

Aus der Universitäts-Hautklinik  
Sektion dermatologische Onkologie

**Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben  
von Patienten mit metastasiertem dünnen malignen  
Melanom ( $TD \leq 1 \text{ mm}$ ) im Vergleich zu Patienten mit  
metastasiertem dicken Melanom ( $TD > 1 \text{ mm}$ )**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Elena Sophia Maria von Bancel

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Garbe

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Möhle

Tag der Disputation: 07.01.2021

***Meiner Familie***

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>11</b>
1.1 Epidemiologie .....	11
1.1.1 Inzidenz .....	11
1.1.2 Mortalität.....	13
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren .....	14
1.3 Klassifikation und Tumorparameter .....	15
1.3.1 TNM-Klassifikation, Tumorstadien und Prognose .....	15
1.3.2 Metastasierung.....	19
1.3.3 Tumorparameter und Prognose .....	20
1.4 Nachsorge.....	24
1.5 Dünne Melanome.....	26
1.6 Fragestellung .....	28
<b>2. Patienten und Methoden</b> .....	<b>31</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	31
2.1.1 Datenerfassung .....	31
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	32
2.2 Gruppierungen im Gesamtkollektiv .....	32
2.3 Auswertung .....	34
2.3.1 Gesamtes Patientenkollektiv .....	34
2.3.2 Metastasierte Patienten.....	36
2.4 Statistische Methoden.....	37
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>41</b>
3.1 Patienten- und Tumorcharakteristika des Gesamtkollektivs .....	41
3.1.1 Verteilung nach Tumordicke.....	41
3.1.2 Verteilung nach Geschlecht und Alter .....	41
3.1.3 Verteilung nach Clark-Level .....	42
3.1.4 Verteilung nach histologischem Subtyp .....	43
3.1.5 Verteilung nach Körperlokalisierung.....	43
3.1.6 Tumorulzeration .....	44
3.1.7 Nachbeobachtungszeitraum.....	44
3.1.8 Lokalisation und Häufigkeit der Rezidive .....	45
3.2 Kaplan-Meier-Überlebensanalysen des Gesamtkollektivs.....	48
3.2.1 Rezidivfreies Überleben .....	49
3.2.2 Fernmetastasenfreies Überleben .....	50

3.2.3 Melanomspezifisches Gesamtüberleben .....	51
3.3 Patienten- und Tumorcharakteristika metastasierter Patienten .....	52
3.3.1 Verteilung nach Tumordicke.....	52
3.3.2 Verteilung nach Geschlecht und Alter .....	53
3.3.3 Verteilung nach Clark-Level .....	53
3.3.4 Verteilung nach histologischem Subtyp .....	54
3.3.5 Verteilung nach Körperlokalisierung.....	55
3.3.6 Tumorulzeration .....	56
3.3.7 Nachbeobachtungszeitraum.....	56
3.3.8 Lokalisation und Häufigkeit der Rezidive .....	57
3.4 Kaplan-Meier-Überlebensanalysen metastasierter Patienten.....	62
3.4.1 Melanomspezifisches Gesamtüberleben .....	62
3.5 Zeitlicher Verlauf der Metastasierung .....	64
3.5.1 Dünne Melanome .....	64
3.5.2 Dicke Melanome.....	64
3.6 Einfluss unabhängiger Patienten- und Tumorcharakteristika auf das Überleben .....	67
3.6.1 Univariate Hazard Ratios und Kaplan-Meier Überlebensanalysen für das Gesamtkollektiv (n=8.360) in Bezug auf das rezidivfreie Überleben...67	
3.6.2 Univariate Hazard Ratios und Kaplan-Meier Überlebensanalysen für das Gesamtkollektiv (n=8.360) in Bezug auf das melanomspezifische Gesamtüberleben.....	74
3.6.3 Univariate Hazard Ratios und Kaplan-Meier Überlebensanalysen für metastasierte Patienten (n=1.398) in Bezug auf das melanomspezifische Überleben.....	80
3.6.4 Multivariate Hazard Ratios für das Gesamtkollektiv und die .....	85
metastasierten Patienten.....	85
3.6.5 Multivariate Hazard Ratios für Patienten mit dünnem Melanom .....	92
3.7 Ermittlung der Prognose anhand von CART-Analysen.....	94
3.7.1 Prognostische Gruppen im Gesamtkollektiv .....	94
3.7.2 Prognostische Gruppen bei Patienten mit dünnem Melanom .....	96
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>99</b>
4.1 Beschreibung der Patientenkollektive mit dünnen und dicken MM.....	99
4.1.1 Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten mit dünnen und ....	106
dicken MM .....	106
4.2 Beschreibung des Patientenkollektivs der metastasierten Patienten ....	109
4.2.1 Überlebenswahrscheinlichkeiten der metastasierten Patienten.....	114
4.3 Zeitlicher Verlauf der Metastasierung .....	115

4.4 Unabhängiger Einfluss der untersuchten Variablen auf das Überleben	117
4.4.1 Univariates Modell und Kaplan-Meier-Überlebensanalysen .....	117
4.4.2 Multivariates Modell.....	118
4.5 Prognostische Gruppen .....	119
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>125</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>128</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>142</b>
<b>8. Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>144</b>
<b>9. Danksagung.....</b>	<b>145</b>

## Abkürzungen

MM	Malignes Melanom
TD	Tumordicke
SSM	Superfiziell Spreitendes Melanom
NM	Noduläres Melanom
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
ALM	Akrolentiginöses Melanom
LR	Lokoregionäre Metastasen
FM	Fernmetastasen
ZMM	Zentralregister Malignes Melanom
AJCC	American Joint Committee on Cancer
HR	Hazard Ratio

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Gruppierung des Gesamtkollektivs nach Tumordicke und Lokalisation des Rezidivs.....	33
<i>Abbildung 2:</i> Kaplan-Meier-Kurve für das rezidivfreie Überleben der Patienten des Gesamtkollektivs (n=8.375) mit dünnen Melanomen ( $\leq 1$ mm) und dicken Melanomen ( $> 1$ mm).....	49
<i>Abbildung 3:</i> Kaplan-Meier-Kurve für das fernmetastasenfreie Überleben der Patienten des Gesamtkollektivs (n=8.375) mit dünnen Melanomen ( $\leq 1$ mm) und dicken Melanomen ( $> 1$ mm).....	50
<i>Abbildung 4:</i> Kaplan-Meier-Kurve für das melanomspezifische Gesamtüberleben der Patienten des Gesamtkollektivs (n=8.375) mit dünnen Melanomen ( $\leq 1$ mm) und dicken Melanomen ( $> 1$ mm).....	51
<i>Abbildung 5:</i> Rezidivhäufigkeit des Gesamtkollektivs (n=8.375) in Bezug auf die Tumordicke.....	58
<i>Abbildung 6:</i> Kaplan-Meier-Überlebenskurve des melanomspezifischen Gesamtüberlebens der metastasierten Patienten (n=1.402).....	63
<i>Abbildung 7:</i> Balkendiagramm der Metastasen pro Jahr bei Patienten mit dünnen MM (n=337) in Absolutzahlen.....	65
<i>Abbildung 8:</i> Balkendiagramm der Metastasen pro Jahr bei Patienten mit dicken MM (n=1.065) in Absolutzahlen.....	65
<i>Abbildung 9:</i> Balkendiagramm des Anteils lokoregionärer Metastasen und Fernmetastasen pro Jahr bei Patienten mit dünnen MM (n=337).....	66
<i>Abbildung 10:</i> Balkendiagramm des Anteils lokoregionärer Metastasen und Fernmetastasen pro Jahr bei Patienten mit dicken MM (n=1.065).....	66
<i>Abbildung 11:</i> Entscheidungsbaum des Gesamtkollektivs (n=8.360) für das rezidivfreie Überleben.....	95
<i>Abbildung 12:</i> Entscheidungsbaum des Gesamtkollektivs (n=8.360) für das melanomspezifische Überleben.....	96
<i>Abbildung 13:</i> Entscheidungsbaum des Unterkollektivs „dünne Melanome“ (n=5.236) für das rezidivfreie Überleben.....	97
<i>Abbildung 14:</i> Entscheidungsbaum des Unterkollektivs „dünne Melanome“ (n=5.236) für das melanomspezifische Überleben.....	98



## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2009).....	16
<i>Tabelle 2:</i> N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (AJCC 2009).....	17
<i>Tabelle 3:</i> M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (AJCC 2009) ...	17
<i>Tabelle 4:</i> Stadieneinteilung des malignen Melanoms (AJCC 2009) .....	18
<i>Tabelle 5:</i> Nachsorgeschema mit empfohlenen Untersuchungen.....	26
<i>Tabelle 6:</i> Häufigkeiten und Überlebensraten im Gesamtkollektiv (n=8.375) nach Tumordicke.....	46
<i>Tabelle 7:</i> Auftreten von Rezidiven im Gesamtkollektiv (n=8.375) in Bezug auf die Tumordicke.....	58
<i>Tabelle 8:</i> Häufigkeiten und Überlebensraten metastasierter Patienten (n=1.402) nach Tumordicke.....	59
<i>Tabelle 9:</i> Rezidivfreies Überleben und univariate HR nach Tumordicke für das Gesamtkollektiv (n=8.375).....	68
<i>Tabelle 10:</i> Rezidivfreies Überleben und univariate HR nach Geschlecht für das Gesamtkollektiv (8.375).....	69
<i>Tabelle 11:</i> Rezidivfreies Überleben und univariate HR nach Alter für das Gesamtkollektiv (n=8.375).....	70
<i>Tabelle 12:</i> Rezidivfreies Überleben und univariate HR nach Clark-Level für das Gesamtkollektiv (8.375).....	71
<i>Tabelle 13:</i> Rezidivfreies Überleben und univariate HR nach histologischem Subtyp für das Gesamtkollektiv (n=8.375).....	72
<i>Tabelle 14:</i> Rezidivfreies Überleben und univariate HR nach Körperlokalisierung für das das Gesamtkollektiv (8.375).....	73
<i>Tabelle 15:</i> Rezidivfreies Überleben und univariate HR nach Ulzeration für das Gesamtkollektiv (n=8.375).....	74
<i>Tabelle 16:</i> Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Tumordicke für das Gesamtkollektiv (n=8.375).....	75
<i>Tabelle 17:</i> Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Geschlecht für das Gesamtkollektiv (n=8.375).....	75
<i>Tabelle 18:</i> Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Alter für das Gesamtkollektiv (n=8.375).....	76
<i>Tabelle 19:</i> Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Clark-Level für das Gesamtkollektiv (n=8.375) .....	77

<i>Table 20:</i> Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach histologischem Subtyp für das Gesamtkollektiv (n=8.375).....	78
<i>Table 21:</i> Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Körperlokalisierung für das Gesamtkollektiv (8.375).....	79
<i>Table 22:</i> Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Ulzeration für das Gesamtkollektiv (n=8.375).....	80
<i>Table 23:</i> Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Tumordick für die metastasierten Patienten (n=1.402).....	81
<i>Table 24:</i> Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Geschlecht für die metastasierten Patienten (n=1.402).....	81
<i>Table 25:</i> Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Alter für die metastasierten Patienten (n=1.402).....	82
<i>Table 26:</i> Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Clark-Level für die metastasierten Patienten (n=1.402).....	82
<i>Table 27:</i> Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach histologischem Subtyp für die metastasierten Patienten (n=1.402).....	83
<i>Table 28:</i> Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Körperlokalisierung für die Metastasierten Patienten (n=1.402).....	84
<i>Table 29:</i> Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Ulzeration für die metastasierten Patienten (n=1.402).....	85
<i>Table 30:</i> Multivariate Hazard Ratios für das Gesamtkollektiv (n=8.360) und die metastasierten Patienten (n=1.398).....	86
<i>Table 31:</i> Multivariate Hazard Ratios für Patienten mit dünnem MM ( $\leq 0,5$ mm vs. $> 0,5$ mm – 1 mm).....	93

## 1. Einleitung

Das maligne Melanom (MM) wächst als invasiver Tumor, welcher von den pigmentbildenden Zellen (Melanozyten) ausgeht. Sie befinden sich in der Basalzellreihe (Stratum basale) der Epidermis. Aus diesem Grund entwickeln sich über 90 % der MM an der Haut. Aber auch das Auge (Uvea, Konjunktiven und Ziliarkörper), das Innenohr, die Hirnhäute und Schleimhäute können betroffen sein (Garbe et al., 2016). Zumeist ist das MM dunkel bis schwarz pigmentiert, teils mit rötlichen oder weißgrauen Farbanteilen. Dem entgegengesetzt gibt es auch amelanotische Formen (Koch and Lange, 2000). Charakteristisch für das MM ist die frühzeitige lymphogene und hämatogene Metastasierung. Bereits mit geringem Tumolvolumen hat das MM die Fähigkeit Metastasen zu bilden, woraus eine deutlich schlechtere Prognose für das Überleben der Patienten resultiert (Murali et al., 2012). Deshalb ist auch nach der Früherkennung von dünnen MM eine sorgfältige Betreuung der Patienten dringend notwendig, denn mehr als 90 % der Todesfälle an Hautkrebs sind dem MM zuzuschreiben (Garbe and Bauer, 2012).

### 1.1 Epidemiologie

#### 1.1.1 Inzidenz

Seit den letzten fünf bis sechs Dekaden haben die Inzidenzraten für das MM, unter allen soliden Tumorarten, weltweit am stärksten zugenommen (Rigel and Carucci, 2000). Um 3 bis 7 % steigen diese, je nach Region, jährlich und weisen eine mögliche Verdopplung alle 10 bis 20 Jahre auf (Garbe and Leiter, 2009). Betroffen ist vor allem die hellhäutige Bevölkerung mit erhöhter Lichtexposition, wohnhaft in äquatornahen Gebieten (Garbe et al., 2007, Rass et al., 2006). Das Risiko am Melanom zu erkranken ist für die hellhäutige Bevölkerung fast zehn Mal höher als bei dunkler pigmentierten Bevölkerungsgruppen (Afrikaner, Asiaten, Lateinamerikaner) (Markovic et al., 2007). So wurde in Australien (Queensland) die bisher höchste Inzidenzrate mit bis zu 60 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr erhoben (Whiteman et al., 2008). Auch die USA stellen ein Beispiel für die rasante Inzidenzzunahme dar: Gab es 1970 noch 6 neuerkrankte

Personen pro 100.000 Einwohner und Jahr, so waren es zu Beginn des 21. Jahrhunderts bereits 18/100.000/Jahr, das heißt, eine Verdreifachung der Inzidenz fand statt (Anonymous, 2003, 2008, Geller et al., 2002). Andere Quellen (amerikanisches SEER-Tumorregister) verzeichneten in den Jahren von 1975 bis 2000 einen Anstieg der Inzidenz in den USA von 8 auf 22 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr bei Männern und von 7 auf 15 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr bei Frauen (Garbe and Eigentler, 2007).

In Europa herrscht ein Nord-Süd-Gefälle. Vor allem die skandinavischen Länder sind betroffen; die wenigsten Neuerkrankungen findet man im mediterranen Raum Europas (de Vries et al., 2003, Garbe and Blum, 2001). In Schottland ist der deutlichste Inzidenzanstieg (1979 – 2003) zu erkennen: eine Verdreifachung bei Männern und mehr als eine Verdopplung der Neuerkrankungen bei Frauen wurden registriert. Vor allem Patienten, die 60 Jahre oder älter sind, sind betroffen (MacKie et al., 2007). Auch in Italien (1985 – 1997) konnte man steigende Inzidenzraten beobachten. Diese sind vor allem auf eine vermehrte Früherkennung von dünnen MM unter 1 mm zurückzuführen (Chellini et al., 2007). Der Trend zu hohen Inzidenzraten aufgrund vermehrt diagnostizierter dünner MM ist weltweit zu beobachten (Garbe and Eigentler, 2007, Garbe et al., 2000, Lasithiotakis et al., 2006).

Lag das MM (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) in den Jahren 2003/04 noch auf Platz 9 der häufigsten Krebsneuerkrankungen bei Männern und auf Platz 6 bei Frauen (Batzler et al., 2008), so liegt es für beide Geschlechter, laut neuestem Bericht (Robert-Koch-Institut, 2017), auf Platz 5. Es wird angenommen, dass das Freizeit- und Urlaubsverhalten mit erhöhter Sonnenexposition ein wichtiger Grund für den rasanten Anstieg der Neuerkrankungen ist (Berking, 2005). Im Jahr 2014 sind circa 21.200 Personen, etwa zu gleichen Teilen Männer und Frauen, am MM in Deutschland erkrankt. Die alterstandardisierten Erkrankungs-raten betragen 2014 für Männer 19,5/100.000/Jahr und für Frauen 18,6/100.000/Jahr.

Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen beträgt mit 60 Jahren im Schnitt sieben Jahre weniger als bei den Männern (mittleres Erkrankungsalter 67 Jahre).

Seit 1970 haben sich die Inzidenzzahlen für das MM in Deutschland verfünffacht. Auch hier zeigt sich eine Tendenz zu dünnen Melanomen (Robert-Koch-Institut, 2017), welche durch Daten des Zentralregisters Malignes Melanom (ZMM) bestätigt wird: die mittlere Tumordicke verringerte sich seit 1975 von 2,5 mm auf 1,3 mm, der Median der Tumordicke von 1,8 mm auf 0,7 mm (Garbe and Eigentler, 2007). Andere Daten zeigen sogar einen Rückgang der Tumordicke von 1,81 mm im Jahr 1976 auf 0,53 mm im Jahr 2000 (Buettner et al., 2005). Nicht zuletzt ist diese Tatsache dem im Juli 2008 eingeführten Hautkrebsscreening zuzuschreiben, wodurch mehr MM, auch mit geringer Tumordicke, erfasst werden konnten (Robert-Koch-Institut, 2017).

### **1.1.2 Mortalität**

Im Gegensatz zum rasanten Anstieg der Inzidenzraten weisen die Mortalitätsraten seit den 1990er Jahren weltweit eine weitgehende Stabilität auf, was auf die Früherkennung und der damit verbundenen besseren Prognose zurückzuführen ist (Berking, 2005, Garbe and Blum, 2001, Geller et al., 2007). In Australien sinken sogar die Mortalitätsraten seit den 1980er Jahren um 2,5 % bei Männern und 1,1 % bei Frauen (Garbe and Blum, 2001). Dennoch weisen Länder wie Australien, Neuseeland, Dänemark, Norwegen und Südafrika die weltweit höchsten Mortalitätsraten auf. Vor allem ältere Männer sind betroffen; junge Frauen weisen tendenziell fallende Mortalitätsraten auf (Geller et al., 2007).

In Deutschland ist das MM für etwa 1 % aller Krebstodesfälle ursächlich (de Vries and Coebergh, 2004, Robert-Koch-Institut, 2017). Im Jahr 2014 starben 1.804 männliche Patienten und 1.270 weibliche Patienten am MM (Robert-Koch-Institut, 2017). Die Prognose ist dabei wesentlich von der maximalen Tumordicke nach Breslow abhängig (Eigentler et al., 2007, Hauschild and Kleeberg, 2006). Auch in Deutschland konnten zwischen 1976 und 2003 sinkende Mortalitätsraten

verzeichnet werden: Für Männer sank die altersstandardisierte Mortalität von 1,5 auf 0,8/100.000/Jahr und für Frauen sogar von 2,6 auf 0,8/100.000/Jahr (Lasithiotakis et al., 2006). Das relative 10-Jahres-Überleben 2013/14 betrug für Männer 89 % und für Frauen 94 % (Robert-Koch-Institut, 2017).

## **1.2 Ätiologie und Risikofaktoren**

Durch Einwirken verschiedener Expositions- und Dispositionsfaktoren auf einen einzelnen Melanozyten wird dieser stimuliert, um daraufhin unkontrolliert zu proliferieren (Abdel-Malek et al., 1999, Tsatmali et al., 2002).

Als wichtigster exogener Auslöser dieses Prozesses gilt die Exposition gegenüber ultravioletter Strahlung (Jaimes and Marghoob, 2012). Prognostisch von besonders großer Bedeutung ist dabei die intermittierende Sonnenexposition, verbunden mit schweren Sonnenbränden im Kindesalter und der Pubertät (Bauer and Garbe, 2003, 2004, Gandini et al., 2005). Besonders risikobehaftet sind Personen die in äquatornahen Gebieten oder in großen Höhenlagen leben (Tucker and Goldstein, 2003). Auch künstliche UV-Strahlung, wie in Solarien oder bei der ärztlich durchgeführten PUVA-Therapie, haben einen karzinogenen Einfluss auf den Menschen (El Ghissassi et al., 2009, Green, 2007, Stern, 2001).

Zu den endogenen Auslösern zählt die genetische Disposition mit positiver Familien- bzw. Eigenanamnese, oft in Verbindung mit dem Vorliegen eines dysplastischen Nävussyndroms. Hierbei treten beim betroffenen Patienten zahlreiche dysplastische Nävi („Muttermale, Leberflecken“) am gesamten Integument auf, welche eine erhöhte Tendenz der malignen Entartung besitzen (Czajkowski et al., 2004, Silva et al., 2011). In fast der Hälfte der Fälle liegt eine Mutation im CDKN2A-Gen (cycling dependent kinase inhibitor 2A, p16) vor (Begg et al., 2005). Bei etwa 5 – 10 % der diagnostizierten MM besteht die beschriebene genetische Disposition (Greene et al., 1985). Aber schon alleine eine erhöhte Anzahl an gewöhnlicher melanozytärer Nävi stellt einen Risikofaktor dar (Garbe et al., 1994). So konnte ein kontinuierlicher Anstieg des relativen Risikos an einem MM zu erkranken, mit steigender Anzahl melanozytärer Nävi, festgestellt werden

(Augustsson et al., 1991, Garbe et al., 1994, Weiss et al., 1991). Bei über 100 gewöhnlichen melanozytären Nävi steigt das relative Risiko um den Faktor 7,6 (Garbe et al., 1994). Neben der Anzahl gewöhnlicher melanozytärer Nävi sind auch sporadische atypische Erscheinungsformen ein Risikomarker (Burden et al., 1994). Garbe et al. konnten ein 6,1-fach erhöhtes relatives Risiko für Personen mit  $\geq 5$  atypischen melanozytären Nävi feststellen (Garbe et al., 1994). Dabei scheint die Größe des atypischen Nävus das wichtigste prognostische Merkmal zu sein (Grob et al., 1990).

Hellhäutige Personen mit Hauttyp I und II (Fitzpatrick, 1988) sind besonders gefährdet MM zu entwickeln (Bakos et al., 2002, Bishop et al., 2007). Dabei haben explizit rotblonde Personen mit hellen Augen (blaue, grüne, graue Irisfärbung) ein erhöhtes Risiko (Garbe et al., 1994, Naldi et al., 2000). Beobachtungen von Spontanremissionen und besonders aggressiven Krankheitsverläufen bei immunsupprimierten Patienten deuten auch auf immunologische Faktoren der Tumorgenese und Progression hin (Moloney et al., 2006, Nashan et al., 2007).

### **1.3 Klassifikation und Tumorparameter**

#### **1.3.1 TNM-Klassifikation, Tumorstadien und Prognose**

Eine Klassifikation von primären Melanomen wird hauptsächlich mit Hilfe der Tumorstadien, beschrieben vom American Joint Committee on Cancer (AJCC), durchgeführt. Sie ist an die TNM-Klassifikation angelehnt und beschreibt das Ausmaß der anatomischen Ausbreitung des MM. Das T steht für die histopathologisch gesicherte Tumordicke nach Breslow und wird in der Stadieneinteilung durch das Vorhandensein von Ulzerationen und die Mitoserate für  $MM \leq 1$  mm ergänzt. Das N repräsentiert den regionären Lymphknotenbefall und das M die Fernmetastasierung (Balch et al., 2009). Diese Einteilung ist wichtig für den klinischen Alltag und wissenschaftlichen Austausch. Sie wird beispielsweise für Rückschlüsse auf Therapie und Nachbeobachtung genutzt. Außerdem wird anhand der Stadien die Prognose für das 10-Jahres-Überleben geschätzt.

Für diese Arbeit wurde die zuletzt gültige Fassung aus dem Jahr 2009 verwendet.

*Tabelle 1:* T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2009)

<b>T-Klassifikation</b>	<b>Tumordicke</b>	<b>Weitere prognostische Parameter</b>
<b>Tis</b>		Melanoma In-situ, keine Tumorinvasion
<b>Tx</b>	Keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar*
<b>T1</b>	≤ 1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Mitosen < 1/mm <sup>2</sup> b: mit Ulzeration oder Mitoserate/mm <sup>2</sup> ≥ 1 <sup>#</sup>
<b>T2</b>	1,01 – 2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
<b>T3</b>	2,01 – 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
<b>T4</b>	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

\* Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor; # Die Bestimmung der Mitoserate erfolgt am HE-Schnitt.



Tabelle 2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (AJCC 2009)

<b>N Klassifikation</b>	<b>Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK)</b>	<b>Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung</b>
<b>N1</b>	1 LK	a: nur mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult) <sup>+</sup> b: nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)
<b>N2</b>	2 – 3 LK	a: nur mikroskopisch nodale Metastase(n) <sup>+</sup> b: nur makroskopische nodale Metastase(n) c: Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) <i>ohne</i> regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>N3</b>	≥ 4 LK, oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten oder In-transit-Metastasen <i>mit</i> regionärer Lymphknotenbeteiligung	

**+ Der Nachweis einer Mikrometastasierung ist in der neuen AJCC-Klassifikation jetzt auch das Auffinden einer einzelnen Zelle, die immunhistochemisch positiv reagiert. Diese Fälle sollten extra gekennzeichnet werden.**

Tabelle 3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (AJCC 2009)

<b>M Klassifikation</b>	<b>Art der Fernmetastasierung</b>	<b>LDH</b>
<b>M1a</b>	Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten	Normal
<b>M1b</b>	Lungenmetastase(n)	Normal
<b>M1c</b>	Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der Laktatdehydrogenase (LDH)	Normal  Erhöht

## Einleitung

*Tabelle 4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms (AJCC 2009)*

<b>Stadium</b>	<b>Primärtumor (pT)</b>	<b>Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)</b>	<b>Fernmetastasen (M)</b>
<b>0</b>	In-situ-Tumoren	Keine	Keine
<b>IA</b>	< 1,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
<b>IB</b>	< 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate/mm <sup>2</sup> ≥ 1	Keine	Keine
	1,01–2,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
<b>IIA</b>	1,01–2,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	2,01–4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
<b>IIB</b>	2,01–4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
<b>IIC</b>	> 4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
<b>IIIA</b>	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
<b>IIIB</b>	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/ oder In-transit-Metastasen	Keine
<b>IIIC</b>	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	Keine
<b>IV</b>			Fernmetastasen

Im Jahr 2017 wurde die 8. überarbeitete Fassung veröffentlicht, welche seit Beginn 2018 verbindlich ist (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft and AWMF), 2018). Eine wichtige Änderung betrifft die T1-Kategorie: als T1a gelten von nun an MM < 0,8 mm ohne Ulzeration; als T1b gelten MM < 0,8 mm mit Ulzeration oder Melanome mit einer Tumordicke von 0,8 – 1 mm, ohne Berücksichtigung einer vorliegenden Ulzeration. Die Mitoserate ist kein Kriterium des Stadiums T1 mehr (Gershenwald et al., 2017).

Die Prognose der Melanompatienten ist vom Tumorstadium abhängig: Das relative 5-Jahres-Überleben der Patienten im Stadium I beträgt 89 – 96 %, bei Patienten mit lokoregionären Metastasen (Satelliten-, In-transit-Metastasen und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen) circa 60 % und im Stadium IV circa 14 % (Rager et al., 2005). Laut Garbe et al können 10-Jahres-Überlebensraten von 75 – 80 % bei Primärtumoren ohne Metastasen bei Erstdiagnose, welche etwa 90 % der diagnostizierten MM ausmachen, verzeichnet werden (Garbe et al., 2007). Weitere wichtige prognostische Faktoren, wie sie teilweise in der Einteilung der Tumorstadien zu finden sind, sind die Tumordicke, das Geschlecht, der histologische Subtyp, die Körperlokalisierung, Tumorulzerationen, Lymphknotenbefall und der Mitoseindex (Azzola et al., 2003, Balch, 1992, Barnhill, 1993). Die in dieser Arbeit wesentlichen Parameter werden im Abschnitt 1.3.3 näher erläutert und prognostisch eingeordnet.

### **1.3.2 Metastasierung**

Kommt es zur Metastasierung, nehmen die Überlebensraten deutlich ab: Beim Vorhandensein von Satelliten-Metastasen (bis 2 cm um den Primärtumor) oder In-Transit-Metastasen (kutane oder subkutane Metastasen bis zur regionären Lymphknotenstation) überleben noch 30 – 50 % zehn Jahre nach Erstdiagnose, bei Lymphknotenmetastasen 20 – 40 % und bei unbehandelten Fernmetastasen überleben Patienten im Mittel nur 6 – 9 Monate (Garbe et al., 2007). Die Metastasierung findet zu 2/3 lymphogen und zu 1/3 hämatogen statt. In 70 % der Fälle treten zunächst lokoregionäre Metastasen auf; 30 % der Patienten weisen eine

direkte Fernmetastasierung auf (Garbe and Schadendorf, 2003). Im Stadium der regionären Metastasierung gilt die Anzahl der betroffenen Lymphknoten als am stärksten prognoseweisend (Balch et al., 2001b). Okkulte Mikrometastasen sind ab einer Tumordicke von 1 mm bei circa 20 % der Patienten in den regionären Lymphknoten nachweisbar. Sie stellen einen der wichtigsten prognostischen Faktoren des MM dar (Gershenwald et al., 1999, Staius Muller et al., 2001). Dazu wird eine Biopsie des Wächterlymphknotens (erster Lymphknoten im Abflussgebiet des Tumors) durchgeführt (SLNB=Sentinel Lymph Node Biopsie).

### **1.3.3 Tumorparameter und Prognose**

#### **1.3.3.1 Tumordicke**

1970 erstmals von A. Breslow eingeführt (Breslow, 1970), ist die Tumordicke (Ausdehnung des Tumors vom Stratum granulosum bis zur tiefsten nachweisbaren Tumorzelle), als vertikale Eindringtiefe am histologischen Präparat, das wichtigste prognostische Merkmal für das MM (Balch et al., 2001b, Buttner et al., 1995, Rass et al., 2006, Tsao et al., 2004). Sie hat einen entscheidenden Einfluss auf das Metastasierungsrisiko und das Überleben der Patienten. So nimmt das Metastasierungsrisiko bis zu einer Tumordicke von 6 mm fast linear zu (Buettner et al., 1997).

De Vries et al konnten den Zusammenhang der Tumordicke und der Überlebensrate anhand von Patientendaten des Eindhovener Tumorregisters (ECR) für den Zeitraum 1980 bis 2002 bestätigen: Patienten mit einer Tumordicke von  $\leq 2$  mm hatten eine Überlebensrate von  $> 74$  %; für Patienten mit einer Tumordicke von  $> 4$  mm liegt die Überlebensrate bei  $< 65$  % (de Vries et al., 2007).

Wie bereits unter Punkt 1.1.1 beschrieben, gibt es die weltweite Tendenz der Tumordickenabnahme (Bono et al., 2008, Buettner et al., 2005, Garbe and Eigentler, 2007, Kölmel et al., 2002). Allerdings ist auch der Anteil dicker MM > 2 mm in den USA zwischen 1988 bis 1999 gleichgeblieben und die durchschnittliche Tumordicke nodulärer Melanome nicht gesunken (Demierre et al., 2005). Dies ist oftmals durch sozioökonomische Faktoren, wie alleinstehende Personen und geringes Bildungsniveau, bedingt (Baumert et al., 2007). Besonders bei älteren Patienten beider Geschlechter findet man kaum dünne MM unter einer Tumordicke von 1 mm. Mit 70 Jahren werden weniger als die Hälfte aller dünnen MM diagnostiziert. Der Prozentsatz an dicken MM steigt mit dem Alter kontinuierlich an und erreicht 20 % im Alter von 80 Jahren (Lasithiotakis et al., 2008).

### **1.3.3.2 Clark-Level**

Das Invasionslevel nach Clark gliedert sich, nach vertikaler Eindringtiefe des Tumors gemessen an den Hautschichten, in 5 Untergruppen. Bereits 1969 wurde das Modell von Clark et al. publiziert (Clark et al., 1969).

- I. Der Tumor liegt rein intraepidermal (Melanoma In-situ)
- II. Überschreitung der Basalmembran, Infiltration des Stratum papillare
- III. Invasion bis an die Grenze von Stratum papillare und Stratum reticulare
- IV. Invasion in das Stratum reticulare
- V. Invasion in die Subkutis

Durch technische Schwierigkeiten bei der Klassifizierung am histologischen Präparat (keine sichere Abgrenzung des Stratum reticulare vom Stratum papillare in Level III und IV, durch verschieden dicke Hautschichten je nach Körperlokalisation) ist das Clark-Level in seiner Reproduzierbarkeit der Tumordicke nach Breslow (Breslow, 1970) unterlegen (Garbe et al., 2010).

### 1.3.3.3 Histologischer Subtyp

Man unterscheidet vier histologische Subtypen beim MM:

1. Das superfiziell spreitende Melanom (SSM) ist mit 60 % der häufigste Subtyp. Es wächst bevorzugt am Stamm und weist ein primär horizontales Wachstumsmuster auf (Eigentler et al., 2007, Garbe et al., 2007). Es besteht die Möglichkeit des Auftretens von Regressionszonen, welche sich durch verminderte Pigmentierung innerhalb des MM darstellen (Gromet et al., 1978).
2. Das noduläre Melanom (NM) macht 20 % der MM aus (Eigentler et al., 2007, Garbe et al., 2007). Nach einer kurzen horizontalen Wachstumsphase schließt ein rasches vertikales Wachstum an, was zu einer schlechteren Prognose des Überlebens führt (Clark et al., 1969). Typisch sind Blutungen und Ulzerationen des Tumors, die auch einen negativen Einfluss auf die Prognose der Patienten haben (Balch et al., 1980).
3. Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) tritt in 10 % der Fälle auf (Eigentler et al., 2007, Garbe et al., 2007). Sie entstehen bevorzugt auf sonnen geschädigter Haut im Gesichtsbereich (Kvaskoff et al., 2012).
4. Das akrolentiginöse Melanom (ALM) kommt mit 4 % relativ selten vor (Eigentler et al., 2007, Garbe et al., 2007). Es entwickelt sich vor allem an den Palmae, Plantae, Phalangen und sub-/periungual am Nagelorgan, tritt aber auch an Schleimhäuten auf. Gerade im Bereich der Nägel wird die Diagnose oft spät gestellt (Metzger et al., 1998). Es gehört zu den aggressiveren Formen des MM mit schlechterer Prognose.

Es gibt zahlreiche Sonderformen, wie beispielsweise amelanotische, spitzoide und desmoplastische Melanome, sowie Klarzellsarkome und maligne, blaue Nävi (Garbe and Bauer, 2012). Etwa die Hälfte der MM entwickeln sich de novo. Nur in circa 20–30 % der Fälle sind Reste eines melanozytären Nävus im histologischen Präparat zu finden (Eigentler et al., 2007).

#### **1.3.3.4 Körperlokalisierung**

Allgemein werden 4 Regionen der Körperlokalisierung unterschieden: Kopf/Hals, Stamm, obere und untere Extremität. Mit einer signifikant schlechteren Prognose konnten die Regionen Stamm, proximale obere Extremitäten und Kopf/Hals 1995 von Garbe et al. identifiziert werden (Garbe et al., 1995), welche in anderen Studien bestätigt wurden (Balch et al., 2001b). Vergleicht man nur die 10-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit Melanomen an Hals und behaartem Kopf (76,2 %) mit anderen Lokalisationen (88,7 %) (Lachiewicz et al., 2008), wird deutlich, dass gerade der Hals-/ Kopfbereich eine schlechtere Prognose aufweist. Diese Lokalisation betrifft gehäuft Patienten > 70 Jahre; MM an Stamm und unteren Extremitäten betreffen hingegen meist jüngere Patienten < 70 Jahre (Dal et al., 2007). Auch geschlechtsspezifische Unterschiede spielen eine Rolle: kommt es bei Männern häufiger zu MM am Stamm, so neigen Frauen zu MM an den unteren Extremitäten (Retsas et al., 2002) .

#### **1.3.3.5 Tumorulzeration**

Der zweitwichtigste prognostische Parameter, nach der Tumordicke, stellt die Tumorulzeration dar und wird als das Fehlen der intakten Epidermis oberhalb des gesamten oder von Teilen des Tumors in der histopathologischen Untersuchung beschrieben (Balch et al., 2001a). Nur weniger als 5 % der dünnen MM  $\leq 1$  mm weisen eine Ulzeration auf, sodass dieser Parameter hier eine untergeordnete prognostische Rolle spielt. Dies gilt auch für Tumoren > 4 mm (Eigentler et al., 2004). Auch scheint das Ausmaß der Ulzeration von Bedeutung zu sein (In 't Hout et al., 2012). In der neusten Stadieneinteilung des AJCC ist die Tumorulzeration weiterhin fester Bestandteil und bewirkt eine Einstufung des MM in die nächst höhere Risikoklasse (Gershenwald et al., 2017).

### **1.3.3.6 Patientenparameter**

#### *Alter*

Dass das Alter einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten mit MM hat, konnten Balch et al. in einer Studie mit 17.600 Patienten nachweisen: Überleben die Patienten im Alter von zehn bis 19 Jahren zu 87 % die ersten zehn Jahre nach der Erstdiagnose, so sinkt die Überlebensrate der über 80-Jährigen auf nur noch 60 % (Balch et al., 2001b, Leiter et al., 2004).

#### *Geschlecht*

Zahlreiche Studien konnten nachweisen, dass vor allem männliche Patienten eine signifikant schlechtere Prognose aufweisen (Garbe et al., 1995).

## **1.4 Nachsorge**

Ziel der Tumornachsorge soll das frühzeitige Erkennen einer Tumorprogression, sowie von Rezidiven und Zweitmelanomen sein. Zweitmelanome entwickeln sich in circa 10 % der Fälle (Uliasz and Lebwohl, 2007). Auch eine psychosoziale Unterstützung soll dem Patienten zugutekommen (Dancey et al., 2005).

Das Nachsorgeschema orientiert sich in Umfang und Frequenz an den Tumorstadien, klassifiziert nach AJCC-Kriterien (Balch et al., 2009). Dennoch werden verschiedene Modelle der Nachsorge international kontrovers diskutiert (Dicker et al., 1999, Poo-Hwu et al., 1999, Trotter et al., 2013). Der Zeitpunkt einer Rezidivbildung ist je nach Tumorstadium unterschiedlich (Poo-Hwu et al., 1999). Nach etwa zehn Jahren nähert sich das Rezidivrisiko der Stadien I – III jedoch an (Leiter et al., 2012) und sinkt auf ein geringes Niveau. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass sich die Überlebenskurven der Patienten mit zu Beginn unterschiedlichen Stadien des Primärtumors angleichen, das heißt die prognostischen Faktoren des Primärtumors hatten zu diesem Zeitpunkt keinen Einfluss mehr auf das Rezidivrisiko (Rueth et al., 2010). Dadurch bestätigt sich das Schema der zehnjährigen Nachsorge.



Viele Studien konnten zeigen, dass die meisten Rezidive (etwa 80 %) innerhalb der ersten 3 Jahre auftreten (Dicker et al., 1999, Francken et al., 2007, Hohnheiser et al., 2011), was vereinbar ist mit der intensivierten Nachsorge in diesem Zeitraum. Allerdings gibt es auch Hinweise, dass gerade bei MM mit einer Tumordicke  $\leq 1$  mm 10 % der Rezidive erst nach über zehn Jahren auftreten. Die meisten Rezidive werden jedoch auch hier in den ersten Jahren nach Erstdiagnose erkannt (Brobeil et al., 1997, Johnson et al., 1998, Poo-Hwu et al., 1999).

Die intensive Nachsorge soll so lange fortgesetzt werden, bis 95 % der zu erwartenden Metastasierung entdeckt ist (Romano et al., 2010). Da Rezidive bei 66 % der Patienten bis zu 4 Monate nach der letzten ärztlichen Untersuchung auftreten, sind Intervalle der intensiven Nachsorge von maximal 3 bis 4 Monaten zu wählen (Basseres et al., 1995).

Ein wichtiger Bestandteil der Nachsorge ist die Selbstuntersuchung durch den Patienten, welcher zuvor professionell angeleitet werden muss. Der Patient lernt dabei die Tumornarbe, das Lymphabflussgebiet und die regionären Lymphknoten zu palpieren (Francken et al., 2008a, Francken et al., 2007). Wie effektiv die Methode ist, bleibt allerdings fraglich. So schwanken die Erkennungsraten, je nach Publikation, zwischen 18 und 75 % (Francken et al., 2008a, Francken et al., 2008b, Garbe et al., 2003, Hofmann et al., 2002, Podlipnik et al., 2016). Festzuhalten ist, dass die Methode für lokoregionale Rezidive gut geeignet (Poo-Hwu et al., 1999), jedoch mit zunehmendem Tumorstadium weniger geeignet ist (Podlipnik et al., 2016).

Weitere Diagnostik in der Nachsorge des MM stellt die körperliche Untersuchung durch den Dermatologen dar. Dabei werden die meisten lokalen Rezidive und Zweitmelanome gefunden (Basseres et al., 1995, Garbe et al., 2003). Ab dem Stadium IB wird eine Sonographie der Tumornarbe, der In-transit-Straße und dem lokoregionären Lymphgebiet durchgeführt, sowie der Tumormarker S-100B bestimmt. Ab dem Stadium IIC wird außerdem eine Schnittbildgebung

empfohlen. Individuell können zusätzlich eine Röntgenuntersuchung des Thorax und eine Abdomensonographie zur Nachsorge eingesetzt werden.

Tabelle 5: Nachsorgeschema mit empfohlenen Untersuchungen

Stadium	Körperliche Untersuchung			Lymphknoten-Sonographie			Labor S100B			Bildgebende Untersuchungen			
	Jahr	1-3	4 + 5	6-10	1-3	4 + 5	6-10	1-3	4 + 5	6-10	1-3	4 + 5	6-10
<b>IA</b>		6-mtl.	12-mtl.	12-mtl.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>IB-IIB</b>		3-mtl.	6-mtl.	6- bis 12-mtl.	6- mtl.**	-	-	3-mtl.	-	-	-	-	-
<b>IIC-IV*</b>		3-mtl.	3-mtl.	6-mtl.	3-mtl.	6-mtl.	-	3-mtl.	6-mtl.	-	6-mtl.	-	-

\*für R0-resezierte Stadien, \*\* nur bei korrektem pathologischem Staging mittels WLKB, sonst wie IIC

## 1.5 Dünne Melanome

Patienten mit dünnen MM (Tumordicke  $\leq 1$  mm) haben bessere Überlebensraten als Patienten mit dicken MM (Tumordicke  $> 1$  mm) (Balch et al., 2009). Im Rahmen der Sekundärprävention gelingt es vermehrt dünne MM durch Früherkennungsmaßnahmen zu diagnostizieren. So konnten bereits viele Patienten vor dem Tod an einem progressiven Melanom bewahrt werden. Aber auch die dünnen MM sind potenziell tödlich und im Zusammenhang mit den steigenden Inzidenzraten gleichen sich die Mortalitätsraten von dicken und dünnen MM immer weiter an (Criscione and Weinstock, 2010, Shaikh et al., 2016, Whiteman et al., 2015).

Eben diese Fälle, in denen Patienten mit dünnem MM einen tödlichen Krankheitsverlauf aufweisen, versuchen viele aktuelle Studien zu hinterfragen. 2004 legten Leiter et al. den Fokus auf relevante prognostische Faktoren dünner MM auf das Überleben der Patienten. Die Auswertungen fanden an 12.728 Patienten, die zwischen 1976 und 2000 im ZMM erfasst wurden, statt. Es konnte gezeigt

werden, dass die Tumordicke, sowie das Geschlecht, das Alter, die Körperlokalisierung und der histologische Subtyp einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Prognose hatten. Für eine Ulzeration, eine Regression oder das Invasionslevel nach Clark wurde hingegen kein unabhängiger Effekt auf die Prognose nachgewiesen. Die Tumordicke wurde in vier Untergruppen aufgeteilt ( $\leq 0,25$  mm;  $0,26 - 0,5$  mm;  $0,51 - 0,75$  mm;  $0,76 - 1$  mm). Mit multivariaten Analysen (Hazard Ratios) konnte sie als bedeutendster prognostischer Faktor bestimmt, sowie ein deutlicher Unterschied zwischen den Untergruppen festgestellt werden. So steigt das relative Risiko um den Faktor 1,9 bei Patienten mit einer Tumordicke zwischen  $0,51 - 0,75$  mm und um den Faktor 3,9 bei Patienten mit einer Tumordicke von  $0,76 - 1$  mm im Vergleich mit Patienten, welche eine Tumordicke von  $\leq 0,5$  mm aufweisen. Auf das Überleben bezogen konnte festgestellt werden, dass unter 60-jährige Patienten mit einer Tumordicke  $\leq 0,75$  mm und Clark-Level II die beste Prognose haben (98,8 % 10-Jahres-Überleben), während männliche Patienten mit ALM und einer Tumordicke zwischen  $0,76 - 1$  mm die schlechteste Prognose aufweisen (80,9 % 10-Jahres-Überleben) (Leiter et al., 2004).

Landow et al. publizierten 2017 eine Studie an 47.319 Patienten mit MM der Stadien T1 bis T4, welche zwischen 1992 und 2013 im amerikanischen SEER Tumorregister erfasst wurden. Erstaunlicherweise konnten die meisten Todesfälle in Stadium T1 (Tumordicke  $\leq 1$  mm) verzeichnet werden, was daran liegt, dass die dünnen MM mit 72 % den größten Anteil des Patientenkollektivs bilden. Statistisch konnte somit kein Unterschied der Mortalitätsraten zwischen T1 bis T4 Melanomen festgestellt werden, wenn auch sich die Prognose mit Zunahme des Tumorstadiums bzw. der Tumordicke kontinuierlich verschlechterte. In dieser Studie wurden die MM  $\leq 1$  mm, analog zur Studie von Leiter et al. 2004, in vier Untergruppen eingeteilt. Hier kann man sehen, wie die Prognose bereits ab einer Tumordicke von 0,5 mm aufwärts zunehmend schlechter wird. Auch in den Auswertungen von Landow et al. hatte die Tumorulzeration keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patienten (Landow et al., 2017).

Die prognostischen Parameter dünner MM werden in Fachkreisen kontrovers diskutiert und je nach Studie weichen die Ergebnisse teilweise erheblich voneinander ab. So konnten Maurichi et al. die Parameter Ulzeration, Regression, Clark-Level, Mitoserate und lymphovaskuläre Invasion als statistisch hoch signifikante Parameter für die Prognose erheben (Maurichi et al., 2014). Auch in weiteren Studien zeigte sich zumindest die Ulzeration als prognostisch relevanter Faktor (Balch et al., 2001b, McKinnon et al., 2003). Trotz der großen Diskrepanz in Bezug auf die verschiedenen Prognosefaktoren kommen die allermeisten Studien zu dem Schluss, dass die Tumordicke ein unabhängiger prognostischer Faktor für dünne MM ist (Balch et al., 2001a, Balch et al., 2001b, Buttner et al., 1995, MacKie et al., 2007, McKinnon et al., 2003).

Während sich viele Studien über dünne MM mit regionärer Metastasierung, insbesondere der regionären Lymphknoten und der damit verbundenen Lymphknotenbiopsie, beschäftigen, ist bisher wenig über die Fernmetastasierung dünner MM bekannt. Denn treten Metastasen erst einmal auf, verschlechtern sich die Überlebensraten der Patienten stark (Maurichi et al., 2014, Murali et al., 2012). Hundeiker et al. veröffentlichten 1997 eine Studie an 8.123 Patienten, welche bis 1995 in Hornheide erfasst wurden. Davon waren 2.200 an einem dünnen MM erkrankt und von diesen Patienten entwickelten 45 (1,8 %) Metastasen. Auffällig war die Verteilung der Spätmetastasen, unter denen die Fernmetastasen einen höheren relativen Anteil als die regionären Metastasen besaßen (Hundeiker et al., 1997). Etwa 3 – 5 % der Patienten mit dünnem MM entwickeln im Verlauf Fernmetastasen. Eine schlechtere Prognose des fernmetastasenfreien Überlebens ist nach Murali et al. mit steigender Tumordicke, steigendem Alter, vorhandener Ulzeration und erhöhter Mitoserate verbunden (Murali et al., 2012).

### **1.6 Fragestellung**

Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit war es, signifikante Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten von Patienten mit dünnem MM ( $\leq 1$  mm) im Vergleich zu Patienten mit dickem MM ( $> 1$  mm) zu erheben. Dazu wurden ausgewählte Patienten-

und Tumorcharakteristika, sowie das rezidivfreie Überleben und das melanomspezifische Gesamtüberleben der verschiedenen Patientenkollektive ausgewertet. Diese Auswertungen sollten anschließend auch für das Unterkollektiv der metastasierten Patienten, bei denen die Tumordicke in weitere Untergruppen eingeteilt wurde, angefertigt werden. Zuletzt sollten die als signifikant ausgewerteten Parameter auf ihren unabhängigen Einfluss auf das rezidivfreie bzw. melanomspezifische Überleben der einzelnen Unterkollektive überprüft und prognostische Gruppen daraus abgeleitet werden.

Dies geschah vor dem Hintergrund, dass die Inzidenzraten des MM rasant ansteigen. Da durch Früherkennungsuntersuchungen immer häufiger MM mit geringer Tumordicke diagnostiziert werden, soll diese Arbeit genauer betrachten, welche Charakteristika dünne MM im Gegensatz zu dicken MM aufweisen, ab welcher Tumordicke vermehrt mit Metastasen zu rechnen ist, wo diese lokalisiert sind und wie die Überlebenschancen je nach Tumordicke ausfallen. Da diese Daten bisher nicht detailliert beschrieben wurden, soll diese Studie neue Erkenntnisse über dünne MM und deren Metastasierungseigenschaften erheben und könnte somit einen Beitrag zum klinischen Management, insbesondere der Vorsorge und Nachbeobachtung von Patienten mit dünnen MM leisten. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde eine retrospektive Studie an Patienten mit primärem Melanom durchgeführt. Es erfolgte zu Beginn die Aufstellung folgender Arbeitshypothesen, die abschließend verifiziert oder falsifiziert werden:

- Das rezidivfreie Überleben ist bei Patienten mit dünnen MM besser als bei Patienten mit dicken MM.
- Das melanomspezifische Gesamtüberleben ist bei Patienten mit dünnen MM besser als bei Patienten mit dicken MM.
- Der Anteil der Fernmetastasen ist bei Patienten mit dünnen MM höher als bei Patienten mit dicken MM.
- Das Lebensalter ist bei Patienten mit dicken MM höher als bei Patienten mit dünnen MM.

Daraus resultierten folgende Fragestellungen:

- Wie unterscheiden sich Geschlecht, Alter, Clark-Level, histologischer Subtyp, Körperlokalisierung, Vorhandensein einer Tumorulzeration und die Nachbeobachtungszeit zwischen den Patienten mit dünnen MM versus dicken MM?
- Wie häufig treten Rezidive auf und wo sind diese lokalisiert?
- Wie ist das rezidivfreie bzw. fernmetastasenfreie Überleben und wie das melanomspezifische Gesamtüberleben bei Patienten mit dünnen MM versus dicken MM?
- Wie sind die oben genannten Parameter und Überlebenswahrscheinlichkeiten explizit bei metastasierten Patienten verteilt, wenn die Tumordicke in weitere Untergruppen aufgeteilt und so noch detaillierter betrachtet wird?
- Welche, der oben genannten Patienten- bzw. Tumorparameter, haben einen unabhängigen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben bzw. das melanomspezifische Gesamtüberleben der verschiedenen Patientenkollektive? Welche prognostischen Gruppen lassen sich daraus ableiten?

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

In der Universitäts-Hautklinik werden jedes Jahr mehr als 100.000 Patienten aller Altersklassen ambulant und über 5.000 stationär behandelt. Die meisten dieser Patienten stammen aus Baden-Württemberg, aber auch aus weiter entfernten Regionen Deutschlands kommt ein erheblicher Teil des Patientenguts. Das für diese Arbeit ausgewählte Patientenkollektiv umfasst, nach Berücksichtigung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien (siehe Punkt 2.1.2), 8.375 Patienten, welche sich im Zeitraum von Januar 1981 bis Dezember 2010 in der Tübinger Universitäts-Hautklinik aufgrund eines primären Melanoms in Behandlung bzw. Nachbeobachtung befanden.

#### **2.1.1 Datenerfassung**

Das Patientenkollektiv stammt aus dem Zentralregister Malignes Melanom (ZMM) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), geführt durch Prof. C. Garbe an der Universitäts-Hautklinik Tübingen. Das ZMM zeichnet seit 1970 Inzidenz- und Mortalitätsraten in Deutschland auf. Bis 2006 konnten Daten von über 70.000 Patienten gesammelt werden. Das Register enthält aktuell Daten von 89 Kliniken und Praxen in ganz Deutschland. Gemeldet wird mit dem vom Zentralregister zur Verfügung gestellten Erhebungsprogramm MM-DOK, über Erhebungsbögen und über verschiedene andere Datenbankprogramme. Die Teilnahme der Kliniken und Praxen geschieht auf freiwilliger Basis. Sie benötigen pro Patient circa zehn Minuten zur Erhebung der Daten.

Die Datenerfassung für das Patientenkollektiv dieser Arbeit erfolgte in der Melanom-Ambulanz der Universitäts-Hautklinik Tübingen auf dafür entworfenen Erhebungsbögen, mit Einverständnis der Patienten, und wurde anschließend in das ZMM übertragen und gesichert.

Auch der Krankheitsverlauf im Rahmen der Nachbeobachtung wurde in der Melanom-Ambulanz durchgeführt und dokumentiert. Dafür gibt es spezielle Folgeerhebungsbögen (siehe Erhebungsbögen im Anhang). Die Informationen der Erhebungsbögen werden im ZMM durch weitere Dokumente (Arztbriefe, Befunde und Berichte aus dem OP, Funktionsbereichen und der Pathologie) ergänzt.

### **2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

- nur Patienten mit invasivem Primärtumor (Invasionslevel nach Clark  $\geq$  II) wurden berücksichtigt
- bei Erstdiagnose befanden sich die Patienten maximal im Stadium 3A
- nur Patienten mit Angaben zur Tumordicke wurden berücksichtigt
- die Nachbeobachtung der Patienten betrug mindestens 3 Monate
- nur Patienten mit Metastasen im Verlauf wurden eingeschlossen, das heißt, es wurden keine Patienten mit Metastasen bei Erstdiagnose berücksichtigt

### **2.2 Gruppierungen im Gesamtkollektiv**

Durch die Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Punkt 2.1.2) entstand das 8.375 Personen umfassende Patientenkollektiv, an welchem alle Untersuchungen erfolgten, die im Ergebnisteil beschrieben werden. Zunächst wurden zwei Gruppen gebildet: die erste Gruppe (n=5.244) beinhaltet die Patienten mit dünnen MM (TD  $\leq$  1 mm) und die zweite Gruppe (n=3.131) die Patienten mit dicken MM (TD  $>$  1 mm). Diese beiden Gruppen wurden anhand verschiedener Parameter miteinander verglichen (siehe Punkt 2.3).

Da die Patienten, welche Metastasen im Verlauf gebildet haben, von größtem Interesse für die vorliegende Arbeit waren, wurde mit ihnen ein Unterkollektiv für weitere Auswertungen gebildet. Es beinhaltet insgesamt n=1.402 Patienten.

Diese Patienten verteilen sich mit 337 von 5.244 (6,4%) Patienten auf die Gruppe mit dünnen MM und 1.065 von 3.131 (34,0%) Patienten mit dicken MM, die Metastasen im Verlauf gebildet haben.



Das nachfolgende Flussdiagramm (Abbildung 1) soll die Gruppierung der Patienten visualisieren. In Bezug auf die Fragestellung dieser Arbeit wurde für die beiden Gruppen der metastasierten Patienten noch die Verteilung der Lokalisation des Rezidivs mit in diese Abbildung aufgenommen:

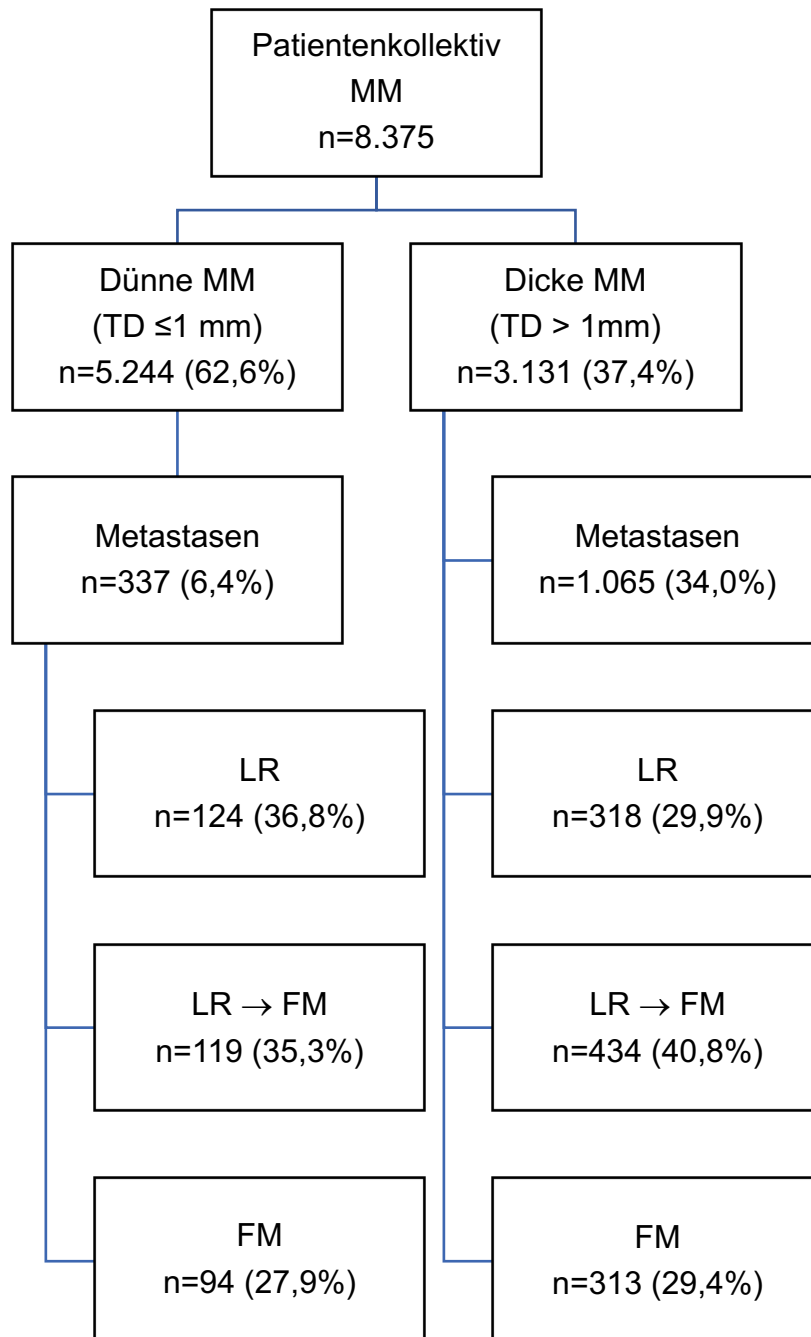


Abbildung 1: Gruppierung des Gesamtkollektivs nach Tumordicke und Lokalisation des Rezidivs; MM=Malignes Melanom; LR=Lokoregionär; FM=Fernmetastasen

## 2.3 Auswertung

### 2.3.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Die erste Auswertung fand am gesamten Patientenkollektiv (n=8.375), in der oben genannten Gruppierung (Patienten mit dünnem MM  $\leq 1$  mm versus Patienten mit dickem MM  $> 1$  mm) statt. Es lagen unter anderem Daten zu Geschlecht, Geburtsdatum, Datum der Erstdiagnose, Alter bei Erstdiagnose, Tumordicke, Clark-Level, histologischem Subtyp, Körperlokalisierung, Tumorulzeration, Auftreten eines Rezidivs, Anzahl der verstorbenen Patienten, sowie deren Todesursache und das jeweilige Todesdatum bzw. bei nicht verstorbenen Patienten das Datum der letzten Nachbeobachtung vor.

Die Tumordicke wurde in Absolutzahlen und Prozentangaben gruppenübergreifend angegeben und bietet damit einen genaueren Überblick der Verteilung von den Patienten auf die beiden Gruppen der dünnen bzw. dicken MM.

Die Verteilung der binären Variable „Geschlecht“ wurde in Absolutzahlen und Prozentangaben innerhalb der beiden Gruppen tabellarisch dargestellt.

Das Alter wurde als kontinuierliche Variable angegeben und für die verschiedenen Gruppen jeweils der Mittelwert und der Median berechnet.

Wie in den Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Punkt 2.1.1) beschrieben, wurde die Patientenverteilung für die Invasionslevel nach Clark II bis V untersucht.

Der histologische Subtyp wurde wie folgt eingeteilt:

- Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)
- Nodulär malignes Melanom (NMM)
- Lentigo-maligna-Melanom (LMM)
- Akrolentiginöses Melanom (ALM)
- Andere

Als „Andere“ (histologischer Subtyp) wurden Schleimhautmelanome, MM auf Nävus und weitere seltene Formen wie z.B. amelanotische Melanome, MM des Auges oder MM ohne weitere Angaben zusammengefasst.

Die Körperlokalisierung wurde in folgende Gruppen zusammengefasst:

- Kopf/Hals (=Gesicht, sonstiger Kopf, Hals)
- Stamm (=Brust/Oberbauch, Rücken, Unterbauch, Gesäß, äußeres Genital)
- Obere Extremität (=Oberarm, Unterarm, Hand)
- Untere Extremität (=Oberschenkel, Unterschenkel, Fuß)
- Andere

Unter „Andere“ (Körperlokalisierung) sind vor allem Schleimhautmelanome und MM ohne weitere Angaben hinterlegt.

Geprüft wurde auch ob eine Tumorulzeration bei Erstdiagnose vorhanden war und mit „ja“ bzw. „nein“ oder „unbekannt“ beantwortet. Aus dem Datum der Erstdiagnose und dem Todesdatum bzw. dem Datum der letzten Nachbeobachtung, wurde der Zeitraum der Nachbeobachtung berechnet (letztes Datum – Datum der Erstdiagnose). Ein besonderes Augenmerk galt der Auswertung des Auftretens eines Rezidivs. Auch dieser Parameter wurde in den Untergruppen des gesamten Patientenkollektivs ausgewertet und als binäre Variable mit „ja“ bzw. „nein“ angegeben.

Die Lokalisation des Rezidivs wurde in den Auswertungen des Gesamtkollektivs zunächst wie folgt eingeteilt:

- Lokoregionäre/Regionäre Metastasen (=Lokalrezidiv, Satellitenmetastasen, In-transit-Metastasen, regionale Lymphknoten)
- Fernmetastasen (Haut, Lunge, Leber, zentrales Nervensystems, Knochen, Intestinum)

Außerdem wurde die Anzahl der verstorbenen Patienten und die jeweils zugrunde liegende Todesursache (Melanom, anderes Malignom, andere Ursache, unbekannte Ursache) ausgewertet. Es folgten 10-Jahres-Überlebensanalysen mittels der Methode nach Kaplan und Meier für das rezidivfreie bzw. fernmetastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben.

### **2.3.2 Metastasierte Patienten**

Nach den Auswertungen am Gesamtkollektiv wurden weitere Auswertungen am Unterkollektiv der metastasierten Patienten (n=1.402) vorgenommen. Hierfür wurden die MM mit Tumordicke  $\leq 1$  mm noch einmal in vier Untergruppen aufgeteilt. Die dicken MM  $> 1$  mm wurden, angelehnt an die TNM-Klassifikation nach Kriterien des American Joint Committee on Cancer (AJCC), in weitere drei Untergruppen aufgeteilt, sodass es für die Tumordicke nun sieben Untergruppen gibt:

- $\leq 0,25$  mm
- $> 0,25$  mm –  $\leq 0,5$  mm
- $> 0,5$  mm –  $\leq 0,75$  mm
- $> 0,75$  mm –  $\leq 1$  mm
- $> 1$  mm –  $\leq 2$  mm
- $> 2$  mm –  $\leq 4$  mm
- $> 4$  mm

Danach wurden für die einzelnen Gruppen die Absolutzahlen der Patienten in Verbindung mit dem Median der Tumordicke angegeben.

Äquivalent zur Vorgehensweise, wie bereits in Absatz 2.3.1 für das Gesamtkollektiv beschrieben, wurden auch hier die Parameter „Geschlecht“, „Alter“, „Clark-Level“, „Histologischer Subtyp“, „Körperlokalisation“, und „Tumorulzeration“ analysiert. Lediglich fiel die Kategorie „Andere“ bei dem Parameter „Körperlokalisation“ weg und wurde durch die neue Kategorie „Schleimhaut“ ersetzt.

Das Alter der Patienten bezieht sich auf den Zeitpunkt der Metastasierung und ist somit die Differenz zwischen Datum der Metastasierung und dem Geburtsdatum. Die Zeitspanne der Nachbeobachtung ab Zeitpunkt der Metastasierung wurde aus dem Datum der letzten Nachbeobachtung bzw. Todesdatum und dem Datum der ersten Metastasierung berechnet.

Der Parameter „Lokalisation des Rezidivs“ wurde in diesem zweiten Teil der vorliegenden Arbeit um eine weitere Kategorie, Metastasen, welche zunächst lokoregionäre und im Verlauf Fernmetastasen gebildet haben, ergänzt und teilt sich nun wie folgt auf:

- Lokoregionäre Metastasen
- Lokoregionäre Metastasen → Fernmetastasen
- Fernmetastasen

Es folgten Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen des melanomspezifischen Gesamtüberlebens für einen Zeitraum von zehn Jahren ab dem ersten Beobachten einer Metastasierung.

## **2.4 Statistische Methoden**

Zur statistischen Datenanalyse wurden die SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Versionen 21.0 und 25.0 für Windows (IBM, Armonk, NY, USA) verwendet. Das Signifikanzniveau für die verschiedenen Tests wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

Es wurden zunächst, im Rahmen der deskriptiven Statistik, die auftretenden Häufigkeiten der qualitativen und quantitativen Variablen im Kollektiv geprüft. Bei normalverteilten Variablen wurde der Mittelwert mit Standardabweichung angegeben und bei nicht normalverteilten Variablen der Median mit Interquartilsabstand. Die Signifikanzprüfung wurde für Mittelwerte mit dem T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt, für den Median mit dem nicht-parametrischen Mediantest und bei kategorialen Variablen wurde der Chi-Square-Test verwendet.

Die Überlebensanalysen wurden mit der Methode nach Kaplan und Meier erstellt. Wichtig hierfür ist die Definition eines klaren Anfangs- und Endpunktes der Zeitspanne, in der die Ereignisrate für das zuvor definierte Ereignis gemessen wird. Die daraus resultierenden Überlebensraten zeigen an, bei wie vielen Patienten nach einem bestimmten Zeitraum (zehn Jahre in dieser Arbeit) kein Ereignis eingetreten ist. Graphisch werden die generierten Ergebnisse in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt: auf der x-Achse ist die Zeit aufgetragen und auf der y-Achse die Überlebenswahrscheinlichkeit. Zum statistischen Vergleich der Überlebensraten der verschiedenen Patientengruppen wurde der Log-Rank-Test durchgeführt und das 95%-Konfidenzintervall angegeben. Die untersuchten Zeiträume, zehn Jahre ab jeweilig festgelegtem Startpunkt, bezogen sich auf das rezidivfreie Überleben (Datum der Erstdiagnose bis zum Datum der ersten Metastasierung), das fernmetastasenfreie Überleben (Datum der Erstdiagnose bis zum Datum der ersten Fernmetastasierung) und das melanomspezifische Gesamtüberleben (Datum der Erstdiagnose bis zum Todesdatum bzw. Datum der letzten Nachbeobachtung) des Gesamtkollektivs (n=8.375) und auf das melanomspezifische Gesamtüberleben der metastasierten Patienten (n=1.402) (Datum der ersten Metastasierung bis zum Todesdatum bzw. Datum der letzten Nachbeobachtung). Das heißt nur Patienten, die am Melanom gestorben sind, wurden bei den Überlebensanalysen berücksichtigt. Andere Todesursachen wurden zensiert.

Um den Einfluss einzelner Parameter der Patienten und deren Melanome auf das Überleben der Patienten zu prüfen, wurden univariate und multivariate Hazard Ratios (HR), mittels Cox-Regression, erstellt und ausgewertet. Das Hazard beschreibt das Risiko zu einem bestimmten Zeitpunkt ein Ereignis zu erleiden. Der Quotient (Ratio) aus Hazards zweier oder mehrerer Gruppen ist ein deskriptives Maß zum Vergleich von Überlebenszeiten. Mit der Cox-Regression wird der gleichzeitige Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen auf die Überlebenszeit untersucht. Sie setzt voraus, dass das HR über die Zeit konstant ist.

Für die folgenden Auswertungen entfiel die Kategorie „andere“ Körperlokalisierung und das Gesamtkollektiv reduzierte sich somit um n=15 Patienten, da die geringe

Patientenzahl statistisch schwer zu bewerten war. Für die Cox-Regressionsanalysen wurde außerdem das Alter der Patienten in Gruppen eingeteilt, um die Auswertung übersichtlicher als mit der kontinuierlichen Variable darzustellen:

- $\leq 45$  Jahre
- 46 – 60 Jahre
- 61 – 70 Jahre
- $> 70$  Jahre

Univariate HRs, sowie für jeden untersuchten Parameter einzelne Kaplan-Meier Überlebensanalysen, wurden jeweils für das rezidivfreie Überleben und das melanomspezifische Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs ( $n=8.360$ ) und für das melanomspezifische Gesamtüberleben der metastasierten Patienten ( $n=1.398$ ) ermittelt. Die daraus resultierenden signifikanten Variablen wurden anschließend in die multivariate Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen, welche für das Gesamtkollektiv ( $n=8.360$ ), sowie für Patienten mit dünnem MM ( $n=5.236$ ) angefertigt wurde.

Zu den untersuchten Parametern zählen die Tumordicke, welche in sieben Untergruppen aufgeteilt ist (siehe Punkt 2.3.2), das Geschlecht, das Alter, das Clark-Level, der histologische Subtyp, die Körperlokalisierung und die Ulzeration. Für Patienten mit dünnem MM ( $n=5.236$ ) wurde die Tumordicke in zwei Untergruppen ( $\leq 0,5$  mm und  $> 0,5 - 1,0$  mm) eingeteilt. Alter und Clark-Level entfielen bei den metastasierten Patienten, da diese Variablen in den univariaten HRs nicht signifikant waren.

Zum Schluss wurden aus den signifikanten Variablen der multivariaten HRs prognostische Gruppen mittels CART-Analyse abgeleitet. Mit CART-Analysen (Classification and Regression Trees) können Entscheidungsbäume erstellt werden, welche die Eigenschaft besitzen die Daten ausschließlich binär zu trennen. Es kommt ab einem gewissen Schwellenwert zur optimalen Trennung der Variablen, woraus man eine Prognose für die jeweilige Patientengruppe ableiten kann. Die

Entscheidungsbäume wurden für das Gesamtkollektiv (n=8.360) und für Patienten mit dünnem MM (n=5.236) erstellt. Um allen Variablen einen binären Charakter zu geben, wurden sie folgendermaßen angepasst:

- Tumordicke:  $\leq 1$  mm versus  $> 1$  mm bzw.  $\leq 0,5$  mm versus  $> 0,5 - 1,0$  mm
- Geschlecht: weiblich versus männlich
- Alter:  $\leq 54$  Jahre versus  $> 54$  Jahre
- Histologischer Subtyp: ALM versus alle anderen Subtypen
- Körperlokalisierung:
  - Kopf/Hals versus alle anderen Lokalisationen für das rezidivfreie Überleben
  - Stamm versus alle anderen Lokalisationen für das melanomspezifische Gesamtüberleben
- Tumorulzeration: nein versus ja

Die Altersgrenze von 54 Jahren entspricht dem Median des Gesamtkollektivs und wurde deshalb gewählt. Die Gegenüberstellung von ALM bzw. Kopf/Hals und Stamm zum Rest der entsprechenden Variablen geschah aufgrund ihrer Verteilung in den univariaten HRs; die Gruppe mit dem höchsten relativen Risiko wurde dazu ausgewählt und mit den anderen Gruppen verglichen. Die Tumordicke wurde als erste Trennung festgelegt.



### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Patienten- und Tumorcharakteristika des Gesamtkollektivs**

Zunächst werden die Ergebnisse der deskriptiven Statistik des gesamten Patientenkollektivs ( $n=8.375$ ), eingeteilt in die zuvor beschriebenen Gruppen (Patienten mit  $TD \leq 1$  mm versus  $TD > 1$  mm), vorgestellt. Es soll dargestellt werden, wie die einzelnen Parameter auf beide Untergruppen verteilt sind und wo es signifikante Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten zwischen ihnen gibt. Dadurch können erste Tendenzen erkennbar werden, welche Variablen in Bezug auf die Rezidivbildung bzw. das melanomspezifische Überleben der Patienten Einfluss haben könnten und somit interessant für weiterführende Auswertungen sind. Die folgenden Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt (siehe Seiten 46 und 47).

##### **3.1.1 Verteilung nach Tumordicke**

Die Verteilung nach Tumordicke diente nochmals zur Veranschaulichung der Absolutzahlen der Patienten in den beiden Untergruppen ( $TD \leq 1$  mm versus  $TD > 1$  mm) und um deren relative Verteilung auf die beiden Gruppen zu dokumentieren. Hieraus wird erkenntlich, dass die Patienten mit dünnem MM mit 62,6 % ( $n=5.244$ ) die deutliche Mehrheit der Patienten im Gesamtkollektiv bilden. Die Patienten mit dickem MM machen somit noch 37,4 % ( $n=3.131$ ) aus. Der Median der Tumordicke beträgt 0,5 mm (0,36;0,72) für dünne MM und 1,85 mm (1,3;2,8) für dicke MM. Mit  $p < 0,001$  ist ein signifikanter Unterschied der Tumordicken bestätigt.

##### **3.1.2 Verteilung nach Geschlecht und Alter**

###### *Geschlecht*

In der Gruppe der dünnen MM ( $n=5.244$ ) sind Männer mit 44,7 % ( $n=2.346$ ) und Frauen mit 55,3 % ( $n=2.898$ ) vertreten. In der Gruppe mit dicken MM ( $n=3.131$ ) befinden sich 49,1 % ( $n=1.536$ ) Männer und 50,9 % ( $n=1.595$ ) Frauen. Während die Geschlechtsverteilung der dicken MM sehr ausgeglichen ist, herrscht bei den

Patienten mit dünnen MM ein deutliches Überwiegen der Frauen vor. Dadurch gibt es einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ) in der Geschlechtsverteilung zwischen den beiden Patientengruppen.

### *Alter*

Im Gesamtkollektiv betrug das mittlere Alter bei Erstdiagnose 52,79 Jahre (+/- 16,45). Der Median beträgt 54 Jahre (40;66). Die Patienten mit dünnem MM sind im Durchschnitt 50,5 Jahre (+/- 16,03) alt (Median: 51 Jahre (38;63)) und liegen damit unter dem mittleren Alter des Gesamtkollektivs. Das Melanom des jüngsten Patienten wurde im Alter von 5 Jahren (Minimalwert) diagnostiziert; der älteste Patient war bei Erstdiagnose 94 Jahre (Maximalwert) alt. Im Vergleich sind die Patienten mit dickem MM im Durchschnitt über 6 Jahre älter (Mittelwert: 56,61 Jahre (+/- 16,43); Median: 58 Jahre (44;70)) als die Patienten mit dünnen MM und liegen deutlich über dem mittleren Alter des Gesamtkollektivs. In dieser Gruppe ist der jüngste Patient 9 Jahre alt und der älteste Patient 94 Jahre alt. Auch bei der Altersverteilung gibt es zwischen dünnen und dicken MM einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ).

### **3.1.3 Verteilung nach Clark-Level**

Bei den dünnen MM überwiegt das Clark-Level III mit 50,6 % ( $n=2.652/5.244$ ), es folgen MM mit Clark-Level II mit 36,0 % ( $n=1.888/5.244$ ) und mit Clark-Level IV mit 13,4 % ( $n=704/5.244$ ). In dieser Gruppe gibt es keine Patienten mit Clark-Level V. In der Gruppe der dicken MM gibt es eine deutliche Mehrheit bei Level IV Melanomen mit 76,0 % ( $n=2.379/1.313$ ). Es folgen Clark-Level III mit 16,8 % ( $n=526/1.313$ ), Clark-Level V mit 6,5 % ( $n=205/1.313$ ) und Clark-Level II mit 0,7 % ( $n=21/1.313$ ). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen wird in der Signifikanzprüfung bestätigt ( $p < 0,001$ ).

### 3.1.4 Verteilung nach histologischem Subtyp

Die Verteilung der histologischen Subtypen zeigt in der Auswertung, dass MM, welche sich eher horizontal ausbreiten, häufiger bei den dünnen Melanomen (n=5.244) vorkommen. Mit 82,2 % (n=4.312) bildet das SSM die deutliche Mehrheit dieser Gruppe, aber auch das LMM macht noch 10,4 % (n=546) der dünnen Melanome aus. Die anderen Subtypen sind verhältnismäßig selten vertreten: ALM mit 1,5 % (n=78) und NM mit 1,2 % (n=61). Die restlichen 4,7 % (n=247) gehören in die Kategorie „Andere“.

Auch bei den dicken Melanomen (n=3.131) ist das SSM der häufigste Subtyp. Mit 51,7 % (n=1.620) aber von der relativen Häufigkeit her seltener innerhalb dieser Gruppe als es bei den dünnen Melanomen vorkommt. Einen erheblichen Anteil hat hier das NM (24,5% n=766), was mit seinem vorwiegend vertikalen Wachstum vereinbar ist. Es folgen das LMM (7,1% n=221) und das ALM (6,4% n=200). 10,3 % (n=324) der dicken Melanome gehören „anderen“ histologischen Subtypen an.

Auch die Betrachtung des Gesamtkollektivs (n=8.375) zeigt mit 70,8 % (n=5.932), dass das SSM insgesamt der am häufigsten vertretene histologische Subtyp ist. Hierbei ist zu beachten, dass die Gruppe der dünnen MM (n=5.244) auch mit 62,6 % im Gesamtkollektiv überrepräsentiert ist und vor allem hier sehr viele SSM vorkommen. Des Weiteren präsentieren sich das NM mit 9,9 % (n=827) und das LMM mit 9,2 % (n=767) ähnlich im Gesamtkollektiv. Das ALM ist hier mit 3,3 % (n=278) relativ selten vertreten. „Andere“ Lokalisationen kommen insgesamt mit 6,8 % (n=571) wieder etwas häufiger vor als die ALM. Der p-Wert ist < 0,001 und zeigt einen signifikanten Unterschied der histologischen Subtypen zwischen dünnen und dicken MM.

### 3.1.5 Verteilung nach Körperlokalisierung

Bei den Patienten mit dünnen MM (n=5.244) sind die häufigsten Lokalisationen am Stamm (42,7% n=2.241) und, wenn auch schon deutlich weniger, an den

unteren Extremitäten (27,2% n=1.424). Die oberen Extremitäten sind in 15,3 % (n=803) der Fälle betroffen und der Kopf-/Halsbereich in 14,6 % (n=768). „Anderere“ Lokalisationen fallen mit 0,2 % (n=8) kaum in die Gewichtung. Die Verteilung der dicken MM (n=3.131) ist bei den beiden häufigsten Vertretern sehr ausgeglichen. So befinden sich 33,4 % (n=1.046) der Melanome am Stamm und 32,4 % (n=1.013) an den unteren Extremitäten. 17,9 % (n=559) der dicken MM sind an Kopf bzw. Hals lokalisiert und 16,2 % (n=506) an den oberen Extremitäten. Auch hier sind die „anderen“ Lokalisationen verschwindend gering vorhanden (0,2% n=7). Wie auch bei den zuvor vorgestellten Parametern, ist mit  $p < 0,001$ , ein signifikanter Unterschied zwischen dünnen und dicken MM in Bezug auf die Körperlokalisierung festzustellen.

### **3.1.6 Tumorulzeration**

Tumorulzerationen treten in der Gruppe der dünnen MM (n=5.244) äußerst selten auf. So konnte gerade einmal bei 1,4 % (n=76) der Patienten eine Tumorulzeration festgestellt werden. 81,0 % (n=4.250) der Patienten wiesen bei Erstdiagnose keine Tumorulzeration auf. Bei immerhin 17,5 % (n=918) der Patienten ist der Status unbekannt, wodurch die Anzahl der tatsächlichen Ulzerationen höher liegen könnte als der erfasste Wert anzeigt. Auch in der Gruppe der dicken MM (n=3.131) sind Patienten ohne Tumorulzeration in der Mehrzahl mit 61,2 % (n=1.917). Im Vergleich zu den Patienten mit dünnen MM liegt der Anteil der ulzerierten Melanome innerhalb der Gruppe aber deutlich höher mit 17,7 % (n=555). Allerdings wurden auch bei den Patienten mit dicken MM 21,0 % (n=659) der Fälle nicht dokumentiert. Der p-Wert  $< 0,001$  bestätigt den signifikanten Unterschied in der Verteilung der Tumorulzerationen.

### **3.1.7 Nachbeobachtungszeitraum**

Für das Gesamtkollektiv (n=8.375) beträgt der Median der Nachbeobachtungszeit 78 (48;119) Monate. Die minimale Nachbeobachtungszeit beträgt drei Monate und die maximale 394 Monate. Sehr ähnlich hierzu sehen die Zeiträume der beiden Untergruppen aus. Der Median der Nachbeobachtungszeit für Patienten

mit dünnem MM liegt bei 79 (49;119) Monaten und bei Patienten mit dickem MM bei 76 (45;118) Monaten. Die statistische Signifikanzprüfung ergab einen p-Wert von 0,193. Zwischen den beiden Patientengruppen gibt es also keinen signifikanten Unterschied in der Nachbeobachtungszeit. Dies ist positiv auf die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen zu werten.

### **3.1.8 Lokalisation und Häufigkeit der Rezidive**

Nur verhältnismäßig wenige Patienten mit dünnen MM (n=5.244) bilden im Krankheitsverlauf Metastasen. Gerade einmal bei 6,4 % (n=337) der Patienten tritt ein Rezidiv auf. Dementsprechend bleiben 93,6 % (n=4.907) rezidivfrei. Von diesen 337 Patienten mit Rezidiv haben 36,8 % (124/337) lokoregionäre bzw. regionäre Metastasen gebildet und 63,2 % (n=213/337) Fernmetastasen. Im Gegensatz dazu haben mehr als ein Drittel der Patienten mit dicken MM (n=3.131), genau 34,0 % (n=1.065), ein Rezidiv gebildet. Hier blieben 66,0 % (n=2.066) rezidivfrei. Mit 70,1 % (747/1.065) treten Fernmetastasen unter den dicken MM häufiger auf als unter den dünnen MM. In 29,9 % (n=318/1.065) der Fälle entwickeln die Patienten ein lokoregionäres bzw. regionäres Rezidiv. Sowohl die Signifikanzprüfung, ob ein Rezidiv auftritt ( $p < 0,001$ ), als auch die Lokalisation des Rezidivs ( $p = 0,017$ ), zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

## Ergebnisse

*Tabelle 6:* Häufigkeiten und Überlebensraten im Gesamtkollektiv (n=8.375) nach Tumordicke

	<b>TD ≤ 1 mm</b>	<b>TD &gt; 1 mm</b>	<b>Total</b>	<b>P-Wert</b>
<b>TD (%)</b>	5244 (62,6)	3131 (37,4)	8375 (100)	<b>&lt;0,001</b>
Median in mm (+/- IQR)	0,5 (0,36;0,72)	1,85 (1,3;2,8)	0,78 (0,45;1,47)	
<b>Geschlecht</b>				<b>&lt;0,001</b>
Männlich (%)	2346 (44,7)	1536 (49,1)	3882 (46,4)	
Weiblich (%)	2898 (55,3)	1595 (50,9)	4493 (53,6)	
<b>Alter (Jahre)</b>				<b>&lt;0,001</b>
Mittelwert (+/- SD)	50,5(16,03)	56,61(16,43)	52,79 (16,45)	
Median (+/- IQR)	51(38;63)	58 (44;70)	54 (40;66)	
<b>Clark-Level (%)</b>				<b>&lt;0,001</b>
II	1888 (36,0)	21 (0,7)	1909 (22,8)	
III	2652 (50,6)	526 (16,8)	3178 (37,9)	
IV	704 (13,4)	2379 (76,0)	3083 (36,8)	
V	-	205 (6,5)	205 (2,4)	
<b>Histologischer Subtyp (%)</b>				<b>&lt;0,001</b>
SSM	4312 (82,2)	1620 (51,7)	5932 (70,8)	
NM	61 (1,2)	766 (24,5)	827 (9,9)	
LMM	546 (10,4)	221 (7,1)	767 (9,2)	
ALM	78 (1,5)	200 (6,4)	278 (3,3)	
Andere	247 (4,7)	324 (10,3)	571 (6,8)	
<b>Körperlokalisation (%)</b>				<b>&lt;0,001</b>
Kopf/Hals	768 (14,6)	559 (17,9)	1327 (15,8)	
Stamm	2241 (42,7)	1046 (33,4)	3287 (39,2)	
Obere Extremitäten	803 (15,3)	506 (16,2)	1309 (15,6)	
Untere Extremitäten	1424 (27,2)	1013 (32,4)	2437 (29,1)	
Andere	8 (0,2)	7 (0,2)	15 (0,2)	

## Ergebnisse

Fortsetzung Tabelle 6

	TD ≤ 1 mm	TD > 1 mm	Total	P-Wert
<b>Ulzeration (%)</b>				<b>&lt;0,001</b>
Ja	76 (1,4)	555 (17,7)	631 (7,5)	
Nein	4250 (81,0)	1917 (61,2)	6167 (73,6)	
Unbekannt	918 (17,5)	659 (21,0)	1577 (18,8)	
<b>Nachbeobachtung</b> (Monate)				<b>0,193</b>
Median (IQR)	79 (49;119)	76 (45;118)	78 (48;119)	
<b>Rezidiv (%)</b>				<b>&lt;0,001</b>
Ja	337 (6,4)	1065 (34,0)	1402 (16,7)	
Nein	4907 (93,6)	2066 (66,0)	6973 (83,3)	
<b>Lokalisation Rezidiv</b> (%)				<b>0,017</b>
Lokoregionär/ Regio- när	124 (36,8)	318 (29,9)	442 (31,5)	
Fernmetastasen	213 (63,2)	747 (70,1)	960 (68,5)	
<b>Rezidivfreies Über- leben (10 Jahre)</b>	91,6% (90,6%;92,6%)	61,8% (59,8%;63,8%)	80,1% (79,1%;81,1%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Fernmetastasen- freies Überleben</b> (10 Jahre)	94,6% (93,8%;95,4%)	72,1% (70,1%;74,1%)	85,8% (84,8%;86,8%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Verstorbene Patien- ten (%)</b>	367 (28,8)	909 (71,2)	1276 (100)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Todesursache (%)</b>				<b>&lt;0,001</b>
Melanom	177 (48,6)	664 (73,2)	841 (66,2)	
Anderes Malignom	38 (10,4)	36 (4,0)	74 (5,8)	
Andere Ursache	85 (23,4)	99 (10,9)	184 (14,5)	
Unbekannt	64 (17,6)	108 (11,9)	172 (13,5)	
<b>Gesamtüberleben</b> (10 Jahre)	95,3% (94,5%;96,1%)	74,5% (72,5%;76,5%)	87,1% (86,1%;88,1%)	<b>&lt;0,001</b>

### 3.2 Kaplan-Meier-Überlebensanalysen des Gesamtkollektivs

Bevor die Überlebensanalysen nach Kaplan und Meier durchgeführt wurden, wurde die Anzahl der verstorbenen Patienten ermittelt und deren Todesursache tabellarisch und statistisch festgehalten. Da sich die folgenden Untersuchungen jeweils auf das melanomspezifische Überleben beziehen, war die Verteilung dieser Parameter zunächst von Interesse.

Aus dem Gesamtkollektiv ( $n=8.375$ ) sind 1.276 Patienten im untersuchten Zeitraum verstorben. In 28,8 % ( $n=367/1.276$ ) der Fälle waren es Patienten mit dünnem MM und in 71,2 % ( $n=909/1.276$ ) Patienten mit dickem MM. Von den 367 verstorbenen Patienten mit dünnem MM sind 48,6 % ( $n=177/367$ ) am Melanom verstorben. 10,4 % ( $n=38/367$ ) sind an einem anderen Malignom verstorben, bei 23,4 % ( $n=85/367$ ) gab es eine andere Todesursachen und bei 17,6 % ( $n=64/367$ ) ist die Todesursache unbekannt. In der Patientengruppe mit dickem MM sind 73,2 % ( $n=664/909$ ) am Melanom verstorben und somit deutlich mehr im Vergleich zu der Patientengruppe mit dünnem MM. In dieser Gruppe sind nur 4,0 % ( $n=36/909$ ) an einem anderen Malignom verstorben und 10,9 % ( $n=99/909$ ) an einer anderen Todesursachen. Bei 11,9 % ( $n=108/909$ ) ist die Todesursache unbekannt. Mit  $p < 0,001$  ist hier ein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl der verstorbenen Patienten, sowie deren Todesursache, festzustellen.



### 3.2.1 Rezidivfreies Überleben

Das rezidivfreie Überleben der Patienten des Gesamtkollektivs (n=8.375) wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse berechnet und mit der dazugehörigen Überlebenskurve (Abbildung 2) dargestellt. Hierzu wurden die Patienten mit dünnen und dicken MM miteinander verglichen. Nach zehn Jahren sind in der Patientengruppe mit dünnem MM noch 91,6 % rezidivfrei (90,6%;92,6%). Im Gegensatz dazu sind in der Gruppe der Patienten mit dickem MM nur noch 61,8 % (59,8%;63,8%) rezidivfrei. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p<0,001).

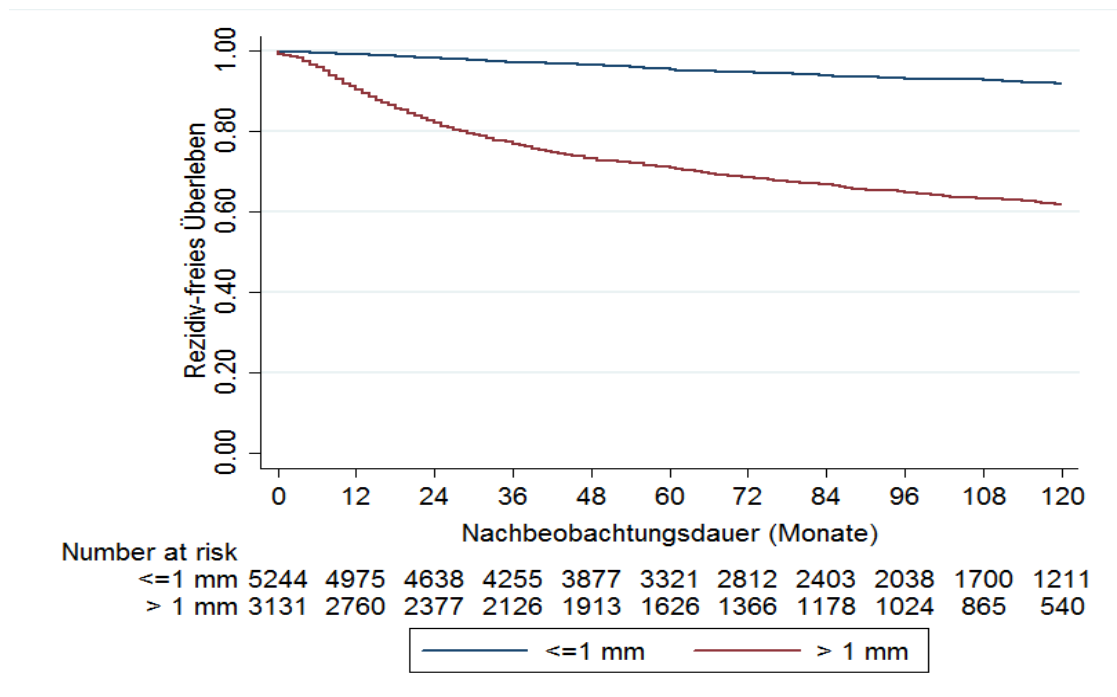


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das rezidivfreie Überleben der Patienten des Gesamtkollektivs (n=8.375) mit dünnen Melanomen ( $\leq 1$  mm) und dicken Melanomen ( $> 1$  mm)

### 3.2.2 Fernmetastasenfreies Überleben

Für das fernmetastasenfreie Überleben der Patienten des Gesamtkollektivs wurde auch eine Überlebenskurve nach Kaplan und Meier erstellt (Abbildung 3). Es wurde überprüft, wie viele Patienten nach zehn Jahren Fernmetastasen gebildet haben beziehungsweise fernmetastasenfrei waren. Die Patienten mit dünnen MM haben in 94,6 % (93,8%;95,4%) keine Fernmetastasen entwickelt. Deutlich mehr Fernmetastasen waren bei den Patienten mit dicken MM zu beobachten. In 72,1 % (70,1%;74,1%) der Fälle bildeten die Patienten keine Fernmetastasen im ausgewählten Zeitintervall. Mit einem p-Wert < 0,001 ist der Unterschied statistisch signifikant.

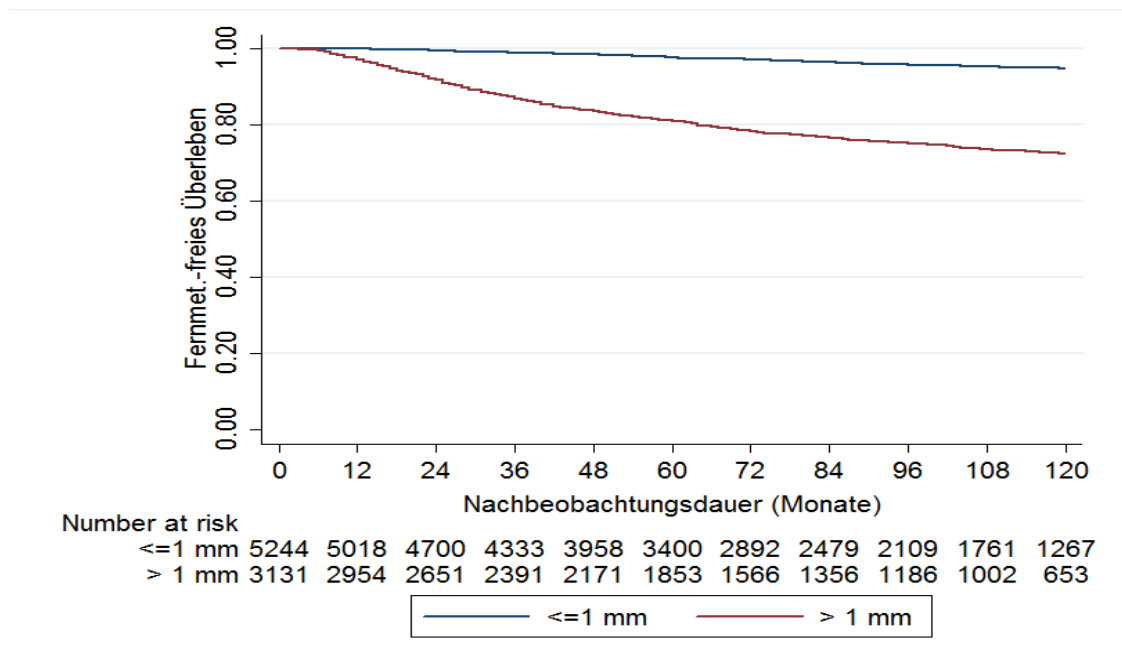


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das fernmetastasenfreie Überleben der Patienten des Gesamtkollektivs (n=8.375) mit dünnen Melanomen (≤ 1 mm) und dicken Melanomen (> 1 mm)

### 3.2.3 Melanomspezifisches Gesamtüberleben

Auch das melanomspezifische Gesamtüberleben wurde für einen Zeitraum von zehn Jahren ab Erstdiagnose, als Überlebenszeitanalyse nach Kaplan und Meier berechnet und anhand der folgenden Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 4) dargestellt. Patienten mit dünnen MM hatten eine Überlebensrate von 95,3 % (94,5%;96,1%). Lediglich 74,5 % (72,5%;76,5%) der Patienten mit dicken MM lebten noch zehn Jahre nach Erstdiagnose des Melanoms. Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

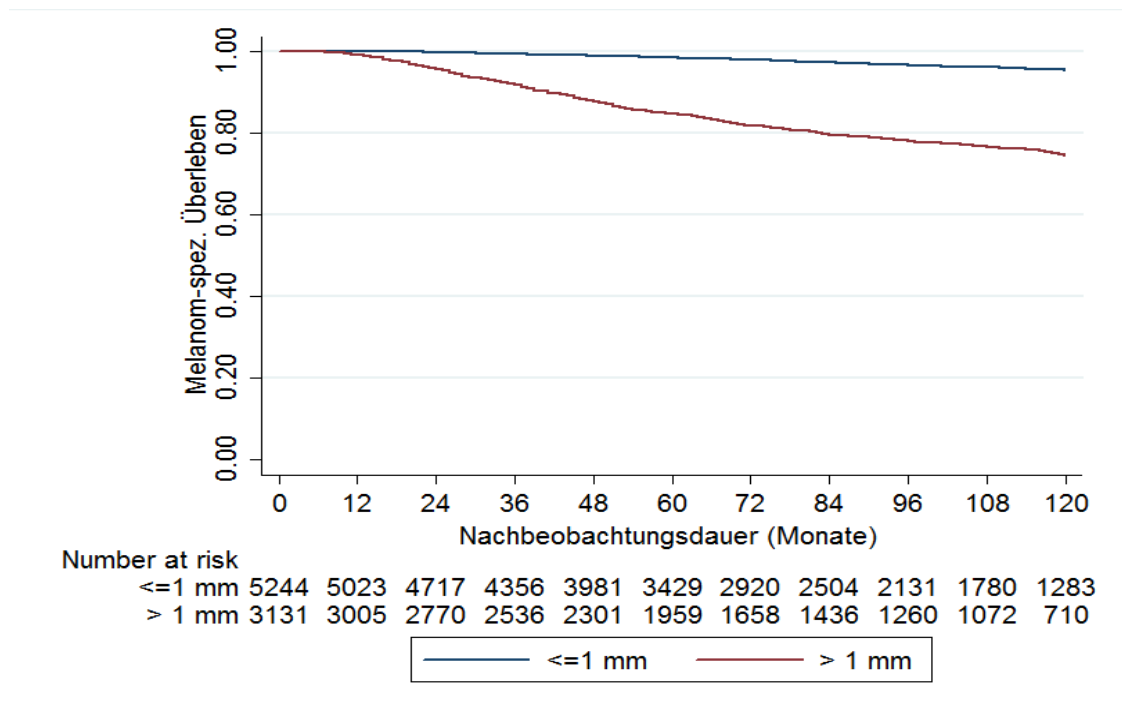


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für das melanomspezifische Gesamtüberleben der Patienten des Gesamtkollektivs (n=8.375) mit dünnen Melanomen ( $\leq 1$  mm) und dicken Melanomen ( $> 1$  mm)

### **3.3 Patienten- und Tumorcharakteristika metastasierter Patienten**

Mit der Untersuchung des Subkollektivs der metastasierten Patienten (n=1.402) sollen die signifikanten Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten der Eigenschaften von Patienten und deren metastasierten Melanomen, in Bezug auf ihre Tumordicke, dargestellt werden. Um die Eigenschaften für den wichtigsten Melanomparameter dieser Arbeit, der Tumordicke, noch differenzierter betrachten zu können, wurde dieser in weitere Untergruppen eingeteilt (siehe Punkt 2.3.2) und die Verteilung der untersuchten Variablen auf besagte Untergruppen überprüft. Im Folgenden werden die interessantesten, auffälligsten und aussagekräftigsten Auswertungen einzelner Parameter genauer beschrieben, da es sonst durch die sieben Untergruppen zu unübersichtlich wird. Die restlichen Ergebnisse sind einfachheitshalber der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 8) zu entnehmen.

#### **3.3.1 Verteilung nach Tumordicke**

Um einen Überblick der Patientenverteilung nach den Untergruppen der Tumordicke zu gewinnen, wurde zunächst deren Anzahl tabellarisch dargestellt. Es wurden Häufigkeiten, sowie der Median der Tumordicke, für jede Untergruppe berechnet. Weit über die Hälfte der Patienten befinden sich in den Gruppen mit  $TD > 1 \text{ mm} - \leq 2 \text{ mm}$  (n=465/1.402) und  $TD 2 \text{ mm} - \leq 4 \text{ mm}$  (n=404/1.402) und gehören somit zu den Patienten mit dicken MM. Verhältnismäßig wenige Patienten sind in den Gruppen der sehr dünnen Melanome vertreten. Es befinden sich lediglich n=16/1.402 Patienten in der Gruppe mit  $TD \leq 0,25 \text{ mm}$  und n=67/1.402 in der Gruppe mit  $TD > 0,25 \text{ mm} - \leq 0,5 \text{ mm}$  (siehe Tabelle 8). Die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Untergruppen unterscheidet sich statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

### 3.3.2 Verteilung nach Geschlecht und Alter

#### *Geschlecht*

Insgesamt ist die Verteilung des Geschlechts zwischen den einzelnen Untergruppen sehr ausgeglichen und wird in der Signifikanzprüfung mit einem p-Wert von 0,217 auch bestätigt. Ausreißer gibt es in der Gruppe mit  $TD \leq 0,25$  mm mit 68,8 % (n=11/16) Männern und in der Gruppe mit  $TD > 0,75$  mm –  $\leq 1$  mm mit 60,1 % (n=89/148) Männern, welche hier deutlich überrepräsentiert sind.

#### *Alter*

Die Altersverteilung variiert teils erheblich zwischen den einzelnen Patientengruppen. Das mittlere Alter aller Patienten mit Metastasen (n=1.402) beträgt 59,93 Jahre (+/- 14,92). Der Median liegt bei 61 Jahren (50;71). Der jüngste Patient mit Metastasen ist 14 Jahre und der älteste Patient 92 Jahre alt. Patienten mit  $TD > 0,5$  mm –  $\leq 0,75$  mm sind im Mittel nur 55,72 Jahre alt (+/- 15,62), der Median beträgt hier 56,5 Jahre (44;68). Auch Patienten der Gruppe mit  $TD > 0,75$  mm –  $\leq 1$  mm sind mit 56,4 Jahren (+/- 14,17) und einem Median von 57 Jahren (47;67) durchschnittlich jünger als alle Patienten des Subkollektivs zusammengefasst. Dagegen liegt das Alter der Patienten mit  $TD > 4$  mm über dem Durchschnitt. Hier beträgt das mittlere Alter 62,72 Jahre (+/- 15,0) und der Median 64,5 Jahre (51;75). Auch die Signifikanzprüfung zeigt einen Unterschied zwischen den Untergruppen (p=0,021).

### 3.3.3 Verteilung nach Clark-Level

Bei den Patienten mit ultradünnen MM ( $TD \leq 0,25$  mm) kommt mit 87,5 % (n=14/16) das Clark-Level II mit Abstand am häufigsten vor. Nur jeweils ein Patient weist in dieser Gruppe ein Melanom mit Clark-Level III bzw. IV auf. Man kann mit zunehmender Dicke der MM beobachten, wie die Verteilung der Clark-Level sich kontinuierlich immer weiter Richtung nächst höherem Level verschiebt. So ist das Clark-Level III mit 70,8 % (n=75/106) am häufigsten in der Gruppe der MM mit  $TD > 0,5$  mm –  $\leq 0,75$  mm vertreten und das Clark-Level IV mit 83,2 % (n=336/404) in der Gruppe der MM mit  $TD > 2$  mm –  $\leq 4$  mm. Keine Mehrheit

innerhalb einer Patientengruppe bildet das Clark-Level V. Jedoch sind die meisten Patienten mit diesem Invasionslevel in der Gruppe der sehr dicken MM, mit  $TD > 4$  mm, zu finden und haben hier immerhin einen Anteil von 41,3 % ( $n=81/196$ ). Mit einem p-Wert von  $< 0,001$  sind die Unterschiede der Verteilung von Clark-Leveln zwischen den Gruppen mit unterschiedlicher Tumordicke hoch signifikant.

### **3.3.4 Verteilung nach histologischem Subtyp**

Wie bereits für das Gesamtkollektiv ( $n=8.375$ ) beschrieben (Punkt 3.1.4), spiegelt auch das Unterkollektiv der metastasierten Patienten ( $n=1.402$ ) die Verteilung wider, in der die dünnen MM zu den eher horizontal wachsenden Melanomen tendieren und im Vergleich bei den dicken MM die vertikal wachsenden Typen häufiger vorkommen.

Vorherrschender histologischer Subtyp bei den metastasierten Patienten ist das SSM. Außer bei den ultradünnen MM ( $TD \leq 0,25$  mm) und den ganz dicken MM ( $TD > 4$  mm) ist das SSM der häufigste histologische Subtyp in den Untergruppen dieses Kollektivs. Den größten Anteil an SSM haben die Patienten in der Untergruppe  $TD > 0,75$  mm –  $\leq 1$  mm mit 75,7 % ( $n=112/148$ ) und den geringsten Anteil die Patienten der Untergruppe  $TD > 4$  mm mit 20,9 % ( $n=41/196$ ). Bis zu einer Tumordicke von 1 mm ist der zweit häufigste Subtyp das LMM. Besonders auffällig ist dabei, dass über die Hälfte, genau 56,2 % ( $n=9/16$ ), in der Gruppe der dünnen MM mit  $TD \leq 0,25$  mm den LMM angehören, welche somit die deutliche Mehrheit bilden. Ab einer Tumordicke von 1 mm verschiebt sich der zweithäufigste histologische Subtyp innerhalb der Untergruppen zu den NM. In der Gruppe der Patienten mit  $TD > 4$  mm ist das NM sogar der häufigste histologische Subtyp mit 44,9 % ( $n=88/196$ ). Bei den dünneren MM ( $\leq 1$  mm) kommt das NM nur sehr vereinzelt vor. In der Untergruppe mit  $TD > 4$  mm tritt das ALM mit 16,8 % ( $n=33/196$ ) zwischen den einzelnen Gruppen verhältnismäßig am häufigsten auf. In den anderen Untergruppen macht es einen erheblich kleineren Anteil aus. Melanome mit „anderer“ Lokalisation machen im gesamten Unterkollektiv der metastasierten Patienten 9,6 % ( $135/1.402$ ) aus. Die beschriebenen

Unterschiede in der Verteilung der histologischen Subtypen werden mit einem p-Wert  $< 0,001$  statistisch bestätigt.

### 3.3.5 Verteilung nach Körperlokalisierung

Ausgenommen der Patienten mit sehr dünnen MM  $\leq 0,25$  mm, ist bei der Verteilung der Melanome nach Körperlokalisierung eine Tendenz zu erkennen: Ist in den Patientengruppen mit Tumordicken zwischen 0,25 mm und 2 mm vornehmlich der Stamm betroffen, so überwiegt ab einer Tumordicke von 2 mm die untere Extremität. Den höchsten Anteil von MM am Stamm hat die Patientengruppe mit TD  $> 0,25$  mm –  $\leq 0,5$  mm mit 43,3 % (n=29/67), dicht gefolgt von der Patientengruppe mit TD  $> 0,75$  mm –  $\leq 1$  mm mit 42,6 % (n=63/148). Die unteren Extremitäten sind vor allem bei Patienten mit dicken MM betroffen und weisen eine kontinuierliche Zunahme mit Anstieg der Tumordicke auf. So bilden sie mit 38,3 % (n=75/196) die Mehrheit innerhalb der Patientengruppe mit TD  $> 4$  mm und mit 33,7 % (n=136/404) bei den Patienten mit TD  $> 2$  mm –  $\leq 4$  mm. In der Gruppe der Patienten mit TD  $\leq 0,25$  mm überwiegt mit 56,2 % (n=9/16) die Lokalisation am sonnenlichtexponierten Kopf bzw. Hals und legt daher eine Korrelation mit der Häufung des histologischen Subtyps der LMM nahe (s. Punkt 3.3.4). In den anderen Gruppen ist der Kopf-/Halsbereich in deutlich weniger als der Hälfte der Fälle betroffen. Insgesamt weniger und im Verlauf der zunehmenden Tumordicken stark schwankend ist die obere Extremität betroffen. Sie hat den höchsten Anteil in der Patientengruppe mit TD  $> 0,75$  –  $\leq 1$  mm mit 17,6 % (n=26/148).

Schleimhautmelanome sind insgesamt lediglich vier Mal vorhanden und verteilen sich somit nur vereinzelt auf die Untergruppen. Die statistische Signifikanzprüfung ergab einen p-Wert von  $< 0,001$  und zeigt damit einen signifikanten Unterschied der Körperlokalisationen je nach Tumordicke.

### 3.3.6 Tumorulzeration

Tumorulzerationen traten umso häufiger auf, je dicker das MM war. Während die  $MM \leq 0,5$  mm gar keine Ulzerationen aufwiesen, steigert sich danach das Auftreten mit zunehmender Tumordicke kontinuierlich. Die meisten Patienten mit ulzeriertem Melanom bei Erstdiagnose befinden sich demnach in der Patientengruppe  $TD > 4$  mm mit 33,7 % ( $n=66/196$ ).

Unter den dünnen MM ulzerieren maximal 7,4 % ( $n=11/148$ ) in der Gruppe mit  $TD > 0,75$  mm –  $\leq 1$  mm. Allerdings gibt es bei den ultradünnen MM ( $TD \leq 0,25$  mm) auch 56,2 % ( $n=9/16$ ) Fälle mit unbekanntem Status, was die tatsächliche Anzahl ulzerierter Melanome deutlich erhöhen könnte. Im gesamten Unterkollektiv der metastasierten Patienten ist in knapp einem Viertel der Fälle, genau 24,4 % ( $n=342/1.402$ ), unbekannt, ob das Melanom bei Erstdiagnose ulzeriert war. Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Patientengruppen wurde statistisch nachgewiesen ( $p < 0,001$ ).

### 3.3.7 Nachbeobachtungszeitraum

Für das Unterkollektiv der metastasierten Patienten ( $n=1.402$ ) beträgt der Median der Nachbeobachtungszeit ab Metastasierung 22 Monate (9;60) und ist damit deutlich kürzer als im Gesamtkollektiv ( $n=8.375$ ) (siehe Punkt 3.1.7). Die kürzeste Nachbeobachtung betrug sieben Monate (Minimalwert), die längste 318 Monate (Maximalwert). Zwischen den einzelnen Untergruppen gibt es zwar teilweise unterschiedliche Nachbeobachtungszeiträume, so werden die ultradünnen  $MM \leq 0,25$  mm tendenziell länger nachbeobachtet (der Median beträgt 31 Monate (11,5;50)) und sehr dicke  $MM > 4$  mm tendenziell kürzer nachbeobachtet (der Median beträgt 17 Monate (8;49,75)), jedoch zeigt sich in der statistischen Prüfung kein signifikanter Unterschied ( $p=0,449$ ), was zur Vergleichbarkeit der Untergruppen positiv zu werten ist.



### 3.3.8 Lokalisation und Häufigkeit der Rezidive

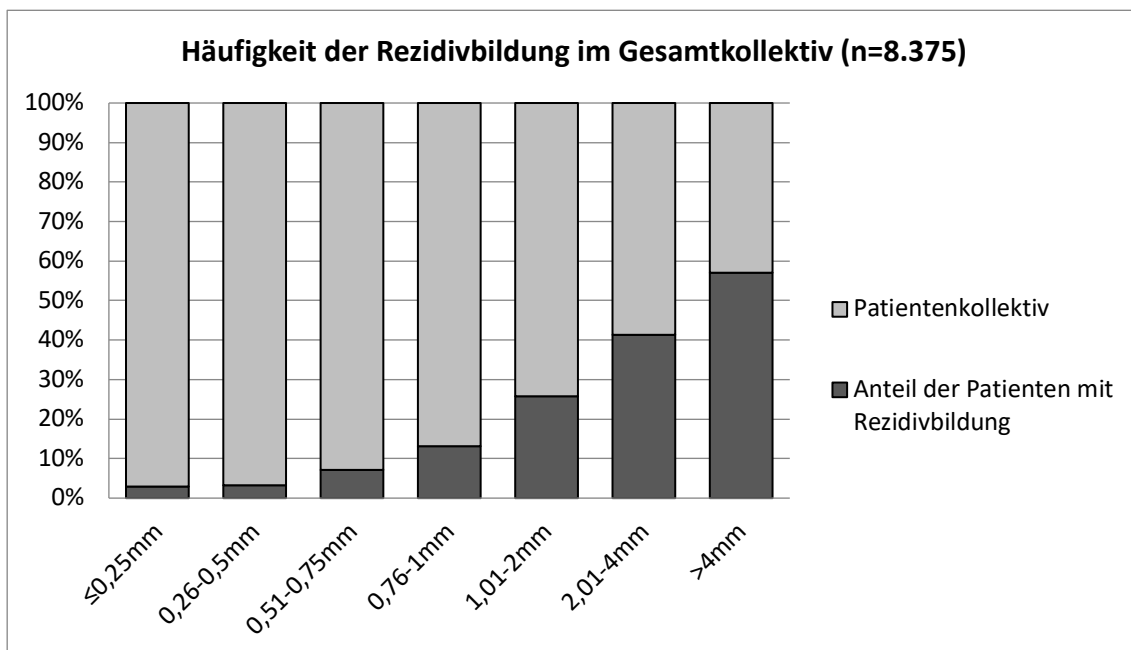
Unter den Patienten mit dünnen MM (Tumordicke  $\leq 0,5$  mm) treten am häufigsten lokoregionäre Rezidive auf. In der Untergruppe mit TD  $\leq 0,25$  mm bildet genau die Hälfte ( $n=8/16$ ) der Patienten lokoregionäre Rezidive. Auch die Patienten mit TD  $> 0,25$  mm –  $\leq 0,5$  mm bilden in knapp der Hälfte der Fälle, genau 47,8 % ( $n=32/67$ ), lokoregionäre Rezidive. In der Gruppe der nächst dickeren MM mit TD  $> 0,5$  mm –  $\leq 0,75$  mm gleichen sich die Lokalisationen des Rezidivs interessanterweise nahezu an: So erleiden 34,0 % ( $n=36/106$ ) ein lokoregionäres Rezidiv, 34,0 % ( $n=36/106$ ) zunächst ein lokoregionäres Rezidiv und im Verlauf Fernmetastasen, sowie 32,1 % ( $n=34/106$ ) direkte Fernmetastasen. Erstaunlicherweise ist auch der prozentuale Anteil an Fernmetastasen in dieser Patientengruppe am höchsten, wenn auch andere Untergruppen nahezu ähnliche Anteile aufweisen (beispielsweise Patienten mit TD  $> 1$  mm –  $\leq 2$  mm mit 31,4 % ( $n=146/465$ )). Ab einer Tumordicke von 0,75 mm und mehr verschiebt sich die häufigste Lokalisation des Rezidivs zu lokoregionären Rezidiven, welche im Verlauf Fernmetastasen bilden. Der größte prozentuale Anteil ist bei den Patienten mit sehr dicken MM  $> 4$  mm Tumordicke zu finden: 44,9 % ( $n=88/196$ ). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Untergruppen ist mit  $p=0,043$  belegt (siehe Tabelle 8).

Die folgende Tabelle (Tabelle 7) und das Balkendiagramm (Abbildung 5) sollen, abschließend zur Datenanalyse des zweiten Teils dieser Arbeit, die Häufigkeit der Rezidivbildung im Gesamtkollektiv ( $n=8.375$ ) veranschaulichen und einen Überblick über die Verteilung der Rezidive auf die einzelnen Untergruppen nach Tumordicke geben. Mit steigender Tumordicke nimmt der prozentuale Anteil der Rezidive zu. Die dünnen MM ( $\leq 1$  mm) liegen mit ihrer Rezidivrate unter dem Durchschnitt der Rezidivraten aller metastasierten MM ( $n=1.402$ ).

## Ergebnisse

*Tabelle 7:* Auftreten von Rezidiven im Gesamtkollektiv (n=8.375) in Bezug auf die Tumordicke

Tumordicke (mm)	Rezidiv (%)	
	ja	nein
0,25	16 (3,0)	512 (97,0)
0,26 - 0,5	67 (3,2)	2058 (96,8)
0,51 - 0,75	106 (7,2)	1368 (92,8)
0,75 - 1	148 (13,2)	969 (86,8)
1,01 - 2	465 (25,7)	1344 (74,3)
2,01 - 4	404 (41,3)	574 (58,7)
> 4	196 (57,0)	148 (43,0)
Total	1402 (16,7)	6973 (83,3)



*Abbildung 5:* Rezidivhäufigkeit des Gesamtkollektivs (n=8.375) in Bezug auf die Tumordicke (hellgrau = alle Patienten des Gesamtkollektivs innerhalb der Untergruppe nach Tumordicke; dunkelgrau = Anteil der Patienten mit Rezidivbildung)

Tabelle 8: Häufigkeiten und Überlebensraten metastasierter Patienten (n=1.402) nach Tumordicke

Tumordicke (mm)	< = 0,25	> 0,25 - ≤ 0,5	> 0,5 - ≤ 0,75	> 0,75 - ≤ 1	> 1 - ≤ 2	> 2 - ≤ 4	> 4	Gesamtzahl	P-Wert
<b>Tumordicke (Absolutzahl)</b>	<b>16</b>	<b>67</b>	<b>106</b>	<b>148</b>	<b>465</b>	<b>404</b>	<b>196</b>	<b>1402</b>	<b>&lt;0,001</b>
Median im mm (+/-IQR)	0,2 (0,18;0,24)	0,42 (0,32;0,5)	0,65 (0,6;0,72)	0,9 (0,83;0,98)	1,5 (1,2;1,8)	2,8 (2,4;3,2)	5,5 (5;7,5)	1,82 (1,05;3)	
<b>Geschlecht (%)</b>									<b>0,217</b>
Männlich (%)	11 (68,8)	32 (47,8)	53 (50,0)	89 (60,1)	250 (53,8)	199 (49,3)	99 (50,5)	733 (52,3)	
Weiblich (%)	5 (31,2)	35 (52,2)	53 (50,0)	59 (39,9)	215 (46,2)	205 (50,7)	97 (49,5)	669 (47,7)	
<b>Alter (Jahre)</b>									<b>0,021</b>
Mittelwert (+/-SA)	60,88 (15,64)	61,07 (12,45)	55,72 (15,62)	56,4 (14,17)	59,37 (15,4)	61,37 (14,31)	62,72 (15,0)	59,93 (14,92)	
Median (+/-IQR)	64,5 (45,5;72,5)	61 (53,69)	56,5 (44;68)	57 (47;67)	61 (49;71)	63 (51;72)	64,5 (51;75)	61 (50;71)	
<b>Clark-Level (%)</b>									<b>&lt;0,001</b>
II	14 (87,5)	32 (47,8)	10 (9,4)	5 (3,4)	3 (0,6)	5 (1,2)	2 (1,0)	71 (5,1)	
III	1 (6,2)	30 (44,8)	75 (70,8)	82 (55,4)	113 (24,3)	40 (9,9)	6 (3,1)	347 (24,8)	
IV	1 (6,2)	5 (7,5)	21 (19,8)	61 (41,2)	347 (74,6)	336 (83,2)	107 (54,6)	878 (62,6)	
V	-	-	-	-	2 (0,4)	23 (5,7)	81 (41,3)	106 (7,6)	

Fortsetzung Tabelle 8

Tumordicke (mm)	< = 0,25	> 0,25 - ≤ 0,5	> 0,5 - ≤ 0,75	> 0,75 - ≤ 1	> 1 - ≤ 2	> 2 - ≤ 4	> 4	Gesamtzahl	P-Wert
<b>Histologischer Subtyp (%)</b>									<b>&lt;0,001</b>
SSM	6 (37,5)	42 (62,7)	78 (73,6)	112 (75,7)	269 (57,8)	170 (42,1)	41 (20,9)	718 (51,2)	
NM	-	2 (3,0)	1 (0,9)	5 (3,4)	81 (17,4)	142 (35,1)	88 (44,9)	319 (22,8)	
LMM	9 (56,2)	18 (26,9)	15 (14,2)	11 (7,4)	32 (6,9)	26 (6,4)	7 (3,6)	118 (8,4)	
ALM	-	1 (1,5)	2 (1,9)	8 (4,5)	36 (7,7)	32 (7,9)	33 (16,8)	112 (8,0)	
Andere	1 (6,2)	4 (6,0)	10 (9,4)	12 (8,1)	47 (10,1)	34 (8,4)	27 (13,8)	135 (9,6)	
<b>Körperlokalisierung (%)</b>									<b>&lt;0,001</b>
Kopf/Hals	9 (56,2)	24 (35,8)	29 (27,4)	23 (15,5)	87 (18,7)	85 (21,0)	39 (19,9)	296 (21,1)	
Stamm	5 (31,2)	29 (43,3)	38 (35,8)	63 (42,6)	189 (40,6)	128 (31,7)	60 (30,6)	512 (36,5)	
Obere Extremität	1 (6,2)	7 (10,4)	14 (13,2)	26 (17,6)	48 (10,3)	54 (13,4)	22 (11,2)	172 (12,3)	
Untere Extremität	1 (6,2)	6 (9,0)	25 (23,6)	36 (24,3)	139 (29,9)	136 (33,7)	75 (38,3)	418 (29,8)	
Schleimhaut	-	1 (1,5)	-	-	2 (0,4)	1 (0,2)	-	4 (0,3)	
<b>Tumorulzeration (%)</b>									<b>&lt;0,001</b>
Ja	-	-	5 (4,7)	11 (7,4)	70 (15,1)	124 (30,7)	66 (33,7)	276 (19,7)	
Nein	7 (43,8)	43 (64,2)	80 (75,5)	101 (68,2)	294 (63,2)	185 (45,8)	74 (37,8)	784 (55,9)	
Unbekannt	9 (56,2)	24 (35,8)	21 (19,8)	36 (24,3)	101 (21,7)	95 (23,5)	56 (28,6)	342 (24,4)	

Fortsetzung Tabelle 8

Tumordicke (mm)	< = 0,25	> 0,25 - ≤ 0,5	> 0,5 - ≤ 0,75	> 0,75 - ≤ 1	> 1 - ≤ 2	> 2 - ≤ 4	> 4	Gesamtzahl	P-Wert
<b>Nachbeobachtung (Monate)</b>									<b>0,449</b>
Median (+/-IQR)	31 (11,5;50)	22 (9;84)	20,5 (7,75;54)	25 (8;57)	25 (9;61,5)	21,5 (9;58)	17 (8;49,75)	22 (9;60)	
<b>Lokalisation Rezidiv (%)</b>									<b>0,043</b>
Lokoregionär	8 (50,0)	32 (47,8)	36 (34,0)	48 (32,4)	148 (31,8)	122 (30,2)	48 (24,5)	442 (31,5)	
Lokoregionär→FM	5 (31,2)	19 (28,4)	36 (34,0)	59 (39,9)	171 (36,8)	175 (43,3)	88 (44,9)	553 (39,4)	
Direkte FM	3 (18,8)	16 (23,9)	34 (32,1)	41 (27,7)	146 (31,4)	107 (26,5)	60 (30,6)	407 (29,0)	
<b>Gesamtüberleben (10 Jahre)</b>	63,3% (36,3%;90,3%)	52% (37,7%;66,3%)	36,1% (25,7%;46,5%)	34,9% (26,7%;37,1%)	32,3% (27,4%;37,2%)	31,6% (26,3%;36,9%)	25,6% (18,5%;32,7%)	32,8% (29,9%;35,7%)	<b>0,028</b>

### **3.4 Kaplan-Meier-Überlebensanalysen metastasierter Patienten**

#### **3.4.1 Melanomspezifisches Gesamtüberleben**

Betrachtet man das 10-Jahres-Überleben ab Erstbeobachtung der Metastasierung der Patienten mit unterschiedlicher Tumordicke, kann man feststellen, dass je dicker das MM wird, desto kürzer das melanomspezifische Gesamtüberleben der Patienten ist.

Überleben diesen Zeitraum noch mehr als die Hälfte der Patienten mit Melanomen  $\leq 0,5$  mm, sinkt das Überleben mit weiter zunehmender Tumordicke stark ab. 63,3 % (36,3%;90,3%) der Patienten mit  $TD \leq 0,25$  mm leben noch nach zehn Jahren und 52 % (37,7%;66,3%) der Patienten mit  $TD > 0,25$  mm –  $\leq 0,5$  mm.

In der Patientengruppe mit  $TD > 0,5$  mm –  $\leq 0,75$  mm sinkt das Überleben bereits auf 36,1 % (25,7%;46,5%). Diese Tendenz setzt sich weiter fort, sodass lediglich gut ein Viertel, genau 25,6 % (18,5%;32,7%), der Patienten mit Melanomen, die dicker als 4 mm sind, nach zehn Jahren noch leben. Die Unterschiede zwischen den Untergruppen sind mit einem p-Wert von 0,028 statistisch signifikant.

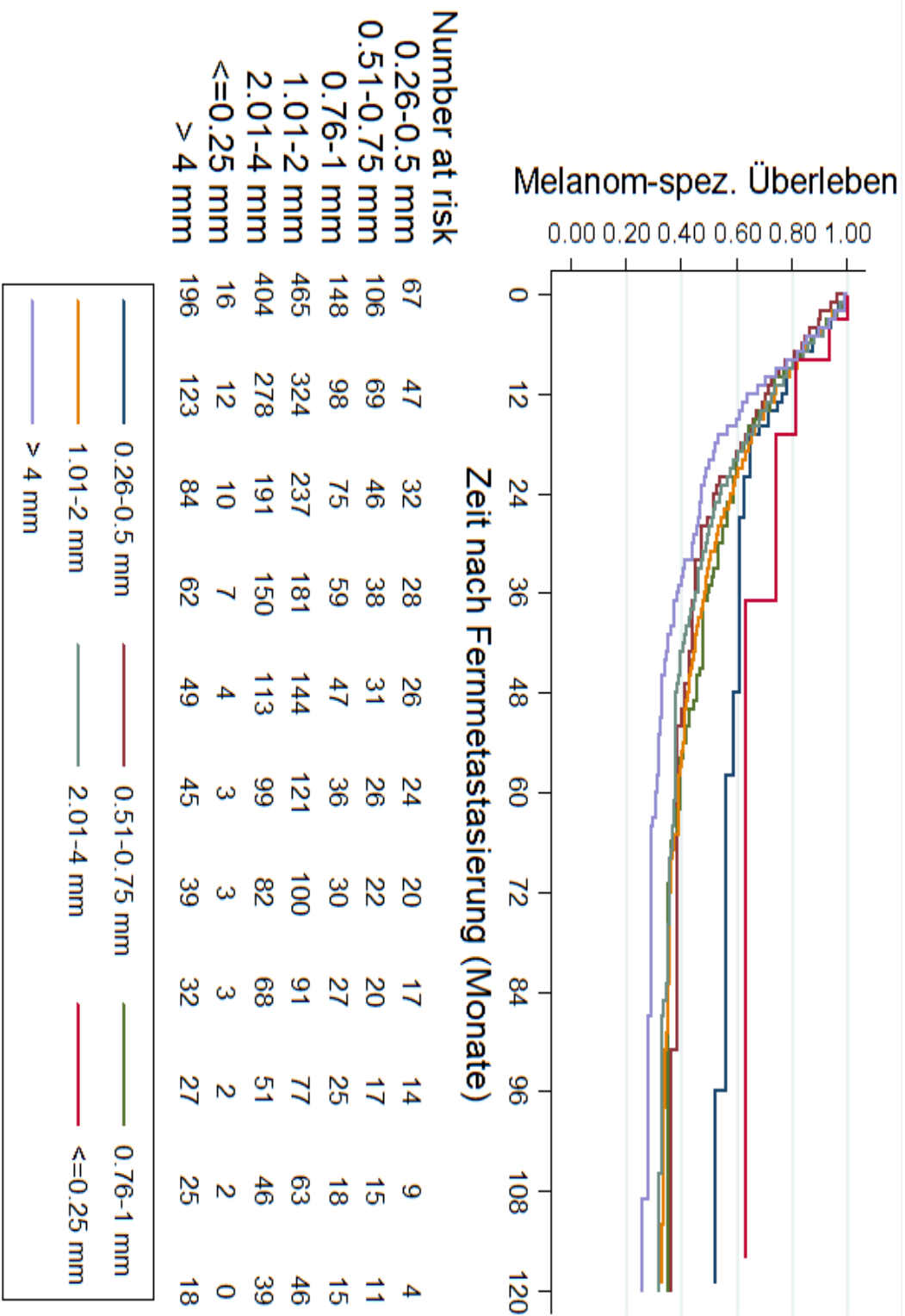


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve des melanomspezifischen Gesamtüberlebens der metastasierten Patienten (n=1.402)

### **3.5 Zeitlicher Verlauf der Metastasierung**

Um den zeitlichen Verlauf der Metastasierung zu visualisieren, wurden für die dünnen, sowie die dicken MM Balkendiagramme erstellt, welche jeweils die absolute Anzahl der Metastasen pro Jahr und innerhalb der Metastasen den relativen Anteil an lokoregionären Metastasen und Fernmetastasen darstellen. Es wurde, passend zu den Überlebensanalysen, ein Zeitraum von zehn Jahren gewählt.

#### **3.5.1 Dünne Melanome**

Bei den Patienten mit dünnen MM (n=337) gibt es einige Schwankungen im zeitlichen Verlauf (Abbildung 7). Die meisten Rezidive treten im ersten Jahr auf, danach gibt es deutlich weniger Rezidive. Aber im fünften Jahr erreicht die Anzahl noch einmal annähernd einen Wert wie im zweiten und dritten Jahr. Auch wenn im vierten Jahr weniger Rezidive auftreten, nimmt die Anzahl erst nach dem fünften Jahr deutlich ab. In den ersten vier Jahren nach Erstdiagnose treten die meisten Rezidive als lokoregionäre Metastasen auf (Abbildung 9). Danach schwanken die Werte, aber der Anteil der Fernmetastasen liegt nie über 50 %.

#### **3.5.2 Dicke Melanome**

Bei den Patienten mit dicken MM (n=1.065) erkennt man eine sehr deutliche Reduktion der absoluten Anzahl der Rezidive (Abbildung 8). Bereits nach den ersten beiden Jahren treten viel weniger Rezidive auf und der Trend setzt sich kontinuierlich fort, bis sich ab dem siebten Jahr ein sehr geringes Plateau einstellt. In Abbildung 10 ist zu erkennen, dass der Anteil an Fernmetastasen insgesamt höher liegt als bei den Patienten mit dünnen MM (vgl. Abbildung 9). Ab dem fünften Jahr nach Metastasierung bilden die Fernmetastasen knapp die Hälfte der Rezidive.



## Ergebnisse

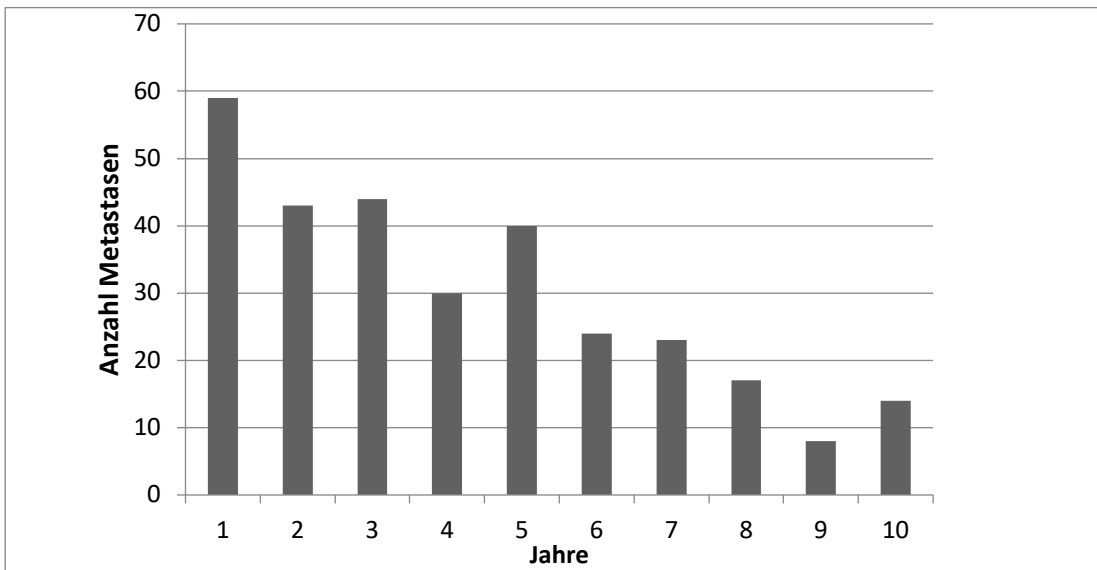


Abbildung 7: Balkendiagramm der Metastasen pro Jahr bei Patienten mit dünnen MM (n=337) in Absolutzahlen

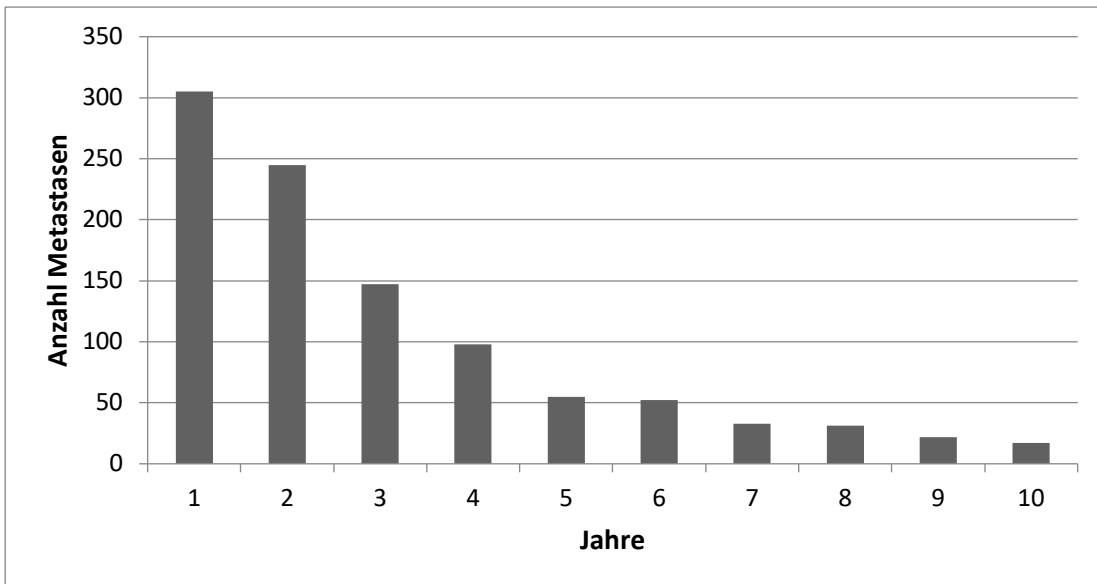


Abbildung 8: Balkendiagramm der Metastasen pro Jahr bei Patienten mit dicken MM (n=1.065) in Absolutzahlen

## Ergebnisse

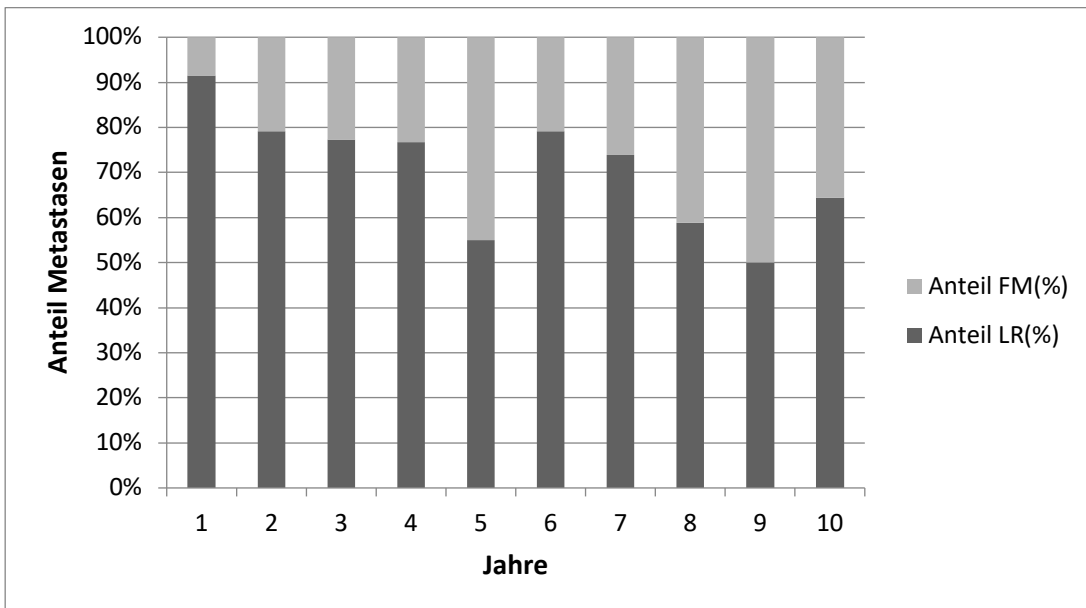


Abbildung 9: Balkendiagramm des Anteils lokoregionärer Metastasen und Fernmetastasen pro Jahr bei Patienten mit dünnen MM (n=337)

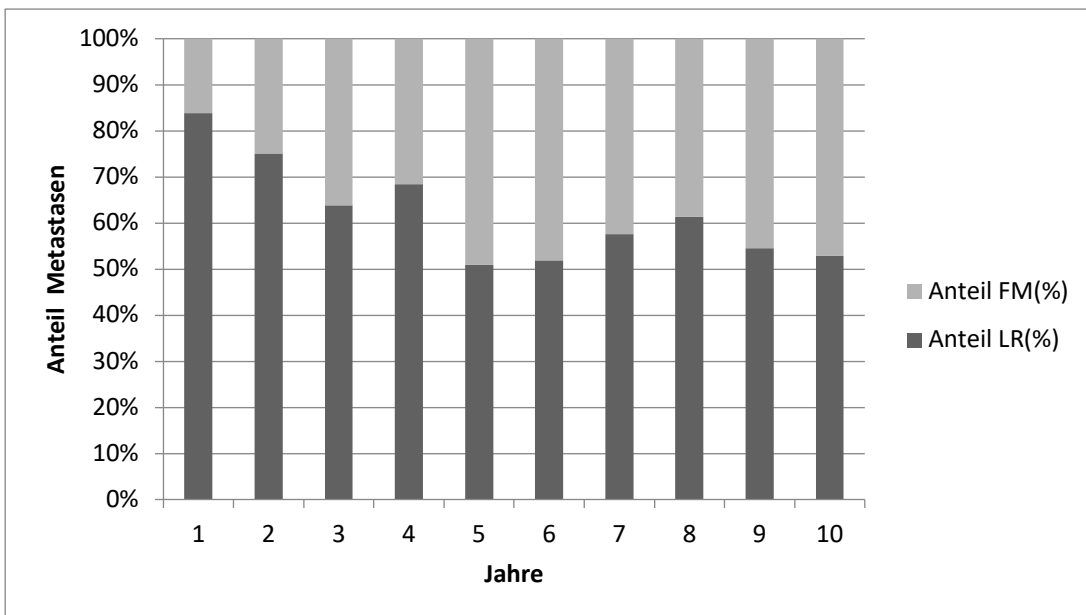


Abbildung 10: Balkendiagramm des Anteils lokoregionärer Metastasen und Fernmetastasen pro Jahr bei Patienten mit dicken MM (n=1.065)

### **3.6 Einfluss unabhängiger Patienten- und Tumorcharakteristika auf das Überleben**

Die statistisch signifikanten Variablen der deskriptiven Analysen des Gesamtkollektivs und des Unterkollektivs der metastasierten Patienten wurden mittels Cox-Regressionsanalysen unabhängig voneinander auf ihren Einfluss auf das Überleben der Patienten geprüft. Es wurden univariate und multivariate Hazard Ratios (HR) erstellt. Die HRs beziehen sich für das Gesamtkollektiv auf das rezidivfreie Überleben und das melanomspezifische Gesamtüberleben, sowie für die metastasierten Patienten auf das melanomspezifische Gesamtüberleben nach Metastasierung. Das Gesamtkollektiv (n=8.375), sowie anteilmäßig die jeweiligen Unterkollektive, verringert sich an dieser Stelle um n=15 Patienten mit „anderer“ Körperlokalisierung (siehe Punkt 2.4). Das Gesamtkollektiv beträgt dementsprechend n=8.360 Patienten und das Unterkollektiv der metastasierten Patienten n=1.398 für die folgenden Auswertungen.

Es konnten Einflüsse von Tumordicke (gruppiert), Geschlecht, Alter (gruppiert), Clark-Level, histologischem Subtyp und Körperlokalisierung auf die Überlebenszeit der Patientenkollektive dargestellt werden. Es wurden außerdem weitere Kaplan-Meier-Überlebensanalysen für die einzelnen oben genannten Parameter der Patienten bzw. deren Tumoren, erstellt.

#### **3.6.1 Univariate Hazard Ratios und Kaplan-Meier Überlebensanalysen für das Gesamtkollektiv (n=8.360) in Bezug auf das rezidivfreie Überleben**

Insgesamt wurden in diesem Teil der Auswertungen für alle untersuchten Parameter hoch signifikante Ergebnisse erzielt. Dies gilt in Bezug auf das rezidivfreie 10-Jahres-Überleben, welches mittels der Kaplan-Meier-Analyse erhoben wurde und den univariaten HRs, welche mit der Cox-Regression überprüft wurden.

##### *Tumordicke*

Auffällig in der Überlebensanalyse nach Kaplan und Meier ist, dass bereits ab einer Tumordicke (TD) von 0,5 mm das 10-Jahres-Risiko für ein Rezidiv deutlich steigt gegenüber den MM unter 0,5 mm. So sind nach zehn Jahren in der

Patientengruppe mit TD  $\leq 0,25$  mm noch 95,9 % (93,7%;98,1%) und bei den Patienten mit TD 0,26 – 0,5 mm noch 95,6 % (94,4%;96,8%) rezidivfrei. Diese beiden Überlebensraten sind annähernd ähnlich und auch das HR=0,96 (0,55;1,65) der TD 0,26 – 0,5 mm bestätigt, dass kein signifikant erhöhtes Risiko besteht, ein Rezidiv zu erleiden im Vergleich zur Untergruppe mit TD  $\leq 0,25$  mm (HR=1).

In der Patientengruppe mit TD 0,51 – 0,75 mm sind es alleinig 90,9 % (88,9%;92,9%), die zehn Jahre rezidivfrei überleben (HR=2,24 (1,32;3,79)) und bei einer TD von 0,76 – 1 mm lediglich 83,6 % (80,9%;86,3%) mit einem mehr als dreifach erhöhtem Risiko ein Rezidiv zu erleiden (HR=4,12 (2,46;6,9)). Das rezidivfreie Überleben nimmt dann kontinuierlich um 10 – 20 % ab in den Gruppen mit steigender Tumordicke (siehe Tabelle 5), sodass Patienten mit einer TD  $> 4$  mm nur noch in 33,8 % (27,3%;40,3%) der Fälle rezidivfrei sind. Das HR=30,03 (18,03;50,0) zeigt für diese Gruppe ein fast 30-fach erhöhtes Risiko, dass die Patienten nach zehn Jahren ein Rezidiv entwickeln. Die Ergebnisse sind statistisch hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 9: Rezidivfreies Überleben und univariate HR nach Tumordicke für das Gesamtkollektiv (n=8.375)

Tumordicke (mm)	Rezidivfreies Überleben (10 Jahre)	HR			
		P-Wert	RR	95% CI	P-Wert
$\leq 0,25$	95,9% (93,7%;98,1%)	<b>&lt;0,001</b>	1		<b>&lt;0,001</b>
0,26 - 0,5	95,6% (94,4%;96,8%)		0,96	0,55;1,65	
0,51 - 0,75	90,9% (88,9%;92,9%)		2,24	1,32;3,79	
0,76 - 1,0	83,6% (80,9%;86,3%)		4,12	2,46;6,9	
1,01 - 2,0	71,1% (68,5%;73,7%)		8,14	4,94;13,4	
2,01 - 4,0	53,9% (50,4%;57,4%)		15,78	9,57;26,0	
$> 4,0$	33,8% (27,3%;40,3%)		30,03	18,03;50,0	

*Geschlecht*

Männer haben im Vergleich zu Frauen eine 32 % höhere Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln (HR=1,32 (1,19;1,47)). Nach zehn Jahren sind bei den Frauen noch 82,3 % (80,9%;83,7%) rezidivfrei; bei den Männern nur noch 77,5 % (75,9%;79,1%). Die Ergebnisse sind statistisch hoch signifikant (p<0,001).

*Tabelle 10: Rezidivfreies Überleben und univariate HR nach Geschlecht für das Gesamtkollektiv (n=8.375)*

<b>Geschlecht</b>	<b>Rezidivfreies Überleben</b>	<b>HR</b>		
	(10 Jahre)	<b>P-Wert</b>	<b>RR</b>	<b>95% CI</b>
Weiblich	82,3% (80,9%;83,7%)	<b>&lt;0,001</b>	1	
Männlich	77,5% (75,9%;79,1%)		1,32	1,19;1,47

*Alter*

Mit zunehmendem Alter sinkt das rezidivfreie Überleben. Am stärksten ausgeprägt ist diese Tendenz zwischen den Altersgruppen der unter 45-Jährigen (86,9% (85,5%;88,3%)) und der zwischen 46 – 60-jährigen Patienten (78,6% (76,6%;80,6%)). Das rezidivfreie Überleben fällt hier um fast 9 % ab. Äquivalent dazu ist in den HRs ein kontinuierlich zunehmendes Rezidivrisiko mit steigendem Alter erkennbar. Alle Ergebnisse sind statistisch hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

*Tabelle 11: Rezidivfreies Überleben und univariate HR nach Alter für das Gesamtkollektiv (n=8.375)*

<b>Alter</b> (Jahre)	<b>Rezidivfreies Überleben</b> (10 Jahre)	<b>HR</b>		
		<b>P-Wert</b>	<b>RR</b>	<b>95% CI</b>
≤ 45	86,9% (85,5%;88,3%)	<b>&lt;0,001</b>	1	
46 - 60	78,6% (76,6%;80,6%)		1,55	1,35;1,78
61 - 70	76,7% (74,1%;79,3%)		1,75	1,5;2,04
> 70	70,2% (66,5%;73,9%)		2,52	2,15;3,0

*Clark-Level*

Betrachtet man das rezidivfreie Überleben der Patienten über zehn Jahre in Bezug auf das Invasionslevel nach Clark, lässt sich mit zunehmender Eindringtiefe des MM eine starke Abnahme der Rezidivfreiheit erkennen. Haben beispielsweise Patienten mit Clark-Level II (95,3% (94,1%;96,5%)) noch sehr gute Chancen kein Rezidiv zu entwickeln, sinkt der Wert beim Clark-Level V (39,6% (31,4%;47,8%)) rapide ab. Gut zu erkennen ist dieser Sachverhalt auch beim HR: Patienten mit MM, welche das Clark Level III haben, weisen ein fast zweifach erhöhtes Risiko auf, das Clark-Level IV ein fast achtfach erhöhtes Risiko und das Clark-Level V sogar ein fast 22-fach erhöhtes Risiko, dass sich ein Rezidiv bildet, im Vergleich zu Patienten mit Clark-Level II. Auch hier liegt der p-Wert bei < 0,001.

*Tabelle 12: Rezidivfreies Überleben und univariate HR nach Clark-Level für das Gesamtkollektiv (n=8.375)*

Clark-Level	Rezidivfreies Überleben	HR			
	(10 Jahre)	P-Wert	RR	95% CI	P-Wert
II	95,3% (94,1%;96,5%)	<b>&lt;0,001</b>	1		<b>&lt;0,001</b>
III	87,0% (85,4%;88,6%)		2,91	2,25;3,76	
IV	66,3% (64,3%;68,3%)		8,91	7,0;11,37	
V	39,6% (31,4%;47,8%)		22,93	16,94;31,05	

*Histologischer Subtyp*

Die beste Prognose kein Rezidiv zu erleiden, haben die Patienten mit SSM. Nach zehn Jahren sind 85,5 % (84,3%;86,7%) rezidivfrei. Deutlich schlechtere Prognosen bezüglich des rezidivfreien Überlebens haben Patienten mit LMM (78,8% (75,7%;82,5%)), NM (58,0% (54,1%;61,9%)) und ALM (53,0% (45,7%;60,3%)). Eine schlechtere Prognose trifft auch für Patienten mit MM „anderer“ Lokalisationen (69,9%) zu. Auch hier ist bei den HRs, in gleicher Reihenfolge wie oben beschrieben, eine signifikante Risikosteigerung zu erkennen. Die erhobenen Ergebnisse sind statistisch signifikant mit einem p-Wert von < 0,001.

*Tabelle 13: Rezidivfreies Überleben und univariate HR nach histologischem Subtyp für das Gesamtkollektiv (n=8.375)*

Histologischer Subtyp	Rezidivfreies Überleben (10 Jahre)		HR		
		P-Wert	RR	95% CI	P-Wert
SSM	85,5% (84,3%;86,7%)	<0,001	1		<0,001
NM	58,0% (54,1%;61,9%)		3,82	3,35;4,36	
LMM	78,8% (75,7%;82,5%)		1,49	1,22;1,81	
ALM	53,0% (45,7%;60,3%)		4,11	3,36;5,02	
Andere	69,9% (64,8%;75,0%)		2,23	1,85;2,7	



*Körperlokalisierung*

Die wenigsten Rezidive treten bei Patienten mit Primärtumor an der oberen Extremität auf. Nach zehn Jahren sind 84,3 % (82,1%;86,5%) rezidivfrei. Es folgen mit sinkender 10-Jahres-Rezidivfreiheit der Stamm (81,3% (79,7%;82,9%)), die unteren Extremitäten (80,4% (78,6%;82,2%)) und mit 71,6 % (68,5%;74,7%) der Kopf-/Halsbereich. Wie für die Lokalisationen in Bezug auf das rezidivfreie Überleben beschrieben, zeigen auch die HRs in gleicher Reihenfolge dazu ein kontinuierlich zunehmendes Rezidivrisiko. Der p-Wert von < 0,001 prüft die statistische Signifikanz.

*Tabelle 14:* Rezidivfreies Überleben und univariate HR nach Körperlokalisierung für das Gesamtkollektiv (n=8.375)

Lokalisation	Rezidivfreies Überleben	HR		
	(10 Jahre)	P-Wert	RR	95% CI
Obere Extremität	84,3% (82,1%;86,5%)	<b>&lt;0,001</b>	1	
Stamm	81,3% (79,7%;82,9%)		1,02	1,02;1,44
Untere Extremität	80,4% (78,6%;82,2%)		1,33	1,11;1,59
Kopf/Hals	71,6% (68,5%;74,7%)		1,67	1,67;2,43

*Ulzeration*

Patienten, deren MM eine Ulzeration aufweist (HR=4,1 (3,6;4,69)), haben ein deutlich erhöhtes Risiko ein Rezidiv zu entwickeln, als Patienten ohne Tumorulzeration (HR=1). Untermuert wird dieses Ergebnis vom rezidivfreien 10-Jahres-Überleben: Patienten ohne ulzeriertem MM sind in 82,4 % (81,4%;83,4%) rezidivfrei, während Patienten mit ulzeriertem MM in nur 48,9 % rezidivfrei sind. Beide p-Werte sind < 0,001 und somit statistisch hoch signifikant.

*Tabelle 15: Rezidivfreies Überleben und univariate HR nach Ulzeration für das Gesamtkollektiv (n=8.375)*

Ulzeration	Rezidivfreies Überleben (10 Jahre)		HR		
		P-Wert	RR	95% CI	P-Wert
nein	82,4% (81,4%;83,4%)	<0,001	1		<0,001
ja	48,9% (44,2%;53,6%)		4,1	3,6;4,69	

**3.6.2 Univariate Hazard Ratios und Kaplan-Meier Überlebensanalysen für das Gesamtkollektiv (n=8.360) in Bezug auf das melanomspezifische Gesamtüberleben**

*Tumordicke*

Während die Patienten mit Tumordicken unter 0,5 mm auch in Bezug auf das melanomspezifische Gesamtüberleben (> 98% 10-Jahres-Überleben) hervorragende Prognosen haben, sieht man bereits in der Patientengruppe mit TD 0,51 – 0,75 eine allmähliche Abnahme des Überlebens (94,5% 10-Jahres-Überleben). Mit dem HR ausgedrückt bedeutet dies ein fast dreifach erhöhtes Risiko an einem Melanom zu versterben (HR=3,94 (1,58;9,81)) im Vergleich zu Patienten mit TD ≤ 0,25 mm (HR=1). Bei den Patienten mit TD 0,76 – ≤ 1 mm leben nach zehn Jahren dann nur noch 89,4 % (86,8%;92,0%). Das sind bereits knapp zehn Prozent weniger Überlebende als bei den ultradünnen MM ≤ 0,25 mm. Hier besteht ein sechsfach erhöhtes Risiko in Folge des Melanoms zu versterben (HR=7,0 (2,83;17,22)), verglichen mit der TD ≤ 0,25 mm. Mit weiter zunehmender Tumordicke sinkt das melanomspezifische Gesamtüberleben für Tumoren > 1 mm im Verlauf stark ab. So überleben nur etwas mehr als die Hälfte (53,2%) der

Patienten mit TD > 4 mm die ersten zehn Jahre nach Erstdiagnose. Die Ergebnisse sind mit einem p-Wert von < 0,001 statistisch hoch signifikant.

*Tabelle 16:* Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Tumordicke für das Gesamtkollektiv (n=8.375)

Tumordicke (mm)	Gesamtüberleben (10 Jahre)		HR		
		P-Wert	RR	95% CI	P-Wert
≤ 0,25	98,3% (96,7%;99,9%)	<b>&lt;0,001</b>	1		<b>&lt;0,001</b>
0,26 - 0,5	98,6% (98,0%;99,2%)		1,29	0,5;3,34	
0,51 - 0,75	94,5% (92,9%;96,1%)		3,94	1,58;9,81	
0,76 - 1,0	89,4% (86,8%;92,0%)		7,0	2,83;17,22	
1,01 - 2,0	81,8% (79,6%;84,0%)		13,51	5,58;32,72	
2,01 - 4,0	67,4% (63,7%;71,3%)		25,91	10,69;62,78	
> 4,0	53,2% (46,9%;59,5%)		47,16	19,31;115,2	

*Geschlecht*

Ein 53 % höheres Risiko haben Männer (HR=1,53 (1,33;1,75)) im Vergleich zu Frauen (HR=1) am Melanom zu versterben. Zehn Jahre nach Erstdiagnose leben noch 89,4 % (88,2%;90,6%) der Frauen und 84,2 % (82,6%;85,8%) der Männer. Das Geschlecht hat einen statistisch signifikanten Einfluss auf das melanomspezifische Gesamtüberleben (p<0,001).

*Tabelle 17:* Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Geschlecht für das Gesamtkollektiv (n=8.375)

Geschlecht	Gesamtüberleben (10 Jahre)		HR		
		P-Wert	RR	95% CI	P-Wert
Weiblich	89,4% (88,2%;90,6%)	<b>&lt;0,001</b>	1		<b>&lt;0,001</b>
Männlich	84,2% (82,6%;85,8%)		1,53	1,33;1,75	

*Alter*

Bei den Patienten unter 45 Jahren sind zehn Jahre nach Erstdiagnose 90,6 % (89,2%;92,0%) noch nicht aufgrund des Melanoms verstorben. Die darauffolgende Altersklasse (46 – 60 Jahre) hat mit einem 10-Jahres-Überleben von 86,1 % (84,5%;87,7%) ein etwas geringeres Überleben als die 61- bis 70-jährigen Patienten, von denen 86,5 % (84,3%;88,7%) nach zehn Jahren noch leben. Das Risiko am Melanom zu versterben liegt bei den Patienten zwischen 46 und 60 Jahren um 47 % (HR=1,47 (1,24;1,75)) höher und bei den Patienten zwischen 61 und 70 Jahren um 42 % (HR=1,42 (1,16;1,74)) höher als bei den Patienten unter 45 Jahren. Sind die Patienten älter als 70 Jahre leben noch 78,7 % (74,8%;82,6%) nach zehn Jahren. Auch das Alter hat einen signifikanten Einfluss auf das melanomspezifische Gesamtüberleben der Patienten ( $p < 0,001$ ).

*Tabelle 18:* Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Alter für das Gesamtkollektiv (n=8.375)

<b>Alter</b> (Jahre)	<b>Gesamtüberleben</b>	<b>HR</b>			
	(10 Jahre)	<b>P-Wert</b>	<b>RR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P-Wert</b>
≤ 45	90,6% (89,2%;92,0%)	<b>&lt;0,001</b>	1		<b>&lt;0,001</b>
46 - 60	86,1% (84,5%;87,7%)		1,47	1,24;1,75	
61 - 70	86,5% (84,3%;88,7%)		1,42	1,16;1,74	
> 70	78,7% (74,8%;82,6%)		2,42	1,97;2,97	

*Clark-Level*

Bei den Überlebensraten zeigt sich mit steigender Eindringtiefe des Melanoms auch ein kontinuierlicher und deutlicher Abfall des melanomspezifischen Gesamtüberlebens. Haben Patienten mit Clark-Level II eine sehr gute Prognose (97,9% 10-Jahres-Überleben), so sinkt die Überlebensrate bei Patienten mit Clark-Level III bereits auf 92,1 %, bei Patienten mit Clark-Level IV auf 77,1 % und beim Clark-Level V leben nach zehn Jahren nur noch 59,2 %. Dass sich das Sterberisiko äquivalent und vor allem statistisch signifikant steigert, ist den HRs

zu entnehmen (siehe Tab 19). Der p-Wert liegt auch hier bei  $< 0,001$  und zeigt somit ein statistisch signifikantes Ergebnis.

*Tabelle 19: Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Clark-Level für das Gesamtkollektiv (n=8.375)*

Clark-Level	Gesamtüberleben (10 Jahre)		HR		
		P-Wert	RR	95% CI	P-Wert
II	97,9% (97,1%;98,7%)	<b>&lt;0,001</b>	1		<b>&lt;0,001</b>
III	92,1% (90,0%;93,3%)		3,77	2,57;5,54	
IV	77,1% (75,1%;79,1%)		11,54	7,99;16,66	
V	59,2% (51,2%;67,2%)		25,3	16,41;39,0	

#### *Histologischer Subtyp*

Die Verteilung des histologischen Subtyps für das melanomspezifische Gesamtüberleben gleicht der Verteilung dieser Variable bei dem rezidivfreien Überleben des Gesamtkollektivs (siehe Punkt 3.5.2). Verglichen mit dem SSM (HR=1), welches eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 90,6 % (89,6%;91,6%) aufweist, leben bei den Patienten mit LMM nach zehn Jahren nur noch 89,4 % (86,3%;92,5%). Das Risiko am Melanom zu sterben ist nur um 9% erhöht und mit einem HR von 1,09 (0,82;1,46) nicht signifikant. Das Risiko nimmt bei Patienten mit NM hingegen schon deutlicher zu (HR=3,62 (3,08;4,27) und in dieser Gruppe leben nach zehn Jahren auch lediglich noch 69,8 % (66,1%;73,5%) der Patienten. Sehr ähnliche Überlebensraten zeigt das ALM mit 69,4 % (62,7%;76,1%) überlebenden Patienten. Die HRs sind hier signifikant erhöht (siehe Tabelle 20). Melanome „anderer“ Lokalisation haben eine Überlebensrate von 81,3 % (76,8%;85,8%). Der p-Wert zeigt mit  $< 0,001$  statistisch hoch signifikante Ergebnisse an.

## Ergebnisse

*Tabelle 20: Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach histologischem Subtyp für das Gesamtkollektiv (n=8.375)*

Histologischer Subtyp	Gesamtüberleben (10 Jahre)		HR		
	P-Wert	RR	95% CI	P-Wert	
SSM	90,6% (89,6%;91,6%)	<b>&lt;0,001</b>	1		<b>&lt;0,001</b>
NM	69,8% (66,1%;73,5%)		3,62	3,08;4,27	
LMM	89,4% (86,3%;92,5%)		1,09	0,82;1,46	
ALM	69,4% (62,7%;76,1%)		3,69	2,86;4,76	
Andere	81,3% (76,8%;85,8%)		1,92	1,49;2,46	

*Körperlokalisierung*

Wie bereits für das rezidivfreie Überleben unter Punkt 3.5.2 beschrieben, ist auch die Prognose für Patienten mit MM an den oberen Extremitäten bezüglich des melanomspezifischen Überlebens am besten: Nach zehn Jahren leben noch 91,3 % (89,3%;93,3%). Darauf folgen die Lokalisationen „untere Extremität“ mit 88,1 % (86,5%;89,7%) Überlebenden, „Stamm“ mit 85,6 % (84,0%;87,2%) und „Kopf/Hals“ mit 83,5 % (80,8%;86,2%). Die HRs bestätigen auch einen Zuwachs des Sterberisikos in obiger Reihenfolge (siehe Tabelle 21). Die Ergebnisse sind mit einem p-Wert von < 0,001 statistisch signifikant.

*Tabelle 21: Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Körperlokalisierung für das Gesamtkollektiv (n=8.375)*

<b>Körperlokalisierung</b>	<b>Gesamtüberleben</b>		<b>HR</b>		
	<b>(10 Jahre)</b>		<b>RR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P-Wert</b>
Obere Extremität	91,3%	<b>&lt;0,001</b>	1		<b>&lt;0,001</b>
	(89,3%;93,3%)				
Untere Extremität	88,1%		1,37	1,07;1,74	
	(86,5%;89,7%)				
Stamm	85,6%		1,64	1,3;2,07	
	(84,0%;87,2%)				
Kopf/Hals	83,5%		1,9	1,46;2,46	
	(80,8%;86,2%)				

*Ulzeration*

Betrachtet man die Patienten ohne Tumorulzeration, so haben sie mit einem 10-Jahres-Überleben von 88,8 % (87,8%;89,8%), eine deutlich bessere Prognose als Patienten mit Tumorulzeration, bei denen lediglich 63,6 % (58,7%;68,5%) nach zehn Jahren noch nicht am MM gestorben sind. Das Hazard Ratio von 3,94 (3,33;4,65) bestätigt das erhöhte Risiko für Patienten mit Tumorulzeration, an ihrem Malignom zu versterben. Die p-Werte von < 0,001 sind hoch signifikant.

Tabelle 22: Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Ulzeration für das Gesamtkollektiv (n=8.375)

Ulzeration	Gesamtüberleben (10 Jahre)		HR		
		P-Wert	RR	95% CI	P-Wert
nein	88,8% (87,8%;89,8%)	<0,001	1		<0,001
ja	63,6% (58,7%;68,5%)		3,94	3,33;4,65	

### 3.6.3 Univariate Hazard Ratios und Kaplan-Meier Überlebensanalysen für metastasierte Patienten (n=1.398) in Bezug auf das melanomspezifische Überleben

#### *Tumordicke*

Auch im letzten Teil der univariaten Auswertungen zeigen die 10-Jahre-Überlebensraten und die HRs der metastasierten Patienten signifikante Ergebnisse. Während von den Patienten mit  $TD \leq 0,25$  mm noch 63,3 % (36,3%;90,3%) mit Metastasen zehn Jahre überlebt haben, sinkt das Überleben danach rapide: Bei den Patienten mit  $TD 0,26 - 0,5$  mm leben noch etwa die Hälfte (50,9% (36,4%;65,4%)) der ursprünglich beobachteten Patienten. Bei einer  $TD$  von  $0,51 - 0,75$  mm sinkt das Überleben der Patienten nochmals um rund 15 % und die Überlebensrate beträgt in dieser Gruppe nur noch 36,1 % (25,7%;46,5%). Diese Tendenz setzt sich mit zunehmender Tumordicke fort, sodass bei Patienten mit  $TD > 4$  mm nur noch rund ein Viertel (25,6%) zehn Jahre nach Rezidivbildung überlebt. Die Ergebnisse sind statistisch signifikant ( $p=0,037$ ).

In der Auswertung der HRs erkennt man, trotz eines signifikanten p-Wertes von 0,045, keine signifikanten Ergebnisse in den 95%-Konfidenzintervallen, da diese, mit Ausnahme der Patienten mit einer  $TD > 4$  mm ( $HR=2,53$  (1,03;6,17)), alle die Eins enthalten.



## Ergebnisse

*Tabelle 23: Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Tumordicke für die metastasierten Patienten (n=1.402)*

Tumordicke (mm)	Gesamtüberleben (10 Jahre)		HR		
		P-Wert	RR	95% CI	P-Wert
≤ 0,25	63,3% (36,3%;90,3%)	<b>0,037</b>	1		<b>0,045</b>
0,26 - 0,5	50,9% (36,4%;65,4%)		1,39	0,53;3,6	
0,51 - 0,75	36,1% (25,7%;46,5%)		2,09	0,84;5,2	
0,76 - 1,0	34,9% (26,1%;43,7%)		1,96	0,79;4,83	
1,01 - 2,0	32,2% (27,3%;37,1%)		2,02	0,84;4,9	
2,01 - 4,0	31,5% (26,2%;36,8%)		2,15	0,89;5,21	
> 4,0	25,6% (18,5%;32,7%)		2,53	1,03;6,17	

### *Geschlecht*

Die metastasierten männlichen Patienten (HR=1,34 (1,17;1,54)) haben ein 34-prozentig höheres Risiko innerhalb von zehn Jahren an ihrem Melanom zu versterben als die weiblichen Patienten (HR=1). Nach zehn Jahren leben noch 37,0 % (32,7%;41,3%) der Frauen, aber nur noch 28,9 % (25,2%;32,6%) der Männer. Die p-Werte < 0,001 zeigen einen großen Einfluss des Geschlechts auf das Überleben der metastasierten Patienten.

*Tabelle 24: Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Geschlecht für die metastasierten Patienten (n=1.402)*

Geschlecht	Gesamtüberleben (10 Jahre)		HR		
		P-Wert	RR	95% CI	P-Wert
Weiblich	37,0% (32,7%;41,3%)	<b>&lt;0,001</b>	1		<b>&lt;00,1</b>
Männlich	28,9% (25,2%;32,6%)		1,34	1,17;1,54	

*Alter*

Haben die Patienten einmal Metastasen gebildet, spielen die Unterschiede zwischen den Altersgruppen bzw. deren Einfluss auf das Überleben keine statistisch signifikante Rolle mehr (siehe Tabelle 25).

*Tabelle 25:* Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Alter für die metastasierten Patienten (n=1.402)

Alter (Jahre)	Gesamtüberleben (10 Jahre)		HR		
		P-Wert	RR	95% CI	P-Wert
≤ 45	29,5% (24,4%;34,6%)	<b>0,061</b>	1		<b>0,066</b>
46 - 60	32,2% (27,5%;36,9%)		0,94	0,79;1,12	
61 - 70	38,9% (32,2%;45,6%)		0,77	0,63;0,94	
> 70	28,3% (20,5%;36,1%)		0,93	0,76;1,14	

*Clark-Level*

Unter den Patienten mit Metastasierung spielt das bei Erstdiagnose festgestellte Clark-Level keine statistisch signifikante Rolle mehr. Das gilt weder für das 10-Jahres-Überleben (p=0,13), noch für den Einfluss des Clark-Levels auf das Überleben der metastasierten Patienten, via HR ermittelt (p=0,139).

*Tabelle 26:* Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Clark-Level für die metastasierten Patienten (n=1.402)

Clark-Level	Gesamtüberleben (10 Jahre)		HR		
		P-Wert	RR	95% CI	P-Wert
II	51,1% (38,2%;64,0%)	<b>0,13</b>	1		<b>0,139</b>
III	36,1% (30,6%;41,6%)		1,25	0,85;1,84	
IV	29,9% (26,6%;33,6%)		1,43	0,99;2,06	
V	32,5% (22,3%;42,7%)		1,36	0,88;2,1	

*Histologischer Subtyp*

Von den metastasierten Patienten überleben jene mit LMM am häufigsten die ersten zehn Jahre ab Beginn der Metastasierung (42,3% (29,6%;39,3%)). Damit haben sie im Vergleich zu Patienten mit SSM (HR=1) (33,8% 10-Jahres-Überleben) eine um 44 % bessere Überlebenschance (HR=0,66 (0,49;0,88)). Relativ ähnlich sind die Überlebensraten der Patienten mit NM (26,6%) und ALM (26,0%). Allerdings kann kein statistisch signifikanter Einfluss der NM und ALM auf das melanomspezifische Überleben der metastasierten Patienten anhand der HR erhoben werden. Patienten mit MM „anderer“ Lokalisation überleben in 36,9 % der Fälle. Der p-Wert für die Überlebensraten beträgt 0,009 und der p-Wert für die HRs 0,011.

*Tabelle 27: Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach histologischem Subtyp für die metastasierten Patienten (n=1.402)*

Histologischer Subtyp	Gesamtüberleben (10 Jahre)	HR		
		P-Wert	RR	95% CI
SSM	33,8% (29,9%;37,7%)	<b>0,009</b>	1	
LMM	42,3% (29,6%;39,3%)		0,66	0,49;0,88
NM	26,6% (20,9%;32,3%)		1,14	0,96;1,34
ALM	26,0% (15,6%;36,4%)		1,05	0,81;1,35
Andere	36,9% (26,9%;46,9%)		0,89	0,7;1,15

*Körperlokalisierung*

Auch bei den metastasierten Patienten hat die Tumorlokalisierung an der oberen Extremität die beste Prognose. Nach zehn Jahren ab Metastasierung leben noch 44,8 % (36,6%;53,0%) in dieser Patientengruppe. Im Gegensatz zu den Auswertungen am Gesamtkollektiv, unter den Punkten 3.5.2 und 3.5.3 (geringes Überleben der Patienten mit MM an Kopf bzw. Hals), haben die Patienten mit MM im Kopf-/Halsbereich nach Metastasierung mit einer 10-Jahre-Überlebensrate von 37,9 % (30,8%;45,0%) die zweitbeste Prognose. Es folgen die Patienten mit MM

an den unteren Extremitäten, von denen nach zehn Jahren noch 37,1 % (31,8%;42,4%) leben. Die schlechteste Prognose haben hier die Patienten mit MM am Stamm: lediglich 22,4 % (18,3%;26,5%) überleben zehn Jahre nach Metastasierung. Auch das HR von 1,62 (1,28;2,04) zeigt den signifikanten Einfluss der Lokalisation am Stamm auf das Überleben der Patienten mit Metastasen. Bei den anderen HRs ist jeweils die Eins im 95%-Kofidenzintervall enthalten und zeigt damit keine statistische Signifikanz an. Die p-Werte von < 0,001 sind dagegen statistisch signifikant.

*Tabelle 28: Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Körperlokalisierung für die metastasierten Patienten (n=1.402)*

<b>Körperlokalisierung</b>	<b>Gesamtüberleben</b>	<b>HR</b>			
	(10 Jahre)	<b>P-Wert</b>	<b>RR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P-Wert</b>
Obere Extremität	44,8% (36,6%;53,0%)	<b>&lt;0,001</b>	1		<b>&lt;0,001</b>
Kopf/Hals	37,9% (30,8%;45,0%)		0,99	0,76;1,28	
Untere Extremität	37,1% (31,8%;42,4%)		1,0	0,79;1,28	
Stamm	22,4% (18,3%;26,5%)		1,62	1,28;2,04	

*Ulzeration*

Die Ulzeration weist weder für das 10-Jahres-Überleben ( $p=0,055$ ) noch für das Hazard Ratio ( $p=0,058$ ) statistisch signifikante Werte auf. Bei den metastasierten Patienten ohne Tumorulzeration beträgt das melanomspezifische 10-Jahres-Überleben 34,1 % (31,0%;37,2%) und bei den Patienten mit Tumorulzeration 27,6 % (21,3%;33,9%).

*Tabelle 29: Melanomspezifisches Gesamtüberleben und univariate HR nach Ulzeration für die metastasierten Patienten (n=1.402)*

Ulzeration	Gesamtüberleben (10 Jahre)		HR		
		P-Wert	RR	95% CI	P-Wert
nein	34,1% (31,0%;37,2%)	<b>0,055</b>	1		<b>0,058</b>
ja	27,6% (21,3%;33,9%)		1,18	1,0;1,4	

**3.6.4 Multivariate Hazard Ratios für das Gesamtkollektiv und die metastasierten Patienten**

Mit den signifikanten Ergebnissen aus den univariaten Hazard Ratios wurde im Anschluss eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, um die einzelnen Variablen auf ihren unabhängigen Einfluss auf das Überleben bzw. die Rezidivfreiheit der Patienten zu untersuchen. Die im Folgenden beschriebenen Daten sind detailliert in Tabelle 30 dargestellt.

Tabelle 30: Multivariate Hazard Ratios für das Gesamtkollektiv (n=8.360) und die metastasierten Patienten (n=1.398)

	Rezidivfreies Überleben n=8.360		Melanomspezifisches Überleben n=8.360		Melanomspezifisches Überleben n=1.398	
	RR	95% CI	P-Wert	RR	95% CI	P-Wert
<b>Tumordicke (mm)</b>			<b>&lt;0,001</b>			<b>&lt;0,001</b>
≤ 0,25	1			1		1
0,26 - 0,5	0,92	0,52;1,62		1,1	0,42;2,95	1,24
0,51 - 0,75	1,85	1,02;3,35		2,88	1,06;7,8	1,84
0,76 - 1,0	3,3	1,8;6,01		4,81	1,8;13,1	1,65
1,01 - 2,0	5,88	3,25;10,65		8,36	3,1;22,6	1,72
2,01 - 4,0	9,85	5,4;18,0		14,3	5,3;39,11	1,87
> 4,0	16,9	9,1;31,44		23,8	8,58;65,9	2,11
<b>Geschlecht</b>			<b>0,34</b>			<b>0,021</b>
weiblich	1			1		1
männlich	1,06	0,94;1,18		1,19	1,03;1,40	1,2
<b>Alter (Jahre)</b>			<b>0,005</b>			<b>0,06</b>
≤ 45	1			1		
46 - 60	1,28	1,11;1,47		1,15	0,96;1,40	
61 - 70	1,2	1,02;1,4		0,94	0,77;1,16	
> 70	1,27	1,07;1,51		1,22	0,97;1,52	
						<b>0,014</b>

Fortsetzung Tabelle 30

	Rezidivfreies Überleben n=8.360		Melanomspezifisches Überleben n=8.360		Melanomspezifisches Überleben n=1.398	
	RR	95% CI	P-Wert	RR	95% CI	P-Wert
<b>Lokalisation</b>			<b>&lt;0,001</b>			<b>&lt;0,001</b>
Obere Extremität	1			1		1
Untere Extremität	1,24	1,03;1,49		1,22	0,95;1,6	0,99 0,77;1,26
Stamm	1,54	1,29;1,84		2,1	1,62;2,61	1,62 1,27;2,06
Kopf/Hals	1,9	1,54;2,34		1,81	1,36;2,4	1,09 0,82;1,45
<b>Histologischer Subtyp</b>			<b>&lt;0,001</b>			<b>&lt;0,001</b>
SSM	1			1		1
NM	1,14	0,98;1,33		1,2	1,0;1,44	1,1 0,92;1,32
LMM	1,09	0,85;1,4		1,03	0,73;1,5	0,84 0,59;1,19
ALM	1,85	1,48;2,32		2,0	1,5;2,62	1,27 0,95;1,7
Andere	1,14	0,94;1,38		1,01	0,77;1,31	0,91 0,71;1,18
<b>Clark-Level</b>			<b>0,356</b>			<b>0,265</b>
II	1			1		
III	1,29	0,93;1,78		1,35	0,85;2,14	
IV	1,37	0,97;1,93		1,54	0,95;2,5	
V	1,37	0,91;2,06		1,43	0,82;2,51	





### 3.6.4.1 Rezidivfreies Überleben des Gesamtkollektivs (n=8.360)

#### *Tumordicke*

Ab einer Tumordicke von 0,5 mm nimmt das Risiko ein Rezidiv zu erleiden signifikant zu und steigert sich mit zunehmender Tumordicke kontinuierlich. Für dünne MM mit Tumordicke 0,51 – 0,75 mm ist das Risiko um den Faktor 1,85 (1,02;3,35) und für MM mit Tumordicke 0,76 – 1,0 mm sogar um 3,3 (1,8;6,01) erhöht. Dieser Trend setzt sich fort. Der p-Wert beträgt  $< 0,001$  und ist somit statistisch hoch signifikant. Die 95%-Konfidenzintervalle bestätigen dies.

#### *Alter*

Auch der Unterschied zwischen den Altersgruppen ist mit einem p-Wert von 0,005 statistisch signifikant. Im Vergleich zu Patienten, die 45 Jahre oder jünger sind, schneidet die nächst ältere Altersgruppe (46–60 Jahre) am schlechtesten ab: Ihr Risiko ein Rezidiv zu erleiden ist 28 % höher (HR=1,28 (1,11;1,47)). Mit zunehmendem Alter nimmt das Risiko interessanterweise leicht ab. So ist in der Altersgruppe der 61- bis 70-Jährigen das Risiko um 20 % (HR=1,2 (1,02;1,4)) und in der Altersgruppe über 70 Jahren um 27 % (HR=1,27 (1,07;1,51)) erhöht. Auch die 95%-Konfidenzintervalle sind signifikant.

#### *Histologischer Subtyp*

Das geringste Risiko ein Rezidiv zu entwickeln haben Patienten mit SSM (HR=1). Das LMM und das NM, sowie „andere“ histologische Subtypen, scheinen ein leicht erhöhtes Risiko zu haben, jedoch findet dies keine Bestätigung in den 95%-Konfidenzintervallen. Einzig Patienten mit ALM haben ein signifikant erhöhtes Risiko der Rezidiventwicklung und zwar um den Faktor 1,85 (1,48;2,32). Der p-Wert beträgt  $< 0,001$ .

#### *Körperlokalisierung*

Im Gegensatz zu MM an der oberen Extremität (HR=1) ist das Risiko ein Rezidiv zu erleiden bei MM an der unteren Extremität um den Faktor 1,24 (1,03;1,49) erhöht, bei MM am Stamm um 1,54 (1,29;1,84) und am Kopf/Hals um 1,9

(1,54;2,34) erhöht. Die Eins liegt jeweils außerhalb des 95%-Kofidenzintervalls und bestätigt mit einem p-Wert von  $< 0,001$  ein hoch signifikantes Ergebnis.

#### *Ulzeration*

Patienten mit einer Ulzeration haben im Vergleich zu Patienten ohne Ulzeration ein 1,57-fach (1,37;1,82) erhöhtes Risiko im Krankheitsverlauf ein Rezidiv zu erleiden. Der p-Wert ist mit  $< 0,001$  hoch signifikant.

#### *Geschlecht und Clark-Level*

Das Geschlecht ( $p=0,34$ ) und das Clark-Level ( $p=0,356$ ) haben keinen unabhängig signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben der Patienten gezeigt.

### **3.6.4.2 Melanomspezifisches Überleben des Gesamtkollektivs (n=8.360)**

#### *Tumordicke*

Auch in Bezug auf das melanomspezifische Überleben ist die Tendenz zu erkennen, dass ab einer Tumordicke von 0,5 mm das Risiko am MM zu sterben signifikant steigt. Patienten mit einer Tumordicke von 0,51 – 0,75 mm haben ein 188 % erhöhtes Risiko ( $HR=2,88$  (1,06;7,80)) verglichen mit Patienten, die eine Tumordicke  $\leq 0,25$  mm haben ( $HR=1$ ). Bei einer Tumordicke von 0,76 – 1,0 mm ist das Risiko am MM zu versterben sogar um 381 % ( $HR=4,81$  (1,8;13,1)) erhöht. Der Trend setzt sich mit zunehmender Tumordicke kontinuierlich fort. Der p-Wert  $< 0,001$  zeigt die statistische Signifikanz deutlich.

#### *Geschlecht*

Männer haben im Gegensatz zu Frauen ein 1,19-fach (1,03;1,4) erhöhtes Risiko am MM zu versterben. Das Ergebnis ist mit  $p=0,021$  statistisch signifikant.

#### *Histologischer Subtyp*

Wie beim rezidivfreien Überleben haben die Patienten mit SSM ( $HR=1$ ) auch in Bezug auf das melanomspezifische Gesamtüberleben das geringste Risiko am MM zu versterben. Beim LMM bzw. anderen Subtypen ist das Risiko gegenüber

den Patienten mit SSM nicht signifikant erhöht. Patienten mit NM haben ein 1,2-fach (1,0;1,44) und Patienten mit ALM sogar ein 2,0-fach (1,5;2,62) erhöhtes Risiko am MM zu versterben. Die hohe Signifikanz wird durch den p-Wert  $< 0,001$  bestätigt.

#### *Körperlokalisation*

Auch hier haben die Patienten mit MM an der oberen Extremität das geringste Risiko (HR=1). Im Vergleich weisen Patienten mit MM an der unteren Extremität kein signifikant erhöhtes Risiko auf. Bei MM an Kopf bzw. Hals ist das Risiko um den Faktor 1,81 (1,36;2,4) erhöht. Das höchste Risiko am MM zu versterben haben Patienten mit MM am Stamm: 2,1-fache Erhöhung (1,36;2,4). Der p-Wert  $< 0,001$  zeigt statistisch signifikante Ergebnisse an.

#### *Ulzeration*

Patienten mit Ulzeration (HR=1,58 (1,32;1,89)) haben im Vergleich zu Patienten ohne Ulzeration (HR=1) ein signifikant erhöhtes Risiko am MM zu versterben ( $p < 0,001$ ).

#### *Alter und Clark-Level*

Weder das Alter ( $p=0,06$ ), noch das Clark-Level (0,265) weisen einen unabhängigen Einfluss auf das melanomspezifische Überleben der Patienten auf.

### **3.6.4.3 Melanomspezifisches Überleben der metastasierten Patienten (n=1.398)**

In den univariaten Hazard Ratios waren die Ergebnisse für das Alter (Tabelle 25) und das Clark-Level (Tabelle 26) nicht signifikant. Deshalb wurden sie nicht in die multivariate Auswertung aufgenommen.

#### *Geschlecht*

Männer (HR=1,2 (1,04;1,39)) mit Metastasierung haben ein signifikant erhöhtes Risiko am MM zu versterben ( $p=0,014$ ) im Vergleich zu Frauen (HR=1).

### *Körperlokalisierung*

Patienten mit MM am Stamm haben ein 1,62-fach (1,27;2,06) erhöhtes Risiko am MM zu versterben im Vergleich zu Patienten mit MM an der oberen Extremität (HR=1). Keinen statistisch signifikanten Unterschied gibt es bei MM an der unteren Extremität und an Kopf bzw. Hals. Der p-Wert ist  $< 0,001$ .

Die Variablen *Tumordicke* ( $p=0,189$ ), *histologischer Subtyp* ( $p=0,25$ ) und *Ulzeration* ( $p=0,277$ ) weisen im multivariaten Hazard Ratio-Modell keinen signifikant unabhängigen Einfluss auf das melanomspezifische Gesamtüberleben nach Metastasierung auf.

### **3.6.5 Multivariate Hazard Ratios für Patienten mit dünnem Melanom**

An verschiedenen Stellen der bisherigen Auswertungen zeichnete sich für Patienten mit einer Tumordicke über 0,5 mm bereits eine schlechtere Prognosen mit erhöhter Metastasierungstendenz ab. Beispiele dafür sind die Kaplan-Meier-Überlebensanalysen in Bezug auf das melanomspezifische Gesamtüberleben metastasierter Patienten (Abbildung 6), die Häufigkeit der Rezidivbildung im Gesamtkollektiv (Abbildung 5), die Ergebnisse der univariaten HRs in Bezug auf die Tumordicke und die jeweiligen Kaplan-Meier-Überlebensanalysen (Tabllen 9–29), sowie die Ergebnisse der multivariaten HRs (Tabelle 30). Aufgrund dessen wurde eine weitere multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, in welcher nur für die Patienten mit dünnen MM ( $n=5.236$ ) eine Einteilung der Tumordicke in zwei Gruppen,  $\leq 0,5$  mm und  $> 0,5 - 1,0$  mm, vorgenommen wurde. Der Übersichtlichkeit halber sind in Tabelle 31 nur die p-Werte zur Bewertung der Signifikanz dargestellt. Diese Ergebnisse sind Grundlage der im nächsten Abschnitt folgenden Entscheidungsbäume zur Ableitung prognostischer Patientengruppen.

Die Cox-Regressionsanalysen wurden jeweils für das rezidivfreie Überleben und das melanomspezifische Gesamtüberleben der Patienten mit dünnen MM erstellt. Eine Analyse eines Unterkollektivs der metastasierten Patienten mit dünnen MM wurde für diese Auswertungen nicht angefertigt, da sich im vorherigen

multivariaten Modell (siehe Punkt 3.6.4) für das Unterkollektiv der metastasierten Patienten kaum signifikante Ergebnisse erheben ließen.

Für das rezidivfreie Überleben der Patienten mit dünnem MM ergab sich ein signifikant unabhängiger Einfluss der Tumordicke, des Geschlechts, des Clark-Level, des histologischen Subtyps, der Körperlokalisierung und der Ulzeration. Lediglich das Alter zeigte keine Signifikanz.

Betrachtet man das melanomspezifische Gesamtüberleben der Patienten mit dünnem MM, haben nur noch die Tumordicke, das Clark-Level, der histologische Subtyp und die Ulzeration einen unabhängigen Einfluss. Geschlecht, Alter und Körperlokalisierung sind nicht signifikant.

*Tabelle 31:* Multivariate Hazard Ratios für Patienten mit dünnem MM  
( $\leq 0,5$  mm vs.  $> 0,5 - 1,0$  mm)

	<b>Rezidivfreies Überleben (n=5.236) p-Wert</b>	<b>Melanomspezifisches Überleben (n=5.236) p-Wert</b>
Tumordicke ( $\leq 0,5$ mm vs. $> 0,5 - 1$ mm)	<0,001	<0,001
Geschlecht	0,013	0,059
Alter (gruppiert)	0,144	0,316
Clark-Level	<0,001	0,009
Histologischer Subtyp	0,002	0,043
Körperlokalisierung	<0,001	0,12
Ulzeration	<0,001	<0,001

### **3.7 Ermittlung der Prognose anhand von CART-Analysen**

Um aus den signifikanten Variablen der multivariaten Cox-Regressionsanalysen prognostische Gruppen bilden zu können, wurden CART-Analysen durchgeführt. Für das Gesamtkollektiv (n=8.360) und das Unterkollektiv der Patienten mit dünnen MM (n=5.236) wurde jeweils Bezug auf das rezidivfreie und das melanom-spezifische Überleben (10 Jahre) genommen. Da das Unterkollektiv der metastasierten Patienten (n=1.398) kaum signifikante Ergebnisse in den multivariaten Hazard Ratios erzielen konnte, wurde es nicht in folgende Auswertungen einbezogen.

Die Tumordicke wurde immer als erste Trennung im Entscheidungsbaum festgelegt, da die prognostischen Gruppen anhand der Tumordicke miteinander verglichen werden sollten. Innerhalb des Gesamtkollektivs wurden die Tumordicken  $\leq 1$  mm versus  $> 1$  mm und im Unterkollektiv der Patienten mit dünnen MM  $\leq 0,5$  mm versus  $> 0,5 - 1,0$  mm miteinander verglichen. Die weiteren Variablen wurden durch die statistische Analyse nach dem jeweils stärksten Einfluss auf die Prognose der Patienten getrennt.

#### **3.7.1 Prognostische Gruppen im Gesamtkollektiv**

Die Variablen Tumordicke, Alter, Körperlokalisierung, histologischer Subtyp und Ulzeration (siehe Punkt 2.4) sind in der folgenden Analyse berücksichtigt worden. Für das Gesamtkollektiv (n=8.360) ergab sich bei Patienten mit dünnem MM  $\leq 1$  mm ohne Ulzeration und einem histologischen Subtyp, der nicht einem ALM entspricht, die beste Prognose kein Rezidiv innerhalb von zehn Jahren nach Erstdiagnose zu entwickeln (93,9%). Die Tumorulzeration ist nach der Tumordicke der wichtigste Einflussfaktor auf die Rezidivbildung der Patienten. Ist eine Ulzeration bei Patienten mit dünnem MM vorhanden, so sind nach zehn Jahren nur noch 78,7 % rezidivfrei. Ohne Ulzeration, aber mit einem ALM, liegt der Wert bei 85,7 %, welcher noch über dem Wert des Gesamtkollektivs liegt (83,3%).

Die schlechteste Prognose haben Patienten mit dickem MM > 1 mm, die an einem ulzerierten ALM leiden: nur 39,7 % haben innerhalb von zehn Jahren kein Rezidiv gebildet. Ohne Ulzeration und ohne ALM verbessert sich die Prognose bei diesen Patienten auf 69,7 % (siehe Abbildung 11).

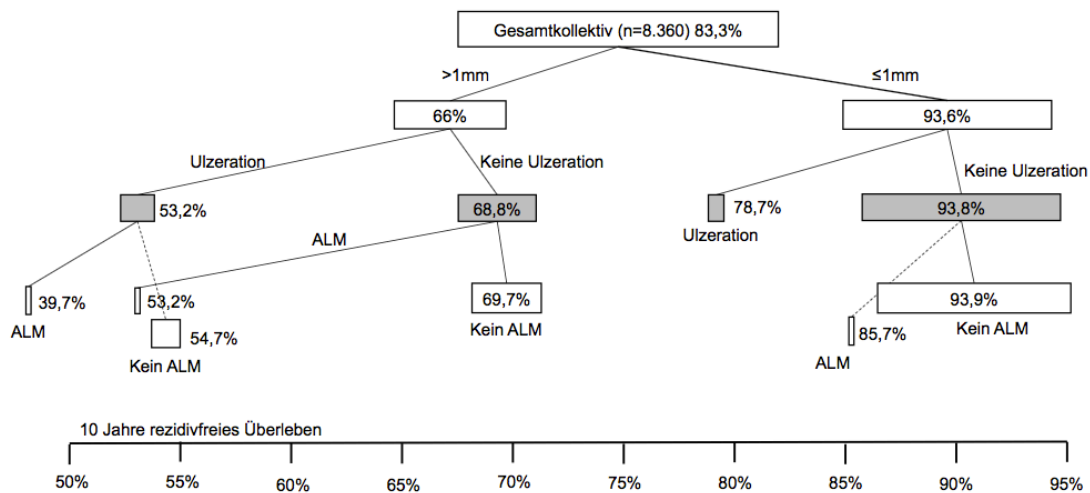


Abbildung 11: Entscheidungsbaum des Gesamtkollektivs (n=8.360) für das rezidivfreie Überleben

Betrachtet man das melanomspezifische Überleben des Gesamtkollektivs (n=8.360), so hat auch hier, nach der Tumordicke, die Ulzeration des MM den stärksten Einfluss auf das Überleben der Patienten. Unter den Patienten mit dünnem MM wird im Folgenden nach Geschlecht getrennt: Frauen ohne Ulzeration haben mit einer 97,5-prozentigen Überlebenswahrscheinlichkeit die beste Prognose. Männer überleben zehn Jahre nach Erstdiagnose in 95,8 % der Fälle. Tritt eine Tumorulzeration auf, verschlechtert sich der Wert auf 85,3 %.

Die meisten verstorbenen Patienten sind männlich und befinden sich in der Gruppe mit dickem (> 1 mm), ulzeriertem MM. Lediglich 65,4 % überleben den untersuchten Zeitraum. Haben Patienten ein nicht ulzeriertes dickes MM, so spielt die Körperlokalisierung eine entscheidende Rolle: Eine schlechtere Prognose haben Patienten mit MM am Stamm (75,4%) im Gegensatz zu Patienten, deren MM eine andere Lokalisation aufweist (83,2%) (siehe Abbildung 12). Die für diese CART-Analyse signifikanten Variablen waren die Tumordicke, das

Geschlecht, die Körperlokalisierung, der histologische Subtyp und die Ulzeration (siehe Punkt 2.4).

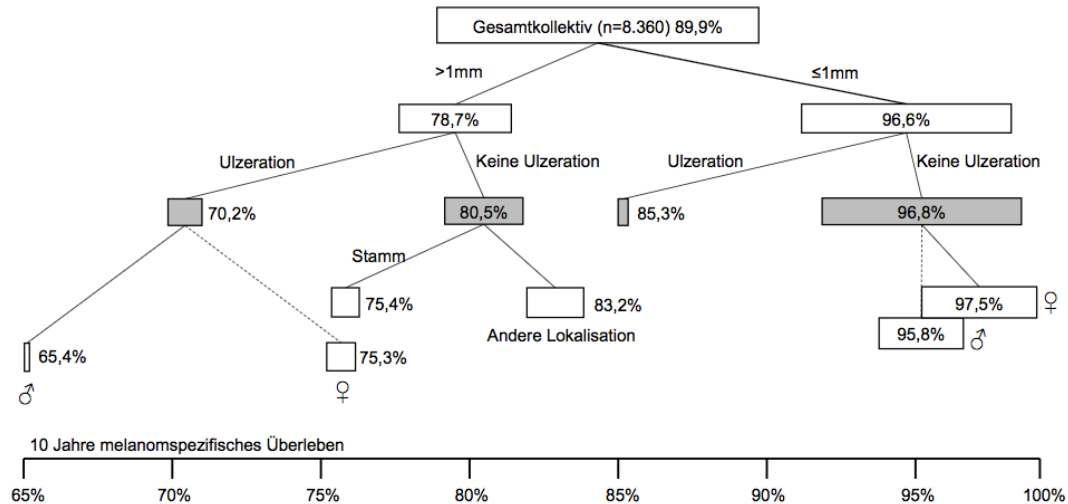


Abbildung 12: Entscheidungsbaum des Gesamtkollektivs (n=8.360) für das melanomspezifische Überleben

### 3.7.2 Prognostische Gruppen bei Patienten mit dünnem Melanom

Im Unterkollektiv der Patienten mit dünnem MM (n=5.236) konnten die signifikanten Variablen Tumordicke, Geschlecht, Clark-Level, histologischer Subtyp, Körperlokalisierung und Ulzeration mit in den Entscheidungsbaum aufgenommen werden. Das gesamte Unterkollektiv besitzt mit 93,6 % allgemein eine hohe Rezidivfreiheit. Patienten mit ultradünnem MM  $\leq 0,5$  mm, welche nicht an Kopf oder Hals lokalisiert sind, kommen sogar auf 97,8 % Rezidivfreiheit nach zehn Jahren. Ist der Kopf bzw. Hals betroffen und liegt zusätzlich ein Clark-Level  $\geq$  III vor, sinkt die Prognose auf 87,6 %. Patienten mit einer Tumordicke zwischen 0,5 und 1,0 mm haben mit 90,2 % Rezidivfreiheit im Vergleich eine schlechtere Prognose als Patienten mit dünneren MM. In dieser Tumordickenklasse haben des Weiteren die Patienten mit einer Ulzeration die schlechteste Prognose dieses Kollektivs (75% 10-Jahres-Rezidivfreiheit). Liegt im Gegensatz keine Ulzeration vor, sowie eine andere Körperlokalisierung als der Kopf-Hals-Bereich, verbessert sich die Prognose wieder auf 91,4 % (siehe Abbildung 13).



## Ergebnisse

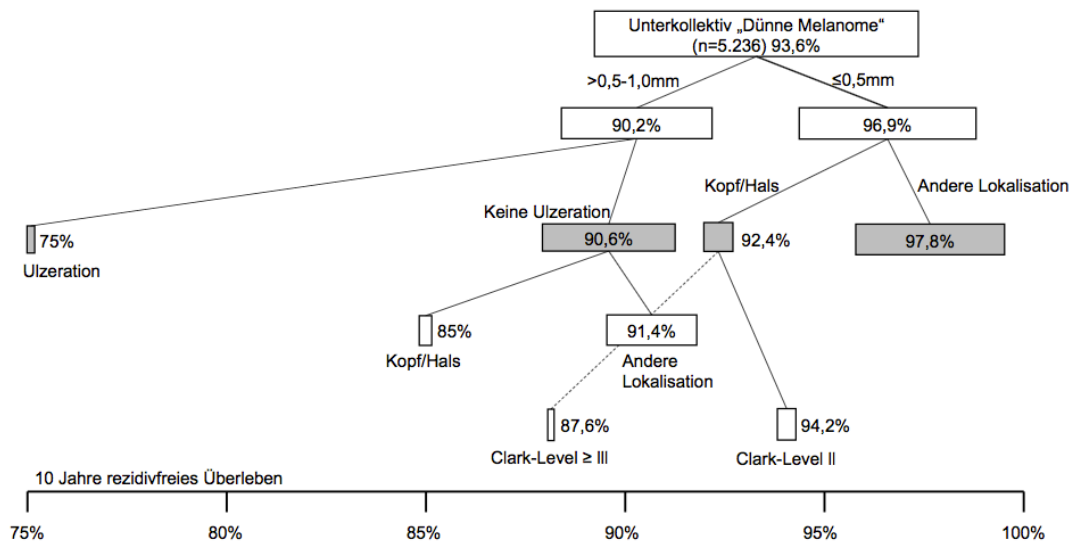


Abbildung 13: Entscheidungsbaum des Unterkollektivs „dünne Melanome“ (n=5.236) für das rezidivfreie Überleben

Patienten mit dünnem MM (n=5.236) haben insgesamt gute Aussichten nicht am MM zu versterben: ist die Tumordicke  $\leq 0,5$  mm leben nach zehn Jahren noch 98,8 %. Kein weiterer Faktor hat einen so starken Einfluss auf die Prognose, als dass er sie weiter verschlechtern könnte. Auch bei Tumordicken zwischen 0,5 und 1,0 mm liegt der Wert noch bei 94,4 %. Tritt eine Tumorulzeration auf, sinkt der Wert jedoch auf 82,8 %. Unter den Patienten ohne Tumorulzeration (insgesamt 94,7% 10-Jahres-Überleben) haben Frauen (96%) den Männern (93,3%) gegenüber eine leicht bessere Prognose. In diese CART-Analyse sind die Tumordicke, das Clark-Level, der histologische Subtyp und die Ulzeration eingeflossen.

# Ergebnisse

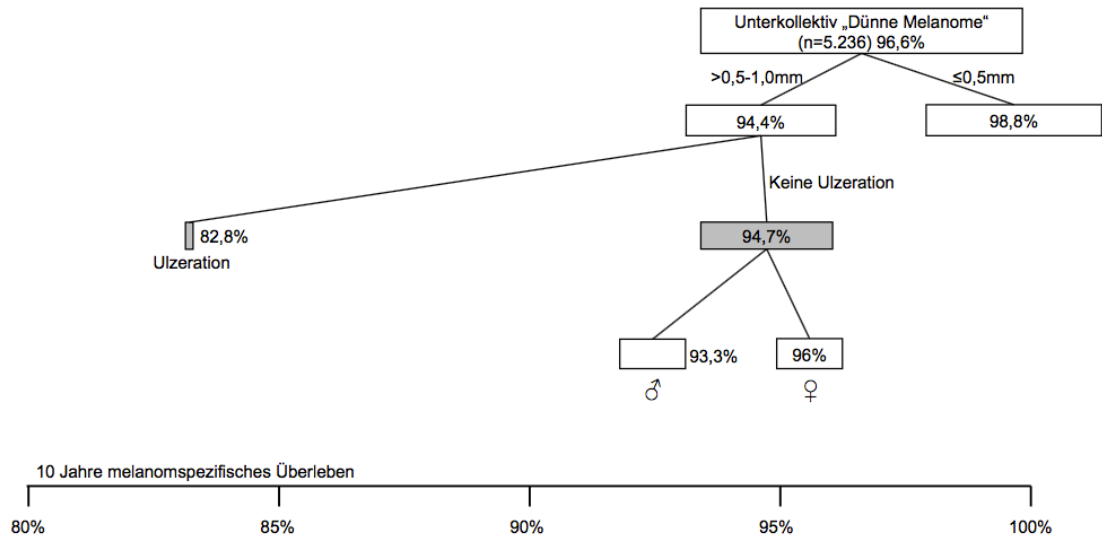


Abbildung 14: Entscheidungsbaum des Unterkollektivs „dünne Melanome“ (n=5.236) für das melanomspezifische Überleben

## 4. Diskussion

### 4.1 Beschreibung der Patientenkollektive mit dünnen und dicken MM

Die Tumordicke ist der entscheidende Prognosefaktor, wenn es um das maligne Melanom geht (Balch et al., 2001a, Balch et al., 2001b). Sei es zur Klassifikation, zur Wahl der Therapie oder zur Nachsorge. Mit Feststellung der Tumordicke ist für den Patienten, von Erstdiagnose bis zum letzten Termin der Nachbeobachtung, ein wichtiger Schritt auf dem Weg der angemessenen Begleitung getan. Bereits 1970 identifizierte A. Breslow die Tumordicke als bedeutenden prognostischen Faktor und veröffentlichte ein histologisches Klassifikationssystem zur Tumordickeneinteilung für das MM (Breslow, 1970).

#### *Tumordicke*

In dieser Arbeit wurden zunächst dünne MM ( $\leq 1$  mm) und dicke MM ( $> 1$  mm) miteinander verglichen. Es sollte überprüft werden, in welchen Patienten- und Tumorparametern sie sich unterscheiden bzw. Gemeinsamkeiten aufweisen und inwiefern sich die Tumordicke auf das Überleben der Patienten auswirkt. Die vorliegenden Auswertungen zeigen, dass dünne MM mit  $n=5.244$  (62,6%) deutlich häufiger vertreten sind als dicke MM mit  $n=3.131$  (37,4%). In anderen Studien lag der Anteil dünner MM mit rund 70 % sogar noch etwas höher als in den vorliegenden Auswertungen (Criscione and Weinstock, 2010, Lasithiotakis et al., 2006, Linos et al., 2009, Shaikh et al., 2016, Whiteman et al., 2015). Die Daten dieser Studien stammen dabei jedoch überwiegend aus den USA. Frühere Auswertungen des Datensatzes aus dem Zentralregister Malignes Melanom weisen geringere Anteile an dünnen MM auf. Sie liegen zwischen 52,6 % – 56,4 %, was beispielsweise an anderen Ein- bzw. Ausschlusskriterien der untersuchten Patientenkollektive dieser Studien liegen kann (Buettner et al., 2005, Eigentler et al., 2004, Leiter et al., 2012). Insgesamt zeichnet sich jedoch deutlich der Trend einer steigenden Inzidenz mit Zunahme der dünnen MM ab (Baade et al., 2006, Crocetti and Carli, 2003, Jemal et al., 2011, Nikolaou and Stratigos, 2014, Reintgen et al., 2010, Stefansson et al., 2015). Auch das Robert-Koch-Institut

bestätigt, dass rund zwei Drittel aller MM im T1 Stadium, welche somit  $\leq 1$  mm sind, diagnostiziert werden, was das vorliegende Ergebnis (62,6% dünne MM) repräsentativ macht (Robert-Koch-Institut, 2017).

Der Median der Tumordicke liegt in diesen Auswertungen bei 0,78 mm für das Gesamtkollektiv (n=8.375). Sehr ähnlich sind auch andere Ergebnisse, welche eine durchschnittliche Tumordicke von 0,7 mm feststellen (Garbe and Eigentler, 2007, Kalady et al., 2003). Andere Studien konnten sogar noch geringere durchschnittliche Tumordicken, zwischen 0,53 – 0,58 mm, aufzeigen (Buettner et al., 2005, Shaikh et al., 2016). Im Gegensatz dazu gibt es aber auch Auswertungen mit durchschnittlich größeren Werten der Tumordicke von 0,8 – 0,86 mm (Liang et al., 2010, Pennie et al., 2007). Damit reiht sich der ermittelte Wert von 0,78 mm in die Werte der anderen Studien ein.

### *Geschlecht*

Die Geschlechtsverteilung ist bei den Patienten mit dicken MM ( $> 1$  mm), mit 49,1 % Männern und 50,9 % Frauen, sehr ausgeglichen. Im Gegensatz dazu überwiegt der Anteil der Frauen (55,3%) bei den Patienten mit dünnem MM ( $\leq 1$  mm). Dieses Ergebnis ist bereits in der Literatur differenziert beschrieben (Farahi et al., 2018). Die Männer sind im Patientenkollektiv der dünnen MM somit unterrepräsentiert (44,7%), was sich auch im internationalen Vergleich widerspiegelt (de Rooij et al., 1997, Gimotty et al., 2004, Jonna et al., 1998, MacKie et al., 2002). Neuere Daten zeigen allerdings, dass zunehmend mehr Männer am MM erkranken (Duschek et al., 2013, Liu et al., 2013, Robert-Koch-Institut, 2017). Garbe et al. begründen diesen Zusammenhang mit der Inzidenzrate: In Populationen mit hohen Inzidenzraten überwiegt der Anteil an Männern und bei niedrigen Inzidenzraten der Anteil an Frauen (Garbe and Leiter, 2009). Womit die erhobenen Daten mit den weltweit rasant steigenden Inzidenzraten vereinbar wären (Rigel and Carucci, 2000). Betrachtet man das Gesamtkollektiv, wird ein statistisch signifikanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung deutlich, was die Vergleichbarkeit der Gruppen erschwert. Dass Frauen eher an dünnen MM erkranken, hängt teilweise mit der größeren Bereitschaft an

Früherkennungsuntersuchungen teilzunehmen zusammen und dass sie eine gewissenhaftere Selbstbeobachtung durchführen (McGee et al., 1994, Schwartz et al., 2002).

### *Alter*

Auch auf das Alter bezogen gibt es signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit dünnen bzw. dicken MM ( $p < 0,001$ ). Der Altersmedian liegt bei 51 (Mittelwert 50,5) Jahren für Patienten mit dünnem MM und bei 58 (Mittelwert 56,61) Jahren für Patienten mit dicken MM. Es bestätigt sich die Arbeitshypothese, dass die Patienten mit dicken MM älter sind als die Patienten mit dünnen MM. Dass Patienten im höheren Alter tendenziell dickere MM aufweisen, wird auch in anderen Studien bestätigt (Hanrahan et al., 1998, Lasithiotakis et al., 2008). Für das gesamte Patientenkollektiv ( $n=8.375$ ) ergibt sich ein Altersmedian von 54 (Mittelwert 52,79) Jahren. Laut Robert-Koch-Institut liegt das mittlere Erkrankungsalter von Frauen bei 60 Jahren und von Männern bei 67 Jahren (Robert-Koch-Institut, 2017). Verglichen mit diesen Daten liegt der Altersdurchschnitt in den vorliegenden Auswertung deutlich niedriger. Je nach Auswahlkriterien der Patientenkollektive für Studienzwecke sind auch deutlich niedrigere Durchschnittswerte des Alters angegeben. Altersangaben für Patienten mit dünnem MM schwanken teilweise zwischen 43 und 50 Jahren (Kalady et al., 2003, Leiter et al., 2004, Maurichi et al., 2014). Insgesamt ist das MM zwar ein Tumor, der eher jüngere Patienten betrifft, jedoch zeichnet sich ab, dass das mittlere Erkrankungsalter zunimmt, was mit einer steigenden Lebenserwartung vereinbar wäre (Balch et al., 2013, Moan et al., 2013).

### *Clark-Level*

Wie zu erwarten, befinden sich die Patienten mit dünnen MM ( $\leq 1$  mm) in den Gruppen mit niedrigerem Invasionslevel nach Clark. Es gehören 36 % Clark-Level II und 50,5 % Clark-Level III an. Die Mehrzahl der Patienten mit dickem MM ( $> 1$  mm) weisen ein Clark-Level IV auf (76%) ( $p < 0,001$ ). Andere Studien weisen für dünne MM sehr ähnliche Verteilungen auf (Gimotty et al., 2004, Kalady et al., 2003).

### *Histologischer Subtyp*

In der Bevölkerung ist das SSM mit etwa 60 % der häufigste histologische Subtyp (Eigentler et al., 2007, Garbe et al., 2007), was in den vorliegenden Untersuchungen bestätigt wird (70,8%). Unter den Patienten mit dünnem MM weisen 82,2 % ein SSM auf, dessen Anteil deutlich über dem Durchschnitt in der Bevölkerung liegt. Durch sein langsames, horizontales Wachstum ist der hohe Anteil bei Patienten mit geringer Tumordicke plausibel. Am zweithäufigsten tritt das LMM (10,4%) auf, welches auch sehr langsam und horizontal wächst. Zusätzlich ist die Früherkennung mit geringer Tumordicke eines MM im Gesichtsbereich, wie es häufig bei LMMs der Fall ist, durch die gute Sichtbarkeit eher gegeben als bei histologischen Subtypen, welche häufiger an schlechter sichtbaren Stellen des Körpers auftreten (Gordon et al., 2017). Bei Patienten mit dickem MM ist das SSM mit 51,7 % zwar auch noch der häufigste histologische Subtyp, aber der Anteil an NM ist hier deutlich höher mit 24,5 %, im Gegensatz zu den Patienten mit dünnen MM (1,2%). Nach einer kurzen horizontalen Wachstumsphase schließt sich beim NM eine schnelle vertikale Wachstumsphase an, das ist mit einer größeren Tumordicke bei Erstdiagnose vereinbar. Die Prognose ist dadurch deutlich schlechter als bei den SSM oder LMM (Kuchelmeister et al., 2000). Auch die Anteile an ALM und anderen histologischen Subtypen sind bei dicken MM höher als bei dünnen MM, was daran liegen kann, dass das ALM oft später und deshalb mit einer höheren Tumordicke diagnostiziert wird (Borioni et al., 2014).

### *Körperlokalisierung*

Die häufigste Körperlokalisierung ist bei Patienten mit dünnen MM der Stamm (42,7%), gefolgt von den unteren Extremitäten (27,2%). Die Regionen Kopf/Hals (14,6%) und obere Extremität (15,3%) sind in etwa gleich häufig betroffen. Die Verteilung der Körperlokalisierung ist bei Patienten mit dicken MM signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ). Bei den Lokalisationen Stamm (33,4%) und untere Extremität (32,4%) ist die Verteilung sehr ausgeglichen. Etwas häufiger kommen die Lokalisationen Kopf/Hals (17,9%) und obere Extremitäten (16,2%) vor. Verwunderlich ist die deutliche Mehrheit der dünnen MM am Stamm, da es in der Geschlechterverteilung ein Überwiegen der Frauen unter den dünnen MM gibt,

welche wiederum zu MM an den unteren Extremitäten neigen (Eigentler et al., 2007, Retsas et al., 2002). Allerdings scheint es Tendenzen zu geben, dass auch Frauen immer häufiger an einem MM am Stamm erkranken (Whiteman et al., 2006), was laut Nielsen et al. vor allem auf jüngere Frauen mit einem Altersmedian von 52 Jahren zutrifft (Nielsen et al., 2012). Dieser Alterswert passt auch zu dem ermittelten Altersmedian für dünne MM in den vorliegenden Auswertungen (Median: 51 Jahre) und macht die Ergebnisse schlussendlich plausibel. Dass am Kopf bzw. am Hals häufiger dicke MM vorkommen, wird wahrscheinlich an MM in teilweise schlecht einsehbaren Bereichen wie der behaarten Kopfhaut bzw. des Nackens liegen, weshalb die MM dort später erkannt werden (Gillgren et al., 2005). Sie überwiegen im Gesamtkollektiv den Anteil der gut sichtbaren LMM im Gesichtsbereich, welche meist frühzeitig und mit geringer Tumordicke diagnostiziert werden (Desmond and Soong, 2003).

### *Ulzeration*

Im gesamten Patientenkollektiv dieser Arbeit wiesen die Patienten mit dicken MM signifikant mehr ulzerierte Tumore auf (17,7%;  $p < 0,001$ ). Unter den Patienten mit dünnen MM lag der Anteil ulzerierter MM lediglich bei 1,4 %. Dieser geringe Anteil liegt deutlich unter den Werten aus anderen Studien, welche für dünne MM Anteile zwischen 2,5 und 6 % angeben (Balch et al., 2001b, Eigentler et al., 2004, Kalady et al., 2003, McKinnon et al., 2003). Grund hierfür könnte die hohe Anzahl der Patienten mit unbekanntem Status der Ulzeration in diesen Auswertungen sein: 17,5 % bei dünnen MM und 21 % bei dicken MM. Ein höherer Anteil ulzerierter Tumore könnte dadurch verdeckt sein. Mit zunehmender Tumordicke steigt allerdings auch das Risiko einer Tumorulzeration signifikant an (Balch et al., 1980, Eigentler et al., 2004). Das erklärt den überdurchschnittlich hohen Anteil dicker MM mit Ulzeration.

### *Nachbeobachtung*

Im Vergleich des Nachbeobachtungszeitraums der Patienten mit dünnen bzw. dicken MM gibt es keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,193$ ). Mit 79 Monaten (Median) werden die Patienten mit dünnem MM geringfügig länger betreut als die

Patienten mit dickem MM (Median: 76 Monate). Für die Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen ist dieses Ergebnis positiv zu werten.

### *Rezidiv*

Die Patienten mit dickem MM haben ein signifikant höheres Risiko ein Rezidiv zu erleiden ( $p < 0,001$ ). In mehr als einem Drittel der Fälle (34%,  $n=1.065/3.131$ ) tritt bei ihnen eine Metastasierung ein. Im Gegensatz dazu sind nur 6,4 % ( $n=337/5.244$ ) der Patienten mit dünnen MM von einem Rezidiv betroffen. Auch die Lokalisation des Rezidivs weist einen signifikanten Unterschied auf ( $p=0,017$ ). Betrachtet man die Verteilung an lokoregionären bzw. regionären Metastasen (LR) und Fernmetastasen (FM), tendieren Patienten mit dicken MM (LR=29,9%, FM=70,1%) eher zu Fernmetastasen als Patienten mit dünnen MM (LR=36,8%, FM=63,2%). Diese Ergebnisse sprechen gegen die zu Beginn aufgestellte Arbeitshypothese, dass Patienten mit dünnen MM eher zu Fernmetastasen neigen als Patienten mit dicken MM.

Inspiziert zu dieser Hypothese von Hundeiker et al., konnte dieser in seiner Studie einen hohen Anteil später Fernmetastasen bei Patienten mit dünnen MM feststellen (Hundeiker et al., 1997). In dem Patientenkollektiv von 2.200 Patienten mit dünnen MM  $< 0,75$  mm erlitten lediglich 45 Patienten (1,8%) ein Rezidiv. Im Vergleich mit den vorliegenden Auswertungen (6,4% metastasierte dünne MM) ist der Anteil bei Hundeiker et al. deutlich geringer, was jedoch auch daran liegen kann, dass MM mit einer Tumordicke zwischen 0,76 – 1,0 mm nicht zu den dünnen MM gezählt wurden und der Wert unter Berücksichtigung dieser Patienten höher liegen könnte. Hinzu kommt, dass Männer, sowie Primärtumore im Kopf-Hals-Bereich, deutlich überrepräsentiert sind, was eine weitere Limitation der genannten Studie darstellt. Unter Punkt 4.3 wird diskutiert ob auch in den vorliegenden Auswertungen ein höherer Anteil an späten Fernmetastasen auftritt. Bei den Patienten mit dünnen MM ( $n=5.244$ ) entwickelten  $n=213$  Fernmetastasen (4,06%). Das Ergebnis entspricht den Ergebnissen von Murali et al., welcher eine Fernmetastasierungsrate von 3 – 5 % für dünne MM in seiner Studie angibt (Murali et al., 2012). In einer Studie von Maurichi et al. konnte sogar eine



Fernmetastasierungsrate von 7 % bei Patienten mit dünnem MM festgestellt werden (Maurichi et al., 2014). Bei den Patienten mit dicken MM treten mit 24 % (n=747/3.131) deutlich mehr Fernmetastasen auf.

### *Verstorbene Patienten und deren Todesursache*

Insgesamt sind von allen n=8.375 Patienten im Beobachtungszeitraum n=1.276 Patienten verstorben. Mit 71,2 % (n=909) sind davon am meisten Patienten mit dickem MM betroffen. Dementsprechend sind es bei den Patienten mit dünnem MM 28,8 % (n=367) ( $p < 0,001$ ). Im Zusammenhang mit der Todesursache konnte festgestellt werden, dass, mit 48,6 % (n=177/367), signifikant ( $p < 0,001$ ) weniger Patienten mit dünnem MM am Melanom verstorben sind. Bei den Patienten mit dickem MM sind es mit 73,2 % (n=664/909) deutlich mehr. Ausgehend von der absoluten und relativen Häufigkeit weisen die erhobenen Daten einen höheren Anteil an Patienten mit dicken MM auf, welche am Melanom gestorben sind. Kontrovers dazu ist in internationalen Studien vorzufinden, dass durch die steigende Inzidenz der dünnen MM, welche allgemein weniger letal sind, dennoch eine gleiche oder sogar höhere Mortalitätsrate als bei dicken MM zu verzeichnen ist (Criscione and Weinstock, 2010, Shaikh et al., 2016, Whiteman et al., 2015). Der Vergleich gelingt den Autoren jedoch nur, wenn die dicken MM  $> 1$  mm in weitere Untergruppen aufgeteilt sind (1,01 – 2 mm, 2,01 – 4 mm,  $> 4$  mm), sodass die Mortalität etwa gleich in allen Untergruppen, sowie bei MM  $\leq 1$  mm, ist. In den oben genannten Studien liegen die Mortalitätsraten somit zwischen 20–30 % in jeder Untergruppe nach Tumordicke, jedoch gibt es tendenziell etwas geringere Mortalitätsraten bei Patienten mit MM  $> 4$  mm, welche als Patienten mit dicken MM betitelt werden. Fasst man jedoch die dicken MM  $> 1$  mm in eine Gruppe zusammen und vergleicht sie mit dünnen MM  $\leq 1$  mm, so erhält man die hier vorliegenden Ergebnisse, welche zeigen, dass signifikant mehr Patienten mit dickem MM am Melanom versterben.

#### 4.1.1 Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten mit dünnen und dicken MM

Patienten mit dünnen MM haben im Normalfall sehr gute Überlebensraten (Balch et al., 2009, Kalady et al., 2003, McKinnon et al., 2003). Die vorliegenden Auswertungen bestätigen das: Nach zehn Jahren sind noch 91,6 % der Patienten mit dünnen MM rezidivfrei. Mit lediglich 61,8 % Rezidivfreiheit weisen die Patienten mit dicken MM ein signifikant schlechteres Ergebnis auf ( $p < 0,001$ ). Für das Gesamtkollektiv ( $n=8.375$ ) beträgt das rezidivfreie Überleben 80,1 %. Damit ist die Arbeitshypothese, dass Patienten mit dünnen MM ein besseres rezidivfreies Überleben aufweisen als Patienten mit dicken MM, bestätigt. Aufgrund der Ergebnisse von Hundeiker et al. war auch das fernmetastasenfreie Überleben von Interesse (Hundeiker et al., 1997). Es zeichnete sich der erwartete Trend ab, dass Patienten mit dünnen MM (94,6%) in einem Zeitraum von zehn Jahren ein besseres fernmetastasenfreies Überleben aufweisen als Patienten mit dicken MM (72,1%) ( $p < 0,001$ ). Das Gesamtkollektiv erleidet in 85,8 % keine Fernmetastasierung. Die letzte Arbeitshypothese, dass Patienten mit dünnen MM (95,3%) ein besseres melanomspezifisches Gesamtüberleben aufweisen als Patienten mit dicken MM (74,5%), konnte letztendlich auch bestätigt werden und erwies sich als statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Für das Gesamtkollektiv beträgt das melanomspezifische 10-Jahres-Überleben 87,1 %.

Der Vergleich zwischen dünnen MM  $\leq 1$  mm und dicken MM  $> 1$  mm wurde bisher nicht ausführlich behandelt. Die meisten Studien fokussieren sich entweder auf dünne MM, in denen die Tumordicke in weitere Untergruppen aufgeteilt wird, wie zum Beispiel:  $\leq 0,25$  mm; 0,26 – 0,5 mm; 0,51 – 0,75 mm; 0,76 – 1,0 mm oder  $\leq 0,75$  mm; 0,76 – 1,0 mm (Green et al., 2012, Kalady et al., 2003, Leiter et al., 2004, Maurichi et al., 2014). Oder es werden zwar dicke und dünne MM verglichen, aber die dicken MM werden in weitere Untergruppen eingeteilt: 1,01 – 2,0 mm; 2,01 – 4,0 mm;  $> 4,0$  mm bzw. dünne MM  $\leq 1$  mm werden dicken MM  $\geq 4$  mm gegenübergestellt (Baade et al., 2012, Balch et al., 2009, Whiteman et al., 2015). Diese Unterschiede in der Einteilung der Tumordicke lassen nicht immer einen eindeutigen Vergleich zu, dennoch sollen im Folgenden Teilaspekte mit

anderen Studien verglichen werden. Es kommt hinzu, dass die Zeiträume des Überlebens je nach Studie sehr unterschiedlich gewählt wurden und schwanken zwischen einem bis 20 Jahren (Criscione and Weinstock, 2010, Maurichi et al., 2014). Da in den vorliegenden Auswertungen ein Zeitraum von zehn Jahren gewählt wurde, ist die Vergleichbarkeit auch in diesem Punkt nicht immer optimal.

### *Melanomspezifisches Überleben*

Viele Studien der letzten Jahre haben sich mit dem melanomspezifischen Überleben beschäftigt. Erfreulicherweise reihen sich die erhobenen Daten (87,1% melanomspezifisches Überleben für Patienten mit MM aller Tumordicken) in die Ergebnisse zahlreicher anderer Studien ein: Es wurden für einen Zeitraum von zehn Jahren Überlebensraten zwischen 77 und 94 % für Patienten mit MM aller Tumordicken detektiert (Aubuchon et al., 2017, Brunssen et al., 2018, Hollestein et al., 2012, Robert-Koch-Institut, 2017). In Studien, die nur Patienten mit dünnen MM behandelt haben, lagen die Überlebensraten zwischen 82 und 97,4 % (Balch et al., 2009, Criscione and Weinstock, 2010, Green et al., 2012, Kalady et al., 2003, Leiter et al., 2004, Maurichi et al., 2014, McKinnon et al., 2003) und waren damit deutlich besser als die Überlebensraten der Patienten mit MM aller Tumordicken. Die Ergebnisse der vorliegenden Auswertungen gliedern sich mit 95,3 % für Patienten mit dünnen MM in den oberen Bereich der Werte aus den genannten anderen Studien ein. Somit kann man von einer vertretbaren Gültigkeit der erhobenen Ergebnisse ausgehen.

### *Rezidivfreies Überleben*

Deutlich weniger Vergleichsmöglichkeiten lässt die aktuelle Studienlage in Bezug auf das rezidivfreie bzw. fernmetastasenfreie Überleben der Patienten zu. 2012 veröffentlichten Leiter et al. eine Studie über Rezidive bzw. Zweitmelanome bei 33.384 Patienten aus dem Zentralregister Malignes Melanom. Sie konnten ein rezidivfreies 10-Jahres-Überleben von 78,9 % für Patienten aller Tumordicken erheben. Anschließend wurde das rezidivfreie Überleben für jedes Tumorstadium einzeln berechnet. Dünne MM im Stadium I (Tumordicke  $\leq 1$  mm) wiesen mit 89,0 %, ein deutlich besseres rezidivfreies Überleben auf. Auch wenn die

vorliegenden Auswertungen, mit 80,1 % für Patienten aller Tumordicken und 91,6 % für Patienten mit dünnen MM, etwas bessere Raten aufweisen, sind sie den Ergebnissen von Leiter et al. sehr ähnlich (Leiter et al., 2012). Eine Erklärung dafür ist, dass die Patienten aus demselben Register stammen. Die Daten wurden von Leiter et al. im Zeitraum von 1976–2007 erhoben, was sich größtenteils mit den vorliegenden Auswertungen überschneidet (1981–2010). Auch die Ein- und Ausschlusskriterien (Tumorstadium I – III bei Erstdiagnose, Nachbeobachtung von mindestens drei Monaten) waren in dieser Studie ähnlich.

In einer anderen Studie von Kalady et al., in der nur Patienten mit dünnen MM untersucht wurden, wurde gegensätzlicher Weise eine 10-Jahres-Rezidivfreiheit von 78 % festgestellt, was deutlich weniger ist als in den Ergebnissen für dünne MM vom vorliegenden Patientenkollektiv (91,6%) und sogar unter den erhobenen Ergebnissen aller Patienten (80,1%) (Kalady et al., 2003). Das Patientenkollektiv von Kalady et al. ist mit n= 1.158 Patienten kleiner als das für diese Studie untersuchte Unterkollektiv (n=5.244 Patienten mit dünnen MM). Auch die Nachbeobachtungszeit unterscheidet sich mit 11 Jahren (Median), im Vergleich zu 6,6 Jahren in der vorliegenden Arbeit für Patienten mit dünnem MM. Des Weiteren wurden bei Kalady et al. auch Patienten mit Metastasierung bei Erstdiagnose berücksichtigt, welche 6,6 % der Patienten ausmachten und dadurch mit schlechteren Voraussetzungen in die Studie eingeschlossen wurden. Weitere 9,4 % des Patientenkollektivs von Kalady et al. metastasierten im Verlauf, sodass insgesamt 15,3 % der Patienten Metastasen aufwiesen. Verglichen mit den Patienten aus der vorliegenden Arbeit, welche in 6,4 % der Fälle Metastasen bildeten, sind es mehr als doppelt so viele Patienten mit Metastasen bei Kalady et al., was auch das schlechtere rezidivfreie Überleben erklären würde.

### *Fernmetastasenfreies Überleben*

Für das fernmetastasenfreie Überleben ist in anderen Studien auffällig, dass weniger Überlebenswahrscheinlichkeiten mit der Kaplan-Meier-Methode als Überlebenszeiträume in Monaten für das Auftreten von Fernmetastasen berechnet werden (Francken et al., 2007, Tas, 2012). Für Patienten mit dünnen MM haben

Murali et al. 2012 Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt, in denen die Tumordicke in drei Untergruppen eingeteilt wurde:  $\leq 0,5$  mm, 0,51 – 0,75 mm, 0,76 – 1,0 mm. Nach zehn Jahren waren, je nach Tumordicke, zwischen knapp 40 % bis knapp 80 % fernmetastasenfrei. Mit zunehmender Tumordicke verschlechterte sich das fernmetastasenfreie Überleben deutlich. Die von Murali et al. erhobenen Daten sind im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen (94,6% 10-Jahres-fernmetastasenfreies Überleben für Patienten mit dünnen MM) deutlich schlechter. Allerdings handelt es sich auch um eine Fall-Kontroll-Studie in der 178 Patienten mit Fernmetastasierung mit 178 Patienten ohne Fernmetastasierung verglichen wurden und dementsprechend 50 % des untersuchten Patientenkollektivs Fernmetastasen aufwiesen (Murali et al., 2012). Eine andere Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahr 2009 beschreibt ähnliche Ergebnisse wie Murali et al.: Das fernmetastasenfreie Überleben der Patienten beträgt dort 51,3 – 67,6 % (Fusi et al., 2009). Die sonstige Studienlage bietet keine weiteren Vergleichsmöglichkeiten mit den vorliegenden Ergebnissen und könnte als Anlass für weitere Analysen an anderen repräsentativen Patientenkollektiven gesehen werden.

#### **4.2 Beschreibung des Patientenkollektivs der metastasierten Patienten**

Für die Auswertungen am Unterkollektiv der metastasierten Patienten (n=1.402) wurde die Tumordicke in sieben Untergruppen eingeteilt (siehe Punkt 2.3.2). In der Untergruppe mit Tumordicke  $\leq 0,25$  befinden sich lediglich 16 Patienten (1,14%). Die geringe Fallzahl ist statistisch schwer zu handhaben. Setzt man sie mit den anderen Untergruppen in Vergleich, weisen diese alle größere Fallzahlen auf. Dennoch sollte die Untergruppe interessehalber beibehalten werden und nicht etwa mit der nächst größeren Tumordicke zusammengefasst werden, beispielsweise zu einer Untergruppe der Tumordicke  $\leq 0,5$  mm. Das Ungleichgewicht zwischen den einzelnen Untergruppen besteht schon deshalb, weil deutlich weniger Patienten mit dünnen MM (n=337) Metastasen gebildet haben, und diese in vier Untergruppen aufgeteilt wurden, als Patienten mit dicken MM (n=1.065), welche nur in drei Untergruppen aufgeteilt wurden. Eine ausgeglichene Verteilung wäre für den statistischen Vergleich vorteilhaft. Aufgrund

dessen müssen die nachfolgenden Bewertungen teilweise kritisch betrachtet werden.

### *Tumordicke und Geschlecht*

Der Median der Tumordicke liegt mit 1,82 mm im Patientenkollektiv der metastasierten Patienten deutlich höher als im Gesamtkollektiv (0,78 mm), was die These, dass das Metastasierungsrisiko mit steigender Tumordicke ebenfalls zunimmt, unterstützt (Buettner et al., 1997). Bezüglich der Geschlechtsverteilung ist in der internationalen Literatur meist ein höherer Anteil an Frauen unter Patienten mit dünnen MM beschrieben (Farahi et al., 2018). In den vorliegenden Auswertungen sind in den Untergruppen mit Tumordicke  $\leq 0,25$  mm und 0,76 – 1,0 mm jedoch deutlich mehr Männer vertreten, was in dem Kollektiv der metastasierten Patienten daran liegen kann, dass Männer allgemein ein höheres Risiko besitzen Metastasen zu bilden (Voinea et al., 2016). Bei den Patienten mit dicken metastasierten MM ist hingegen kein großartiger Unterschied in der Geschlechtsverteilung zu erkennen. Insgesamt ist das Geschlecht nicht signifikant unterschiedlich verteilt ( $p=0,217$ ).

### *Alter*

Auch beim Betrachten des Alters bei Metastasierung fällt interessanterweise auf, dass die Patienten mit extrem dünnen metastasierten MM ( $\leq 0,5$  mm) mit etwa 61 Jahren deutlich älter sind als die Patienten in den Untergruppen mit Tumordicke 0,51 – 1,0 mm (etwa 56 Jahre). Somit liegen sie über dem Altersdurchschnitt aller metastasierten Patienten (mittleres Erkrankungsalter 59,93). Ab einer Tumordicke von 1,0 mm steigt das Alter wieder langsam mit zunehmender Tumordicke an, wie es auch häufig in der Literatur beschrieben ist (Lasithiotakis et al., 2008).

### *Clark-Level*

Das Clark-Level nimmt, wie erwartet, mit steigender Tumordicke kontinuierlich zu und weist einen signifikanten Unterschied in der Verteilung über alle Untergruppen auf ( $p < 0,001$ ) (Clark et al., 1969).

### *Histologischer Subtyp und Körperlokalisierung*

Der am häufigsten vertretende histologische Subtyp bei den Patienten mit dünnen metastasierten MM ist das SSM, was auch hier zum horizontalen Wachstumsmuster passt (Eigentler et al., 2007). Bei den Patienten mit ultradünnen MM  $\leq 0,25$  ist interessanterweise das LMM mit 56,2 % am häufigsten vertreten, welches meist durch die gute Sichtbarkeit im Gesichtsbereich früh und mit geringer Tumordicke diagnostiziert wird und somit ein plausibler Vertreter in dieser Patientengruppe ist (Desmond and Soong, 2003, Kvaskoff et al., 2012). Dazu passend ist die häufigste Körperlokalisierung in dieser Untergruppe der Kopf-Hals-Bereich (56,2%), welcher speziell mit dem Gesichtsbereich eine typische Lokalisation für das LMM darstellt (Elwood and Gallagher, 1998). Auch das höhere Alter dieser Patientengruppe passt mit dem Subtyp des LMM zusammen, an dem tendenziell ältere Menschen erkranken (Samaniego and Redondo, 2013).

Bei Patienten mit dicken metastasierten MM nehmen NMs und ALMs deutlich zu, was auch hier zum Wachstumsmuster passt, welches eher vertikal ist. Sind bei den metastasierten Patienten mit dünnen MM  $\leq 0,5$  mm die meisten MM noch im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert, haben metastasierte Patienten mit einer Tumordicke zwischen 0,51 und 2,0 mm am häufigsten MM am Stamm und ab einer Tumordicke von 2,01 mm an der unteren Extremität. In der internationalen Literatur gilt der Kopf-Hals-Bereich als eine Körperlokalisierung mit ungünstiger Prognose (Lachiewicz et al., 2008) und scheint den vorliegenden Ergebnissen zu widersprechen. Allerdings muss hier unterschieden werden, ob sich die MM im gut einsehbaren Gesichtsbereich befinden, wie es wahrscheinlich der Fall in den vorliegenden Auswertungen ist, oder in schlecht einsehbaren Bereichen wie dem Nacken oder der behaarten Kopfhaut, wo die MM erst später und mit größerer Tumordicke diagnostiziert werden (Lachiewicz et al., 2008). Etwas verwunderlich

ist, dass der größte Anteil an dicken MM > 2 mm an den unteren Extremitäten zu finden ist, da gerade Frauen, welche tendenziell dünnere MM haben, MM an den unteren Extremitäten aufweisen (Retsas et al., 2002) und eine bessere Prognose besitzen (Garbe et al., 1995). Wie bereits beschrieben, ist im Gegensatz dazu die steigende Tumordicke mit einer erheblich schlechteren Prognose assoziiert. Vermutlich spielen viele weitere Faktoren eine Rolle bei der vorliegenden Verteilung der Körperlokalisierung, wie beispielsweise das Alter, der histologische Subtyp (mehr ALM) und das Geschlecht und lassen ohne weitere Analysen keine eindeutige Erklärung zu.

### *Ulzeration*

Die Ulzeration wird häufig als prognostisch ungünstiger Faktor beschrieben (In 't Hout et al., 2012). Bei metastasierten Patienten mit einer Tumordicke  $\leq 0,5$  mm wurde in den vorliegenden Auswertungen keine Tumorulzeration beobachtet. Allerdings war in vielen Fällen unbekannt, ob eine Ulzeration vorliegt. Das könnte wiederum ein Hinweis sein, dass die tatsächliche Anzahl bislang unentdeckt blieb. Ab einer Tumordicke von 0,51 mm steigt der prozentuale Anteil ulzerierter MM mit zunehmender Tumordicke kontinuierlich an, aber auch der Anteil unbekannter Fälle bleibt bei 20 – 30 % je Untergruppe. Im literarischen Vergleich wird den dicken MM ein höherer Anteil an Ulzerationen zugeschrieben (Balch et al., 1980), was die Tendenz der Ergebnisse dennoch plausibel macht.

### *Nachbeobachtung*

Mit 31 Monaten durchschnittlicher Nachbeobachtungszeit wurden die metastasierten Patienten mit einer Tumordicke von  $\leq 0,25$  mm überdurchschnittlich lange beobachtet (22 Monate für  $n=1.402$ ). Für die anderen Untergruppen nach Tumordicke schwanken die Ergebnisse zwischen 17 und 25 Monaten, ohne dass eine klare Tendenz erkennbar ist. Mit  $p=0,449$  ist der fehlende Unterschied bestätigt, welcher zur Vergleichbarkeit der einzelnen Untergruppen positiv zu werten ist.



### *Lokalisation des Rezidivs*

Bei der Verteilung der Rezidivlokalisierung befindet sich erstaunlicherweise der größte relative Anteil an Fernmetastasen in der Untergruppe mit Tumordicke 0,51 - 0,75 mm (32,1% n=34/106) und scheint zunächst der erhobenen Verteilung im Gesamtkollektiv (n=8.375) zu widersprechen. Hier treten Fernmetastasen mit 70,1 % (n=747/1.065) häufiger bei Patienten mit dicken MM (> 1mm) auf als bei Patienten mit dünnen MM ( $\leq$  1mm) (63,2% n=213/337). Annähernd gleich große Anteile, wie bei den metastasierten Patienten mit Tumordicke 0,51 – 0,75 mm, sind allerdings auch bei metastasierten Patienten mit Tumordicke 1,01 – 2,0 mm (31,4% n=146/465) und > 4 mm (30,6% n=60/196) zu finden. Mit diesen Ergebnissen wird wiederum deutlich, dass es mehr Fernmetastasen unter Patienten mit dicken MM gibt. Dennoch zeichnet sich an diesem Punkt eine Tendenz zum vermehrten Auftreten von Fernmetastasen ab einer Tumordicke von 0,5 mm ab: Sind es bei MM  $\leq$  0,5 mm etwa 20 %, steigern sich die Fernmetastasen auf einen Anteil von etwa 30 % bei MM > 0,5 mm.

In den Auswertungen der metastasierten Patienten mit dünnen MM werden ab einer Tumordicke von 0,5 mm interessante Unterschiede deutlich und könnten auf eine Grenze der Tumordicke hindeuten, ab welcher ein aggressiveres Verhalten der MM auftritt. Bei einer Tumordicke von  $\leq$  0,5 mm treten sehr selten Metastasen, insbesondere Fernmetastasen, auf. Die Patienten sind mit 61 Jahren allerdings überdurchschnittlich alt. Dazu passend treten viele LMM auf, was ein Tumor der älteren Patienten ist (Eigentler et al., 2007, Garbe et al., 2007). Ulzerationen wurden bei diesen Patienten gar nicht diagnostiziert. Am häufigsten ist das Clark-Level II vertreten. Weist das MM eine Tumordicke zwischen 0,51 – 1,0 mm auf, so treten deutlich vermehrt Metastasen auf. Diese Patienten sind mit etwa 56 Jahren jünger und leiden öfter an einem SSM. Es treten ab 0,5 mm Tumordicke bereits vereinzelt Ulzerationen auf und der Anteil der Fernmetastasen nimmt zu. Bei diesen Patienten ist das Clark-Level III am häufigsten vertreten. Die genannten Patienten- bzw. Tumorcharakteristika für Patienten mit einer Tumordicke von 0,5 – 1,0 mm (höheres Clark-Level, Ulzerationen, mehr Fernmetastasen) im Vergleich zu Patienten mit Tumordicken von  $\leq$  0,5 mm,

gehen allgemein mit einer schlechteren Prognose einher (Balch et al., 1980, Garbe et al., 2007). Die beschriebenen Annahmen bestätigen sich in der Auswertung des melanomspezifischen Überlebens der metastasierten Patienten (siehe Punkt 4.2.1).

#### **4.2.1 Überlebenswahrscheinlichkeiten der metastasierten Patienten**

Besonders eindrücklich zeichnet sich an dieser Stelle ab, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit ab einer Tumordicke von 0,5 mm bei metastasierten Patienten deutlich abnimmt und stimmt mit den Vermutungen aus Punkt 4.2 überein. Nach zehn Jahren sind 52 – 63,2 % der Patienten mit metastasiertem dünnen MM  $\leq$  0,5 mm noch nicht an ihrer Erkrankung verstorben. Bereits ab einer Tumordicke von 0,51 – 0,75 mm sinkt die Überlebensrate auf 36,1 % ab, was einen enormen Unterschied darstellt. Danach fällt die Überlebenswahrscheinlichkeit langsamer mit zunehmender Tumordicke ab.

In einer kleinen Studie aus dem Jahr 2014 konnten Sandru et al. 5-Jahres-Überlebensraten von 5 bis 19 %, je nach Lokalisation und Anzahl der Metastasen, feststellen (Sandru et al., 2014). Das liegt deutlich unter den Ergebnissen der Überlebensraten aus den vorliegenden Auswertungen, zumal es sich um das fünfjährige anstatt dem zehnjährigen Überleben handelt. Allerdings wurden lediglich 155 Patienten, von denen 14 Patienten lokoregionäre und 62 Patienten Fernmetastasen im Verlauf entwickelten, mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungsdauer von 24 Monaten untersucht, was bei solch einem kleinen Kollektiv mit kurzer Beobachtungszeit eine Verallgemeinerung der Ergebnisse schwieriger gestaltet als im vorliegenden Patientenkollektiv. Erstaunlich ist dennoch, dass nur gut die Hälfte der Patienten (50,9%) die 5 Jahre krankheitsfrei überlebt haben, da es sich zu zwei Dritteln um Patienten im Stadium I bzw. II bei Erstdiagnose gehandelt hat, welche allgemein eine gute Prognose aufweisen (Balch et al., 2009). Die schlechten Überlebensraten können bei Sandru et al. auch mit einem hohen Anteil an Fernmetastasen zusammenhängen, denn bei Patienten mit Fernmetastasen liegen die 5-Jahres-Überlebensraten bei lediglich 5 – 10 % (Leung et al., 2012).

Eine Studie an einem weitaus größeren Patientenkollektiv (n=68.495) wurde 2011 von Pollack et al. durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen eindrücklich wie das Überleben der Patienten mit Metastasierung abnimmt: Überleben noch 92,1 % der Patienten ohne Metastasen zehn Jahre nach Erstdiagnose, sind es bei den Patienten mit lokoregionären Metastasen nur noch 54,3 % und bei Fernmetastasierung 12,8 % (Pollack et al., 2011). Bei Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen konnten White et al. ein durchschnittliches 10-Jahres-Überleben von 35 % berechnen, welches je nach Anzahl der betroffenen Lymphknoten zwischen 25 – 53 % schwankte (White et al., 2002). Haydu et al. haben ein 5-Jahres-Überleben von 36 – 61 % bei Patienten im Stadium III, je nach Ausprägung der Metastasierung, detektieren können (Haydu et al., 2017). Die Überlebensraten passen teilweise von der Spanne her zu den vorliegenden Auswertungen, jedoch fehlt die Unterteilung der einzelnen Tumordicken, um eine wirkliche Vergleichbarkeit herzustellen. Besonders die markante Grenze von 0,5 mm, ab welcher das Überleben stark absinkt, bietet Anlass weitere Analysen in dieser Form an großen, repräsentativen Patientenkollektiven durchzuführen.

### **4.3 Zeitlicher Verlauf der Metastasierung**

Die Arbeitshypothesen bezüglich der unterschiedlichen Überlebenszeiten (rezidivfreies beziehungsweise fernmetastasenfreies Überleben und Gesamtüberleben) konnten in den bisherigen Darstellungen verifiziert werden (siehe Punkt 4.1 und 4.1.1). Lediglich die Annahme, dass Patienten mit dünnen MM eher zu Fernmetastasen neigen als Patienten mit dicken MM, konnte nicht nachgewiesen werden (siehe Tabellen 6 und 8). Eben diese Beobachtung machten im Gegensatz Hundeiker et al.: In ihrer Studie konnten sie an 45 Patienten mit Metastasierung im Verlauf feststellen, dass im zeitlichen Verlauf der Anteil an Fernmetastasen höher war als der Anteil an regionalen Metastasen. Sieben Jahre nach Erstdiagnose entwickelten die Patienten in 22 Fällen regionale Metastasen und in sieben Fällen Fernmetastasen. Im Zeitraum von sieben bis 14 Jahren nach Erstdiagnose waren es drei Patienten mit regionalen und sieben Patienten mit Fernmetastasen, was einen deutlich größeren Anteil von späten Fernmetastasen bei Patienten mit dünnen MM aufzeigt (Hundeiker et al., 1997). Man muss allerdings

zur Kenntnis nehmen, dass es sich nur um Patienten mit dünnen MM handelt und somit ein Vergleich zu Patienten mit dicken MM entfällt. Außerdem ist das Patientenkollektiv sehr klein und Männer, sowie MM im Kopf-Hals-Bereich überrepräsentiert. Dadurch ist eine Verallgemeinerung der Ergebnisse extrem schwer. Dennoch schien die These so interessant, um sie im größeren Patientenkollektiv zu prüfen.

In den Balkendiagrammen unter Punkt 3.5 ist zu erkennen, dass die absolute Anzahl an Metastasen bei dicken MM schneller und kontinuierlicher über die Jahre abnimmt als bei den Patienten mit dünnen MM. Der höhere relative Anteil an Fernmetastasen ist jedoch auch in diesen Auswertungen den Patienten mit dicken MM zuzuschreiben. Ab dem fünften Jahr liegt der Anteil bei 38,7 – 49,1 %. Unter den Patienten mit dünnen MM schwanken die Werte zwischen 20,8 – 50 %. Die Tendenz späte Fernmetastasen zu entwickeln, wie bei Hundeiker et al. beschrieben, könnte auch ein allgemeines Phänomen sein, da der prozentuale Anteil der Fernmetastasen in beiden Patientengruppen in den späteren Jahren nach Erstdiagnose ansteigt und in diesen Auswertungen keine besondere Tendenz für dünne MM darstellt. Man kann aus den Ergebnissen allerdings schließen, dass ab dem fünften Jahr vermehrt mit Fernmetastasen zu rechnen ist, was eine wichtige Information für die Nachsorge der Patienten darstellt. Es kommt in den vorliegenden Auswertungen erschwerend hinzu, dass in den jeweiligen Untergruppen pro Jahr bei den Patienten mit dünnen MM teilweise sehr wenige Patienten vorhanden sind, wie zum Beispiel n=8 Patienten im neunten Jahr, die zu 50 % (n=4) lokoregionäre Metastasen und zu 50 % (n=4) Fernmetastasen ausgebildet haben. Auch an dieser Stelle ist eine statistisch signifikante Aussage durch die geringe Fallzahl schwer zu treffen und bedarf einer Reproduktion an einem größeren Patientenkollektiv um die These ausreichend zu überprüfen.

## 4.4 Unabhängiger Einfluss der untersuchten Variablen auf das Überleben

### 4.4.1 Univariates Modell und Kaplan-Meier-Überlebensanalysen

In den univariaten Hazard Ratios (HR) und den Überlebensanalysen nach Kaplan und Meier konnten für das rezidivfreie und das melanomspezifische Überleben des Gesamtkollektivs (n=8.360) ausschließlich hoch signifikante Ergebnisse erzielt werden ( $p < 0,001$ ), die größtenteils gleiche Tendenzen aufwiesen (siehe Punkt 3.6.1 und 3.6.2). Ab einer Tumordicke von 0,5 mm nimmt das rezidivfreie bzw. melanomspezifische Überleben signifikant ab. Auch in anderen Studien konnte dies bereits beschrieben werden (Green et al., 2012, Landow et al., 2017, Leiter et al., 2004). Frauen weisen in den vorliegenden Auswertungen deutliche Überlebensvorteile auf, wie bereits in zahlreichen Studien bestätigt (Garbe et al., 1995, Green et al., 2012, Kalady et al., 2003).

Mit zunehmendem Alter, höherem Clark-Level, sowie beim Vorhandensein einer Tumorulzeration steigt das Risiko eines Rezidivs bzw. eines letalen Krankheitsverlaufs an. Die Literatur weist in Bezug auf die genannten Faktoren teilweise kontroverse Ergebnisse auf: In den meisten Studien gilt die Ulzeration als negativer prognostischer Faktor für das Überleben von Melanompatienten (Balch et al., 2009, Maurichi et al., 2014, McKinnon et al., 2003, Murali et al., 2012), jedoch konnten andere Studien keinen signifikanten Einfluss der Tumorulzeration feststellen (Kalady et al., 2003, Landow et al., 2017, Leiter et al., 2004). Ein Konsens herrscht allerdings größtenteils darüber, dass ein höheres Alter der Patienten mit einem schlechteren Überleben einhergeht (Lasithiotakis et al., 2008). SSM weisen günstigere Ergebnisse auf als LMM>Andere MM>NM>ALM, welche in absteigender Reihenfolge mit einem schlechteren Überleben in Verbindung stehen und das Risiko der Patienten, ein Rezidiv zu erleiden bzw. am MM zu versterben, steigen lassen. Auch diese Ergebnisse reihen sich in die gut beschriebene Tatsache ein, dass vor allem Patienten mit ALM und NM schlechtere Überlebenschancen aufweisen (Clark et al., 1969, Goydos and Shoen, 2016, Green et al., 2012).

Bezüglich der Lokalisation haben MM an den oberen Extremitäten den MM an Stamm>unterer Extremität>Kopf/Hals einen klaren Vorteil bezüglich des rezidivfreien Überlebens. Dies ist der einzige Punkt, in dem sich das melanomspezifische Überleben vom rezidivfreien Überleben unterscheidet: Hier haben Patienten mit MM an den unteren Extremitäten bessere Überlebenschancen als Patienten mit MM am Stamm. Allgemein gelten MM an den Extremitäten als prognostisch günstigere Körperlokalisationen im Vergleich zu MM am Stamm oder im Kopf-Hals-Bereich (Garbe et al., 1995, Masback et al., 2001).

Im Unterkollektiv der metastasierten Patienten (n=1.398) können die Variablen „Alter“ und „Clark-Level“ keinen signifikant unabhängigen Einfluss auf das Überleben der Patienten aufweisen, während die meisten anderen Variablen die gleichen Ergebnisse wie im Gesamtkollektiv erzielten. Auch andere der bereits zitierten Studien konnten für das Clark-Level keinen signifikant unabhängigen Einfluss auf das Überleben der Patienten nachweisen (Kalady et al., 2003, Leiter et al., 2004, McKinnon et al., 2003), jedoch wurde der Zusammenhang nicht an einem Patientenkollektiv mit ausschließlich metastasierten Patienten geprüft. Leider sind bis dato keine vergleichbaren Cox-Regressionsanalysen an anderen Patientenkollektiven mit metastasierten Patienten publiziert. Deshalb fällt der Vergleich prognostischer Merkmale an dieser Stelle schwer. Besonders eindrücklich und signifikant stellt sich das verschlechterte Überleben mit zunehmender Tumordicke dar, welches bereits unter Punkt 4.2.1 beschrieben wurde. Nach der besten Prognose für Patienten mit MM an der oberen Extremität, folgt hier allerdings der Kopf-Hals-Bereich, danach die untere Extremität und der Stamm mit den schlechtesten Überlebenschancen. Interessanterweise haben Patienten mit LMM das geringste Risiko am MM zu versterben, was wiederum die Annahme, dass unter den Patienten mit dünnen MM viele ein LMM im Gesichtsbereich mit guter Prognose aufweisen, unterstützt (siehe Punkt 4.2).

#### **4.4.2 Multivariates Modell**

Die signifikanten Variablen aus den univariaten HRs wurden anschließend im multivariaten Modell geprüft (siehe Tabelle 30). Für das rezidivfreie Überleben

des Gesamtkollektivs (n=8.360) konnten Signifikanzen für die Tumordicke, das Alter, die Körperlokalisierung, den histologischen Subtyp und die Ulzeration erhoben werden. Auch hier steigt das Risiko ein Rezidiv zu erleiden ab einer Tumordicke von 0,5 mm signifikant an. Ähnlich sind die Ergebnisse für das melanomspezifische Überleben des Gesamtkollektivs, außer, dass das Geschlecht im Gegensatz zu den Auswertungen des rezidivfreien Überlebens nun signifikanten Einfluss auf das melanomspezifische Überleben hat. Dafür spielt das Alter keine Rolle mehr. In keiner Auswertung des multivariaten Modells konnte ein signifikant unabhängiger Einfluss des Clark-Levels auf das Überleben der Patienten nachgewiesen werden.

Interessanter Weise wurde der gleiche Zusammenhang bereits 2009 von Balch et al. festgestellt: Nach Berücksichtigung der Mitoserate, neben der Tumordicke und der Tumorulzeration, konnte auch in dieser Studie für das Clark-Level kein signifikanter Zusammenhang mit der Prognose der Patienten im multivariaten Modell festgestellt werden (Balch et al., 2009). Bei den metastasierten Patienten konnten nur noch für das Geschlecht und die Körperlokalisierung signifikante Ergebnisse ermittelt werden. Es scheint, als hätten Männer mit MM am Stamm, auch nachdem sie bereits Metastasen gebildet haben, schlechtere Prognosen als beispielsweise Frauen mit metastasiertem MM an den unteren Extremitäten, was auch der Tendenz nicht metastasierter Melanompatienten entspricht (Voinea et al., 2016). Das Risiko nach Körperlokalisierung schwankte in den einzelnen Untersuchungen, jedoch sind in allen Auswertungen im multivariaten Modell die oberen bzw. unteren Extremitäten mit einem geringeren Risiko behaftet, als MM am Kopf/Hals oder Stamm, und entsprechen damit den zuvor beschriebenen Auswertungen (siehe Punkt 4.4.1).

### **4.5 Prognostische Gruppen**

Anhand von Entscheidungsbäumen wurden im Folgenden prognostische Gruppen aus den signifikanten Variablen der multivariaten Cox-Regressionsanalysen ermittelt: Die besten Aussichten kein Rezidiv zu erleiden haben demzufolge Patienten mit dünnen MM  $\leq 1$  mm, welche nicht ulzerierte MM aufweisen, die einem

anderen histologischen Subtypen als dem ALM entsprechen (93,9% rezidivfreies 10-Jahres-Überleben). Im Gegensatz dazu tendieren Patienten mit dickem MM  $> 1$  mm und einem ulzerierten ALM zu deutlich schlechteren rezidivfreien Überlebensraten (39,7%). Insgesamt ergab die Analyse sechs prognostische Gruppen, welche von den Variablen Tumordicke, Ulzertion und histologischem Subtyp bestimmt wurden. Für das melanomspezifische Gesamtüberleben ist es ebenso vorteilhaft ein nicht ulzeriertes MM, welches  $\leq 1$  mm ist, zu erleiden. Des Weiteren ist das weibliche Geschlecht mit einem besseren Überleben assoziiert. Für diese Patientengruppe liegt das 10-Jahres-Überleben bei 97,5 %. Weisen die Patienten ein dickes ( $>1$ mm) MM auf und sind männlich, so liegt das 10-Jahres-Überleben nur noch bei 65,4 %. Auch hier konnten sechs prognostische Gruppen ermittelt werden, welche zusätzlich aufzeigten, dass die Tumorlokalisierung am Stamm deutlich ungünstiger für das Überleben ist als eine andere Lokalisation (75,4% und 83,2%).

Betrachtet man nur die Patienten mit dünnen MM  $\leq 1$  mm, eingeteilt in zwei Gruppen ( $\leq 0,5$ mm vs.  $> 0,5 - 1,0$ mm), so sind diese zu 97,8 % nach zehn Jahren rezidivfrei, wenn die Tumordicke  $\leq 0,5$  mm entspricht und das MM nicht an Kopf oder Hals lokalisiert ist. An dieser Stelle hat interessanterweise das Clark-Level einen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben der Patienten mit Tumordicke  $\leq 0,5$  mm und Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich: Patienten mit Clark-Level II haben signifikant bessere Überlebenschancen als Patienten mit Clark-Level  $\geq$  III (94,2% und 87,6%). Hatte das Clark-Level in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse der Patienten aller Tumordicken keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben aufzeigen können, so war es bei den Patienten mit dünnen MM ( $\leq 1$  mm) hoch signifikant (siehe Tabelle 30).

Auch andere Studien konnten interessanter Weise nur für dünne MM ein signifikantes Ergebnis bezüglich des Clark-Levels ermitteln (Balch et al., 2001b, Buttner et al., 1995), was immer abhängig von den geprüften Variablen, sowie der Größe des Patientenkollektivs ist und legt nahe, dass auch nicht signifikante Ergebnisse aus andern Studien plausibel sein können (McKinnon et al., 2003).



Liegt die Tumordicke allerdings bei  $> 0,5 - 1,0$  mm und das MM ist ulzeriert, so sind lediglich 75 % der Patienten nach zehn Jahren rezidivfrei. Auch wenn allgemein bei nur sehr wenigen Patienten mit dünnem MM ( $\leq 1$ mm) ein positiver Befund in der Lymphknotenbiopsie erhoben werden kann (Lens et al., 2002, Nguyen et al., 2001), könnte man bei genannter Patientengruppe eventuell doch eine Lymphknotenbiopsie in Erwägung ziehen. Ausgezeichnete Prognosen haben hingegen Patienten mit einer Tumordicke  $\leq 0,5$  mm in Bezug auf das melanomspezifische Gesamtüberleben mit einer Überlebensrate von 98,8 %. Keine weiteren Faktoren beeinflussen das Überleben im Weiteren positiv oder negativ. Durch eine Tumorulzeration bei Patienten mit einer Tumordicke von  $> 0,5 - 1,0$  mm verschlechtert sich das Überleben deutlich: Nur 82,8 % sind innerhalb von zehn Jahren nicht an ihrem MM verstorben. Liegt in dieser Gruppe keine Ulzeration vor, spielt das Geschlecht eine weitere prognostische Rolle. Auch hier zeichnet sich der oft erwähnte Trend ab, dass das männliche Geschlecht mit einem schlechteren Überleben verbunden ist, als das weibliche Geschlecht (93,3% und 96%).

Im Jahr 2004 führten Leiter et al. mit Patienten (Tumordicke  $\leq 1$ mm) aus dem Zentralregister Malignes Melanom ebenfalls CART-Analysen durch. Da im Vorfeld keine Signifikanzen für die Variablen Ulzeration ( $p=0,258$ ) und Regression ( $p=0,9051$ ) erhoben werden konnten, wurden diese nicht in der Analyse berücksichtigt. Dementsprechend weichen die Ergebnisse von den vorliegenden Auswertungen ab: Den stärksten Einfluss auf das Überleben hatte bei Leiter et al. die Tumordicke, welche, gegensätzlich zu den vorliegenden Auswertungen, in  $\leq 0,75$  mm und  $> 0,75$  mm eingeteilt wurde. Die schlechteste Prognose hatten männliche Patienten mit einer Tumordicke  $> 0,75$  mm, die an einem ALM litten (80,9 % 10-Jahres-Überleben). Der histologische Subtyp „ALM“ hatte im Gegensatz zu der vorliegenden Studie nur bei den Patienten aller Tumordicken eine Bedeutung in der Ermittlung prognostischer Gruppen. Für das melanomspezifische Überleben konnten in der vorliegenden Studie nur die Parameter „Tumorulzeration“ und „Geschlecht“ für Patienten mit dünnem MM als prognostisch signifikant erhoben werden. Bei Leiter et al. spielen im Gegensatz dazu auch das Alter, Clark-Level,

die Körperlokalisierung und der histologische Subtyp bei Patienten mit dünnen MM eine signifikante Rolle (Leiter et al., 2004). Die abweichenden Ergebnisse könnten dadurch entstanden sein, dass bei Leiter et al. auch die Tumorregression in die multivariaten Auswertungen eingegangen ist. Die vorliegende Studie ist dem Sinne limitiert, als dass die Regression nicht überprüft wurde, eventuell aber ein signifikanter Faktor für die Prognose der Patienten hätte sein können.

Eben dies konnten 2014 Maurichi et al. in einer Studie an 2.243 Patienten mit dünnen MM nachweisen: Neben der Regression waren auch die Parameter Ulzeration, Mitoserate und lymphovaskuläre Invasion statistisch hoch signifikant (Maurichi et al., 2014). Da nicht ausreichend Daten zur Mitoserate und gar keine zur lymphovaskulären Invasion dokumentiert wurden, muss auch das Fehlen dieser Parameter in den vorliegenden Auswertungen als unumgängliche Limitation angesehen werden. Trotz der erheblichen Unterschiede zwischen den prognostischen Gruppen von Leiter et al. und der vorliegenden Studie, sind die melanomspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeiten für Patienten mit dünnen MM von 80,9 % bis 98,8 % und 82,8 % bis 98,8 % sehr ähnlich (Leiter et al., 2004) und lassen erkennen, dass es Faktoren gibt, welche die sonst gute Prognose der Patienten mit dünnem MM limitiert.

Gimotty et al. haben 2007 in einer Studie ebenfalls Risikogruppen unter Patienten mit dünnem MM ermittelt. Die Untersuchungen fanden an zwei amerikanischen Patientenkollektiven statt. Zunächst wurden die üblichen Parameter Tumordicke ( $\leq 0,78$  mm versus  $> 0,78$  mm), Clark-Level, Alter, Geschlecht, Körperlokalisierung und Ulzeration geprüft. Sie konnten feststellen, dass das erwartete 10-Jahres-Überleben, nach AJCC-Stadium ermittelt (1A=97,4%;1B=90,2%), teilweise erheblich bessere Raten aufweist, als bei Beachtung der oben genannten Prognosefaktoren. Männer mit einem nicht ulzerierten MM der Tumordicke  $> 0,78$  mm (Stadium 1A, Stand 2001) überleben laut Gimotty et al. zu 90,6 % zehn Jahre nach Erstdiagnose und Patienten mit dünnem ulzerierten MM, welches ein Clark-Level IV/V aufweist (Stadium 1B, Stand 2001), nur zu 69,8 %. Um diese Untersuchungen zu erweitern, wurden am zweiten Patientenkollektiv weitere Variablen

geprüft. Es lagen Informationen zur Wachstumsphase (vertikal/horizontal), Regression, Mitogenität und tumorinfiltrierenden Lymphozyten vor. Mit Einbezug dieser Parameter in den Regressionsbaum ließe sich die Prognoseabschätzung laut Gimotty et al. zusätzlich verbessern. Die Überlebensrate für Männer mit dünnem ulzerierten MM mit Mitogenität und einem Clark-Level II bzw. III (Stadium 1A, Stand 2001) beträgt hier sogar lediglich 83,4 % und unterscheidet sich deutlich von den Angaben der AJCC für MM dieses Stadiums (Gimotty et al., 2007).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es unter Patienten mit dünnen MM  $\leq 1$  mm diverse Faktoren gibt, die das sonst so gute Überleben dieser Patientengruppe erheblich einschränken können. Es bedarf sicherlich weiterer Studien, um zu mehr Klarheit zu gelangen, welche Faktoren wie stark Einfluss auf das Überleben haben. Aus den vorliegenden Ergebnissen kann man schließen, dass bereits Patienten mit einer Tumordicke von 0,5 mm aufwärts, die eine Ulzeration aufweisen, ein sehr deutlich erhöhtes Risiko haben ein Rezidiv zu erleiden oder am Melanom zu versterben. Eine weitere Risikogruppe sind Männer mit dickem, ulzeriertem ALM.

In der neusten Version der Stadieneinteilung des AJCC wurde die Grenze bereits von  $\leq 1,0$  mm auf  $\leq 0,8$  mm (0,75 mm aufgerundet) für das Stadium T1 herabgesetzt (Gershenwald et al., 2017). Anhand der vorliegenden Ergebnisse wäre jedoch, eventuell unter Berücksichtigung weiterer genannter Parameter, sinnvoll eine Grenze von  $\leq 0,5$  mm für das T1 Stadium zu wählen. Diese Patienten könnten außerdem potenzielle Kandidaten einer Lymphknotenbiopsie sein, welche routinemäßig frühestens ab einer Tumordicke von 0,75 mm durchgeführt wird, wenn weitere Risikofaktoren wie eine Tumorulzeration, erhöhte Mitoserate oder ein Alter von  $< 40$  Jahre vorliegt (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft and AWMF), 2018). Da sich das Nachsorgeschema in Umfang und Frequenz an der Stadieneinteilung des AJCC orientiert, würde den erhobenen Risikogruppen unter den Patienten mit dünnen MM, mit Änderung der Tumordickengrenze von 0,8 mm auf 0,5 mm, eine engere Nachbeobachtung mit einer Lymphknoten-Sonographie und der Bestimmung des Tumormarkers S100

ermöglicht werden, womit Rezidive frühzeitig erkannt werden könnten. Um die Grenze der Tumordicke von 0,5 mm, als eine Grenze, ab der ein erhöhtes Rezidivrisiko und geringeres melanomspezifisches Überleben auftritt, zu verifizieren, sowie die dazugehörigen Prognosefaktoren eindeutig zu definieren, bedarf es weiterer Studien an repräsentativen Patientenkollektiven. Dies stellt eine der spannendsten Fragestellungen der aktuellen Melanomforschung dar. Einen kleinen Teil zur Beantwortung vermag die vorliegende Studie beizutragen, jedoch bleibt weiterhin offen, wer genau die Patienten mit dünnen Melanomen sind, welche sich in der ungünstigen Lage befinden Metastasen zu bilden.

## 5. Zusammenfassung

Seit Jahrzehnten steigen die Inzidenzraten des malignen Melanoms (MM) weltweit rasant an, während sich die Mortalitätsraten zu stabilisieren scheinen. Durch die vermehrte Implementierung von Früherkennungsuntersuchungen und Screeningprogrammen sind heute etwa 70% aller diagnostizierten MM  $\leq 1$  mm. Charakteristisch für das MM ist die Fähigkeit bereits mit geringer Tumordicke zu metastasieren, woraus eine deutlich schlechtere Prognose für die Patienten resultiert. Die vorliegende Arbeit soll Unterschiede und Gemeinsamkeiten von Patienten mit dünnen MM ( $\leq 1$ mm) und Patienten mit dicken MM ( $> 1$ mm), mit besonderem Fokus auf die Metastasierung, herausarbeiten und die Überlebenswahrscheinlichkeiten aufzeigen.

Die Auswertungen fanden an 8.375 Patienten statt, die sich im Zeitraum von Januar 1981 bis Dezember 2010 in der Universitäts-Hautklinik Tübingen aufgrund eines primären Melanoms in Behandlung bzw. Nachbeobachtung befanden. Bei Erstdiagnose hatten die Patienten maximal ein Tumorstadium 3A und wiesen mindestens ein Clark-Level II auf. Die Nachbeobachtungszeit betrug drei Monate oder länger.

In den Auswertungen wurde deutlich, dass unter den Patienten mit dünnen MM mehr Frauen sind (55,3%), welche mit 51 Jahren (Median) durchschnittlich jünger sind als Patienten mit dicken MM (Altersmedian 58 Jahre). Unter Patienten mit dicken MM ist die Geschlechtsverteilung ausgeglichen (Frauen: 50,9%; Männer: 49,1%). Der häufigste histologische Subtyp bei Patienten mit dünnem MM ist eindeutig das SSM (82,2%), gefolgt vom LMM (10,4%). Bei Patienten mit dicken MM ist der relative Anteil an NM (24,5%) und ALM (6,4%) viel höher als bei den dünnen MM (1,2% und 1,5%). Bei dünnen MM treten kaum Ulzerationen auf (1,4%) im Vergleich zu dicken MM (17,7%). Während die dünnen MM meist am Stamm vorkommen (42,7%), sind die dicken MM gleichmäßig an Stamm und unterer Extremität lokalisiert (33,4% und 32,4%). Rezidive kamen deutlich häufiger bei Patienten mit dicken MM (34%) als bei Patienten mit dünnen MM (6,4%) vor,

wobei der Anteil an Fernmetastasen auch bei Patienten mit dicken MM mit 70,1 % etwas höher als bei Patienten mit dünnem MM (63,2 %) lag.

Die Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier spiegeln dies wider: Nach zehn Jahren sind unter den Patienten mit dünnen MM 91,6 % rezidivfrei, aber nur 61,8 % der Patienten mit dickem MM. Für das fernmetastasenfreie Überleben zeichnet sich ein ähnlicher, insgesamt etwas besserer Trend ab (dünne MM: 94,6%; dicke MM: 72,1%). Auch beim melanomspezifischen Gesamtüberleben sind Patienten mit dünnen MM deutlich im Vorteil: Sie überleben zu 95,3 % zehn Jahre nach Erstdiagnose (dicke MM: 74,5%). Im Unterkollektiv der metastasierten Patienten (n=1.402) war das Überleben erwartungsgemäß schlechter, jedoch wurde an dieser Stelle das erste Mal deutlich, dass es ab einer Tumordicke von 0,5 mm rapide abnimmt ( $\leq 0,5\text{mm}$ : 52 – 63,3%;  $> 0,5\text{mm}$ : 25,6 – 36,1%).

Die Grenze von 0,5 mm bestätigt sich auch in den darauffolgenden Cox-Regressionsanalysen. Einen signifikant unabhängigen Einfluss auf das rezidivfreie und melanomspezifische Überleben haben im multivariaten Modell die Parameter Tumordicke, Körperlokalisierung, histologischer Subtyp und Ulzeration, während die Ergebnisse für Geschlecht und Alter nicht immer signifikant ausfielen. Bei den metastasierten Patienten haben im Gegensatz nur noch das Geschlecht und die Körperlokalisierung einen unabhängigen Einfluss auf das Überleben. In den CART-Analysen konnten letztendlich prognostische Gruppen aus den signifikanten Ergebnissen der Cox-Regression abgeleitet werden. Ein ulzeriertes ALM mit einer Tumordicke  $> 1$  mm wirkt sich negativ auf das rezidivfreie Überleben aus und Männer mit ulzeriertem dicken MM ( $> 1$  mm) weisen ein schlechteres Gesamtüberleben auf. Auch unter den Patienten mit dünnen MM ( $> 0,5 - 1,0\text{mm}$ ) senkt eine Ulzeration das rezidivfreie 10-Jahres-Überleben von 90,2 % auf 75 % herab. Interessanterweise spielt das sonst nicht signifikante Clark-Level bei Patienten mit dünnen MM ( $\leq 0,5$  mm) doch eine Rolle in Bezug auf das rezidivfreie Überleben. Auch die Lokalisation des MM im Kopf-Hals-Bereich, sowie das männliche Geschlecht, verschlechtern die Prognose der Patienten mit dünnen MM ( $\leq 1$  mm).

Die Verteilung der Patienten- und Tumorcharakteristika entspricht weitestgehend den aktuellen Studienergebnissen. Patienten mit dicken MM sind vermehrt Männer im fortgeschrittenen Alter, deren MM an versteckten Körperlokalisationen, wie dem Rücken oder der behaarten Kopfhaut, auftreten. Sie neigen eher zu den Subtypen NM bzw. ALM, welche eine schlechtere Prognose aufweisen. Tendenziell eine bessere Prognose haben Frauen, was an einem anderen Gesundheitsbewusstsein liegen kann, dass sie bei Auffälligkeiten frühzeitiger einen Arzt konsultieren, sodass sie häufiger mit geringerer Tumordicke vorstellig werden. Obwohl die Prognose der dünnen MM allgemein sehr gut ist, treten dennoch immer wieder Metastasen auf. Besonders ab einer Tumordicke von 0,5 mm mit zusätzlicher Tumorulzeration ist eine sorgfältige Nachbeobachtung nötig, da, laut vorliegenden Ergebnissen, die Ulzeration, neben der Tumordicke, einen entscheidenden Einfluss auf die Rezidivbildung und das Überleben der Patienten hat. Vereinzelt treten auch bei  $MM \leq 0,5$  mm Metastasen auf, bei denen keine genaue Untergrenze der Metastasierung festzumachen ist. Es bleibt offen, zu erforschen, warum MM mit einer Tumordicke von  $< 0,5$  mm bereits in der Lage sind Metastasen zu bilden und welche Faktoren darauf einen Einfluss haben.

## 6. Literaturverzeichnis

- Abdel-Malek Z, Suzuki I, Tada A, Im S, Akcali C. The melanocortin-1 receptor and human pigmentation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999;885:117-33.
- Anonymous. Stat bite: Incidence of and mortality from melanoma of the skin, 1975-2000. *Journal of the National Cancer Institute* 2003;95(13):933.
- Anonymous. StatBite: Distribution of melanoma incidence and mortality by age, 2001-2005. *Journal of the National Cancer Institute* 2008;100(21):1498.
- Aubuchon MM, Bolt LJ, Janssen-Heijnen ML, Verleisdonk-Bolhaar ST, van Marion A, van Berlo CL. Epidemiology, management and survival outcomes of primary cutaneous melanoma: a ten-year overview. *Acta chirurgica Belgica* 2017;117(1):29-35.
- Augustsson A, Stierner U, Suurkula M, Rosdahl I. Prevalence of common and dysplastic naevi in a Swedish population. *Br J Dermatol* 1991;124(2):152-6.
- Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003;97(6):1488-98.
- Baade P, Meng X, Youlden D, Aitken J, Youl P. Time trends and latitudinal differences in melanoma thickness distribution in Australia, 1990-2006. *International journal of cancer* 2012;130(1):170-8.
- Baade PD, English DR, Youl PH, McPherson M, Elwood J, Aitken JF. The relationship between melanoma thickness and time to diagnosis in a large population-based study. *Archives of dermatology* 2006;142(11):1422-7.
- Bakos L, Wagner M, Bakos RM, Leite CS, Sperhacke CL, Dzekaniak KS, et al. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *International journal of dermatology* 2002;41(9):557-62.
- Balch CM. Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide. *Seminars in surgical oncology* 1992;8(6):400-14.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001a;19(16):3635-48.
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of*



clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2009;27(36):6199-206.

Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, et al. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Annals of surgical oncology* 2013;20(12):3961-8.

Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001b;19(16):3622-34.

Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 1980;45(12):3012-7.

Barnhill RL. Pathology and prognostic factors. *Current opinion in oncology* 1993;5(2):364-76.

Basseres N, Grob JJ, Richard MA, Thirion X, Zarour H, Noe C, et al. Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 1995;191(3):199-203.

Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, et al. *Cancer in Germany 2003-2004 Incidence and Trends*. Robert Koch-Institut; 2008.

Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment cell research* 2003;16(3):297-306.

Bauer J, Garbe C. Risk estimation for malignant transformation of melanocytic nevi. *Archives of dermatology* 2004;140(1):127; author reply

Baumert J, Plewig G, Volkenandt M, Schmid-Wendtner M-H. Factors associated with a high tumour thickness in patients with melanoma. *British Journal of Dermatology* 2007;156(5):938-44.

Begg CB, Orlow I, Hummer AJ, Armstrong BK, Krickler A, Marrett LD, et al. Lifetime risk of melanoma in CDKN2A mutation carriers in a population-based sample. *Journal of the National Cancer Institute* 2005;97(20):1507-15.

Berking C. Bedeutung von ultravioletter Strahlung beim malignen Melanom. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2005;56(7):687-97.

Bishop JN, Bataille V, Gavin A, Lens M, Marsden J, Mathews T, et al. The prevention, diagnosis, referral and management of melanoma of the skin: concise guidelines. *Clinical medicine (London, England)* 2007;7(3):283-90.

Bono A, Tolomio E, Bartoli C, Carbone A, Tomatis S, Zurrada S, et al. Metamorphosis of melanoma. Trends in size and thickness of cutaneous melanoma over one decade at the Istituto Nazionale Tumori, Milan. *Tumori* 2008;94(1):11-3.

Boriani F, O'Leary F, Tohill M, Orlando A. Acral Lentiginous Melanoma - misdiagnosis, referral delay and 5 years specific survival according to site. *European review for medical and pharmacological sciences* 2014;18(14):1990-6.

Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Annals of surgery* 1970;172(5):902-8.

Brobeil A, Rapaport D, Wells K, Cruse CW, Glass F, Fenske N, et al. Multiple primary melanomas: implications for screening and follow-up programs for melanoma. *Annals of surgical oncology* 1997;4(1):19-23.

Brunssen A, Jansen L, Eisemann N, Waldmann A, Weberpals J, Kraywinkel K, et al. A population-based registry study on relative survival from melanoma in Germany stratified by tumor thickness for each histological subtype. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2018.

Buettner P, Garbe C, Guggenmoos-Holzmann I. Problems in defining cutoff points of continuous prognostic factors: example of tumor thickness in primary cutaneous melanoma. *Journal of clinical epidemiology* 1997;50(11):1201-10.

Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, Garbe C. Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Cancer* 2005;103(3):616-24.

Burden AD, Vestey JP, Sirel JM, Aitchison TC, Hunter JA, MacKie RM. Multiple primary melanoma: risk factors and prognostic implications. *BMJ (Clinical research ed)* 1994;309(6951):375.

Buttner P, Garbe C, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, et al. Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification. *Cancer* 1995;75(10):2499-506.

Chellini E, Crocetti E, Carli P, Martini A, Giovannetti L. The melanoma epidemic debate: some evidence for a real phenomenon from Tuscany, Italy. *Melanoma research* 2007;17(2):129-30.

Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer research* 1969;29(3):705-27.

Criscione VD, Weinstock MA. Melanoma thickness trends in the United States, 1988-2006. *The Journal of investigative dermatology* 2010;130(3):793-7.

Crocetti E, Carli P. Changes from mid-1980s to late 1990s among clinical and demographic correlates of melanoma thickness. *European journal of dermatology : EJD* 2003;13(1):72-5.

Czajkowski R, Placek W, Drewa G, Czajkowska A, Uchanska G. FAMMM syndrome: pathogenesis and management. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]* 2004;30(2 Pt 2):291-6.

Dal H, Boldemann C, Lindelof B. Does relative melanoma distribution by body site 1960-2004 reflect changes in intermittent exposure and intentional tanning in the Swedish population? *European journal of dermatology : EJD* 2007;17(5):428-34.

Dancey A, Rayatt S, Courthold J, Roberts J. Views of UK melanoma patients on routine follow-up care. *British journal of plastic surgery* 2005;58(2):245-50.

de Rooij MJ, Rampen FH, Schouten LJ, Neumann HA. Volunteer melanoma screenings. Follow-up, compliance, and outcome. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]* 1997;23(3):197-201.

de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *International journal of cancer* 2003;107(1):119-26.

de Vries E, Coebergh JW. Cutaneous malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2004;40(16):2355-66.

de Vries E, Houterman S, Janssen-Heijnen ML, Nijsten T, van de Schans SA, Eggermont AM, et al. Up-to-date survival estimates and historical trends of cutaneous malignant melanoma in the south-east of The Netherlands. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2007;18(6):1110-6.

Demierre MF, Chung C, Miller DR, Geller AC. Early detection of thick melanomas in the United States: beware of the nodular subtype. *Archives of dermatology* 2005;141(6):745-50.

Desmond RA, Soong SJ. Epidemiology of malignant melanoma. *The Surgical clinics of North America* 2003;83(1):1-29.

Dicker TJ, Kavanagh GM, Herd RM, Ahmad T, McLaren KM, Chetty U, et al. A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma. Scottish Melanoma Group. *Br J Dermatol* 1999;140(2):249-54.

Duschek N, Skvara H, Kittler H, Delir G, Fink A, Pinkowicz A, et al. Melanoma epidemiology of Austria reveals gender-related differences. *European journal of dermatology : EJD* 2013;23(6):872-8.

Eigentler T, Mügge L, Bembenek A, Garbe C. Cutaneous melanoma. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2007;58(10):885-97; quiz 98.

Eigentler TK, Buettner PG, Leiter U, Garbe C. Impact of ulceration in stages I to III cutaneous melanoma as staged by the American Joint Committee on Cancer Staging System: an analysis of the German Central Malignant Melanoma Registry. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004;22(21):4376-83.

El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009;10(8):751-2.

Elwood JM, Gallagher RP. Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun exposure. *International journal of cancer* 1998;78(3):276-80.

Farahi JM, Fazzari M, Braunberger T, Caravaglio JV, Kretowicz A, Wells K, et al. Gender differences in melanoma prognostic factors. *Dermatology online journal* 2018;24(4).

Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Archives of dermatology* 1988;124(6):869-71.

Francken AB, Accortt NA, Shaw HM, Colman MH, Wiener M, Soong SJ, et al. Follow-up schedules after treatment for malignant melanoma. *The British journal of surgery* 2008a;95(11):1401-7.

Francken AB, Shaw HM, Accortt NA, Soong SJ, Hoekstra HJ, Thompson JF. Detection of first relapse in cutaneous melanoma patients: implications for the formulation of evidence-based follow-up guidelines. *Annals of surgical oncology* 2007;14(6):1924-33.

Francken AB, Thompson JF, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. [Detection of the first recurrence in patients with melanoma: three quarters by the patient, one quarter during outpatient follow-up]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2008b;152(10):557-62.

Fusi A, Collette S, Busse A, Suci S, Rietz A, Santinami M, et al. Circulating melanoma cells and distant metastasis-free survival in stage III melanoma

patients with or without adjuvant interferon treatment (EORTC 18991 side study). *Eur J Cancer* 2009;45(18):3189-97.

Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005;41(1):45-60.

Garbe C, Bauer J. Melanoma. In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, editors. *Dermatology, Third Edition*. 1: Saunders; 2012. p. 1885-924.

Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin pharmacology and applied skin physiology* 2001;14(5):280-90.

Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, et al. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* 1995;75(10):2492-8.

Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *The Journal of investigative dermatology* 1994;102(5):695-9.

Garbe C, Eigentler T, Metzler G. Klinisches Bild und Histologie des malignen Melanoms der Haut. In: Szeimies R, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M, editors. *Tumoren der Haut*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010. p. 300-15.

Garbe C, Eigentler TK. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma research* 2007;17(2):117-27.

Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma research* 2007;17(6):393-9.

Garbe C, Kerl H, Cerroni L. Melanozytäre Nävi und Melanom. In: Cerroni L, Garbe C, Metze D, Kutzner H, Kerl H, editors. *Histopathologie der Haut*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 609-68.

Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clinics in dermatology* 2009;27(1):3-9.

Garbe C, McLeod GR, Buettner PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer* 2000;89(6):1269-78.

Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *Journal of clinical*

oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology  
2003;21(3):520-9.

Garbe C, Schadendorf D. Malignes Melanom – neue Daten und Konzepte zur Nachsorge. Deutsches Ärzteblatt 100: A 1804–1808 2003;26.

Geller AC, Miller DR, Annas GD, Demierre MF, Gilchrest BA, Koh HK. Melanoma incidence and mortality among US whites, 1969-1999. *Jama* 2002;288(14):1719-20.

Geller AC, Swetter SM, Brooks K, Demierre MF, Yaroch AL. Screening, early detection, and trends for melanoma: current status (2000-2006) and future directions. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007;57(4):555-72; quiz 73-6.

Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians* 2017;67(6):472-92.

Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999;17(3):976-83.

Gillgren P, Brattstrom G, Frisell J, Persson JO, Ringborg U, Hansson J. Effect of primary site on prognosis in patients with cutaneous malignant melanoma. A study using a new model to analyse anatomical locations. *Melanoma research* 2005;15(2):125-32.

Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL, Botbyl J, Sellers K, Elenitsas R, et al. Identification of High-Risk Patients Among Those Diagnosed With Thin Cutaneous Melanomas. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(9):1129-34.

Gimotty PA, Guerry D, Ming ME, Elenitsas R, Xu X, Czerniecki B, et al. Thin primary cutaneous malignant melanoma: a prognostic tree for 10-year metastasis is more accurate than American Joint Committee on Cancer staging. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004;22(18):3668-76.

Gordon D, Hansson J, Eloranta S, Gordon M, Gillgren P, Smedby KE. Primary tumor sites in relation to ultraviolet radiation exposure and skin visibility correlate with survival in cutaneous melanoma. *International journal of cancer* 2017;141(7):1345-54.

Goydos JS, Shoen SL. Acral Lentiginous Melanoma. *Cancer treatment and research* 2016;167:321-9.

Green AC. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *International journal of cancer* 2007;120(5):1116-22.

Green AC, Baade P, Coory M, Aitken JF, Smithers M. Population-Based 20-Year Survival Among People Diagnosed With Thin Melanomas in Queensland, Australia. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(13):1462-7.

Greene MH, Clark WH, Jr., Tucker MA, Kraemer KH, Elder DE, Fraser MC. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Annals of internal medicine* 1985;102(4):458-65.

Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, Mostaque A, Romano MH, Collet AM, et al. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer* 1990;66(2):387-95.

Gromet MA, Epstein WL, Blois MS. The regressing thin malignant melanoma: a distinctive lesion with metastatic potential. *Cancer* 1978;42(5):2282-92.

Hanrahan PF, Hersey P, D'Este CA. Factors involved in presentation of older people with thick melanoma. *The Medical journal of Australia* 1998;169(8):410-4.

Hauschild A, Kleeberg UR. [Adjuvant therapy of melanoma. From non-specific immune stimulants into the future]. *Hautarzt* 2006;57(9):764-72.

Haydu LE, Scolyer RA, Lo S, Quinn MJ, Saw RPM, Shannon KF, et al. Conditional Survival: An Assessment of the Prognosis of Patients at Time Points After Initial Diagnosis and Treatment of Locoregional Melanoma Metastasis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017;35(15):1721-9.

Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, Jung EG, Schadendorf D. Primary staging and follow-up in melanoma patients--monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer* 2002;87(2):151-7.

Hohnheiser AM, Gefeller O, Gohl J, Schuler G, Hohenberger W, Merkel S. Malignant melanoma of the skin: long-term follow-up and time to first recurrence. *World journal of surgery* 2011;35(3):580-9.

Hollestein LM, van den Akker SAW, Nijsten T, Karim-Kos HE, Coebergh JW, de Vries E. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Annals of Oncology* 2012;23(2):524-30.

Hundeiker M, Lippold A, Peters A. Metastasierende Melanome geringer Breslow-Dicke. *Der Hautarzt* 1997;48(3):171-4.

In 't Hout FE, Haydu LE, Murali R, Bonenkamp JJ, Thompson JF, Scolyer RA. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Annals of surgery* 2012;255(6):1165-70.

Jaimes N, Marghoob AA. An update on risk factors, prognosis and management of melanoma patients. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia* 2012;147(1):1-19.

Jemal A, Saraiya M, Patel P, Cherala SS, Barnholtz-Sloan J, Kim J, et al. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011;65(5 Suppl 1):S17-25.e1-3.

Johnson TM, Hamilton T, Lowe L. Multiple primary melanomas. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1998;39(3):422-7.

Jonna BP, Delfino RJ, Newman WG, Tope WD. Positive predictive value for presumptive diagnoses of skin cancer and compliance with follow-up among patients attending a community screening program. *Preventive medicine* 1998;27(4):611-6.

Kalady MF, White RR, Johnson JL, Tyler DS, Seigler HF. Thin melanomas: predictive lethal characteristics from a 30-year clinical experience. *Annals of surgery* 2003;238(4):528-35; discussion 35-7.

Koch SE, Lange JR. Amelanotic melanoma: the great masquerader. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2000;42(5 Pt 1):731-4.

Kölmel KF, Kulle B, Lippold A, Seebacher C. Survival probabilities and hazard functions of malignant melanoma in Germany 1972–1996, an analysis of 10 433 patients. Evolution of gender differences and malignancy. *European Journal of Cancer* 2002;38(10):1388-94.

Kuchelmeister C, Schaumburg-Lever G, Garbe C. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. *Br J Dermatol* 2000;143(2):275-80.

Kvaskoff M, Siskind V, Green AC. Risk factors for lentigo maligna melanoma compared with superficial spreading melanoma: a case-control study in Australia. *Archives of dermatology* 2012;148(2):164-70.

Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Archives of dermatology* 2008;144(4):515-21.

Landow SM, Gjelsvik A, Weinstock MA. Mortality burden and prognosis of thin melanomas overall and by subcategory of thickness, SEER registry data, 1992-2013. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017;76(2):258-63.



Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehrl M, et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2008;112(8):1795-804.

Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkiewicz R, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, et al. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer* 2006;107(6):1331-9.

Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Brocker EB, Voit C, Gollnick H, et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012;66(1):37-45.

Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Garbe C. Prognostic factors of thin cutaneous melanoma: an analysis of the central malignant melanoma registry of the German dermatological society. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004;22(18):3660-7.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.1, AWMF Registernummer: 032/024OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>; 2018 [accessed 10.08.2018].

Lens MB, Dawes M, Newton-Bishop JA, Goodacre T. Tumour thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. *The British journal of surgery* 2002;89(10):1223-7.

Leung AM, Hari DM, Morton DL. Surgery for distant melanoma metastasis. *Cancer journal (Sudbury, Mass)* 2012;18(2):176-84.

Liang JJ, Robinson E, Martin RC. Cutaneous melanoma in New Zealand: 2000-2004. *ANZ journal of surgery* 2010;80(5):312-6.

Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *The Journal of investigative dermatology* 2009;129(7):1666-74.

Liu F, Bessonova L, Taylor TH, Ziogas A, Meyskens FL, Jr., Anton-Culver H. A unique gender difference in early onset melanoma implies that in addition to ultraviolet light exposure other causative factors are important. *Pigment cell & melanoma research* 2013;26(1):128-35.

Mackie RM, Bray C, Vestey J, Doherty V, Evans A, Thomson D, et al. Melanoma incidence and mortality in Scotland 1979-2003. *Br J Cancer* 2007;96(11):1772-7.

Mackie RM, Bray CA, Hole DJ, Morris A, Nicolson M, Evans A, et al. Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study. *Lancet (London, England)* 2002;360(9333):587-91.

Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clinic proceedings* 2007;82(3):364-80.

Masback A, Olsson H, Westerdahl J, Ingvar C, Jonsson N. Prognostic factors in invasive cutaneous malignant melanoma: a population-based study and review. *Melanoma research* 2001;11(5):435-45.

Maurichi A, Miceli R, Camerini T, Mariani L, Patuzzo R, Ruggeri R, et al. Prediction of survival in patients with thin melanoma: results from a multi-institution study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014;32(23):2479-85.

McGee R, Elwood M, Williams S, Lowry F. Who comes to skin checks? *The New Zealand medical journal* 1994;107(972):58-60.

McKinnon JG, Yu XQ, McCarthy WH, Thompson JF. Prognosis for patients with thin cutaneous melanoma: long-term survival data from New South Wales Central Cancer Registry and the Sydney Melanoma Unit. *Cancer* 2003;98(6):1223-31.

Metzger S, Ellwanger U, Stroebel W, Schiebel U, Rassner G, Fierlbeck G. Extent and consequences of physician delay in the diagnosis of acral melanoma. *Melanoma research* 1998;8(2):181-6.

Moan J, Baturaite Z, Grigalavicius M, Juzeniene A. Cutaneous malignant melanoma incidence rates in Norway. *Scandinavian journal of public health* 2013;41(4):336-9.

Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006;154(3):498-504.

Murali R, Haydu LE, Long GV, Quinn MJ, Saw RP, Shannon K, et al. Clinical and pathologic factors associated with distant metastasis and survival in patients with thin primary cutaneous melanoma. *Annals of surgical oncology* 2012;19(6):1782-9.

Naldi L, Lorenzo Imberti G, Parazzini F, Gallus S, La Vecchia C. Pigmentary traits, modalities of sun reaction, history of sunburns, and melanocytic nevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in the Italian population: results of a collaborative case-control study. *Cancer* 2000;88(12):2703-10.

Nashan D, Radny P, Kosters NC, Nashan B. [Skin tumors in organ-transplant recipients]. *Hautarzt* 2007;58(1):48-50, 2-3.

Nguyen CL, McClay EF, Cole DJ, O'Brien PH, Gillanders WE, Metcalf JS, et al. Melanoma thickness and histology predict sentinel lymph node status. *Am J Surg* 2001;181(1):8-11.

Nielsen K, Masback A, Olsson H, Ingvar C. A prospective, population-based study of 40,000 women regarding host factors, UV exposure and sunbed use in relation to risk and anatomic site of cutaneous melanoma. *International journal of cancer* 2012;131(3):706-15.

Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol* 2014;170(1):11-9.

Pennie ML, Soon SL, Risser JB, Veledar E, Culler SD, Chen SC. Melanoma outcomes for Medicare patients: association of stage and survival with detection by a dermatologist vs a nondermatologist. *Archives of dermatology* 2007;143(4):488-94.

Podlipnik S, Carrera C, Sanchez M, Arguis P, Olondo ML, Vilana R, et al. Performance of diagnostic tests in an intensive follow-up protocol for patients with American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage IIB, IIC, and III localized primary melanoma: A prospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2016;75(3):516-24.

Pollack LA, Li J, Berkowitz Z, Weir HK, Wu XC, Ajani UA, et al. Melanoma survival in the United States, 1992 to 2005. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011;65(5 Suppl 1):S78-86.

Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, Papac R, Zelterman D, Hu GL, et al. Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I-III malignant melanoma. *Cancer* 1999;86(11):2252-8.

Rager EL, Bridgeford EP, Ollila DW. Cutaneous melanoma: update on prevention, screening, diagnosis, and treatment. *American family physician* 2005;72(2):269-76.

Rass K, Tadler D, Tilgen W. [Therapy of malignant melanoma. First-, second- and pathogenesis-oriented third-line therapies]. *Hautarzt* 2006;57(9):773-84.

Reintgen C, Shivers S, Reintgen M, Giuliano R, Reintgen D. The changing face of malignant melanoma. *Journal of surgical oncology* 2010;101(6):443-6.

Retsas S, Henry K, Mohammed MQ, MacRae K. Prognostic factors of cutaneous melanoma and a new staging system proposed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC): validation in a cohort of 1284 patients. *Eur J Cancer* 2002;38(4):511-6.

Rigel DS, Carucci JA. Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century. *CA: a cancer journal for clinicians* 2000;50(4):215-36; quiz 37-40.

Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Robert-Koch-Institut; 2017.

Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28(18):3042-7.

Rueth NM, Groth SS, Tuttle TM, Virnig BA, Al-Refaie WB, Habermann EB. Conditional survival after surgical treatment of melanoma: an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Annals of surgical oncology* 2010;17(6):1662-8.

Samaniego E, Redondo P. Lentigo maligna. *Actas dermo-sifiliograficas* 2013;104(9):757-75.

Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, Blidaru A. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *Journal of medicine and life* 2014;7(4):572-6.

Schwartz JL, Wang TS, Hamilton TA, Lowe L, Sondak VK, Johnson TM. Thin primary cutaneous melanomas. *Cancer* 2002;95(7):1562-8.

Shaikh WR, Dusza SW, Weinstock MA, Oliveria SA, Geller AC, Halpern AC. Melanoma Thickness and Survival Trends in the United States, 1989 to 2009. *Journal of the National Cancer Institute* 2016;108(1).

Silva JH, Sa BC, Avila AL, Landman G, Duprat Neto JP. Atypical mole syndrome and dysplastic nevi: identification of populations at risk for developing melanoma - review article. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2011;66(3):493-9.

Stadius Muller MG, van Leeuwen PA, de Lange-De Klerk ES, van Diest PJ, Pijpers R, Ferwerda CC, et al. The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with Stage I or II cutaneous melanoma. *Cancer* 2001;91(12):2401-8.

Stefansson H, Tryggvadottir L, Olafsdottir EJ, Mooney E, Olafsson JH, Sigurgeirsson B, et al. Cutaneous melanoma in Iceland: changing Breslow's tumour thickness. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(2):346-52.

Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001;44(5):755-61.

Tas F. Metastatic behavior in melanoma: timing, pattern, survival, and influencing factors. *Journal of oncology* 2012;2012:647684.

Trotter SC, Sroa N, Winkelmann RR, Olencki T, Bechtel M. A Global Review of Melanoma Follow-up Guidelines. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology* 2013;6(9):18-26.

Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *The New England journal of medicine* 2004;351(10):998-1012.

Tsatmali M, Ancans J, Thody AJ. Melanocyte function and its control by melanocortin peptides. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society* 2002;50(2):125-33.

Tucker MA, Goldstein AM. Melanoma etiology: where are we? *Oncogene* 2003;22(20):3042-52.

Uliasz A, Lebwohl M. Patient education and regular surveillance results in earlier diagnosis of second primary melanoma. *International journal of dermatology* 2007;46(6):575-7.

Voinea S, Blidaru A, Panaitescu E, Sandru A. Impact of gender and primary tumor location on outcome of patients with cutaneous melanoma. *Journal of medicine and life* 2016;9(4):444-8.

Weiss J, Bertz J, Jung EG. Malignant melanoma in southern Germany: different predictive value of risk factors for melanoma subtypes. *Dermatologica* 1991;183(2):109-13.

White RR, Stanley WE, Johnson JL, Tyler DS, Seigler HF. Long-term survival in 2,505 patients with melanoma with regional lymph node metastasis. *Annals of surgery* 2002;235(6):879-87.

Whiteman DC, Baade PD, Olsen CM. More people die from thin melanomas (1 mm) than from thick melanomas (>4 mm) in Queensland, Australia. *The Journal of investigative dermatology* 2015;135(4):1190-3.

Whiteman DC, Bray CA, Siskind V, Green AC, Hole DJ, Mackie RM. Changes in the incidence of cutaneous melanoma in the west of Scotland and Queensland, Australia: hope for health promotion? *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 2008;17(3):243-50.

Whiteman DC, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green AC. Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24(19):3172-7.

# 7. Anhang

**ZENTRALREGISTER MALIGNES MELANOM**  
der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

Registerstelle:  
Universitäts-Hautklinik  
Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
Liebermeisterstr. 25 - 72076 Tübingen

Name, Vorname: .....

Geburtsname: ..... Geburtsdatum: .....

Adresse: .....

Meldende Stelle: .....

**Roten Kasten bitte nicht ausfüllen** I-ZAHL  1

**ERSTERHEBUNG**

**Patientendaten**

Geburtsdatum:  2  
Tag Monat Jahr

Geschlecht: männlich  1 weiblich  2 3

Wohnort:  4  
PLZ

Herkunft: Deutschland, Schweiz, Österreich  1 Osteuropa  3  
Mediterrane Länder  2 Sonstige  4 5

Staatsangehörigkeit: Deutschland  1 andere  4  
Österreich  2 unbekannt  3 6  
Schweiz  3

**Tumordaten**

Erste ärztliche Diagnose:  7  
Monat Jahr

**Klinische Merkmale**

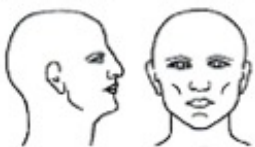
Multiple, unabhäng. MM ja  1 nein  2 unbekannt  3 8  
MM ist Erstmalignom ja  1 nein  2 unbekannt  3 9  
falls anderes **Erstmalignom**, bitte eintragen: 10

Primäre Fehldiagnose ja  1 nein  2 unbekannt  3 11  
Familiäres Melanom ja  1 nein  2 unbekannt  3 12  
Oxuläres MM ja  1 nein  2 unbekannt  3 13  
unbekannter PT ja  1 nein  2 unbekannt  3 14

**(Bei okulärem Melanom oder unbekanntem Primärtumor bitte weiter bei [29, 36])**

**Körperseite** links  1 rechts  2 mitig  3 15

**Lokalisation (bitte einzeichnen)**

Gesicht  1  16  
Sonstiger Kopf  2  
Hals  3  
Brust/Oberbauch  4  
Rücken  5  
Unterbauch  6  
Gesäß  7  
äußeres Genitale  8  
Oberarm (inkl. Ellenb.)  9  
Unterarm  10  
Hand  11  
O-Schenkel (inkl. Knie)  12  
U-Schenkel  13  
Fuß  14  
Schleimhaut  15

**Bei Schleimhaut**

Nase  1 Vulva  3 Anus  5  
Mund  2 Vagina  4 Sonstige  6 17

**Bei akraler Lokalisation**

Hand-/Fußrücken  1 palmar/plantar  3  
subungual  2 sonstige  4 18

**Tumorgröße**

19 x  20  
größer Durchmesser (mm) Breite (mm)

**Histologie**

**Tumordicke (Breslow)** [mm]  21

**Level (Clark)**  22

**Histologische Klassifikation**

SSM  1 Schleimhaut-MM  3  
NM  2 MM auf großem kong. Naevus  4  
LMM  3 nicht klassifizierbar  5  
ALM  4 nicht klassifiziert  6  
sonstige  7 23

**Histologische Merkmale**

Ulzeration ja  1 nein  2 keine Angabe  3 24  
Regression ja  1 nein  2 keine Angabe  3 25  
MM auf NZN ja  1 nein  2 keine Angabe  3 26  
Wachstumsphase horizontal  1 vertikal  2 keine Angabe  3 27

**Histologie-Nr.**  28  
Jahr Nummer

**Therapie**

**Operative Therapie des Primärtumors**

**Erstoperation**

Datum:  29  
Tag Monat Jahr

Operation in der Klinik  1 Operation auswärts  2 30  
MM vollständig entfernt  1 MM unvollständig entfernt  2 31  
unbekannt  3

**Letzte Nachoperation**

Datum:  32  
Tag Monat Jahr

Operation in der Klinik  1 Operation auswärts  2 33  
MM vollständig entfernt  1 MM unvollständig entfernt  2 34  
unbekannt  3

**Summe der kleinsten Sicherheitsabstände vom Primärtumor (klinisch)** [cm]  35

**Wächter-Lymphknotenoperation** ja  1 nein  2 keine Angabe  3 36

**Zahl der entnommenen Lymphknoten**  37

**Zahl der positiven LK (histologisch oder immunhistologisch)**  38

**Elektive Lymphadenektomie** ja  1 nein  2 keine Angabe  3 39

**Zahl der entnommenen Lymphknoten**  40

**Zahl der positiven LK (histologisch oder immunhistologisch)**  41

**Tumorausbreitung** Mehrfachnennung möglich

Primärtumor  42  
Satelliten- oder Intransitmetastase  43  
regionäre LK-Mikrometastase  44  
regionäre LK-Makrometastase  45  
Fernmetastasen: Haut/Weichteile  46  
Fernmetastasen: Lymphknoten  47  
Fernmetastasen: Lunge  48  
Fernmetastasen: andere Organe  49  
nicht sicher einzuordnen (z.B. Patient lehnt Untersuchungen ab)  50

Version PJ HKS 17.10.2001

142

**ZENTRALREGISTER MALIGNES MELANOM**  
der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

Registerstelle:  
Universitäts-Hautklinik  
Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
Liebermeisterstr. 25 - 72076 Tübingen

Name, Vorname .....  
Geburtsname ..... Geburtsdatum .....  
Adresse .....  
Meldende Stelle .....

**Roten Kästen bitte nicht ausfüllen** I-ZAHL 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 1

**FOLGEERHEBUNG**

**Datum des letzten Befundes** (letzte Patientenvorstellung, bzw. externer Befundbericht, bzw. Tod) 

--	--	--	--

 2

unveränderter Befund  3      Progression  4      Zweitmalignom  5      Tod des Patienten  6

Progression	Datum Diagnosestellung	Therapie				
<b>Lokoregionäres Lymphabflußgebiet</b>						
Lokalrezidiv <input type="checkbox"/> 7	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> 10			keine Behandlung <input type="checkbox"/> 11      Systemische Therapie <input type="checkbox"/> 14		
Satelliten-Metastasen <input type="checkbox"/> 8		Operation <input type="checkbox"/> 12      Hypertherme Perfusionstherapie <input type="checkbox"/> 15				
Intransit-Metastasen <input type="checkbox"/> 9		Bestrahlung <input type="checkbox"/> 13      Sonstige <input type="checkbox"/> 16				
<b>Zweites Rezidiv</b>						
Lokalrezidiv <input type="checkbox"/> 17	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> 20			keine Behandlung <input type="checkbox"/> 21      Systemische Therapie <input type="checkbox"/> 24		
Satelliten-Metastasen <input type="checkbox"/> 18		Operation <input type="checkbox"/> 22      Hypertherme Perfusionstherapie <input type="checkbox"/> 25				
Intransit-Metastasen <input type="checkbox"/> 19		Bestrahlung <input type="checkbox"/> 23      Sonstige <input type="checkbox"/> 26				
<b>Regionäre Lymphknoten</b>						
regionäre LK- Metastasen <input type="checkbox"/> 27	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> 28			keine Behandlung <input type="checkbox"/> 29      Systemische Therapie <input type="checkbox"/> 32		
		Operation <input type="checkbox"/> 30      Sonstige <input type="checkbox"/> 33				
		Bestrahlung <input type="checkbox"/> 31				
<b>Rezidiv</b>						
regionäre LK- Metastasen <input type="checkbox"/> 34	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> 35			keine Behandlung <input type="checkbox"/> 36      Systemische Therapie <input type="checkbox"/> 39		
		Operation <input type="checkbox"/> 37      Sonstige <input type="checkbox"/> 40				
		Bestrahlung <input type="checkbox"/> 38				
<b>Fernmetastasierung</b>						
Hautfernmastasen <input type="checkbox"/> 41	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> 42			keine Behandlung <input type="checkbox"/> 43      Systemische Therapie <input type="checkbox"/> 46		
		Operation <input type="checkbox"/> 44      Sonstige <input type="checkbox"/> 47				
		Bestrahlung <input type="checkbox"/> 45				
LK-Fernmetastasen <input type="checkbox"/> 48	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> 49			keine Behandlung <input type="checkbox"/> 50      Systemische Therapie <input type="checkbox"/> 53		
		Operation <input type="checkbox"/> 51      Sonstige <input type="checkbox"/> 54				
		Bestrahlung <input type="checkbox"/> 52				
Viszerale Fernmetastasen <input type="checkbox"/> 55	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> 62			keine Behandlung <input type="checkbox"/> 63      Systemische Therapie <input type="checkbox"/> 66		
Pulmo <input type="checkbox"/> 56      Hepar <input type="checkbox"/> 59		Operation <input type="checkbox"/> 64      Sonstige <input type="checkbox"/> 67				
Skelett <input type="checkbox"/> 57      Intestinum <input type="checkbox"/> 60		Bestrahlung <input type="checkbox"/> 65				
ZNS <input type="checkbox"/> 58      Sonstige <input type="checkbox"/> 61						
<b>Zweitmalignom/-Melanom</b>						
<b>Diagnosedatum</b>	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> 68			zweites unabhängiges MM <input type="radio"/> 1		
		anderer Hautkrebs <input type="radio"/> 2				
		anderes Malignom <input type="radio"/> 3				
<b>Art des Malignoms</b>						
<b>Lokalisation</b>						
<b>Tod des Patienten</b>						
<b>Todesdatum</b>	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> 72					<b>Todesursache</b> (ursächliche Grundkrankheit)
		Melanom <input type="radio"/> 1				
		anderes Malignom <input type="radio"/> 2				
		andere Krankheit, andere Ursache <input type="radio"/> 3				
		nicht bekannt <input type="radio"/> 4				

Version PJ HKS 17.10.2001

## **8. Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Klinik für Dermatologie, Sektion Dermatologische Onkologie, unter Betreuung von Prof. Dr. med. Claus Garbe durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte außerdem in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Andrea Forschner, Oberärztin Dermatologische Onkologie und Frau Ulrike Keim, medizinische Dokumentarin des Tumorzentrums und onkologischem Studienzentrums. In regelmäßig stattfindenden Betreuungsgesprächen wurde der Stand der Arbeit, sowie das weitere Vorgehen besprochen. Die statistischen Auswertungen wurden nach Einarbeitung durch Frau Ulrike Keim und einer SPSS-Softwareschulung des Tübinger Zentrums für Datenverarbeitung von mir eigenständig durchgeführt. Frau Ulrike Keim hat die Patientenselektion aus dem Datensatz des Zentralregisters Malignes Melanom, anhand der Ein- und Ausschlusskriterien, vorgenommen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen sind als solche gekennzeichnet und im Literaturverzeichnis vermerkt.



## 9. Danksagung

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Garbe für die Überlassung des Themas danken. Auch wenn es im Verlauf der Arbeit immer wieder längere zeitliche Einschnitte gab, waren Sie doch stets mit konstruktivem Rat zur Stelle, sobald ich Sie fragte. Vielen herzlichen Dank für die freundliche Betreuung und Ihre Geduld.

Frau Dr. med. Andrea Forschner danke ich recht herzlich für die schnellen Lösungsfindungen zu vielen verschiedenen Fragen rund um die Doktorarbeit und darüber hinaus. Danke auch für die interessanten klinischen Zusammenhänge und Einblicke in die praktische Tätigkeit.

Die engste Zusammenarbeit während der statistischen Auswertung fand mit Frau Ulrike Keim statt. Viele intensive Gespräche und Überlegungen haben es ermöglicht, dass die Arbeit ihre endgültige Form annehmen konnte. Einen besonders herzlichen Dank dafür.

Zu guter Letzt gehört ein großer Dank meiner Familie, insbesondere meiner Mutter für das Korrekturlesen und meinen Eltern für die häufige Kinderbetreuung, ohne die ich nicht die Zeit gefunden hätte, die Doktorarbeit fertigzustellen. Ich danke außerdem meinem Mann für seine liebevolle Unterstützung in allen Bereichen und meiner Tochter, die mich mit ihrer lebensfrohen Art immer wieder motiviert hat. Danke auch an alle Freunde für die vielen aufmunternden Worte und den guten Zuspruch. Ein besonderer Dank gilt an dieser Stelle meiner guten Freundin Jenni für das letzte Korrekturlesen vor dem Druck.