 1,0 mm. In Abbildung 8 ist die Tumordicke logarithmiert dargestellt und zeigt sich dort annähernd normalverteilt.

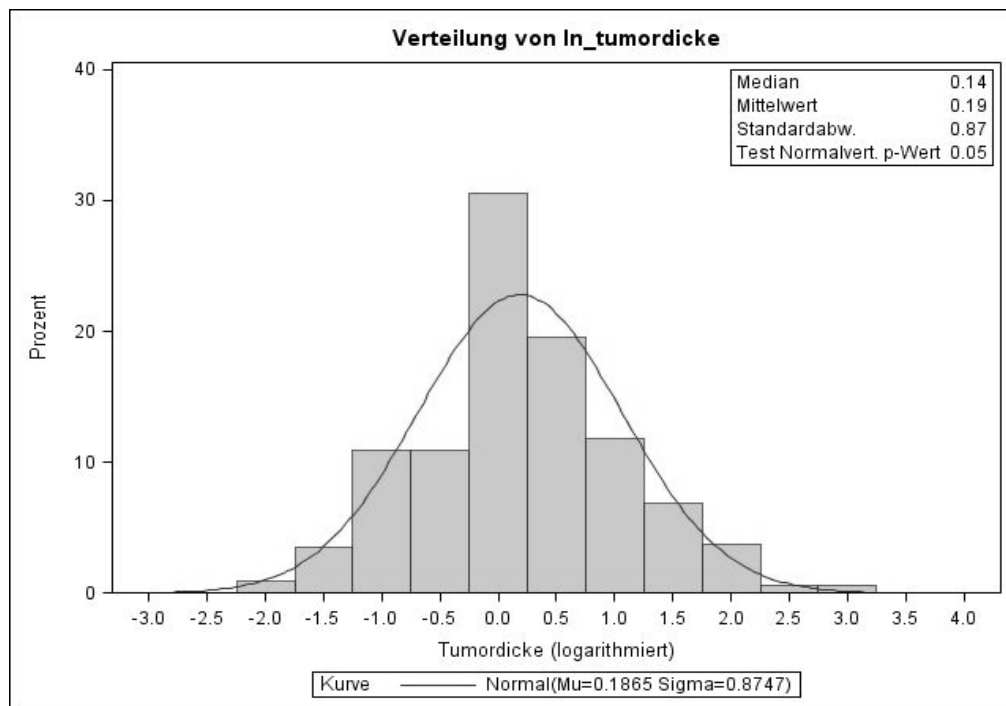


Abbildung 8 Tumordicke logarithmiert

Die Melanomsotypen wurden über die histopathologischen Befundberichte systematisch erfasst. Bei 245 Patienten (70,6%), und damit bei der überwiegenden Mehrheit, wurde der Melanomsotyp eines superfiziell spreitenden Melanoms (SSM) dokumentiert. Das noduläre Melanom (NM) wurde bei 44 Patienten entdeckt (12,7%). Das Lentigo maligna-Melanom (LMM) und das akrolentiginöse Melanom (ALM) waren zu beinahe gleichen Teilen, mit einmal 13 (LMM) und einmal 14 (ALM) Patienten (3,8% und 4,0%), vertreten. Bei 31 Patienten (8,9%) konnte der Subtyp in der histopathologischen Analyse nicht einwandfrei bestimmt werden oder das Melanom gehörte zu einer anderen selteneren Untergruppe wie dem desmoplastischen Melanom ($n = 2$), dem epitheloiden Melanom ($n = 6$) oder dem Schleimhautmelanom ($n = 3$). Diese Gruppe von Melanomen wurde als unklassifizierbare

maligne Melanome (UCM) bezeichnet. Die Abbildung 9 veranschaulicht dazu die Häufigkeitsverteilung der Subtypen.

Alle Patienten, die an der Spezialsprechstunde für Melanomhochrisikopatienten teilnahmen, hatten entweder ein superfiziell spreitendes Melanom (57 Patienten, 97,0%) oder ein Lentigo maligna-Melanom (2 Patienten, 3,0%). Das noduläre Melanom oder das akrolentiginöse Melanom trat bei diesen Patienten nicht auf. Bei den Patienten, bei denen während des gesetzlichen Hautkrebs-Screenings ein Melanom diagnostiziert wurde, hatten vier Patienten ein noduläres Melanom. Jeweils ein Patient hatte ein akrolentiginöses oder ein Lentigo maligna-Melanom. Insgesamt 24 Patienten hatten ein superfiziell spreitendes Melanom und bei zwei Patienten blieb das Melanom unklassifiziert.

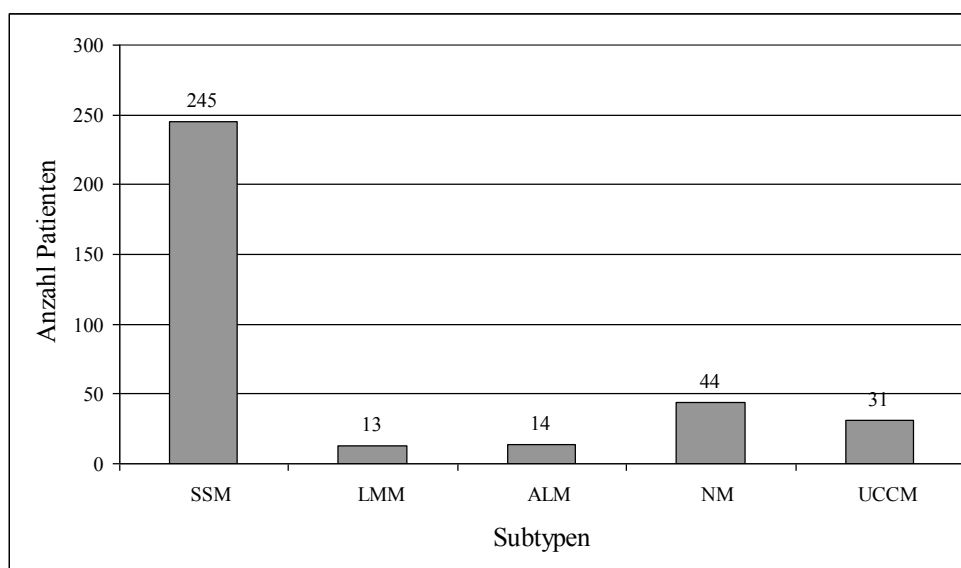


Abbildung 9 Subtypen des malignen Melanoms

Anhand des histopathologischen Befundberichtes wurden neben der Tumordicke nach Breslow auch weitere Prognosefaktoren des malignen Melanoms erfasst. Wie in der Tabelle 4 zu sehen, sind die negativen Prognosefaktoren Ulzeration und Mitose dabei nur bei wenigen Melanomen zu finden. Insgesamt 66 (21,5%⁷) der malignen Melanome waren ulzeriert. Bei

⁷ Die Prozentangabe bezieht sich auf n = 307, da zu 40 Patienten die Daten zur Ulzeration fehlen.

125 Melanomen (67,9%⁸) konnte ein erhöhter Mitoseindex ($> 1/\text{mm}^2$) festgestellt werden. Aufgrund der erst kürzlich ergangenen Empfehlung zur Bestimmung des Mitoseindex beim malignen Melanom fehlten entsprechende Angaben bei 163 Melanomen. Bei 40 Melanomen fehlten auch Angaben zur Ulzeration. In der Regel war dies nach genauerem Studium der Detailbefundung gleichzusetzen mit einer nicht vorhandenen Ulzeration. Um der wissenschaftlichen Genauigkeit gerecht zu werden, wurden aber auch diese Befunde mit „fehlende Angabe“ zur Ulzeration bewertet.

	Ja n/%	Nein n/%	Keine Angabe n
Ulzeration	66/21,49%	241/78,50%	40
Mitosen $> 1/\text{mm}^2$	125/67,93%	59/32,07%	163

Tabelle 4 Histopathologische Angaben

In der Regel wird eine Sentinellymphknotenbiopsie ab einer Tumordicke von 0,75 bzw. 1,0 mm empfohlen. Bei den Patienten dieser Studie wurde in 244 Fällen (70,3%) eine solche Operation durchgeführt. Bei 78 Patienten (22,5%) waren die Lymphknoten befallen und bei 75 von ihnen wurde daraufhin eine komplette Lymphknotendissektion durchgeführt. Bei drei der positiv auf Lymphknotenbefall getesteten Patienten wurde aus gesundheitlichen Gründen von einer kompletten Lymphknotendissektion abgesehen. In-transit- oder Satellitenmetastasen fanden sich bei 39 Patienten (11,2%) (siehe Tabelle 5).

Insgesamt wurden bei 98 Patienten (28,2%) im Rahmen der weiteren Stagingmaßnahmen – inklusive der Sentinellymphknotenbiopsie – Lymphknotenmetastasen festgestellt. Bei einigen Patienten wurde eine Lymphknotenmetastasierung erst im weiteren Krankheitsverlauf durch die Lymphknotensonographie festgestellt. Nur wenige Melanome ($n = 15$, 4,3%) waren zum Zeitpunkt der Befragung fernmetastasiert (siehe Tabelle 5).

⁸ Die Prozentangabe bezieht sich auf $n = 184$, da zu 163 Patienten die Daten für die Mitoserate fehlen.

	Ja n/%	Nein n/%
In-transit-/Satellitenmetastasen	39/11,20%	308/88,80%
Lymphknotenmetastasen	98/28,20%	249/71,80%
Fernmetastasen	15/4,30%	332/95,70%

Tabelle 5 Metastasierung des malignen Melanoms

4.4 Univariate Analyse

Die univariaten Analysen wurden durchgeführt, um Assoziationen zwischen der Tumordicke nach Breslow und den erhobenen Patientencharakteristika, den Umständen der Melanomdiagnose und den Charakteristika des Melanoms zu untersuchen. Da die Melanomtumordicke nach Breslow je nach Bestandsdauer eines Melanoms zunimmt, kann sie als objektiver Indikator für eine bessere oder schlechtere Melanomfrüherkennung herangezogen werden.

Einige der untersuchten Kriterien waren in den univariaten Analysen mit einer statistisch signifikant dünneren Tumordicke assoziiert. Zu diesen Kriterien zählten ein jüngeres Alter bei Exzision des Melanoms, das Vorliegen eines weiteren Melanoms in der Eigenanamnese, eine hohe Anzahl der Nävi und atypischen Nävi, ein hoher Bildungsabschluss, die Benutzung eines Dermatoskops bei der dermatologischen Untersuchung sowie die Teilnahme an einer Spezialsprechstunde für Melanomhochrisikopatienten. Auch die Person, die den Erstverdacht für ein malignes Melanom äußerte, sowie der Melanomsubtyp und die Lokalisation des Melanoms hatten einen signifikanten Einfluss auf die Tumordicke nach Breslow zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Im Folgenden werden diese Faktoren detailliert erläutert. Alle genannten Tumordicken beziehen sich auf die Klassifikation nach Breslow in Millimetern. In Tabelle 18 im Kapitel 4.5 sind alle Kriterien der univariaten Analysen und ihre zugehörigen p-Werte noch einmal zusammengefasst aufgelistet.

4.4.1 Patientencharakteristika

Bezüglich der Patientencharakteristika zeigte sich, dass jüngere Patienten hoch signifikant dünnere Melanome haben als ältere Patienten ($p < 0,0001^*$). Wie im Punktwolkendiagramm in Abbildung 10 zu sehen, konnte dies sowohl für die Gruppe der ≤ 30 -Jährigen (mittlere Tumordicke: 0,95 mm; 95% KI: [0,73 – 1,18]) als auch für die Gruppe der 31 bis 51-Jährigen (mittlere Tumordicke: 1,28 mm; 95% KI: [1,04 – 1,52]) gegenüber der Gruppe der > 51 -Jährigen festgestellt werden. Bei den Patienten mit einem Alter zwischen 51 und 70 Jahren waren die Melanome signifikant dicker (mittlere Tumordicke: 2,09 mm; 95% KI: [1,70 – 2,48]), ebenso bei den Patienten, die älter als 70 Jahre alt waren (mittlere Tumordicke: 2,62 mm; 95% KI: [1,70 – 3,55]). Wie in der Tabelle 6 zu sehen, wurden – neben den durchschnittlichen Tumordicken in den verschiedenen Altersklassen – auch die Häufigkeit des Auftretens von sehr frühen Melanomen berechnet (Tumordicke $\leq 1,0$ mm). Die jüngeren Patienten wiesen im Vergleich zu den älteren Patienten signifikant häufiger Melanome mit einer Tumordicke $\leq 1,0$ mm auf ($p = 0,0026^*$, χ^2 -Test). Melanome mit $\leq 1,0$ mm Tumordicke sind im Sinne einer besseren Prognose für die Patienten von hoher Relevanz. Bei den ≤ 30 -jährigen Patienten zeigten 63,3% der Melanome eine Tumordicke $\leq 1,0$ mm, bei Patienten zwischen 31 und 50 Jahren hatten 54,6% eine Melanomtumordicke $\leq 1,0$ mm, wohingegen bei Patienten zwischen 51 und 70 Jahren nur 35,4% der Melanome eine Tumordicke $\leq 1,0$ mm hatten.

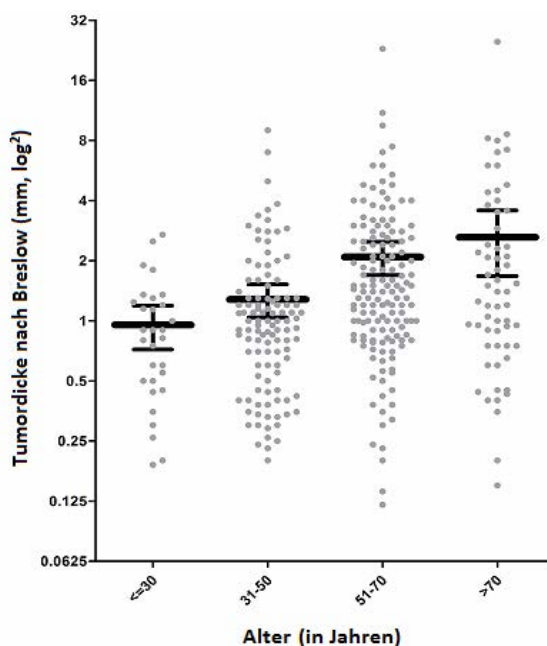


Abbildung 10 Alter (in Jahren) gegen Tumordicke

In dem Punktwolkendiagramm stehen die Punkte für die einzelnen Patienten, der mittlere dicke Balken gibt den Mittelwert an, die beiden schmaleren verbundenen Balken (Fehlerbalken) zeigen das 95%- Konfidenzintervall an.

	Patienten (%)		Tumordicke nach Breslow in mm		Patienten mit Tumordicke ≤ 1 mm			
			Mittelwert (95% KI)	P-Wert	n/N	(%)	P-Wert	
Alter bei Exzision					<0.0001*			0.0026*
≤ 30 Jahre	30	(8.6)	0.95	[0.73-1.18]		19/30	(63.3)	
31-50 Jahre	110	(31.7)	1.28	[1.04-1.52]		60/110	(54.6)	
51-70 Jahre	147	(42.4)	2.09	[1.70-2.48]		52/147	(35.4)	
> 70 Jahre	60	(17.3)	2.62	[1.70-3.55]		24/60	(40.0)	

Tabelle 6 Univariate Analyse, Alter bei Exzision

Bei geschlechtsabhängiger Betrachtung der Berechnungen fand sich ein signifikanter altersabhängiger Anstieg der Melanomdicke für Frauen ($p < 0,0001^*$), jedoch nicht für Männer ($p = 0,2664$) und auch nicht für Teilnehmer der Spezialsprechstunde für Melanomhochrisikopatienten ($p = 0,8797$) egal welchen Geschlechts. So zeigte sich zum Beispiel für Frauen zwischen 31 und 50 Jahren eine mittlere Melanomtumor Dicke von 1,2 mm gegenüber Frauen zwischen 51 – 70 Jahren mit einer mittleren Tumordicke von 2,55 mm. Im Gegensatz

dazu konnte bei Männern zwischen 31 und 50 Jahren eine mittlere Tumordicke von 1,99 mm festgestellt werden. Diese stieg mit dem Alter (51 bis 70 Jahre: mittlere Tumordicke 2,12 mm; > 70 Jahre: mittlere Tumordicke 2,34 mm) nicht signifikant an.

Interessanterweise zeigte sich, dass sowohl eine hohe Anzahl von Nävi als auch eine hohe Anzahl von atypischen Nävi mit signifikant dünneren Melanomen einherging ($p = 0,0003^*$). In Tabelle 7 ist zu sehen, dass Patienten, die weniger als 50 Nävi am gesamten Körper hatten (mittlere Tumordicke 2,11 mm; 95% KI: [1,76 – 2,47]), fortgeschrittenere Melanome hatten als Patienten mit 50 bis 100 Nävi (mittlere Tumordicke: 1,33 mm; 95% KI: [1,11 – 1,56]) oder Patienten mit mehr als 100 Nävi (mittlere Tumordicke: 1,20 mm; 95% KI: [0,70 – 1,70]). Auch im χ^2 -Test zeigte sich, dass diese Patienten signifikant häufiger Melanome mit einer Dicke $\leq 1,0$ mm hatten ($p = 0,001^*$). So waren bei Patienten mit weniger als 50 Nävi nur 87 von 227 Melanomen $\leq 1,0$ mm (38,0%), bei Patienten, die mehr als 50 Nävi aufwiesen, waren hingegen 51,7% (50 – 100 Nävi) bzw. 70% (mehr als 100 Nävi) der Melanome $\leq 1,0$ mm.

	Tumordicke nach Breslow in mm				Patienten mit Tumordicke ≤ 1 mm	
	Patienten (%)		Mittelwert (95% KI)	P-Wert	n/N (%)	P-Wert
Anzahl Nävi						
< 50	227	(65.4)	2.11	[1.76-2.47]	87/227	(38.3)
50-100	87	(25.1)	1.33	[1.11-1.56]	45/87	(51.7)
> 100	33	(9.5)	1.20	[0.70-1.70]	23/33	(70.0)

Tabelle 7 Univariate Analyse Nävi

Für die Anzahl atypischer Nävi ergab sich ein ähnliches Bild. Die Abbildung 11 zeigt die Verteilung atypischer Nävi gegen die Tumordicke nach Breslow. Patienten mit mehr als fünf atypischen Nävi (mittlere Tumordicke: 0,88 mm; 95% KI: [0,79 – 1,21]) hatten dünnere Melanome als Patienten mit weniger als fünf atypischen Nävi (mittlere Tumordicke: 2,20 mm; 95% KI: [1,86 – 2,53]) ($p = 0,0003^*$). Auch hier waren dünnere Melanome

($\leq 1,0$ mm) im χ^2 -Test bei Patienten mit vielen atypischen Nävi signifikant häufiger zu finden ($p < 0,0001^*$). Bei Patienten mit mehr als fünf atypischen Nävi hatten 70,0% der Melanome eine Tumordicke $\leq 1,0$ mm, während bei Patienten mit weniger als fünf atypischen Nävi nur 33,3% der Melanome eine Tumordicke $\leq 1,0$ mm zeigten (siehe Tabelle 8).

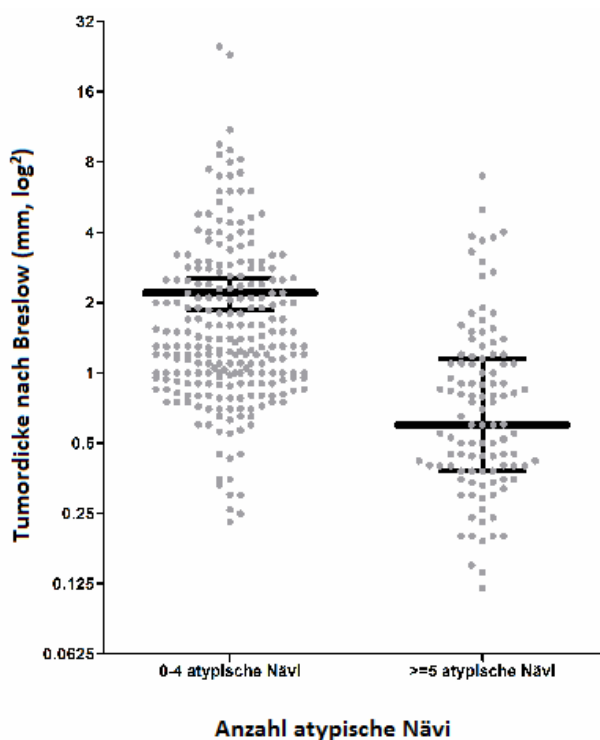


Abbildung 11 Atypische Nävi gegen Tumordicke

In dem Punktwolkendiagramm stehen die Punkte für die einzelnen Patienten, der mittlere dicke Balken gibt den Mittelwert an, die beiden schmalere verbundenen Balken (Fehlerbalken) zeigen das 95%- Konfidenzintervall an.

	Patienten (%)		Tumordicke nach Breslow in mm		Patienten mit Tumordicke ≤ 1 mm		
			Mittelwert (95% KI)	P-Wert	n/N (%)	P-Wert	
Atypische Nävi					0.0003*		<0.0001*
< 5	240	(69.2)	2.20	[1.86-2.53]		80/240 (33.3)	
≥ 5	107	(30.8)	0.88	[0.79-1.21]		75/107 (70.1)	

Tabelle 8 Univariate Analyse atypische Nävi

Als signifikanter Einflussfaktor auf die Tumordicke stellte sich zudem die Melanomvorgeschichte heraus. In der Abbildung 12 ist die Verteilung der Tumordicke bei Patienten mit Melanom und ohne Melanom in der Vorgeschichte zu sehen. Patienten, die in ihrem Leben schon einmal an mindestens einem Melanom erkrankt waren (mittlere Tumordicke: 0,92 mm; 95% KI: [0,62 – 1,23]), hatten signifikant ($p < 0,0001^*$) dünnere Melanome als Patienten ohne Melanom in der Vorgeschichte (mittlere Tumordicke: 2,04 mm; 95% KI :[1,75 – 3,79]). Patienten mit einem Melanom in der Vorgeschichte hatten außerdem signifikant häufiger Melanome, die eine Tumordicke ≤ 1 mm aufwiesen (53 von 67, 79,1%) ($p = < 0,0001^*$). Bei Patienten ohne Melanom in der Vorgeschichte zeigten dagegen nur 36,4% der Melanome eine Tumordicke von ≤ 1 mm. In der Tabelle 9 ist die Verteilung der Tumordicke bei Patienten mit Melanom in der Vorgeschichte und ohne Melanom in der Vorgeschichte tabellarisch dargestellt.

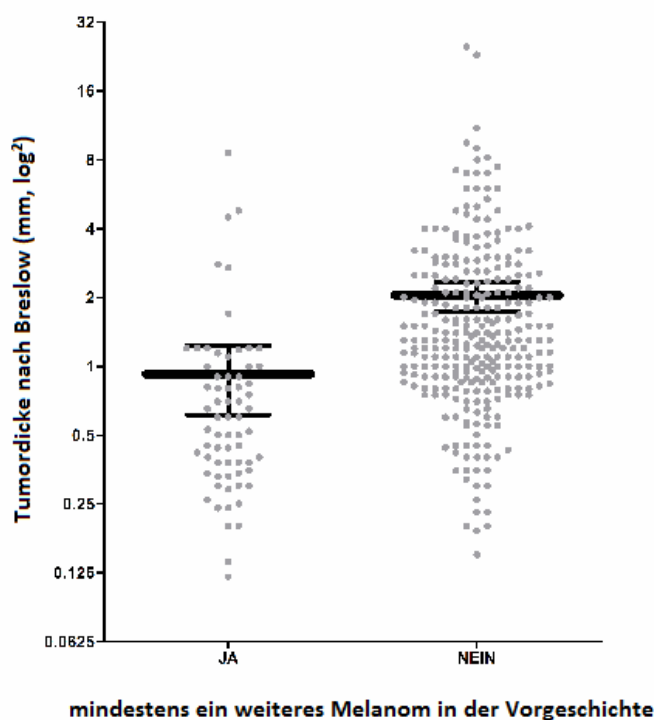


Abbildung 12 Melanom Vorgeschichte gegen Tumordicke

In dem Punktwolkendiagramm stehen die Punkte für die einzelnen Patienten, der mittlere dicke Balken gibt den Mittelwert an, die beiden schmalere verbundenen Balken (Fehlerbalken) zeigen das 95%- Konfidenzintervall an.

	Patienten (%)		Tumordicke nach Breslow in mm		Patienten mit Tumordicke ≤ 1 mm		
			Mittelwert (95% KI)	P-Wert	n/N (%)	P-Wert	
> 1 Melanom					<0.0001*		<0.0001*
Ja	67	(19.3)	0.92	[0.62-1.23]		53/67 (79.1)	
Nein	280	(80.7)	2.04	[1.75-3.79]		102/280 (36.4)	

Tabelle 9 Univariate Analyse Melanom in der Vorgeschichte

Ein weiterer signifikanter Einflussfaktor auf die Melanomdicke innerhalb der Patientencharakteristika ergab sich bei der Analyse des Bildungsabschlusses der Patienten ($p = 0,0096^*$). In der Abbildung 13 ist zu sehen, dass Patienten, die einen mittleren (Realschule) oder hohen Abschluss (Abitur/Studium) erreichten, dünnere Melanome als Patienten, die einen niedrigen Abschluss (Hauptschule) erreichten hatten (mittlere Tumordicke hoher Abschluss: 1,53 mm; 95% KI: [1,19 – 1,87], mittlere Tumordicke mittlerer Abschluss: 1,60 mm; 95% KI: [1,29 – 1,92] und mittlere Tumordicke niedriger Abschluss: 2,44 mm; 95% KI: [1,87 – 3,01]). Die Patienten mit höherem Abschluss hatten signifikant häufiger Melanome mit einer Dicke von $\leq 1,0$ mm ($p < 0,0001$). Bei den Patienten mit Abitur/Studium waren es 53,7% der Melanome. Bei den Patienten mit einem Realschulabschluss waren 46,7% der Melanome $\leq 1,0$ mm und bei den Patienten mit einem Hauptschulabschluss nur 29,6% der Melanome (siehe Tabelle 10).

	Patienten (%)		Tumordicke nach Breslow in mm		Patienten mit Tumordicke ≤ 1 mm		
			Mittelwert (95% KI)	P-Wert	n/N (%)	P-Wert	
Bildungsabschluss					0.0096*		<0.0001*
Studium/ Abitur	95	29,2	1.53	[1.19-1.87]		51/95 53,7	
Realschule	105	32,3	1.60	[1.29-1.92]		49/105 46,7	
Hauptschule	125	38,5	2.44	[1.87-3.01]		37/125 29,6	
Keine Angaben	22					18/22 (81,8)	

Tabelle 10 Univariate Analyse Bildungsabschluss

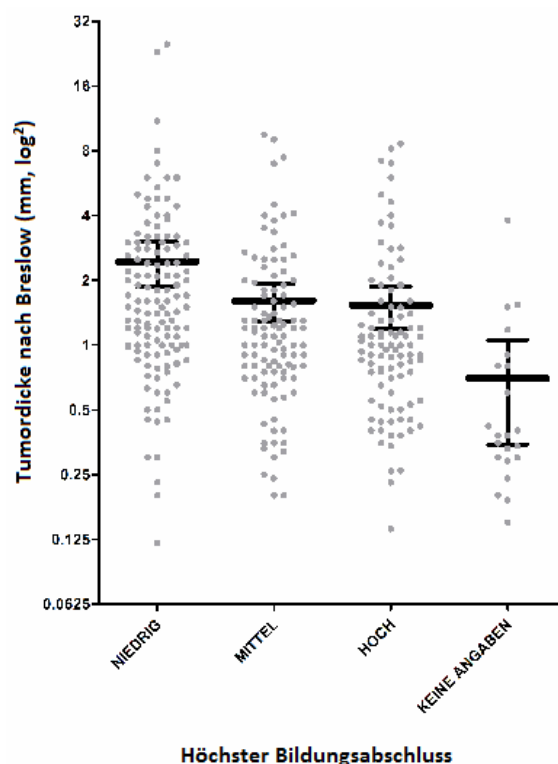


Abbildung 13 Bildungsabschluss gegen Tumordicke

In dem Punktwolkendiagramm stehen die Punkte für die einzelnen Patienten, der mittlere dicke Balken gibt den Mittelwert an, die beiden schmalere verbundenen Balken (Fehlerbalken) zeigen das 95%- Konfidenzintervall an.

4.4.2 Melanomcharakteristika

In der Abbildung 14 ist ein Punktwolkendiagramm dargestellt, dass die Verteilung der Tumordicke bei den einzelnen Melanomsubtypen zeigt. Patienten mit einem superfiziell spreitenden Melanom (SSM, mittlere Tumordicke: 1,35 mm; 95% KI: [1,18 – 1,52]), oder Lentigo maligna-Melanom (LMM, mittlere Tumordicke: 1,36 mm; 95% KI: [0,61 – 2,11]) hatten signifikant dünnere Melanome als Patienten mit nodulärem Melanom (NM, mittlere Tumordicke: 3,51 mm; 95% KI: [2,47 – 4,54]), akrolentiginösem Melanom (ALM, mittlere Tumordicke: 3,07 mm; 95% KI: [1,73 – 4,41]) oder unklassifiziertem Melanom (UCM, mittlere Tumordicke: 2,84 mm; 95% KI: [1,23 – 4,44]) ($p < 0,0001^*$). Des Weiteren zeigte sich, dass Patienten mit den Subtypen SSM oder LMM signifikant häufiger Tumordicken $\leq 1,0$ mm ($p < 0,0001^*$) aufwiesen (siehe Tabelle 11). Von den 245 Melanomen des SSM- Subtyps wie-

sen 132 eine Tumordicke $\leq 1,0$ mm (53%) auf. Bei dem LMM- Subtyp traf dies auf 5 von 13 Melanomen zu (38,5%). Bei den ALM, NM und unklassifizierbaren (UCM) Melanomsubtypen zeigten nur wenige eine prognostisch günstigere Tumordicke von $\leq 1,0$ mm (ALM 28,6%, NM 9,1%, UCM 32,3%).

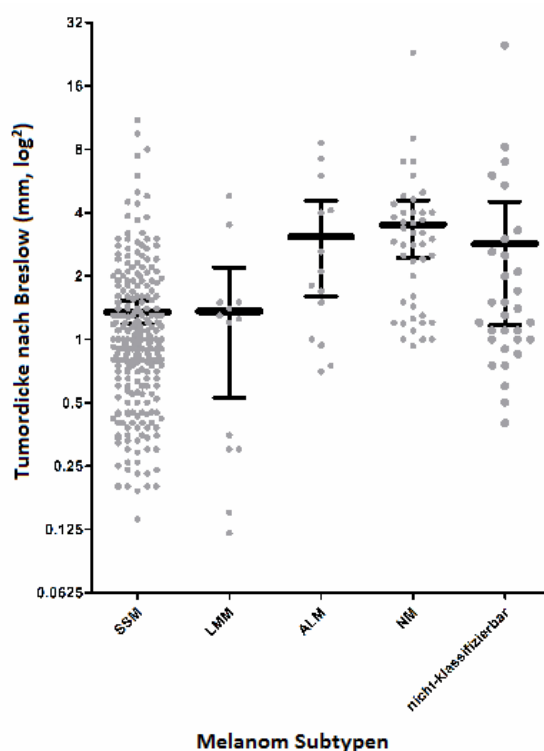


Abbildung 14 Subtypen des Melanoms gegen Tumordicke

In dem Punktwolkendiagramm stehen die Punkte für die einzelnen Patienten, der mittlere dicke Balken gibt den Mittelwert an, die beiden schmalere verbundenen Balken (Fehlerbalken) zeigen das 95%- Konfidenzintervall an.

Subtyp	Patienten (%)		Tumordicke nach Breslow in mm		Patienten mit Tumordicke ≤ 1 mm		
	n	(%)	Mittelwert (95% KI)	P-Wert	n/N	(%)	P-Wert
SSM	245	(70.6)	1.35 [1.18-1.52]	<0.0001*	132/245	(53.9)	<0.0001*
LMM	13	(3.8)	1.36 [0.61-2.11]		5/13	(38.5)	
ALM	14	(4.0)	3.07 [1.73-4.41]		4/14	(28.6)	
NM	44	(12.7)	3.51 [2.47-4.54]		4/44	(9.1)	
UCM	31	(8.9)	2.84 [1.23-4.44]		10/31	(32.3)	

Tabelle 11 Univariate Analyse Subtypen des malignen Melanoms

Auch für das Kriterium der Lokalisation des Melanoms zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Tumordicke ($p = 0,0045^*$). Melanome am Stamm, im Gesichts-/Halsbereich und an den Extremitäten waren signifikant dünner (mittlere Tumordicke: 1,73 mm) als diejenigen an den Hand-/Fußflächen, an der Kopfhaut und an den Schleimhäuten (mittlere Tumordicke: 3,12 mm). Ebenso konnten wir zeigen, dass die Melanome mit der Lokalisation Stamm, Extremitäten oder Gesicht-/Halsbereich signifikant häufiger eine Tumordicke nach Breslow von $\leq 1,0$ mm hatten ($p = 0,01^*$). Bei den selteneren und schlechter einsehbaren Melanomen der Schleimhäute, der Fußsohlen und der Kopfhaut gingen nur 20,0% der Melanome mit einer Tumordicke von $\leq 1,0$ mm einher (siehe Tabelle 12).

	Patienten (%)		Tumordicke nach Breslow in mm			Patienten mit Tumordicke ≤ 1 mm	
			Mittelwert (95% KI)	P-Wert	n/N (%)	P-Wert	
Lokalisation					0,0045*		0,0100*
Kopfhaut, Schleimhäute, Fuß/Handfläche	25	(7,20)	3,12	[2,10-4,14]		5/25 (20)	
Stamm, Extremitäten, Gesicht/Hals	322	(92,79)	1,73	[1,48-3,21]		150/322 (56,58)	

Tabelle 12 Univariate Analyse Melanomlokalisierung

4.4.3 Entdeckung des Melanoms

Ausschließlich Patienten, deren Melanom während der Spezialsprechstunde für Melanomhochrisikopatienten entdeckt wurde, wiesen signifikant dünnere Tumordicken nach Breslow auf. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten, die an dem gesetzlichen Screening teilnahmen, bezüglich der Tumordicke keinen signifikanten Unterschied zu den Patienten, die an keiner Vorsorge teilnahmen ($p = 0,729$). Im Folgenden werden dementsprechend die Daten der Patienten der Spezialsprechstunde allen anderen Patientendaten als eine einzelne Gruppe gegenübergestellt, da sich nur bei ersterer Gruppe eine signifikant dünnere Tumordicke nach Breslow zeigte ($p < 0,0001^*$) (95% KI: [0,4 – 0,59], im Gegensatz zu Patienten ohne Teilnahme an der Spezialsprechstunde 95% KI: [1,81 – 3,91]). Die Verteilung der

Tumordicke nach Breslow bei Patienten mit und ohne Teilnahme an dem spezialisierten Screeningprogramm ist in Abbildung 15 als Punktwolkendiagramm dargestellt. Bei den Patienten der Spezialsprechstunde fanden sich signifikant häufiger prognostisch günstige Melanome mit einer Tumordicke $\leq 1,0$ mm ($p < 0,0001^*$). Insgesamt hatten 56 von 59 der Melanome eine Tumordicke $\leq 1,0$ mm (94,9%). Bei den Patienten ohne Teilnahme an der Spezialsprechstunde für Melanomhochrisikopatienten waren es dagegen nur 34,4% der Melanome, die eine Tumordicke $\leq 1,0$ mm aufwiesen (siehe Tabelle 13).

Außerdem konnte gezeigt werden, dass Patienten, die in der Spezialsprechstunde betreut wurden, signifikant häufiger viele Nävi hatten (> 100 Nävi in 30,5% der Fälle, gegenüber 5,2% bei allen anderen Patienten). Teilnehmer der Spezialsprechstunde für Melanomhochrisikopatienten zeigten signifikant häufiger atypische Nävi (durchschnittlich 23,7 atypische Nävi gegenüber durchschnittlich 2,2 atypischen Nävi bei allen anderen Patienten; $p < 0,0001^*$, χ^2 -Test). Außerdem hatten Teilnehmer der Spezialsprechstunde signifikant häufiger bereits ein weiteres Melanom in der Vergangenheit entwickelt (69,0% gegenüber 9,0% bei allen anderen Patienten; $p < 0,0001^*$). Teilnehmer der Spezialsprechstunde für Melanomhochrisikopatienten hatten einen höheren Bildungsabschluss als die andere Patientengruppen ($p = 0,0200^*$ χ^2 -Test) und sie waren zum Zeitpunkt der Diagnose jünger (48,8 Jahre) als die Patienten, die nicht an einer Spezialsprechstunde teilnahmen (56,1 Jahre, $p = 0,0009^*$).

	Patienten (%)		Tumordicke nach Breslow in mm			Patienten mit Tumordicke ? 1 mm		P-Wert
			Mittelwert (95% CI)	P-Wert	n/N (%)	P-Wert		
Spezial- sprechstunde					$<0.0001^*$			$<0.0001^*$
Ja	59	(17.0)	0.49	[0.40-0.59]		56/59	(94.9)	
Nein	288	(83.0)	2.10	[1.81-3.91]		99/288	(34.4)	

Tabelle 13 Univariate Analyse Teilnahme an Sprechstunde für Melanomhochrisikopatienten

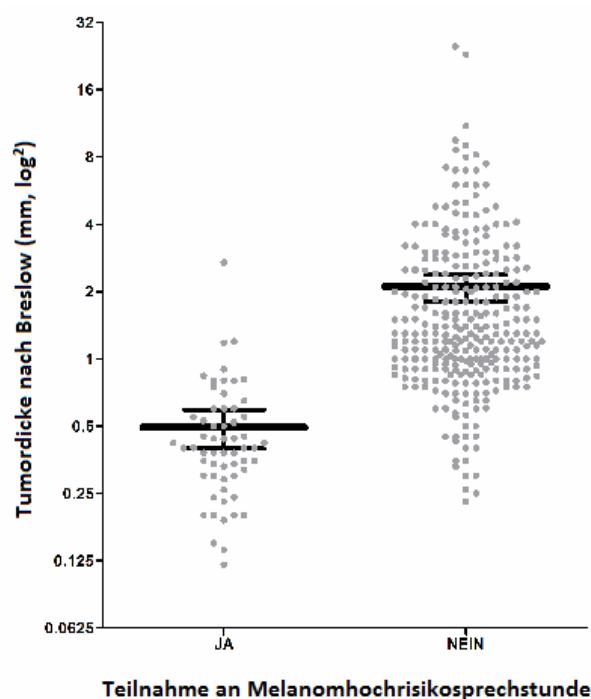


Abbildung 15 Teilnahme an Sprechstunde für Melanomhochrisikopatienten gegen Tumordicke

In dem Punktwolkendiagramm stehen die Punkte für die einzelnen Patienten, der mittlere dicke Balken gibt den Mittelwert an, die beiden schmalere verbundenen Balken (Fehlerbalken) zeigen das 95%- Konfidenzintervall an.

Patienten, die mit dem Dermatoskop untersucht wurden, hatten signifikant ($p < 0,0001^*$) dünnere Melanome (mittlere Tumordicke nach Breslow: 1,4 mm; 95% KI: [1,15 – 1,65]) als Patienten, die ohne Dermatoskop untersucht wurden (mittlere Tumordicke: 2,59 mm; 95% KI: [2,07 – 4,67]) und signifikant häufiger Melanome $\leq 1,0$ mm ($p < 0,0001^*$) (siehe Tabelle 14). Bei den Patienten, die mit einem Dermatoskop untersucht wurden, wiesen 54,0% der Melanome eine Tumordicke $\leq 1,0$ mm auf. Bei den Patienten, die nicht mit dem Dermatoskop untersucht wurden, waren nur 23,4% der Melanome mit einer Tumordicke $\leq 1,0$ mm exzidiert worden.

	Patienten (%)		Tumordicke nach Breslow in mm			Patienten mit Tumordicke ≤ 1 mm		
			Mittelwert (95% CI)	P-Wert	n/N	(%)	P-Wert	
Untersuchung mit dem Dermatoskop					<0.0001*			<0.0001*
Ja	232	(75,1)	1.40	[1.15-1.65]		127/232	(54.7)	
Nein	77	(24,9)	2.59	[2.07-4.67]		18/77	(23.4)	
Keine Angabe	38					10/38	(26.3)	

Tabelle 14 Univariate Analyse Untersuchung mit dem Dermatoskop

Auch die Personengruppen, die erstmals den Verdacht auf ein Melanom äußerten, stellten sich in den univariaten statistischen Analysen als ein signifikanter Einflussfaktor auf die Tumordicke dar ($p = 0,0002^*$). Patienten, deren Melanome von einem Dermatologen erstdiagnostiziert wurden, hatten signifikant dünnere Melanome (mittlere Tumordicke 1,29 mm, 95% KI: [1,05 – 1,54]) als Patienten, deren Melanom anderweitig diagnostiziert wurde (mittlere Tumordicke: 2,15 mm; 95% KI: [1,78 – 2,52]). Ebenso entdeckten Dermatologen signifikant häufiger Melanome mit einer Tumordicke $\leq 1,0$ mm ($p < 0,0001^*$). Dermatologen waren in der Lage, 65,2% der Melanome bei einer Tumordicke $\leq 1,0$ mm zu diagnostizieren, wohingegen bei den anderen Personengruppen nur 32,1% der Melanome mit einer Tumordicke $\leq 1,0$ mm erkannt wurden (siehe Tabelle 15). Fachärzte fanden signifikant dünnere Melanome als Laien ($p = 0,0189^*$). Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Tumordicke zwischen der Entdeckung durch den Hausarzt oder den Patienten selbst ($p = 0,5000$), sehr wohl aber zwischen der Entdeckung durch den Dermatologen verglichen mit dem Patienten selbst ($p = 0,0195^*$) sowie auch zwischen der Entdeckung durch den Dermatologen verglichen mit dem Hausarzt ($p = 0,0129^*$).

Erwartungsgemäß waren auch die Kriterien Ulzeration, Mitoserate und Sentinel-Operation mit einer signifikant erhöhten Melanomdicke assoziiert.

	Patienten (%)		Tumordicke nach Breslow in mm			Patienten mit Tumordicke ≤ 1 mm		
			Mittelwert (95% CI)	P-Wert	n/N	(%)	P-Wert	
Erstverdacht					0.0001*			<0.0001*
Dermatologe	132	(38.0)	1.29	[1.05-1.54]		86/132	(65.2)	
alle anderen	215	(62.0)	2.15	[1.78-2.52]		69/215	(32.1)	

Tabelle 15 Univariate Analyse Erstverdacht auf das Melanom

Kriterien ohne signifikanten Einfluss auf die Tumordicke in den univariaten Analysen waren das Geschlecht, einige phänotypische Patientencharakteristika (Hauttyp, Haar-/Augenfarbe, Epheliden), heller Hautkrebs in der Vorgeschichte, berufliche Tätigkeit im Freien, Wartezeit bis zur chirurgischen Versorgung oder das Auftreten von einem Melanom in der Familienanamnese.

4.5 Multivariate Datenanalyse

Im multivariaten Modell wurden alle Einflussgrößen simultan berücksichtigt, um feststellen zu können, ob zwischen den Einflussgrößen Abhängigkeiten bestehen und welche als eigenständige und unabhängige Einflussgrößen angesehen werden können. Insgesamt 62 Personen (18%) wurde aufgrund fehlender Werte in der multivariaten Analyse nicht berücksichtigt. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen diesen und den 285 in der multivariaten Analyse berücksichtigten Personen hinsichtlich der Tumordicke (Zielgröße) festgestellt werden ($p=0,7320$) (Tabelle 16). Auch hinsichtlich der einzelnen kategoriellen Variablen (Einflussgrößen) wurde, mit einer Ausnahme, kein signifikanter Unterschied festgestellt. Lediglich für die Art der Hautkrebsvorsorge vor der Entdeckung des Melanoms konnte mit $p=0,018^*$ eine ungleiche Verteilung festgestellt werden. Fehlende Werte wurden

bei 7 Patienten aus der Spezialsprechstunde für Melanomhochrisikopatienten mehr verzeichnet als erwartet (siehe Tabelle 17). Alles in allem darf von zufälligem Auftreten von fehlenden Werten und keiner daraus resultierenden Verzerrung der Parameterschätzung in der multivariaten Analyse ausgegangen werden. Bei der Eliminierung des jeweils am wenigsten signifikanten Faktors bei der schrittweisen Rückwärtsselektion (multivariate lineare Regression mit Rückwärtsselektion) stellte sich zunächst der Melanomsubtyp als signifikante Einflussgröße auf die Tumordicke heraus ($p < 0.0001^*$). Des Weiteren verblieben die Kriterien Teilnahme an einem spezialisierten Melanomscreening-Programm ($p < 0,0001^*$) und die Untersuchung mit dem Dermatoskop ($p = 0,04^*$) als signifikante Variablen im finalen Modell (siehe Tabelle 18). Um das multivariate Modell weiter zu verbessern (Akaike-Informationskriterium mit einer Korrektur für begrenzte Stichprobengröße, AICc), haben wir einen Interaktionsterm hinzugefügt, um den Umstand besser zu beschreiben, dass insbesondere jüngere Frauen dünnere Melanome entwickelten (Interaktionsterm: jüngeres Alter x weibliches Geschlecht, $p < 0,0001^*$). In Abbildung 16 ist zu sehen, dass jüngere Frauen signifikant dünnere Melanome bei der Erstdiagnose des Melanoms haben. Es fällt auf, dass keine Signifikanz bei den Frauen auftritt, die in der Melanomhochrisikosprechstunde betreut sind. Das endgültige multivariate Modell beinhaltet einen Interaktionsterm und die drei oben genannten Kriterien.

Fehlende Werte	Patienten	%	Tumordicke (log) Mittelwert	Std.abweichung	P- Wert
nein	285	82.13	0.1953	0.8318	
ja	62	17.87	0.1461	1.0565	
Davon Anzahl fehlende Werte					
1x	40	11.53			
2x	7	2.02			
3x	15	4.32			
					0,732

Tabelle 16 Fehlende Werte in der Datenbank

	ohne fehlende Werte			mit fehlenden Werten			p-Wert
	Patienten/erwartete Anzahl (%)			Patienten/erwartete Anzahl (%)			
Spezial- sprechstunde	41	48,5	(14)	18	10,5	(29)	
Gesetzliches Screening	26	26,3	(9)	6	5,7	(10)	
Keine Vorsorge	218	210,3	(76)	38	45,7	(61)	
							0,018*

Tabelle 17 Einflussgrösse Vorsorge mit und ohne fehlende Werte

Einflussfaktor	univariat		multivariat		multivariat nach Rückwärtsselektion (p-Wert<0.2)		Model mit Interaktion	
	AIC:		563.46		519.64		517.52	
	p-Wert (gesamtes sample)	korrigiert (n _{eff} =10)	p-Wert (gesamtes sample)	korrigiert (n _{eff} =20)	p-Wert (gesamtes sample)	korrigiert (n _{eff} =2)	p-Wert (gesamtes sample)	korrigiert (n _{eff} =3)
Teilnahme am Screeningprogramm	<.0001*	<.0001*	0,4560	1	<.0001*	<.0001*	0.0129*	0.0388*
Melanom in Eigenanamnese	<.0001*	<.0001*	0,0590	1	0.0492*	0.0984	0.0552	0.1655
Subtyp	<.0001*	<.0001*	<.0001*	0.0002*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
Untersuchung mit Dermatoskop	<.0001*	<.0001*	0,0386*	0.7722	0.0202*	0.0404*	0.0465	0.1394
Erstverdacht durch	<.0001*	<.0001*	0,3093	1				
Alter bei Erstexzision	<.0001*	<.0001*	0,2460	1	0.1348	0.2695	♀ 0.0021* ♂ 0.5362	0.0062* 1
Anzahl Nävi	<.0001*	0,0003*	0,2650	1				
Anzahl atypische Nävi	<.0001*	0,0003*	0,3496	1				
Lokalisation	0,0005*	0,0045*	0,7437	1				
Schulbildung	0.0011*	0,0097*	0,3874	1	0.1164	0.2327	0.1558	0.4673
Tätigkeit im Freien	0,0096*	0,0962	0,1546	1	0.0729	0.1459	0.2343	0.7030
Wartezeit	0.0302*	0,2715	0,2586	1				
Melanom in der Familie	0.0706	0,6353	0,4297	1				
Haarfarbe	0.3848	1	0,8262	1				
Hauttyp	0.5546	1	0,5687	1				
Augenfarbe	0.5940	1	0,4761	1				
Epheliden / Freckles	0.8007	1	0,9592	1				
Geschlecht	0.8397	1	0,8060	1				
Heller Hautkrebs in Eigenanamnese	0,9928	1	0,6549	1				

Tabelle 18 Übersicht p-Werte der Variablen gegen Tumordicke

Einflussfaktor	Kategorie	multivariat		multivariat nach Rückwärtsselektion (p-Wert<0.2)		Model mit Interaktion	
		β	s.e	β	s.e	β	s.e
Anzahl Nävi	0-50	-,2103	0,1712				
	50 - 100	-,0466	0,1644				
Teilnahme am Screeningprogramm	Spezialsprechstunde	-,0080	0,0095	-,6940	0,2522		
	Keine Vorsorge	-,0200	0,0126	0,0907	0,2126		
Augenfarbe	gHKS	-,0308	0,0466	0,0025	0,2893		
	blau	-,0454	0,1121				
	braun	0,1135	0,1528				
Untersuchung mit Dermatoskop	ja	-,2581	0,1238	-,2328	0,0994	-,1978	0,0987
Erstverdacht durch	Angehörige/Freunde	-,5633	0,6757				
	Dermatologe	-,9649	0,4732				
	Hausarzt	-1,201	0,7826				
	Sonstige	-,7066	0,7348				
Epheliden/Freckles	ja	0,0049	0,0948				
Haarfarbe	blond	0,1576	0,2049				
	braun	0,1249	0,2063				
	rötlich	0,2154	0,2377				
Hauttyp	I	0,1354	0,1777				
	II	0,0020	0,1392				
Lokalisation	Gesicht/Hals	0,0326	0,0997				
Melanom in Eigenanamnese	ja	-,2496	0,1313	-,2396	0,1210	-,2355	0,1220
Melanom in der Familie	ja	-,1085	0,1371				
Schulbildung	Abitur	0,0264	0,1747	0,0060	0,1611	0,0206	0,1618
	Hauptschule	0,1600	0,1229	0,2050	0,1155	0,2019	0,1135
	Realschule	-,0233	0,1160	-,0275	0,1098	-,0085	0,1093
Wartezeit	0-3 Monate	0,0259	0,1679				
	3-6 Monate	0,2787	0,2058				
	6-12 Monate	-,1248	0,2421				
Alter bei Erstexzision		0,0032	0,0042	0,0028			
- Frauen					0,0132	0,0042	
- Männer					-,0025	0,0040	
Tätigkeit im Freien	ja	0,1746	0,1222	0,1944	0,1079	0,1338	0,1122
Geschlecht	männlich	0,8844	0,6035				
	weiblich	0,9087	0,5958				
Heller Hautkrebs in Eigenanamnese	ja	0,0580	0,1295				
Subtyp	ALM	0,3956	0,2730	0,4092	0,2505	0,3391	0,2490
Geschlecht/ Vorsorgeverhalten	Männlich/ Teilnahme an Spezialsprechstunde					-,4964	0,2318
	männlich/ keine Vorsorge					0,5242	0,2859
	männlich/ gHKS					0,1409	0,3596
	weiblich/ Teilnahme an Spezialsprechstunde					-,4803	0,2391
	weiblich/ keine Vorsorge					-,3872	0,2678
	weiblich/ gHKS					-,3008	0,3992

Tabelle 19 Multivariate Analyse mit Interaktionsterm, Standardfehler und Regressionskoeffizient,

 β =Regressionskoeffizient, s.e.=Standardfehler

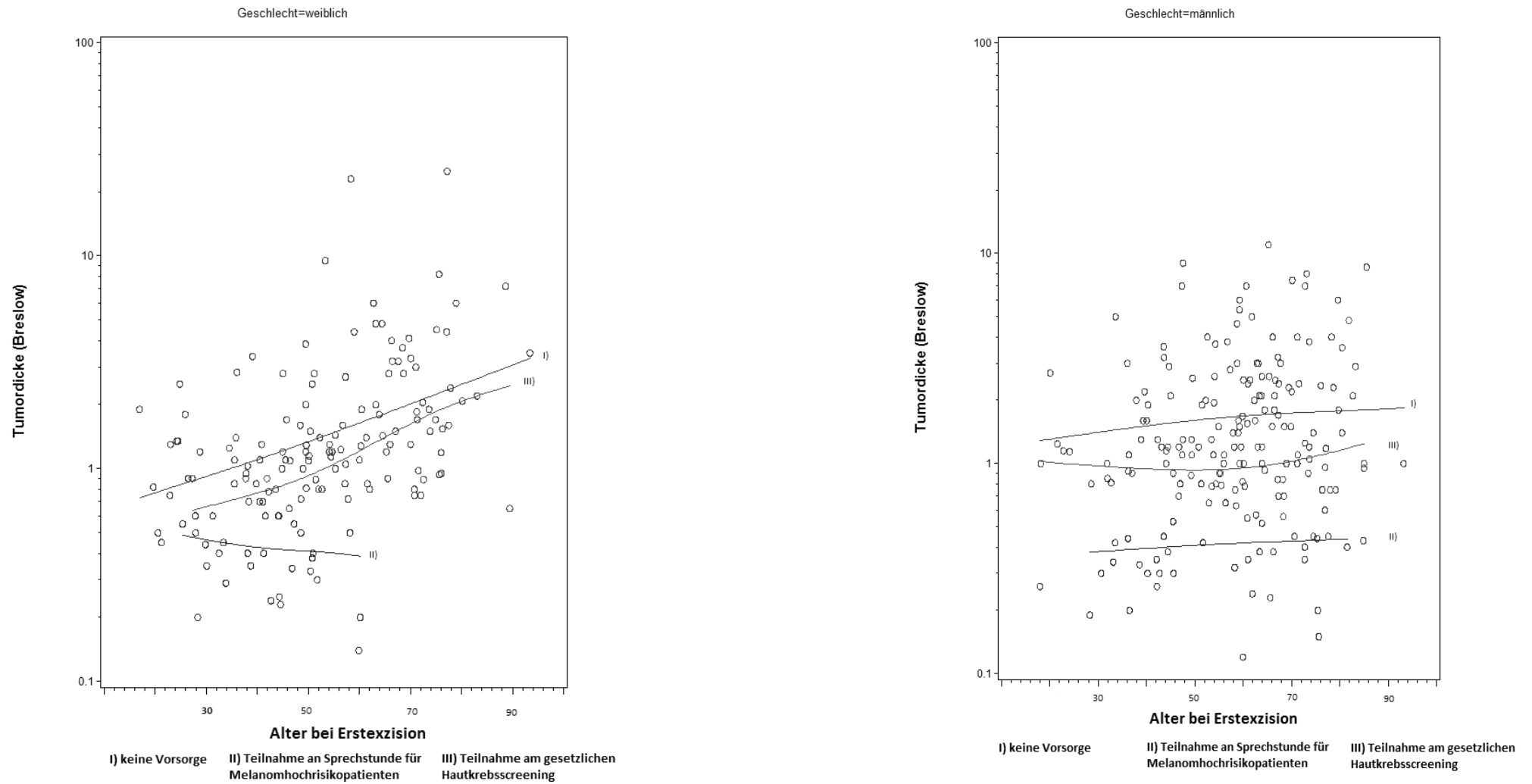


Abbildung 16 Multivariate Analyse: Alter bei Erstexzision gegen Tumordicke, Vorsorge Verhalten Frauen und Männer

5 Diskussion

Seit Mitte der 60er Jahre steigt die Inzidenz des malignen Melanoms in der weißen Bevölkerung stetig an und wird vermutlich auch noch die nächsten zwei Jahrzehnte weiter ansteigen (Nikolaou und Stratigos 2014). Es zeigt sich aber, dass die steigende Inzidenz nicht gleichzeitig auch mit einer steigenden Mortalität, sondern vermutlich im Gegenteil durch verbesserte Methoden der Früherkennung mit einem besseren Überleben einhergeht (Garbe et al. 2000, Jamal et al. 2011). Besonders wichtig für die Prognose des malignen Melanoms ist die vertikale Tumoreindringtiefe (Tumordicke) nach Breslow, welche mit dem zeitlichen Bestehen eines Melanoms durch ein invasives Wachstum zunimmt. Je dünner das maligne Melanom bei Diagnosestellung ist, desto frühzeitiger wurde es diagnostiziert und desto besser ist die Prognose (Balch et al. 2001).

In der vorliegenden Arbeit sollten wichtige Faktoren mit Einfluss auf die Melanom-Tumordicke nach Breslow mittels einer prospektiven Untersuchungs- und Fragebogenstudie herausgearbeitet werden. In dieser Arbeit zeigte sich die Teilnahme an der Spezialsprechstunde für Melanomhochrisikopatienten an der Universitätsklinik Göttingen als der wichtigste Einflussfaktor auf die Tumordicke, sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse. Die Teilnehmer hatten hoch signifikant dünnere Melanome, obwohl sie ein deutlich höheres Melanomerkrankungsrisiko aufwiesen. Sie hatten signifikant mehr Nävi, viele davon atypisch, und in der Vorgeschichte war meist schon ein weiteres malignes Melanom bekannt. Die Patienten in der Spezialsprechstunde für Melanomhochrisikopatienten waren signifikant jünger zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und ihr Bildungsgrad war höher als derjenige der anderen Patienten in der Studie (siehe auch Haenssle et al. 2015b). Unsere Ergebnisse werden durch eine Studie aus Frankreich gestützt, in der gezeigt wurde, dass bei Patienten mit vielen Nävi Melanome frühzeitiger diagnostiziert

werden. Prognostisch ungünstige, ulzerierte Melanome oder sehr fortgeschrittene, dickere Melanome (> 3 mm) traten in der zitierten Studie nicht auf (Durbec et al. 2010). Es bleibt zu vermuten, dass bei Patienten mit vielen Nävi eine erhöhte Aufmerksamkeit bezüglich Veränderungen der Pigmentmale besteht und dass Angebote der spezialisierten Früherkennung häufiger genutzt werden. Bei unserer Studie sind es lediglich 17% der Melanompatienten, die an einem solchen spezialisierten Screeningprogramm für Melanomhochrisikopatienten teilgenommen haben. Sie wurden aufgrund der Anzahl und des atypischen Aussehens der Nävi und aufgrund ihres Risikoprofils aktiv für das Programm ausgewählt (Haenssle et al. 2010). Hochrisikopatienten entwickeln zwar definitionsgemäß eher ein Melanom, können jedoch, wie die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, effektiv durch Zuweisung in spezialisierte Screeningprogramme für Melanomhochrisikopatienten betreut und überwacht werden, sodass das Auftreten von Melanomen frühzeitig erkannt wird. Wir konnten außerdem feststellen, dass Melanome bei jüngeren Patienten bereits zum Zeitpunkt einer signifikant dünneren Tumordicke nach Breslow diagnostiziert wurden. Bei genauerer Betrachtung zeigte sich, dass der Alterseffekt bei den Frauen viel ausgeprägter war als bei den Männern. Junge Frauen hatten demnach signifikant häufiger dünnere Melanome als Männer und ältere Frauen. Dieses Ergebnis kann durch andere Studien zum Gesundheitsverhalten jüngerer Frauen gut erklärt werden. Diese Studien fanden heraus, dass junge Frauen häufiger Hautveränderungen an sich selbst beobachten und ein besseres Gefühl für ihren Körper und Krankheiten haben. Außerdem suchen sie früher einen Arzt auf und führen eher Selbstuntersuchungen durch (Miller et al. 1996, Robinson et al. 1998, Schwartz et al. 2002).

Der Melanom-Subtyp zeigte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Tumordicke bei Diagnosestellung und war eine unabhängige Variable in der multivariaten Analyse. Das superfiziell spreitende Melanom und das Lentigo maligna-Melanom wiesen signifikant dünnere Tumordicken auf als das noduläre, das akrolentiginöse und das unklassifizierte

Melanom. Das noduläre Melanom neigt zu aggressivem Wachstum und dringt schnell in tiefere Hautschichten ein, weshalb es meist erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt wird (Garbe et al. 2007). Auffällig war nun in unserer Studie, dass maligne Melanome, die in der Spezialsprechstunde gefunden wurden, nur vom superfiziell spreitenden und Lentigo maligna-Melanom-Typ waren und mit dünneren Tumordicken einhergingen (Haenssle et al. 2015a). Auch in anderen Studien wurde gezeigt, dass Dermatologen weit weniger noduläre Melanome diagnostizieren als zum Beispiel Hausärzte es tun (Carli et al. 2004). Nun könnte die Behauptung aufgestellt werden, dass möglicherweise alle nodulären Melanome nach einer kurzen horizontalen Phase aus dem superfiziell spreitenden Melanom hervorgehen und es deshalb bei regelmäßiger Überwachung zu keinem Übertritt ins noduläre Stadium kommt. Diese These vertritt auch Heenan, der davon ausgeht, dass das noduläre Melanom keinen eigenen Subtyp darstellt, sondern lediglich auf das Metastasierungspotenzial geschlossen werden kann (Heenan 2003). Darüber hinaus scheint es so zu sein, dass einige Subtypen in bestimmten Patientengruppen gehäuft auftreten. Melanome des nodulären und akrolentiginösen Typs wurden anhand unserer Ergebnisse beispielsweise vermehrt bei älteren Patienten entdeckt, die ansonsten kein erhöhtes Risikoprofil für das Auftreten eines malignen Melanoms aufwiesen. Noduläre und akrolentiginöse Melanome waren den Patienten meist im fortgeschrittenen Stadium selbst aufgefallen.

Als signifikanter und unabhängiger protektiver Faktor bezüglich einer Entdeckung eines Melanoms im fortgeschrittenen Stadium stellte sich in dieser Arbeit die Untersuchung mit einem Dermatoskop heraus. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen zweier Metaanalysen, die ebenfalls zeigten, dass die Untersuchung mit einem Dermatoskop durch einen Spezialisten gegenüber der Untersuchung mit bloßem Auge signifikant dünnere Melanome entdecken kann (Bafounta et al. 2001, Vestergaard et al. 2008). Auch wenn die Ergebnisse in der multivariaten Analyse zeigten, dass die Untersuchung mit dem Dermatoskop unabhängig von dem Subtyp oder anderen Faktoren ist, muss doch angemerkt

werden, dass weit fortgeschrittene Melanome mit dem bloßen Auge leichter zu diagnostizieren sind und daher in diesen eindeutigen Fällen häufiger kein Dermatoskop zum Einsatz kommen muss.

Zusätzlich zu diesen vier unabhängigen und signifikanten Faktoren mit Einfluss auf die Tumordicke nach Breslow zum Diagnosezeitpunkt aus der multivariaten Analyse erscheint es hilfreich auch die übrigen signifikanten Faktoren aus den univariaten Analysen zu kennen. Bei 67 Patienten war zusätzlich mindestens ein weiteres Melanom in der Vorgeschichte aufgetreten. Wir konnten anhand der univariaten Analysen zeigen, dass bei diesen Patienten das zuletzt aufgetretene Melanom signifikant dünner war als bei Patienten, bei denen zuvor noch nie ein Melanom aufgetreten war. Dieses Ergebnis deckt sich mit Ergebnissen von Ferrone et al. und Johnson et al. In beiden Studien war in über 70% der Fälle bei den erstmals aufgetretenen Melanomen die höchste Tumordicke zu finden bzw. bei weiteren Melanomen eine im Vergleich zum ersten Melanom geringere Tumordicke (Ferrone et al. 2005, Johnson et al. 1998). Aus unseren Ergebnissen und den zitierten Arbeiten lässt sich schlussfolgern, dass bei Patienten mit einem Melanom in der Vorgeschichte eine verbesserte ärztliche Betreuung und Selbstbeobachtung in eine optimierte Früherkennung münden.

Zum Zeitpunkt der Diagnose hatten die Melanome, die durch einen Dermatologen entdeckt wurden, eine geringere Tumordicke als diejenigen, die bei Hausärzten, anderen Fachärzten oder durch Selbstbeobachtung des Patienten festgestellt wurden. Auch konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass Dermatologen aufgrund ihrer Ausbildung und Erfahrung sowohl mit als auch ohne Dermatoskop besser in der Beurteilung von Hautläsionen sind (Carli et al. 2003, Brady et al. 2000). Auch die Studie von Pennie et al., die mehr als 2000 Patienten einschloss, zeigte, dass bei der Diagnose durch einen Dermatologen Melanome in früherem Stadium, mit dünnerer Tumordicke nach Breslow und mit besserer Prognose auch bezüglich des Überlebens entdeckt wurden (Pennie et al. 2007).

In der Literatur ist gut belegt, dass viele Nävi, und insbesondere atypische Nävi, einen weiteren eigenständigen Risikofaktor für eine Melanomerkrankung darstellen (Gandini et al. 2005a). Patienten, die von vielen Nävi betroffen sind, sind grundsätzlich im Rahmen der körperlichen Untersuchung leicht zu identifizieren. Durch Aufklärungsgespräche und Schulungsmaßnahmen zur regelmäßigen Selbstuntersuchung kann anschließend das Risikobewusstsein in Bezug auf eine Melanomentwicklung gezielt verbessert werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass von vielen Nävi betroffene Patienten insgesamt häufiger an regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen und auch besser über das Melanomerkrankungsrisiko aufgeklärt sind als Patienten mit wenigen Nävi. Es sind vermutlich diese geschilderten Faktoren, die in unserer Studie bei Patienten mit vielen Nävi zu einer signifikant dünneren Tumordicke nach Breslow bei Diagnose des Melanoms geführt haben. Die Studie nach Schwartz et al. zeigte ebenfalls, dass Patienten mit mindestens einem atypischen Nävus, mehr als 20 normalen Nävi und einer positiven Familiengeschichte deutlich dünnere Tumoren hatten (Schwartz et al. 2002). Genau wie in unserer Studie fanden die Autoren keine signifikanten Unterschiede in der Tumordicke bei Patienten mit positiver Familienanamnese gegenüber Patienten ohne positive Familienanamnese. Jedoch konnte eine Studie von Brady et al. zeigen, dass bei Patienten mit positiver Familienanamnese eine 2,7-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit, ein dünnes Melanom zu finden, vorlag (Brady et al. 2000). Als protektiv bezüglich eines Auftretens fortgeschrittener Melanome mit einer ungünstigen Prognose erwies sich in unserer Studie ein hoher Bildungsabschluss. Patienten mit einem hohen Bildungsabschluss hatten signifikant dünnere Tumoren als Patienten mit niedrigem Bildungsabschluss. Zwar stellte sich in anderen Studien heraus, dass Patienten mit hohem Abschluss und hohem Einkommen grundsätzlich ein höheres Risiko aufweisen, an einem Melanom zu erkranken (Harrison et al. 1998). Allerdings ist das Überleben bei diesen Patienten besser und die Tumordicke nach Breslow geringer als bei Patienten mit niedrigem sozioökonomischen Status (Geller et al. 1996, Eriksson et al. 2013, Reyes-Ortiz et al. 2006,

MacKie und Hole 1996). Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass Menschen mit hohem sozioökonomischen Status mehr Urlaube in sonnenreichen Regionen finanzieren können und damit einer höheren Sonnen- und UV-Belastung ausgesetzt sind, jedoch gleichzeitig besser aufgeklärt und informiert sind und häufiger einen Arzt konsultieren. Allerdings könnten andere ungeklärte Faktoren ebenfalls eine Rolle spielen, sodass sich letztendlich die genauen Zusammenhänge nicht erklären lassen.

In unserer Studie konnten signifikante Unterschiede in der Melanomdicke in Abhängigkeit von der Lokalisation der Melanome festgestellt werden. Erwartungsgemäß waren Melanome in schlecht einsehbaren Körperregionen signifikant dicker. Diese Melanome wurden in der Regel auch nicht vom Patienten selbst bemerkt, sondern nur durch die Konsultation eines Arztes, der das gesamte Integument untersuchte. Unsere Ergebnisse decken sich hierbei mit anderen Studien (Skowron et al. 2014, Grange et al. 2012). Zu erwähnen ist jedoch, dass Carli et al. in ihrer Studie keine Signifikanz bezüglich der Lokalisation fanden (Carli et al. 2003). In der Studie von Carli war jedoch die mediane Tumordicke mit 0,62 mm viel geringer als in unserer Studie (im Median 1,15 mm). Ebenso wurden In-situ-Melanome (15,5%) in der Studie von Carli nicht ausgeschlossen. Es gab also weniger fortgeschrittene Melanome als bei unserer Studie. Dies könnte ein Grund für die abweichenden Studienergebnisse sein.

In unserer Arbeit waren die Kriterien Ulzeration, Mitoserate und Sentinel-Operation mit einer signifikant erhöhten Melanomdicke assoziiert. Allerdings ist dies leicht erklärbar, da die Sentinel-Operation erst ab einer Tumordicke von 0,75 mm durchgeführt wird und daher die Melanome bereits definitionsgemäß fortgeschrittener sind. Zur Ulzeration kommt es ebenfalls besonders bei dicken Melanomen, daher war auch diese Signifikanz zu erwarten.

Interessanterweise ließ sich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied der Melanomdicke bezüglich einer Teilnahme an der gesetzlichen Hautkrebsvorsorge erkennen.

Laut der Forsa⁹-Umfrage 2013 im Auftrag der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft haben rund 35% der deutschen Bevölkerung seit 2008 das gesetzliche Hautkrebs-Screening genutzt, und bei unserer Studie gaben 18,4% der untersuchten Melanompatienten eine frühere Teilnahme am gesetzlichen Screening an. In unserer Studie wurden 9,2% der insgesamt 347 Melanome im Rahmen des gesetzlichen Hautkrebs-Screenings entdeckt. In der zitierten Forsa-Umfrage wurde gezeigt, dass etwas mehr Frauen das Angebot einer Früherkennung annehmen, was sich in unseren Ergebnissen ebenso darstellt (www.derma.de 2014). Die fehlende Signifikanz hinsichtlich der Tumordicke und Teilnahme am gesetzlichen Hautkrebs-Screening ließe sich eventuell mit der geringen Spezialisierung der Anbieter des gesetzlichen Hautkrebs-Screenings erklären. Da es sich bei dem Angebot um ein bevölkerungsweites Screening handelt, wird es auch von Hausärzten und Allgemeinärzten ohne spezielle Kenntnisse in der Melanomfrüherkennung oder gar Dermatoskopie durchgeführt. Die geringe Teilnahme unserer Studienteilnehmer an dem gesetzlichen Hautkrebs-Screening lässt sich vermutlich auf die Art der Rekrutierung unserer Patienten zurückführen, die zumeist an unsere dermatologische Ambulanz angebunden sind und daher seltener noch zusätzlich das gesetzliche Hautkrebs-Screening nutzen. Außerdem ist das Screening erst seit 2008 etabliert worden, sodass viele unserer Patienten zu diesem Zeitpunkt schon ihr erstes Melanom entwickelt hatten oder auf Grund ihres Risikoprofils in die Spezialsprechstunde eingegliedert wurden.

Weitere nicht signifikant die Tumordicke beeinflussende Faktoren waren Geschlecht, Phänotyp (Hauttyp, Haar-/Augenfarbe, Epheliden), heller Hautkrebs in der Vorgeschichte, berufliche Tätigkeit im Freien und die Wartezeit bis zur chirurgischen Entfernung des Melanoms. Obwohl sich einige dieser Faktoren in bevölkerungsweiten Studien als Melanomrisikofaktoren erwiesen, beeinflussten diese Faktoren in unserer Studie nicht die Tumordicke. Auch in

⁹ Gesellschaft für Sozialforschung und statistische Analysen mbH

anderen Studien zeigten beispielsweise die Wartezeit bis zur chirurgischen Melanomentfernung und das Geschlecht keine Signifikanz hinsichtlich der Tumordicke (Baumert et al. 2007, Richard et al. 2000a/b). Der Hauttyp zeigte sich bei Schwartz et al. ebenfalls nicht als signifikanter Einflussfaktor auf die Melanomdicke nach Breslow (Schwartz et al. 2002).

Ein limitierender Faktor dieser Arbeit könnte sein, dass die Studie nicht populationsbasiert durchgeführt wurde. Auch mag es für einige Patienten schwierig gewesen sein, sich an bestimmte Gegebenheiten zu erinnern, da manche Ereignisse zeitlich schon länger zurücklagen. Ein Patient, der durch viele Folgeuntersuchungen schon häufig mit einem Dermatoskop untersucht wurde, erinnert sich möglicherweise falsch an die Benutzung eines Dermatoskops bei der Primärdiagnose seines Melanoms.

Zusammenfassend konnten wir durch unsere Studie gut belegen, dass Patienten mit hohem Melanomerkrankungsrisiko (z. B. viele Nävi, Melanom in der Vorgeschichte) effektiv in speziellen Früherkennungsprogrammen betreut werden können und dass als Resultat Melanome in signifikant früheren Stadien diagnostiziert werden. Anhand unserer Ergebnisse muss der verstärkte Einsatz der Dermatoskopie durch erfahrene Anwender für die Früherkennung des Melanoms gefordert werden. Ältere Patienten und Patienten mit niedrigem Bildungsabschluss müssen mit ihrem Risiko für fortgeschrittene Melanome erkannt und noch besser motiviert werden, eine gezielte Vorsorge zu betreiben. Patienten, die kein oder nur ein geringes Risiko haben, an einem Melanom zu erkranken, sollten in öffentlichen Kampagnen besser über verdächtige Hautläsionen aufgeklärt werden mit dem Schwerpunkt einer intensivierten Selbstuntersuchung, um fortgeschrittene Melanome zu verhindern.

6 Zusammenfassung

Das maligne Melanom steht bei beiden Geschlechtern mittlerweile an fünfter Stelle der häufigsten bösartigen Tumoren (Stand 2010 in Deutschland). Trotz der Möglichkeit der Früherkennung durch Screeningprogramme macht das maligne Melanom der Haut etwa 1% der Krebstodesursachen aus. Entscheidend für die Prognose des malignen Melanoms ist die Tumordicke nach Breslow, denn je dünner das maligne Melanom bei Exzision ist, desto besser ist die Überlebenschance. Es gibt zahlreiche Umweltfaktoren (z. B. UV-Strahlenbelastung) sowie individuelle und genetische Risikofaktoren (zahlreiche Nävi, heller Phänotyp, positive Eigen- oder Familienanamnese), welche die Häufigkeit der Melanomkrankung beeinflussen. Für eine verbesserte Früherkennung des Melanoms wird seit einigen Jahren in Deutschland die Teilnahme an einem Hautkrebs-Screening empfohlen (ab dem 35. Lebensjahr alle zwei Jahre) und auch von den gesetzlichen Krankenkassen finanziert.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte durch eine prospektive, monozentrische Fragebogenstudie mit klinischer und dermatoskopischer Untersuchung geklärt werden, welche Risikofaktoren, Umstände der Melanomdiagnose und Früherkennungsmaßnahmen zu einer besonders frühen (oder besonders späten) Melanomdiagnose führen. In dieser Studie wurden 347¹⁰ Melanompatienten mittels Fragebogen zu ihrem zuletzt diagnostizierten invasiven malignen Melanom befragt. Ebenso wurden die klinisch-phänotypischen und histopathologischen Daten mittels körperlicher Untersuchung und Patientenakte erfasst.

Das mediane Alter aller Patienten betrug 56,5 Jahre. Ein erhöhtes Risikoprofil konnte bei 34,6% der Patienten aufgrund einer hohen Nävusanzahl (> 50) oder einer erhöhten Anzahl

¹⁰ Nachfolgende Prozentangaben beziehen sich alle auf n = 347 Patienten.

(>5) atypischer Nävi (30,8%) festgestellt werden. Die meisten Patienten zeigten das typische Risikoprofil mit blonden oder roten Haaren (64,2%), blauen Augen (62,0%), einem Hauttyp I oder II (89,6%) und präsentierten sich mit einer Neigung zu Epheliden (57,1%). Der Hauptteil der Patienten hatte weder ein malignes Melanom in der Vorgeschichte (80,7%) noch in der Familie (89,0%). Rund 36,0% gaben an, einen niedrigen Bildungsabschluss (Hauptschule) erreicht zu haben, und 27,4% der Patienten hatten einen hohen Bildungsabschluss (Abitur, Studium). In rund 38% der Fälle wurde das maligne Melanom durch einen Dermatologen diagnostiziert. Bei 24,2% der diagnostizierten Melanome hatten die Patienten selbst den ersten Verdacht auf einen schwarzen Hautkrebs. Hausärzte entdeckten 12,4% der malignen Melanome. Bei 66,9% der Patienten wurde ein Dermatoskop bei der diagnoseentscheidenden Untersuchung benutzt. Die Wartezeit vom ersten Melanomverdacht bis zur chirurgischen Entfernung betrug bei 77,5% der Patienten weniger als drei Monate. Unter den 347 Patienten befanden sich auch 59 Patienten, die in einer Spezialsprechstunde für Melanomhochrisikopatienten eingegliedert waren. Diese Patienten hatten ein erkennbar erhöhtes Risiko, an einem malignen Melanom zu erkranken und wurden daher im Rahmen einer spezialisierten dermatoskopischen Früherkennungssprechstunde regelmäßig besonders intensiv überwacht. Neben diesen 59 Teilnehmern der Hochrisikosprechstunde gaben lediglich 64 Patienten an, bereits mindestens einmal an der gesetzlichen Hautkrebsvorsorge teilgenommen zu haben. Der überwiegende Anteil der Melanome befand sich bei den Patienten am Stamm (43,3%) und den Extremitäten (40,4%). Die durchschnittliche Tumordicke nach Breslow betrug 1,83 mm. Der superfiziell spreitende Subtyp des malignen Melanoms war am häufigsten vertreten (70,6%). Die Patienten aus der Hochrisikosprechstunde hatten interessanterweise entweder ein superfiziell spreitendes Melanom (97,0%) oder ein Lentigo maligna-Melanom (3,0%).

In der univariaten statistischen Datenanalyse wurden sämtliche erfassten Daten in Hinblick auf einen signifikanten Einfluss auf die Tumordicke nach Breslow analysiert. Signifikant

dünnere Melanome wurden bei folgenden Patienten diagnostiziert: I) bei den 59 Patienten aus der Hochrisikosprechstunde, II) bei Patienten mit vielen und atypischen Nävi, III) bei Patienten mit einem jungen Alter bei Diagnosestellung, IV) bei Patienten mit einem malignen Melanom in der Vorgeschichte, V) bei Patienten, deren Melanom durch einen Dermatologen diagnostiziert wurde, VI) bei Patienten, bei denen zur Diagnosestellung ein Dermatoskop genutzt wurde, VII) bei Vorliegen einer hohen Schulbildung, VIII) bei Patienten mit einem histopathologisch diagnostizierten superfiziell spreitenden Melanom oder einem Lentigo maligna-Melanom und IX) bei Patienten mit Melanomen in gut einsehbaren Lokalisationen (alle Faktoren $p < 0,01^*$). Im Rahmen einer multivariaten Regressionsanalyse wurde nach den entscheidenden und voneinander unabhängigen Faktoren gesucht. Insgesamt konnten drei unabhängige Faktoren festgestellt werden, die mit einer signifikant dünneren Tumordicke assoziiert waren: I) die Teilnahme an einer spezialisierten Hochrisikosprechstunde ($p < 0,0001^*$), II) die Untersuchung mit dem Dermatoskop ($p = 0,04^*$) und III) der Melanomsubtyp ($p < 0,0001^*$). Darüber hinaus wurde ein vierter wichtiger Interaktionsfaktor festgestellt: Patienten mit einem jüngeren Alter bei gleichzeitig weiblichem Geschlecht zeigten unabhängig von allen anderen Faktoren eine niedrigere Tumordicke nach Breslow ($p < 0,0001^*$).

Als Fazit dieser Studie kann festgehalten werden, dass Patienten, die ein erhöhtes Melanomerkkrankungsrisiko tragen, offenbar effektiv erkannt und in intensivierete Früherkennungsmaßnahmen integriert werden. Diese Maßnahmen führen bei betroffenen Patienten zu einer Diagnosestellung des Melanoms bei niedrigerer Tumordicke und somit zu einer tatsächlich verbesserten Melanomfrüherkennung. Patienten mit niedrigem Bildungsabschluss, höherem Lebensalter oder männlichem Geschlecht müssen durch die behandelnden Ärzte noch besser motiviert werden, spezialisierte Früherkennungsangebote regelmäßig wahrzunehmen. Anhand unserer Ergebnisse kann die Melanomfrüherkennung auch durch den regelmäßigen Einsatz der Dermatoskopie noch weiter verbessert werden.

7 Literaturverzeichnis

Allen AC, Spitz S (1953): Malignant melanoma; a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* 6, 1 – 45

Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M (1998): Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol* 134, 1563 – 1570

Azoury SC, Lange JR (2014): Epidemiology, risk factors, prevention, and early detection of melanoma. *Surg Clin North Am* 94, 945 – 962

Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, Colman MH, Zhang Y (2003): Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 97, 1488 – 1498

Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P (2001): Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 137, 1343 – 1350

Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI et al. (2001): Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 19, 3622 – 3634

Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S et al. (2009): Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27, 6199 – 206.

Baumert J, Plewig G, Volkenandt M, Schmid-Wendtner MH (2007): Factors associated with a high tumour thickness in patients with melanoma. *Br J Dermatol* 156, 938 – 944

Benjamini Y, Hochberg Y (2000): On the adaptive control of the false discovery rate in multiple testing with independent statistics. *J Educ Behav Stat* 25, 60 – 83

Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H (2003): Cutaneous Melanomas associated with Nevi, *Arch Dermatol* 139, 1620 – 1624

Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA (2009): Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005. *Arch Dermatol* 145, 427 – 434

Brady MS, Oliveria SA, Christos PJ, Berwick M, Coit DG, Katz J, Halpern AC (2000): Patterns of detection in patients with cutaneous melanoma. *Cancer* 89, 342 – 347

Brehmer F, Ulrich M, Haenssle HA (2012): Strategies for early recognition of cutaneous melanoma-present and future. *Dermatol Pract Concept* 2, 203 – 206

Breslow A (1970): Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 172, 902 – 908

Carli P, De Giorgi V, Palli D, Maurichi A, Mulas P, Orlandi C, Imberti GL, Stanganelli I, Soma P, Dioguardi D et al. (2003): Dermatologist detection and skin self-examination are associated with thinner melanomas: results from a survey of the Italian Multidisciplinary Group on Melanoma. *Arch Dermatol* 139, 607 – 612

Carli P, De Giorgi V, Palli D, Maurichi A, Mulas P, Orlandi C, Imberti G, Stanganelli I, Soma P, Dioguardi D et al. (2004): Patterns of detection of superficial spreading and nodular-type melanoma: a multicenter Italian study. *Dermatol Surg* 30, 1371 – 1375

Caspritz S, Cernaj J, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhöfer K, Krieghoff-Henning E, Kunz B, Penzkofer A, Treml K et al.: Ergebnisse nach ICD-10 in: Krebs in Deutschland 2009/2010. (Broschüre) Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). 9. Ausgabe; Berlin 2013

Cho E, Rosner BA, Colditz GA (2005): Risk Factors for Melanoma by Body Site for Whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15, 1241 – 1244

Choudhury K, Volkmer B, Greinert R, Christophers E, Breitbart EW (2012): Effectiveness of skin cancer screening programmes. *Br J Dermatol* 167, 94 – 98

Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC (1969): The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 29, 705 – 727

Curiel-Lewandrowski C, Chen SC, Swetter SM (2012): Melanoma Prevention Working Group-Pigmented Skin Lesion Sub-Committee. Screening and prevention measures for melanoma: is there a survival advantage? *Curr Oncol Rep* 14, 458 – 467.

Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC (2006): Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J.Clin Oncol* 24, 4340 – 4346

Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W et al. (2002): Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417, 949 – 954

derma.de: http://www.derma.de/fileadmin/derma/ddgpresse/FORSA-Befragung_2013.pdf
(Zugriff am 22.06.14)

Durbec F, Vitry F, Granel-Brocard F, Lipsker D, Aubin F, Hedelin G, Dalac S, Truchetet F, Michel C, Batard ML et al. (2010): The role of circumstances of diagnosis and access to

dermatological care in early diagnosis of cutaneous melanoma: a population-based study in France. Arch Dermatol 146, 240 – 246

Eriksson H, Lyth J, Mansson-Brahme E, Frohm-Nilsson M, Ingvar C, Lindholm C, Naredi P, Stierner U, Wagenius G, Carstensen J, Hansson J (2013): Low level of education is associated with later stage at diagnosis and reduced survival in cutaneous malignant melanoma: a nationwide population-based study in Sweden. Eur J Cancer 49, 2705 – 2716

Ferrone CR, Ben PL, Panageas KS, Berwick M, Halpern AC, Patel A, Coit DG (2005): Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. JAMA 294, 1647 – 1654

Fitzpatrick TB (1988): The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. Arch Dermatol 124, 869 – 871

Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW (1985): Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. CA Cancer J Clin 35, 130 – 51

Fusaro RM, Lynch HT (2000): The FAMMM syndrome: epidemiology and surveillance strategies. Cancer Invest 18, 670 – 80

Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF (2005a): Metaanalysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 41, 28 – 44

Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF (2005b): Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 41, 45 – 60

Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, Boyle P, Melchi CF (2005c): Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 41, 2040 – 2059

Garbe C: *Management des Melanoms*; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2006

Garbe C, Blum A (2001): Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14, 280 – 290

Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE et al. (1995): Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* 75, 2492 – 2498

Garbe C, McLeod GR, Buettner PG (2000): Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer* 89, 1269 – 1278

Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U et al. (2007): Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma Res* 17, 393 – 399

Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U (2008): Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. *Melanoma Res* 18, 61 – 67

Geller AC, Miller DR, Lew RA, Clapp RW, Wenneker MB, Koh HK (1996): Cutaneous melanoma mortality among the socioeconomically disadvantaged in Massachusetts. *Am J Public Health* 86, 538 – 543

Goldstein AM, Tucker MA (2001): Genetic epidemiology of cutaneous melanoma: a global perspective. *Arch Dermatol* 137, 1493 – 1496

Grange F, Barbe C, Aubin F, Lipsker D, Granel-Brocard F, Velten M, Dalac S, Truchetet F, Michel C, Mitschler A et al. (2012): Clinical and Sociodemographic Characteristics Associated With Thick Melanomas: A Population-Based, Case-Case Study in France. *Arch Dermatol* 17, 1-7 doi: 10.1001/archdermatol.2012.2937 [Epub ahead of print]

Gruber SB, Barnhill RL, Stenn KS, Roush GC (1989): Nevomelanocytic proliferations in association with cutaneous malignant melanoma: a multivariate analysis. *J Am Acad Dermatol* 21, 773 – 780

Haenssle HA, Krueger U, Vente C, Thoms KM, Bertsch HP, Zutt M, Rosenberger A, Neumann C, Emmert S (2006): Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol* 126, 980 – 985

Haenssle HA, Korpas B, Hansen-Hagge C, Buhl T, Kaune KM, Johnsen S, Rosenberger A, Schon MP, Emmert S (2010): Selection of patients for long-term surveillance with digital dermoscopy by assessment of melanoma risk factors. *Arch Dermatol* 146, 257 – 264

Haenssle HA, Hoffmann S, Buhl T, Emmert S, Schön MP, Bertsch HP, Rosenberger A (2015a): Assessment of melanoma histotypes and associated patient related factors: basis for a predictive statistical model. *J Dtsch Dermatol Ges* 13, 37 – 45

Haenssle HA, Hoffmann S, Holzkamp R, Samhaber K, Lockmann A, Fliesser M, Emmert S, Schön MP, Rosenberger A, Buhl T (2015b): Melanoma thickness: the role of patients' characteristics, risk indicators and patterns of diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29, 102 – 108

Harrison RA, Haque AU, Roseman JM, Soong SJ (1998): Socioeconomic characteristics and melanoma incidence. *Ann Epidemiol* 8, 327 – 333

Heenan PJ (2003): Nodular melanoma is not a distinct entity. Arch Dermatol 139, 387 – 388

Hollenbeak CS, Todd MM Billingsley EM, Harper G, Dyer AM, Lengerich EJ (2005): Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. Cancer 104, 1962 – 1967

Jemal A, Saraiya M, Patel P, Cherala SS, Barnholtz-Sloan J, Kim J, Wiggins CL, Wingo PA (2011): Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. J Am Acad Dermatol 65,17 – 25

Johnson TM, Hamilton T, Lowe L (1998): Multiple primary melanomas. J Am Acad Dermatol 39, 422 – 427

Kaskel P, Sander S, Kron M, Kind P, Peter RU, Krahn G (2001): Outdoor activities in childhood: a protective factor for cutaneous melanoma? Results of a case- control study in 271 matched pairs. Br J Dermatol 145, 602 – 609

Kirkpatrick CS, Lee JA, White E (1990): Melanoma risk by age and socio-economic status, Int. J Cancer 46,1 – 4

Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M (2002): Diagnostic accuracy of dermoscopy. Lancet Oncol 3, 159 – 165

Kornek T, Schäfer I, Reusch M, Blome C, Herberger K, Beikert FC, Augustin M (2012): Routine skin cancer screening in Germany: four years of experience from the dermatologists' perspective. *Dermatology* 225, 289 – 293

Leo F, Cagini L, Rocmans P, Cappello M, Geel AN, Maggi G, Goldstraw P, Pastorino U (2000): Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer* 83, 569 – 572

Livingstone E, Zimmer L, Vaubel J, Schadendorf D (2012): Current advances and perspectives in the treatment of advanced melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 10, 319 – 325

MacKie RM, Hole DJ (1996): Incidence and thickness of primary tumours and survival of patients with cutaneous malignant melanoma in relation to socioeconomic status. *BMJ* 312, 1125 – 1128

Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, Vachon CM, Schild SE, McWilliams RR, Hand JL et al. (2007): Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1. *Mayo Clin Proc* 82, 364 – 380

Menzies SW, Ingvar C, McCarthy WH (1996): A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopy features of invasive melanoma. *Melanoma Res* 6, 55 – 62

Miller DR, Geller AC, Wyatt SW, Halpern A, Howell JB, Cockerell C, Reilley BA, Bewerse BA, Rigel D, Rosenthal L et al. (1996): Melanoma awareness and self-examination practices: results of a United States survey. *J Am Acad Dermatol* 34, 962 – 970

Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D (2010): Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 102, 493 – 501

Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cognetta AB, Vogt T, Landthaler M, Bilek P, Braun-Falco O, Plewig G (1994): The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 30, 551 – 559

Nikolaou V, Stratigos AJ (2014): Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol* 170, 11 – 19

Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, Moore RH (1978): Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. *Am J Surg* 135, 807 – 810

Pehamberger H, Binder M, Steiner A, Wolff K (1993): In vivo epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol* 100, 356 – 362

Pennie ML, Soon SL, Risser JB, Veledar E, Culler SD, Chen SC (2007): Melanoma outcomes for Medicare patients: association of stage and survival with detection by a dermatologist vs a nondermatologist. *Arch Dermatol* 143, 488 – 494

Prickett TD, Agrawal NS, Wei X, Yates KE, Lin JC, Wunderlich JR, Cronin JC, Cruz P, Rosenberg SA, Samuels Y (2009): Analysis of the tyrosinekinome in melanoma reveals recurrent mutations in ERBB4. *Nat.Genet* 41, 1127 – 1132

Reyes-Ortiz CA, Goodwin JS, Freeman JL, Kuo YF (2006): Socioeconomic status and survival in older patients with melanoma. *J Am Geriatr Soc* 54, 1758 – 1764

Richard MA, Grob JJ, Avril MF, Delaunay M, Gouvernet J, Wolkenstein P, Souteyrand P, Dreno B, Bonerandi JJ, Dalac S et al. (2000a): Delays in diagnosis and melanoma prognosis (I): the role of patients. *Int J Cancer* 89, 271 – 279

Richard MA, Grob JJ, Avril MF, Delaunay M, Gouvernet J, Wolkenstein P, Souteyrand P, Dreno B, Bonerandi JJ, Dalac S et al. (2000b): Delays in diagnosis and melanoma prognosis (II): the role of doctors. *Int J Cancer* 89, 280 – 285

Robinson JK, Rigel DS, Amonette RA (1998): What promotes skin self-examination? *J Am Acad Dermatol* 38, 752 – 757

Robinson JK, Baker MK, Hillhouse JJ (2012): New approaches to melanoma prevention. *Dermatol Clin* 30, 405 – 412.

Sagebiel RW (1993): Melanocytic nevi in histologic association with primary cutaneous melanoma of superficial spreading and nodular types: effect of tumor thickness. *J Invest Dermatol* 100, 322 – 325

Schwartz JL, Wang TS, Hamilton TA, Lowe L, Sondak VK, Johnson TM (2002): Thin primary cutaneous melanomas: associated detection patterns, lesion characteristics, and patient characteristics. *Cancer* 95, 1562 – 1568

Skowron F, Bérard F, Balme B, Maucort-Boulch D (2014): Role of obesity on the thickness of primary cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. doi:10.1111/jdv. 12515
[Epub ahead of print]

Tronnier M, Garbe C, Bröcker EB, Stadler R, Steinkraus V, Soyer HP, Wolff HH (1997): Standards der histopathologischen Diagnose maligner Melanome. *Hautarzt* 48, 720 – 729

Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW (2008): Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 159, 669 – 676

Wei X, Walia V, Lin JC, Teer JK, Prickett TD, Gartner J, Davis S, Stemke-Hale K, Davies MA, Gershenwald JE, Robinson W et al. (2011): Exome sequencing identifies GRIN2A as frequently mutated in melanoma. *Nat.Genet* 43, 442 – 446

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

AICc	<i>Akaike information criterion (small)</i>
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	akrolentiginöses Melanom
ANOVA	<i>analysis of variance for variables</i>
BRAF	<i>B-rapidly accelerated fibrosarcoma</i>
CDK4-Gen	<i>cyclin-dependent kinase 4</i>
cKit	Tyrosinkinase KIT
CDKN2A	<i>cyclin-dependent kinase inhibitor 2A</i>
CLSM	<i>Confocal laser scanning microscopy</i>
DELM	<i>Digital Epiluminescence Microscopy</i>
ERBB4	<i>receptor tyrosine-protein kinase erbB-4</i>
FAMMM	<i>familial atypical mole and multiple melanoma syndrome</i> (familiäres atypisches Nävus- und Melanomsyndrom)
GRIN2A	<i>glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2A</i>
KI	Konfidenzintervall
LMM	Lentigo maligna-Melanom

log	logarithmiert
NM	noduläres Melanom
p16	Protein 16
SD	Standardabweichung
SSM	superfiziell spreitendes Melanom
UCM	unklassifiziertes Melanom
UV	ultraviolett

8.2 *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1 Alter bei Exzision in Jahren	26
Abbildung 2 Anzahl der Nävi	27
Abbildung 3 Anzahl atypischer Nävi	28
Abbildung 4 Bildungsabschluss	29
Abbildung 5 Erstverdacht auf ein Melanom	30
Abbildung 6 Teilnahme an Screening-Programmen	31
Abbildung 7 Tumorlokalisation	32
Abbildung 8 Tumordicke logarithmiert	33
Abbildung 9 Subtypen des malignen Melanoms.....	34
Abbildung 10 Alter (in Jahren) gegen Tumordicke	38
Abbildung 11 Atypische Nävi gegen Tumordicke.....	40
Abbildung 12 Melanom Vorgeschichte gegen Tumordicke	41
Abbildung 13 Bildungsabschluss gegen Tumordicke	43
Abbildung 14 Subtypen des Melanoms gegen Tumordicke	44
Abbildung 15 Teilnahme an Sprechstunde für Melanomhochrisikopatienten gegen Tumordicke	47
Abbildung 16 Multivariate Analyse: Alter bei Erstexzision gegen Tumordicke, Vorsorge Verhalten Frauen und Männer.....	54

8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach AJCC	11
Tabelle 2 Phänotypische Ausprägung	26
Tabelle 3 Anamnese	28
Tabelle 4 Histopathologische Angaben.....	35
Tabelle 5 Metastasierung des malignen Melanoms	36
Tabelle 6 Univariate Analyse, Alter bei Exzision.....	38
Tabelle 7 Univariate Analyse Nävi	39
Tabelle 8 Univariate Analyse atypische Nävi	40
Tabelle 9 Univariate Analyse Melanom in der Vorgeschichte	42
Tabelle 10 Univariate Analyse Bildungsabschluss	42
Tabelle 11 Univariate Analyse Subtypen des malignen Melanoms.....	44
Tabelle 12 Univariate Analyse Melanomlokalisierung.....	45
Tabelle 13 Univariate Analyse Teilnahme an Sprechstunde für Melanomhochrisikopatienten	46
Tabelle 14 Univariate Analyse Untersuchung mit dem Dermatoskop.....	48
Tabelle 15 Univariate Analyse Erstverdacht auf das Melanom.....	49
Tabelle 16 Fehlende Werte in der Datenbank.....	50
Tabelle 17 Einflussgrösse Vorsorge mit und ohne fehlende Werte	51
Tabelle 18 Übersicht p-Werte der Variablen gegen Tumordicke	52
Tabelle 19 Multivariate Analyse mit Interaktionsterm, Standardfehler und Regressions- koeffizient, β =Regressionskoeffizient, s.e.=Standardfehler.....	53

8.4 Datenerhebungsbogen aus der Patientenakte

Datenerhebungsbogen der Beobachtungsstudie zur Verbesserung der Melanomfrüherkennung
Klinische Leitung: Priv. Doz. Dr. med. Holger Hänfle, Abteilung Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Universitätsmedizin Göttingen, Pieper 919-2400

Daten erhoben am:(dd/mm/yyyy)
Daten erhoben durch:(Name oder Stempel)

Pseudonymisierungscode:

Angaben zum Melanom und histol. Befund:

- Lokalisation:
 - Tumordicke nach Breslow:mm Ulzeration: Ja Nein
 - Anzahl Mitosefiguren: keine ≥ 1
 - Datum des Erst-Exzision:(dd/mm/yyyy)
 - Zeitraum Erstverdacht bis Erst-Exzision: <3 Mo 3-6 Mo 6-12 Mo >12Mo
 - Sentinel Lymphknoten OP Ja Nein
 - Sentinel Lymphknoten Status Befallen Nicht-Befallen
 - Komplette Lymphknotendissektion: Ja Nein
 - In-transit oder Satelliten Metastasen Ja Nein
 - Organmetastasen Ja Nein

 - Anzahl der Nävi: <50 50-100 >100

 - Anzahl atypischer Nävi:

 - Hauttyp: I II III IV V
- (I: sehr helle Haut, rötliches-hellblondes Haar, Sommersprossen/Freckles, <10min bis Sonnenbrand;
II: Helle Haut, blondes-hellbraunes Haar, 10-20min bis Sonnenbrand;
III: mittlere Hautfarbe, alle Haarfarben, keine Sommersprossen/Freckles, 20-30min bis Sonnenbrand,
IV: mediterraner Typ, immer braune-olivfarbene Haut, braun-schwarzes Haar, >30min bis Sonnenbrand;
V: Afrikanischer Typ, schwarze Haut, schwarzes Haar, nie Sonnenbrand)

8.5 Datenerhebungsbogen für den Patienten

Datenerhebungsbogen der Beobachtungsstudie zur Verbesserung der Melanomfrüherkennung
Klinische Leitung: Priv. Doz. Dr. med. Holger Hänßle, Abteilung Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Universitätsmedizin Göttingen, Pieper 919-2400

PSEUDONYMISIERUNGS-CODE: _____

Dieser Fragebogen bezieht sich auf das aktuellste Melanom!

1. **Bei Ihnen wurde ein malignes Melanom (schwarzer Hautkrebs) chirurgisch entfernt. Wer hatte den ersten Verdacht, dass ein malignes Melanom vorliegt?**
Bitte **nur eine Möglichkeit** ankreuzen!
 - Ich selbst
 - Mein Hausarzt
 - Ein Hautarzt (Dermatologe) (Praxis/Klinik)
 - Ein anderer Facharzt (z.B. Gynäkologe, Hals-Nasen-Ohrenarzt, usw.)
 - Angehörige/ Freunde
 - Sonstige Personen

2. **Wie lange dauerte es ungefähr vom ersten Verdacht (selbst/andere) bis zur Entnahme des Melanoms?**
 - unter drei Monate
 - 3-6 Monate
 - 6-12 Monate
 - über 12 Monate

3. **Haben Sie bereits vor dem Melanom an der gesetzlichen Hautkrebsvorsorge teilgenommen?**
 - Ja Nein

4. **Wurde das bei Ihnen entfernte maligne Melanom bei einer gesetzlichen Hautkrebsvorsorge entdeckt?**
 - Ja Nein

Datenerhebungsbogen der Beobachtungsstudie zur Verbesserung der Melanomfrüherkennung
Klinische Leitung: Priv. Doz. Dr. med. Holger Hänßle, Abteilung Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Universitätsmedizin Göttingen, Pieper 919-2400

5. **Hat Ihr Arzt, der das Melanom zum ersten Mal erkannt hat, eine Lupe/
Auffichtmikroskop (siehe Abbildungen) bei der Untersuchung verwendet?**
 Ja Nein weiß nicht



6. **Üben oder übten Sie Ihre berufliche Tätigkeit überwiegend im Freien aus?**
 Ja Nein

7. **Hatten Sie vor ihrem letzten/jetzigen Melanom bereits einen weiteren schwarzen
Hautkrebs (malignes Melanom)?**
 Ja Nein

8. **Hatten oder haben Sie selbst hellen Hautkrebs :**
(Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom, Bowenkarzinom, aktinische Keratosen, M. Bowen usw.)
 Ja Nein

9. **Gab es schon einmal einen schwarzen Hautkrebs (malignes Melanom) in der Familie?**
(Verwandte ersten Grades [Eltern, Geschwister] oder zweiten Grades [Onkel, Tante, Oma, Opa])
 Ja Nein

10. **Wie ist Ihre natürliche Haarfarbe?**
 rötlich-hellblond blond braun schwarz

11. **Wie ist Ihre Augenfarbe?**
 blau-blaugrau grün braun schwarz

Datenerhebungsbogen der Beobachtungsstudie zur Verbesserung der Melanomfrüherkennung
Klinische Leitung: Priv. Doz. Dr. med. Holger Hänßle, Abteilung Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Universitätsmedizin Göttingen, Pieper 919-2400

12. Neigen Sie zu Sommersprossen?

- Ja Nein

13. Welchen höchsten Bildungsabschluss haben Sie?

Bitte nur eine Möglichkeit ankreuzen!

- Kein Schulabschluss
 Volksschule/Hauptschule
 Realschule
 Abitur
 Studium FH/Uni
 Sonstiges

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!!!

8.6 Einverständniserklärung

Universitätsmedizin Göttingen, 37099 Göttingen
Zentrum Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin und Dermatologie
Abt. Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

UNIVERSITÄTSMEDIZIN **UMG**
GÖTTINGEN

Zentrum Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
und Dermatologie
Universitätsklinik
Abt. Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Direktor:
Univ.-Prof. Dr. med. Michael P. Schön

Priv.-Doz. Dr. med. Holger Hänfle
Oberarzt der Ambulanz

Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

Tel.: 0551-396081

Fax: 0551-398983

E-mail: h.haenssle@med.uni-goettingen.de

Sekretariat Tel.: 0551-396401

E-mail: sekretariatklinik@med.uni-goettingen.de

Göttingen, den 15.07.2012

PATIENTENEINVERSTÄNDNIS

Studientitel: „Statistische Korrelation zwischen Risikofaktoren/ Früherkennungsmaßnahmen und Tumordicke nach Breslow bei Patienten mit malignem Melanom“

Hiermit bestätige ich, dass ich von der unterzeichnenden Ärztin/ dem unterzeichnenden Arzt über die Art, die Bedeutung sowie den Umfang der o.g. wissenschaftlichen Studie aufgeklärt wurde. Ich habe die Patienteninformationen gelesen und verstanden, und hatte Gelegenheit Fragen zu stellen. Ich werde eine Kopie der Patienteninformation und der Einverständniserklärung erhalten.

Meine Einwilligung zur Teilnahme an der o.g. wissenschaftlichen Studie erfolgt freiwillig. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf meine ärztliche Behandlung oder medizinische Betreuung auswirken wird.

Mir ist bekannt und ich bin damit einverstanden, dass personenbezogene Daten, die über mich erhoben werden, in verschlüsselter Form (pseudonymisiert) gespeichert und verarbeitet werden. Ich stimme der Aufbewahrung der personenbezogenen Daten (Patientendaten und Identifizierungsschlüssel für 10 Jahre) zu. Mir ist bekannt, dass KEINE Weitergabe der Daten an Dritte erfolgt und die Regelungen des Datenschutzgesetzes strikt eingehalten werden. Ich gebe mein Einverständnis, dass eine Entschlüsselung der Patientendaten nur durch die verantwortlichen Studienärzte möglich ist.

Hiermit erkläre ich meine freiwillige Einwilligung zur Teilnahme an der o.g. wissenschaftlichen Studie.

Göttingen, den _____
Datum

Unterschrift der Patientin/ des Patienten

Göttingen, den _____
Datum

Unterschrift der Ärztin/ des Arztes

Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Stiftung Öffentlichen Rechts Vorstand Prof. Dr. Cornelius Frömmel (Forschung & Lehre, Sprecher des Vorstands)
Dr. Martin Siess (Krankenversorgung) Dr. Sebastian Freytag (Wirtschaftsführung & Administration) Sparkasse Göttingen (260 500 01) Kto: 448

8.7 Aufklärungsbogen

Universitätsmedizin Göttingen, 37099 Göttingen
Zentrum Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin und Dermatologie
Abt. Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

PATIENTENINFORMATION

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN **UMG**

Zentrum Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
und Dermatologie
Universitäts-Hautklinik
Abt. Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Direktor:
Univ.-Prof. Dr. med. Michael P. Schön

Priv.-Doz. Dr. med. Holger Hänßle
Oberarzt der Ambulanz

Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen
Tel.: 0551-396081
Fax: 0551-398983

E-mail: h.haenssle@med.uni-goettingen.de
Sekretariat Tel.: 0551-396401

E-mail: sekretariat@hautklinik.med.uni-goettingen.de

Göttingen, den 15.07.2012

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

im Rahmen einer Studie mit dem Titel „Statistische Korrelation zwischen Risikofaktoren/ Früherkennungsmaßnahmen und Tumordicke nach Breslow bei Patienten mit malignem Melanom“ möchten wir erforschen, welche Faktoren für eine **frühe Erkennung des malignen Melanoms (schwarzer Hautkrebs)** entscheidend sind. Sie können uns bei der Beantwortung dieser Frage helfen, indem Sie die Einverständniserklärung unterzeichnen und den vorliegenden Fragebogen sorgfältig ausfüllen. Die Studie ist Teil einer Doktorarbeit an unserer Klinik.

Die Teilnahme an dieser Studie ist selbstverständlich freiwillig und hat keinen Einfluß auf Ihre weitere Betreuung an unserer Klinik. Alle erhobenen Daten werden in verschlüsselter Form (pseudonymisiert, d.h. persönliche Daten werden durch einen Code ersetzt) gespeichert und ausgewertet. Die Speicherung wird in Anlehnung an Gesetze für Studien zur Prüfung von Arzneimitteln (§8 ICH-GCP) für 10 Jahre nach Ende der Studie erfolgen. Daten werden NICHT an Dritte weitergegeben.

Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit hoffen wir, Risikofaktoren für ein malignes Melanom besser zu erkennen und die Möglichkeiten der Früherkennung weiter verbessern zu können. Durch eine auf das individuelle Risiko zugeschnittene Früherkennung-Sprechstunde an unserer Klinik können Sie und Ihre Angehörigen dann bald direkt von den Ergebnissen der Studie profitieren.

Wenn Sie zu diesem Vorgehen Fragen haben, wenden Sie sich bitte an die Studienleitung der Universitäts-Hautklinik: Privatdozent Dr. med. Holger Hänßle (Tel: 0551/ 39 6081)

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!!!

Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Stiftung Öffentlichen Rechts Vorstand Prof. Dr. Cornelius Frömmel (Forschung & Lehre, Sprecher des Vorstands)
Dr. Martin Siess (Krankenversorgung) Dr. Sebastian Freytag (Wirtschaftsführung & Administration) Sparkasse Göttingen (260 500 01) Kto: 448

8.8 Veröffentlichte Arbeiten

Haenssle HA, Hoffmann S, Holzkamp R, Samhaber K, Lockmann A, Fliesser M, Emmert S, Schön MP, Rosenberger A, Buhl T (2015): Melanoma thickness: the role of patients' characteristics, risk indicators and patterns of diagnosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 29, 102 – 108

Haenssle HA, Hoffmann S, Buhl T, Emmert S, Schön MP, Bertsch HP, Rosenberger A (2015): Assessment of melanoma histotypes and associated patient related factors: basis for a predictive statistical model. J Dtsch Dermatol Ges 13, 37 – 45

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich unterstützt und diese Arbeit möglich gemacht haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Holger Hänßle für die freundliche Überlassung dieses Themas und die intensive und wertvolle Unterstützung sowie Betreuung dieser Arbeit.

Herzlichen Dank auch an Herrn Rosenberger für die Planung und statistische Auswertung der Daten, Herrn Buhl für die Erstellung der Datenbank und allen beteiligten Ärzten, die beim Erfassen der Daten beteiligt waren.

Außerdem danke ich dem Personal der Poliklinik für die Hilfe bei der Organisation der Patientenrekrutierung.

Lebenslauf

Am 26.04.1987 wurde ich, Saskia Luise Hoffmann, als erste Tochter meiner Eltern Maria Hoffmann (geb. Felthaus) und Michael Hoffmann in Berlin-Neukölln geboren.

Nach regulärer Schulzeit erlangte ich 2006 die allgemeine Hochschulreife am Gymnasium der Liebfrauenschule in Vechta mit der Note 2,0.

Im Oktober 2006 begann ich eine Ausbildung zur Medizinisch-Technischen Laborassistentin an der Medizinischen Hochschule in Hannover.

Im Oktober 2008 erhielt ich die Zulassung zum Studium der Humanmedizin an der Universität Göttingen, wo ich 2010 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ablegte und den klinischen Abschnitt des Medizinstudiums begann. Eine meiner Famulaturen absolvierte ich in Ghana, im Komfo Anokye Teaching Hospital in der Gynäkologie und Geburtshilfe in Kumasi. Während des klinischen Abschnitts war ich nebenbei als Mitglied der Lokalvertretung der Arbeitsgruppe Austausch der Bundesvertretung der Medizinstudierenden in Deutschland e.V. und der Fachschaft Medizin aktiv. Später übernahm ich die Leitung der Lokalvertretung der Arbeitsgruppe Austausch in Göttingen. Außerdem arbeitete ich als studentische Aushilfe im Krankenhaus Neu-Bethlehem im Bereich Pflege auf der Internistischen Station und war als POLEMA-Tutorin (Problem orientiertes Lernen – elektronische Medien assistiert) an der Universitätsmedizin Göttingen im Bereich Lehre tätig. Im Frühjahr 2014 legte ich die schriftliche Prüfung des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung mit der Note 2 ab. Im Rahmen des Praktischen Jahres absolvierte ich das Terial Innere Medizin und das Terial Chirurgie im Klinikum Werra-Meißner, Standort Witzenhausen. Mein Wahlfach Pädiatrie absolvierte ich im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin an der Universitätsmedizin Göttingen.

Mit Bestehen des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung schloss ich im Mai 2015 mein Studium der Humanmedizin mit der Note 3 ab und arbeite seit Juli 2015 als Assistenzärztin in der Inneren Medizin im Klinikum Werra-Meißner, Standort Witzenhausen.

Seit 2012 promoviere ich in der Klinik Dermatologie, Venerologie und Allergologie bei Herrn PD Dr. Hänßle.

16.12.2015