

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen  
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Augustin

## **Versorgung des malignen Melanoms in Deutschland: Analyse histopathologischer Befunde in einer bundesweiten Kohorte**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der  
Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Caroline Hilbring  
aus Hamburg

Hamburg 2018

Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 21.11.2018

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Matthias Augustin

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Arndt Jacobi

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie des malignen Melanoms .....	2
1.2	Sozioökonomischer Status .....	2
1.3	Pathophysiologie und Risikofaktoren .....	4
1.3	Klassifikation.....	5
1.4	Klinische Merkmale .....	6
1.5	Diagnostik, Therapie und Nachsorge .....	8
1.5.1	Diagnostik .....	8
1.5.2	Therapie.....	10
1.5.3	Nachsorge.....	12
1.6	Prognose .....	14
1.7	Prävention.....	15
1.9	Fragestellung .....	16
2	Material und Methoden.....	17
2.1	Studiendesign und Studiendurchführung .....	17
2.2	Patienten .....	18
2.3	Zielparameter.....	18
2.4	Statistische Auswertung .....	19
3	Ergebnisse .....	20
3.1	Deskriptive Beschreibung der Studienpopulation.....	20
3.1.1	Alter.....	20
3.1.2	Krankenkassen.....	21
3.1.3	Wohnort.....	22
3.1.4	Geschlecht .....	22
3.1.5	Klinische Merkmale .....	22
3.2	Versorgungsanalysen.....	23
3.2.1	Eindringtiefe.....	24
3.2.1.1	Alter und Geschlecht .....	24
3.2.1.2	Versicherungsstatus.....	25
3.2.1.3	Wohnort.....	26
3.2.1.4	Lokalisation .....	28
3.2.1.5	Invasivität .....	28
3.2.1.6	Dichotome Analysen .....	30

3.2.2 Lokalisation der malignen Melanome .....	34
3.2.3 5-Jahresverlauf .....	38
3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse nach vorab definierten Fragestellungen .....	40
4 Diskussion .....	44
4.1 Stichprobe/ Methoden .....	45
4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung .....	46
4.3 Verteilung der Eindringtiefe in verschiedenen Kohorten und 5-Jahresverlauf .....	49
4.4 Relative Häufigkeiten in Abhängigkeit von der Lokalisation .....	49
4.5 Regionale Variationen .....	51
4.6 Soziale Faktoren .....	52
5 Schlussfolgerung .....	55
6 Zusammenfassung .....	59
7 Summary .....	60
8 Abkürzungsverzeichnis .....	61
9 Literaturverzeichnis .....	62
10 Abbildungsverzeichnis .....	67
11 Tabellenverzeichnis .....	68
12 Danksagung .....	69
13 Lebenslauf .....	70
14 Eidesstattliche Versicherung .....	72

## 1 Einleitung

Das maligne Melanom ist ein potenziell letaler Tumor des melanozytären Zellsystems, der in den letzten zehn Jahren stetig an Häufigkeit zugenommen hat. Das Melanom ist für ca. 90 % aller Todesfälle an Hautkrebs verantwortlich (Plewig et al. 2012) und ist für Frauen in Deutschland der fünfthäufigste und für Männer der achthäufigste Tumor (Eisemann et al. 2012).

Laut Bilimoria weisen sozioökonomisch benachteiligte Melanompatienten zum Diagnosezeitpunkt vergleichsweise fortgeschrittene Stadien des malignen Melanoms auf (2009). Ungeklärt bleibt bisher, ob und inwieweit sozioökonomische Unterschiede sich auch in der Versorgung der Melanompatienten abbilden (Bilimoria et al. 2009). Bisher sind nur wenige Studien über die Versorgungsmerkmale des Melanoms in Deutschland publiziert worden. Die Daten der Krebsregister sind hierfür unvollständig, die Krankenkassendaten nur unzureichend mit klinischen Angaben hinterlegt.

Ziel dieser Dissertation ist es daher, den Zusammenhang von soziodemografischen Variablen und dem Krankenversicherungsstatus mit klinischen Merkmalen des malignen Melanoms in Deutschland zu analysieren.

Zum besseren Verständnis der Arbeit ist es notwendig, das grundlegende Basiswissen, welches über das maligne Melanom bekannt ist, zusammenzufassen. Hierfür werden im Rahmen der Einleitung die Themenbereiche allgemeine Fakten zum malignen Melanom, der sozioökonomische Status, die Pathophysiologie und mögliche Risikofaktoren beleuchtet. Im Anschluss wird auf die allgemeine Klassifikation, die klinischen Merkmale, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge sowie auf die Prognose und Prävention des malignen Melanoms gemäß der zum Zeitpunkt der Erstellung geltenden Richtlinien eingegangen. Im Hauptteil erfolgt die Beschreibung des Material- und Methodenteils, die Darstellung der Ergebnisse sowie die Diskussion. Abschließend werden auf Grundlage der wesentlichen Ergebnisse dieser versorgungswissenschaftlichen Analyse Schlussfolgerungen formuliert.

## 1.1 Epidemiologie des malignen Melanoms

In der Zeitspanne 1970-2008 stieg die Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland von 3 auf 21 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr an (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Dies entspricht einer Versiebenfachung der neu aufgetretenen Krankheitsfälle innerhalb von vier Dekaden. Der Trend weist keinerlei Stagnation auf, sondern lässt sogar eine Verdopplung der Inzidenz für Frauen in den nächsten 20 und für Männer in den nächsten 30 Jahren erwarten. Die Inzidenz für das maligne Melanom in Deutschland lag für Frauen und Männer im Jahr 2010 bei 9.580 bzw. 9.640 (Robert Koch- Institut 2013).

Die Mortalitätsrate stieg ebenfalls zwischen 1999-2008 an. Bei Männern konnte man einen Anstieg um 31 % (von 2,6 auf 3,4 Fälle/100.000 Einwohner und Jahr) und bei Frauen um rund 17 % (von 2,3 auf 2,7 Fälle/100.000 Einwohner und Jahr) feststellen. Die Mortalität stieg insgesamt von 2.021 Todesfällen im Jahre 1999 auf 2.500 Fälle im Jahr 2008 an (Robert Koch-Institut 2013). Im Jahr 2010 starben in Deutschland rund 1.143 Frauen und 1.568 Männer am malignen Melanom.

Trotz der starken Zunahme an Neuerkrankungen und Sterbefällen im Zeitraum 1999-2008, ist der Anstieg der Inzidenz vielfach höher als für die Mortalität. Begründet wird dies mit der höheren Überlebensrate aufgrund der verbesserten Frühdiagnostik für Melanome in Anfangsstadien (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

## 1.2 Sozioökonomischer Status

Zahlreiche Studien belegen einen Zusammenhang zwischen dem sozioökonomischen Status und der Gesundheit. Die Zuordnung zu sozioökonomischen Gruppen erfolgt dabei in der Regel über den Bildungsgrad, den beruflichen Status und/oder das Einkommen. Je nach Studie variieren die Variablen, die zur Festlegung des sozioökonomischen Status dienen. Über den Zusammenhang sozioökonomischer Faktoren und dem Erkrankungsrisiko des malignen Melanoms ist folgendes aus der Literatur bekannt. Der sozioökonomische Status ist ein relevanter Einflussfaktor für die Inzidenz und das Gesamtüberleben des malignen Melanoms (MacKie und Hole 1996). Ein hoher sozioökonomischer Status wird mit einer erhöhten Inzidenz für ein Melanom verbunden, gleichzeitig aber auch mit signifikant besseren Überlebenschancen im Gegensatz zu Patienten mit niedrigerem sozialen Status.

Die Inzidenz ist bei Patienten höheren Bildungsstandes fast doppelt so hoch wie bei denen aus einer niedrigen Bildungsschicht (Geller et al. 1996). Eine etwas

schwächere aber dennoch gleichermaßen ausgeprägte Verteilung zeigte sich für die Variable Einkommen. Das Verhältnis von Mortalität/Inzidenz ist am höchsten für Menschen mit niedrigem Einkommensstand und Bildungsgrad.

Patienten aus niedriger Bildungsschicht weisen insgesamt ein signifikant geringeres Gesamtüberleben für alle Stadien des malignen Melanoms auf (Eriksson et al. 2013, Geller et al. 1996). Zum Diagnosezeitpunkt waren die Melanompatienten höherer Bildungsstufe im Mittel 16 Jahre jünger als Patienten, die einer niedrigeren Bildungsstufe angehörten (Eriksson et al. 2013). Das Risiko an einem malignen Melanom zu versterben ist für Patienten mit niedrigem sozioökonomischen Status mindestens zweifach erhöht, für Patienten, die alleine lebten, sogar siebenfach (Mandalà et al. 2011). So bestand für Menschen niedriger Bildungsstufe auch ein signifikant höheres Risiko für ein Melanom fortgeschrittenen Stadiums (Eriksson et al. 2013, Quintella Mendes und Koifman 2013). Bei Patienten mit hohem sozioökonomischen Status hingegen beobachtet man zum Diagnosezeitpunkt Melanome in einem prinzipiell eher frühen Stadium (Zell et al. 2008).

Neben dem sozioökonomischen Faktor spielt zusätzlich noch das Geschlecht eine bedeutende Rolle. Männer besitzen unabhängig vom Familienstand ein 50 % höheres Risiko an einem Melanom höheren Stadiums zu erkranken als Frauen (McLaughlin et al. 2011). Auch das spezifische 5-Jahresüberleben ist für Männer in allen Bildungsstufen geringer als für Frauen. Es betrug in der von Eriksson durchgeführten Studie für Frauen 91,5 % und für Männer (85 %) 6,5 % weniger (Eriksson et al. 2013). Laut Gamba haben Männer eine 55 % höhere Wahrscheinlichkeit an ihrem invasiven malignen Melanom zu versterben als Frauen. Dies galt für alle beobachteten Tumordicken und Altersklassen trotz Anpassung von anatomischer Lokalisation, Metastasierungsform, anderer primärer Tumoren, sozioökonomischen Status und Krankenversicherungsstatus (Gamba et al. 2013). Niedriger Bildungsstand, männliches Geschlecht und höheres Alter stellen starke unabhängige Prädiktoren für maligne Melanome höherer Tumordicke (> 2 mm) dar. Ein ebenfalls erhöhtes Risiko für Melanome höherer Eindringtiefe besteht für Menschen, die bereits in Rente oder ledig sind (Van Durme et al. 2000, Youl et al. 2011).

### 1.3 Pathophysiologie und Risikofaktoren

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der vom melanozytären Zellsystem ausgeht und sich vor allem an der Haut ausbildet. Weitere mögliche Manifestationsorte sind das Auge, die Meningen oder die Schleimhäute, allerdings sind diese Lokalisationen sehr selten (Plewig et al. 2012). Der Pathomechanismus über die Entstehung des Melanoms ist noch nicht vollständig geklärt. Aus der Literatur ist bekannt, dass die Transformation von gesunden Melanozyten in maligne Melanomzellen auf eine Vielzahl genetischer und epigenetischer Veränderungen zurückzuführen ist (Plewig et al. 2012). Normalerweise sind die Melanozyten auf die Basalzellschicht der Epidermis begrenzt (Braud et al. 2003). Bei der Entstehung des malignen Melanoms führen die molekularen Veränderungen jedoch zu einer weitreichenden Fehlfunktion der Signaltransduktionskaskade (Plewig et al. 2012). Es kommt zur einer unkontrollierten Zellproliferation, einer Apoptoseresistenz und einer erhöhten Invasivität und Plastizität. Die Transformation und übermäßige Proliferation der Melanozyten verursachen die Entstehung eines malignen Melanoms (Braud et al. 2003).

Das Risiko, an einem malignen Melanom zu erkranken, ist für Menschen mit mehreren Risikofaktoren vielfach erhöht. Das Wissen über die Risikofaktoren ermöglicht die Differenzierung zwischen Patienten mit hohem vs. geringem Risikopotenzial und erlaubt das gezielte Angebot eines frühzeitigen Hautkrebsscreenings für Patienten, die ein erhöhtes Erkrankungsrisiko besitzen. Das frühzeitige Erkennen der Melanome ist der Schlüssel zur Senkung der hohen Morbidität und Mortalität des malignen Melanoms (Sneyd et al. 2014). Zu den Risikofaktoren des malignen Melanoms gehören ein heller Hauttyp (I-II), atypische, große kongenitale (> 10-20 cm) bzw. multiple (> 50) Nävuszellnävi, die intermittierende UV-Exposition und Sonnenbrände in jedem Alter (Leitlinienprogramm Onkologie 2014, Usher-Smith et al. 2014). Maligne Melanome entwickeln sich jedoch überwiegend de novo auf gesunder Haut und nur ca. 30-40 % entwickeln sich aus einem melanozytären Nävus (Plewig et al. 2012). Weiterhin besteht für Patienten mit positiver Familienanamnese bzw. einem Primärmelanom in der Vorgeschichte eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung eines malignen Melanoms (Braud et al. 2003, Elias et al. 2010). Familiär bedingte Melanome machen ca. 5-10 % der Fälle aus (Braud et al. 2003).

Auch die Nutzung des Solariums mindestens einmal pro Monat vor Erreichen des 35. Lebensjahres steigert das relative Lebenszeitrisko an einem malignen Melanom zu erkranken um 75 % (Leitlinienprogramm Onkologie 2014).

### 1.3 Klassifikation

Die Klassifikation eines jeden Tumors ist für die Abschätzung des Schweregrades und Auswahl der richtigen Therapie essenziell. Es gilt die TNM-Klassifikation nach AJCC (American Joint Committee on Cancer), welche in den Tabellen 1-3 speziell für das maligne Melanom erläutert wird. Mit Hilfe dieser Klassifikation lässt sich das maligne Melanom in verschiedene Stadien einordnen (siehe Tabelle 4) und somit das Ausmaß der anatomischen Ausbreitung präzise bestimmen (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). In die aktuellste Klassifikation von 2009 wird neben der Tumordicke und Ulzeration auch die Mitoserate (bei Primärmelanomen von einer Tumordicke  $\leq 1$  mm) miteingeschlossen, da sie ein starker prognostischer Marker für das 10-Jahres-Überleben ist (Azzola et al. 2003).

Tabelle 1: T-Klassifikation für das maligne Melanom

T=Tumorausdehnung	
Tis	Melanoma in situ
T1	$\leq 1,0$ mm                      a/b
T2	1,01-2,0 mm                      a/b
T3	2,01-4,0 mm                      a/b
T4	$>4,0$ mm                      a/b
Tx	Keine Angabe; nicht bestimmbares Stadium

Weitere prognostische Parameter: a= ohne Ulzeration; b= mit Ulzeration (oder Mitoserate/mm<sup>2</sup>  $\geq 1$ )

Tabelle 2: N-Klassifikation für das maligne Melanom

N=Lymphknoten	
N0	Kein Lymphknotenbefall
N1	1 LK befallen                      a/b
N2	2-3 LK befallen                      a/b/c
N3	$\geq 4$ LK befallen

Ausmaß der LK-metastasierung: a= Mikrometastasen; b= Makrometastasen; c=Satelliten/In-transit-Metastasen ohne regionale Lymphknotenmetastasen

Tabelle 3: M-Klassifikation für das maligne Melanom

M= Metastasen	
M0	Keine Metastasen
M1	Metastasen
M1a	Metastasen in Haut Subkutis oder LK jenseits der regionären LK
M1b	Lungenmetastasen
M1c	Fernmetastasen anderer Lokalisation oder Fernmetastasen jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten für LDH

Tabelle 4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms

Stadium	TNM-Klassifikation
0	Tis N0 M0
IA	T1a N0 M0
IB	T1b N0 M0 T2a N0 M0
IIA	T2b N0 M0 T3a N0 M0
IIB	T3b N0 M0 T4a N0 M0
IIC	T4b N0 M0
IIIA	T1-4a N1-2a M0
IIIB	T1-4b N1-2a M0 T1-4a N1-2 b M0 T1-4a/b N2c M0
IIIC	T1-4b N1-2b M0 T1-4b N2b M0 Jedes T N3 M0
IV	Jedes T, jedes N M1

#### 1.4 Klinische Merkmale

Es lassen sich vier histologische Subtypen unterscheiden: das superfiziell spreitende Melanom, das noduläre Melanom, das Lentigo maligna Melanom und das akrolentiginöse Melanom (Plewig et al. 2012).

Das superfiziell spreitende Melanom (SSM) ist der am häufigsten vorkommende Melanomtyp (60-70 %). Es handelt sich hierbei um eine horizontal wachsende Makulaläsion, welche eine asymmetrische Form mit meist scharfer, aber unregelmäßiger Begrenzung aufweist. Das Farbkolorit beinhaltet meist mehrere Nuancen von schwarz, braun, rot über graublau bis weiß (Regressionszone). Aus histopathologischer Sicht sind große, rundliche, atypische Melanozyten mit viel Zytoplasma innerhalb der verbreiterten Epidermis zu sehen.

Das noduläre Melanom (NMM) imponiert als relativ homogenes schwarzbraunes oder blauschwarzes Knötchen (oder Knoten), das ein exophytisches und vertikales Wachstumsverhalten zeigt. Rund 15-30 % entfallen auf diesen histologischen Subtyp. Histopathologisch handelt es sich hierbei um spindelzellige, epithelartige oder pleomorphe Melanozyten, welche die Epidermis und Dermis und zum Teil auch die Subkutis durchdringen.

Der dritte histologische Subtyp, das Lentigo maligna Melanom (LMM) macht ca. 5-15 % aller Melanome aus und geht meist aus einer vorbestehenden Lentigo maligna hervor. Eine Lentigo maligna entspricht einem Melanoma in situ, d.h. die Tumorzellen haben die Basalmembran im Gegensatz zum Lentigo maligna Melanom noch nicht überschritten. Charakteristisch für das Lentigo maligna Melanom ist eine unregelmäßig begrenzte Makulaläsion, die unterschiedliche Brauntöne mit zum Teil schwarzen Anteilen beinhaltet. Es befindet sich häufig im Gesicht älterer Menschen (v.a. Frauen), aber kann ebenso an anderen Lokalisationen jüngerer Patienten auftreten. Histopathologisch lassen sich bei dieser Melanomform nestförmige Aggregate atypischer und stark pigmentierte Melanozyten erkennen, welche die Epidermis und Dermis infiltrieren.

Das akrolentiginöse Melanom (ALM) ist mit 5-10 % zwar die seltenste Form des malignen Melanoms, aber auch die mit der schlechtesten Prognose (Quintella et al. 2013). Es findet sich entweder an der Handinnenfläche, Fußsohle oder subungual d.h. unterhalb des Nagels (Plewig et al. 2012). Es ist unscharf begrenzt und verschiedenartig pigmentiert von braun bis schwarz. Nach einiger Zeit kommt es durch invasives vertikales Wachstum zur Infiltration und Tumorbildung. Die subunguale Form zeigt anfangs eine longitudinale Nagelpigmentierung mit periungualer bräunlich-schwärzlicher Hyperpigmentierung, die durch zunehmend entzündlich veränderte Knotenbildung oft zur Zerstörung der Nagelplatte, Ulzeration und Blutung führt. Wie beim Lentigo maligna Melanom finden sich hier histopathologisch gesehen eine Vielzahl an dendritischen oder spindelförmigen atypischen Melanozyten, die angefangen an der Basalzellschicht die Epidermis und Dermis infiltrieren.

Darüber hinaus gibt es neben den vier Subtypen noch weitere Melanomvarianten, die einen fünfprozentigen Anteil an allen Melanomen haben. Hierzu gehören u.a. das Schleimhautmelanom, das amelanotisch maligne Melanom (AMM), das

Aderhautmelanom, das desmoplastische, das spitzoide oder nävoide Melanom und das okuläre Melanom.

Klinisch zeichnet sich das maligne Melanom durch eine frühzeitige lymphogene als auch hämatogene Metastasierung aus. Anfangs erfolgt die Metastasierung in der Regel in das unmittelbar zuständige Lymphabflussgebiet durch Bildung von Satelliten-, In-transit- und Lymphknotenmetastasen. Im fortgeschrittenen Stadium ist eine Metastasierung in weitestgehend jede Körperregion möglich (Plewig et al. 2012).

## 1.5 Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Die nachfolgenden Inhalte beziehen sich, wenn nicht anders gekennzeichnet, auf die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“, welche durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) im Jahre 2013 veröffentlicht wurde (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

### 1.5.1 Diagnostik

Die Diagnose eines malignen Melanoms im Anfangsstadium ist mit einer guten Überlebensprognose verbunden, wohingegen ein Melanom fortgeschrittenen Stadiums (IV) eine palliative Situation darstellt. Dies verdeutlicht, wie wichtig die Diagnostik zur Früherkennung eines malignen Melanoms ist, um eine Chance auf Heilung zu haben und um so für jeden einzelnen eine bestmögliche Prognose und insgesamt eine Senkung der Mortalitätsrate zu erzielen.

Zur klinischen Diagnostik gehört an erster Stelle die sorgfältige klinische Ganzkörperuntersuchung inklusive der Schleimhäute und Lymphknotenstationen. Zur Betrachtung von Hautläsionen in starker Vergrößerung und ihrer präzisen Beurteilung dient die Dermatoskopie (Epilumineszenzmikroskopie) mittels Lupe und Auflicht. Für die Beurteilung der Hautläsionen bedient man sich der ABCD-Regel, die für folgende Parameter steht:

- A-Asymmetrie
- B-Begrenzung
- C-Colorit
- D-Durchmesser.

Eine Läsion ist als verdächtig zu bewerten, wenn sie eine asymmetrische Form, eine unscharfe Begrenzung, ein inhomogenes Colorit und einen Durchmesser > 5 mm aufweist.

Die sequenzielle digitale Dermatoskopie (SDD) ist ein Verfahren, welches auf der Dermatoskopie beruht, aber darüber hinaus noch die Speicherung und digitale Analyse des Bildmaterials erlaubt. Mithilfe dieses Verfahrens sind Läsionen im Verlauf besser zu beurteilen und kurzfristige Veränderungen frühzeitig erkennbar. Außerdem lassen sich neu aufgetretene verdächtige Läsionen, die aber nicht die typischen dermatoskopischen Malignitätskriterien erfüllen, leichter im Hinblick auf Benignität bzw. Malignität beurteilen, wenn Vorbefunde zum Vergleich betrachtet werden können.

Bei bestehendem Verdacht auf ein malignes Melanom ist eine Probeexzision mit einem Abstand von 2 mm nach lateral und nach vertikal bis zum Fettgewebe bzw. der Faszie durchzuführen, um histologisch ganzheitlich alle Schnittländer und die Tumorbasis untersuchen zu können. Befindet sich die Verdachtsläsion an schwierigen Stellen für eine Primärexzision z.B. im Gesicht oder an den Akren so ist eine Teilexzision bzw. Probiopsie zu empfehlen.

Gilt die klinische Diagnose für ein malignes Melanom bereits weitestgehend gesichert, so kann auch bei der Probeexzision direkt der definitive Sicherheitsabstand (siehe weiter unten) eingehalten werden, um dem Patienten eine wahrscheinlich erforderliche Nachexzision zu ersparen.

Der dermatohistopathologische Befund beinhaltet die Tumordicke nach Breslow, das Invasionslevel nach Clark, Ulzeration (ja/nein) und die Mitoserate bei einer Tumorausdehnung  $\leq 1$  mm. Bestehen histopathologische Besonderheiten wie z.B. die Assoziation zu einem Nävus, Regressionszonen oder Gefäßeinbrüche werden diese mitaufgeführt. Die Tumordicke nach Breslow beschreibt die absolute vertikale Tumorausdehnung bis zu den am tiefsten liegenden Tumorzellen in Millimeter. Das Invasionslevel nach Clark beschreibt in welche Hautschichten der Tumor vorgedrungen ist und wird dementsprechend in folgende fünf Stadien unterteilt:

- I= intraepidermal
- II= bis ins Stratum papillare
- III= gesamtes Stratum papillare
- IV= bis ins Stratum reticulare
- V= bis ins subkutane Fettgewebe.

Für ein vollständiges Staging und eine möglichst effektive Therapie ist die Ausbreitungsdiagnostik essenziell. Zu den Untersuchungsmethoden zählen die Lymphknoten- und Abdomensonografie, die Röntgen-Thoraxaufnahme, die

Skelettszintigrafie, die Bestimmung der Tumormarker S100B und LDH sowie die MRT des Kopfes und die Ganzkörperschnittbildgebung (CT, MRT und PET/CT). Welche der Untersuchungen im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik zum Einsatz kommen, richtet sich nach dem Stadium des malignen Melanoms. Für Melanompatienten ab Stadium IB wird eine Lymphknotenultraschalluntersuchung und die Bestimmung des Tumormarkers S100B empfohlen. Ab einer Tumordicke von 1,0 mm, ohne einen Hinweis auf lokoregionale oder Fernmetastasierung, ist eine Wächterlymphknoten-Biopsie durchzuführen. Ab Stadium IIC und III gehört zur allgemein empfohlenen Ausbreitungsdiagnostik darüber hinaus die MRT des Kopfes und eine Ganzkörperschnittbildgebung wie z.B. das PET/CT.

Bei lokoregionaler Metastasierung ist in jedem Fall eine Lymphknotenultraschalluntersuchung durchzuführen. Retroperitoneal oder intrathorakal gelegene Lymphknotenmetastasen können jedoch nicht mittels Ultraschall detektiert werden und erfordern eine CT, MRT oder PET/CT-Untersuchung.

Zur Ausbreitungsdiagnostik des IV. Stadiums wird neben der Ganzkörperuntersuchung (einschließlich Schleimhäute, Lymphknoten) das volle Spektrum der möglichen Untersuchungsmethoden empfohlen. Dieses beinhaltet die Kopf-MRT, Ganzkörper-CT, Abdomensonografie, Lymphknotenultraschalluntersuchung, Skelettszintigrafie und die Bestimmung der Tumormarker S100B und LDH im Verlauf.

### 1.5.2 Therapie

Die einzig kurative Therapie des malignen Melanoms ist die chirurgische Entfernung des Primärtumors, sofern dieser noch keine Metastasen gestreut hat. Die leitlinienorientierte Therapie richtet sich nach der TNM-Klassifikation.

Bei Bestätigung des Malignomverdachts ist eine Nacherziehung innerhalb von vier Wochen mit dem erforderlichen Sicherheitsabstand durchzuführen. Der Sicherheitsabstand hängt von der Tumordicke ab und beträgt für Melanome in situ 0,5 cm, für Melanome < 2 mm 1,0 cm und für solche  $\geq 2$  mm rund 2,0 cm. Das Einhalten der Sicherheitsabstände dient dazu, den Tumor im Ganzen zu entfernen und das Rezidivrisiko zu minimieren. Wenn der Sicherheitsabstand aufgrund der Lokalisation (Gesicht, Akren) nicht eingehalten werden kann, erfolgt eine Schnitttrandkontrolle zur Überprüfung der in-toto-Entfernung. Verbleibt ein mikroskopisch bzw.

makroskopisch nachgewiesener Residualtumor (R1- bzw. R2-Situation), muss nachexzidiert werden.

Bei Nachweis einer lymphogenen Metastasierung ohne Fernmetastasen, d.h. ab Stadium IIIB und IIIC, ist eine regionäre Lymphknotendissektion als potenziell kurative Therapie vorzunehmen.

Nach einer Lymphknotendissektion im Rahmen eines malignen Melanoms gilt generell die Empfehlung für eine anschließende adjuvante Radiotherapie, wenn mindestens drei Lymphknoten befallen sind, ein Kapseldurchbruch besteht und/oder die Lymphknotenmetastase größer als 3 cm ist.

Einig sind sich die Experten darüber, dass Patienten mit einem Tumorstadium IIc aufgrund ihres hohen Rezidivrisikos wie Patienten des Stadiums III zu therapieren sind.

Bei inoperablen R1- oder R2- resezierten Primärtumoren oder vorliegenden Fernmetastasen stehen ebenso verschiedene Therapiemöglichkeiten wie OP, Chemo- oder Strahlentherapie zur Auswahl um beispielsweise die Überlebenszeit bzw. Lebensqualität zu verbessern. Sie dienen in erster Linie zur Tumorkontrolle mit palliativen Ansatz. Bei Patienten mit einem metastasierten malignen Melanom ist die Entscheidung für oder gegen eine OP im interdisziplinären Rahmen zu treffen. Die Empfehlung für eine Operation besteht, wenn hierdurch eine vollständige Entfernung der Melanommetastasen erreicht werden kann.

Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit einem Melanom im Stadium IV beträgt 8 Monate (+/- 2 Monate), wobei diese sehr stark je nach Person variiert (Balch et al. 2009).

Für die medikamentöse Therapie im Stadium IV stehen Signaltransduktionsinhibitoren wie der BRAF- bzw. c-KIT- Inhibitor, eine Immuntherapie mit Ipilimumab, eine Monochemotherapie z.B. mit Dacarbazin und/oder eine Polychemotherapie zur Auswahl. Die Entscheidung, welche medikamentöse Therapie die richtige ist, hängt von der Art bzw. den Merkmalen des malignen Melanoms ab und davon, welche Therapieform für den Patienten mit der höchsten Lebensqualität verbunden ist. Ist bei einem Melanompatienten beispielsweise eine BRAF-Mutation nachweisbar, welche mit 90-prozentiger Wahrscheinlichkeit zu einem Aminosäureaustausch von Valin durch Glutamat führt, ist mit einem BRAF-Inhibitor zu therapieren, sofern die Mutation sensitiv gegenüber

dem BRAF-Inhibitor ist. Eine Polychemotherapie kommt eher bei bereits erfolgter systemischer Vortherapie oder schneller Tumorfortschreitung zum Einsatz.

Die Radiotherapie von Fernmetastasen erwies sich zur lokalen Tumorkontrolle und Verbesserung der Lebensqualität als nützlich vor allem bei Haut-, Lymphknoten-, Weichteil- und Knochenmetastasen und kann in einem Patientengespräch als Therapieoption angeboten werden.

Patienten mit Knochenmetastasen sollten bei klinischer Beschwerdesymptomatik oder bestehender Frakturgefahr eine Therapie mit Bisphosphonaten und eine Radiotherapie erhalten.

Hirnmetastasen als häufigste Todesursache des metastasierten Melanoms können durch alleinige Ganzhirnbestrahlung oder Lokalthherapie mit/oder ohne Ganzhirnbestrahlung therapiert werden. Eine Lokalthherapie beinhaltet eine Operation und/oder eine stereotaktische Einzelzeitbestrahlung. Leidet der Patient aufgrund von Hirnmetastasen unter Symptomen wie erhöhtem Hirndruck, so sollte schnell Entlastung durch einen operativen Eingriff geschaffen werden. Außerdem ist bei vorhandenen Hirnmetastasen eine medikamentöse Therapie mit Zytostatika wie z.B. Thalidomid, Fotemustin und Ipilimumab möglich.

### 1.5.3 Nachsorge

Eine risikoadaptierte Nachsorge ist für das Überleben der Patienten ebenso wichtig wie die initiale Therapie, da sie ein frühzeitiges Erkennen von Rezidiven ermöglicht. Das Nachsorgeschema hängt vom Tumorstadium ab (siehe Tabelle 5). Allgemein wird eine zehnjährige Nachsorge mit regelmäßigen Untersuchungsterminen empfohlen, da sich lediglich noch 5 % der Rezidive nach den ersten zehn Jahren entwickeln. Innerhalb der ersten drei Jahre ist die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv mit 80 % am höchsten und nimmt anschließend stetig ab. Dementsprechend finden die Kontrolltermine in den ersten fünf Jahren im Abstand von 3-6 Monaten und im 6.-10. Jahr alle 6-12 Monate statt.

Tabelle 5: Risikoadaptiertes Nachsorgeschema nach Tumorstadium

	Jahr 1-3	Jahr 4-5	Jahr 6-10
IA	Alle 6 Monate	1 mal im Jahr	1 mal im Jahr
IB-IIB	Alle 3 Monate	Alle 6 Monate	Alle 6-12 Monate
IIC-IV*	Alle 3 Monate	Alle 3 Monate	Alle 6 Monate

\*für R0-resezierte Stadien

Die Nachsorge besteht aus einer vollständigen körperlichen Untersuchung inklusive komplettem Pigment- und Lymphknotenstatus, ggf. Bildgebung und/oder Bestimmung von Tumormarkern. Ab Stadium IB ist eine Sonografie der lokoregionalen Lymphknoten sowie die Bestimmung des Tumormarkers S100B vorzunehmen. Liegt ein erhöhter Wert für den Tumormarker im Verlauf vor, so kann dies ein Hinweis für eine Progression der Erkrankung sein, da die Höhe des Wertes mit der Tumormasse korreliert. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass äußere Einflüsse wie z.B. eine falsche Lagerung den Wert massiv beeinflussen können und der Test deshalb vor Einleitung weiterer diagnostischer Maßnahmen wiederholt werden sollte. Ab Stadium IIC sollte die Schnittbildgebung ein fester Bestandteil der routinemäßigen Nachsorgeuntersuchung von Melanompatienten sein. Hierfür steht je nach Fragestellung die CT, MRT, PET/CT und FDG-PET zur Verfügung. Nachfolgend ist das Nachsorgeschema abhängig vom Stadium des malignen Melanoms zusammengefasst.

Tabelle 6: Schema der Nachsorge nach Stadium des malignen Melanoms

	IA	IB-IIB	IIC-IV
Körperliche Untersuchung	Ja	Ja	Ja
Lymphknotenultraschall	Nein	Ja	Ja
Labor S100B	Nein	Ja	Ja
Bildgebende Untersuchung	Nein	Nein	Ja

Über die Nachsorgedauer hinaus sollte dem Risiko für Zweitmelanome, vor allem bei Vorhandensein zusätzlicher Risikofaktoren, mit regelmäßigen dermatologischen Untersuchungen (einmal pro Jahr) sowie intensiver Selbstuntersuchung durch den Patienten begegnet werden. Zu den Risikofaktoren gehören unter anderem eine positive Familienanamnese und ein dysplastisches Nävusyndrom. Die Selbstuntersuchung des Patienten setzt eine vorausgehende intensive Anweisung durch den behandelnden Arzt voraus. Bestandteil der Selbstuntersuchung sind die Inspektion des gesamten Körpers und die Palpation der Primärnarbe sowie der zugehörigen Lymphknotenabflussstation.

Für Melanompatienten, die ein malignes Melanom im Stadium IV aufweisen, ist für eine spezialisierte palliativmedizinische Betreuung entweder ambulant oder stationär zu sorgen.

## 1.6 Prognose

Für die Prognose spielen eine Vielzahl an Faktoren wie zum Beispiel das Alter zum Diagnosezeitpunkt, das Geschlecht, die anatomische Lokalisation, der histologische Subtyp, die lymphogene oder Fernmetastasierung eine Rolle (Eisemann et al. 2012). Der wichtigste prognostische Faktor ist die Tumordicke nach Breslow, da sie unmittelbar mit dem Überleben korreliert (Baumert et al. 2009, Braud et al. 2003, MacKie 2000). Ein hoher Breslow- Index geht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine lokoregionale Metastasierung des Melanoms einher, was wiederum eine erhebliche Verschlechterung der Prognose bedeutet (Kretschmer et al. 2002). Das Invasionslevel nach Clark und das Vorhandensein einer Ulzeration sind neben der Tumordicke ebenfalls wichtige Prognosefaktoren (Braud et al. 2003, Lyth et al. 2013).

Insgesamt beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate (JÜR) für das maligne Melanom 75-80 %. Bei Melanomen kleiner 1 mm beläuft sich die 10-JÜR auf 85-95 % und sinkt bei über 4 mm großen Melanomen auf 30-50 % (Braud et al. 2003) ab.

Auch das Geschlecht wirkt sich erheblich auf die Überlebensprognose aus. Für Frauen ist das relative 5-Jahresüberleben mit 91,7 % bedeutend höher als für Männer mit 83,1 % (Leitlinienprogramm Onkologie 2014). Das weibliche Geschlecht weist in jedem Stadium einen Überlebensvorteil gegenüber Männern auf. Frauen besitzen im Stadium pT1 eine 5-Jahresüberlebensrate von 100 % und Männer von 99,7 %. Im Stadium pT2 beträgt die Überlebensdifferenz zwischen Männern und Frauen bereits 14 % (Männer 83,7 %; Frauen 97,7 %) und nimmt bis Stadium pT4 kontinuierlich zu.

Tabelle 7: Das relative 5-Jahresüberleben in Abhängigkeit von Stadium und Geschlecht

Relatives 5-Jahresüberleben	Männer	Frauen
pT1	99,7 %	100 %
pT2	83,7 %	97,7 %
pT3	67,8 %	86,1 %
pT4	47,8 %	67,7 %
Gesamt	83,1 %	91,7 %

Für Patienten, bei denen das Melanom lokoregional Metastasen gesetzt hat, liegt die 5-Jahresüberlebensrate zwischen 23 % und 87 % (Balch et al. 2010). Laut Herman sind Patienten, die initial das Stadium III aufweisen, im Vorteil gegenüber solchen, bei denen es erst im Verlauf der Erkrankung zu einer lokoregionalen Metastasierung kam (Herman et al. 2009).

Besitzt ein Patient ein Melanom mit bereits bestehender Fernmetastasierung zum Diagnosezeitpunkt (Stadium IV), so beträgt die mittlere Überlebenszeit ohne Behandlung 6-9 Monate und die Überlebensprognose für die nächsten 5 Jahre weniger als 5 % (Erdei und Torres 2010).

## 1.7 Prävention

Für die Prävention eines malignen Melanoms gibt es eine Reihe von Verhaltensmaßnahmen, welche das Risiko für die Entstehung eines Melanoms minimieren können. Diese setzen an den Risikofaktoren an und wirken diesen entgegen. Man unterscheidet zwischen primärer und sekundärer Prävention (Hurrelmann et al. 2010).

Ziel der primären Prävention ist es, das Risiko für die Entstehung von Hautkrebs zu reduzieren. Da eine intensive Sonnenexposition als Hauptrisikofaktor gilt, stellt die Reduktion bzw. die Vermeidung starker UV-Exposition die wichtigste Präventionsmaßnahme dar. Dieses ist im Wesentlichen durch Tragen schützender Kleidung, einer Sonnenbrille sowie durch Auftragen von Lichtschutzfaktor zu erreichen. Insbesondere für Immunsupprimierte ist es aufgrund ihres stark erhöhten Hautkrebsrisikos unabdingbar, für einen konsequenten und umfassenden UV-Schutz zu sorgen. Die Nutzung von Sonnenstudios ist untersagt.

Unter Sekundärprävention versteht man die Unterbindung der Krankheitsprogression und die Senkung der Mortalitätsrate mittels Früherkennung. Nach wie vor ist eine geringe Tumordicke der wichtigste Faktor für eine gute Überlebensprognose. Ein Screening-Test auf Hautkrebs im Sinne einer Ganzkörperuntersuchung ermöglicht die

Detektion des malignen Melanoms in einem frühen Stadium. Individuelle Maßnahmen wie die regelmäßige Selbstuntersuchung der Haut sind ebenso von großer Relevanz und Teil der Sekundärprävention. Seit Juli 2008 ist das bundesdeutsche Hautkrebsscreening alle 2 Jahre eine Regelleistung der Krankenkassen für gesetzlich Versicherte ab dem 35. Lebensjahr. Bei Menschen mit Risikomerkmale sollte die Untersuchung jedoch häufiger durchgeführt werden.

### 1.9 Fragestellung

Vor diesem Hintergrund wird für die vorliegende Dissertation folgende Fragestellung formuliert. Auf der Basis einer dermatohistopathologischen Datenbank soll die Hypothese, dass die Versorgung des malignen Melanoms, insbesondere die Verteilung der Risikofaktoren für Progression und Mortalität, Variationen hinsichtlich geografischer und sozialer Merkmale aufweist, überprüft werden. Diese Überprüfung erfolgt durch Beantworten folgender Fragestellungen:

- I. Welche klinischen Merkmale weisen maligne Melanome in der ambulanten Routineversorgung deutschlandweit auf?
  - a) Lokalisation
  - b) MM-Typ
  - c) Eindringtiefe
  - d) Alter
  - e) Geschlecht
- II. Finden sich in Deutschland regionale und soziale Unterschiede in den Risikomerkmale des Melanoms?
  - a) Regionale Unterschiede von klinischen und Risikomerkmale
  - b) Sozioökonomische Unterschiede von klinischen und Risikomerkmale nach Alter, Geschlecht und Krankenkassen
  - c) Breslow-Index
- III. Lassen sich Unterschiede im 5-Jahresverlauf erkennen?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Studiendurchführung

Es handelt sich um eine retrospektive Querschnittsstudie, in der erstmalig eine versorgungswissenschaftliche Analyse von Melanomdaten in Deutschland mit Hilfe einer großen dermatohistopathologischen Datenbank vorgenommen wurde. Die Analyse der Daten dient als wichtiger Baustein zur Evaluation der Hautkrebsversorgung in Deutschland.

Die gesicherten dermatohistopathologischen Befunde stammen aus dem bundesweit aufgestellten Einsendelabor von Dr. Mielke und Reusch, welches ca. 1.200 Melanombefunde pro Jahr vorzuweisen hat. Die Melanomdaten entstammen insgesamt 156 Einsendepraxen aus Deutschland, wovon die Mehrheit dermatologische Praxen sind.

Die Methodik entspricht dem Vorgehen einer vorausgegangenen Studie über die „Versorgungsmerkmale des Basalzellkarzinoms in Deutschland“ (Schaefer et al. 2014). Aus den bereits digital aufbereiteten Datenbanken wurden die relevanten Daten über die Jahre 2009-2013 wie folgt extrahiert. Es erfolgte eine Volltextrecherche im laboreigenen System (dc-pathos) mit Ausgabe der relevanten Befunde im Zeitraum 2009-2013. Diese Befunde wurden für die Eingabe vorbereitet, indem sie nach Einsendenummer sortiert wurden. Danach wurde jedem Befund eine Laufnummer zugewiesen, um eine eindeutige Zuordnung sicherzustellen. Diese Befunde wurden im Anschluss an Labormitarbeiterinnen übergeben. Diese riefen mit Hilfe des Geburtsdatums die Befundbögen der einzelnen Patienten im dcPathos auf. Die Befundbögen enthalten zum einen Stammdaten des Patienten und zum anderen Informationen zur Lokalisation und Histologie des malignen Melanoms. Zusätzlich wurde die Krankenversicherung, die Landkreisnummer und Postleitzahl der einzelnen Patienten mitaufgenommen. Diese Befundbögen wurden in einer Excel-Tabelle digital erfasst und zusätzlich durchgeführte Nachexzisionen nachgetragen.

## 2.2 Patienten

In die Auswertung wurden alle Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose eines malignen Melanoms im Zeitraum 2009-2013 eingeschlossen. Es wurden keine Befunde aufgrund bestimmter Kriterien wie z.B. Stadium oder histologischer Subtyp des Melanoms ausgeschlossen.

## 2.3 Zielparameter

In die versorgungswissenschaftliche Analyse des malignen Melanoms fanden folgende Variablen ihren Eingang:

- Patientenstammdaten (Alter, Geschlecht, Wohnort, Krankenversicherung)
- Lokalisation des malignen Melanoms
- Histologische Daten (Eindringtiefe, Clark-Level, Ulzeration)
- Maximale Tumorzahl.

Die Variablen „Lokalisation der malignen Melanome“, „Wohnort“ und „Krankenversicherung“ wurden jeweils auf verschiedenen hierarchischen Ebenen kategorisiert (Schaefer et al. 2014).

Die Klassifikation der Wohnorte in Stadt und Land basiert auf den Siedlungsstrukturtypen des Bundesinstituts für Bau-, Stadt- und Raumforschung. Mithilfe der PLZ der Patienten und der PLZ der Behandlungspraxis wurden Gemeindekennziffern festgelegt und in ein System unterschiedlicher Wohnortebenen transferiert. Die Gemeindekennziffern wurden auch für die Zuordnung der Praxis-PLZ zu KV-Bezirken verwendet (Schaefer et al. 2014).

Die Eindringtiefe als Variable ist der wichtigste Prognoseparameter für den Krankheitsverlauf des malignen Melanoms (Baumert et al. 2009, Braud et al. 2003, Lyth et al. 2013). Da eine geringe Eindringtiefe auf eine frühzeitige Diagnostik und Versorgung schließen lässt, wurde die vertikale Eindringtiefe des Tumors in mm als Indikator für die Versorgungsqualität verwendet.

Die Invasivität der malignen Melanome wurde als weitere notwendige Angabe des histologischen Berichts im Sinne der Beschlussfassung des Bundesausschuss der gesetzlichen Früherkennung von Hautkrebs miteingeschlossen.

## 2.4 Statistische Auswertung

Zu Beginn wurde eine rein deskriptive Auswertung der Daten mit statistischen Standardmaßen (absolute und prozentuale Häufigkeiten bei kategorialen Daten, Mittelwert, Standardabweichung bei kontinuierlichen Daten) vollzogen (Schaefer et al. 2014). Die Umsetzung weiterer Analysen geschah nach vorab definierten Auswertungskriterien. Unterschiede in der mittleren Eindringtiefe der malignen Melanome wurden über die einzelnen Ausprägungen der unabhängigen soziodemografischen Variablen mit Hilfe des T-Tests und dem Chi-Quadrat-Vierfeldertest untersucht. Die Tests auf statistische Signifikanz wurden zweiseitig auf dem Niveau  $\alpha = 0,05$  ausgeführt. Datengrundlage der Auswertungen war die Grundgesamtheit der malignen Melanome, d.h. die Analysen erfolgten auf Tumorebene.

Darüber hinaus wurden multivariate Analysen mit Kontrolle der Risikofaktoren Alter und Geschlecht durch entsprechende Gewichtungungsverfahren vorgenommen, um ein potenzielles Confounding des Zusammenhangs von Eindringtiefe und Krankenversicherungsstatus bzw. regionalen Merkmalen sicher ausschließen zu können. Die Berechnung der Konfidenzintervalle geschah mittels Normalverteilung. Das Auftreten von Mehrfachtumoren und damit potentiell abhängiger Ereignisse wurde bei der Auswertung auf Tumorebene durch die Anwendung gemischter linearer Modelle mit Messwiederholung berücksichtigt. Die Korrektur multipler Tests erfolgte gemäß Bonferroni. Mit der Software SPSS Version 20, unter Windows 7 wurden alle statistischen Auswertungen vorgenommen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Beschreibung der Studienpopulation

Insgesamt standen für die Auswertung Datensätze von 4.583 Patienten mit insgesamt 4.840 Tumoren zur Verfügung. Damit traten bei 5,1 % (n= 234) der Patienten multiple Neoplasien auf, während die restlichen 94,9 % (n= 4349) ein singuläres malignes Melanom aufwiesen.

Von 4.583 Patienten waren 51,5 % (n= 2.360) Männer und 48,5 % Frauen (n= 2.223). Das mittlere Patientenalter zum Zeitpunkt der Einsendung betrug  $14,76 \pm 63$  Lebensjahre, wobei die Gruppenstatistik nach Geschlecht zeigte, dass bei den 2.360 männlichen Patienten der Mittelwert mit  $13,53 \pm 65$  Jahren im Vergleich zu den weiblichen Patienten (n= 2.223) mit einem Mittelwert von  $15,77 \pm 61$  Jahren signifikant höher war (p= 0,000).

##### 3.1.1 Alter

Die Analyse der Altersgruppen ergab, dass 92,7 % der Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose 40 Jahre und älter waren (Abbildung 1). Die Mehrzahl der Patienten (52,1 %; n= 2.387) gehörte der Altersgruppe der 60-79-Jährigen an.

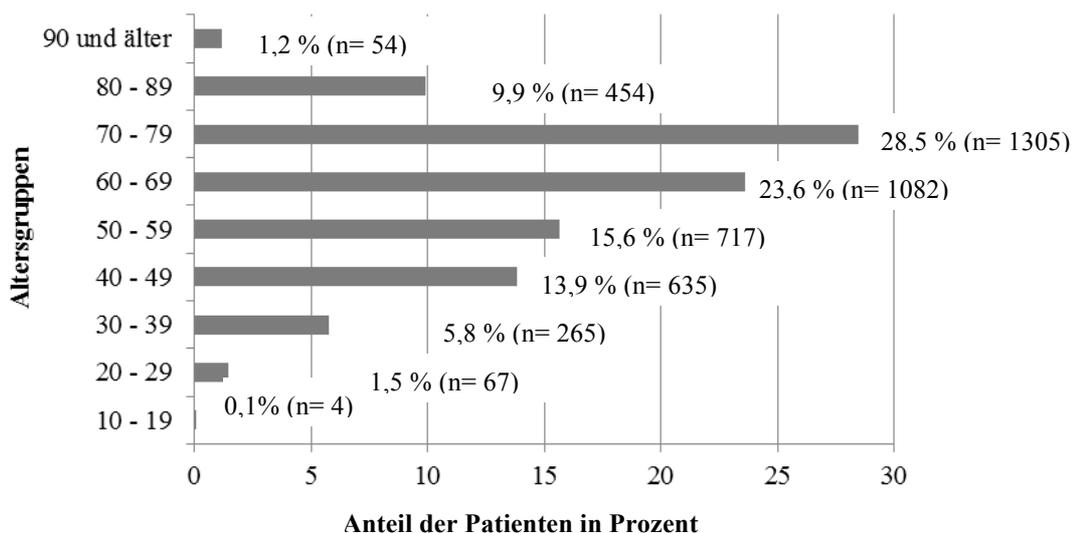


Abbildung 1: Verteilung der Patienten nach Altersgruppen  
(n= 4.583)

### 3.1.2 Krankenkassen

Das Patientenkollektiv bestand aus 82 % (n= 3.758) gesetzlich Versicherten, 16 % (n= 733) privat Versicherten und aus 2 % (n= 92) Patienten mit Beamtenversorgung (Abbildung 2).

Innerhalb der gesetzlichen Krankenkassengruppen war eine unterschiedliche Häufigkeitsverteilung der Patienten zu beobachten. Die bei der AOK Versicherten waren mit 21,1 % am häufigsten in der Studie vertreten, gefolgt von der BKK mit einem Anteil von 14,8 % der Patienten (Abbildung 2). Die Ersatzkassen, zu denen die TK, Barmer GEK, DAK und andere zählen, lagen jeweils mit der IKK im Mittelfeld der Häufigkeitsskala. Insgesamt betrachtet waren jedoch die meisten Patienten (39,2 %; n=1.797) über die Ersatzkassen versichert.

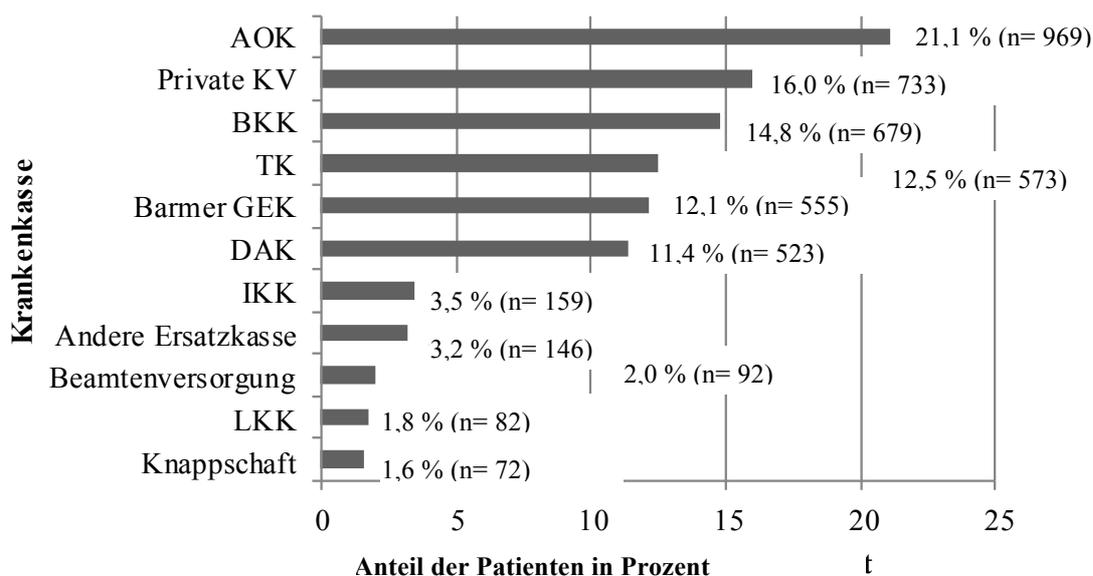


Abbildung 2: Anteil der Patienten in Abhängigkeit vom Versicherungsstatus (n=4.583).

Am geringsten war die Patientenanzahl der Beamtenversorgung (2,0 %), der LKK (1,8 %) und der Knappschaftsversicherung mit 1,6 % (Abbildung 2).

Die Differenzierung der Krankenkassenzugehörigkeit nach Geschlecht lieferte signifikant unterschiedliche Ergebnisse ( $p=0,000$ ). Unter den 39,2 % Ersatzkassenversicherten befanden sich mit 42,7 % (n= 950) mehr Frauen als Männer (35,9 %; n= 847). Bei der privaten Krankenversicherung bildete sich eine gegensätzliche Häufigkeitsverteilung ab. Unter den 16 % privat versicherten

Patienten (n= 733) waren fast doppelt so viele Männer (20,2 %; n= 476) wie Frauen (11,6 %; n= 257).

### 3.1.3 Wohnort

Auch die Analyse des Wohnortes (Stadt-/Landzugehörigkeit) ergab statistisch relevante Unterschiede. Es kamen 2,5mal mehr Patienten (n= 3.226) aus städtischen Regionen als aus dem ländlichen Bereich (n= 1.286). Dies entspricht einer Verteilung von 71,5 % Stadt- vs. 28,5 % Landbewohnern. Zu 71 Patienten lagen bezüglich des Wohnortes keine Angaben vor.

### 3.1.4 Geschlecht

Die Geschlechterverteilung folgte dem allgemeinen Trend der Patientenverteilung. So waren es 71,4 % männliche und 28,6 % weibliche Patienten, die aus der Stadt stammten, versus 28,6 % Männer und 71,4 % Frauen, die auf dem Land ansässig waren (Tabelle 8). Diese Unterschiede erreichten jedoch in der statistischen Auswertung mit einem p-Wert von 0,922 keinen signifikanten Wert.

Tabelle 8: Verteilung der Patienten nach Geschlecht und nach dichotomisierten Wohnort (Stadt vs. Land)

Geschlecht		Städtische Regionen	Ländliche Regionen	Gesamt
Männlich	n	1.663	665	2.328
	%	71,4	28,6	100,0
Weiblich	Anzahl	1.563	621	2.184
	in %	71,6	28,4	100,0
Gesamt	Anzahl	3.226	1.286	4.512
	in %	71,5	28,5	100

### 3.1.5 Klinische Merkmale

Die histologische Analyse der untersuchten Melanome zeigte, dass ca. 2.537 (52,4 %) der 4.840 Tumoren ein invasives Wachstumsverhalten aufwiesen, während die restlichen 2.303 (47,6 %) als nicht-invasiv (Melanoma in situ) klassifiziert wurden. Von den 2.537 invasiv wachsenden Tumoren gab es zu 2.535 gültige Daten bezüglich

der Eindringtiefe, die restlichen zwei wurden als fehlend gekennzeichnet. Der Mittelwert der Eindringtiefe, von den als invasiv kodierten malignen Melanomen, lag bei  $1,44 \pm 1,09$  mm.

Die Lokalisation der malignen Melanome zeigte deutliche Unterschiede hinsichtlich ihrer Verteilung. Von insgesamt 4.840 Tumoren war die Mehrzahl an malignen Melanomen ( $n= 2.098$ ; 43,3 %) am Rumpf lokalisiert, gefolgt von der Lokalisation Kopf/Hals mit 1.090 (22,5 %) Tumoren (Abbildung 3). Auf die untere Extremität entfielen 856 (17,7 %) und auf die obere Extremität 732 (15,1 %) Neoplasien. Zu den restlichen 64 Tumoren (1,3 %) bestand keine Angabe.

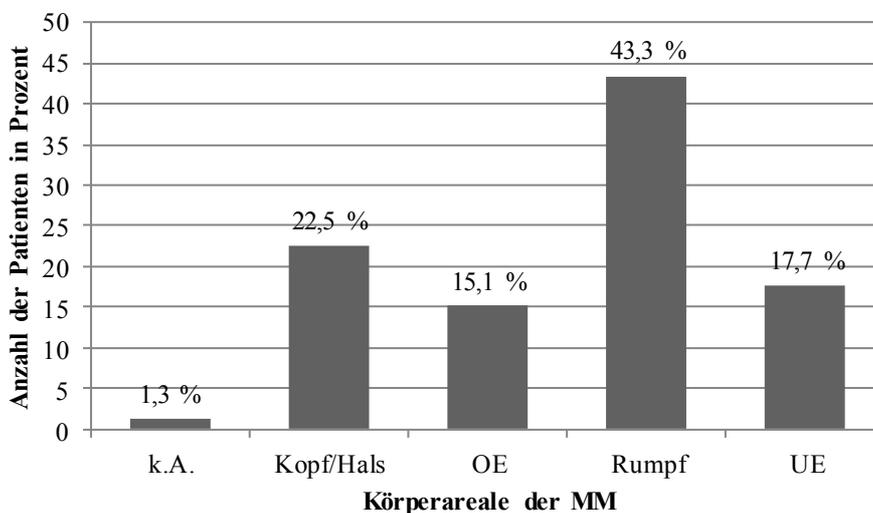


Abbildung 3: Lokalisation der malignen Melanome ( $n=4.840$ )

(UE= untere Extremität, OE= obere Extremität)

Ausgehend von den 4.840 malignen Melanomexzisionen waren 258 (5,3 %) der eingesendeten Exzisionen im Rahmen des gesetzlichen Hautkrebscreenings entnommen worden. Exzisionen dieser Art müssen auf dem Einsendeschein gesondert als solche gekennzeichnet werden. Folglich ist davon auszugehen, dass die verbliebene Mehrheit ( $n= 4.582$ ; 94,7 %) auf die Routine entfiel. Es bleibt jedoch ungeklärt, ob tatsächlich alle im Rahmen des gesetzlichen Hautkrebscreenings erfolgten Exzisionen auch in den Formularen als solche markiert wurden.

### 3.2 Versorgungsanalysen

In den folgenden Versorgungsanalysen wird der Zusammenhang von klinischen und soziodemographischen Faktoren untersucht. Abschließend erfolgt die Betrachtung der Ergebnisse über einen 5-jährigen Zeitraum über die Jahre 2009-2013.

### 3.2.1 Eindringtiefe

#### 3.2.1.1 Alter und Geschlecht

Die Betrachtung der Eindringtiefe der malignen Melanome nach Geschlecht zeigte für die männlichen Patienten eine mittlere Eindringtiefe von  $1,47 \pm 1,09$  mm und für Frauen  $1,41 \pm 1,08$  mm. Dieser Unterschied konnte jedoch nicht als signifikant nachgewiesen werden ( $p= 0,862$ ).

Die Analyse der Eindringtiefe nach dichotomisiertem Alter in unter und über 60-Jährige ( $\leq 60/ > 60$  Jahre) ließ signifikante Unterschiede erkennen. Die unter 60-Jährigen besaßen eine mittlere Eindringtiefe von  $1,24 \pm 1,02$  mm und im Vergleich dazu wiesen die über 60 Jahre alten Patienten eine Tiefenausdehnung von  $1,55 \pm 1,13$  mm auf.

Die Auswertung der Eindringtiefe nach Altersgruppen in 20-Jahresabschnitten bildete einen eindeutigen Trend ab (Abbildung 4). Ab dem 20. Lebensjahr war ein linearer Anstieg der mittleren vertikalen Eindringtiefe zu beobachten. Während die mittlere Eindringtiefe der Melanome für die 20-39-Jährigen bei  $1,0 \pm 0,98$  mm lag, war sie für die über 80 Jahre alten Patienten auf  $1,56 \pm 2,05$  mm angestiegen. Die unter 20-Jährigen besaßen im Mittel eine Eindringtiefe von  $0,53 \pm 1,1$  mm, wobei hier die geringe Anzahl der Patienten ( $n= 3$ ) zu berücksichtigen ist.

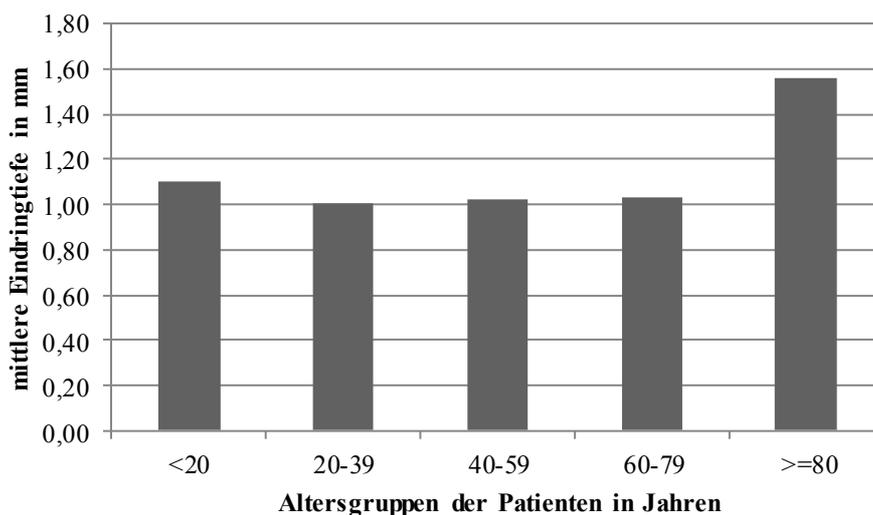


Abbildung 4: Mittlere Eindringtiefe der Patienten mit MM nach Altersgruppen  
( $n= 4.840$ )

Bei Betrachtung der Eindringtiefe stratifiziert nach Altersgruppen und Geschlecht lag der Altersgipfel für beide Geschlechter bei den über 80-Jährigen (MW für Männer:  $1,07 \pm 1,84$  mm; MW für Frauen:  $2,21 \pm 1,58$  mm). Bei den 20-80-jährigen männlichen Patienten bewegte sich die Eindringtiefe der Melanome zwischen 1,04-1,53 mm und für Frauen zwischen 0,90-1,58 mm (Abbildung 5). Für Frauen war mit zunehmendem Alter ein linearer Anstieg der vertikalen Eindringtiefe zu verzeichnen, während die Eindringtiefe der männlichen Patienten keinem eindeutigen Trend folgte, sondern Schwankungen aufwies.

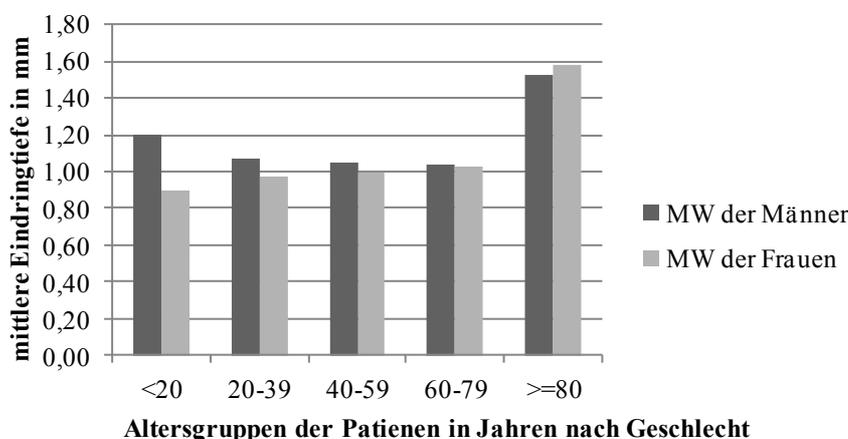


Abbildung 5: Die mittlere vertikale Eindringtiefe in mm nach Altersgruppe und Geschlecht der Patienten (n= 2.535)

### 3.2.1.2 Versicherungsstatus

Bei der Analyse der Eindringtiefe abhängig vom jeweiligen Versicherungsstatus stellte sich heraus, dass die Tumoren bei gesetzlich Versicherten mit  $1,45 \pm 1,10$  mm im Mittel höhere Eindringtiefen aufwiesen als bei den privat Versicherten ( $1,45 \pm 1,03$  mm) bzw. den Patienten mit Beamtenversorgung ( $1,13 \pm 1,03$  mm). Unter den gesetzlichen Krankenversicherungsträgern waren ebenfalls auffällige Gruppenunterschiede zu verzeichnen. Die malignen Melanome von Versicherten der Landwirtschaftlichen Krankenkasse (LKK:  $1,76 \pm 1,71$  mm) und der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK:  $1,59 \pm 1,22$  mm) wiesen die höchste mittlere Eindringtiefe auf (Abbildung 6). Im Gegensatz dazu fand man bei den Versicherten der Barmer GEK ( $1,07 \pm 0,94$  mm) und der Knappschaft ( $0,94 \pm 0,98$  mm) im Mittel die

niedrigste Eindringtiefe. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen erreichten jedoch keine statistische Signifikanz ( $p=0,061$ ).

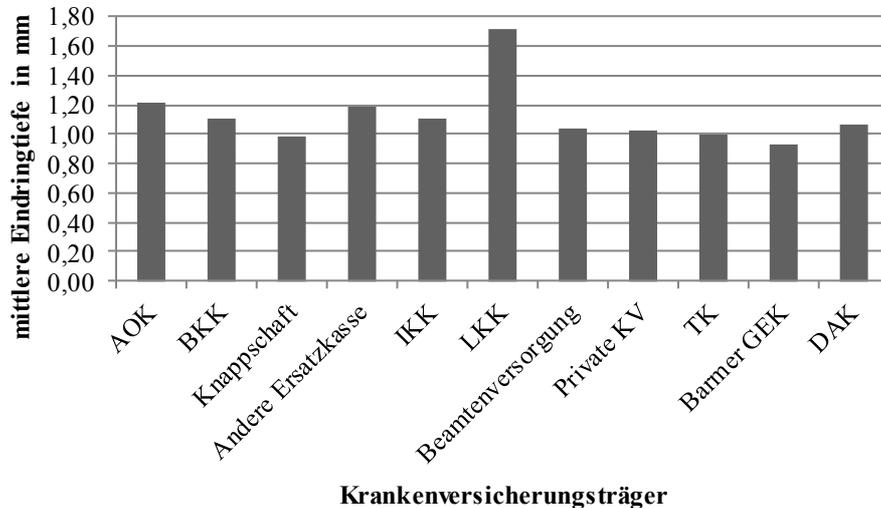


Abbildung 6: Mittlere vertikale Eindringtiefe in mm in Abhängigkeit vom Krankenversicherungsstatus ( $n=2.535$ ).

Fasst man die Ersatzkassen zusammen, so ergab sich für die malignen Melanome dieser Patienten eine im Mittel signifikant höhere mittlere Eindringtiefe ( $1,31 \pm 1,02$  mm) als bei den Patienten, die über die Knappschaft ( $0,94 \pm 0,98$  mm) versichert waren. Die höchste Eindringtiefe der malignen Melanome bestand jedoch nach wie vor bei den LKK-Versicherten mit  $1,76 \pm 1,71$  mm. Die unterschiedlichen Ergebnisse stellten sich als signifikant heraus ( $p=0,035$ ).

### 3.2.1.3 Wohnort

Die Analyse nach Region gemäß einer 4-stufigen Kategorisierung ergab, dass Personen wohnhaft im ländlichen Raum mit einer mittleren Eindringtiefe von  $1,73 \pm 1,22$  mm im Vergleich zu städtischen Bewohnern deutlich erhöhte Werte aufwiesen (Abbildung 7). Dies ist ein relevantes Ergebnis, welches jedoch aufgrund von fehlender statistischer Signifikanz nicht eindeutig als solches belegt werden kann.

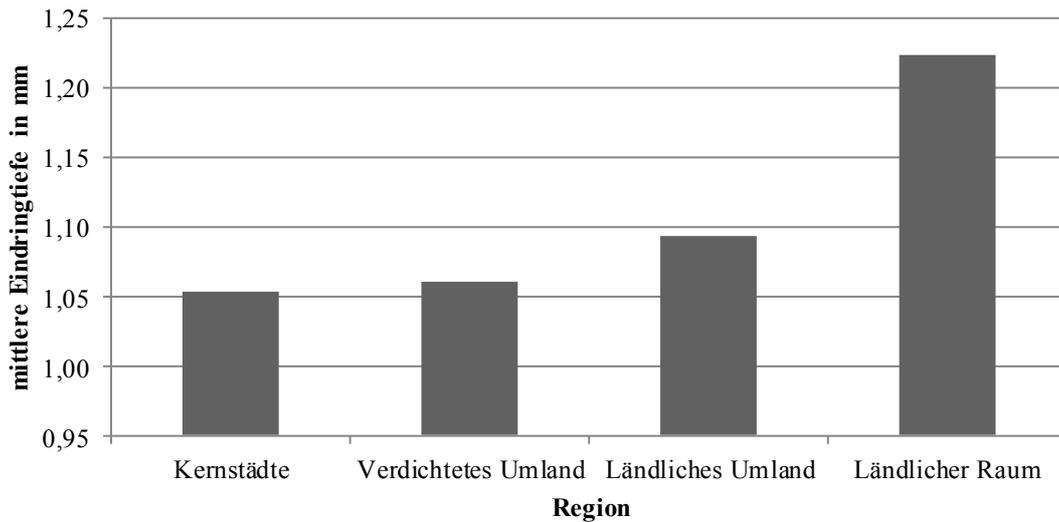


Abbildung 7: Vertikale mittlere Eindringtiefe nach Region (4-Stufenkategorisierung)  
(n= 2.497)

Auch die dichotome Stadt-Landzuordnung zeigte unterschiedliche Werte hinsichtlich der mittleren Eindringtiefe in mm. Die Patienten aus städtischen Regionen besaßen eine mittlere vertikale Eindringtiefe von ca. 1,06 mm, während solche aus ländlichen Regionen 1,15 mm aufwiesen (Tabelle 9). Diese unterschiedlichen Werte erreichten trotz des eindeutigen Trends keine Signifikanz ( $p= 0,155$ ).

Tabelle 9: Eindringtiefe der malignen Melanome im Bezug auf städtische und ländliche Regionen

Stadt/Land Pat.		N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Eindringtiefe in mm	Städtische Regionen	1.762	1,0576	1,37841	0,03284
	Ländliche Regionen	735	1,1470	1,55267	0,05727

#### 3.2.1.4 Lokalisation

Betrachtet man die Eindringtiefe in Abhängigkeit von der Lokalisation, so erkennt man signifikante Unterschiede ( $p= 0,013$ ) innerhalb der vier Kategorien Kopf/Hals, obere Extremität, Rumpf und untere Extremität. Von den 2.535 als invasiv gültigen Melanomen bestand die höchste mittlere Eindringtiefe für das Körperareal Kopf/Hals mit  $1,54 \pm 1,25$  mm. Die untere Extremität wies im Mittel eine vertikale Eindringtiefe von  $1,49 \pm 1,17$  mm auf. Die obere Extremität ( $1,17 \pm 1,07$  mm) und der Rumpf ( $1,43 \pm 1,00$  mm) stellten sich als die Körperareale mit der im Vergleich niedrigsten Eindringtiefe heraus.

#### 3.2.1.5 Invasivität

Die Analyse zur Invasivität der malignen Melanome differenziert nach Alter, Geschlecht, Krankenkasse und Wohnort lieferte zwar nur zum Teil signifikante, dennoch einzelne auffällige Ergebnisse.

Die Differenzierung der invasiven Melanome nach Altersklasse ergab, dass die unter 20-jährigen Patienten mit rund 75 % die meisten invasiv wachsenden Melanome (25 % nicht invasiv) besaßen. Über die folgenden Altersgruppen der 20- bis 39-Jährigen (57,9 % invasiv), der 40- bis 59-Jährigen (54,8 %) und der 60- bis 79-Jährigen (50,4 %) nahm der Anteil an invasiv wachsenden Neoplasien (vs. nicht invasiv) stetig ab, um bei den über 80-Jährigen mit einem invasiven Anteil von 52,3 % wieder zuzunehmen. Hierbei ist jedoch die Häufigkeitsverteilung der malignen Melanome innerhalb der fünf Altersgruppen zu berücksichtigen. Die Altersgruppe der unter 20-Jährigen war mit vier Melanomen vertreten, während man bei den 20- bis 39-Jährigen bereits 337 Neoplasien und bei den 40-59 Jahre alten Patienten mehr als viermal so viele fand. Die Altersgruppe der 60- bis 79-Jährigen stellte mit rund 2.544 Tumoren den Altersgipfel dar. Bei den über 80-Jährigen sank die Anzahl der Melanome um ca. das 4,5fache auf 551 Neoplasien ab. So wie der Prozentanteil an invasiv wachsenden Melanomen vom 20. bis zum 79. Lebensjahr sank, so nahm die jeweilige Anzahl an malignen Melanomen gleichermaßen zu. Diese Unterschiede waren eindeutig signifikant ( $p= 0,014$ ).

Auch die Anzahl an invasiv wachsenden Melanomen aufgeteilt nach Versichertenzugehörigkeit zeigte statistisch relevante Unterschiede ( $p= 0,01$ ). Versicherte der Knappschaft und der IKK waren mit 62,2 % bzw. 60,8 % mit dem

höchsten Prozentanteil an invasiv wachsenden Melanomen vertreten (Abbildung 8). Die LKK und AOK-Versicherten gehörten hingegen mit 46,5 % bzw. 48,1 % zu den Patienten mit dem niedrigsten Anteil an invasiven malignen Melanomen.

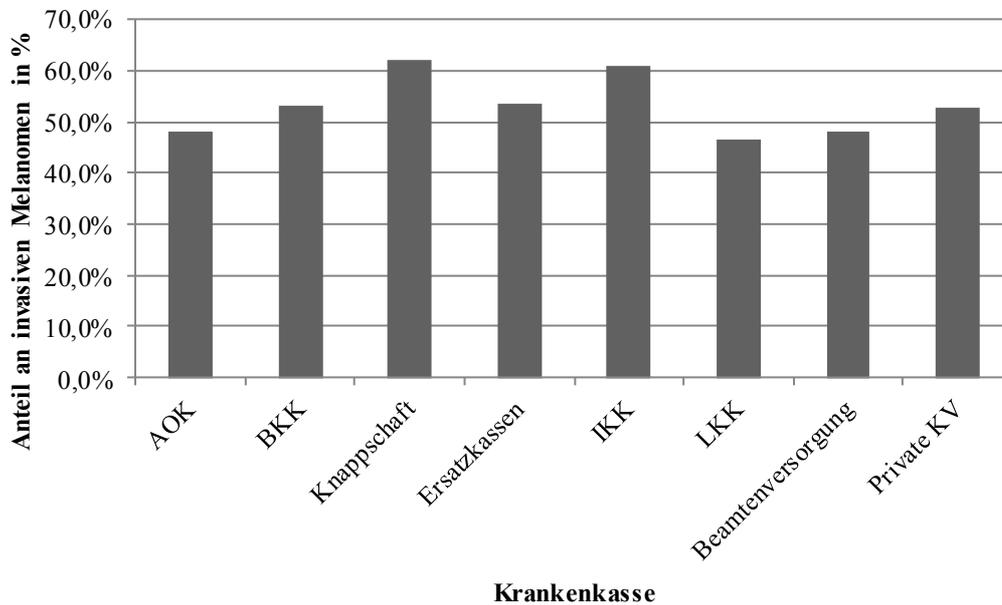


Abbildung 8: Anteil an invasiv wachsenden Melanome in Abhängigkeit vom Krankenversicherungsstatus (n= 4.840)

Bezüglich der invasiven malignen Melanome waren die AOK- Patienten jedoch mit 1020 invasiven malignen Melanomen vertreten, während es bei der LKK nur 68 an der Zahl waren.

Aus der Untersuchung des Wohnortes im Hinblick auf das invasive Wachstumsverhalten der Melanome folgte, dass Patienten aus dem ländlichen Raum mit 54,2 % invasiven Melanomen (45,8 % nicht invasiv) einen relevanten und im Vergleich zu den städtischen Bewohnern (51,8 % invasiv vs. 48,2 % nicht invasiv) höheren Anteil besaßen (Tabelle 10). Es konnte hierbei jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden ( $p= 0,144$ ).

Tabelle 10: Anzahl der invasiv vs. nicht invasiv wachsenden Melanome differenziert nach Region (Stadt vs. Land)

		<b>Städtische Regionen</b>	<b>Ländliche Regionen</b>	<b>Gesamt</b>
Nicht invasiv	Anzahl	1.640	622	2.262
	in %	48,2	45,8	47,5
Invasiv	Anzahl	1.764	735	2.499
	in %	51,8	54,2	52,5
Gesamt	Anzahl	3.404	1.357	4.761
	in %	100,0	100,0	100,0

Die Analyse des Patientenalters zum Zeitpunkt der Einsendung zeigte, dass LKK-Versicherte mit einem mittleren Einsendalter von ca.  $10,27 \pm 73$  Jahren am ältesten waren, gefolgt von Versicherten der Knappschaft mit  $14,82 \pm 68$  Lebensjahren. Die bei der Techniker Krankenkasse versicherten Patienten waren mit einem mittleren Einsendalter von  $14,59 \pm 59$  Jahren am jüngsten. Die unterschiedlichen Altersergebnisse nach Krankenkasse waren mit  $p=0,000$  signifikant.

Das Ergebnis des Patientenalters bezogen auf den Wohnort zeigte kein eindeutiges Verteilungsmuster. Patienten wohnhaft im ländlichen Umland waren mit einem mittleren Alter von 64 Jahren zum Diagnosezeitpunkt am ältesten, jedoch unterschied sich der Altersmittelwert in ländlichen Gemeinden (63 Jahre) nicht von dem der Patienten aus städtischen Regionen. Die geschlechterspezifische Analyse des Patientenalters dagegen wies statistisch relevante Unterschiede auf. Männliche Patienten waren mit einem mittleren Einsendalter von 65 Jahren im Gegensatz zu den weiblichen Patienten mit 61 Jahren deutlich älter.

### 3.2.1.6 Dichotome Analysen

Für die genaue Untersuchung des Prognosemarkers Eindringtiefe wurden weitere dichotome Analysen vorgenommen, die zum einen auf der Unterscheidung der Eindringtiefe bis zu bzw. mehr als 1 mm ( $\leq / > 1\text{mm}$ ) und zum anderen auf dem Altersunterschied von bis zu bzw. über ( $\leq / >$ ) 60 Jahren beruhten.

Die Dichotomisierung der Eindringtiefe ergab eine unterschiedliche Häufigkeitsverteilung der malignen Melanome. Von den 2.535 invasiven malignen Melanomen waren 74,3 % ( $n=1884$ ) bis zu 1 mm und demgegenüber 25,7 % ( $n=651$ ) über 1 mm groß.

Für die über 1 mm großen malignen Melanome lag der Männeranteil bei 25,2 % und der für Frauen bei 26,2 % (Unterschied nicht signifikant). Das Alter zum Zeitpunkt der Einsendung in Verbindung mit der dichotomisierten Eindringtiefe ( $\leq$  /  $>$  1 mm) ließ erkennen, dass Patienten mit einem bis zu 1 mm großen malignen Melanom im Mittel ca.  $14,58 \pm 62$  Jahre alt und die mit einer Neoplasie größer als 1 mm im Mittel  $16,08 \pm 64$  Jahre alt waren. Der Gruppenunterschied war mit  $p= 0,051$  knapp nicht signifikant. Für die malignen Melanome mit einer Eindringtiefe mit bis zu 1 mm waren schwankende Zahlen bezüglich der Häufigkeitsverteilung in 10-Jahresaltersgruppen festzustellen. Die 60-69 Jahre alten Patienten machten mit 77,7 % den größten Anteil aus, während der geringste Anteil bei den über 90-Jährigen verblieb (43,3 %). Bezüglich der über 1 mm großen Tumoren war für die Patienten ab dem 70. Lebensjahr ein linearer Anstieg der malignen Melanome mit zunehmendem Alter zu verzeichnen. Während die 70- bis 79-Jährigen rund 25,4 % von allen über 1 mm großen Melanomen besaßen, waren es bei den 80-89 Jahre alten Patienten 32,8 % und bei den über 90-Jährigen mit 54,8 % mehr als die Hälfte. Die Gruppenunterschiede erwiesen sich als signifikant ( $p= 0,000$ ), aber nicht konsistent interpretierbar.

Die Differenzierung zwischen dichotomer Eindringtiefe und Krankenversicherung ergab, dass LKK-Versicherte mit einem Anteil von 52,5 % im Vergleich zu Patienten anderer Krankenkassen am wenigsten Melanome hatten, die eine Eindringtiefe von bis zu 1 mm aufwiesen (Abbildung 9). Dafür wiesen sie mit einem Prozentanteil von 47,5 % die meisten  $>$  1 mm großen Tumoren auf. Für die privat versicherten Patienten zeigte sich eine gegensätzliche Verteilung. Während rund 77,1 % der Melanome bei privat Versicherten bis zu 1 mm groß war, waren es lediglich 22,9 % Melanome mit einer vertikalen Eindringtiefe  $>$  1 mm.

Diese Gruppenunterschiede waren signifikant ( $p= 0,048$ ).

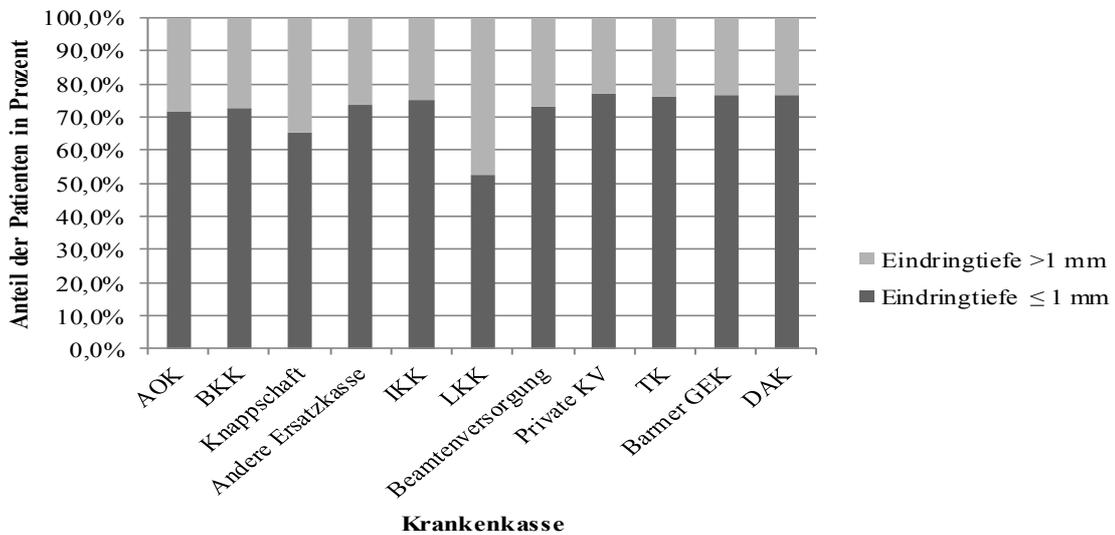


Abbildung 9: Dichotomisierte Eindringtiefe ( $\leq / > 1\text{ mm}$ ) nach Krankenkasse (n= 2.535)

Die Analyse nach Alter in unter und über 60-Jährige ( $\leq / > 60$  Jahre) und Eindringtiefe ( $\leq / > 1\text{ mm}$ ) ergab jeweils eine unterschiedliche Häufigkeitsverteilung der Krankenkassenmitglieder. Bei den bis zu 60 Jahre alten Patienten waren es die Versicherten der Knappschaft, welche im Verhältnis am wenigsten Tumoren  $\leq 1\text{ mm}$  (63,6 %), aber mit 36,3 % am meisten Melanome über 1 mm besaßen (Abbildung 10). Im Gegensatz dazu wiesen Versicherte der Beamtenversorgung vergleichsweise am meisten  $\leq 1\text{ mm}$  große Melanome (94,1 %) und dementsprechend am wenigsten  $> 1\text{ mm}$  große Melanome (5,9 %) auf. Jedoch ist auch hier die insgesamt unterschiedliche Anzahl der Melanome zu berücksichtigen, mit denen die einzelnen Krankenkassen vertreten waren. Patienten, welche der privaten Versicherung angehörten, besaßen rund 76,2 % bis zu ( $\leq$ ) 1 mm große Melanome und 23,8 % Tumoren mit einer Eindringtiefe von mehr als 1 mm. Trotz der auffällig unterschiedlichen Ergebnisse konnte für die unter 60-Jährigen keine Signifikanz nachgewiesen werden ( $p= 0,316$ ), d.h. eine zufällige Verteilung lässt sich nicht ausschließen.

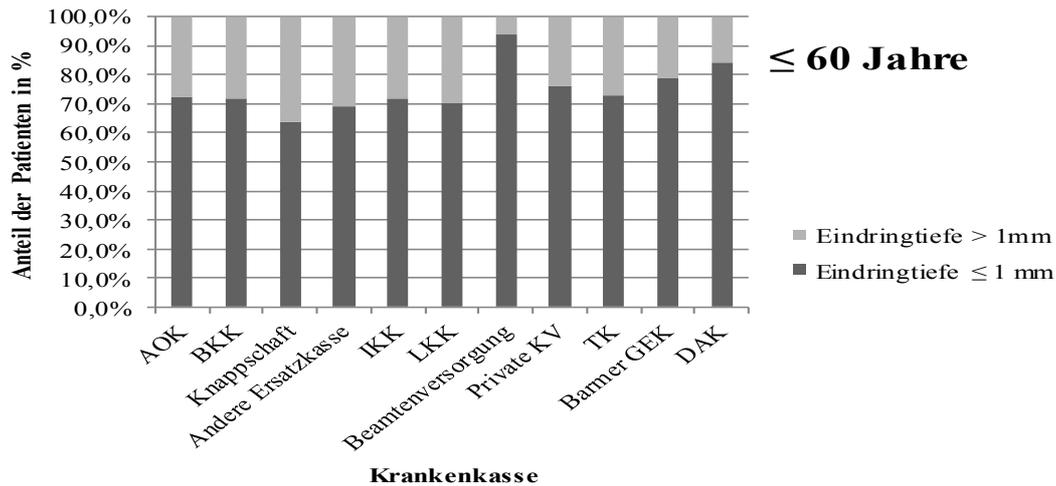


Abbildung 10: Dichotomisierte Eindringtiefe bei den unter 60-jährigen Patienten nach Krankenkasse in Prozent (n= 968)

Für die über 60-Jährigen konnte eine signifikant unterschiedliche Verteilung nachgewiesen werden ( $p= 0,014$ ). Melanome bei LKK-versicherten Patienten, die unter 1 mm groß waren, machten den geringsten Prozentanteil (46,7 %) aus, wohingegen sie für Tumoren > 1 mm die höchste Beteiligungsrate aufwiesen (53,3 %; Abbildung 11). Für Patienten der Techniker Krankenkasse ergab sich eine gegensätzliche Verteilung. Sie besaßen zwar am meisten Melanome (80 %) geringer Tiefenausdehnung ( $\leq 1$  mm), gleichzeitig aber machten sie mit einem Anteil von 20,0 % die geringste Anzahl an > 1 mm großen Tumoren aus.

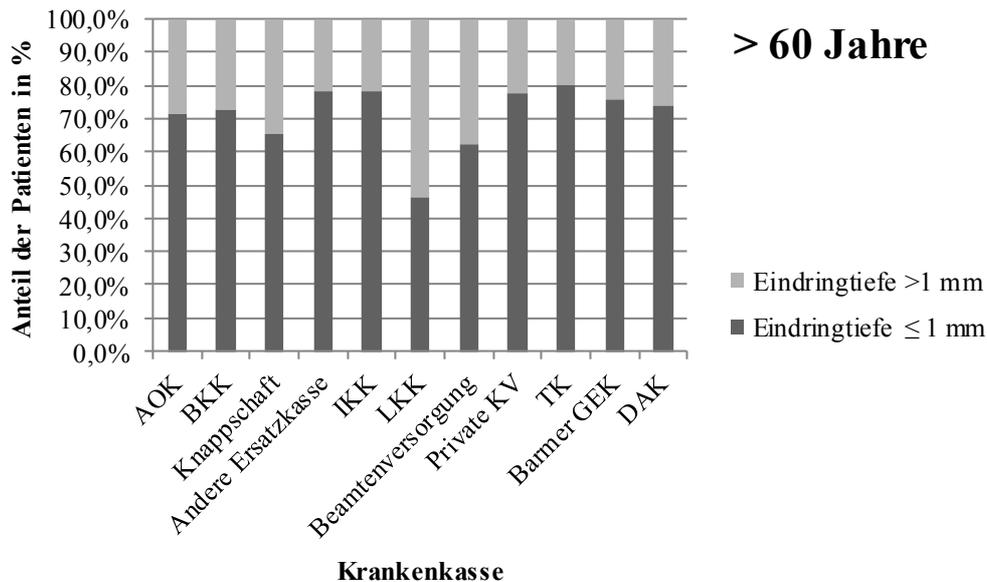


Abbildung 11: Dichotomisierte Eindringtiefe bei über 60-jährigen Patienten nach Krankenkasse (n= 1.567)

Die Zuordnung der unter bzw. über 1 mm großen Melanome nach Wohnort der Patienten (Stadt/Land) ließ nichtsdestotrotz Unterschiede erkennen. Patienten wohnhaft in Kernstädten besaßen zu 75,2 % Melanome mit einer Eindringtiefe  $\leq 1$  mm und zu 24,8 %  $> 1$  mm große Melanome. Dahingegen wiesen Patienten aus dem ländlichen Raum mit einem Anteil von 72,2 % bis zu ( $\leq$ ) 1 mm große Melanome, aber entsprechend mehr über ( $>$ ) 1 mm große Tumoren (27,8 %) auf (Unterschiede nicht signifikant).

### 3.2.2 Lokalisation der malignen Melanome

Grundlage der Lokalisationsanalyse war die Untergliederung des Körpers in die vier Körperbereiche Kopf/Hals, obere Extremität, Rumpf und untere Extremität.

Es stellte sich heraus, dass signifikante Abweichungen bezüglich der Verteilung nach Geschlecht bestanden. Während mehr als die Hälfte der am Rumpf lokalisierten Melanome bei Männern vorhanden waren (54,2 %), lag der Prozentsatz bei Frauen bei lediglich 31,7 %. Eine weitere deutlich unterschiedliche und im Vergleich zum Rumpf gegensätzliche Verteilung zeigte sich bei der unteren Extremität. Hier waren es rund 27 % betroffene weibliche und dreimal weniger (9 %) männliche Patienten. Ebenfalls relevante Abweichungen bildeten sich bei der Zuordnung der Melanome

von oberer Extremität und Kopf/Hals nach Geschlecht ab. An der oberen Extremität überwog der Anteil an weiblichen Patienten mit 19,5 % (Männer: 11,1 %), während die männlichen Patienten mit 24,2 % vermehrt am Kopf/Hals maligne Melanome besaßen (Frauen 20,7 %).

Auch die Lokalisation der Melanome nach dichotomisierter Eindringtiefe betrachtet lieferte eine signifikant unterschiedliche Häufigkeitsverteilung. Der Kopf/Halsbereich wies mit 31,2 % im Vergleich die höchste Rate an über 1 mm großen Melanomen auf (Tabelle 11). Im Gegensatz dazu war der Rumpf das Körperareal mit der niedrigsten Quote an über 1 mm großen Neoplasien und gleichzeitig das Areal mit dem höchsten Anteil an Tumoren unter 1 mm. Der Anteil an Melanomen der oberen und unteren Extremität lag in der Größenordnung zwischen Kopf/Hals und Rumpf und verhielt sich in Bezug auf die Verteilung weitestgehend ähnlich.

Tabelle 11: Anzahl (n) der malignen Melanome nach Lokalisation und dichotomisierter Eindringtiefe

Lokalisation		≤ 1mm	> 1 mm	Gesamt
k.A.	n	27	8	35
	%	77,1	22,9	100,0
Kopf/Hals	Anzahl	236	107	343
	in %	68,8	31,2	100,0
OE	Anzahl	323	133	456
	in %	70,8	29,2	100,0
Rumpf	Anzahl	955	265	1.220
	in %	78,3	21,7	100,0
UE	Anzahl	343	138	481
	in %	71,3	28,7	100,0
	Anzahl	1.884	651	2.335
	in %	74,3	25,7	100,0

Die Untersuchung der Lokalisation nach Krankenversicherungsstatus der Patienten zeigte, dass statistisch relevante Differenzen unter den Krankenkassengruppen vorhanden waren. Bei LKK- und AOK Versicherten fanden sich anteilmäßig die meisten Kopf/Halsmelanome (52,33 % bzw. 30,2 %; Abbildung 12). Im Kontrast dazu waren Kopf/Halsmelanome bei Patienten der Ersatzkassen mit 18,5 % und der Beamtenversorgung (17,6 %) am wenigsten verbreitet. Versicherte der Knappschaft (51,4 %) und der Beamtenversorgung (49 %) wiesen am meisten Rumpfmelanome auf, wohingegen Patienten der AOK (39,8 %) und der LKK (22,1 %) den geringsten Anteil besaßen. An der oberen Extremität waren die meisten Melanome bei den IKK-Patienten und denen der Beamtenversorgung (18,7 % bzw. 16,7 %), am wenigsten bei Patienten der Knappschaft (13,5 %) und LKK (12,8 %) zu finden. Melanome der unteren Extremität waren vor allem bei Patienten der BKK (20,1 %) und der Ersatzkassen (19,5 %) verbreitet, während Versicherte der Knappschaft und der LKK im Verhältnis am wenigsten Melanome an der unteren Extremität besaßen.

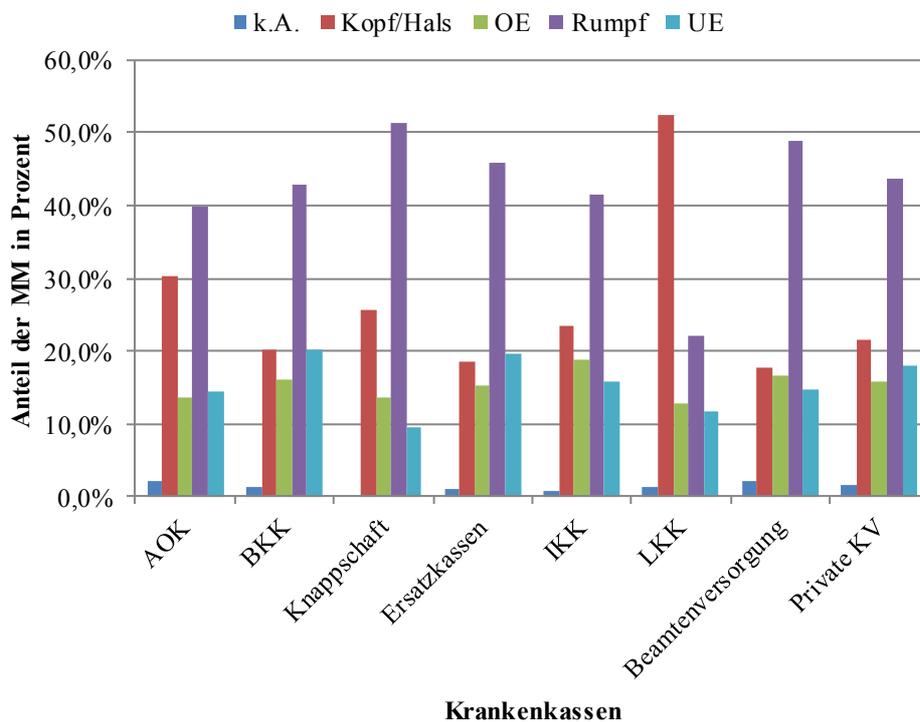


Abbildung 12: Anteil der malignen Melanome nach Krankenversicherung (n= 4.840); OE= obere Extremität, UE= untere Extremität

Betrachtet man die Lokalisationen der malignen Melanome nach Wohnort der Patienten (Stadt/Land) so zeigte sich, dass der Rumpf mit einem Anteil von 43,2 %

der häufigste Lokalisationsort für sowohl Stadt- als auch Landbewohner war (Tabelle 12). Dennoch gab es im Mittel mehr Rumpfmelanome bei Patienten wohnhaft in der Stadt (44,2 %) als auf dem Land (40,5 %; Tabelle 12). Im Gegensatz dazu waren Kopf/Halsmelanome häufiger bei Patienten aus ländlichen Regionen (26,6 %) als bei Städtischen 21,2 % zu finden.

Tabelle 12: Anzahl der malignen Melanome nach Lokalisation und Region (Stadt/Land)

Lokalisation		Städtische Regionen	Ländliche Regionen	Gesamt
k.A.	Anzahl	44	20	64
	in %	1,3	1,5	1,3
Kopf/Hals	Anzahl	721	361	1.082
	in %	21,2	26,6	22,7
OE	Anzahl	506	218	724
	in %	14,9	16,1	15,2
Rumpf	Anzahl	1.505	550	2.055
	in %	44,2	40,5	43,2
UE	Anzahl	628	208	836
	in %	18,4	15,3	17,6
Gesamt	Anzahl	3.404	1357	4.761
	in %	100,0	100,0	100,0

### 3.2.3 5-Jahresverlauf

In der Analyse über die Jahre 2009-2013 fällt das Jahr 2012 mit der verhältnismäßig höchsten mittleren Eindringtiefe ( $1,53 \pm 1,24$  mm) besonders auf (Abbildung 13). Allerdings konnte dieser Unterschied wegen der fehlenden Signifikanz ( $p=0,114$ ) nicht eindeutig als solches belegt werden.

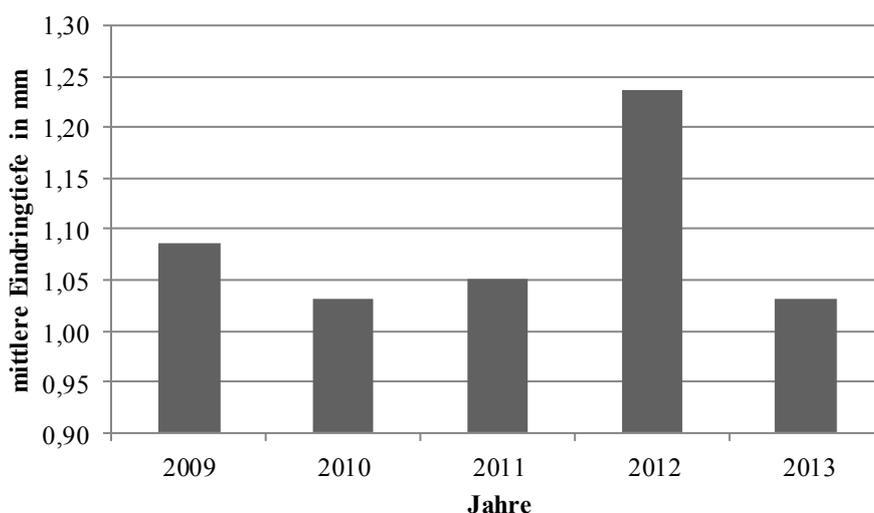


Abbildung 13: Mittlere Eindringtiefe in mm im 5-Jahresverlauf (2009-2013)  
( $n=2.535$ )

Auch nach Dichotomisierung des Patientenalters in unter und über 60-Jährige blieb die höchste mittlere Eindringtiefe für das Jahr 2012 bestehen. Bei den unter 60-Jährigen fand sich eine mittlere Tiefenausdehnung von  $1,26 \pm 1,14$  mm während die über 60 Jahre alten Patienten eine vertikale Eindringtiefe von  $1,68 \pm 1,30$  mm besaßen.

Gleichermaßen verhielt sich die Häufigkeitsverteilung der über 1 mm großen invasiven malignen Melanome zwischen 2009 und 2013. Im Jahr 2012 gab es am meisten  $> 1$  mm große Melanome (29,9 %; Abbildung 14). Sowohl für die über als auch für die unter 60-Jährigen konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden.

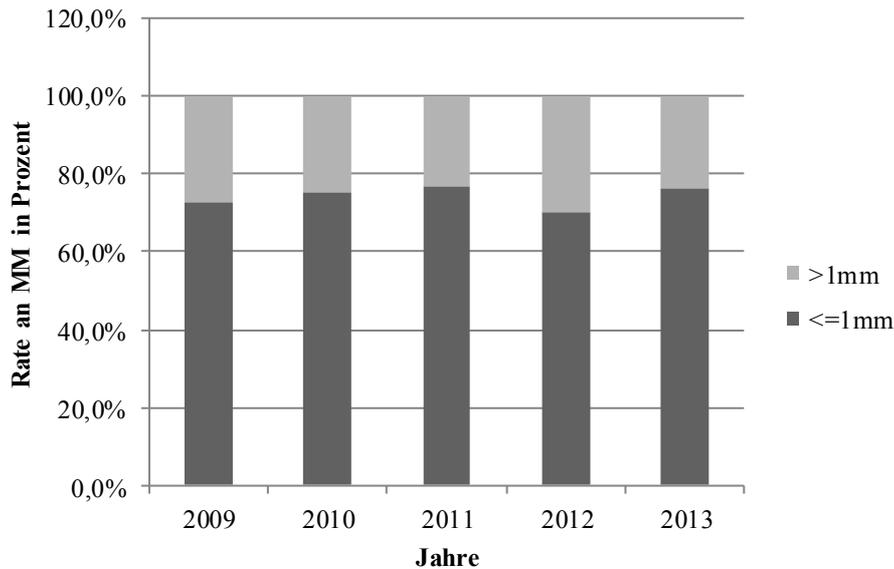


Abbildung 14: Mittlere Eindringtiefe in mm im 5-Jahresverlauf (2009-2013)  
(n=2.532)

Betrachtet man die invasiven MM abhängig von Geschlecht und Jahr zeichnete sich der größte Anteil an > 1 mm großen Melanomen bei den Frauen (34,6 %) im Jahr 2012 ab. Für die Männer war der Anteil an > 1 mm großen Neoplasien im Jahr 2011 mit 26,3 % zwar geringfügig größer als im Jahr 2012 mit 25,8 %, jedoch waren diese Unterschiede auch nicht signifikant ( $p=0,956$ ).

Aus der Analyse der Melanomdiagnosen differenziert nach Stadt/Land folgten 71,5 % Melanome von Patienten wohnhaft in städtischen Regionen vs. 28,5 % von ländlichen Regionen. Diese Verteilung änderte sich nicht signifikant im 5-Jahresverlauf.

Ferner ließ die Häufigkeitsverteilung der Melanome differenziert nach Krankenversicherungsstatus sowie nach Lokalisation keinen Trend im 5-Jahresverlauf erkennen. Auch die statistische Analyse erreichte keine signifikanten Gruppenunterschiede.

### 3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse nach vorab definierten Fragestellungen

#### 1) Welche klinischen Merkmale weisen maligne Melanome in der ambulanten Routineversorgung deutschlandweit auf?

##### a) Lokalisation

Von 4.840 Melanomen befand sich die Mehrzahl (43,3 %) am Rumpf. Die Kopf/Hals Region war das Areal, welches mit einem Anteil von 22,5 % am zweithäufigsten vertreten war. 17,7 % der Melanome befanden sich an der unteren Extremität gefolgt von der oberen Extremität (15,1 %) als Areal mit der geringsten Tumorrare. Für 1,3 % der Fälle lag keine Lokalisationsangabe vor.

Die am Rumpf lokalisierten Melanome fanden sich zu einem höheren Anteil bei Männern (54,2 %). Bei dem Tumorareal untere Extremität überwog hingegen der weibliche Anteil mit 27 % (vs. 9 % bei Männern). Gleichermaßen wiesen die weiblichen Patienten vergleichsweise häufiger Melanome der oberen Extremität (19,5 %) auf als die Männer (11,1 %). Im Unterschied dazu fand man bei den Männern mit 24,2 % vermehrt Kopf/Halsmelanome (Frauen 20,7 %).

Der Kopf/Halsbereich repräsentierte das Areal mit der höchsten Rate an > 1 mm großen Melanomen (31,2 %), während der Rumpf die Region mit dem verhältnismäßig geringsten Prozentanteil (21,7 %) an Melanomen > 1 mm darstellte.

Die Melanome am Kopf/Hals traten überwiegend bei LKK- und AOK-versicherten Patienten auf (52,3 % bzw. 30,2 %) auf. Die Lokalisation Rumpf fand ihre größten Beiträge seitens der Knappschaftsversicherten (51,4 %) und der Beamtenversorgung (49 %). Am wenigsten Melanome im Rumpfbereich stammten von Patienten, die bei der AOK (39,8 %) und LKK (22,1 %) versichert waren. Die untere Extremität war für Versicherte der BKK (20,1 %) und Ersatzkassen (19,5 %) das am häufigsten betroffene Areal.

Die Wohnortanalyse ergab, dass die Patienten wohnhaft in Städten mit 44,2 % vergleichsweise mehr Melanome am Rumpf besaßen als Patienten, die auf dem Land ansässig waren (40,5 %). Im Gegensatz dazu war der Bereich Kopf/Hals mit 26,6 % an Melanomen ein statistisch gehäuftes Tumorareal für Patienten vom Land (vs. Stadt 21,2 %).

b) Eindringtiefe

Unter den 4.840 malignen Melanomen waren 47,6 % (n= 2.303) nicht invasiv und 52,4 % (n= 2537) wiesen ein invasives Wachstumsverhalten auf. Der Mittelwert der Eindringtiefe dieser als invasiv klassifizierten Melanome lag bei  $1,44 \pm 1,09$  mm. Die Stratifizierung nach Geschlecht zeigte keine signifikanten Unterschiede. Ab einem Alter von 20 Jahren war ein linearer Anstieg der Eindringtiefe mit zunehmendem Alter zu verzeichnen. Die höchste Eindringtiefe besaßen im Mittel die über 80 Jahre alten Patienten. Weiterhin waren es die gesetzlich Versicherten, welche mit einer mittleren Eindringtiefe von 1,10 mm die höchste Eindringtiefe zeigten. Die geringsten Werte fanden sich bei Versicherten der gesetzlichen Krankenkasse und der Beamtenversorgung. Unter den gesetzlich versicherten Patienten ergab sich im Vergleich die höchste mittlere Eindringtiefe für die LKK- ( $1,76 \pm 1,71$  mm) und AOK-Patienten ( $1,59 \pm 1,22$  mm). Allerdings erreichten nicht alle Gruppenunterschiede eine statistische Signifikanz. Für Patienten vom Land stellten sich ebenfalls deutlich erhöhte Eindringtiefen ( $1,55 \pm 1,15$  mm) und ein höherer Anteil an invasiven Melanomen (54,2 %) im Vergleich zu Patienten aus der Stadt ( $1,38 \pm 1,06$  mm; 51,8 %) heraus, aber die Gruppenunterschiede waren nicht signifikant.

Aus der Analyse der Eindringtiefen nach Lokalisation resultierte, dass die höchsten Eindringtiefen bei den Patienten mit einem Melanom im Kopf/Halsbereich ( $1,54 \pm 1,25$  mm) vorlagen. Danach folgte die untere Extremität mit  $1,49 \pm 1,17$  mm und die obere Extremität mit  $1,17 \pm 1,07$  mm. Der Rumpf war das Tumorareal mit der im Vergleich niedrigsten Eindringtiefe ( $1,43 \pm 1,00$  mm).

c) Alter

Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs lag bei  $14,76 \pm 63$  Jahren, wobei die männlichen Patienten ca. 4 Jahre älter waren als die Frauen mit einem mittleren Alter von  $15,77 \pm 61$  Jahren. Über 90 % der Melanompatienten war über 40 Jahre alt. Der Altersgipfel lag bei den 60- bis 79-Jährigen. Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Einsendung war für LKK-Versicherte mit  $10,27 \pm 73$  Jahren signifikant höher als für die restlichen Patienten. Die TKK-

Versicherten waren im Durchschnitt am jüngsten mit  $14,59 \pm 59$  Jahren. Auffällig hoch war das Einsendealter der vom Land stammenden Patienten mit rund 64 Jahren.

d) Geschlecht

Von den als Melanom diagnostizierten Exzisionen stammte ein geringfügig höherer Anteil 51,5 % von Männern als von Frauen (48,5 %).

2) Finden sich in Deutschland regionale und soziale Unterschiede in den Risikomerkmale des Melanoms?

a) Stadt-/Landcharakter des Wohnortes(regional)

In der Studienkohorte befanden sich 2,5mal so viele Patienten, die aus städtischen Gegenden stammten als von ländlichen Gebieten.

b) Krankenkasse (sozial)

Die Mehrzahl der Patienten (82 %) gehörte der gesetzlichen Krankenversicherung an, während 16 % privat und die restlichen 2 % über die Beamtenversorgung versichert waren. Die meisten Melanompatienten (21,2 %) waren bei der AOK versichert. Die LKK und Knappschaftsversicherung waren mit unter 2 % an Patienten am wenigsten vertreten.

c) Breslow-Index

Von den 2.535 invasiv klassifizierten Melanomen war die Mehrzahl (74,3 %)  $\leq 1$  mm und 25,7 %  $> 1$  mm groß. Die Patientenzahl nach Geschlecht unterschied sich nicht signifikant nach dichotomisierter Eindringtiefe. Das mittlere Einsendealter der Patienten mit einem Melanom  $> 1$  mm war mit 64 Jahren höher als für die malignen Melanome  $\leq 1$  mm (62 Jahre), jedoch konnte der Unterschied aufgrund fehlender Signifikanz nicht belegt werden ( $p=0,051$ ). Für die Melanome mit geringerer Tiefenausdehnung ( $\leq 1$  mm) lag der Altersgipfel bei den 60-69 Jahre alten Patienten (77,7 %), wohingegen dieser für die  $> 1$  mm großen Melanome bei den  $> 90$ -Jährigen (56,7 %) lag. Innerhalb der Krankenkassen untereinander wiesen die LKK-versicherten Patienten mit 47,5 % die meisten  $> 1$  mm großen Neoplasien auf. Im Gegensatz dazu waren es die Privatversicherten mit dem verhältnismäßig größten Anteil an  $\leq 1$  mm

(77,1 %) und dem geringsten Anteil an > 1 mm (22,9 %) großen Melanomen. Die Stratifizierung der über 1 mm großen Melanome nach dichotomisiertem Alter ergab, dass sich bei den  $\geq 60$  Jahre alten Patienten die größte Anzahl an > 1 mm großen Melanomen bei den LKK-Versicherten (53,3 %) fand. Patienten der Techniker-Krankenkasse hatten hingegen den geringsten Anteil an Melanomen > 1 mm mit 20 %.

75,2 % der Melanome bei Patienten wohnhaft in Kernstädten war bis zu 1 mm groß. Dahingegen waren es bei Patienten vom Land mit 72,2 % im Verhältnis weniger  $\leq 1$  mm messende Melanome, aber dafür umso mehr > 1 mm große Melanome (27,8 %).

### 3) Lassen sich Unterschiede im 5-Jahresverlauf erkennen?

Das Jahr 2012 fiel in der Auswertung über die Jahre 2009-2013 mit der vergleichsweise höchsten mittleren Eindringtiefe ( $1,53 \pm 1,24$  mm) und dem größten Anteil an > 1 mm großen invasiven Melanomen mit 29,9 % auf. Es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Eindringtiefe, Stadt/Land, Krankenversicherungsstatus und Lokalisation der malignen Melanome nachgewiesen werden.

Somit lässt sich schlussfolgern, dass Variationen in den Versorgungsmerkmalen des malignen Melanoms in Deutschland, vor allem hinsichtlich der Verteilung von Risikofaktoren für Progression und Mortalität bestehen. Diese Unterschiede ließen sich für die Variablen Lokalisation, Eindringtiefe, Alter und Krankenversicherungsstatus mit signifikanten Ergebnissen belegen. Für die Variable Wohnort ergaben sich zwar relevante Unterschiede, allerdings waren diese nicht signifikant.

## 4 Diskussion

Die retrospektive Studie von insgesamt 4.583 Patienten, bei denen zwischen 2009-2013 ein malignes Melanom durch ein dermatohistopathologisches Labor verifiziert wurde, diente zur Analyse der Versorgung von Melanompatienten in Deutschland. Die Hypothese, dass Unterschiede hinsichtlich der Verteilung von Risikofaktoren für Progression und Mortalität in Deutschland bestehen, konnte bestätigt werden.

Die Ergebnisse der Melanomversorgung in Deutschland sollen nun vor dem Hintergrund anderer publizierter Studien diskutiert und interpretiert werden.

Für die Gegenüberstellung der eigenen Ergebnisse mit anderen deutschen Studien wird die im Jahre 2011 veröffentlichte Studie von Elisabeth Livingstone et al. als Gemeinschaftsprojekt der *Arbeitsgemeinschaft Dermatookologie*, der *Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* und des *Berufsverbands der Deutschen Dermatologen* herangezogen (Livingstone et al. 2011). Dies umfasst gleichzeitig einen Vergleich der Daten mit denen des Tübinger Tumorregisters aus dem Jahr 2007.

Darüber hinaus sollen die Ergebnisse dieser Versorgungsanalyse mit denen der Gesellschaft des epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut verglichen werden (GEKID 2013, Robert Koch-Institut 2013). Hierfür dienten zum einen der GEKID-Atlas sowie die gemeinschaftliche Publikation der GEKID und ZfKD in *Krebs in Deutschland 2009/2010*. Die Ergebnisse der gemeinsamen Veröffentlichung basieren auf Daten bis zum Jahr 2010. Dank der flächendeckenden epidemiologischen Krebsregistrierung seit 2009 konnten für die 9. Ausgabe Daten aus ganz Deutschland ausgewertet werden (Robert Koch-Institut 2013).

Tabelle 13: Eingeschlossene Literatur zur Gegenüberstellung mit eigenen Ergebnissen

Autor	Jahr	Titel/ Beschreibung	Journal
1. Elisabeth Livingstone et al.	2011	A first prospective population-based analysis investigating the actual practice of melanoma diagnosis, treatment and follow-up.	<i>Eur J Cancer</i>
2. Tübinger Tumorregister	2007	Klinisches Krebsregister	
3. GEKID und ZfkD im RKI	2013	Krebs in Deutschland 2009/2010	
4. GEKID-Atlas	2013	Epidemiologisches Krebsregister	

Für den Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur werden folgende Themenbereiche diskutiert: Stichprobe und Methoden, die Alters- und Geschlechtsverteilung, die Verteilung der Eindringtiefe, die relativen Häufigkeiten je nach Lokalisation, soziale Faktoren und regionale Variationen.

#### 4.1 Stichprobe/ Methoden

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie beruhen auf Daten von insgesamt 4.583 Patienten aus ganz Deutschland, die im Zeitraum 2009-2013 die Diagnose eines malignen Melanoms durch das histopathologische Labor von Dr. Mielke und Reusch mit Sitz in Hamburg gestellt bekamen. Es waren rund 156 Einsender, die Exzisionen an das Labor zur histologischen Untersuchung gesandt haben. Die Einsender waren überwiegend (> 95 %) ambulante dermatologische Praxen. Andere waren Hausarztpraxen oder Kliniken. Unter den Betroffenen waren 82 % der Patienten gesetzlich, 16 % privat und 2 % über die Beamtenversorgung versichert.

In der deutschlandweiten prospektiven Längsschnittstudie von Elisabeth Livingstone wurden Daten von 1.081 Patienten ausgewertet, die von 106 verschiedenen Zentren gemeldet wurden (Livingstone et al. 2013). Zu den Zentren gehörten dermatologische, onkologische oder Hausarztpraxen sowie Kliniken, die sich freiwillig für die Teilnahme an der Studie gemeldet haben. Es wurden alle

registrierten Melanomdiagnosen (0-III) eingeschlossen, die zwischen April und Juni 2008 gestellt wurden. Von 1.081 Patienten waren 85,3 % über die gesetzliche Krankenversicherung und 11,9 % über die private Krankenkasse versichert, während der Rest zu der Gruppe der gesetzlich Versicherten mit privater Zusatzversicherung fürs Krankenhaus oder zu den Patienten ohne Krankenversicherung gehörte.

Der Vergleich beider Studien eignet sich sehr gut trotz unterschiedlicher Studienart, -durchführung und Patientenanzahl, da sich die Patientenkollektive hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung des Krankenversicherungsstatus ähneln und die Daten der Patienten aus ganz Deutschland stammen. Es gilt jedoch zu beachten, dass die Patientendaten dieser Studie von überwiegend dermatologischen Praxen stammen, während bei der prospektiven Studie von Elisabeth Livingstone neben Hausarzt- und onkologischen Praxen überwiegend Patientendaten aus Kliniken verwendet wurden. Dieser Unterschied könnte im folgenden Vergleich einen Erklärungsansatz für möglicherweise unterschiedliche Ergebnisse darstellen. Außerdem handelt es sich bei beiden Studien um keine für Deutschland repräsentative Zufallsstichprobe, da in unserer Studie die Daten von bundesweiten Vertragsarztpraxen des Einsendelabors stammen, wohingegen sich bei der Studie von Livingstone et al. die Zentren für die Studie freiwillig gemeldet haben.

Die Ergebnisse der GEKID und des Robert Koch-Instituts beruhen auf Daten aller deutschen bevölkerungsbezogenen Krebsregister, sodass hierbei am ehesten von einer repräsentativen Studienpopulation für ganz Deutschland auszugehen ist. Ein Vergleich der eigenen Studienergebnisse mit denen der GEKID/RKI ermöglicht eine Abschätzung ihrer Repräsentativität. Laut GEKID/RKI gab es in Deutschland im Jahr 2010 etwa 19.220 Menschen, die neu an einem malignen Melanom erkrankten (Robert Koch-Institut 2013).

#### 4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Wie in unserer Studie (4.583 Patienten; 51,5 % Männer, 48,5 % Frauen), gab es in der Längsschnittstudie von Elisabeth Livingstone mit 1.061 Melanompatienten ebenso viele Frauen (49,5 %) wie Männer (50,5 %). Das mittlere Patientenalter lag mit 58 Jahren deutlich unter dem mittleren Einsendealter unseres Patientenkollektivs (63 Jahre). Die Altersdifferenz zwischen männlichen (61,4 Jahre) und weiblichen Patienten (55,8 Jahre) war mit ca. 6 Jahren größer als die des eigenen Patientenkollektivs, in der die Männer (65 Jahre) im Schnitt ca. 4 Jahre älter waren

als die weiblichen Melanompatientinnen (61 Jahre). Nichtsdestotrotz bestätigte sich die These, dass Männer zum Diagnosezeitpunkt signifikant älter sind als Frauen. Das Tübinger Tumorregister verzeichnete im Jahr 2007 insgesamt 4.719 Melanomfälle, wovon 50,5 % Männer und 49,5 % Frauen waren. Folglich sind Männer und Frauen gleichermaßen vom malignen Melanom betroffen. Der Melanompatient des Tübinger-Registers war zum Diagnosezeitpunkt im Mittel 60 Jahre alt, wobei die Männer mit 62 Jahren wie auch in unserer Studie rund 4 Jahre älter waren als die Frauen mit 58 Jahren. Die Patienten unserer Analyse waren im Vergleich am ältesten, gefolgt vom Tumorregister Tübingen. Am jüngsten waren die Patienten in der Studie von Elisabeth Livingstone mit einem mittleren Erkrankungsalter von 58 Jahren. Eine Erklärung hierfür wäre, dass in unserer Studie verhältnismäßig mehr Praxen Befunde eingeschendet haben, die Patienten aus ländlichen Regionen betreuen und diese zum Diagnosezeitpunkt im Durchschnitt älter waren als Patienten, die in der Stadt lebten. Es liegt die Vermutung nahe, dass in der Studie von Elisabeth Livingstone sich überwiegend Praxen aus städtischen Bereichen bzw. Kliniken freiwillig für die Studie gemeldet haben, da sie über eine vergleichsweise hohe Patientenzahl mit Melanomen verfügen. Dies könnte das jüngere mittlere Erkrankungsalter der Melanompatienten aus dieser Studie erklären.

Im epidemiologischen Krebsregister (RKI und GEKID) wurden im Jahr 2009 rund 9.669 Frauen (17,9 Fälle/100.000 Einwohner) und 9.640 (18,2 Fälle pro 100.000 Einwohner) neu erkrankte Männer gemeldet (Robert Koch-Institut 2013). Die Inzidenzrate für das Jahr 2010 blieb für die Männer gleich und sank für Frauen um 80 auf 9.580 neu erkrankte Frauen. Im Jahr 2011 gab es insgesamt 9.772 Frauen, die neu am malignen Melanom erkrankten. Dies entspricht 17,6 Fällen pro 100.000 Einwohner. Männer waren mit insgesamt 9.875 Fällen im Jahre 2011 (18,2 pro 100.000 Einwohner) stärker betroffen als Frauen (GEKID 2013). Die Prognose für das Jahr 2014 liegt für Männer bei 10.100 und für Frauen bei 9.600 Betroffenen. Laut GEKID/RKI lag das mittlere Erkrankungsalter (Median) für Männer bei 66 Jahren und für Frauen bei 58 Jahren d.h. Männer erkrankten laut dieser Statistik im Mittel acht Jahre später am malignen Melanom als Frauen (Robert Koch-Institut 2013). Diese Altersdifferenz zwischen den Geschlechtern ist im Vergleich zu unseren Ergebnissen doppelt so hoch. Ein Erklärungsansatz für diese Abweichung könnte sein, dass in unserer Analyse der Mittelwert als mittleres Erkrankungsalter gewertet wurde, während die Statistik von GEKID/RKI auf dem Median als Maß für das

mittlere Erkrankungsalter basiert. Ferner wurden in der Analyse von GEKID/RKI DCO-Fälle d.h. Erkrankungsfälle, die nur durch die Todesbescheinigung bekannt geworden sind, mit in die Statistik einbezogen. Für das Erkrankungsalter wurde somit das Sterbealter des Patienten verwendet, was zwangsläufig zur Überschätzung dieses Wertes geführt haben könnte.

Der bundesweiten Statistik der GEKID/RKI zufolge beträgt die relative 5-Jahres-Überlebenszeitrate für Frauen 94 % und ist somit deutlich höher als für Männer (89 %; Robert Koch-Institut 2013). Mehr als die Hälfte der Melanome wurde in einem sehr frühen Tumorstadium (T1) entdeckt, dessen Anteil seit 2008 deutlich zugenommen hat. Bei Frauen wurden mit 61 % T1-Melanome im Zeitraum 2009-2010 mehr Melanome im Frühstadium diagnostiziert als bei Männern mit einem Anteil von 56 % T1-Tumoren. Insgesamt hat die Erkrankungsrate seit dem Jahr 2008 mit Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung als Krankenkassenleistung um ca. 20 % zugenommen. So erhöhte sich die Anzahl der männlichen Patienten von 14,9 Fällen im Jahr 2007 auf 18,2 Fälle pro 100.000 Einwohner im Jahr 2008. Die Anzahl der betroffenen Frauen stieg von 14,9 Fällen auf 17,0 Fälle pro 100.000 Einwohner an (GEKID 2013).

Laut RKI/GEKID haben sich die altersstandardisierten Erkrankungsrate in den westlichen Industrienationen seit 1980 zum Teil mehr als verdreifacht (Robert Koch-Institut 2013). Aktuell wird die höchste Erkrankungsrate von Europa in Dänemark und die niedrigste in Polen verzeichnet. Innerhalb Deutschlands ist kein klares geografisches Muster abzuleiten. Die Sterberate ist trotz des drastischen Inzidenzanstiegs seit dem Jahr 1999 so gut wie konstant.

Im internationalen Vergleich liegt Deutschland hinsichtlich der Inzidenzrate nach Geschlecht in den Jahren 2009-2010 für Frauen an sechster Stelle und für Männer an achter Stelle (Robert Koch-Institut 2013). Zum Vergleich dienten die Länder Dänemark, USA, Schweiz, Schweden, Niederlande, Finnland, Tschechien, Großbritannien, Österreich, Frankreich, Belgien und Polen.

In unserer Studie waren 92,7 % der Patienten älter als 40 Jahre und über die Hälfte war zwischen 60 und 79 Jahre alt. In der gemeinsamen Publikation der GEKID und des RKI Krebs in Deutschland 2009/2010 lag der Altersgipfel der Erkrankungsrate nach Geschlecht für 2009-2010 und für beide Geschlechter zwischen dem 80-84. Lebensjahr, wobei diese spezifische Erkrankungsrate (je 100.000 Einwohner) für Männer fast doppelt so hoch war (Robert Koch-Institut 2013). Vor dem 50.

Lebensjahr zeigte sich eine gegensätzliche Häufigkeitsverteilung. Es erkrankten im Mittel mehr Frauen bei insgesamt niedrigerer Erkrankungsrate in jüngeren Jahren.

#### 4.3 Verteilung der Eindringtiefe in verschiedenen Kohorten und 5-Jahresverlauf

Die mittlere Eindringtiefe der Melanome in der Studie von Elisabeth Livingstone et al. war mit 1,55 mm deutlich größer als die des eigenen Patientenkollektivs (1,09 mm). Das Tübinger-Krebsregister verzeichnete mit 1,77 mm die höchste mittlere Eindringtiefe (Livingstone et al. 2013). Diese deutliche Abweichung ist womöglich mit der unterschiedlichen Zusammensetzung der Einsender zu erklären. Während in unserer Studie überwiegend niedergelassene dermatologische Praxen beteiligt waren, gab es in der Studie von Livingstone et al. verhältnismäßig mehr Kliniken. Es ist bekannt, dass Patienten mit Melanomen höherer Eindringtiefe eher in Kliniken als in kleinen niedergelassenen Praxen behandelt werden, was wiederum die vergleichsweise höchste Eindringtiefe der malignen Melanome erklärt, die sich aus dem Tübinger-Krebsregister ergibt. Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen und/oder mit sehr hoher Eindringtiefe werden in der Regel häufiger an Universitätskliniken betreut.

Hinsichtlich der mittleren Eindringtiefe nach Geschlecht zeigten sich sowohl in der Livingstone Studie als auch in der Analyse der Melanomdaten aus Tübingen jeweils relevante Unterschiede der mittleren Eindringtiefe nach Geschlecht. Laut Elisabeth Livingstone et al. hatten Männer mit 1,62 mm im Mittel eine höhere Eindringtiefe als Frauen mit 1,48 mm ( $p= 0,01$  mm) und im Tübinger Krebsregister wiesen die Männer mit 1,88 mm ebenfalls höhere Eindringtiefen auf als die Frauen mit 1,58 mm (Livingstone et al. 2013). Die Tiefenausdehnung und Differenz zwischen den Geschlechtern war somit bei den Ergebnissen des Tübinger Tumorregisters am größten. Hier waren es ebenso die Fälle mit den am weitesten fortgeschrittenen Tumoren.

#### 4.4 Relative Häufigkeiten in Abhängigkeit von der Lokalisation

Die Lokalisationsanalyse der malignen Melanome ergab im Vergleich zum Teil unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung.

In der Studie von Elisabeth Livingstone et al. war der Rumpf mit einem Anteil von 40 % wie in unserer Querschnittsstudie (43,3 %) der häufigste Lokalisationsort der malignen Melanome (Livingstone et al. 2013). Allerdings war der zweithäufigste

Ort die untere Extremität mit 28,5 % und nicht der Kopf/Halsbereich wie in unserer Analyse (22,5 %). Als nächstes folgte die obere Extremität und am wenigsten Melanome entfielen mit 14,2 % auf den Kopf/Halsbereich (Tabelle 14).

Tabelle 14: Gegenüberstellung der Lokalisationsverteilung der malignen Melanome

	<b>Elisabeth Livingstone et al.</b>	<b>Eigene Studie</b>	<b>Tumorregister Tübingen</b>
Anteil in Prozent in absteigender Reihenfolge	1. Rumpf (40 %)	1. Rumpf(43,3 %)	1. Rumpf(36,8 %)
	2. UE (28,5 %)	2. Kopf/Hals (22,5 %)	2. UE (24,1 %)
	3. OE (14,2 %)	3. UE (17,7 %)	3. OE (17,3 %)
	4. Kopf/Hals (14,2 %)	4. OE (15,1 %)	4. Kopf/Hals (17%)

Für die Lokalisationsverteilung des Tumorregisters Tübingen zeigte sich die gleiche Reihenfolge der Lokalisationsverteilung wie in der Livingstone et al. Studie. Der Rumpf war die mit Abstand häufigste Lokalisationsstelle (36,8 %). Am zweithäufigsten war wie von Elisabeth Livingstone das Körperareal untere Extremität vertreten, gefolgt von der oberen Extremität (17,3 %) und dem Kopf/Halsareal (17 %; Livingstone et al. 2013).

Eine mögliche Erklärung für diese abweichenden Ergebnisse wäre, dass trotz der insgesamt höheren mittleren Eindringtiefen der Vergleichsstudien, die Anzahl der Patienten mit einem Melanom im Kopf/Halsbereich in unserer Querschnittstudie aufgrund des höheren Patientenanteils aus ländlichen Bereichen überwiegt. Unsere Ergebnisse zeigten nämlich, dass der Kopf/Halsbereich bei Patienten vom Land stärker betroffen ist, als bei Patienten aus der Stadt (Tabelle 12).

Ein weiterer Grund könnte der unterschiedliche Zeitpunkt der erfassten Daten sein. Die Vergleichsdaten des Tübinger-Krebsregisters stammen aus dem Jahre 2007 und die der Studie Livingstone et al. aus 2011. Unsere Ergebnisse beziehen sich hingegen auf den Zeitraum 2009-2013 und sind somit im Vergleich am aktuellsten. Womöglich könnte die zunehmende Aufmerksamkeit gegenüber dem Thema Hautkrebs in der Bevölkerung insbesondere der Kopf/Halsmelanome zu einer erhöhten Detektionsrate der Kopf/Halsmelanome u.a. im Rahmen der Selbstinspektion geführt haben.

Ferner ergab unsere Studie, dass das Körperareal Kopf/Hals im Mittel die höchste Eindringtiefe mit 1,25 mm aufwies, gefolgt von der unteren Extremität (1,17 mm). Die obere Extremität (1,07 mm) und der Rumpf (1,00 mm) waren die Körperareale mit der im Vergleich niedrigsten Eindringtiefe. Somit lässt sich schlussfolgern, dass die Lokalisation Kopf/Hals für maligne Melanome mit einem erhöhten Risiko für Tumoren mit größerer Tiefenausdehnung einhergeht und dies wiederum ein erhöhtes Metastasierungsrisiko bzw. eine schlechte Prognose bedeutet (Elias et al. 2010). Dieses Ergebnis deckt sich mit den aktuellen Studienergebnissen, in denen der Kopf/Halsbereich als Ort mit einer vergleichsweise ungünstigen Prognose deklariert wird.

Bei Betrachtung der Lokalisationsanalyse einzelner Studien stellt sich nun die Frage, weshalb in unserer Studie anteilig mehr Kopf/Halsmelanome auftauchen als in der Livingstone Studie oder im Tübinger-Krebsregister, wenn doch die Kopf/Halsmelanome vergleichsweise höhere Eindringtiefen besitzen und solche Melanome höherer Eindringtiefen wie eben argumentiert eher von Kliniken bzw. großen Zentren behandelt werden. Auch hierfür könnte der unterschiedliche Zeitpunkt der ausgewerteten Daten eine bedeutende Rolle spielen. Während im Jahr 2007 die Kopf/Halsmelanome ggf. noch nicht so eine hohe Aufmerksamkeit besaßen, wurden möglicherweise weniger Kopf/Halsmelanome diagnostiziert als es heute der Fall ist.

#### 4.5 Regionale Variationen

Für die regionalen Disparitäten bezüglich der Eindringtiefe und Lokalisation konnten keine Vergleichsdaten herangezogen werden, da unsere Studie die Erste ist, die den Stadt/Landcharakter des Patientenwohnortes in die Analyse einbezogen hat. Es können hier lediglich die wichtigsten Ergebnisse unseres Patientenkollektivs dargelegt werden. Aus der Stadt stammten mehr als doppelt so viele Patienten als vom Land. Die Eindringtiefe differenziert nach Region (4-Stufen) ergab keine signifikanten Unterschiede, jedoch im Vergleich einen erhöhten Mittelwert für Patienten wohnhaft im ländlichen Raum. Die dichotome Stadt/Landanalyse ergab ebenfalls erhöhte mittlere Eindringtiefen für Patienten aus ländlichen Regionen trotz fehlender Signifikanz (Tabelle 8). Darüber hinaus fand man bei Patienten vom Land einen relevant höheren Anteil an invasiven Melanomen mit 54,2 % vs. 51,8 % bei

Patienten wohnhaft in der Stadt (Tabelle 10). Patienten aus dem ländlichen Raum waren mit ca. 64 Jahren trotz fehlender Signifikanz im Vergleich am ältesten.

#### 4.6 Soziale Faktoren

Wie in der Einleitung beschrieben, wird in der Literatur ein Zusammenhang zwischen dem sozioökonomischen Status und den Versorgungsmerkmalen des malignen Melanoms beschrieben. Dabei weisen die sozioökonomisch benachteiligten Patienten zum Diagnosezeitpunkt ein vergleichsweise weiter fortgeschrittenes Stadium des malignen Melanoms auf als Patienten mit hohem sozioökonomischen Status (Bilimoria et al. 2009, Eriksson et al. 2013, Quintella Mendes et al. 2013, Youl et al. 2011). Da die Eindringtiefe als Versorgungsmarker ein prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben der Patienten ist, besitzen sozial benachteiligte Melanompatienten folglich eine schlechtere Überlebenszeitprognose als solche mit einem hohen sozioökonomischen Status (Geller et al. 1996, MacKie und Hole 1996). In der Studie von Eriksson et al. aus dem Jahr 2013 konnte gezeigt werden, dass die mittlere Tumordicke mit abnehmendem Bildungsgrad der Patienten steigt (Eriksson et al 2013). Es stellt sich an dieser Stelle die Frage, ob die LKK- und AOK-Versicherten unserer Studie insgesamt einen geringeren sozioökonomischen Status besaßen und dies die vergleichsweise höheren Eindringtiefen dieser Patienten erklärt. Hierfür ist es erforderlich, die Mitgliederzusammensetzung der beiden Krankenkassen zu untersuchen. In einer Studie der Bertelsmann Stiftung konnten deutliche Unterschiede bezüglich der Geschlechterverteilung, Bildungsstruktur und Erkrankungshäufigkeiten zwischen den Krankenkassen festgestellt werden. Eine Zusatzbefragung des Bertelsmann Gesundheitsmonitors im Jahr 2007 ergab, dass innerhalb der AOK vermehrt einkommensschwache und bildungsferne Schichten mit einer höheren Morbiditätslast vertreten sind (Hoffmann und Icks 2012). Laut Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz besteht für landwirtschaftliche Unternehmer eine Versicherungspflicht bei der LKK, weshalb Mitglieder dieser Krankenkasse überwiegend Landwirte sind. Dies legt ebenso die Vermutung nahe, dass es sich bei Mitgliedern der LKK überwiegend um Patienten mit eher geringerem sozioökonomischen Status im Vergleich zu den Patienten der privaten Krankenkasse oder Ersatzkasse handelt.

Darüber hinaus fand man wie auch in der Einleitung schon erwähnt, dass Menschen höherer Bildungsklasse zum Diagnosezeitpunkt im Mittel 16 Jahre jünger waren als

Patienten, die einer niedrigen Bildungsklasse angehörten. Das maligne Melanom wird bei Menschen mit niedrigem sozioökonomischen Status zu einem sehr viel späteren Zeitpunkt entdeckt (Eriksson et al. 2013). Pollitt konnte mit seiner im Jahr 2012 veröffentlichten Studie zeigen, dass sich das Risikobewusstsein hinsichtlich der Entwicklung eines malignen Melanoms zwischen Patienten hohen vs. niedrigen Bildungsstandes deutlich unterschied (Pollitt et al 2012). Menschen niedriger Bildungsschicht sahen sich weniger dem Risiko ausgesetzt an einem Melanom zu erkranken, verstanden weniger, wie ernst die Diagnose eines malignen Melanoms ist und verfügten im Mittel über weniger Hintergrundinformationen (z.B. die ABCD-Regel) zur körperlichen Selbstuntersuchung.

Nimmt man bei Patienten der LKK und AOK ein vergleichsweise geringeres Bewusstsein für Hautkrebs und Prävention an, so könnte dies ein Erklärungsansatz für den vergleichsweise späten Arztbesuch und damit einhergehend das höhere mittlere Alter und die erhöhte Eindringtiefe zum Diagnosezeitpunkt sein. Auch Mandalà begründet die schlechtere Prognose der sozioökonomisch benachteiligten Patienten mit der Kombination aus niedrigem Bildungsstand, armen Familienverhältnissen und einem geringen Risikobewusstsein für schwarzen Hautkrebs insgesamt (Mandalà et al. 2011).

Die Tatsache, dass die LKK- und AOK-Patienten unserer Studie im Vergleich den größten Anteil an Kopf/Halsmelanomen besaßen, könnte vielerlei Ursachen haben. Es könnte beispielsweise die vermehrte UV-Exposition der Arbeiter insbesondere der Landwirte durch ihre Arbeit im Freien einen relevanten Beitrag geliefert haben, als auch das verminderte Bewusstsein für Hautkrebs und Prävention im Allgemeinen. Der niedrige Bildungsgrad und die schlechtere strukturelle Anbindung an spezialisierte Praxen auf dem Land könnten zusätzlich einen vergleichsweise späten Arztbesuch zur Folge gehabt haben und die hohen Eindringtiefen der Kopf-Halsmelanome erklären.

Trotz der schlechteren Überlebensprognose sozial benachteiligter Patienten, ist die Inzidenz des malignen Melanoms laut Literatur in den oberen sozialen Bevölkerungsgruppen höher (MacKie und Hole 1996, Geller et al. 1996). Da es sich bei der vorliegenden Studie nicht um eine bevölkerungsrepräsentative Stichprobe handelt, kann an dieser Stelle keine Abschätzung der Inzidenz oder Prävalenz maligner Melanome erfolgen,

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die vorliegenden Studienergebnisse den relevanten Einfluss vom sozioökonomischen Status auf die Versorgungsmerkmale des malignen Melanoms bestätigen. Das Ausmaß an negativem Einfluss vom sozioökonomischen Status auf die Diagnose und das Überleben könnte durch spezifische Aufklärungs- und Präventionsmaßnahmen verringert werden. Ferner würde die Ausweitung des Zugangs zu ärztlicher Expertise und Versorgung für sozial benachteiligte Menschen eine zusätzliche Verbesserung erbringen (Reyes-Ortiz et al. 2005).

## 5 Schlussfolgerung

Die Versorgungsmerkmale des malignen Melanoms in Deutschland sind mit Hilfe der eigenen Ergebnisse und dem Vergleich ähnlicher Studien ausführlich beschrieben und diskutiert worden.

Über den bisherigen Kenntnisstand der Vergleichsstudien hinaus fügte unsere Querschnittsstudie folgende Aspekte neu hinzu.

Es konnte eine gegensätzliche Häufigkeitsverteilung der Geschlechter zwischen den Ersatzkassenversicherten vs. Privatversicherten in dem Patientenkollektiv festgestellt werden. Während bei der Ersatzkasse rund 6,8 % mehr Frauen als Männer versichert waren, waren es bei den privatversicherten Patienten fast doppelt so viele Männer als Frauen. Dieses Ergebnis wirft die Frage auf, ob das weibliche Geschlecht im Mittel gegebenenfalls sozioökonomisch benachteiligt sein könnte. Trotz des geringeren Einsendealters der Frauen und ihrer besseren Überlebensprognose gegenüber dem männlichen Geschlecht, wäre es interessant zu untersuchen, ob Frauen mit gleichem sozioökonomischem Status eine noch günstigere Prognose erzielen würden.

Des Weiteren wurde im Sinne der versorgungswissenschaftlichen Analyse des malignen Melanoms eine Differenzierung innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherungen vorgenommen. In unserem Patientenkollektiv war die Mehrzahl der gesetzlich versicherten Patienten über die AOK versichert, gefolgt von der BKK und TK. Die wenigsten Patienten waren über die LKK und Knappschaft versichert. LKK-Versicherte waren mit einem mittleren Einsendeleter von 73 Jahren am ältesten, gefolgt von den Versicherten der Knappschaft (68 Jahre). Am jüngsten waren im Mittel die Patienten der Techniker Krankenkasse mit einem mittleren Einsendeleter von 59 Jahren. Dieses Ergebnis gibt Anlass zu weitergehenden Untersuchungen, die sich mit der Frage beschäftigen, welche Einflussfaktoren zu diesen signifikant unterschiedlichen Ergebnissen innerhalb der Gruppe der gesetzlich versicherten Patienten führen. Hierfür ist es notwendig, die genaue Struktur v.a. der LKK, AOK und Techniker Krankenkasse noch ausführlicher zu analysieren und ihre Leistungen gegenüberzustellen.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass die über 60-jährigen Patienten im Mittel eine signifikant höhere Eindringtiefe mit 1,13 mm aufwiesen als die unter  $\leq 60$  Jahre alten Patienten (1,02 mm). Mittels der Unterteilung des Patientenkollektivs in fünf Altersgruppen (20-Jahresabschnitte) konnte ein linearer Anstieg der mittleren

vertikalen Eindringtiefe ausgehend vom 20. Lebensjahr nachgewiesen werden. Der Altersgipfel der höchsten Eindringtiefe lag bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe der über 80-Jährigen (Abbildung 6). Ein höheres Melanomrisiko mit steigendem Alter ist aus biologischer und medizinischer Sicht nachvollziehbar und bedarf keiner weiteren Abklärung. Wichtig zu erforschen wäre jedoch, ob es lediglich das vergleichsweise hohe Alter der LKK und AOK-Patienten war, welches die höchsten mittleren Eindringtiefen dieser Patienten im Vergleich (LKK= 1,71 mm; AOK= 1,22 mm) bedingt, oder ob es noch weitere negative Faktoren gibt, die hier eine Rolle spielten.

Von den insgesamt 2.535 gültigen malignen Melanomen waren ca.  $\frac{3}{4}$  bis zu 1 mm und die restlichen  $\frac{1}{4}$  über 1 mm groß. Die meisten invasiv wachsenden malignen Melanome fand man bei den Versicherten der Knappschaft (62,2 %) und der IKK (60,8 %). Die AOK- und LKK-Versicherten gehörten hingegen zu der Gruppe mit dem niedrigsten Anteil an invasiven Melanomen, was im ersten Augenblick unerwartet positiv für diese Patientengruppe erscheint. Jedoch ist hierbei die Gesamtanzahl der Melanome bei Patienten unterschiedlicher Krankenkasse zu berücksichtigen. Die meisten gesetzlich versicherten Patienten waren Mitglieder der AOK d.h. die unterschiedliche Tumorzahl der jeweiligen Kassen lässt keinen unmittelbaren Vergleich der invasiven Prozentzahlen zu. Nichtsdestotrotz könnten neben der Anzahl der Neoplasien noch weitere Faktoren zu diesem Ergebnis beigetragen haben, was in jedem Fall näher untersucht werden sollte.

Die Ergebnisse unserer Studie sollten Anlass zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit erhöhtem Risikoprofil geben. Vor allem die AOK und LKK-Versicherung sollte ihre Leistungen optimieren und für mehr Aufklärung der Patienten sorgen. Dies würde sowohl den Mitgliedern als auch der Krankenkasse selbst zu Gute kommen, da Melanome höherer Eindringtiefe mit ebenfalls höheren Therapiekosten einhergehen (Freedberg et al. 1999) und an dieser Stelle langfristig enorme Kosten eingespart werden könnten. Das Ziel sollte darin bestehen, dass insbesondere die LKK- und AOK-Versicherung ihren Mitgliedern eine umfassende Aufklärung beispielsweise mittels Flyer über Hautkrebs liefert und ein verpflichtendes Screening-Programm in regelmäßigen Abständen anbietet. Dies könnte zwar anfänglich zu einem Anstieg der Inzidenz führen, aber langfristig kommt es zur Detektion der malignen Melanome in einem zunehmend frühen Stadium (Leitlinienprogramm 2013).

Eine Limitation dieser Studie ist, dass die Eindringtiefe als Marker der Versorgung nicht validiert ist und keine Vergleichsstudien dieser Art vorliegen. Nichtsdestotrotz ist die Eindringtiefe in zahlreichen Studien als wichtigster prognostischer Marker angegeben (Leitlinienprogramm 2013) und findet hier seine Rechtfertigung für die Ausrichtung unserer Studie. Zudem ist die vertikale Eindringtiefe ein objektivierbares Maß und besitzt daher eine hohe prognostische Validität.

Ein weiterer limitierender Faktor ist, dass neben den angegebenen Merkmalen wie Stammdaten der Patienten keine weiteren Merkmale der malignen Melanome für die Auswertung wie z.B. Komorbiditäten zur Verfügung standen. Dies wiederum könnte dazu geführt haben, dass zusätzlich relevante Aspekte der Melanome in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Gleichzeitig ist jedoch mit Hilfe unseres Verfahrens, der Auswertung gesicherter histopathologischer Befunde, die Diagnosesicherheit maximiert, sodass von einer hohen Reliabilität auszugehen ist.

Es handelt sich zwar bei unserer Studie um keine repräsentative Zufallsstichprobe für ganz Deutschland, jedoch zeigte der Vergleich mit anderen Studien durchaus gemeinsame Trends. Die Analyse der einzelnen Assoziation innerhalb der Kohorte von z.B. Eindringtiefe und anderen Merkmalen ist dadurch jedoch nicht eingeschränkt. Die Patientenkohorte ist folglich geeignet, um Anlass zur Optimierung der Versorgung von Melanompatienten in Deutschland zu geben.

Zur Versorgungsqualität maligner Melanome liegen bislang keine bzw. nur unzureichende Studienergebnisse vor; ebenso gibt es keine allgemein gültigen Standards zur Messung der Versorgungsqualität des malignen Melanoms. In der Literatur sind lediglich verschiedene Ansätze zur Bestimmung der Versorgungsqualität zu finden. So konnten Corbo und Wismer mittels ihrer Studie feststellen, dass in der Melanomdiagnostik signifikante Unterschiede hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit zwischen Dermatologen vs. Hausärzten bestehen (Corbo und Wismer 2012). Die meisten Patienten gehen jedoch initial zu ihrem behandelnden Hausarzt für die Beurteilung der verdächtigen Stellen statt zum Dermatologen. Folglich ist die Einschätzung des Hausarztes maßgeblich für das weitere Prozedere. Kommt der Hausarzt zu einem falsch negativen Ergebnis, so kann dies verheerende Folgen für die Überlebenszeit des einzelnen Patienten haben. Daher sollten laut Corbo und Wismer Hausärzte mehr Training erhalten, um ihre Fähigkeit für die Erkennung eines malignen Melanoms zu verbessern.

Darüber hinaus fand Hajdarevic in seiner Studie heraus, dass der Zeitraum zwischen dem ersten Arztkontakt und der Empfehlung zur Primärexzision bei Hausärzten im Mittel fast doppelt so lang war als bei spezialisierten dermatologischen Einrichtungen (Hajdarevic et al. 2014). Das Zeitintervall zwischen der Empfehlung des Arztes und der Primärexzision war in beiden Gruppen breit gefächert aber es konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Signifikant länger dauerte jedoch die Eintragung der histopathologischen Diagnose in die Krankenakte des Patienten bei den behandelnden Hausärzten vs. Dermatologen (13 vs. 6,5 Tage;  $p= 0,001$ ). Die Verkürzung dieser Dauer könnte ein weiterer Ansatzpunkt zur Verbesserung der Versorgungsqualität sein, damit unnötige Verzögerungen zur Einleitung der Therapie verhindert werden können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mehr Studien zur Erforschung der Versorgungsmerkmale und der Versorgungsqualität des malignen Melanoms erforderlich sind, um validierte allgemein gültige Parameter festlegen zu können. Nichtsdestotrotz liegen genügend Ergebnisse vor, die signifikante Unterschiede in der Versorgung des malignen Melanoms abbilden. Diese Defizite sollten die Grundlage zur Ausarbeitung von Lösungsansätzen durch ein Expertenteam bilden, um die Versorgung für Melanompatienten schnellstmöglich zu verbessern und um kontinuierlich Fortschritte zu erzielen.

## 6 Zusammenfassung

Trotz seiner Häufigkeit ist das maligne Melanom (MM) mit seinen klinischen Merkmalen in der breiten Versorgung wenig charakterisiert. Ziel war es die Merkmale und Risikofaktoren vom MM in der ambulanten Versorgung zu analysieren. Es sollte die Hypothese überprüft werden, dass die Versorgung des MM Variationen hinsichtlich geografischer und sozialer Merkmale aufweist.

Die retrospektive Analyse einer bundesweiten Kohorte erfolgte auf dem Boden eines histopathologischen Einsendelabors. Eingeschlossen wurden 4.583 Patienten (Männer 51,5 %; Frauen 48,5 %) mit histologisch gesicherter Diagnose eines malignen Melanoms zwischen 2009-2013.

Die mittlere Eindringtiefe der MM für gesetzlich Versicherte (1,10 mm) lag nicht signifikant höher als die der Privatversicherten (1,03 mm) ( $p= 0,644$ ). Auffallend waren unter den gesetzlich versicherten Patienten die markant höheren Eindringtiefen bei Zugehörigkeit zur LKK (1,71 mm) und zur AOK (1,22 mm), welche nach Alters- und Geschlechtsadjustierung nur einen Trend, keine Signifikanz aufwiesen ( $p= 0,061$ ). Ebenfalls besaßen Patienten aus ländlichen Regionen (1,15 mm) auffallend höhere (nicht signifikante) Eindringtiefen als solche aus städtischen Regionen (1,06 mm;  $p= 0,155$ ).

Die Mehrzahl der MM war am Rumpf (43,3 %) lokalisiert, gefolgt von der Lokalisation Kopf/Hals (22,5 %). Die höchste mittlere Eindringtiefe bestand für die Kopf- und Halsmelanome mit 1,25 mm, die bei Männern (24,2 %) signifikant häufiger vorkamen als bei Frauen (20,7 %;  $p= 0,000$ ). Der Kopf/Halsbereich wies mit 31,2 % die höchste Rate an über 1 mm großen Melanomen auf. Die größten Beiträge der Kopf/Halsmelanome fand man seitens der LKK- und der AOK-Versicherten mit 52,3 % bzw. 30,2 %.

Zu folgern ist, dass Variationen in den Versorgungsmerkmalen des MM in Deutschland bestehen. Risikofaktoren waren männliches Geschlecht, höheres Alter, Landbewohner und LKK bzw. AOK-Versicherte. Die Dringlichkeit zur Verbesserung der Versorgung des MM insbesondere bei diesen Risikogruppen wird deutlich.

## 7 Summary

Despite its prevalence, malignant melanoma (MM) is poorly characterized within patient-centered care. The aim of the study was to analyze the characteristics and risk factors for progression and mortality of MM. We hypothesize that the presentation and tumor characteristics of MM vary and depend on epidemiologic factors e.g. geographic and social economic status.

The retrospective study of a nationwide cohort was based on patients' data derived from a dermatohistopathologic lab in Germany with microscopically secured melanoma specimen from 4.583 patients (men 51,5 %, women 48,5 %) during 2009-2013.

A noticeable but not statistically significant difference ( $p= 0.644$ ) was observed for the mean skin depth between melanoma patients with state covered health insurance (1.10 mm) vs. privately insured patients (1.03 mm). Patients with state health coverage by the LKK and AOK, had melanomas with the highest mean invasion depth (LKK 1.71 mm, AOK 1.22 mm), which revealed a trend but no significance after adjustment of age and sex ( $p= 0.061$ ). Further, patients from rural areas (1.15 mm) had deeper (not statistically significant) melanomas than the ones coming from urban areas (1.06 mm;  $p= 0.155$ ).

The majority of melanomas (43.3 %) was located on the trunk, followed by the location head and neck (22.5 %). The highest infiltration level was observed for head and neck melanomas with 1.25 mm, which were significantly more common in men (24.2 %) than in women (20.7 %,  $p= 0.000$ ). The highest rates of over 1 mm tumors in size (31.2 %) was seen in patients with head and neck melanoma. Most of the head and neck melanoma specimen derived from patients with state covered insurance plans at the companies LKK (52.3 %) and AOK (30.2 %).

In conclusion, our patient-centered retrospective study verified the hypothesis, that there are variations of malignant melanoma characteristics existing within Germany. Our results demonstrate that the gender male, older age, living in rural areas, being health insurance covered by the state companies LKK and AOK are risk factors for malignant melanoma. The results of this study illustrate the urgency for improving health care deficits in treating malignant melanoma patients in Germany.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomografie
FDG-PET	Fluordesoxy-Positronenemissionstomografie
LDH	Lactatdehydrogenase
MRT	Magnetresonanztomografie
PET	Positronenemissionstomografie
PLZ	Postleitzahl
SDD	Sequenzielle digitale Dermatoskopie
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
v.a.	vor allem
u.a.	unter anderem

## 9 Literaturverzeichnis

- Azzola, Manuela F.; Shaw, Helen M.; Thompson, John F.; Soong, Seng-jaw; Scolyer, Richard A.; Watson, Geoffrey F. et al. (2003): Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma. In: *Cancer* 97 (6), S. 1488–1498. DOI: 10.1002/cncr.11196.
- Balch, Charles M.; Gershenwald, Jeffrey E.; Soong, Seng-jaw; Thompson, John F.; Atkins, Michael B.; Byrd, David R. et al. (2009): Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. In: *J Clin Oncol* 27 (36), S. 6199–6206. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4799.
- Balch, Charles M.; Gershenwald, Jeffrey E.; Soong, Seng-jaw; Thompson, John F.; Ding, Shouluan; Byrd, David R. et al. (2010): Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. In: *J Clin Oncol* 28 (14), S. 2452–2459. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.1627.
- Baumert, Jens; Schmidt, Michael; Giehl, Kathrin A.; Volkenandt, Matthias; Plewig, Gerd; Wendtner, Clemens; Schmid-Wendtner, Monika-Hildegard (2009): Time trends in tumour thickness vary in subgroups: analysis of 6475 patients by age, tumour site and melanoma subtype. In: *Melanoma Res* 19 (1), S. 24–30. DOI: 10.1097/CMR.0b013e32831c6fe7.
- Bilimoria, Karl Y.; Balch, Charles M.; Wayne, Jeffrey D.; Chang, David C.; Palis, Bryan E.; Dy, Sydney M.; Lange, Julie R. (2009): Health care system and socioeconomic factors associated with variance in use of sentinel lymph node biopsy for melanoma in the United States. In: *J Clin Oncol* 27 (11), S. 1857–1863. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.7567.
- Braud, Filippo de; Khayat, David; Kroon, Bin B.R.; Valdagni, Riccardo; Bruzzi, Paolo; Cascinelli, Natale (2003): Malignant melanoma. In: *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 47 (1), S. 35–63. DOI: 10.1016/S1040-8428(02)00077-X.
- Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Hg. v. Juris. Online verfügbar unter [http://www.gesetze-im-internet.de/kvlg\\_1989/\\_2.html](http://www.gesetze-im-internet.de/kvlg_1989/_2.html), zuletzt geprüft am 27.10.2014.
- Corbo, Michael D.; Wismer, Judy (2012): Agreement between dermatologists and primary care practitioners in the diagnosis of malignant melanoma: review of the literature. In: *J Cutan Med Surg* 16 (5), S. 306–310.
- Eisemann, N.; Jansen, L.; Holleczer, B.; Waldmann, A.; Luttmann, S.; Emrich, K. et al. (2012): Up-to-date results on survival of patients with melanoma in Germany. In: *British Journal of Dermatology* 167 (3), S. 606–612. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.11039.x.
- Elias, Elias G.; Hasskamp, Joanne H.; Sharma, Bhuvnesh K. (2010): Biology of Human Cutaneous Melanoma. In: *Cancers* 2 (1), S. 165–189. DOI: 10.3390/cancers2010165.

- Erdei, Esther; Torres, Salina M. (2010): A new understanding in the epidemiology of melanoma. In: *Expert Review of Anticancer Therapy* 10 (11), S. 1811–1823. DOI: 10.1586/era.10.170.
- Eriksson, H.; Lyth, J.; Månsson-Brahme, E.; Frohm-Nilsson, M.; Ingvar, C.; Lindholm, C. et al. (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. In: *European Journal of Cancer* 49 (12), S. 2705–2716. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.03.013.
- Freedberg, K. A.; Geller, A. C.; Miller, D. R.; Lew, R. A.; Koh, H. K. (1999): Screening for malignant melanoma: A cost-effectiveness analysis. In: *J Am Acad Dermatol* 41 (5 Pt 1), S. 738–745, zuletzt geprüft am 10.01.2015
- Gamba, Christina S.; Clarke, Christina A.; Keegan, Theresa H M; Tao, Li; Swetter, Susan M. (2013): Melanoma survival disadvantage in young, non-Hispanic white males compared with females. In: *JAMA Dermatol* 149 (8), S. 912–920. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.4408.
- Garbe, Claus; Leiter, Ulrike (2009): Melanoma epidemiology and trends. In: *Clinics in Dermatology* 27 (1), S. 3–9. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2008.09.001.
- Geller, A. C.; Miller, D. R.; Lew, R. A.; Clapp, R. W.; Wenkeker, M. B.; Koh, H. K. (1996): Cutaneous melanoma mortality among the socioeconomically disadvantaged in Massachusetts. In: *Am J Public Health* 86 (4), S. 538–543.
- Geller, A. C.; Miller, D. R.; Lew, R. A.; Clapp, R. W.; Wenkeker, M. B.; Koh, H. K. (1996): Cutaneous melanoma mortality among the socioeconomically disadvantaged in Massachusetts. In: *Am J Public Health* 86 (4), S. 538–543.
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) (2013): Krebsneuerkrankungen. C43 Malignes Melanom der Haut. Online verfügbar unter <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Inzidenz/atlas.html>, zuletzt aktualisiert am Dezember 2013, zuletzt geprüft am 31.10.2014.
- Hajdarevic, Senada; Hornsten, Asa; Sundbom, Elisabet; Isaksson, Ulf; Schmitt-Egenolf, Marcus (2014): Health-care delay in malignant melanoma: various pathways to diagnosis and treatment. In: *Dermatol Res Pract* 2014, S. 294287. DOI: 10.1155/2014/294287.
- Herman, Krzysztof; Wysocki, Wojciech M.; Skotnicki, Piotr; Tabor, Jacek; Luczynska, Elebieta; Komorowski, Andrzej L. (2009): Stage III thick (4.0 mm) lower extremity melanoma: is timing of lymph node involvement a prognostic factor? In: *World J Surg* 33 (3), S. 469–474. DOI: 10.1007/s00268-008-9895-z.
- Hoffmann, F.; Icks, A. (2012): Unterschiede in der Versichertenstruktur von Krankenkassen und deren Auswirkungen für die Versorgungsforschung: Ergebnisse des Bertelsmann-Gesundheitsmonitors. In: *Gesundheitswesen* 74 (05), S. 291–297. DOI: 10.1055/s-0031-1275711.

- Hurrelmann, Klotz, Haisch (Hrsg.) (2010): Lehrbuch Prävention und Gesundheitsförderung 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage: Huber
- Kretschmer, L.; Preusser, K-P; Neumann, C. (2002): Locoregional cutaneous metastasis in patients with therapeutic lymph node dissection for malignant melanoma: risk factors and prognostic impact. In: *Melanoma Res* 12 (5), S. 499–504.
- Leitlinienprogramm Onkologie 2013: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des malignen Melanoms, Langversion 1.1, AWMF Registernummer: 032-024OL. Online verfügbar unter [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-024I\\_S3\\_Melanom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2013-02.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024I_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf), zuletzt geprüft am 27.10.2014.
- Leitlinienprogramm Onkologie 2014: S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs, Langversion 1.1, AWMF Registernummer: 032/052OL. Online verfügbar unter [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-052OL1\\_Pr%C3%A4vention\\_von\\_Hautkrebs\\_2014-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-052OL1_Pr%C3%A4vention_von_Hautkrebs_2014-04.pdf), zuletzt geprüft am 27.10.2014.
- Livingstone, Elisabeth; Windemuth-Kieselbach, Christine; Eigentler, Thomas K.; Rempel, Rainer; Trefzer, Uwe; Nashan, Dorothee et al. (2011): A first prospective population-based analysis investigating the actual practice of melanoma diagnosis, treatment and follow-up. In: *Eur J Cancer* 47 (13), S. 1977–1989. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.04.029.
- Lyth, J.; Hansson, J.; Ingvar, C.; Månsson-Brahme, E.; Naredi, P.; Stierner, U. et al. (2013): Prognostic subclassifications of T1 cutaneous melanomas based on ulceration, tumour thickness and Clark's level of invasion: results of a population-based study from the Swedish Melanoma Register. In: *British Journal of Dermatology* 168 (4), S. 779–786. DOI: 10.1111/bjd.12095.
- MacKie, R. M. (2000): Malignant melanoma: clinical variants and prognostic indicators. In: *Clin Exp Dermatol* 25 (6), S. 471–475.
- MacKie, R. M.; Hole, D. J. (1996): Incidence and thickness of primary tumours and survival of patients with cutaneous malignant melanoma in relation to socioeconomic status. In: *BMJ* 312 (7039), S. 1125–1128. DOI: 10.1136/bmj.312.7039.1125.
- Mandalà, Mario; Imberti, Gian Lorenzo; Piazzalunga, Dario; Belfiglio, Maurizio; Lucisano, Giuseppe; Labianca, Roberto et al. (2011): Association of Socioeconomic Status With Breslow Thickness and Disease-Free and Overall Survival in Stage I-II Primary Cutaneous Melanoma. In: *Mayo Clinic Proceedings* 86 (2), S. 113–119. DOI: 10.4065/mcp.2010.0671.
- McLaughlin, John M.; Fisher, James L.; Paskett, Electra D. (2011): Marital status and stage at diagnosis of cutaneous melanoma: results from the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) program, 1973-2006. In: *Cancer* 117 (9), S. 1984–1993. DOI: 10.1002/cncr.25726.

- Ortiz, Carlos A Reyes; Goodwin, James S.; Freeman, Jean L. (2005): The effect of socioeconomic factors on incidence, stage at diagnosis and survival of cutaneous melanoma. In: *Med Sci Monit* 11 (5), S. 163-172.
- Plewig, Landthaler, Burgdorf, Hertl, Ruzicka (Hrsg.) (2012): *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 6. Aufl. Berlin: Springer.
- Plym, Anna; Ullenhag, Gustav J.; Breivald, Mats; Lambe, Mats; Berglund, Anders (2014): Clinical characteristics, management and survival in young adults diagnosed with malignant melanoma: A population-based cohort study. In: *Acta Oncol* 53 (5), S. 688–696. DOI: 10.3109/0284186X.2013.854928.
- Pollitt, Ricardo A.; Swetter, Susan M.; Johnson, Timothy M.; Patil, Pratima; Geller, Alan C. (2012): Examining the pathways linking lower socioeconomic status and advanced melanoma. In: *Cancer* 118 (16), S. 4004–4013. DOI: 10.1002/cncr.26706.
- Quintella Mendes, Gelcio L.; Koifman, Sergio (2013): Socioeconomic status as a predictor of melanoma survival in a series of 1083 cases from Brazil. In: *Melanoma Research* 23 (3), S. 199–205. DOI: 10.1097/CMR.0b013e32835e76f8.
- Robert Koch-Institut 9. Ausgabe 2013: Krebs in Deutschland 2009/2010. Online verfügbar unter [http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs\\_in\\_deutschland\\_2009\\_2010.pdf](http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf), zuletzt geprüft am 27.10.2014.
- Schaefer, Ines; Reusch, Michael; Siebert, Julia; Spehr, Christina; Augustin, Matthias (2014): Health care characteristics of basal cell carcinoma in Germany: the role of insurance status and socio-demographic factors. In: *J Dtsch Dermatol Ges* 12 (9), S. 803–811. DOI: 10.1111/ddg.12415.
- Schnee, M. (2008): Gesundheitsmonitor 2008. Gesundheitsversorgung und Gestaltungsoptionen aus der Perspektive der Bevölkerung, S. 88–104. Online verfügbar unter [http://www.bertelsmann-stiftung.de/cps/rde/xbcr/SID-4AEBDB3B-14BE40B0/bst/xcms\\_bst\\_dms\\_33759\\_33760\\_2.pdf](http://www.bertelsmann-stiftung.de/cps/rde/xbcr/SID-4AEBDB3B-14BE40B0/bst/xcms_bst_dms_33759_33760_2.pdf), zuletzt geprüft am 27.10.2014.
- Sneyd, Mary; Cameron, Claire; Cox, Brian (2014): Individual risk of cutaneous melanoma in New Zealand: developing a clinical prediction aid. In: *BMC Cancer* 14 (1), S. 359. DOI: 10.1186/1471-2407-14-359.
- Usher-Smith, J. A.; Emery, J.; Kassianos, A. P.; Walter, F. M. (2014): Risk prediction models for melanoma: A systematic review. In: *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0295.
- Van Durme, D J; Ferrante, J. M.; Pal, N.; Wathington, D.; Roetzheim, R. G.; Gonzalez, E. C. (2000): Demographic predictors of melanoma stage at diagnosis. In: *Arch Fam Med* 9 (7), S. 606–611.
- Weide, Benjamin; Faller, Christine; Elsasser, Margrit; Buttner, Petra; Pflugfelder, Annette; Leiter, Ulrike et al. (2013): Melanoma patients with unknown primary site or nodal recurrence after initial diagnosis have a favourable survival compared to those with synchronous lymph node metastasis and primary tumour. In: *PLoS One* 8 (6), S. e66953. DOI: 10.1371/journal.pone.0066953.

Youl, Philippa H.; Baade, Peter D.; Parekh, Sanjoti; English, Dallas; Elwood, Mark; Aitken, Joanne F. (2011): Association between melanoma thickness, clinical skin examination and socioeconomic status: results of a large population-based study. In: *Int J Cancer* 128 (9), S. 2158–2165. DOI: 10.1002/ijc.25540.

Zell, Jason A.; Cinar, Pelin; Mobasher, Mehrdad; Ziogas, Argyrios; Meyskens, Frank L Jr; Anton-Culver, Hoda (2008): Survival for patients with invasive cutaneous melanoma among ethnic groups: the effects of socioeconomic status and treatment. In: *J Clin Oncol* 26 (1), S. 66–75. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.3604.

## 10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Patienten nach Altersgruppen	20
Abbildung 2: Anzahl der Patienten in Abhängigkeit vom Versicherungsstatus	21
Abbildung 3: Lokalisation der malignen Melanome	23
Abbildung 4: Mittlere Eindringtiefe der Patienten mit MM nach Altersgruppen	24
Abbildung 5: Die mittlere vertikale Eindringtiefe in mm nach Altersgruppe und Geschlecht der Patienten	25
Abbildung 6: Mittlere vertikale Eindringtiefe in mm in Abhängigkeit vom Krankenversicherungsstatus	26
Abbildung 7: Vertikale mittlere Eindringtiefe nach Region (4-Stufenkategorisierung)	27
Abbildung 8: Anteil an invasiv wachsenden Melanomen in Abhängigkeit vom Krankenversicherungsstatus	29
Abbildung 9: Dichotomisierte Eindringtiefe ( $\leq$ / $>$ 1 mm) nach Krankenkasse	32
Abbildung 11: Dichotomisierte Eindringtiefe bei über 60-jährigen Patienten nach Krankenkasse	34
Abbildung 12: Anteil der malignen Melanome nach Krankenversicherung	36
Abbildung 13: Mittlere Eindringtiefe in mm im 5-Jahresverlauf (2009-2013)	38
Abbildung 14: Mittlere Eindringtiefe in mm im 5-Jahresverlauf (2009-2013)	39

## 11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Klassifikation für das maligne Melanom	5
Tabelle 2: N-Klassifikation für das maligne Melanom	5
Tabelle 3: M-Klassifikation für das maligne Melanom	6
Tabelle 4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms	6
Tabelle 5: Risikoadaptiertes Nachsorgeschema nach Tumorstadium	12
Tabelle 6: Schema der Nachsorge nach Stadium des malignen Melanoms	13
Tabelle 7: Das relative 5-Jahresüberleben in Abhängigkeit von Stadium und Geschlecht	15
Tabelle 8: Verteilung der Patienten nach Geschlecht und nach dichotomisierten Wohnort (Stadt vs. Land)	22
Tabelle 9: Eindringtiefe der malignen Melanome im Bezug auf städtische und ländliche Regionen	27
Tabelle 10: Anzahl der invasiv vs. nicht invasiv wachsenden Melanome differenziert nach Region (Stadt vs. Land)	30
Tabelle 11: Anzahl (n) der malignen Melanome nach Lokalisation und dichotomisierter Eindringtiefe	35
Tabelle 12: Anzahl der malignen Melanome nach Lokalisation und Region (Stadt/Land)	37
Tabelle 13: Eingeschlossene Literatur zur Gegenüberstellung mit eigenen Ergebnissen	45
Tabelle 14: Gegenüberstellung der Lokalisationsverteilung der malignen Melanome	50

## 12 Danksagung

Die vorliegende Dissertation „Versorgung des malignen Melanoms in Deutschland“ entstand im Zeitraum Juni 2014 bis August 2015 in Zusammenarbeit mit dem Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP) unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Matthias Augustin (Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf).

Als Erstes möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Augustin für die Überlassung eines solch interessanten und vielseitigen Themas und die immerzu freundliche Unterstützung bei auftretenden Fragen bedanken!

Ein ebenso herzlicher Dank gilt meinen beiden Betreuerinnen Ines Schäfer und Julia Siebert für die gute Zusammenarbeit und tatkräftige Unterstützung während der gesamten Zeit! Der rege Austausch war entscheidend für die Ausarbeitung des Themas.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Mielke und Reusch für Ihr Vertrauen. Die dermatohistopathologischen Daten ihres bundesweit aufgestellten Einsendelabors dienten als Grundlage zur Erstellung meiner Doktorarbeit.

Schließlich möchte ich mich noch inständig bei meinem besten Freund Nicolas Heinitz für das Korrekturlesen des Manuskripts und meiner Familie für Ihre uneingeschränkte Unterstützung während der gesamten Zeit meiner Ausbildung bedanken.

## 13 Lebenslauf

*Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen*

*Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen*

## 14 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift.....