

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen

**Evaluation der Nachsorge des malignen Melanoms in
Tübingen 2008 – 2018**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Dehnen, Simon Lorenz

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. U. Leiter-Stöppke

2. Berichterstatter: Professor Dr. E. Wieland

Tag der Disputation: 02.11.2020

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern und meinen Geschwistern.

Inhaltsverzeichnis

I Verzeichnis der Abbildungen.....	6
II Verzeichnis der Tabellen	7
III Verzeichnis der Abkürzungen.....	8
1. Einleitung	9
1.1 Definition.....	9
1.2 Epidemiologie	9
1.2.1 Inzidenz und Mortalität	9
1.3 Ätiologie und Risikofaktoren.....	13
1.4 Klinische Erscheinungsbilder	16
1.4.1 Superfiziell spreitendes Melanom	16
1.4.2 Noduläres Melanom	16
1.4.3 Lentigo-maligna-Melanom.....	17
1.4.4 Akrolentiginöses Melanom.....	17
1.4.5 Weitere Melanomtypen	17
1.5 Prognose und Stadieneinteilung	17
1.5.1 Rezidive und Metastasierung.....	20
1.6 Diagnose und Therapie	20
1.7 Nachsorge	23
1.7.1 Grundsätze der Nachsorge.....	23
1.7.2 Das Nachsorgeschema in Deutschland	24
1.8 Zielsetzungen und Fragestellungen dieser Arbeit	25
2. Material und Methoden	26
2.1 Patientenkollektiv.....	26
2.1.1 Selektionskriterien.....	26
2.1.2 Dokumentation der Patientendaten	26
2.2 Auswertung.....	27
2.2.1 Erläuterung der gegebenen Parameter	27
2.2.2 Erläuterung des Nachsorgeschemas.....	29
2.2.3 Erläuterungen zu den Untersuchungsmethoden.....	31
2.2.4 Erläuterung der errechneten Parameter	31
2.2.5 Erläuterungen zum Bewertungsalgorithmus.....	34
2.2.6 Statistische Methoden.....	35

3. Ergebnisse	36
3.1. Selektion des Patientenkollektivs.....	36
3.2 Beschreibung tumorunabhängiger Eigenschaften der Kollektive.....	37
3.2.1 Geschlechter- und Altersverteilung im Gesamtkollektiv	37
3.2.2 Geschlechter- und Altersverteilung im Rezidivkollektiv.....	38
3.2.3 Nachbeobachtungszeitraum	39
3.3 Beschreibung tumorabhängiger Eigenschaften des Kollektivs	40
3.3.1 Histologische Subtypen.....	40
3.3.2 Invasionslevel.....	40
3.3.3 Tumordicke.....	41
3.3.4 Lokalisationen des Primärtumors	41
3.3.5 Ulzerationen	42
3.3.6 Stadium bei Erstdiagnose	42
3.4 Analysen zur Nachsorge	44
3.4.1 Durchgeführte und zusätzliche Untersuchungen	44
3.4.2 Reguläre Nachsorge	49
3.4.3 Nachsorgeverhalten und Staging im zeitlichen Verlauf.....	55
3.5 Auftreten von Rezidiven und deren Detektion	63
3.5.1 Auftreten und Detektion von Rezidiven	64
3.5.2 Auffällige Befunde und Verdacht auf Metastasierung	70
3.6 Überlebenswahrscheinlichkeiten	74
3.6.1 Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben	74
3.6.2 Progressionsfreies Überleben.....	76
4. Diskussion	79
4.1 Diskussion des Nachsorgeverhaltens.....	79
4.2 Diskussion der Detektionsmuster	82
4.3 Diskussion der Überlebenskurven	87
4.4 Limitationen	88
4.5 Schlussfolgerungen aus der Arbeit.....	89
5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	91
6. Literaturverzeichnis	93
7. Anhang	100
8. Erklärungen zum Eigenanteil	113
9. Danksagung	114

I Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 3.1	Selektion des Patientenkollektivs	36
Abb. 3.2	Altersverteilung im Gesamtkollektiv	38
Abb. 3.3	Lokalisation des Primärtumors	42
Abb. 3.4	Anzahl der durchgeführten Untersuchungen	44
Abb. 3.5	Durchgeführte Untersuchungen; gruppiert in Nachsorgegruppen	45
Abb. 3.6	Durchgeführte Untersuchungen; gruppiert in einzelne Stadien	47
Abb. 3.7	Patienten mit zusätzlichen bzw. ohne zusätzliche Untersuchungen	48
Abb. 3.8	Reguläre und zusätzliche Untersuchungen - Gesamtübersicht	49
Abb. 3.9	P _{regulär} über alle Untersuchungen	52
Abb. 3.10	P _{regulär} der klinischen Untersuchungen im zeitlichen Verlauf	53
Abb. 3.11	P _{regulär} der laborchemischen Untersuchungen und der Lymphknoten-Sonographien im zeitlichen Verlauf	54
Abb. 3.12	P _{regulär} der schnittbildgebenden Verfahren im zeitlichen Verlauf	55
Abb. 3.13	Mittlere Anzahl an Nachsorgeterminen pro Jahr für Gruppe 1	56
Abb. 3.14	Mittlere Anzahl an Nachsorgeterminen pro Jahr für Gruppe 2	57
Abb. 3.15	Mittlere Anzahl an Nachsorgeterminen pro Jahr für Gruppe 3	59
Abb. 3.16	Mittlere Anzahl an Stagings pro Jahr für Nachsorgegruppe 2	60
Abb. 3.17	Mittlere Anzahl an Stagings pro Jahr für Nachsorgegruppe 3	61
Abb. 3.18	Rezidive gegliedert nach Typ	64
Abb. 3.19	Zeitliches Auftreten unterschiedlicher Rezidivtypen	65
Abb. 3.20	Untersuchungsorte, an welchen Rezidive erkannt werden	66
Abb. 3.21	Methoden, die zur Entdeckung einer Metastase führen	68
Abb. 3.22	Methoden, die zur Entdeckung einer Erstmetastase führen	69
Abb. 3.23	Gesamtüberleben nach Kaplan und Meier	74
Abb. 3.24	Krankheitsspezifisches Überleben aller Patienten	75
Abb. 3.25	Krankheitsspezifisches Überleben der Patienten mit Rezidiv	76
Abb. 3.26	Progressionsfreies Überleben aller Patienten	77

II Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1.1	Histologische Subtypen des kutanen Melanoms in Deutschland	16
Tab. 1.2	Stadieneinteilung des malignen Melanoms	18
Tab. 1.3	N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim MM	19
Tab. 1.4	M-Klassifikation der Fernmetastasen beim MM	19
Tab. 1.5	Sicherheitsabstand bei Primärexzision	21
Tab. 2.1	Nachsorgeschema mit empfohlenen Untersuchungen	30
Tab. 3.1	Geschlechterverteilung der Kollektive	37
Tab. 3.2	Altersverteilung der Kollektive	39
Tab. 3.3	Nachbeobachtungszeitraum	39
Tab. 3.4	Stadium bei Erstdiagnose und Nachsorgegruppen	43
Tab. 3.5	Charakterisierung des Kollektivs nach Tumoreigenschaften	100
Tab. 3.6	Durchgeführte Untersuchungen; Patienten mit zusätzlichen Untersuchungen	101ff.
Tab. 3.7	P _{regulär} sowie zugehörige gültige Fälle für alle Stadien, Nachsorgegruppen und das Gesamtkollektiv	104ff.
Tab. 3.8	Nachsorge und Staging pro Jahr	109ff.
Tab. 3.9	Beurteilung aller Metastasen	111
Tab. 3.10	Beurteilung der Erstrezidive	112
Tab. 3.11	Art der Rezidive, die bei klinischen bzw. technischen Untersu- chungen gefunden werden	70
Tab. 3.12	Aussagekraft der einzelnen Untersuchungen	72

Die Tabellen 3.5 bis 3.10 befinden sich im Anhang.

III Verzeichnis der Abkürzungen

5-(10-)JÜR	5-(bzw.10-)Jahres-Überlebensrate
ALM	Akrolentiginöses Melanom
CI	Konfidenzintervall (<i>confidence interval</i>)
CT	Computertomographie
DSS	Krankheitsspezifisches Überleben (<i>disease specific survival</i>)
FUT	Nachbeobachtungszeit (<i>follow-up time</i>)
IQR	Interquartilsabstand (<i>interquartil range</i>)
k.A.	Keine Angabe
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
MM	Malignes Melanom
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NM	Noduläres Melanom
NPV	Negativ prädiktiver Wert (<i>negative predictive value</i>)
OP	Operation
OS	Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>)
OST	Gesamtüberlebenszeit (<i>overall survival time</i>)
PET-CT	Positronenemissionstomographie-Computertomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>progression free survival</i>)
PFT	Progressionsfreie Zeit (<i>progression free time</i>)
PPV	Positiv prädiktiver Wert (<i>positive predictive value</i>)
S-100β	Tumormarker S-100β
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
Sono	Sonographie
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
TD	Tumordicke
UCM	Nicht-klassifizierbares Melanom (<i>unclassified melanoma</i>)
WLKB	Wächterlymphknoten-Biopsie

1. Einleitung

1.1 Definition

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der aus den Melanozyten (Pigmentzellen) entsteht und hauptsächlich die Haut betrifft [1–6]. Allerdings können Melanome auch am Auge (Uvea, Bindehaut und Ziliarkörper), den Hirnhäuten, sowie anderen Schleimhäuten auftreten, da auch hier Pigmentzellen vorkommen. [1] Während die Tumore in der Regel stark pigmentiert sind, kommen sie selten auch als amelanotische Melanome vor [2]. Meist tritt die Erkrankung ab der sechsten Lebensdekade auf [7]. Das Erkrankungsrisiko hängt sowohl von genetischen Faktoren als auch von Umwelteinflüssen ab [8].

1.2 Epidemiologie

Obwohl das MM unter den Tumoren der Haut nur am dritthäufigsten vorkommt, ist es durch seine frühzeitige Neigung zur Metastasierung für mehr als 90% der Todesfälle durch Hauttumoren verantwortlich und stellt dadurch den gefährlichsten Tumor der Haut dar [1, 4–6]. Deshalb ist die frühzeitige Erkennung und eine adäquate Behandlung äußerst wichtig. Während das Melanom vor einigen Jahrzehnten noch als seltener Tumor gelistet war, gehörte es 2008 zu den fünft- (Männer) bzw. achthäufigsten (Frauen) soliden Tumorentitäten in Deutschland [9].

1.2.1 Inzidenz und Mortalität

Die Zahl der weltweiten Neuerkrankungen steigt beim MM derzeit schneller an als bei jedem anderen soliden Tumor innerhalb der weißen Bevölkerung [8, 10]. Dies hat mehrere Ursachen: Zum einen hängt diese Tatsache mit der Umstellung der Lebens- und Urlaubsgewohnheiten zusammen, woraus eine stark vermehrte Exposition gegenüber ultraviolettem Licht hervorgeht [11].

Weltweit beträgt die Inzidenz derzeit etwa 232.000 Fälle pro Jahr, die Mortalität liegt bei ca. 55.000 Fällen pro Jahr [12]. Die stetig hohe Zahl der jährlichen Neuerkrankungen lässt sich dabei auf die seit Jahrzehnten weltweit steigenden Inzidenzraten, insbesondere in der weißen Bevölkerung, zurückführen [13].

Gleichzeitig ist zu erkennen, dass die Inzidenz des MM in Bevölkerungsgruppen mit dunklerer Hautfarbe, z.B. in großen Teilen Südeuropas, Afrikas (ausgenommen Südafrika) und Asiens, deutlich geringer ist [14]. Dies liegt am erhöhten Vorkommen des Pigments Melanin in der Epidermis, welches als natürlicher Schutz vor UV-Strahlung dafür sorgt, dass Melanome in diesen Populationen eher selten vorkommen [15]. Die Internationale Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer, IARC) der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) berichtet in ihrer aktuellen Ausgabe über Inzidenzraten verschiedener onkologischer Erkrankungen, dass sich die altersstandardisierten Erkrankungsraten des MM seit den 1980er Jahren mehr als verdreifacht haben [16, 17]. Durch die einheitlich festgelegte Altersstandardisierung und ihrem Bezug auf eine standardisierte Weltbevölkerung bieten diese Statistiken eine sehr gute Vergleichbarkeit untereinander. Einige Beispiele hierzu machen den Anstieg der Inzidenzraten innerhalb der letzten Jahrzehnte besonders deutlich: In den USA betrug die Inzidenz in der weißen Bevölkerung zur Mitte der 1970 Jahre 6-8 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen pro Jahr, 2007 waren es bereits 14/100.000/Jahr bei Frauen, was eine Verdopplung der Inzidenzrate bedeutet. Bei den Männern kam es sogar zu 19/100.000/Jahr und dementsprechend zu einer Verdreifachung innerhalb von nur knapp 40 Jahren [1, 17]. Eine Studie aus dem Jahr 2016 prognostiziert für die Jahre 2026-2031 eine Inzidenzrate von etwa 36/100.000/Jahr in den USA [18]. Spitzenreiter ist seit Beginn der Datenerfassung aufgrund der weithin bekannten Ozonloch-Problematik der Bundesstaat Queensland in Australien, wo die Bevölkerung zu großen Teilen aus Kaukasiern mit Hauttyp I-II besteht. Hier betrug die Inzidenz zuletzt 70,8/100.000/Jahr [12]. Einige Dermatologen sprechen daher bereits von einer „Melanom-Epidemie“ [19]. Bemerkenswert ist, dass sich seit kurzem gerade in den Hochrisikogebieten Australien, Neuseeland und den USA eine Abschwächung der Zunahme der Inzidenz abzeichnet [8, 20]. Dieser Trend ist insbesondere der jüngeren Generation im Alter von 25 bis 44 zu verdanken und könnte mit einem Umdenken im Umgang mit der UV-Exposition zusammenhängen [21].

Auch innerhalb der EU steigt die Inzidenz des MM seit den 1960er Jahren kontinuierlich an [8, 22]. Allerdings schwanken die Zahlen von Region zu Region [8, 10]. Die skandinavischen Länder führen seit jeher die Liste an, allen voran Norwegen. Hier erkrankten 1997 zehnmal so viele Männer wie 1953, bei den Frauen erhöhte sich die Inzidenzrate sogar um den Faktor 13 auf 1,1/100.000/Jahr [23]. Verstärktes Sonnenbaden, um dem Schönheitsideal von gebräunter Haut gerecht zu werden, und die damit verbundene größere UV-Exposition bedingt mit großer Wahrscheinlichkeit diesen immensen Zuwachs an Neuerkrankungen in der hellhäutigen kaukasischen Bevölkerung [24–26]. Dieser Trend lässt sich auch an altersabhängigen Inzidenzmustern des MM an unterschiedlichen Körperstellen erkennen: Melanome, die auf intermittierend exponierten Körperstellen, also durch bewusstes Sonnenbaden, entstehen, treten bei jüngeren Erwachsenen und Personen mittleren Alters deutlich häufiger auf, während Melanome an Kopf und Hals am häufigsten bei älteren Menschen zu finden sind [4]. Außerdem wurden in den letzten Jahrzehnten insgesamt die höchsten Inzidenzsteigerungen am Rumpf sowie den Extremitäten verzeichnet [27]. Weitere Länder, in denen die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen zu den höchsten Europas zählt, sind Schweden und Dänemark sowie Österreich und die Schweiz [28–30]. In Mitteleuropa beträgt die Inzidenz etwa 10-14/100.000/Jahr [1, 2] und in Süd- oder Osteuropa werden die niedrigsten Werte verzeichnet. So belaufen sich die Inzidenzraten in Bulgarien, Rumänien, Zypern und Griechenland als Schlusslicht heute etwa auf 5-7/100.000/Jahr [29]. Das auffallende Nord-Süd-Gefälle lässt sich zum einen dadurch erklären, dass die mediterranen Bevölkerungen durch einen dunkleren Hauttyp einen besseren UV-Schutz aufweisen und somit weniger durch Sonnenexposition gefährdet sind, und zum anderen durch die verschiedenen Freizeitgewohnheiten, derer zufolge sich die Bewohner Südeuropas weniger der Sonne aussetzen als andere Populationen Europas [11]. Außerdem existierte gerade in südosteuropäischen Ländern bis etwa 2010 keine einheitliche Registrierung, sodass eine signifikante Untererfassung bisher nicht vorliegt. In der Schweiz und in Österreich bedingt die alpine Höhenlage ein erhöhtes Risiko [20].

Blickt man auf die Bundesrepublik Deutschland, so lässt sich sagen, dass die altersstandardisierten Inzidenzraten seit den 1970er Jahren ähnlich wie in Skandinavien oder den USA langfristig stark angestiegen sind, allerdings auf niedrigerem Niveau [29]. Mitte der 1970er Jahre betrug die Inzidenz des MM geschlechterunspezifisch noch etwa 2,2/100.000/Jahr [31]. Wie aus einer aktuellen Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) hervorgeht, hat sich diese Zahl bis zum Jahr 2013 mehr als verzehnfacht [29, 32]. So beträgt die altersstandardisierte Inzidenzrate für das MM in Deutschland derzeit 19,2 für Frauen und 19,9 für Männer pro 100.000/Jahr [32]. Aus einer aktuellen Studie, welche die Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Institutes und des saarländischen Krebsregisters auswertet, geht außerdem hervor, dass auch die allgemeine Inzidenz zugenommen hat und zwar um 77,0% auf 26/100.000 Einwohner [33]. Nach der Einführung des Hautkrebs-Screenings ab Juli 2008 als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung sind die Inzidenzraten sprunghaft angestiegen, insbesondere in den anspruchsberechtigten Altersgruppen über 35 Jahren [9, 16, 29].

Auch die Sterberate der am MM erkrankten Patienten stieg in den vergangenen Jahrzehnten zunächst stetig an, jedoch weniger rasant als die Inzidenzraten [25, 34, 35]. Während die Inzidenzrate von 1995 bis 2005 in Australien, den USA und Europa weiter anstieg, stabilisierte sich die Mortalitätsrate in Europa und war in Amerika schon rückläufig [8]. Heute ist die Mortalität des MM weltweit stabil oder rückläufig [10]. In Deutschland zeigte sich von 1976 bis 2003 ebenfalls ein Rückgang der Mortalitätsrate [34]. Präventionskampagnen und die damit verbundene bessere Früherkennung führten dazu, dass die Melanome heute zum Zeitpunkt der Diagnose eine geringere Tumordicke aufweisen und deswegen eine bessere Prognose zu erwarten ist [10, 13]. Analog zur Inzidenz zeigt sich auch bei der Mortalität ein Nord-Süd-Gradient [29]. Auch in Deutschland spiegeln sich diese Trends für die Mortalitätsrate wider: Sie betrug in den Jahren 2000 und 2014 nahezu unverändert 1,1 bzw. 1,2 für Frauen und 1,8 bzw. 1,9 für Männer pro 100.000/Jahr [32]. Insgesamt wird weltweit bei Männern eine etwas höhere Mortalität als bei Frauen verbucht, was durch Unter-

schiede bei der Entdeckung, der Lokalisation sowie der anschließenden Prognose erklärt werden kann [4].

Während die Mortalitätsraten in den kommenden Jahren in Deutschland weiterhin konstant bleiben werden, prognostiziert das Robert-Koch-Institut in seinem aktuellen Bericht über das Krebsgeschehen in Deutschland einen weiter steigenden Trend bei den Inzidenzraten von +4,3% pro Jahr bei Frauen und +4,7% pro Jahr bei Männern. Somit wäre in Deutschland im Jahr 2020 mit 10.700 (Frauen) bzw. 11.900 (Männer) Neuerkrankungen zu rechnen [29]. Obwohl gerade in den Hochrisikogebieten die Inzidenz in der jüngeren Generation stagniert oder sogar rückläufig ist [8], werden auch weltweit die Inzidenzraten weiter ansteigen, wie aus der aktuellsten Version der IARC-Statistiken über die verschiedenen Arten von Krebs hervorgeht [36]. Dies liegt insbesondere an den besorgniserregend steigenden Trends in den süd- und osteuropäischen Ländern, die auch darauf zurückzuführen sind, dass in diesen Gebieten erst seit ca. 2010 eine Tumor-Registrierung erfolgt [22].

1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Neben genetischen und anlagebedingten Faktoren ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung eines malignen Melanoms die Belastung der Haut durch UV-Strahlung [1, 4, 37–39]. Mittlerweile gibt es eine solide Evidenz dafür, dass UV-Exposition und Melanomentstehung ursächlich miteinander verbunden sind [8, 11] und UV-Strahlung durch Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressoren zur Pathogenese beiträgt [4, 11]. Werden die durch UV-Licht hervorgerufenen Schäden an der DNA in den Melanozyten nicht repariert, so kann sich aus diesen Zellen ein Tumor entwickeln. Besonders gefährlich ist die sogenannte intermittierende, also wiederkehrende Sonnenbelastung, gerade im jungen Alter. Dazu zählen mitunter intensives Sonnenbaden, zahlreiche Sonnenbrände oder auch Bräunen im Solarium [4, 26, 37, 38]. Da in Kindheit und Jugend die größten Schäden durch übermäßige Sonnenbelastung entstehen können, sind Kinder und Jugendliche die wichtigste Zielgruppe für Präventionsprogramme [40]. Diese Kenntnis geht zum einen aus einer epidemiologischen Untersuchung an erwachsenen Immigranten hervor, welche in ein Land mit ho-

her UV-Exposition eingewandert sind, nachdem sie ihre Kindheit zuvor in Ländern mit geringerer UV-Exposition verbracht haben. Im Gegensatz zur ansässigen hellhäutigen Bevölkerung, die bereits im Kindesalter in diesem Land mit hoher UV-Belastung gelebt hat, weist die eingewanderte Population ein geringeres Erkrankungsrisiko auf. Außerdem induziert UV-Exposition die Bildung melanozytärer Nävi, welche ihrerseits wiederum einen Risikofaktor für die Entstehung eines MM darstellen (siehe unten) [11].

Die Risikofaktoren für das MM lassen sich in endogene und exogene Faktoren untergliedern. Der wichtigste endogene Faktor ist nach aktueller Studienlage übereinstimmend die Summe melanozytärer Nävi (Muttermale) des gesamten Integuments [16, 41–44]. Hierbei besteht für Personen mit großer Anzahl typischer (gewöhnlicher) Nävi (≥ 100) und Menschen mit einem atypischen Nävuszellensyndrom ein erhöhtes Risiko [41–43, 45]. Unter dem atypischen (früher: dysplastischem) Nävuszellensyndrom versteht man das Vorhandensein mindestens 5 atypischer melanozytärer Nävi bei gleichzeitiger Präsenz von mindestens 50 gewöhnlichen melanozytären Nävi [7]. Das Vorkommen atypischer Nävi gilt zudem als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von multiplen Erstmelanomen [46, 47]. Da in bis zu zehn Prozent der Fälle Personen erkranken, in deren Familie bereits zwei oder mehr Verwandte ersten Grades am Melanom erkrankt sind, spielt auch die familiäre Häufung eine wichtige Rolle [16, 48–50]. Die Vererbung ist darüber hinaus polygenetisch, d.h. es sind zahlreiche Gene bekannt, die in entsprechend mutierter Form die Entstehung eines MM begünstigen [47, 51, 52]. So tritt zum Beispiel bei 20-40% der Familien mit atypischem Nävuszellensyndrom, bei denen mindestens drei Verwandte ersten Grades am Melanom erkrankt sind, eine Mutation im CDKN2A-Gen auf [53]. Außerdem ist der Hauttyp von Bedeutung, da 80 Prozent der Melanome durch UV-Strahlung an empfindlicher Haut verursacht werden [40]. Dazu zählen die Hauttypen 1-2 nach Fitzpatrick, d.h. helle, rötliche Haut sowie Haut mit zahlreichen Sommersprossen und Haut, auf der nach Sonnenexposition keine Bräune sondern Nävi entstehen [40, 47, 54]. Des Weiteren zählt ein früheres Leiden am MM in der eigenen Krankheitsgeschichte zu den endogenen Faktoren [16, 54]. Zuletzt ist die Erbkrankheit Xeroderma pigmentosum, umgangssprachlich als „Mond-

scheinkrankheit“ aufgrund der empfohlenen Vermeidung des Sonnenlichts bezeichnet, zu nennen, welche durch Defekte in der DNA-Reparatur nach UV-Schäden ebenfalls ein erhöhtes Erkrankungsrisiko mit sich bringt [7, 55]. Bei den exogenen Risikofaktoren ist an erster Stelle eine übermäßige UV-Exposition zu nennen [1, 37, 39]. Hierzu zählt sowohl die natürliche Sonneneinstrahlung aber auch künstliches UV-Licht, wie es in Solarien oder beim Schweißen anzutreffen ist [16]. Die Intensität der UV-Strahlung und damit das Erkrankungsrisiko für ein MM nehmen mit der Nähe zum Äquator sowie in Höhenlagen zu [20]. Whiteman et. al postulierten vor Kurzem das Vorhandensein zweier grundsätzlich unterschiedlicher Entstehungswege des MM, welche aber beide durch UV-Licht hervorgerufen werden. Die erste Patientengruppe setzte sich dem Sonnenlicht überwiegend intermittierend, also wie es bei Sonnenurlaube typischerweise vorkommt, am Körperstamm aus, verfügte zusätzlich über eine große Anzahl von Nävi und erkrankte vor dem 51. Lebensjahr am MM. Bei der zweiten Gruppe handelte es sich um ältere Patienten, welche im Laufe ihres Lebens fortwährend eine zu hohe UV-Exposition aufwiesen. Tatsächlich decken sich die aktuellen Zahlen mit diesem Dual-pathway-Konzept, das besagt, dass maligne Melanome mit der BRAF-Mutation vorwiegend bei jüngeren Menschen mit vielen Nävi vorkommen, während diese Mutation bei älteren Personen mit langfristig sonnenexponierter Haut seltener zu finden ist [56]. Neben häufigen Sonnenbränden in der Kindheit [11], sind auch Krebserkrankungen im Kindesalter, die mit einer Bestrahlung oder Chemotherapie behandelt wurden, ein weiterer exogener Faktor für die Entstehung eines MM [57]. Außerdem haben mehrere Studien gezeigt, dass eine Schwäche des Immunsystems als begünstigender Faktor gezählt werden kann. So erkrankten Patienten, die eine Immunsuppression aufgrund einer anderen Krebserkrankung erhalten, nicht nur häufiger [58, 59], auch das Verhältnis von Spontanremission zu schneller Progression des MM verschiebt sich durch die Unterdrückung des Immunsystems zuungunsten des Patienten [2]. Welche Rolle toxische Substanzen sowie Medikamente und Hormone, insbesondere während der Schwangerschaft, spielen, ist derzeit umstritten [2].

1.4 Klinische Erscheinungsbilder

Klinisch und histologisch lassen sich beim kutanen Melanom vier verschiedene Subtypen voneinander unterscheiden [60], welche in der folgenden Tabelle nach Häufigkeit und medianem Erkrankungsalter in Deutschland abgebildet sind:

Tab.1.1: Klinisch-histologische Subtypen des kutanen Melanoms in Deutschland

Typ	Häufigkeit (%)	Medianes Erkrankungsalter (a)
SSM	57,4	51
NM	21,4	56
LMM	8,8	68
ALM	4,0	63
UCM	3,5	54
Sonstige	4,9	54

Quelle: Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom 1983 – 1995 (n=30.015).
Übernommen aus [2]. UCM=Nicht klassifizierbares Melanom

1.4.1 Superfiziell spreitendes Melanom

Nach einer intraepidermalen, horizontalen oder radialen Wachstumsphase tritt es zunächst als Makula auf, die sich langsam zu einer Plaque entwickelt. Dabei weisen solche Plaques oft ein großes Farbspektrum auf. Eine partielle Regression kann durch Pigmentverlust, aber auch zu weißlich-grauen Anteilen führen. Im weiteren Verlauf können sich auch knotige Anteile entwickeln. Ein typisches histologisches Kriterium stellt der Durchbruch durch die Basalmembran und die breite Durchsetzung des Epithelbandes durch atypische Melanozyten dar [1].

1.4.2 Noduläres Melanom

Im Gegensatz zum SSM ist das NM von vornherein ein exophytisch wachsender, oft erosiver und blutender, braun-schwarzer Knoten, der sich durch sein aggressives vertikales Wachstum auszeichnet. Da die horizontale Wachstumsphase entweder nur sehr kurz oder gar nicht vorhanden ist, scheint eine frühe Entdeckung dieses Subtyps während des intraepidermalen Stadiums beinahe unmöglich zu sein [1]. Er weist bei Diagnose daher meist eine größere Tumor-

dicke und bessere Vaskularisierung auf, was mit einer schlechteren Prognose einhergeht [7].

1.4.3 Lentigo-maligna-Melanom

Wie der Name schon vermuten lässt, entsteht ein LMM meist auf der Grundlage einer oft schon Jahre bestehender Lentigo maligna, welche daher auch als Melanoma in-situ angesehen wird. Es ist häufig, wie auch die Lentigo maligna, auf sonnengeschädigter Haut älterer Menschen zu finden. Histologisch fallen das nestförmige Wachstum von atypischen Melanozyten am dermo-epidermalen Übergang sowie eine aktinische Elastose als klassisches Merkmal chronisch sonnengeschädigter Haut auf [1].

1.4.4 Akrolentiginöses Melanom

Diese in der Regel palmoplantar, sub- oder periungual auftretende Form ist in ihrer frühen intraepidermalen Phase unregelmäßig und schwach pigmentiert. Später weist eine knotige Region auf das invasive Wachstumsmuster hin [1]. Da seine Entstehung im Gegensatz zu den anderen Subtypen nicht mit der UV-Exposition korreliert, stellt es in der schwarzafrikanischen und asiatischen Bevölkerung den häufigsten Typ dar (29-72%), während es bei der kaukasischen Bevölkerung im Vergleich zu den anderen Typen nur selten auftritt [61].

1.4.5 Weitere Melanomtypen

Über die genannten vier Typen hinaus existieren mehrere seltenere Varianten des MM, z.B. das desmoplastische, das amelanotische und das polypoide Melanom sowie das Schleimhautmelanom. Diese Sonderformen machen insgesamt etwa 5% der Fälle aus [1].

Die Melanome der Schleimhäute werden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

1.5 Prognose und Stadieneinteilung

Etwa 90% der malignen Melanome werden derzeit als Primärtumoren ohne klinischen Hinweis auf Metastasen diagnostiziert. Die tumorspezifische Überlebensrate im Gesamtkollektiv beträgt ca. 75-80% [1] [11]. Dabei ist die Prognose

in erster Linie von der Tumordicke nach Breslow abhängig [1, 62–64]. Im Unterschied zu vorhergehenden Klassifikationen wird bei der aktuellen Klassifikation von 2009 des American Joint Committee on Cancer (AJCC) neben der Tumordicke und Ulzeration auch die Mitoserate bei Primärmelanomen von einer Tumordicke ≤ 1 mm einbezogen, da sie sich als wichtige prognostische Größe erwiesen hat [62, 63]. Weiterhin Bestand haben das Invasionslevel nach Clark, der metastatische Befall von Lymphknoten (siehe Tab. 1.3) sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen [65] (siehe Tab. 1.4). Außerdem werden die Lokalisation des Tumors [66], das Geschlecht des Patienten [67] und das Vorhandensein einer Ulzeration des Primärtumors [62] als wichtige prognostische Größen erachtet. Zur Einschätzung der Prognose und zur Anwendung einer stadiengerechten Therapie ist eine Abschätzung der anatomischen Tumorausbreitung sowie die Einordnung nach einer entsprechenden Klassifikation notwendig [11]. Die für diese Dissertation relevante Klassifikation beruht auf den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) aus dem Jahr 2007. Die 2009 eingeführte Mitbeurteilung der Mitosezahl findet in dieser Arbeit noch keine Anwendung da sie im Zeitraum der Datenaufzeichnung nicht hinreichend dokumentiert wurde. Anhand der TNM-Klassifikation erfolgt eine Einteilung des MM in vier klinische Tumorstadien (siehe Tab.1.2).

Tab.1.2: Stadieneinteilung des malignen Melanoms (AJCC-Klassifikation 2009 und DDG 2016)

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0	In-situ-Tumoren	Keine	Keine
IA	< 1,0mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IB	< 1,0mm mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥ 1	Keine	Keine
	1,01-2,0mm, keine Ulzeration		
IIA	1,01-2,0mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	2,01-4,0mm, keine Ulzeration		
IIB	2,01-4,0mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	> 4,0mm, keine Ulzeration		
IIC	> 4,0mm mit Ulzeration	Keine	Keine

IIIA	Jede TD, keine Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 LK	Keine
IIIB	Jede TD mit Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 LK	Keine
	Jede TD, keine Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen	
	Jede TD, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/ oder In-transit-Metastasen	
IIIC	Jede TD mit Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satelliten oder In-transit-Metastasen ohne regionäre LK-Metastasen	Keine
	Jede TD ± Ulzeration	Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene LK oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären LK-Metastasen	
IV	Jedes pT	Jedes N	Fernmetastasen jenseits der abführenden LK

Quelle: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des malignen Melanoms, Version 2.0 – Juli 2016, AWMF-Register-Nr.:032/024OL; LK = Lymphknoten, TD = Tumordicke

Tab.1.3: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom

N-Klassifikation	Zahl metastatisch befallener LK	Ausmaß der LK-Metastasierung
N1a	1 LK	nur mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult)
N1b		nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)
N2a	2 – 3 LK	nur mikroskopisch nodale Metastase(n)
N2b		nur makroskopisch nodale Metastase(n)
N2c		Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre LK-Metastasen
N3	≥ 4 LK, oder verbackene LK oder Satelliten oder In-transit-Metastasen mit regionärer Lymphknotenbeteiligung	

Quelle: siehe Tab.1.2; LK = Lymphknoten

Tab.1.4: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom

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

Quelle: siehe Tab.1.2; LDH = Laktatdehydrogenase

1.5.1 Rezidive und Metastasierung

Das MM kann sowohl über die Blutbahn als auch über die Lymphbahn metastasieren, wobei $\frac{2}{3}$ der Metastasen ursprünglich auf das Drainagegebiet der regionären Lymphknoten begrenzt sind [1]. Regionale Metastasen werden in folgende Gruppen unterteilt:

- Mikrometastasen: Darunter versteht man Metastasen in regionären Lymphknoten, welche aber weder in der klinischen Untersuchung, noch in der Sonographie, sondern erst in der Biopsie auffallen [68].
- Satellitenmetastasen: Diese sind höchstens 2cm vom Primärtumor entfernt.
- In-transit-Metastasen: Sie befinden sich zwischen dem Primärtumor und dem nächstgelegenen Lymphknoten und weisen gleichzeitig einen Mindestabstand von 2cm zum Primärtumor auf.
- Lokoregionäre Lymphknotenmetastasen

Das 10-Jahres-Überleben für Patienten mit Mikrometastasen beträgt 30-70%, für Patienten mit Satelliten- und In-transit-Metastasen 30-50% und lediglich 20-40% für Patienten, die klinisch auffällige regionäre Lymphknotenmetastasen aufweisen [65]. Bei Fernmetastasierung (Stadium IV) ist die Prognose meist infaust mit einer medianen Überlebenszeit von nur 6-9 Monaten, wobei je nach Organbefall eine erhebliche Variationsbreite vorliegt [1].

Lokalrezidive lassen sich oft nur schwer von Satellitenmetastasen unterscheiden; es handelt sich hier jedoch streng genommen nicht um eine Tochtergeschwulst, sondern um Reste eines unvollständig entfernten Primärtumors [7]. Bei schätzungsweise 20% der Rezidive handelt es sich um Satelliten- und In-transit-Metastasen; regionäre Lymphknotenmetastasen machen etwa 50% aus und die übrigen 30% sind Fernmetastasen [69].

1.6 Diagnose und Therapie

Um ein harmloses Hautmal von einer verdächtigen Läsion, welche weiterer Abklärung bedarf, zu unterscheiden, kommt die A-B-C-D-Regel zur Anwendung: A = Asymmetrie, B = unregelmäßige Begrenzung, C = unregelmäßige Färbung (color) und D = Durchmesser > 5mm [70]. Allerdings ist diese sehr grobe, eigentlich für medizinische Laien entwickelte, Regel nur eingeschränkt angewend-

bar: Durch ihre schlechte Sensitivität und noch geringere Spezifität spielt sie im klinischen Alltag heute eine untergeordnete Rolle [2]. Als Unterstützung der Untersuchung mit dem bloßen Auge hat sich die Dermatoskopie als sehr nützlich herausgestellt [2] und wird von den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) dementsprechend empfohlen (Evidenzlevel 1b). Sie macht durch die bessere Darstellung tiefer liegender morphologischer Strukturen und Gefäße mittels 20- bis 40-facher Vergrößerung das Aufsuchen diagnostisch wichtiger Merkmale möglich, wodurch die Treffsicherheit für die klinische Diagnose um 35% gesteigert und dadurch eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 79% erreicht werden kann [71]. Jeder suspekten Befund muss histologisch durch Exzision und Gewebeuntersuchung aufbereitet werden [1]. Handelt es sich um ein primär nicht metastasiertes Melanom, schließt sich die Exzision mit entsprechendem Sicherheitsabstand an. Diesbezüglich empfiehlt die DGG die Tumore entsprechend einer abgestuften Exzisionsstrategie mit einem Sicherheitsabstand von 1-2cm zu entfernen (siehe Tab.1.5) [11].

Tab.1.5: Sicherheitsabstand bei Primärexzision

Tumordicke	Sicherheitsabstand
In situ	0,5cm
≤ 1cm – 2cm	1,0cm*
2,01cm – 4cm	2,0cm

Quelle: siehe Tab.1.2; *Bei weiteren Risikofaktoren wie Ulzeration oder Regression sind ebenfalls 2cm möglich.

Eine zweite Möglichkeit stellt die Entfernung im Gesunden (Exzisionsbiopsie) dar. Hier muss allerdings entsprechend der histopathologischen Untersuchung eine Nachexzision mit dem empfohlenen Sicherheitsabstand stattfinden. Der histopathologische Befund sollte Angaben über den histologischen Subtyp, die Tumordicke, vorhandene Ulzeration, und die Invasionstiefe enthalten [64]. Falls die histologische Diagnose unklar sein sollte oder der Verdacht auf ein amelanotisches Melanom oder Melanommetastasen besteht, können immunhistochemische Färbungen (S-100β-Protein, HMB-45-Antigen, Melan A, MIB-1 als Proliferationsmarker) hilfreich sein [2]. Durch hochauflösende Sonographie

kann die Tumordicke gemessen werden, was zu einer Erleichterung der Planung von Exzisionsrändern führt und Aufschluss darüber geben kann, ob eine Wächterlymphknotenbiopsie (WLKB) angemessen ist [2]. Falls ein Verdacht auf Metastasen besteht, schließen sich weitere Untersuchungen an. Der Nutzen dieser Untersuchungen ist umstritten. Es ist weitgehend gebilligt, dass auf das Staging bei Patienten mit niedrigem Risiko verzichtet werden kann, während es bei Hochrisikopatienten durchgeführt werden sollte. Allerdings unterscheiden sich Definitionen von Patienten mit niedrigem und hohem Risiko. Zu den nützlichen Staging-Untersuchungen zählen die Lymphknoten-Sonographie sowie bei bereits bestehendem Verdacht auf Metastasen schnittbildgebende Verfahren [1]. Laborparameter wie die Laktatdehydrogenase (LDH) und das Serumprotein S-100 β werden in einigen Ländern bereits routinemäßig zur Verlaufskontrolle eingesetzt [72]. Die Wahl der Therapie richtet sich nach dem Metastasierungsrisiko, das mit zunehmender Tumordicke ansteigt. Die grundlegende Behandlung des MM ist dabei die chirurgische Exzision, welche die einzige kurative Therapieoption darstellt [73] [1]. Dabei wird stets die R0-Resektion, also eine Entfernung sämtlichen Tumorgewebes angestrebt [11]. Ab einer Tumordicke von 1mm respektive 0,75mm bei zusätzlich vorhandenen ungünstigen Prognoseparametern wie Ulzeration oder junges Alter (< 40 Jahre) des Patienten wird außerdem der sogenannte Wächterlymphknoten (sentinel node) reseziert und histopathologisch auf Metastasen untersucht [11]. Die WLKB ist also Teil des Stagings und gehört nicht zur Therapie im eigentlichen Sinne. Eine weiterführende adjuvante (unterstützende) Therapie ist nur bei positivem Befund des Wächterlymphknotens erforderlich [11]. Ab dem Stadium IIB werden grundsätzlich adjuvante Maßnahmen, z.B. eine Interferontherapie, welche sowohl die rezidivfreie als auch die Gesamtüberlebenszeit verlängert [74], angewandt. Sind bereits lokoregionäre Metastasen nachgewiesen, besteht die Behandlung aus deren möglichst vollständiger Resektion [11]. Bei Vorhandensein von Fernmetastasen folgen die Therapiekonzepte bisher vor allem dem Aspekt der Linderung von Krankheitsbeschwerden (palliative Therapie); eine Heilung ist in der Regel nicht möglich [29]. Seit wenigen Jahren nimmt die Zahl neuer vielversprechender Wirkstoffe allerdings rapide zu: Neben Inhibitoren einzelner

Signalkaskaden wie BRAF (z.B. Dabrafenib) und MEK (z.B. Cobimetinib), auf welche Patienten mit inoperablen Metastasen im Stadium IV getestet werden, sind seit Oktober 2013 (Ipilimumab) bzw. Juni/Juli 2015 (Nivolumab/Pembrolizumab) mehrere IgG-Antikörper zur Erstlinientherapie bei MM zugelassen [11]. Diese Antikörper verstärken die gegen die Krebszelle gerichtete Immunantwort durch Blockade verschiedener immunsuppressiv wirkender Interaktionen der T-Zellen mit anderen Zellen [75]. Die hohen Ansprechraten dieser CTLA-4 und PD-1-Antikörper, sowie deren nachgewiesene signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens, insbesondere in Kombination untereinander, müssen allerdings gegen die ebenfalls hohen Nebenwirkungen (Hepatitis, Colitis, Hypophysitis u.a.) abgewogen werden [76]. Die genannten Immuntherapien finden als adjuvanter Bestandteil der Therapie auch im Stadium III Anwendung.

1.7 Nachsorge

Zur Nachsorge des malignen Melanoms gehören sowohl sämtliche Untersuchungsmodalitäten, als auch die konsequente Dokumentation aller Befunde, die zur Suche nach Ursachen der Tumorentstehung und zur Gewinnung epidemiologischer Daten beitragen [29].

1.7.1 Grundsätze der Nachsorge

Wie schon bei der Therapie des MM sind Ausmaß und Häufigkeit der Nachsorge-Untersuchungen stadienadaptiert, um Rezidive und Zweitmelanome frühzeitig zu erkennen [2]. Dabei gehören die ersten drei Jahre nach der Erstdiagnose zu den wichtigsten, da in diesem Zeitraum etwa 80% der Rezidive auftreten [11]. Es hat sich gezeigt, dass sich das Rezidivrisiko nach etwa 8-10 Jahren in den Stadien I-III unabhängig von den Risikofaktoren angleicht und nur etwa 5% aller Rezidive nach dem ersten Jahrzehnt auftreten. Das Risiko eines Zweitmelanoms beträgt 2-10%, wobei Zweitmelanome zumeist innerhalb der ersten zwei Jahre nach Erstdiagnose auftreten und sich das Risiko anschließend auf einem niedrigen Level stabilisiert [77]. Unter Berücksichtigung der möglichen Spätmetastasen [2] wird deshalb eine Nachsorgedauer von zehn Jahren als

sinnvoll erachtet [11]. Um Zweitmelanome gerade bei Patienten mit besonderen Risikofaktoren (siehe oben) frühzeitig zu erkennen, gelten für diese Hochrisikogruppen über die gewöhnliche Nachsorge hinaus Empfehlungen für weitere Untersuchungen [11]. Grundlegend beinhaltet die Nachsorge im Einzelnen folgende Aspekte: Zunächst sollen Rezidive ausgeschlossen bzw. ein bereits vorhandenes Voranschreiten (Progression) der Erkrankung frühestmöglich erkannt werden. Außerdem spielt, wie bereits erwähnt, die Suche nach Zweitmelanomen und Vorstufen des MM eine wichtige Rolle. Sollten adjuvante Therapien angebracht sein, zählt auch deren Verwaltung und Überwachung zum Aufgabenbereich dazu. Schließlich gehört auch die psychosoziale Betreuung der Erkrankten zum ganzheitlichen Konzept der Nachsorge [2]. Gerade Patienten mit einem hohen Risiko für Tumorprogression benötigen oftmals Unterstützung, die über eine medizinische Versorgung im engeren Sinne hinausgeht [2]. Wie Studien gezeigt haben, stellen psychosoziale Faktoren oft ein Hindernis dar, die Krankheit anzuerkennen und dementsprechend achtsam in Bezug auf die Selbstuntersuchung zu sein [78]. Diese zählt bereits in zahlreichen Leitlinien zu den festen Bestandteilen der Nachsorge [79]. Konsens herrscht in Deutschland diesbezüglich darüber, dass eine effektive Selbstuntersuchung im Sinne einer Ganzkörperinspektion eine umfassende Anleitung erfordert und diese sowie die Bereitstellung weiterer Informationen künftig die Nachsorge ergänzen soll [80].

1.7.2 Das Nachsorgeschema in Deutschland

Bis ins Jahr 1994 empfahl die DDG ein Nachsorgeschema, das häufige und zahlreiche Untersuchungen beinhaltete [81]. Zwei Studien aus den Jahren 2002 und 2003 zeigten jedoch, dass diese umfassenden Patientenbeurteilungen eingeschränkt werden können, insbesondere wenn die Tumordicke weniger als 1mm beträgt [82]. Daher wird heute auf den Einsatz bildgebender Verfahren und Laboruntersuchungen bei dünnen Melanomen mit niedrigem Rezidivrisiko (<1mm, Stadium IA) verzichtet [11]. Durch Überarbeitung des Nachsorgemodells bis zu seiner heutigen Form, konnte auch der Kostenfaktor gesenkt werden ohne dabei die Versorgung der Patienten in jeglicher Art und Weise zu verschlechtern [83]. Bei Primärtumoren ab 1mm Tumordicke werden Lymph-

knoten-Sonographien und Blutuntersuchungen unter Einschluss des Tumormarkers Protein S-100 β vorgeschlagen. Schnittbildverfahren wie (PET-)CT und MRT werden in der regulären Nachsorge erst ab Stadium IIC empfohlen [11].

1.8 Zielsetzungen und Fragestellungen dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel, das Nachsorgeverhalten innerhalb eines festgelegten Patientenkollektivs zu beschreiben. Diese Charakterisierung soll sowohl über das Gesamtkollektiv als auch stadienadaptiert erfolgen. Neben einer detaillierten Analyse der durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen sollen darüber hinaus die gefundenen Rezidive hinsichtlich ihres zeitlichen Auftretens sowie ihrer Detektionsmuster untersucht werden. Schließlich soll eine Darstellung der stadienbezogenen Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgen. Hinsichtlich dieser Zielsetzungen sollen im Einzelnen folgende Fragen beantwortet werden:

- 1.) Welche demographischen Merkmale weisen die Patienten auf?
- 2.) Welche Tumormerkmale weisen die Patienten auf?
- 3.) Wie viele Patienten nehmen eine reguläre Nachsorge wahr, wie viele haben zusätzliche Untersuchungen?
- 4.) Wie oft wird die Nachsorge bzw. ein Staging pro Jahr adaptiert nach Stadien durchgeführt?
- 5.) Welche und jeweils wie viele Untersuchungen werden adaptiert nach Stadien durchgeführt?
- 6.) Wann treten welche Metastasen auf?
- 7.) Werden diese Rezidive bei den Nachsorgeuntersuchungen oder bei zusätzlichen Untersuchungen im Intervall entdeckt?
- 8.) Werden diese Rezidive in der Klinik oder außerhalb der nachsorgenden Institution entdeckt?
- 9.) Durch welche Untersuchungsmethoden werden die Rezidive entdeckt?
- 10.) Wie belaufen sich die Zahlen für das progressionsfreie Überleben bzw. das krankheitsspezifische Gesamtüberleben?

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Selektionskriterien

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, war das Erfüllen der folgenden Selektionskriterien erforderlich: Die Erstdiagnose musste im Jahr 2008 erfolgt sein und die Nachbeobachtungszeit musste mindestens drei Monate betragen. Außerdem musste es sich bei dem Melanom um einen invasiven, kutanen Primärtumor handeln. Es wurden darüber hinaus nur Patienten berücksichtigt, welche bei Erstdiagnose in ein Stadium < IV nach AJCC eingestuft worden waren.

2.1.2 Dokumentation der Patientendaten

Die Patienten-, Tumor- und Therapiedaten untersuchter Patienten der Hautklinik Tübingen werden bei Erstvorstellung auf entsprechenden Ersterhebungsbögen erfasst und in das elektronische Dokumentationssystem des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft mit Sitz in Tübingen übernommen. Dieses Register besteht seit 1983 und führt ca. 35-50% der deutschen Melanompatienten. Dabei umfasst der Tübinger Datensatz derzeit etwa 15.000 Fälle. Die Patienten werden über die Erfassung der Daten aufgeklärt und willigen dieser mit der Unterzeichnung einer Einverständniserklärung ein. Nach Vorstellen in der Melanomsprechstunde und den Nachsorgeuntersuchungen werden weitere Informationen zum Krankheitsverlauf auf entsprechenden Folgerhebungsbögen dokumentiert. Die Dokumentation aus der Krankenakte des Patienten wird neben diesen Erhebungsbögen durch OP-Berichte, histopathologische Befunde und Arztbriefe vervollständigt. Die Nachsorge findet je nach Stadium in der Klinik, beim niedergelassenen Facharzt oder im Sinne einer alternierenden Nachsorge in Kombination dieser beiden Institutionen statt. Dabei werden die Berichte des niedergelassenen Facharztes ebenso in das Zentralregister übernommen wie die Befunde, die direkt in der Klinik erhoben werden.

2.2 Auswertung

2.2.1 Erläuterung der gegebenen Parameter

Für alle Patienten des Gesamtkollektivs liegen Daten zu *Geschlecht*, *Geburtsdatum*, *Datum der Erstdiagnose* und *Datum des letzten Vitalstatus* bzw. für verstorbene Patienten auch ein *Todesdatum* und die *Todesursache* vor. Ferner sind die Primärtumordaten *Tumordicke*, *Invasionslevel*, *Ulzeration*, der *histologische Subtyp* sowie die *Lokalisation des Primärtumors* gelistet. Außerdem sind für die Patienten, die eine oder mehrere Metastasen entwickelt haben, deren *Datum der ersten Rezidivdiagnose* sowie das jeweilige Datum weiterer Rezidive und der *Rezidivtyp* angegeben. Für Patienten, die im Laufe ihrer Erkrankung das Stadium gewechselt haben, ist dies durch die Datums-Variablen *Eintritt in Stadium III* respektive *Eintritt in Stadium IV* datiert. Ferner sind für alle Patienten deren sämtliche Nachsorgeuntersuchungen aufgelistet. Jedem Untersuchungsdatum sind hierbei eindeutig die jeweilige Untersuchungsmethode, der erhobene Befund sowie der Ort, an dem die Untersuchung stattgefunden hat, zugeordnet.

Das Alter wurde in allen Patientengruppen als kontinuierliche Variable ausgewertet. Zur besseren Übersicht wurden sie zusätzlich in folgende Gruppen unterteilt:

- (1) jünger als 40 Jahre
- (2) 40 bis 69 Jahre
- (3) älter als 70 Jahre

Das *Stadium bei Erstdiagnose* sowie das *Stadium im Verlauf* wurde entsprechend der TNM-Klassifikation nach den Kriterien des AJCC von 2009 (siehe Tab. 1.2.) einzeln bzw. gruppiert angegeben. Außerdem erfolgte eine Einteilung in drei *Nachsorgegruppen*, die sich anhand des Nachsorgeschemas der DDG ergeben (siehe Abschnitt 2.2 *Erläuterung des Nachsorgeschemas*).

Die *Todesursache* ist als kategoriale Variable angegeben:

- (1) Durch Melanom
- (2) Nicht durch Melanom

Die *Tumordicke* wurde als kontinuierliche und als kategoriale Variable gemäß der TMN-Klassifikation ausgewertet:

pT1: Tumordicke $\leq 1,0\text{mm}$

pT2: Tumordicke = 1,01-2,0mm

pT3: Tumordicke = 2,01-4,0mm

pT4: Tumordicke $> 4,0\text{mm}$

Das *Invasionslevel* wurde für die Primärtumoren in die Gruppen I, II, III, IV und V nach Clark (1969) eingeteilt. Wie oben beschrieben wurden nur Patienten mit invasivem Melanom (Invasionslevel nach Clark \geq II) ins Kollektiv aufgenommen.

Auch die *Ulzeration* des Primärtumors ist als kategoriale Variable angegeben:

- (1) Ulzeration vorhanden
- (2) Keine Ulzeration vorhanden
- (3) Ulzerationsstatus unbekannt

Ebenso ist der *histologische Subtyp* als kategoriale Variable gelistet:

- (1) Superfiziell spreitendes Melanom
- (2) Noduläres Melanom
- (3) Lentigo-maligna-Melanom
- (4) Akrolentiginöses Melanom
- (5) Sonstige

Die *Lokalisation des Primärtumors* wurde für die Auswertung in vier Gruppen zusammengefasst:

- (1) Kopf und Hals
- (2) Rumpf
- (3) Obere Extremität
- (4) Untere Extremität

Die *Rezidivtypen* wurden folgendermaßen gruppiert:

- (1) Lokalrezidiv
- (2) Satelliten- und In-transit-Metastasen
- (3) Regionäre Lymphknotenmetastasen
- (4) Fernmetastasen

2.2.2 Erläuterung des Nachsorgeschemas

Die Nachsorge findet beim MM stadienadaptiert statt. Dabei gestaltet sich diese unabhängig vom Stadium in den ersten drei Jahren intensiver (vgl. Tabelle 2.1). Insgesamt ist die Nachsorge in Tübingen für eine Dauer von zehn Jahren ab der ersten Vorstellung in der Nachsorge-Sprechstunde als Standard angelegt. Patienten, die sich bei Erstdiagnose in Stadium IA befinden, bilden die erste Nachsorgegruppe. Für diese ist in den ersten drei Jahren ein halbjährlicher Vorstellungsrhythmus vorgesehen, wobei jeder Termin eine klinische Untersuchung beinhaltet. Ab dem vierten Jahr sollen die Patienten einmal pro Jahr zur Nachsorge erscheinen, auch hier wird jeweils eine klinische Untersuchung durchgeführt. Insgesamt sieht das Nachsorgeschema für Patienten aus Stadium IA daher 14 Nachsorgetermine vor, wobei jeder Termin ausschließlich aus einer klinischen Untersuchung besteht. Weitere Untersuchungsmodalitäten sind für diese Patientengruppe regulär nicht vorgesehen. Anders verhält es sich für Patienten aus den Stadien IB-IIB: Für diese ist in den ersten drei Jahren ein vierteljährlicher Vorstellungsrhythmus vorgesehen, ab dem vierten Jahr wechselt die Frequenz hier auf einen Halbjahresrhythmus. Während bei jedem Termin eine klinische Untersuchung durchgeführt werden soll, stellen in den ersten drei Jahren außerdem eine laborchemische Untersuchung bei jedem Termin (vierteljährlich) sowie eine Lymphknoten-Sonographie bei jedem zweiten Termin (halbjährlich) einen regulären Bestandteil der Nachsorge dar. Ab dem sechsten Jahr sollen Patienten aus Stadium IB-IIB ein- bis zweimal jährlich zu einer klinischen Untersuchung erscheinen. Insgesamt sind für diese Gruppe daher 27 Vorstellungen innerhalb von zehn Jahren vorgesehen. Patienten ab Stadium IIC bilden die dritte Nachsorgegruppe; für diese liegt mit insgesamt 31 vorgesehenen Terminen das aufwendigste Schema vor: Innerhalb der ersten fünf Jahre sind für Patienten ab Stadium IIC vier Nachsorgetermine pro Jahr vorgesehen. Dabei soll in den ersten drei Jahren an jedem Termin eine klinische und laborchemische Untersuchung sowie eine Lymphknoten-Sonographie durchgeführt werden. Außerdem wird eine weitere bildgebende Untersuchung im halbjährlichen Rhythmus innerhalb der ersten drei Jahre empfohlen. Im vierten und fünften Nachsorgejahr sollen laborchemische Untersuchungen und

Lymphknoten-Sonographien im halbjährlichen Rhythmus erfolgen, die klinische Untersuchung findet weiterhin alle drei Monate statt. Ab dem sechsten Jahr sollen sich Patienten aus dieser Gruppe zweimal pro Jahr zur Nachsorge vorstellen, hier ist dann jeweils eine klinische Untersuchung vorgesehen. Tabelle 2.1 fasst die Ausführungen zum Nachsorgeschema korrespondierend zur Leitlinie von zusammen.

Tabelle 2.1: Nachsorgeschema mit empfohlenen Untersuchungen

Stadium	Klinische Untersuchung			Lymphknoten-Sonographie			Labor S-100β			Bildgebende Untersuchungen		
	1-3	4-5	6-10	1-3	4-5	6-10	1-3	4-5	-10	1-3	4-5	-10
IA	6	12	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IB-IIB	3	6	6-12	6**	-	-	3	-	-	-	-	-
IIC-IV*	3	3	6	3	6	-	3	6	-	6	-	-

Quelle: siehe Tab.1.2; Intervallangaben in Monaten; *für R0-resezierte Stadien

**nur bei korrektem pathologischen Staging mittels Wächterlymphknotenbiopsie, sonst wie IIC

Um eine Aussage über die Anzahl getätigter Stagings pro Jahr treffen zu können, muss außerdem zunächst erklärt werden, wie sich ein Staging zusammensetzt, da hier innerhalb der Nachsorgegruppen erhebliche Unterschiede vorliegen: Patienten der Nachsorgegruppe 2 sollen im halbjährlichen Rhythmus eine Lymphknoten-Sonographie in Kombination mit der Bestimmung des Laborparameters S-100β erhalten. Patienten aus Nachsorgegruppe 3 sollen im vierteljährlichen Rhythmus eine Lymphknoten-Sonographie sowie eine laborchemische Untersuchung erhalten und zusätzlich im halbjährlichen Rhythmus eine Schnittbildgebung. Die Durchführung der genannten Untersuchungen ist laut Schema auf die ersten drei Nachsorgejahre beschränkt, anschließend sind regulär keine weiteren Stagings vorgesehen. Patienten aus der ersten Nachsorgegruppe erhalten wie oben beschrieben ausschließlich klinische Untersuchungen. Die übrigen Vorgaben zur Anzahl vorgesehener Nachsorgetermine lassen sich gut aus dem Nachsorgeschema ablesen; zur leichteren Einordnung der gefundenen Ergebnisse sind bei den Grafiken im entsprechenden Kapitel jedoch auch die jeweiligen Sollwerte als gestrichelte Linien dargestellt.

2.2.3 Erläuterungen zu den Untersuchungsmethoden

Sämtliche Untersuchungen, welche im Kollektiv in der Gesamtbeobachtungszeit dieser Arbeit, also vom 1.1.2008 bis zum 1.5.2019 durchgeführt wurden und solange sich die Patienten in einem Stadium bis inklusive Stadium IIIC befanden, sind in Tabelle 3.6 aufgelistet (siehe Anhang). Dabei wurde jede Untersuchungsmethode einzeln analysiert. Außerdem findet eine Einteilung nach Stadien statt, zusätzlich sind die Untersuchungen zu den jeweiligen Nachsorgegruppen und zum Gesamtkollektiv aufsummiert. Neben der Angabe der Anzahl erfolgter Untersuchungen werden die davon als „zusätzlich“ gewerteten Untersuchungen in absoluten Zahlen sowie in Prozent angegeben. Außerdem findet auch eine Angabe darüber statt, bei wie vielen Patienten die jeweilige Methode angewandt wurde und bei wie vielen dieser Patienten es sich dabei wiederum mindestens einmal um eine zusätzliche Untersuchung gehandelt hat. Zuunterst erfolgt eine Summierung sämtlicher Untersuchungen bzw. Patientenzahlen. Zu den regulär vorgesehenen Untersuchungsmethoden zählen die klinische sowie die laborchemische Untersuchung, außerdem die Lymphknoten-Sonographie und schnittbildgebende Verfahren (CT, MRT und PET-CT). Darüber hinaus sind die Abdomen-Sonographie, der Röntgen-Thorax, Skelett-Szintigraphie und Röntgen des Skelettsystems gelistet.

2.2.4 Erläuterung der errechneten Parameter

Das *Alter bei Erstdiagnose* wurde als kontinuierliche Variable ausgewertet und errechnete sich aus der Differenz zwischen dem Datum der Erstdiagnose und dem Geburtsdatum.

Das *Alter bei Rezidivdiagnose* konnte für alle Patienten mit Rezidiv (n=102) bestimmt und als kontinuierliche Variable ausgewertet werden. Es berechnete sich aus der Differenz zwischen dem Datum des ersten Rezidivs und dem Geburtsdatum.

Die *Progressionsfreie Zeit (progression free time, PFT)* wurde als kontinuierliche Variable ausgewertet und wurde als Zeitraum ab der Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs oder dem Ende des Untersuchungszeitraums festgelegt.

Die *Gesamtüberlebenszeit* (*overall survival time, OST*) wurde als Zeitraum ab der Erstdiagnose bis zum Todesdatum oder dem Ende der Beobachtungszeit, je nachdem was zuerst eintrat, festgelegt.

Die *Nachbeobachtungszeit* (*follow up time, FUT*) wurde als kontinuierliche Variable ausgewertet und berechnete sich aus der Differenz des Datums des letzten Vitalstatus und dem Datum der Erstdiagnose.

Nachdem die Aussage jeder Untersuchung in eine der vier Kategorien „richtig positiv“ (rp), „falsch positiv“ (fp), „richtig negativ“ (rn) oder „falsch negativ“ (fn) eingeordnet worden war, konnten die Parameter *Sensitivität*, *Spezifität*, *positiv prädiktiver Wert* und *negativ prädiktiver Wert* für jede Untersuchungsmethode bestimmt werden:

$$\text{Sensitivität} = \frac{n_{rp}}{(n_{rp} + n_{fn})}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{n_{rn}}{(n_{rn} + n_{fp})}$$

$$\text{Positiv prädiktiver Wert} = \frac{n_{rp}}{(n_{rp} + n_{fp})}$$

$$\text{Negativ prädiktiver Wert} = \frac{n_{rn}}{(n_{rn} + n_{fn})}$$

Zur Evaluation der Nachsorge ist es zunächst wichtig festzustellen, inwieweit sich die Patienten an das empfohlene Schema gehalten haben. Hierzu wurde jede Untersuchung auf ihre Regularität (siehe Abschnitt 2.3) geprüft und der Prozentsatz $P_{\text{regulär}}$ eingeführt, der ausdrückt, wie viele der vorgesehenen Nachsorgeuntersuchungen tatsächlich an regulären Nachsorgeterminen wahrgenommen wurden (=Istwert). Durch Abgleich mit dem für den jeweiligen Patienten geltenden Nachsorgeschema (=Sollwert) wurde $P_{\text{regulär}}$ für jede nachsorgerelevante Untersuchungsmodalität einzeln errechnet. CT, MRT und PET-CT wurden dabei als „bildgebende Untersuchungen“ zusammengefasst.

Bei der Berechnung des Sollwertes wurde berücksichtigt, dass sich ein Patient u.U. nicht an die exakten Intervalle hält. Daher durfte das Nachsorgeschema hier nicht als starre Schablone angewandt werden. Vielmehr ergab sich der Sollwert individuell für jeden Patienten unter Berücksichtigung etwaiger Termin-

verschiebungen und der Anzahl der bisher regulär wahrgenommenen Nachsorgetermine. Folgendes Beispiel soll das Problem und die Vorgehensweise veranschaulichen: Ein Patient aus Nachsorgegruppe 1 (Stadium IA) erscheint am 1.1.2008 zu seinem ersten Nachsorgetermin. Laut Schema müssten bei ihm nach einem Jahr, also am 1.1.2009 insgesamt drei klinische Untersuchungen durchgeführt worden sein (1.1.08, 1.7.08, 1.1.09). Nun muss allerdings berücksichtigt werden, dass der Patient seinen dritten Termin möglicherweise schon einige Wochen vor oder nach dem errechneten Termin wahrnimmt, möglicherweise ist es sogar schon beim zweiten Termin zu einem Versatz gekommen. Selbst wenn der Patient ab seinem dritten Termin durchgehend eine ideale, schemagerechte Nachsorge durchführen würde, wäre bei Anwendung einer starren Schablone keiner der folgenden Termine mehr im Sollbereich. Dies würde zu einer verzerrten und fehlerhaften Beurteilung dieses Patienten führen, da er bis auf einen Termin möglicherweise eine vollständig reguläre Nachsorge durchgeführt hat. Angenommen der Patient erscheint erst am 1.2.2009 regulär zum dritten Mal, so beträgt auch der Sollwert für die klinischen Untersuchungen erst an diesem Datum „3“. Ließe der Patient nun beispielsweise den vierten Termin aus und erschiene erst am 1.2. 2010 wieder, so beträgt der Sollwert für die klinischen Untersuchungen an diesem Tag „5“. Bei einem Istwert des Patienten von vier klinischen Untersuchungen beträgt $P_{\text{regulär_Klinische Untersuchungen}}$ ZU diesem Zeitpunkt für diesen Patienten $\frac{4}{5}$, also 80 Prozent. Wie oben bereits angedeutet, konnte dieser Teil vollständig syntaxbasiert berechnet werden, da jede Untersuchung im Vorhinein auf ihre (Nicht-)Regularität bewertet wurde.

Die Tatsache, dass der oben beschriebene Terminversatz (falls ein Patient beispielsweise tendenziell zu lange Intervalle zwischen seinen als regulär gewerteten Nachsorgeuntersuchungen hat) berücksichtigt wurde, führt dazu, dass auch nach dem 10. Beobachtungsjahr (hier 2018) noch reguläre, letzte Termine von Patienten mit Erstdiagnose im Jahr 2008 stattfinden. Da auch diese Termine berücksichtigt wurden, enthalten die Grafiken und Tabellen in den Kapiteln, die sich unmittelbar mit der Nachsorge beschäftigen, stets Informationen über elf Jahre.

2.2.5 Erläuterungen zum Bewertungsalgorithmus

Für die Beantwortung einer der Kernfragen dieser Arbeit, wie regulär die Nachsorge durchgeführt wird, war es zunächst notwendig, jede durchgeführte Untersuchung bei jedem Patienten mit dem für ihn geltenden Nachsorgeschema abzugleichen. An erster Stelle stand dabei die Prüfung des Datums, also ob sich der Termin innerhalb einer entsprechenden Kulanz im richtigen Abstand zum letzten eingetragenen Termin befand. Je nachdem musste bei einem zu kurzen Intervall von einem zusätzlichen oder zu früh wahrgenommenen Termin ausgegangen werden, bzw. bei einem zu langen Intervall von einem ausgelassenen oder verspätet wahrgenommenen Termin. Um diesen Unterschied zu klären, wurde bei einem nicht schemagerechten Termin im zweiten Schritt das Augenmerk auf die dokumentierten Untersuchungen gelegt. Zeichnete sich hier das typische Muster eines Nachsorgetermins ab, wurde dieser wie ein regulärer Termin gewertet, insbesondere, wenn er sich in das Muster der nachfolgenden Untersuchungen einpasste. Konnte diesem Termin jedoch auch in der Zusammenschau der übrigen durchgeführten Termine kein regulärer Nachsorgetermin zugewiesen werden, so wurde er als „nicht regulär“ gewertet. Ebenso wurde mit Untersuchungsmethoden verfahren, die zwar am richtigen Tag stattfanden, laut Schema an diesem Tag aber nicht erforderlich gewesen wären. Wichtig ist hier die Unterscheidung zwischen „nicht erforderlich“ und „nach Schema nicht erforderlich“. Diese Arbeit soll nicht erörtern, ob oder inwieweit die zusätzlich getätigten Untersuchungen notwendig gewesen sind. Es geht ausschließlich um die Beantwortung der Frage, ob eine Untersuchung in das Nachsorgeschema passt, oder ob sie von diesem abweicht. Hierbei muss auch die Bewertung der Untersuchungen beim Auftreten von Rezidiven und Sekundärmelanomen besonders besprochen werden: Sämtliche Untersuchungen, die sich im Rahmen einer Rezidivdetektion unmittelbar anschlossen, wurden von der Bewertung „regulär“ oder „nicht regulär“ ausgenommen, da sie für die Nachsorge keine Rolle spielen, sondern zum Staging gehören. Erst wenn die Untersuchungen dieses Patienten durch ihre zeitlichen Abstände oder die Kombination der durchgeführten Untersuchungen wieder ins Schema passten, wurde die Bewertung fortgesetzt. Dies betraf im Wesentlichen Patienten, die durch ein Rezidiv

ins Stadium III eintraten, da in niedrigeren Stadien (bis IIC) Metastasen noch keine Rolle spielen und ab Stadium IV die Bewertung der Nachsorge in dieser Arbeit ohnehin endet. Bei Patienten mit Rezidiv wurden all jene Untersuchungen, die am Tag des Rezidivfundes stattfanden und schemakonsistent waren, als regulär gewertet, da sie als Nachsorgeuntersuchung interpretiert werden müssen.

2.2.6 Statistische Methoden

Die in den folgenden Kapiteln beschriebenen Daten wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 23.0 für Windows berechnet. Überlebensraten wurden nach der Methode von Kaplan und Meier (1958) bestimmt. Dabei handelt es sich um ein statistisches Verfahren, das die Wahrscheinlichkeit angibt, dass ein Patient bis zum Tag X überlebt hat, bzw. wie groß der Anteil der zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Patienten ist. Das untersuchte Zeitintervall war zum einen die progressionsfreie Zeit (PFT, siehe Abschnitt 2.3), hieraus ergab sich das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS). Zum anderen wurde das krankheitsspezifische Überleben (disease specific survival, DSS) berechnet. Als Startdatum wurde dabei das Datum der Erstdiagnose verwendet, der Tod durch das MM definierte das Enddatum. Todesfälle anderer Ursache sowie Patienten, die noch am Leben waren, wurden zensiert. Außerdem wurde das Gesamtüberleben (overall survival, OS) bestimmt. Hierzu diente die Gesamtüberlebenszeit (OST, siehe Abschnitt 2.3) als Zeitintervall. Als Ereignis wurden dabei alle Todesfälle, egal welcher Ursache, gewertet. Patienten, die noch am Leben waren, wurden zensiert. Es wurde eine 5- und eine 10-Jahres-Überlebensrate ermittelt, dabei erfolgte die statistische Signifikanzprüfung von Unterschieden für die ermittelten Überlebensraten mit 95%-Konfidenzintervall mittels Log-Rank-Test. Für Häufigkeitszählungen wurde die Funktion „frequencies“ angewandt, mit der außerdem Mittelwerte oder Medianwerte des Kollektivs berechnet wurden. Abhängig von ihrer Verteilung wurden numerische Variablen mit dem Mittelwert und der Standardabweichung oder mit dem Median und den Interquartilsabständen angegeben. Als statistisch signifikant wurden Unterschiede mit einem p-Wert $<0,05$ gewertet.

3. Ergebnisse

3.1. Selektion des Patientenkollektivs

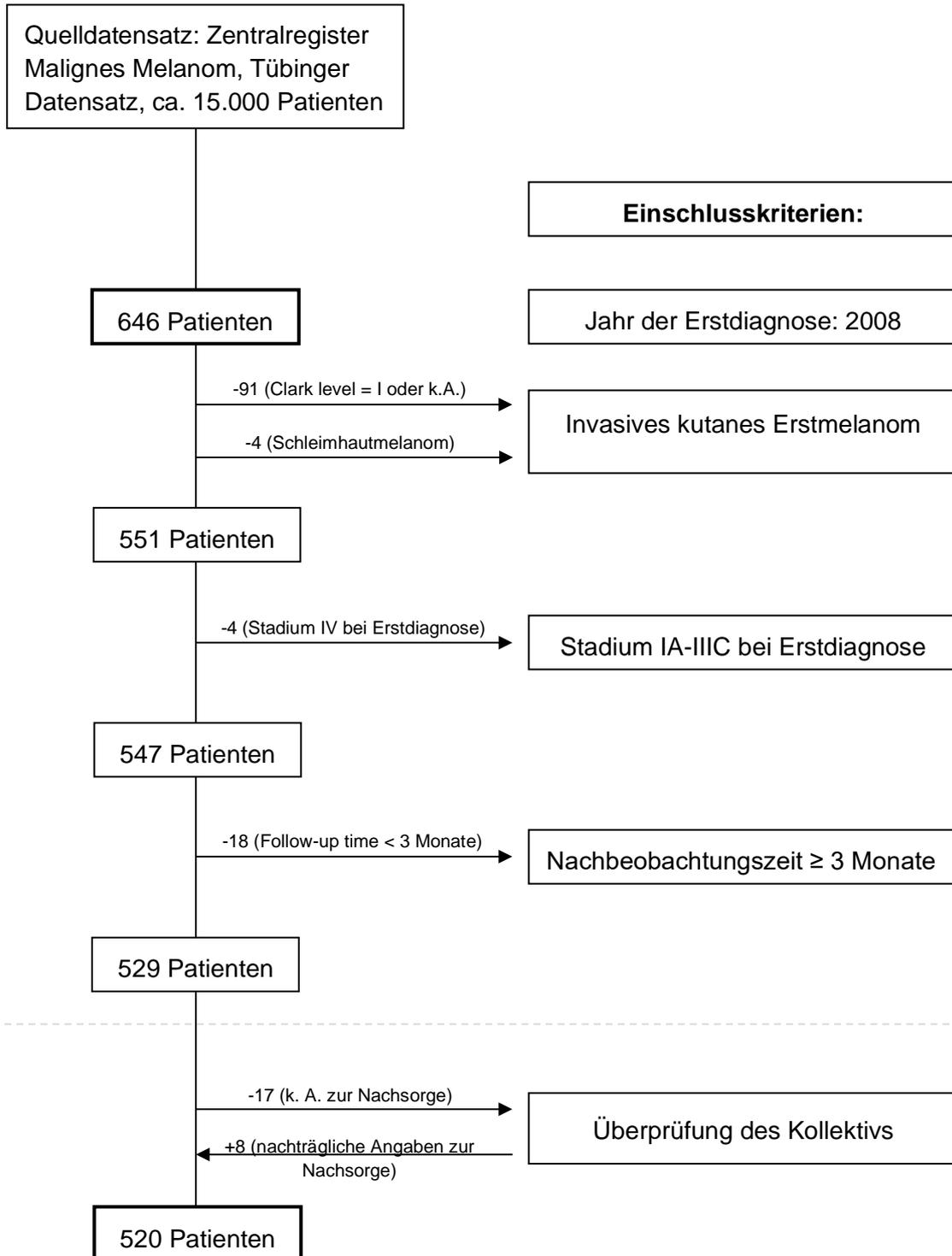


Abbildung 3.1: Selektion des Patientenkollektivs

Jährlich stellen sich etwa 4.400 Patienten mit einem MM an der Hautklinik der Universität Tübingen vor. Im Jahr 2008 stellten sich 646 Patienten mit Erstdiagnose eines primären Melanoms vor, die zunächst das Kollektiv dieser Arbeit bildeten. Nach Anwendung der Einschlusskriterien bestand das Kollektiv zunächst aus 529 Patienten. Bei 17 von ihnen fanden sich jedoch zunächst keinerlei Dokumentationen zur Nachsorge. Durch weitere Recherchen im Dokumentationsprogramm der Universitätshautklinik Tübingen, konnten nachträglich bei acht dieser Patienten Informationen zur Nachsorge gefunden werden, so dass diese wieder ins Kollektiv aufgenommen werden konnten. Die übrigen neun Patienten wurden aufgrund fehlender Aussagekraft hinsichtlich sämtlicher Fragestellungen zur Nachsorge gänzlich ausgeschlossen, sodass ein Gesamtkollektiv von 520 Patienten entstand. Abbildung 3.1 veranschaulicht das Zustandekommen des Kollektivs. Die Daten dieses Kollektivs bilden die Grundlage für die nachfolgenden Auswertungen. Im Kollektiv wurden seit Erstdiagnose (2008) bis zum Beginn der Auswertungen für die vorliegende Arbeit (Mai 2019) bei 102 Patienten ein oder mehrere Rezidive diagnostiziert. Dieses wurde gesondert analysiert und dem Gesamtkollektiv gegenübergestellt.

3.2 Beschreibung tumorunabhängiger Eigenschaften der Kollektive

3.2.1 Geschlechter- und Altersverteilung im Gesamtkollektiv

Das Gesamtkollektiv besteht zu 51,7% (n=269) aus Männern und zu 48,3% (n=251) aus Frauen. Die Geschlechterverteilung des gesamten Kollektivs ist ausgeglichen (s. Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1: Geschlechterverteilung der Kollektive

Geschlecht	Gesamtkollektiv		Rezidivkollektiv		
	n	Anteil	n	Anteil	Anteil am Gesamtkollektiv
Männlich	269	51,7%	56	54,9%	20,8%
Weiblich	251	48,3%	46	45,1%	18,3%
Gesamt	520	100,0%	102	100,0%	19,6%

Für das Gesamtkollektiv liegt der Mittelwert des Patientenalters bei Erstdiagnose bei 56,4 Jahren ($SD \pm 15,56$). Der Median beträgt 57 Jahre (IQR 46-69). Der jüngste Patient ist bei Erstdiagnose 15 Jahre alt, der älteste Patient 94 Jahre. Bei den Frauen wird die Diagnose mit durchschnittlich 53,9 Jahren fünf Jahre früher als bei den Männern mit 58,8 Jahren gestellt. Wie in Abbildung 3.2 zu erkennen ist, findet die Diagnosestellung überwiegend bei Patienten im mittleren Lebensalter statt: Der Anteil der 40-69-Jährigen am Gesamtkollektiv beträgt 62,5% (vgl. Tabelle 3.2). Lediglich ein Patient aus dem Kollektiv erkrankt bereits vor Erreichen des 20. Lebensjahres.

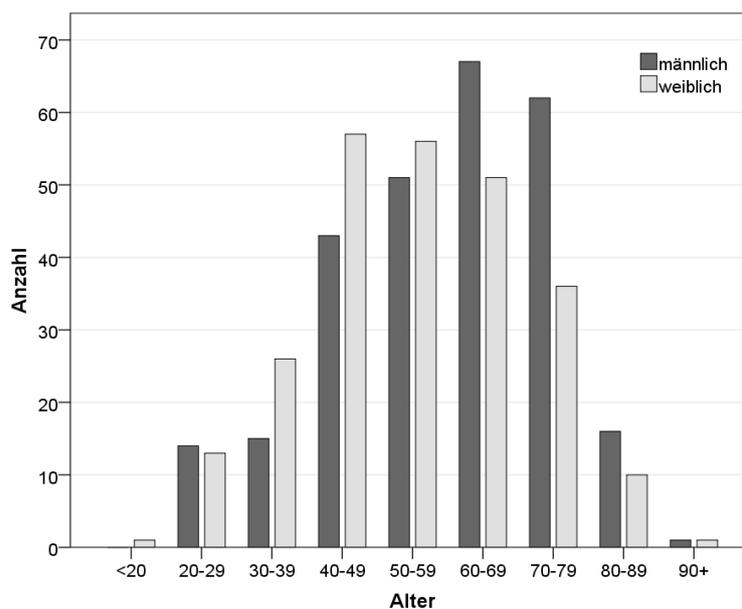


Abbildung 3.2: Altersverteilung im Gesamtkollektiv

3.2.2 Geschlechter- und Altersverteilung im Rezidivkollektiv

Das Rezidivkollektiv besteht zu 54,9% ($n=56$) aus Männern und 45,1% ($n=46$) aus Frauen und ist somit etwas weniger ausgeglichen als das Gesamtkollektiv. Der Anteil der Patienten, welche ein Rezidiv entwickeln liegt im Mittel bei 19,6%; bei Männern etwas höher als bei Frauen (s. Tabelle 3.1). Im Rezidivkollektiv liegt das Erkrankungsalter im Mittel bei 59,4 Jahren ($SD \pm 14,55$), wobei die Erstdiagnose bei Frauen mit 57,2 Jahren durchschnittlich vier Jahre vor den Männern mit 61,2 Jahren erfolgt. Auch hier findet die Diagnosestellung überwiegend bei Patienten im mittleren Lebensalter statt: Der Anteil der 40-69-

Jährigen am Rezidivkollektiv beträgt 59,8% (vgl. Tabelle 3.2). Der Altersmedian liegt in diesem Kollektiv bei 60 Jahren (IQR 50-71).

Tabelle 3.2: Altersverteilung der Kollektive

	Gesamtkollektiv				Rezidivkollektiv			
	n	Anteil	MW (±SD)	Median (IQR)	n	Anteil	MW (±SD)	Median (IQR)
Alter bei Erstdiagnose			56,4 (±15,56)	57 (46-69)			59,4 (± 14,55)	60 (50-71)
<40 Jahre	69	13,3%			9	8,8%		
40-69 Jahre	325	62,5%			61	59,8%		
≥ 70 Jahre	126	24,2%			32	31,4%		
Gesamt	520	100,0%			102	100,0%		

3.2.3 Nachbeobachtungszeitraum

Für alle Patienten des untersuchten Kollektivs beträgt der Median der Nachbeobachtungsdauer 72 Monate (IQR=37-118), wobei der Median bei den Frauen bei 98 Monaten (IQR=45-121) bei den Männern hingegen bei 58 Monaten (IQR=31-115) liegt. Die längste Follow-up-Zeit beträgt 133 Monate (ca. 11,1 Jahre), die kürzeste ist als Einschlusskriterium auf 3 Monate festgelegt.

Tabelle 3.3: Nachbeobachtungszeitraum

Dauer der Nachbeobachtung	Stadium bei Erstdiagnose						Gesamt	
	Stadium I		Stadium II		Stadium III		n	Anteil (%)
	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)		
1-3 Jahre	82	20,7	29	34,5	18	46,2	129	24,8
4-5 Jahre	85	21,5	12	14,1	6	15,4	103	19,8
6-10 Jahre	144	36,4	27	31,8	7	17,9	178	34,2
>10 Jahre	85	21,5	17	20,0	8	20,5	110	21,2
Gesamt	396	100	85	100	39	100	520	100

In Tabelle 3.3 wird die Nachbeobachtungsdauer in Zeitabschnitte gruppiert dargestellt. Außerdem findet eine gesonderte Auflistung nach dem jeweiligen Stadium bei Erstdiagnose statt. Es fällt dabei auf, dass über die Hälfte des Kollektivs (55,4%) eine Nachbeobachtungsdauer von mindestens sechs Jahren aufweist.

Zusammenfassend lässt sich zu den demographischen Merkmalen für das Gesamtkollektiv (n=520) festhalten, dass die Geschlechterverteilung ausgeglichen ist. Das Erkrankungsalter liegt im Mittel bei 56,4 Jahren, wobei die Diagnosestellung bei den Frauen durchschnittlich etwa fünf Jahre früher als bei den Männern erfolgt. Die mediane Follow-up-Zeit beträgt 72 Monate, mehr als die Hälfte des Kollektivs weist demnach eine Nachbeobachtungsdauer von mehr als 6 Jahren auf. Von den Patienten mit einer Follow-up-Zeit < 6 Jahre sind zum Zeitpunkt der Auswertung 20,7% am Melanom verstorben, 8,6% durch andere Ursachen. Bei 1,3% findet derzeit eine Therapie statt. 11,6% haben die Nachsorge abgebrochen, 35,3% sind der Nachbeobachtung verloren gegangen. Die übrigen 22,4% haben die Nachsorge nach außerhalb verlagert.

3.3 Beschreibung tumorabhängiger Eigenschaften des Kollektivs

Sämtliche tumorspezifische Charakteristika sind in Tabelle 3.5 im Anhang zusammengefasst.

3.3.1 Histologische Subtypen

Das SSM ist mit 65,8% der mit Abstand häufigste Primärtumortyp. Danach folgen mit 12,7% die unter Sonstige/nicht klassifizierbar zusammengefassten Entitäten. Jeweils knapp ein Zehntel aller Subtypen machen das NM (9,0%) bzw. das LMM (8,5%) aus. Weniger häufig wurde in der histologischen Untersuchung das ALM diagnostiziert (4,0%). Diese Verteilung im Gesamtkollektiv spiegelt sich außerdem sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern wider.

3.3.2 Invasionslevel

Beinahe jeder zweite Patient (49,6%) weist ein Invasionslevel der Stufe IV nach Clark auf, während die Stufen II und III jeweils etwa von einem Viertel der Fälle

repräsentiert werden. Der Anteil an Patienten, deren Primärtumor Invasionslevel V erreicht, ist mit 3,8% hingegen gering. Diese Verteilung spiegelt sich auch innerhalb der Geschlechter wider. Aufgrund des Aufnahmekriteriums „invasives Melanom“ sind in der Statistik keine Fälle von Primärtumoren mit Clark Level I geführt.

3.3.3 Tumordicke

Der Mittelwert der Primärmelanomdicke beträgt 1,37mm. Der Median beläuft sich auf 0,84mm (IQR=0,45-1,60). 59,0% der Patienten haben Primärtumoren von 1,0mm oder weniger. 21,7% weisen eine Tumordicke zwischen 1,01mm und 2,0mm auf. Primärtumoren mit einer Dicke zwischen 2,01mm und 4,0mm wurden bei 12,3% der Patienten entdeckt. Melanome, die eine Tumordicke von über 4mm aufweisen, kommen im Kollektiv mit 6,3% selten vor. Es existiert jedoch eine geschlechterspezifische Diskrepanz der Primärtumordicken: Die durchschnittliche Tumordicke der Männer liegt mit 1,50mm über dem Gesamtmittelwert, während die Primärmelanome der Frauen im Mittel nur 1,23mm dick sind und somit unter dem gemeinsamen Mittelwert liegen.

3.3.4 Lokalisationen des Primärtumors

Die häufigste Lokalisation der Primärmelanome im Gesamtkollektiv ist der Rumpf (41,7%). Etwa ein Viertel (26,5%) aller Erstbefunde ist an der unteren Extremität lokalisiert. Seltener sind die obere Extremität (19,2%) sowie das Kopf-Hals-Gebiet (12,5%) betroffen. Hier gibt es deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede, siehe auch Abb. 3.3. Während bei den Frauen die untere Extremität die häufigste Lokalisation darstellt (31,5%), findet sich bei den Männern über die Hälfte aller Erstbefunde am Rumpf (53,2%).

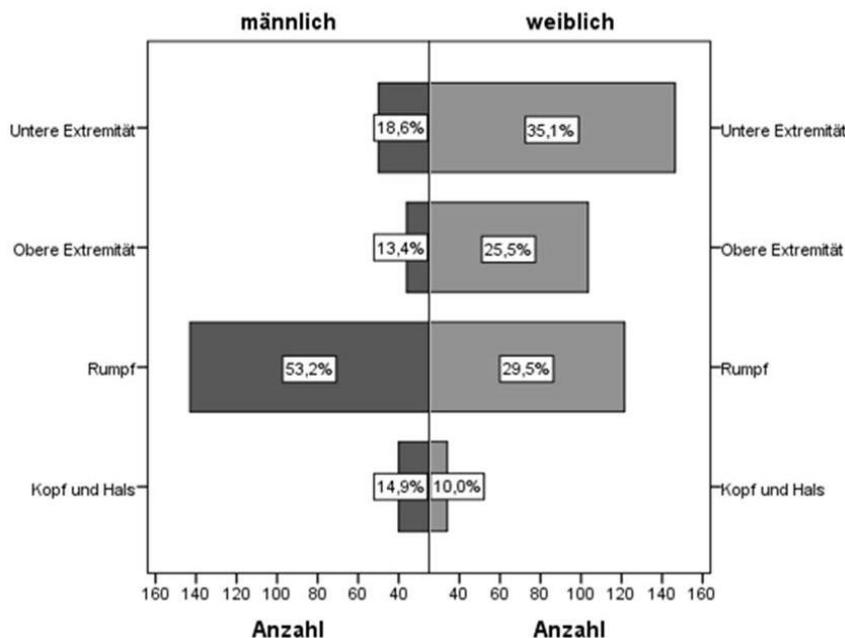


Abb. 3.3: Lokalisation des Primärtumors nach Geschlechtern aufgeteilt

3.3.5 Ulzerationen

Bei gut zwei Drittel der Erstmelanome kommt keine Ulzeration vor (68,8%). Das übrige Drittel teilt sich zu etwa gleichen Teilen in die Fälle, welche eine Ulzeration aufweisen (15,4%), sowie all jene, zu denen es keine Angabe aufgrund fehlender histologischer Gutachten gibt (15,8%).

3.3.6 Stadium bei Erstdiagnose

In Tabelle 3.4 ist das Stadium der Patienten bei Erstdiagnose nach den Kriterien der AJCC von 2009 aufgelistet sowie eine Einteilung in die entsprechende Nachsorgegruppe vorgenommen. Es zeigt sich, dass sich über drei Viertel der Patienten bei Erstdiagnose in Stadium I befinden, wohingegen zu Stadium III nur 7,5% zählen. Beim Blick auf die drei Nachsorgegruppen drückt sich der große Anteil an Patienten aus Stadium IA ($n=228$, 43,8%) durch eine entsprechend große Gruppe aus, der eine vergleichbar große Gruppe, bestehend aus den Erstdiagnose-Stadien IB-IIB folgt ($n=239$, 46,0%). Die Summe der Patienten aus Stadium IIC-IIIC (respektive Stadium IV, diese wurden allerdings per Ausschlusskriterium von vornherein nicht gewertet) ergibt die dritte Nachsorgegruppe, welche mit 53 Patienten (10,2%) deutlich kleiner ausfällt.

Tabelle 3.4: Stadium bei Erstdiagnose und Nachsorgegruppen

Stadium nach AJCC 2009	n Anteil (%)		Stadium gruppiert	n Anteil (%)		Nachsorge- gruppe	n Anteil (%)	
	n	Anteil (%)		n	Anteil (%)		n	Anteil (%)
IA	228	43,8	I	396	76,2	(1)	228	43,8
IB	168	32,3						
IIA	39	7,5	II	85	16,3	(2)	239	46,0
IIB	32	6,2						
IIC	14	2,7						
IIIA	12	2,3	III	39	7,5	(3)	53	10,2
IIIB	20	3,8						
IIIC	7	1,3						
Gesamt							n = 520	

Hinsichtlich tumorspezifischer Parameter lassen sich folgende Beobachtungen zusammenfassen: Das SSM ist der mit Abstand am häufigsten diagnostizierte Subtyp. Insgesamt ist die Verteilung der einzelnen Subtypen zwischen den Geschlechtern ausgeglichen. Im Mittel ist das Erstmelanom 1,37mm dick und in über zwei Drittel der Fälle nicht ulzeriert. Über die Hälfte aller Patienten weist bei Erstdiagnose ein Invasionslevel von IV nach Clark auf, Level V ist hingegen eine Rarität (3,8%). Insgesamt tritt das MM am häufigsten am Rumpf auf, jedoch gibt es hier geschlechterspezifische Unterschiede: Während es bei Frauen am häufigsten an der unteren Extremität lokalisiert ist, wird es bei Männern am häufigsten am Rumpf diagnostiziert. Durch die tumorspezifische Charakterisierung können die Patienten in die AJCC-Stadien eingeteilt werden. Im Kollektiv befinden sich überwiegend Patienten, die bei Erstdiagnose in Stadium I gestuft werden (76,2%). Gruppiert man das Kollektiv anhand des Nachsorgeschemas, so ergeben sich zwei beinahe gleich große Gruppen 1 und 2. Die dritte Nachsorgegruppe fällt wiederum etwas kleiner aus und macht etwa 10% des Gesamtkollektivs aus.

3.4 Analysen zur Nachsorge

3.4.1 Durchgeführte und zusätzliche Untersuchungen

Insgesamt sind für das Kollektiv 10.512 Untersuchungen dokumentiert, davon wurden 29,4% als zusätzlich gewertet. Über 70% der durchgeführten Untersuchungen finden in Tübingen demnach schemagerecht statt. Es zeigt sich, dass im Gesamtkollektiv die knappe Hälfte aller durchgeführten Untersuchungen aus klinischen Untersuchungen besteht (5.152, ~49%). Dieser Anteil variiert in den einzelnen Nachsorgegruppen und ist in Gruppe 1 (~70%) höher als in Gruppe 2 (~44%) und 3 (~35%). Schemagerecht nimmt dagegen der Anteil an weiterführenden Untersuchungen in den höheren Stadien zu.

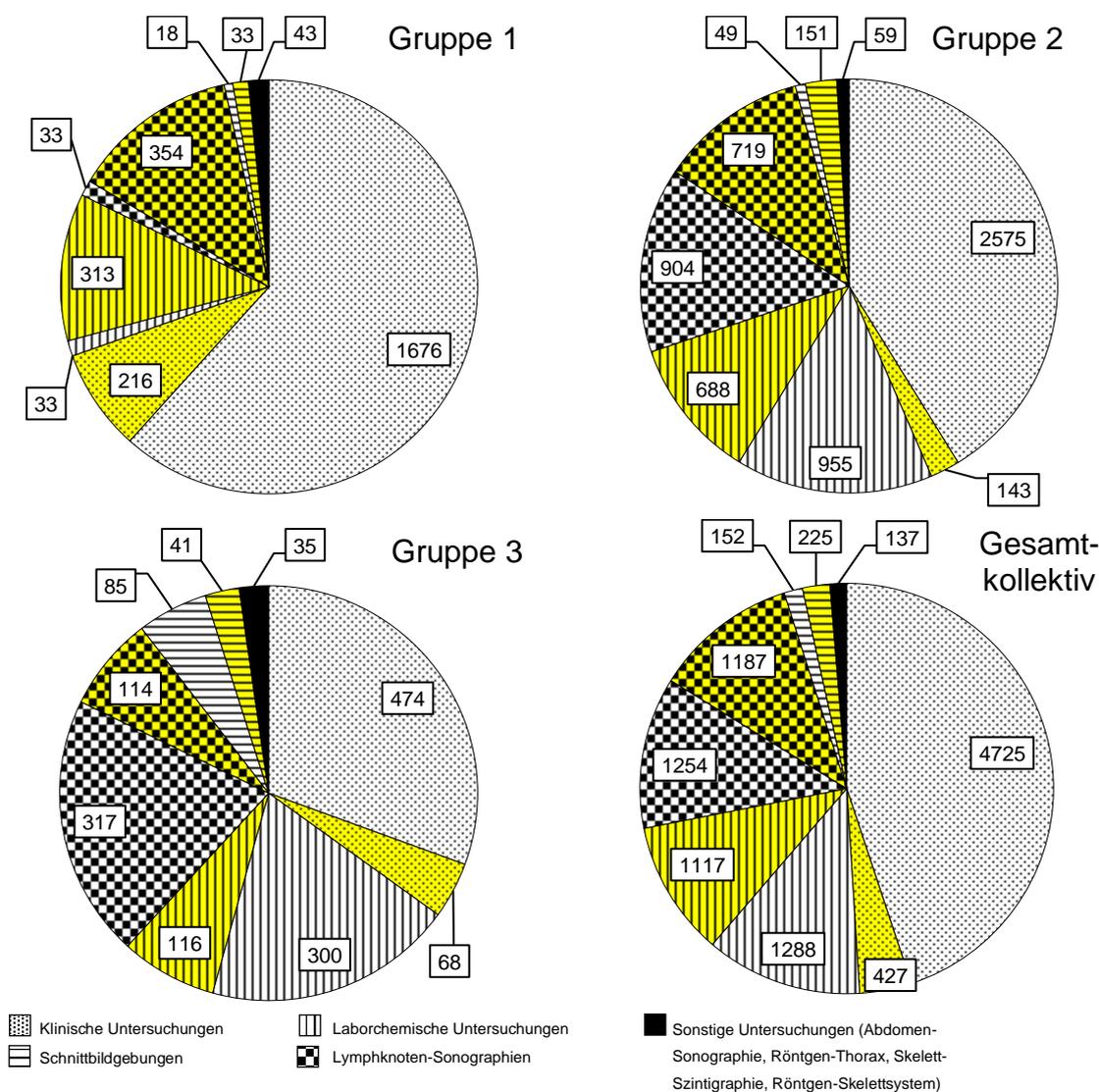


Abbildung 3.4: Anzahl der Untersuchungen, gegliedert nach Nachsorgegruppen und geteilt in regulär/zusätzlich. Zusätzliche Untersuchungen sind gelb hinterlegt.

Außerdem lässt sich vermerken, dass klinische Untersuchungen selten zusätzlich stattfinden (8,3% aller klinischen Untersuchungen). Die häufigsten zusätzlichen Untersuchungen sind laborchemische Untersuchungen und Lymphknoten-Sonographien. Dem aktuellen Nachsorgeschema prinzipiell nicht entsprechende Untersuchungsmethoden finden in Tübingen nur in Ausnahmefällen statt (1,3% aller Untersuchungen). Abbildung 3.4 bietet eine Übersicht zu sämtlichen durchgeführten Untersuchungen.

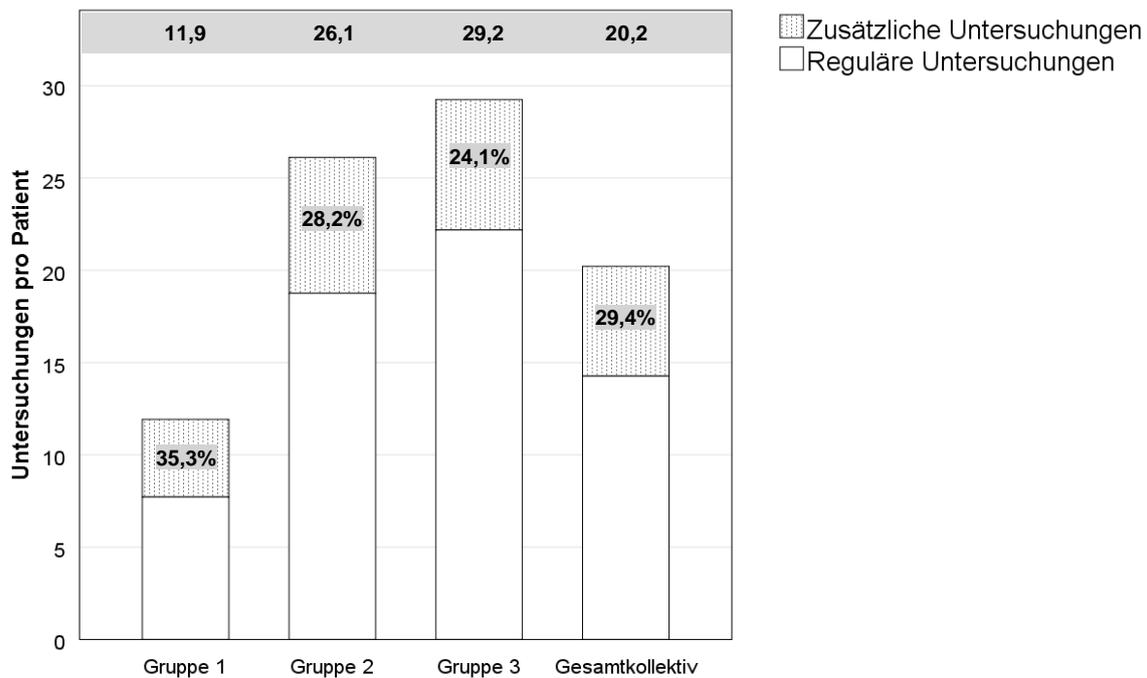


Abbildung 3.5: Zusätzliche und regulär durchgeführte Untersuchungen pro Patient, gruppiert in Nachsorgegruppen und im Gesamtkollektiv. Der angegebene Prozentsatz bezieht sich auf den jeweiligen Anteil zusätzlicher Untersuchungen (vgl. Tabelle 3.6 im Anhang). Die oben aufgetragene Zahl gibt die durchschnittliche Anzahl an Untersuchungen pro Patient an.

Im Vergleich (siehe Abbildung 3.5) erhalten Patienten im Stadium IA am häufigsten zusätzliche Untersuchungen (etwa 35%), darauf folgen die Patienten aus Gruppe 2 mit etwa 28%. Die wenigsten vom Nachsorgeschema abweichenden und somit zusätzlichen Untersuchungen erhalten durchschnittlich Patienten aus Gruppe 3. Für diese wurde jede vierte Untersuchung zusätzlich durchgeführt (~24%). Bestimmt man die durchschnittliche Anzahl an Untersuchungen, die ein Patient aus einer bestimmten Nachsorgegruppe während sei-

ner gesamten Nachsorgezeit erhalten hat, so zeigt sich, dass die Patienten im Stadium IA schemagerecht durchschnittlich weniger Untersuchungen erhalten (~12/Pat.) als Patienten der zweiten (~26/Pat.) und dritten (~29/Pat.) Gruppe. Das Nachsorgeschema impliziert diese Verteilung. Über das Gesamtkollektiv gemittelt erhält ein Patient im Laufe seiner Nachsorge etwa 20 Untersuchungen, davon handelt es sich im Durchschnitt bei etwa 6 Untersuchungen (29,4%) um zusätzliche Untersuchungen.

Der beschriebene Trend bezüglich zusätzlicher Untersuchungen zeichnet sich auch ab, wenn die Methoden einzeln gelistet werden: ~91% zusätzliche Laboruntersuchungen und ~92% zusätzliche Lymphknoten-Sonographien in Gruppe 1 gegenüber ~28% zusätzlichen Laboruntersuchungen und ~27% zusätzlichen Lymphknoten-Sonographien in Gruppe 3 machen den Unterschied deutlich. Dabei ist zu betonen, dass laborchemische Untersuchungen, Lymphknoten-Sonographien sowie weitere bildgebende Verfahren für Patienten im Stadium IA prinzipiell nicht vorgesehen sind. Lediglich für jene Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung in ein höheres Stadium gestuft wurden, gelten diese Untersuchungen als regulär. Beim Anteil zusätzlicher Bildgebungen führt die Gruppe 2 das Feld mit etwa 75% Extra-Untersuchungen an, dahinter folgt Gruppe 1 mit ~65%. Dabei werden Computer-Tomographien zu ~60% (Gruppe 1) bzw. ~78% (Gruppe 2) und Magnet-Resonanz-Tomographien zu jeweils ~83% zusätzlich durchgeführt. Mit Abstand die wenigsten zusätzlichen Bildgebungen werden bei Patienten der Gruppe 3 durchgeführt (~33%), da das Nachsorgeschema für diese Patientengruppe regulär alle sechs Monate eine Schnittbildgebung enthält. Das Drittel an zusätzlichen Bildgebungen setzt sich hier aus knapp 32% zusätzlichen CTs und ~54% zusätzlichen MRTs zusammen.

Insgesamt haben 165 Patienten (31,7%) während ihrer gesamten Nachsorge keine einzige zusätzliche Untersuchung erhalten, 355 Patienten (68,3%) hingegen mindestens eine. Es soll hier betont werden, dass die genannten 165 Patienten deswegen noch nicht zwangsläufig eine durchweg reguläre Nachsorge erhalten haben, da sie durchaus Termine versäumt haben können oder ihnen einzelne, für sie vorgesehene Untersuchungen, nicht zuteilwurden.

Aus Abbildung 3.6 wird ersichtlich, dass Patienten aus niedrigen Stadien tendenziell mehr zusätzliche Untersuchungen erhalten, als Patienten aus höheren Stadien. Nur an Patienten aus Stadium IIIB werden vergleichbar viele zusätzliche Untersuchungen durchgeführt wie an Patienten aus Stadium IA oder IB. Dieser Umstand darf allerdings nicht darüber hinwegtäuschen, dass Patienten aus höheren Stadien, mit Ausnahme von Patienten in Stadium IIIC, insgesamt mehr Untersuchungen erhalten als Patienten aus niedrigeren Stadien. So schwankt die Zahl der durchschnittlich durchgeführten Untersuchungen pro Patient zwischen minimal ~11,9 (Stadium IA) und maximal ~34,8 (Stadium IIB) Untersuchungen im Verlauf der gesamten Nachsorge.

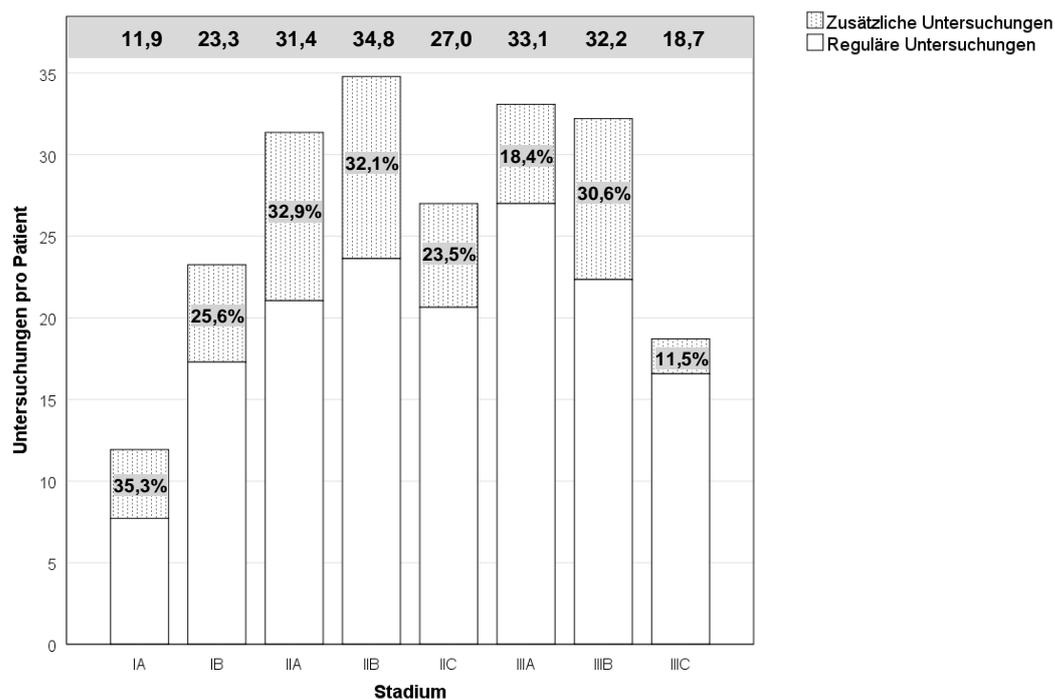


Abbildung 3.6: Zusätzliche und regulär durchgeführte Untersuchungen pro Patient, gruppiert nach Stadium. Der angegebene Prozentsatz bezieht sich auf den jeweiligen Anteil zusätzlicher Untersuchungen (vgl. Tabelle 3.6 im Anhang). Die oben aufgetragene Zahl gibt die durchschnittliche Anzahl an Untersuchungen pro Patient an.

Wendet man den Blick nun ab von den *Untersuchungen*, hin zu den *Patienten* mit zusätzlichen Untersuchungen, so ergibt sich ein ähnliches Bild: Von Gruppe 1 (Stadium IA) erhalten etwa 70,6% im Verlauf mindestens einmal eine zusätzliche Untersuchung. Bei Gruppe 2 (Stadium IB-IIIB) fällt der Anteil mit 67,4% schon geringer aus, erneut den geringsten Anteil weist Gruppe 3

(Stadium IIC-IIIC) auf (63,3%). Die größten Schwankungen innerhalb einer Nachsorgegruppe finden sich bei Gruppe 2 (siehe Abbildung 3.7): Während nur etwa 60% der Patienten aus dem Stadium IB zusätzliche Untersuchungen erhalten, werden solche fast bei 88% der Patienten aus Stadium IIB durchgeführt. Vor dem Hintergrund, dass Metastasen bei Patienten aus Stadium IIB tatsächlich häufiger auftreten als bei Patienten aus Stadium IB, ist die soeben genannte Verteilung nachvollziehbar, da bei Patienten aus Stadium IIB entsprechend häufiger der Verdacht auf Metastasierung gestellt wird, der dann weitere Untersuchungen nach sich zieht. Zwar unterschieden sich die Prozentsätze zwischen den Patienten aus Stadium IIIB und IIIC noch deutlicher, allerdings sind die Fallzahlen in Gruppe IIIC so gering, dass dieser Wert als Ausreißer gesehen werden kann.

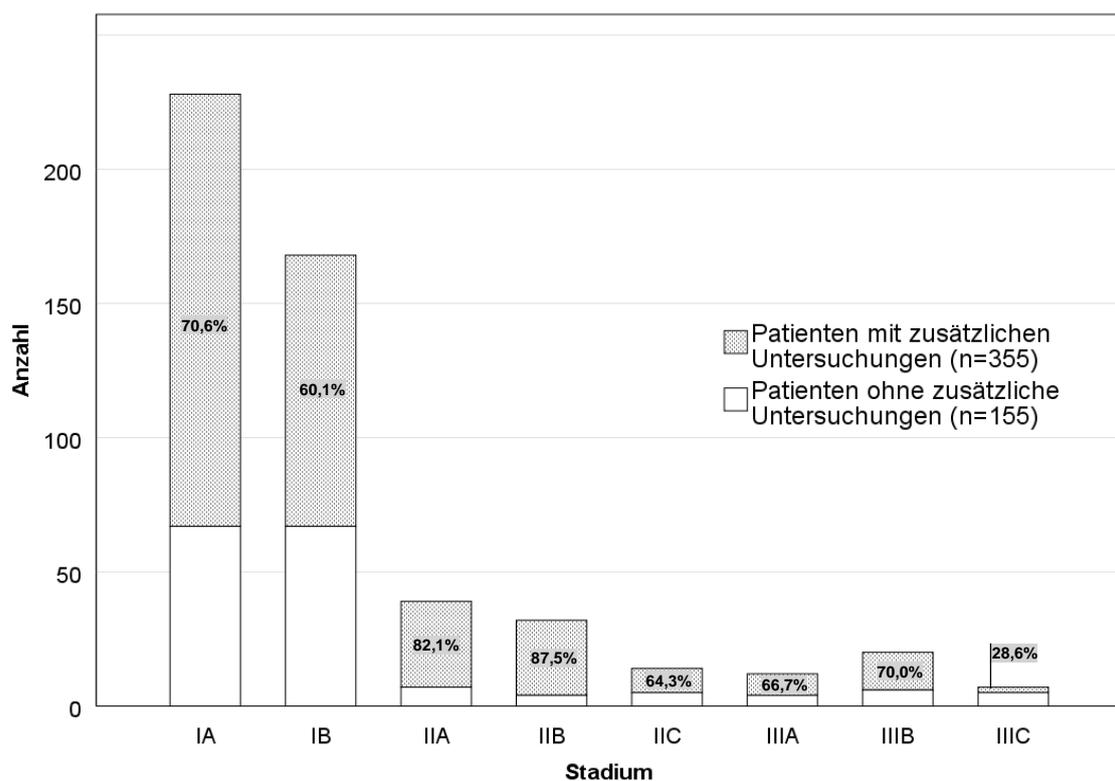


Abb. 3.7: Patienten mit zusätzlichen bzw. ohne zusätzliche Untersuchungen. Der angegebene Prozentsatz bezieht sich auf den jeweiligen Anteil zusätzlicher Untersuchungen (vgl. Tab. 3.6).

Abb. 3.8 stellt zusammenfassend alle zusätzlich getätigten Untersuchungen allen regulär durchgeführten gegenüber. Es fällt auf, dass Lymphknoten-Sonographien und laborchemische Untersuchungen etwa gleich häufig regulär

und zusätzlich stattfinden, in Summe machen diese Untersuchungsmethoden etwa ein Drittel (~34%) aller regulär durchgeführten bzw. etwa 74% aller zusätzlich durchgeführten Untersuchungen aus. Dabei resultieren zusätzliche Laboruntersuchungen aus initial erhöhten S-100 β -Werten, während zusätzliche Lymphknoten-Sonographien zur Abklärung klinisch auffälliger Befunde sowie zur Kontrolle vorheriger unklarerer Ultraschallbefunde durchgeführt werden. Klinische Untersuchungen und Schnittbildgebungen finden dagegen seltener als zusätzliche Untersuchungen statt. Während allerdings die klinischen Untersuchungen fast zwei Drittel (~64%) aller regulären Untersuchungen ausmachen, ist der Anteil an regulär durchgeführten Bildgebungen mit ~2% verschwindend gering. Im Vergleich zu den übrigen zusätzlich durchgeführten Untersuchungen machen sonstige Untersuchungen, welche automatisch als zusätzlich zählen, nur einen sehr kleinen Prozentsatz (~4%) aus.

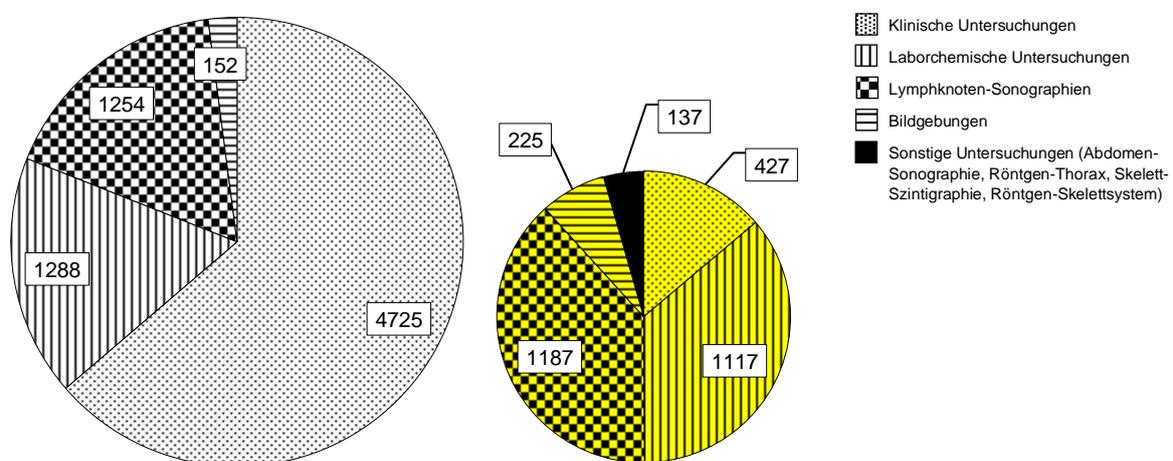


Abbildung 3.8: Reguläre (links, n=7419) und zusätzliche Untersuchungen (rechts, n=3093). Das Verhältnis der Anzahl von Untersuchungen ist durch die Relation der Flächeninhalte wiedergegeben.

3.4.2 Reguläre Nachsorge

Zum Zeitpunkt der Auswertung kommen noch 29,2% zur Nachsorge, knapp 1% erhält derzeit eine Therapie. Etwa 16% haben die Nachsorge bereits abgeschlossen, 10% haben sie abgebrochen. Rund 2% sind der Nachbeobachtung verloren gegangen, von 21,3% gibt es außerdem keine Rückmeldung, seit sie die Nachsorge außerhalb durchführen lassen. Insgesamt sind zum Auswer-

tungszeitpunkt 17,9% des Kollektivs verstorben. Von den Patienten im Stadium IV leben bei der Auswertung noch ~2,7%, gemessen am Gesamtkollektiv.

Ein Stadienshift nach Stadium III erfolgt bei 8,5% des Kollektivs. Von diesen 44 Patienten wechseln wiederum 29 im Verlauf weiter nach Stadium IV. Somit wechseln nach Stadium IV insgesamt 79 Patienten (15,2% vom Gesamtkollektiv).

In der Arbeit wurde besonderer Wert daraufgelegt, die Nachsorge jedes Patienten bis zum Eintreten eines der oben genannten Ereignisse, respektive bis zum schemagerechten Ende der Nachsorge nach zehn Jahren, zu evaluieren. Somit wurden sämtliche Patienten solange berücksichtigt, wie Daten über deren Nachsorge vorhanden waren und sie gleichzeitig die Selektionskriterien erfüllten. Die Frage nach der Anzahl an Patienten, welche eine *reguläre* Nachsorge wahrnehmen, lässt sich im Gegensatz zu den zusätzlichen Untersuchungen nicht mit einer einzigen Zahl beantworten. Für eine „reguläre Nachsorge“ ist es nicht ausreichend, keine zusätzlichen Termine zu haben, vielmehr sollte man zu sämtlichen vorgesehenen Terminen regelmäßig erscheinen. Außerdem sollten an einem regulären Nachsorgetermin nur genau die Untersuchungen vorgenommen werden, welche laut Nachsorgeschema empfohlen sind. Innerhalb dieses Kapitels wird daher immer wieder ein Wert von Bedeutung sein, dessen genaue Berechnung bereits im Teil zu Material und Methoden erläutert wurde, der Wert $P_{\text{regulär}}$. Anhand dieses Wertes, der durch Abgleich von Soll- mit den Istwerten entsteht, wird im Folgenden die Regularität der Nachsorge bemessen. Es sei gleich vorweggenommen, dass einen Wert von 100% über die jeweilige Follow-Up-Zeit nur 2 Patienten erreicht haben. Es wird schnell ersichtlich: Erst in der Zusammenschau aller Werte ergibt sich eine aussagekräftige Zahl bzw. ein Prozentwert, siehe hierzu Tabelle 3.7 im Anhang. Dies bedeutet zwar zum einen, dass die wenigsten Patienten eine schemagetreue Nachsorge wahrnehmen. Zum anderen lassen sich aus den jeweiligen Anteilen am Idealwert dennoch belastbare Aussagen treffen, insbesondere können dadurch die einzelnen Nachsorgegruppen miteinander verglichen werden, s. Abb. 3.8. Der Mittelwert für $P_{\text{regulär}}$ über alle regulären Untersuchungen ($n=7419$), sämtliche gültige Patienten ($n=500$) und den gesamten Beobachtungszeitraum (10,3 Jahre) liegt für

das Kollektiv bei 72,0%. Das heißt, beinahe $\frac{3}{4}$ der den Tübinger Patienten laut Schema zustehenden Nachsorgeuntersuchungen kamen in diesem Zeitraum regulär zur Anwendung. Beim Gesamtmittelwert lässt sich über die Jahre ein Anstieg von 69% im ersten Jahr bis 95,7% im zehnten Jahr beobachten. Das bedeutet, während im ersten Nachsorgejahr insgesamt 69% der empfohlenen Untersuchungen wahrgenommen werden, sind im zehnten Nachsorgejahr über 95% der vom Schema vorgesehenen Untersuchungen durchgeführt worden. Dabei ist zu beachten, dass gleichzeitig erkrankungsbedingt die Anzahl gültiger Fälle abnimmt. Die einzelnen Nachsorgegruppen beschreiben eine ähnliche Entwicklung, nur bei den Patienten aus Gruppe 3 findet im 8. Nachsorgejahr ein vorübergehender Rückgang der Nachsorgeregularität statt. Allerdings starten die Gruppen von unterschiedlichen Niveaus: Während $P_{\text{regulär}}$ bei Patienten aus Gruppe 3 im ersten Jahr 59,7% beträgt, erfüllen Patienten aus Gruppe 1 hier bereits 91,6% der vorgesehenen Nachsorge. Gruppe 2 befindet sich mit 64,8% dazwischen. Letztgenannte erfahren innerhalb des fünften Nachsorgejahres einen deutlichen Sprung von 74,2% auf 91,7%. Nachdem Gruppe 3 im achten Jahr ihren Tiefpunkt erreicht hat, findet auch hier ein stetiger steiler Anstieg statt. Patienten aus dieser Gruppe werden innerhalb ihres letzten Nachsorgejahres 85,0% der vorgesehenen Untersuchungen zuteil.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum gerechnet fällt auf, dass Patienten aus Gruppe 1 insgesamt über 90% ihrer vorgesehenen Untersuchungen auch tatsächlich erhalten. In Gruppe 2 beläuft sich diese Zahl auf 69,3%. In der Gesamtwertung schneidet die dritte (Hochrisiko-)Gruppe, in welcher den Patienten nur etwa 59% der vorgesehenen Nachsorgeuntersuchungen regulär zuteilwerden, am schlechtesten ab. An dieser Stelle soll noch erwähnt werden, dass für den o.g. Gesamtwert von 72,0%, der sich über alle Jahre, alle Patientengruppen und sämtliche Untersuchungen gemittelt errechnet, nicht 520 Patienten, sondern lediglich 500 Patienten berücksichtigt werden konnten. Die übrigen 20 hatten während ihrer Beobachtungszeit keinen regulär vorgesehenen Termin, dies war i.d.R. dann der Fall, wenn ein Patient aus Nachsorgegruppe 1 schon nach einer Follow-up-Zeit < 6 Monate aus dem Kollektiv fiel oder nach Stadium IV eingestuft wurde. Bis zu diesem Zeitpunkt

hätte ein Patient laut Schema nicht unbedingt zur Nachsorge vorstellig werden müssen, er hat somit keinen Termin versäumt und wurde daher weder positiv noch negativ für die Berechnung von $P_{\text{regulär}}$ berücksichtigt. In Abbildung 3.9 werden die genannten Beobachtungen grafisch zusammengefasst.

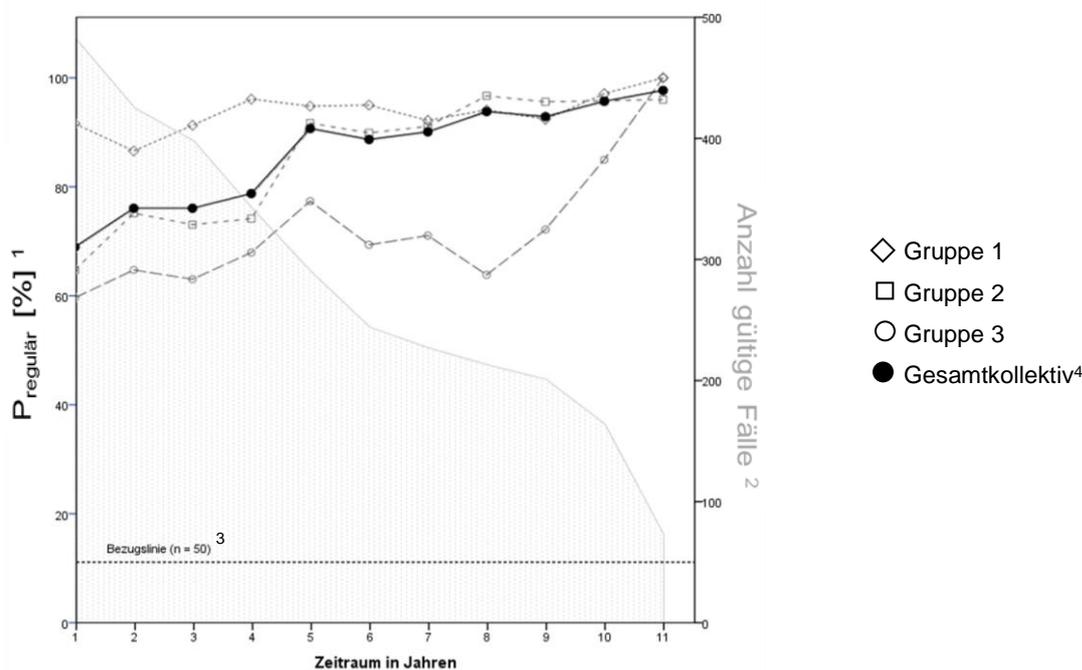


Abbildung 3.9: $P_{\text{regulär}}$ über alle Untersuchungen gemittelt für das Gesamtkollektiv und einzelne Nachsorgegruppen zusammengefasst.

Anmerkungen:

¹ $P_{\text{regulär}}$ beschreibt, wie viele der vorgesehenen Nachsorgeuntersuchungen tatsächlich an regulären Nachsorgeterminen wahrgenommen wurden.

²Unter *Anzahl gültige Fälle* versteht sich die Anzahl an Patienten, die im angegebenen Zeitraum die jeweilige Untersuchung laut Nachsorgeschema hätten erhalten sollen.

³Die Angabe der Bezugslinie bei $n = 50$ soll verdeutlichen, inwiefern unterschiedliche Fallzahlen in die Berechnung von $P_{\text{regulär}}$ eingegangen sind (im Vergleich zu weiteren Diagrammen, s.u.).

⁴Aus Gründen der Übersichtlichkeit beschränkt sich die grafische Darstellung auf die Nachsorgegruppen sowie das Gesamtkollektiv als Referenzkurve. Die Werte für jedes einzelne Stadium sind in Tabelle 3.7 aufgelistet.

Im Weiteren wird der zeitliche Verlauf von $P_{\text{regulär}}$ für die einzelnen Untersuchungsmethoden betrachtet. Hier zeichnen sich deutliche Unterschiede ab. Wie aus Abb. 3.10 ersichtlich, erhalten Patienten während der gesamten Beobach-

tungszeit stets über 85% der für sie vorgesehenen klinischen Untersuchungen an einem regulären Termin.

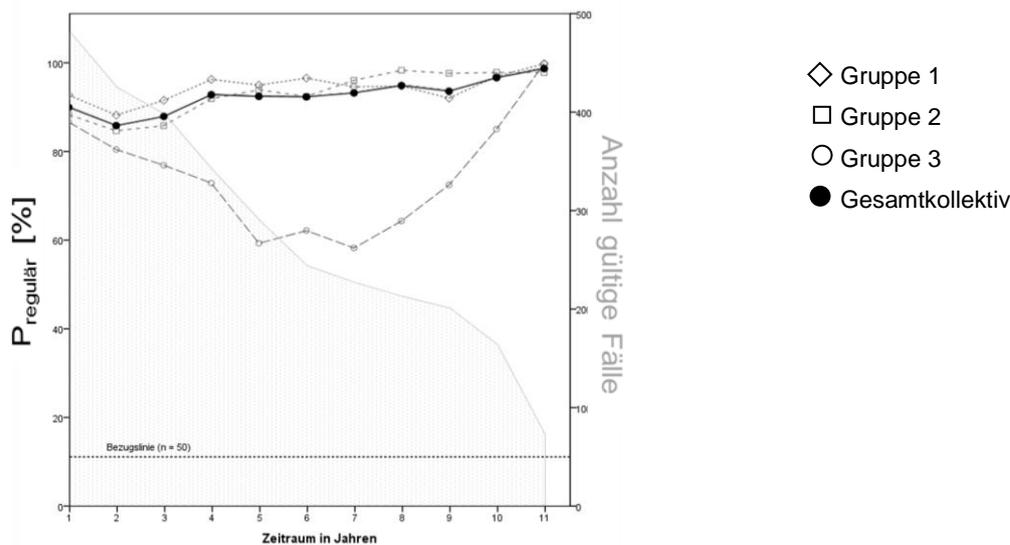


Abbildung 3.10: $P_{\text{regulär}}$ der klinischen Untersuchungen im zeitlichen Verlauf

Da ein Nachsorgetermin i.d.R. mindestens aus einer klinischen Untersuchung besteht, kann hieraus auch die Versäumnisrate an Nachsorgeterminen abgelesen werden, welche für das Gesamtkollektiv somit durchschnittlich unter 15% liegt.

Bei der Betrachtung der Kurven für laborchemische Untersuchungen und Lymphknoten-Sonographien fällt auf, dass sich die beiden Graphen für das Gesamtkollektiv ähneln (s. Abb. 3.11): Nach Vollendung des fünften Nachsorgejahres fallen beide Kurven von Werten zwischen ~83% und ~84% ab auf Werte von ~63% am Ende des siebten Jahres. Anschließend steigen beide Kurven wieder auf Werte zwischen 90% und 100% in den letzten Nachsorgejahren, was wiederum dem Gesamttrend entspricht. Allerdings dürfen diese hohen Prozentsätze nicht darüber hinwegtäuschen, dass gerade in den ersten drei Jahren nach Erstdiagnose nur etwa die Hälfte bis drei Viertel der vorgesehenen Laboruntersuchungen bzw. Lymphknoten-Sonografien durchgeführt werden. Nach dieser Zeitspanne reduziert sich die Anzahl gültiger Fälle deutlich, da sämtliche Patienten aus Nachsorgegruppe 2 ab diesem Zeitpunkt regulär keine Labor- und Ultraschall-Untersuchungen mehr erhalten müssen.

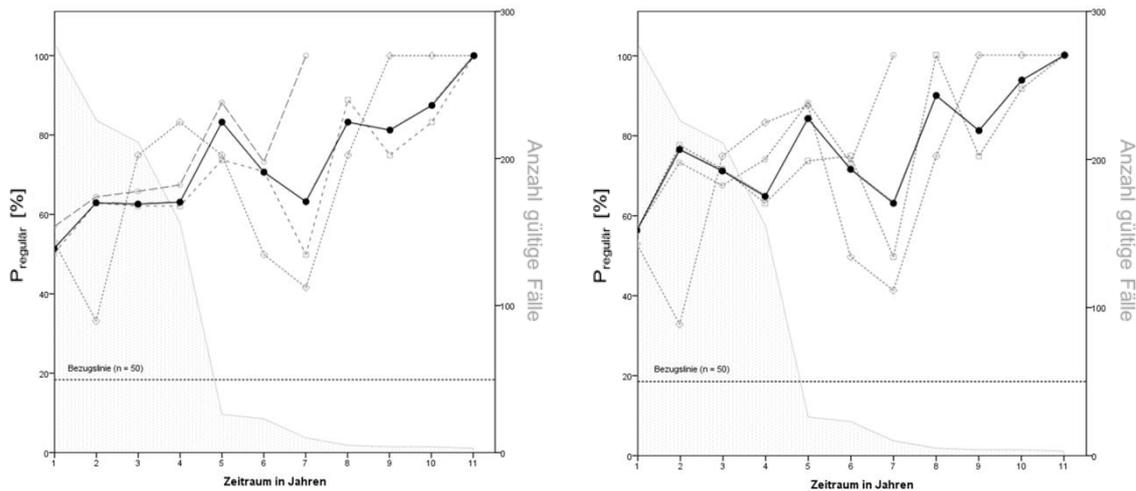


Abbildung 3.11: $P_{\text{regulär}}$ der laborchemischen Untersuchungen (links) und der Lymphknoten-Sonographien (rechts) im zeitlichen Verlauf. Kennzeichnungen siehe Abb. 3.9

Anmerkung: Abrupt endende Linien deuten darauf hin, dass ab dem nächsten Jahr die Anzahl gültiger Fälle aus dieser Gruppe null beträgt.

Insgesamt weniger schemagerecht findet die Durchführung von schnittbildgebenden Verfahren statt (s. Abb. 3.12). Dies hat sich schon im vorherigen Kapitel durch den großen Anteil zusätzlicher CTs und MRTs (59,7%) abgezeichnet. An den regulären Nachsorgeterminen finden hingegen über alle Jahre gerechnet nur etwa die Hälfte (51,5%) aller vorgesehenen Schnittbildgebungen statt. Um die dargestellte Kurve besser interpretieren zu können, sei an das Nachsorge-schema erinnert: Bildgebende Verfahren sind nur für die ersten drei Jahre und nur innerhalb des Patientenkollektivs aus Nachsorgegruppe 3 regulär vorgesehen. Warum sind dann auch Patienten aus Gruppe 1 und Gruppe 2 dargestellt? Und wie kommt es, dass auch in den Folgejahren noch reguläre Untersuchungen stattfinden? Dies liegt an der Tatsache, dass Patienten aus niedrigeren Stadien im Verlauf bei Erleiden eines Rezidivs ein Upstaging erfahren und ihre Nachsorge ab diesem Zeitpunkt erneut von vorne beginnt, nun aber in Nachsorgegruppe 3. Diese Patienten wurden in der Analyse nach ihrem Stadium bei Erstdiagnose ausgewertet, allerdings gesondert von den Patienten ohne Stadienwechsel, da sich die Sollwerte bei Vorliegen eines Rezidivs ab diesem Zeitpunkt anders berechnen. Auch Laboruntersuchungen sowie Lymphknoten-Sonografien, die ab dem sechsten Nachsorgejahr, bzw. generell bei Patienten

aus Gruppe 1 durchgeführt werden, können unter Umständen regulär vorgesehen sein, wenn bei diesem Patienten ein entsprechendes Rezidiv vorliegt, welches seinen Nachsorgerhythmus neu definiert.

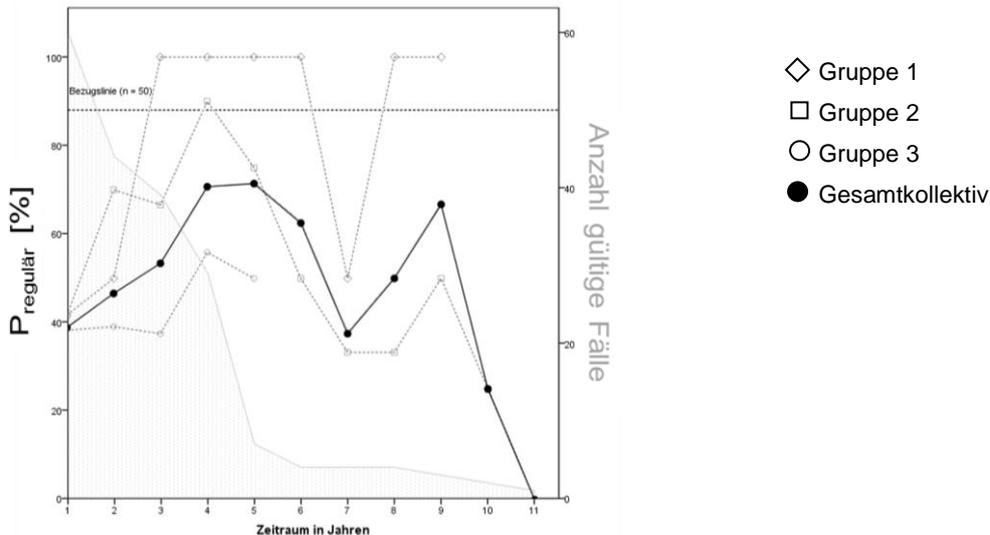


Abbildung 3.12: $P_{\text{regulär}}$ der schnittbildgebenden Verfahren im zeitlichen Verlauf

So ist im Vergleich der Nachsorgegruppen untereinander festzustellen, dass Patienten, die sich vor dem Rezidiv in Stadium IA befanden, nach ihrem Up-Staging einen deutlich höheren Anteil regulärer Schnittbildgebungen erhalten, als Patienten aus Stadium IIC-IIIC, die diese Untersuchungen bereits ab Erstdiagnose erhalten sollen.

3.4.3 Nachsorgeverhalten und Staging im zeitlichen Verlauf

Im Folgenden wird auf die Frage nach der Häufigkeit von Nachsorgeterminen und Stagings pro Jahr eingegangen. Hierzu zunächst einige einleitende Bemerkungen: Im Gegensatz zum letzten Kapitel wurde beim Auszählen der Nachsorgetermine keine Rücksicht auf die Vollständigkeit eines einzelnen Termins genommen. Sobald ein Patient zu einer regulären Untersuchung erschienen war, wurde dies als wahrgenommener Nachsorgetermin gewertet. Zusätzliche Untersuchungen wurden in diesem Kapitel nicht berücksichtigt. Erneut wurde eine Aufteilung in die einzelnen Nachsorgegruppen vorgenommen. Die zugrundeliegenden Daten sind in Tabelle 3.8 im Anhang zusammenfassend darge-

stellt, dort werden die Daten analog zu Tabelle 3.7 nach den einzelnen Stadien gelistet und anschließend gruppiert.

Zusätzlich zu den bisher genannten drei Nachsorgegruppen wurde für diesen Teil der Auswertung ein weiteres Kollektiv, gekennzeichnet durch 3*, eingeführt. Es fasst sämtliche Patienten zusammen, die durch Entwicklung eines Rezidivs ein Up-Staging erhalten haben und deren Nachsorge somit ab diesem Zeitpunkt wieder von vorne beginnt, nun aber mit den Sollwerten von Nachsorgegruppe 3. Um weiterhin zwischen diesen Patienten, die ursprünglich aus einer anderen Nachsorgegruppe stammen und denjenigen Patienten, die von Beginn an zu Nachsorgegruppe 3 gehören, differenzieren zu können, wurde darauf verzichtet, diese beiden Kollektive zusammenzufassen. Demzufolge werden innerhalb der Gruppe 1 und 2 nur all jene Termine gezählt, die bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs stattgefunden haben. Auf dieselbe Art und Weise wurde beim Auszählen der Stagings verfahren.

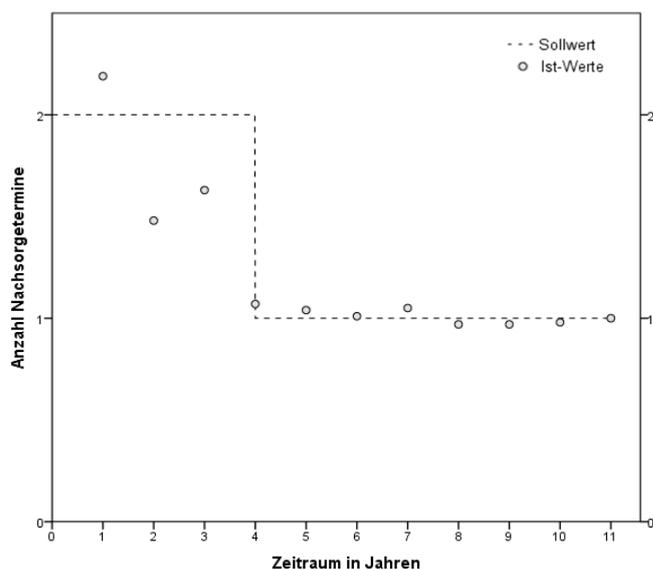


Abbildung 3.13: Mittlere Anzahl an Nachsorgeterminen pro Jahr und Patient für Gruppe 1

Patienten der Nachsorgegruppe 1 sollen innerhalb der ersten drei Jahre zweimal pro Jahr zur Nachsorge erscheinen, im weiteren Verlauf genügt eine Vorstellung pro Jahr. Wie in Abbildung 3.13 erkennbar, erscheinen die Patienten im ersten Jahr etwas öfter als nötig zur Nachsorge (~2,2 Termine/Jahr), in den beiden darauffolgenden Jahren kommen sie bereits seltener, da die Nachsorge nach außerhalb verlagert wird. Über die ersten drei Jahre gemittelt erscheint ein

Patient dieses Kollektivs etwa 1,8-mal pro Jahr zur Nachsorge. Ab dem vierten Jahr findet durchschnittlich beinahe genau einmal jährlich eine Nachsorgeuntersuchung statt ($\sim 1,0$ Termine/Jahr), was dann der Vorgabe entspricht.

In Gruppe 2 ist ein ähnliches Muster erkennbar: Auch hier befindet sich das Kollektiv im ersten Jahr mit durchschnittlich $\sim 3,8$ Untersuchungen pro Jahr sehr nah am Sollwert. In den beiden darauffolgenden Jahren kommen die Patienten etwa dreimal jährlich zur Nachsorge. Somit erhalten die Patienten innerhalb der ersten drei Jahre im Durchschnitt etwa 3,3 Nachsorgeuntersuchungen pro Jahr. Im vierten und fünften Jahr ist der Rhythmuswechsel von einem vier- auf ein zweimal jährliches Erscheinen auch im Kollektiv gut zu erkennen; durchschnittlich finden in dieser Zeit $\sim 1,8$ Nachsorgetermine pro Jahr und Patient statt. Ab dem sechsten Jahr gibt es keinen eindeutigen Sollwert, da die Patienten aus Nachsorgegruppe 2 ab jetzt ein- bis zweimal pro Jahr erscheinen sollen, und es auch in dieser Gruppe einige Patienten gibt, die die Nachsorge komplett heimatnah durchführen lassen. Dies wurde auch in der Grafik bei der Darstellung der Sollwertkurve berücksichtigt und als Fläche gekennzeichnet (siehe Abbildung 3.14). Da sämtliche durchschnittliche Ist-Werte innerhalb der Fläche liegen, haben die Patienten diese Vorgabe eingehalten. Im Mittel erhält ein Patient aus dieser Nachsorgegruppe ab dem sechsten Jahr bis zum Ende seiner Nachsorge $\sim 1,5$ Termine pro Jahr.

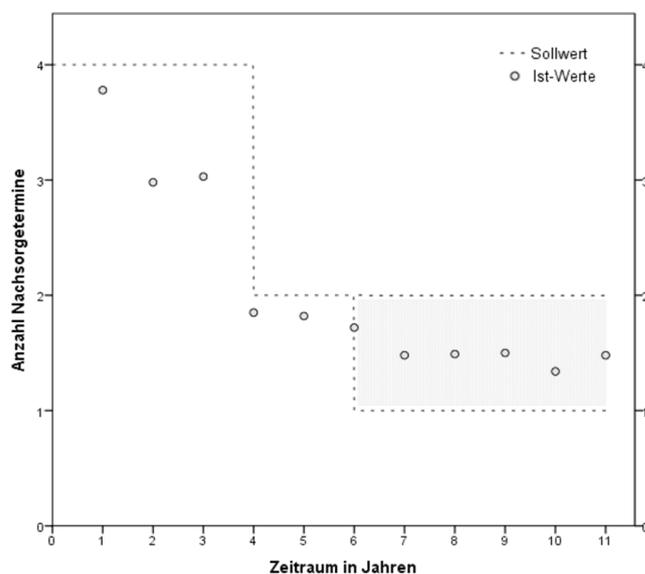


Abbildung 3.14: Mittlere Anzahl an Nachsorgeterminen pro Jahr und Patient für Gruppe 2

Im Folgenden werden auf Abb. 3.15 die Daten für Gruppe 3 und Gruppe 3* nebeneinander dargestellt, was einen Vergleich ermöglichen soll: Innerhalb der ersten drei Jahre erscheinen Patienten, die sich seit Erstdiagnose in Gruppe 3 befinden (Sollwert: 4x/Jahr), im Mittel etwas häufiger - etwa dreimal pro Jahr - zur Nachsorge, als Patienten, die sich erst im Laufe ihrer Erkrankung in dieser Gruppe wiederfinden (~2,7 Termine/Jahr). Allerdings erscheinen Patienten aus letztgenannter Gruppe in den darauffolgenden Jahren häufiger und erfüllen somit eher den Sollwert – etwa 2,9-mal pro Jahr in Jahr 4 und 5, sowie etwa 1,6-mal in den übrigen Nachsorgejahren. Von Beginn an aus Gruppe 3 stammende Patienten sind mit ihren Werten auch im Vergleich mit den anderen Nachsorgegruppen am weitesten von ihren Sollwerten entfernt. Bereits im vierten und fünften Jahr finden im Mittel nur etwa 2,1 anstatt der eigentlich vorgesehenen 4 Termine pro Jahr statt. In der verbleibenden Zeit kommen die Patienten im Schnitt etwa 1,3-mal pro Jahr zur Nachsorge. Dies entspricht der guten Hälfte der schematisch vorgesehenen Nachsorgetermine.

Da die Sollwerte bei dieser Berechnung jeweils nur bis zu einem Stadienshift (in Stadium IV) des Patienten oder dem Abbruch der Nachsorge berechnet wurden, können diese beiden Ereignisse nicht zur Begründung der oben genannten, zu niedrigen Quote herangezogen werden. Denkbar wäre hingegen, dass auch aus dieser Gruppe viele Patienten die Nachsorge heimatnah durchführen lassen. Dadurch werden sie bei der Berechnung berücksichtigt, auch wenn möglicherweise keine Information über deren genaue Nachsorge vorliegt. Dies hat zur Folge, dass der Mittelwert der jährlich wahrgenommenen Nachsorgetermine niedriger ausfällt, als er tatsächlich sein könnte. Da jedoch nicht endgültig geklärt werden kann, aus welchen Gründen bei einem Patienten die Aufzeichnungen mitunter lückenhaft sind, also ob der Patient tatsächlich über einen längeren Zeitraum nicht zur Nachsorge erschienen ist oder ob lediglich die Kommunikation zwischen der Klinik und dem heimatnahen Versorger unzureichend stattgefunden hat, bleibt dies eine Erklärungsmöglichkeit und ist keine Feststellung.

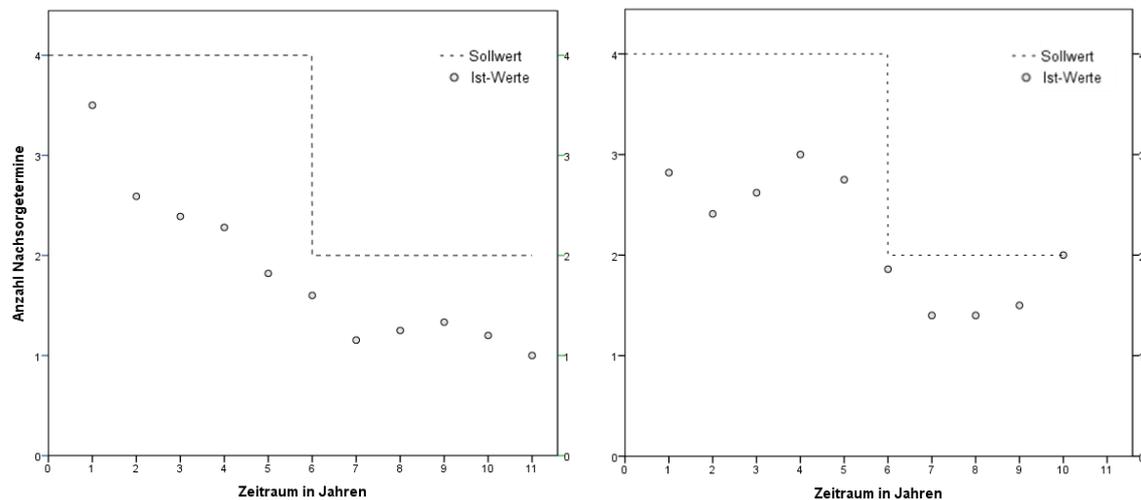


Abbildung 3.15: Mittlere Anzahl an Nachsorgeterminen pro Jahr und Patient für Gruppe 3 (links) und Gruppe 3* (rechts). Anmerkung: Das rechte Diagramm endet bereits nach dem 10. Jahr, da dieses Kollektiv im 11. Jahr keinen gültigen Fall mehr aufweist.

Im zweiten Teil des Kapitels werden die durchgeführten Stagings näher betrachtet. Da für Patienten aus Nachsorgegruppe 1 lediglich klinische Untersuchungen vorgesehen sind, tritt diese Gruppe hier nicht in Erscheinung. Stattdessen zeigt Abbildung 3.16 die in Gruppe 2 durchgeführten Untersuchungen. Hier wird ersichtlich, wodurch der in Kapitel 3.4.1 angesprochene hohe Anteil an zusätzlichen Laboruntersuchungen und Lymphknoten-Sonographien verursacht wird: Auch wenn ab dem vierten Nachsorgejahr keine laborchemischen Untersuchungen bzw. Sonographien der Lymphknoten vorgesehen sind, erhalten Patienten aus Nachsorgegruppe 2 zwischen dem vierten und zehnten Nachsorgejahr gemittelt etwa 0,8 vollständige Stagings pro Jahr; das entspricht gut sechs zusätzlichen Laboruntersuchungen und ebenso vielen Lymphknoten-Sonographien in dieser Zeit, die das Nachsorgeschema nicht vorsieht. Der Anteil an durchgeführten Stagings in der Zeit davor liegt hingegen unter dem Soll bei durchschnittlich etwa 1,2 Stagings pro Jahr. Es lässt sich festhalten, dass in dieser Gruppe insgesamt keine bemerkenswerte Unterscheidung zwischen der Zeit vor und nach dem dritten Nachsorgejahr hinsichtlich der Durchführung von Staginguntersuchungen stattfindet, sondern dass die Häufigkeit hier lediglich leicht abnimmt.

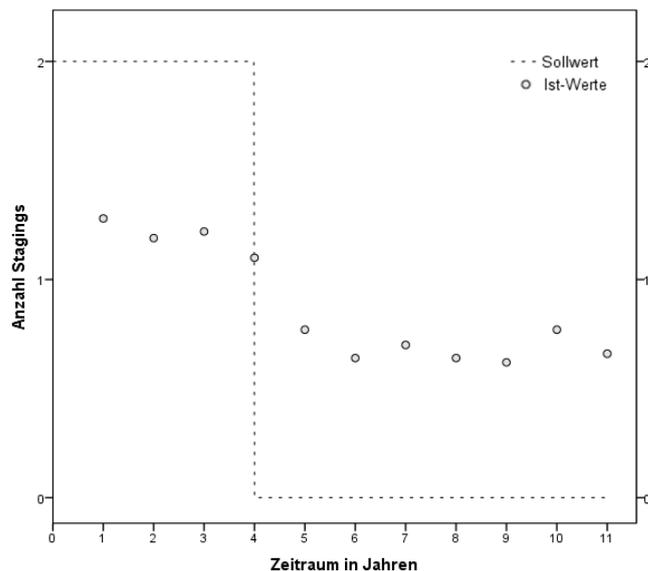


Abbildung 3.16: Durchschnittliche Anzahl an Stagings pro Jahr für Nachsorgegruppe 2

Wie verhält es sich dagegen mit den Patienten der Nachsorgegruppe 3? Es sei hier zunächst daran erinnert, dass Patienten aus Stadium IIC-IIIC innerhalb der ersten drei Jahre viermal jährlich die Kombination aus klinischer Untersuchung, laborchemischer Bestimmung des S-100 β -Wertes sowie eine Lymphknoten-Sonographie erhalten sollen und darüber hinaus zweimal jährlich regulär eine Schnittbildgebung. Innerhalb der ersten drei Jahre erhalten die Patienten etwa die gute Hälfte (~59%) der vorgesehenen Staginguntersuchungen (s. Abb. 3.17). Anschließend findet ein Umbruch im Sinne einer schemagerechten Reduzierung der Staginguntersuchungen nach dem dritten Jahr statt. Patienten, die erst durch ein Up-Staging eine Nachsorge gemäß Gruppe 3 durchführen, erhalten in den ersten drei Jahren im Schnitt etwa 2,4-mal ein Staging jährlich (~61%). In den beiden Folgejahren, in welchen laut Schema kein Staging mehr stattfindet, verringert sich auch hier die Anzahl erfolgter Stagings auf etwa 0,7 pro Patient und Jahr. Nach dem fünften Jahr ist ein weiterer Rückgang der durchgeführten Staginguntersuchungen ersichtlich: So beläuft sich die Anzahl durchschnittlich pro Patient durchgeführter Stagings in den Jahren 6-11 auf etwa 0,1 (Gruppe 3) bzw. etwa 0,2 (Gruppe 3*) Untersuchungen pro Jahr. Es ist zu betonen, dass insbesondere Patienten der Nachsorgegruppe 3, egal ob dieser seit Erstdiagnose oder erst im Verlauf zugehörig, innerhalb der ersten drei Jahre weniger vollständige Staginguntersuchungen erhalten als für diese Pati-

enten durch das Nachsorgeschema vorgesehen ist. Allerdings bedeutet dies auch, dass ein Stadienshift beim Tübinger Patientenkollektiv keine Auswirkungen auf die Vollständigkeit der Nachsorge hat, da sich die Werte der Patienten aus Gruppe 3 und Gruppe 3* nicht wesentlich unterscheiden. Die Tatsache, dass die Anzahl vollständiger Staginguntersuchungen in dieser Gruppe insgesamt unterhalb der vorgesehenen Sollwerte liegt, könnte wiederum durch die heimatnahe Durchführung dieser Untersuchungen erklärt werden.

Ferner ist zu erwähnen, dass einige Patienten auch über den schematisch vorgegebenen Zeitraum von drei Jahren ab Erst- bzw. Rezidivdiagnose hinaus Staginguntersuchungen erhalten.

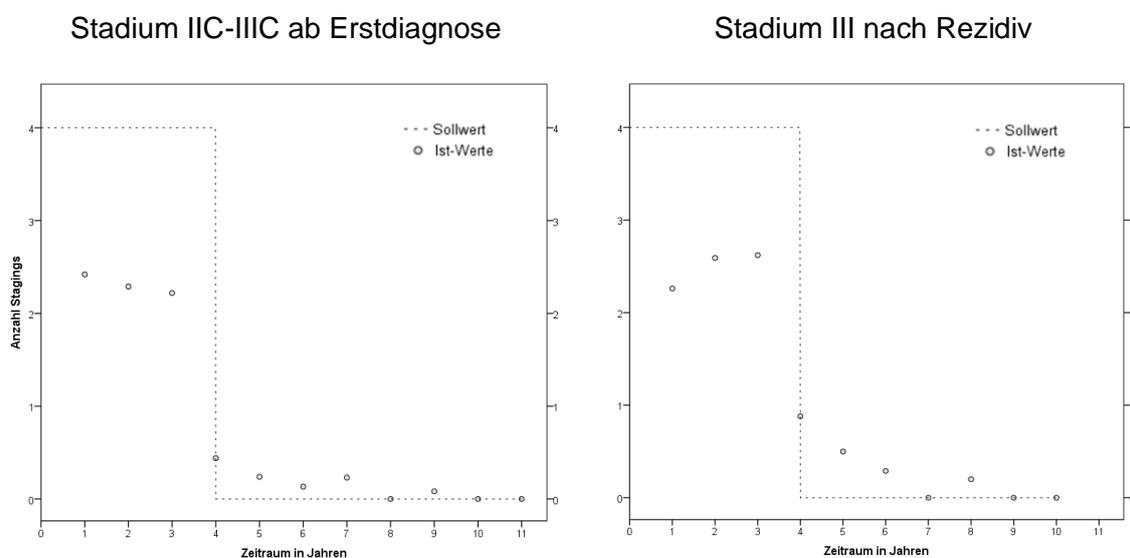


Abbildung 3.17: Durchschnittliche Anzahl an Stagings pro Jahr für Patienten der dritten Nachsorgegruppe. Der Sollwert „4“ innerhalb der ersten drei Nachsorgejahre enthält sowohl die vierteljährlichen Labor- und LK-Ultraschall-Untersuchungen als auch die zusätzlich halbjährlich stattfindenden Schnittbildgebungen. Anmerkung: Das rechte Diagramm endet bereits nach dem 10. Jahr, da dieses Kollektiv im 11. Jahr keinen gültigen Fall mehr aufweist.

Zusammenfassend lassen sich zur Nachsorge in Tübingen folgende Aspekte festhalten: Etwa 71% der über 10 000 durchgeführten Untersuchungen finden regulär, also gemäß dem Nachsorgeschema der DDG, statt. Zusätzliche Untersuchungen finden häufiger bei Patienten aus niedrigen Erstdiagnosestadien als bei Patienten aus fortgeschrittenen Stadien statt. Während Patienten aus der

ersten Nachsorgegruppe im Laufe der Nachsorge durchschnittlich ca. zwölf Untersuchungen erhalten (Sollwert=14), werden den Patienten aus Gruppe 3 im Mittel knapp 30 Untersuchungen zuteil (Sollwert=31). Patienten aus Stadium IB-IIB stellen sich im Rahmen ihrer Melanom-Nachsorge durchschnittlich etwa 21-mal vor und weichen somit am deutlichsten vom Sollwert ab, der für diese Gruppe bei 27 Terminen liegt.

Beinahe die Hälfte aller durchgeführten Untersuchungen (49%) sind klinische Untersuchungen. Dabei findet eine klinische Untersuchung nur selten nicht schemagerecht statt (~8%). Etwa 68 Prozent des Gesamtkollektivs haben im Verlauf mindestens eine zusätzliche Untersuchung, dies bedeutet im Umkehrschluss, dass 165 Patienten aus dem Kollektiv ohne eine einzige zusätzliche Nachsorgeuntersuchung auskommen. Bei jeweils ca. einem Drittel der zusätzlichen Untersuchungen handelt es sich um Laboruntersuchungen bzw. Lymphknoten-Sonografien. Schnittbildgebende Verfahren wie CT, MRT und PET-CT machen insgesamt nur etwa 4% aller Untersuchungen aus. Bei Patienten aus Stadium IB-IIB beläuft sich dieser Anteil auf ~3,2%, bei Patienten aus Stadium IIC-IIIC auf ~8,1%. Letztere erhalten im Verhältnis zu Ersteren dementsprechend mehr als doppelt so viele Schnittbildgebungen. Dabei finden insgesamt ca. 60% aller schnittbildgebenden Verfahren als zusätzliche, also vom Nachsorgeschema abweichende, Untersuchungen statt.

Rund 72% der für das Kollektiv laut Nachsorgeschema vorgesehenen Nachsorgeuntersuchungen finden tatsächlich statt. Beim Vergleich der Nachsorgegruppen ist ein Gefälle zu erkennen: Patienten aus Gruppe 1 erhalten insgesamt über 90% ihrer vorgesehenen Untersuchungen. Für Patienten aus Gruppe 2 beläuft sich diese Zahl auf ca. 70%. Schlusslicht bildet in der Gesamtwertung die dritte Nachsorgegruppe, in welcher den Patienten nur etwa 59% der vorgesehenen Nachsorgeuntersuchungen regulär zuteilwerden.

Beim Blick auf die Einhaltung der Termine fällt auf, dass sich Patienten der ersten Nachsorgegruppe sehr genau an des vorgegebene Schema halten: Sie erscheinen im Schnitt zweimal jährlich bis zum vierten Nachsorgejahr, ab dann im Mittel beinahe exakt einmal jährlich. Patienten aus Gruppe 2 kommen im ersten Jahr etwa viermal zur Nachsorge, in den beiden darauffolgenden Jahren

allerdings nur noch etwa dreimal und erfüllen damit nur etwa 75% der Vorgabe. Ab dem vierten Jahr kommt Gruppe 2 durchschnittlich ~1,5-mal/Jahr zur Nachsorge. Da Patienten aus dieser Gruppe ab diesem Zeitpunkt entweder einmal oder zweimal pro Jahr erscheinen sollen, ist ein dazwischen liegender Mittelwert plausibel. Patienten, die ab Erstdiagnose oder im Verlauf in die dritte Nachsorgegruppe eintreten, kommen durchweg zu selten zur regulären Nachsorge.

Auch ein vollständiges Staging findet für Patienten dieser Gruppe in den ersten drei Jahren weitaus seltener statt, als vom Nachsorgeschema vorgegeben. Dafür werden auch in den Folgejahren (ab dem vierten Nachsorgejahr) weiterhin Stagings durchgeführt, welche das Schema nicht vorsieht. Ein Patient aus Nachsorgegruppe 2 erhält pro Jahr durchschnittlich etwa ein Staging – auch hier endet das Routine-Staging nicht nach dem dritten Jahr, sondern wird bis zum Ende der Beobachtungszeit fortgesetzt.

3.5 Auftreten von Rezidiven und deren Detektion

Zwischen Januar 2008 und Mai 2019 ist bei 102 Patienten (19,6%) aus dem Kollektiv mindestens ein Rezidiv aufgetreten. Insgesamt wurden in dieser Zeit 249 Rezidive detektiert. Allerdings wurden für den folgenden Abschnitt einige dieser Patienten von der Auswertung bezüglich der Detektion ihrer Metastasen ausgeschlossen. Dabei handelt es sich um all jene Patienten, die

- ab Erstdiagnose nie in der Nachsorge gewesen waren und sich erst aufgrund eines Tumorrezidivs vorgestellt hatten.
- die Nachsorge abgebrochen hatten und erst nach der Metastasierung wieder in die Nachsorge kamen.

Dadurch reduziert sich die Anzahl der berücksichtigten Erstrezidive auf 80 Fälle, die Anzahl der insgesamt detektierten Rezidive auf 165 Fälle. Es sei an dieser Stelle betont, dass dieser Ausschluss nur für das nachfolgende Kapitel 3.5.1 vorgenommen wurde. Sämtliche sonstigen Auswertungen erfolgten über das gesamte Kollektiv und alle Rezidive.

3.5.1 Auftreten und Detektion von Rezidiven

Im Folgenden soll näher auf das zeitliche Auftreten von Rezidiven sowie deren Detektion eingegangen werden. Es wird dabei generell zwischen der Gesamtheit aller Rezidive (siehe Tab. 3.9 im Anhang) und der aus dieser Menge hervorgehenden Erstrezidive (siehe Tab. 3.10 ebd.) unterschieden.

Während die Mehrheit aller Rezidive (55,8%) im Stadium III auftritt, werden etwa 23,6% der Rezidive im Stadium I und ca. 20,6% der Rezidive bei Patienten aus Stadium II entdeckt.

3.5.1.1 Zeitliches Auftreten und Typ

Im Kollektiv treten ~63% der Rezidive (n=104) innerhalb der ersten drei Jahre nach Erstdiagnose auf, etwa die Hälfte davon (49%) sind Erstrezidive (n=51). Innerhalb der 80 gewerteten Patienten mit Rezidiv beträgt die mediane rezidivfreie Zeit ab Erstdiagnose etwa 2 Jahre (25 Monate).

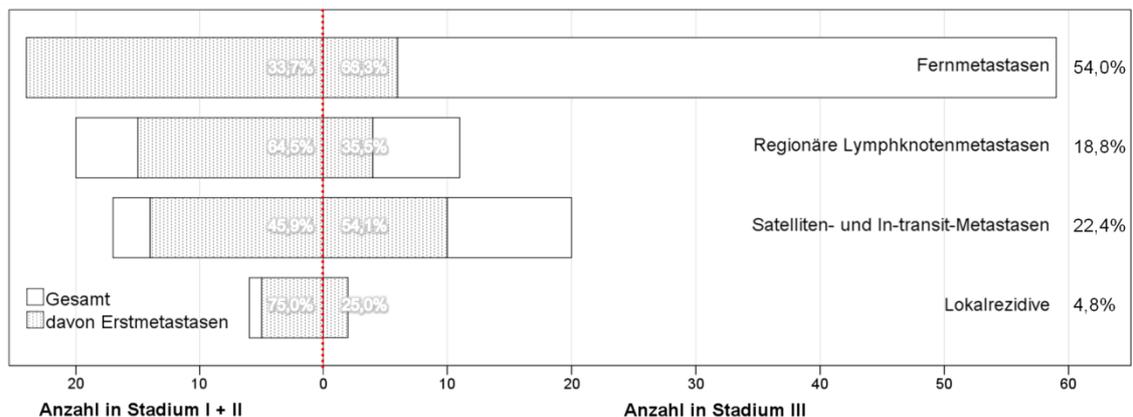


Abbildung 3.18: Rezidive gegliedert nach Typ. Der rechts dargestellte Prozentsatz gibt den Anteil des jeweiligen Rezidivtyps an der Gesamtheit aller Rezidive wieder. Die unmittelbar links und rechts der gestrichelten Linie aufgetragenen Prozentsätze geben das Verhältnis zwischen der Anzahl in Stadium I+II und Stadium III an.

Abbildung 3.18 zeigt: Über die Hälfte aller Rezidive sind Fernmetastasen (n=89), wohingegen präregionäre Metastasen und regionäre Lymphknotenmetastasen nur jeweils etwa ein Fünftel aller Rezidive ausmachen. Bei Erstrezidiven sind die Verhältnisse anders: Zwar sind auch hier Fernmetastasen am häufigsten (~38%) und treten im Median nach etwa 3 Jahren auf. Satelliten- und In-

transit-Metastasen (~30%) und Metastasen der regionären Lymphknoten (~24%) treten jedoch insbesondere als Erstrezidiv häufiger auf. Während prä-regionäre Metastasen meist nach etwa 1,5 Jahren auftreten (Median=18,5 Monate), beträgt der Median für die rezidivfreie Zeit bis zum Auftreten einer regionären Lymphknoten-Metastase zwei Jahre. Fast jedes zehnte Erstrezidiv ist ein Lokalrezidiv (~9%). Dieses tritt von allen Erstrezidiven am frühesten auf, nämlich nach etwa 1,3 Jahren (Median=16 Monate). Etwa ein Drittel (36,3%) aller Erstrezidivierungen ereignet sich nach dem dritten Nachsorgejahr. Dabei handelt es sich mehrheitlich um Fernmetastasen (~55%). Etwa gleich selten treten ab dem vierten Jahr nach Erstdiagnose präregionäre Metastasen (17%) und regionäre Lymphknoten-Metastasen (21%) auf. Lokalrezidive nach mehr als drei Jahren sind eine Seltenheit: Zwei Lokalrezidive (7%) wurden zwischen dem vierten und fünften Jahr gefunden, danach wurde keines mehr diagnostiziert. Das zeitliche Auftreten der Erstrezidive ist in Abbildung 3.19 dargestellt.

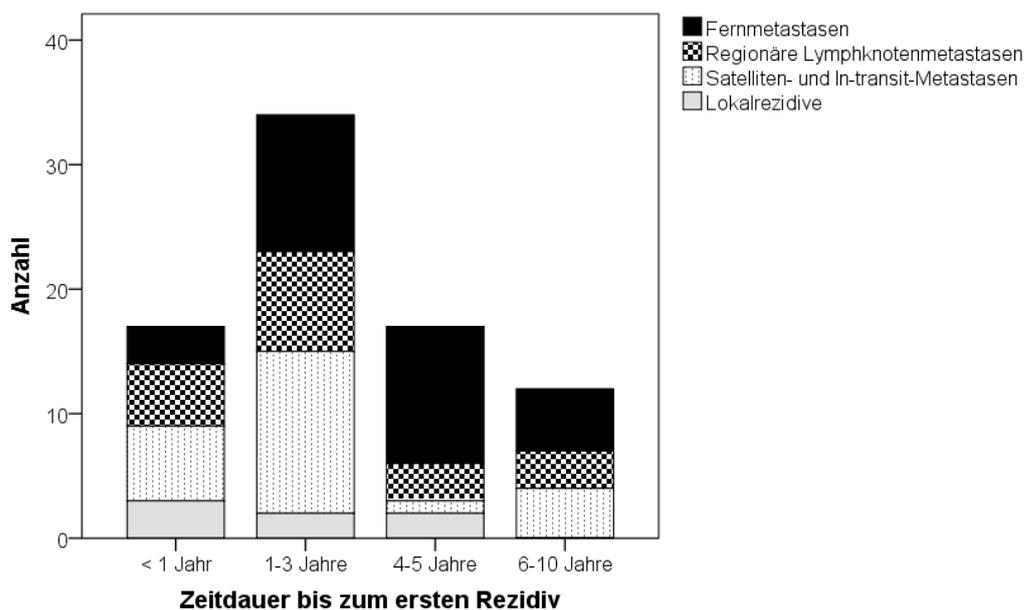


Abbildung 3.19: Zeitliches Auftreten unterschiedlicher Rezidivtypen

3.5.1.2 Untersuchungsorte, an welchen Rezidive erkannt werden

Die Mehrheit der Metastasen, ca. 74%, wird in der Klinik festgestellt (siehe Abbildung 3.20). Davon werden ca. $\frac{2}{3}$ bei regulären Nachsorgeuntersuchungen diagnostiziert, während das übrige Drittel bei zusätzlichen in der Klinik durchgeführten Untersuchungen gefunden wird. Die übrigen 26% der detektierten Me-

tastasen werden bei Untersuchungen außerhalb der nachsorgenden Institution festgestellt oder im Intervall entdeckt. In letzterem Fall liegen keine weiteren Angaben über die Art der Entdeckung vor. Innerhalb der einzelnen Typen von Metastasen werden Satelliten- und In-transit-Metastasen und regionäre Lymphknotenmetastasen häufiger bei regulären Nachsorgeuntersuchungen festgestellt, als dies bei den Lokalrezidiven und den Fernmetastasen der Fall ist. Während Lokalrezidive am häufigsten im Intervall detektiert werden (~62,5%), findet die Entdeckung von Fernmetastasen am häufigsten bei zusätzlich durchgeführten LK-Sonographien und Schnittbildgebungen in der Klinik statt (~40,4%), etwa gleich oft führt hier aber auch eine reguläre Nachsorgeuntersuchung zu einem Fund (~34,8%).

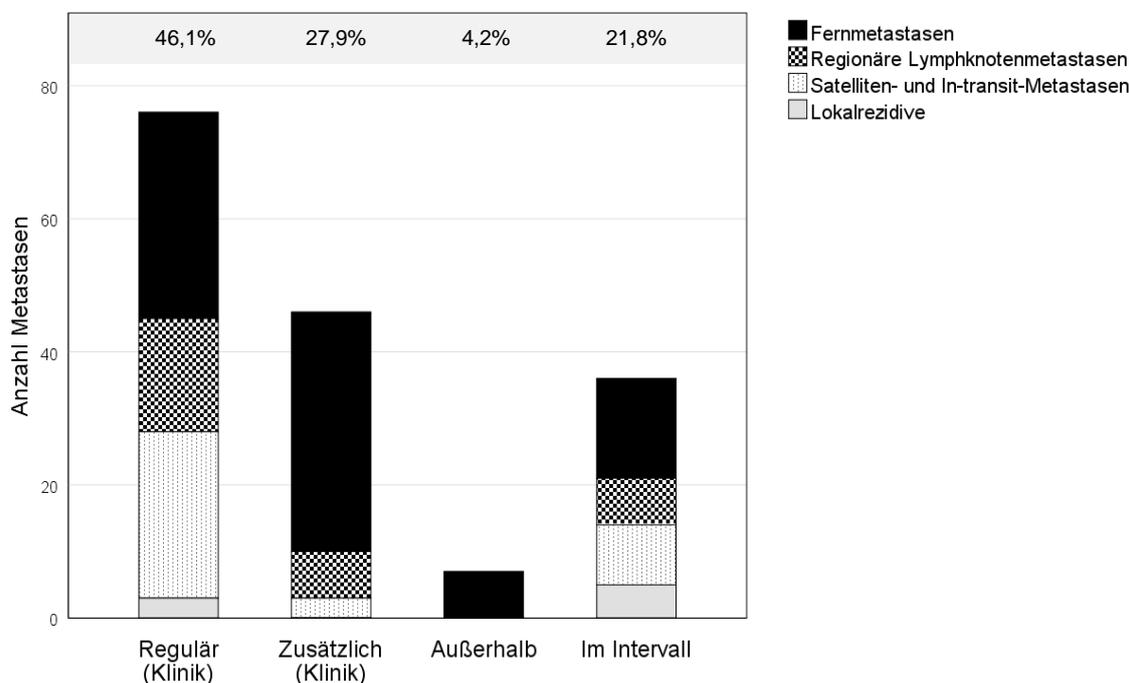


Abbildung 3.20: Untersuchungsorte, an welchen Rezidive erkannt werden

Abgesehen von den Lokalrezidiven ist der Anteil an Metastasen, die im Intervall detektiert werden, bei allen übrigen Typen etwa gleich und beläuft sich zwischen ca. 24,3% für Satelliten- und In-transit-Metastasen und etwa 16,9% für Fernmetastasen. Regionäre Lymphknotenmetastasen liegen mit einem Anteil von ca. 22,6% dazwischen.

Berücksichtigt man nur die Erstrezidive, zeigt sich ein ähnliches Bild der geschilderten Verteilungen. Auch hier werden über 70% der Rezidive in der nach-

sorgenden Institution diagnostiziert, wiederum etwa zwei Drittel davon durch reguläre Nachsorgeuntersuchungen. Die übrigen 30% werden größtenteils im Intervall entdeckt (26,3%) oder außerhalb der nachsorgenden Institution festgestellt (3,8%).

3.5.1.3 Untersuchungen, die zur Entdeckung von Rezidiven führen

Bevor im nächsten Abschnitt die Verteilung der zur Entdeckung einer Metastase führenden Untersuchungsmethoden beschrieben wird, folgen hierzu zunächst einige Anmerkungen: Von den insgesamt gewerteten 165 Rezidiven wurden 36 außerhalb der Klinik im Intervall festgestellt. Dies bedeutet, dass über 21,8% der Rezidive keine Aussage zur Detektionsmethode getroffen werden kann. Es ist anzunehmen, dass insbesondere lokoregionäre Metastasen, welche im Intervall auftraten, durch die Patienten selbst festgestellt wurden. Da hierzu jedoch keine Informationen vorliegen, wurden diese Fälle mit „keine Angabe“ bewertet. Während sich die Prozentangaben in den Tabellen 3.9 und 3.10 stets auf sämtliche gewertete Fälle beziehen, wird in den korrespondierenden Abbildungen 3.21 und 3.22 zur Veranschaulichung auf die Darstellung der Fälle mit „k.A.“ verzichtet.

Des Weiteren wurden Metastasen, die durch eine bildgebende Untersuchung entdeckt wurden, welche infolge erhöhter S-100 β -Werte durchgeführt worden war, als „durch Laboruntersuchung entdeckt“ gewertet. Wurde eine bildgebende Untersuchung hingegen als Staging-Untersuchung aufgrund einer bereits gefundenen Metastasierung durchgeführt und ergaben sich hierbei weitere neue Funde, so wurden diese als „durch CT/MRT/PET entdeckt“ gewertet.

Alle Metastasen, die nicht im Intervall detektiert werden, werden in 33,3% der Fälle durch eine schnittbildgebende Untersuchung entdeckt. Dabei handelt es sich ausschließlich um Fernmetastasen. Beinahe ebenso häufig (30,2%) werden Metastasen durch eine klinische Untersuchung entdeckt. Dies betrifft insbesondere präregionäre Metastasen (~60% durch eine klinische Untersuchung detektiert) und regionäre Lymphknoten-Metastasen (~42% durch eine klinische Untersuchung detektiert). Wie in Abbildung 3.21 erkennbar, führen auch Laboruntersuchungen und Lymphknoten-sonographien erheblich oft zur Entde-

ckung von Metastasen: In 13,2% der dokumentierten Detektionen ist eine auffällige Lymphknoten-sonographie ausschlaggebend. Mit dieser Methode werden 16,2% der Satelliten-/In-transit-Metastasen sowie 29,0% der regionären Lymphknotenmetastasen detektiert. Außerdem kann dadurch in 2 Fällen (1,6%; nicht gesondert dargestellt) eine Lymphknoten-Fernmetastase diagnostiziert werden. Die Laboruntersuchungen führen noch häufiger zu einer Detektion (21,7% der Fälle). Hierbei werden insbesondere Fernmetastasen erkannt (28,1% aller Fernmetastasen), jedoch auch ein Lokalrezidiv und zwei regionäre Lymphknotenmetastasen.

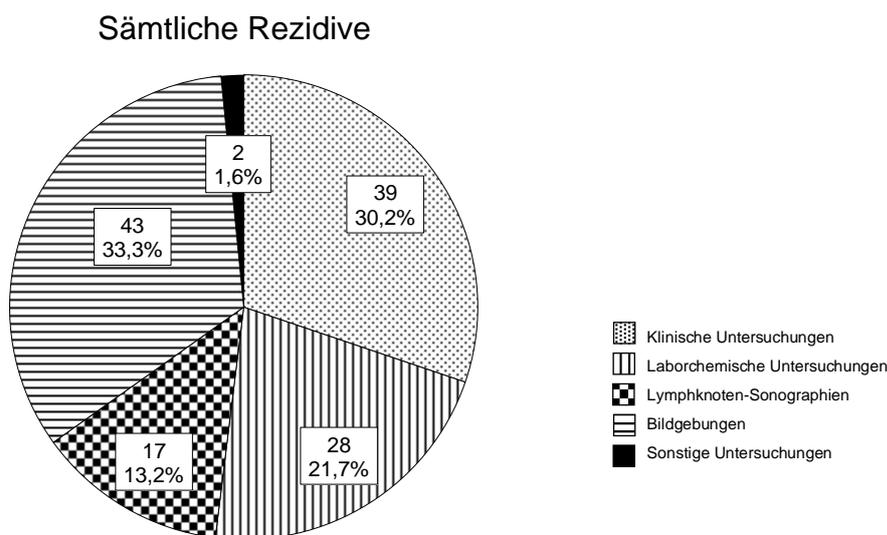


Abbildung 3.21: Untersuchungsmethoden, die zur Entdeckung einer Metastase führen. Nicht dargestellt: Metastasen, deren Detektionsmethode unklar ist, da im Intervall entdeckt (n=36). Abdomensonographie und Röntgen-Thorax wurden wie in Kapitel 3.4.1 zu „Sonstige“ zusammengefasst.

Bei den Erstrezidiven, welche nicht im Intervall auftreten, werden die meisten, etwa 44,1%, durch eine klinische Untersuchung detektiert, wohingegen lediglich 20,3% durch ein bildgebendes Verfahren erstmals auffallen (s. Abbildung 3.22). Die Anteile der Detektionen durch Laboruntersuchungen und Lymphknoten-sonographien bei der Diagnose von Erstrezidiven unterschieden sich nur unwesentlich von den Anteilen bei der Diagnose sämtlicher Rezidive. Jeweils einmal wird durch Sonographie des Abdomens bzw. eine Röntgen-Thorax-Untersuchung ein Erstrezidiv festgestellt. Dies sind auch generell die zwei ein-

zigen Untersuchungen aus der Gruppe der „Sonstigen Untersuchungen“, bei welchen eine Metastase detektiert wird, was sich darauf begründet, dass diese Untersuchungen nicht mehr Bestand des regulären Nachsorgeschemas sind und hier nicht mehr empfohlen werden.

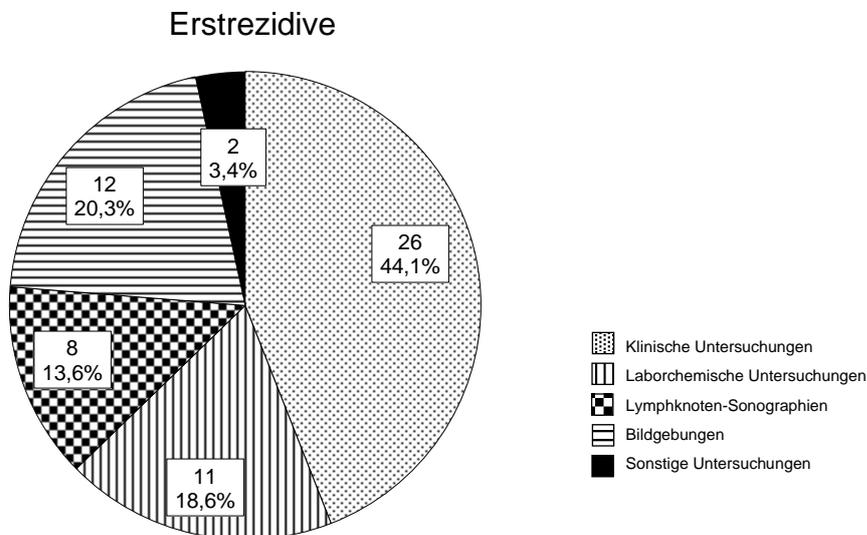


Abbildung 3.22: Untersuchungsmethoden, die zur Entdeckung einer *Erstmetastase* führen. Nicht dargestellt: Metastasen, deren Detektionsmethode unklar ist, da im Intervall entdeckt (n=21). Abdomensonographie und Röntgen-Thorax wurden zu „Sonstige“ zusammengefasst.

Außer bei Fernmetastasen spielt die klinische Untersuchung bei der Detektion von Erstrezidiven die wichtigste Rolle: Rund 66,7% der Satelliten- und In-transit-Erstrezidive werden durch sie erkannt. Bei den regionären Lymphknoten-Metastasen beläuft sich der Anteil auf 42,1%. Zwar ist die Detektion eines Lokalrezidivs durch eine klinische Untersuchung nur in 28,6% der Fälle dokumentiert, da dieser Rezidivtyp aber in 57,1% aller Fälle im Intervall auftritt, ist auch hier die klinische Untersuchung die am häufigsten gelistete Methode. Laboruntersuchungen machen insbesondere bei der Entdeckung von Fernmetastasen einen nicht zu vernachlässigenden Anteil (30,0%) aus. Durch Lymphknoten-Sonographie wurden 31,6% aller regionären Lymphknoten-Erstrezidive entdeckt, sowie eine Lymphknoten-Fernmetastase (3,3% aller Fernmetastasen) und 4,2% der präregionären Erstrezidive. Bildgebende Untersuchungen spielten bei der Detektion von Erstrezidiven einzig bei Entdeckung von Fernmetastasen eine Rolle. Zählt man auch die Fälle hinzu, bei welchen im Intervall eine Fern-

metastase als Erstrezidiv auftrat, so werden 40,0% aller Erstrezidiv-Fernmetastasen und somit insgesamt 15,0% aller Erstrezidive durch eine Bildgebung entdeckt.

In Tabelle 3.11 sind abschließend sämtliche Untersuchungsmethoden, die keine klinische Untersuchung darstellen, zu dem Terminus „technische Untersuchungen“ zusammengefasst und den klinischen Untersuchungen gegenübergestellt. Im Vergleich wird deutlich, dass durch technische Untersuchungen insbesondere Fernmetastasen entdeckt werden (80%), während klinische Untersuchungen speziell zur Detektion von präregionären Metastasen und regionären Lymphknoten-Metastasen beitragen (56,4% bzw. 33,3%). Fernmetastasen lassen sich durch eine klinische Untersuchung nur selten detektieren. Lokalrezidive werden am häufigsten im Intervall und nicht durch eine der gelisteten Methoden erkannt.

Tabelle 3.11: Art der Rezidive, die bei klinischen bzw. technischen Untersuchungen gefunden werden

Rezidivtyp	Klinische U.		Technische U.	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Lokalrezidive	2	5,1%	1	1,1%
Satelliten- & In-transit-Metastasen	22	56,4%	6	6,7%
Regionäre Lymphknoten-Metastasen	13	33,3%	11	12,2%
Fernmetastasen	2	5,1%	72	80,0%
Total	39	100%	90	100%

3.5.2 Auffällige Befunde und Verdacht auf Metastasierung

In diesem Kapitel werden sämtliche Rezidive berücksichtigt, die sich bei Patienten des Kollektivs bis zum Eintritt in Stadium IV ereignet haben. Dabei handelt es sich wie oben schon beschrieben um 249 Rezidive, welche bei insgesamt 102 Patienten aufgetreten sind. Im Folgenden wird auf die Ergebnisse und die Aussagekraft der einzelnen Untersuchungen im Hinblick auf deren Sensitivität, Spezifität sowie den positiv prädiktiven Wert und den negativ prädiktiven Wert eingegangen. Eine Übersicht bietet dabei Tabelle 3.12. An dieser Stelle muss erklärt werden, inwiefern eine bestimmte Untersuchung überhaupt in der Lage ist das jeweilige Rezidiv zu detektieren: Als erkennbar durch eine klinische Untersuchung werden Lokalrezidive, Satelliten- und In-transit-Metastasen, regio-

näre Lymphknotenmetastasen und Hautfermetastasen gewertet. Als erkennbar durch Lymphknotenultraschall gelten regionäre Lymphknotenmetastasen, evtl. Lymphknotenfermetastasen sowie Satelliten- und In-transit-Metastasen. Die Abdomen-Ultraschall erkennt Lebermetastasen und evtl. auch Lymphknotenmetastasen, der Röntgen-Thorax Lungen- und evtl. Lymphknotenmetastasen. Mittels bildgebender Verfahren wie CT-, MRT- und PET-CT-Untersuchungen werden sämtliche Fernmetastasen als erkennbar gewertet. Laborchemische Untersuchungen (S-100 β) können auf sämtliche viszerale Fernmetastasen und bei entsprechend hoher Tumorlast auch auf präregionäre Metastasen, regionäre Lymphknoten-Metastasen oder Haut-/Lymphknoten-Fernmetastasen hinweisen. Für präregionäre Metastasen wird hierbei ein zeitlicher Rahmen von 14 Tagen für die klinische Untersuchung gesetzt, für regionäre Lymphknoten- und alle Fernmetastasen beträgt der Rahmen bis zu 3 Monate. Das bedeutet, dass klinische Untersuchungen, die bis zu 14 Tage vor Diagnosestellung einer Satelliten-/In-transit-Metastase oder eines Lokalrezidivs unauffällig waren, als „richtig negativ“ gewertet werden.

Insgesamt wurde im Kollektiv 764-mal der Verdacht auf das Vorliegen einer Metastasierung geäußert, dies entspricht 6,5% aller durchgeführten Untersuchungen. In 239 Fällen bestätigte sich der Verdacht (31,3%).

Bei 137 klinischen Nachsorgeuntersuchungen (2,6%) wurde der Verdacht auf das Vorliegen einer Metastasierung gestellt, der sich 38-mal bestätigte (27,7%). Somit weist diese Methode in der Anwendung eine im Vergleich zu Vorstudien geringe Sensitivität auf (59,4%). Insbesondere regionäre Lymphknoten-Metastasen fielen bei dieser Methode häufig nicht auf, obwohl die Untersuchung im 3-Monats-Zeitfenster stattgefunden hatte (n=16). Die Spezifität dieser Methode ist hingegen sehr hoch (98,1%).

Bei 286 laborchemischen Untersuchungen (11,8%) wurde ein kontrollbedürftiger Befund festgestellt bzw. der Verdacht auf das Vorliegen einer Metastase geäußert. Dieser bestätigte sich in 12,6% der Fälle. Diese Methode verfügt mit 59,0% über eine vergleichsweise niedrige Sensitivität; auch ihre Spezifität ist mit 89,4% geringer als die der anderen Untersuchungsmethoden.

Anders verhält es sich dagegen mit den durchgeführten Lymphknoten-Sonographien: Der in 157 durchgeführten Untersuchungen (6,4%) gestellte Verdacht auf Filialisierung bestätigte sich in 36,9% der Fälle. Durch die geringe Zahl falsch negativer Bewertungen (n=6) weist diese Methode eine im Vergleich zu den bisherigen Methoden sehr hohe Sensitivität auf (90,6%), auch ihre Spezifität liegt mit 95,9% hoch.

Noch genauer sind die Ergebnisse der Bildgebenden Untersuchungen: In 174 Untersuchungen (10,7%) wurde der Verdacht auf Metastasierung geäußert; dieser bestätigte sich in 104 Fällen (59,8%). CT-/MRT- und PET-CT-Untersuchungen zeigen eine hohe Sensitivität (94,5%) und Spezifität (95,4%). Aufgrund der sehr niedrigen Fallzahlen für Detektionen durch sonstige Untersuchungen sind die errechneten Werte für Spezifität und Sensitivität nur bedingt verwertbar. Dennoch sei die Anzahl an Untersuchungen hier zusammengefasst.

Tabelle 3.12: Aussagekraft der einzelnen Untersuchungen

	Klinische Untersuchungen	Laborchemische Untersuchungen	Lymphknoten-Sonographien	Bildgebungen	Abdomen-Sonographien	Röntgen-Thorax	Gesamt
richtig positiv	38	36	58	104	2	1	239
falsch positiv	99	250	99	70	3	4	525
falsch negativ	26	25	6	6	0	1	64
richtig negativ	5008	2113	2297	1452	74	51	10995
Sensitivität	59,4%	59,0%	90,6%	94,5%	100,0%	50,0%	78,9%
Spezifität	98,1%	89,4%	95,9%	95,4%	96,1%	92,7%	95,4%
PPV	27,7%	12,6%	36,9%	59,8%	40,0%	20,0%	31,3%
NPV	99,5%	98,8%	99,7%	99,6%	100,0%	98,1%	99,4%

Abkürzungen: PPV=Positiv prädiktiver Wert, NPV=Negativ prädiktiver Wert

Anmerkung: Die Gesamtzahl der hier bewerteten Untersuchungen weicht von der Anzahl der in Kapitel 3.4.1 beschriebenen Summe ab. Dies liegt darin begründet, dass dort für die Evaluation der Nachsorge nur jene Untersuchungen ausgewertet wurden, welche in einem Stadium < Stadium IV stattgefunden haben. Da für die Berechnung der Aussagekraft aber sämtliche Staging-Untersuchungen bezüglich einer in Stadium I, II oder III detektierten Metastase gewertet wurden (also u.U. auch Untersuchungen, die zu Beginn von Stadium IV durchgeführt wurden), ist diese Zahl größer.

Eine ausführliche Darstellung bietet Tabelle 3.12. In insgesamt 136 durchgeführten Abdomen-Sonographien bzw. Röntgen-Thorax-Untersuchungen wurde zehnmal (7,4%) der Verdacht auf Vorliegen einer Metastasierung geäußert, welcher sich dreimal bestätigte. Der positiv prädiktive Wert beträgt für beide Methoden gemittelt daher 30,0%. Die Sensitivität liegt bei 75%, die Spezifität bei 94,7%. Durch die Abdomen-Sonographie wurden zwei Rezidive erkannt, durch den Röntgen-Thorax eins.

Bezüglich des Auftretens und der Detektion von Rezidiven lässt sich folgendes konstatieren: Insgesamt wurde bei 20% (n=104) des Kollektivs im Verlauf mindestens ein Rezidiv diagnostiziert. Die meisten Rezidive treten bei Patienten aus Stadium III (56%) und innerhalb der ersten drei Jahre (63%) auf. Die mediane rezidivfreie Zeit beträgt 25 Monate. Hervorzuheben ist die Verteilung der Rezidivtypen: Bei 24% aller Erstrezidive handelt es sich um regionäre Lymphknotenmetastasen, 30% machen dagegen Satelliten- und In-transit-Metastasen aus. Am häufigsten handelt es sich im untersuchten Kollektiv bei der ersten Metastase um eine Fernmetastase (38%). Die Mehrheit der Metastasen, ca. 74%, wird in der Klinik festgestellt.

Je ein Drittel der dokumentierten Metastasen wird durch eine klinische Untersuchung bzw. durch eine Schnittbildgebung entdeckt. Bei etwa 22% begründet sich der Fund auf einer auffälligen Laboruntersuchung. In 13% der Fälle kann das Rezidiv durch eine Lymphknoten-Sonographie detektiert werden. Knapp 2% der Rezidive werden durch Röntgen-Thorax bzw. Sonographie des Abdomens festgestellt.

Bei etwa 80% der durch technische Untersuchungen detektierten Metastasen handelt es sich um Fernmetastasen. Durch die klinische Untersuchung hingegen können insbesondere präregionäre Metastasen (~56%) sowie regionäre Lymphknotenmetastasen (~33%) entdeckt werden.

In 6,5% aller durchgeführten Untersuchungen wird der Verdacht auf das Vorliegen einer Metastasierung geäußert. Mit einem positiv prädiktiven Wert von insgesamt 31,3% bestätigt sich dieser Verdacht in 239 Fällen. Insbesondere CT, MRT und PET-CT zeigen bei der Bestimmung ihrer Aussagekraft eine hohe Sensitivität (94,5%) und Spezifität (95,4%). Die Sensitivität der klinischen Un-

tersuchung liegt bei 59,4%, da durch sie in 16 Fällen innerhalb des möglichen Zeitfensters eine regionäre Lymphknotenmetastase nicht erkannt wird.

3.6 Überlebenswahrscheinlichkeiten

3.6.1 Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben

Die Methode nach Kaplan und Meier stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit des Kollektivs über die Nachbeobachtungsdauer dar. Hierbei wurde das Kollektiv nach dem jeweiligen Stadium bei Erstdiagnose in drei Gruppen geteilt. Diese Schätzung schließt das Gesamtkollektiv von 520 Patienten ein, wobei für insgesamt 93 Patienten (17,9%) ein Todesdatum vorliegt.

Die 5-JÜR beträgt für das Gesamtkollektiv 84,1%, die 10-JÜR 76,1% (nicht grafisch dargestellt). Abbildung 3.23 stellt das Gesamtüberleben (overall survival) nach Erstdiagnosestadien gegliedert dar. Die 5- bzw. 10-JÜR für Patienten aus Stadium I betragen 91,2% bzw. 83,3%, für Patienten aus Stadium II 68,2% bzw. 59,8% sowie für Patienten aus Stadium III 49,9% bzw. 48,7%. Die mediane Überlebenszeit lässt sich nur für Patienten aus Stadium III angeben und beträgt hier 57 Monate.

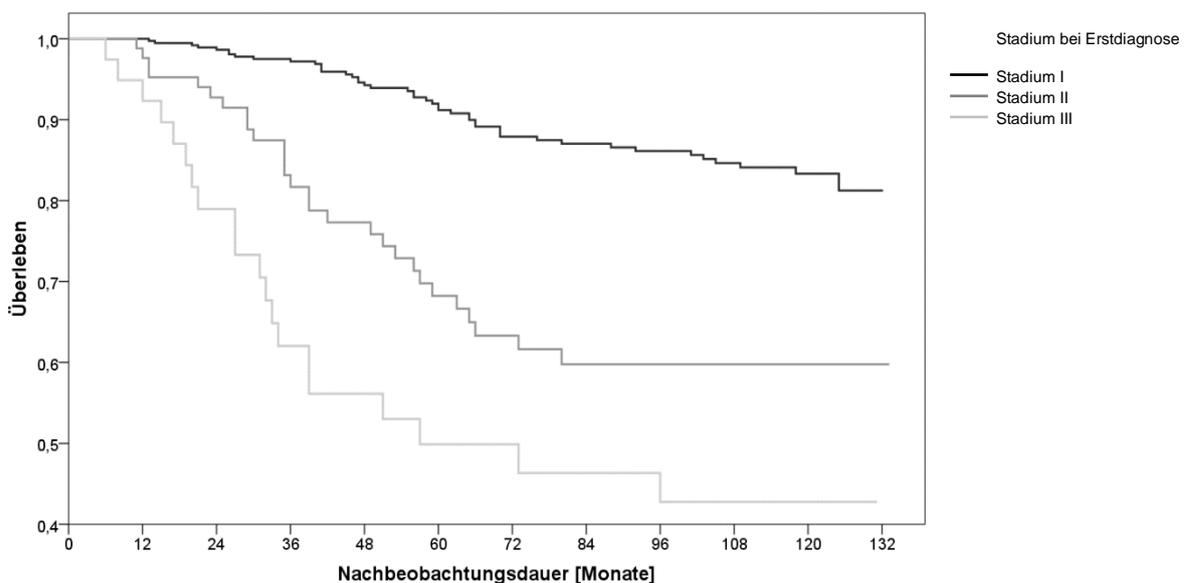


Abbildung 3.23: Gesamtüberleben nach Kaplan und Meier, gruppiert nach Stadien

Von den 93 verstorbenen Patienten gingen 65 Fälle, bei denen ein Melanom die Todesursache war, als Ereignisse in die Berechnung des krankheitsspezifischen Überlebens ein (12,5%). Die melanomspezifische 5-JÜR (disease specific survival) beträgt für das Gesamtkollektiv 88,3%, die 10-JÜR 82,6% (nicht grafisch dargestellt). Auf Abbildung 3.24 lässt sich erkennen, dass sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten je nach Stadium bei Erstdiagnose signifikant unterscheiden: Die 5- bzw. 10-JÜR für Patienten aus Stadium I betragen 94,1% bzw. 89,6%, für Patienten aus Stadium II 75,3% bzw. 66,0% sowie für Patienten aus Stadium III 56,8% bzw. 48,7%. Die mediane Überlebenszeit lässt sich nur für Patienten aus Stadium III angeben und beträgt hier 96 Monate (=8 Jahre).

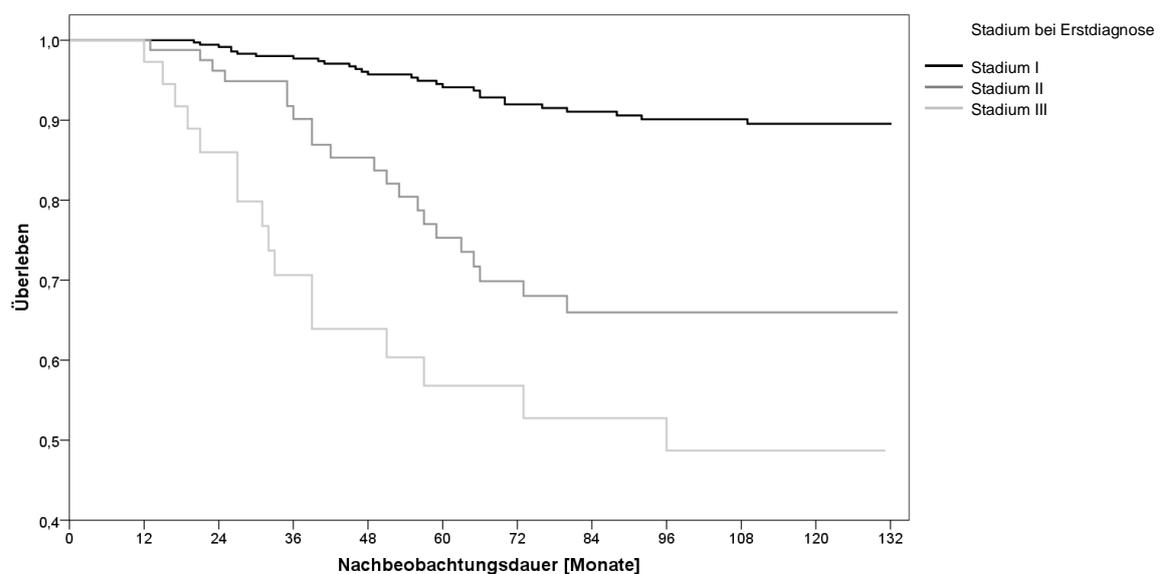


Abbildung 3.24: Krankheitsspezifisches Überleben aller Patienten (n=520) nach Kaplan und Meier, gruppiert nach Stadien

Neben den Überlebensraten für das Gesamtkollektiv sind insbesondere auch jene für Patienten mit Rezidiv im Verlauf von Interesse. Es zeigt sich dabei ein signifikanter Unterschied zwischen lokoregionärer (n=65) und distanter (n=37) Erstmetastasierung (p=0,01). Die 5- bzw. 10-JÜR für Patienten mit lokoregionärer Erstmetastase beträgt 50,8% bzw. 40,9%, für Patienten mit Fernmetastase bei Erstrezidiv betragen die Überlebensraten hingegen 45,9% bzw. 13,5% (vgl. Abbildung 3.25). Auffallend ist, dass die beiden Überlebenskurven bis zum fünften Nachbeobachtungsjahr annähernd parallel verlaufen und die Kurve der Patienten mit lokoregionärem Erstrezidiv nur um wenige Monate nach rechts ver-

schoben ist gegenüber der Kurve für Patienten mit fernmetastasiertem Rezidivbefund. Auch der Vergleich der medianen Überlebenszeiten (~5,3 Jahre bei lokoregionärer Metastasierung und ~4,7 Jahre bei Fernmetastasierung) weist keinen bemerkenswerten Unterschied auf. Erst der Vergleich der mittleren Überlebenszeit macht den signifikanten Unterschied deutlich: Während Patienten mit lokoregionärem Erstrezidiv im Mittel etwa 82,0 Monate (~6,8 Jahre) überleben, beträgt die Überlebenszeit mit einer Fernmetastase als Erstrezidiv gemittelt 60,0 Monate (5 Jahre).

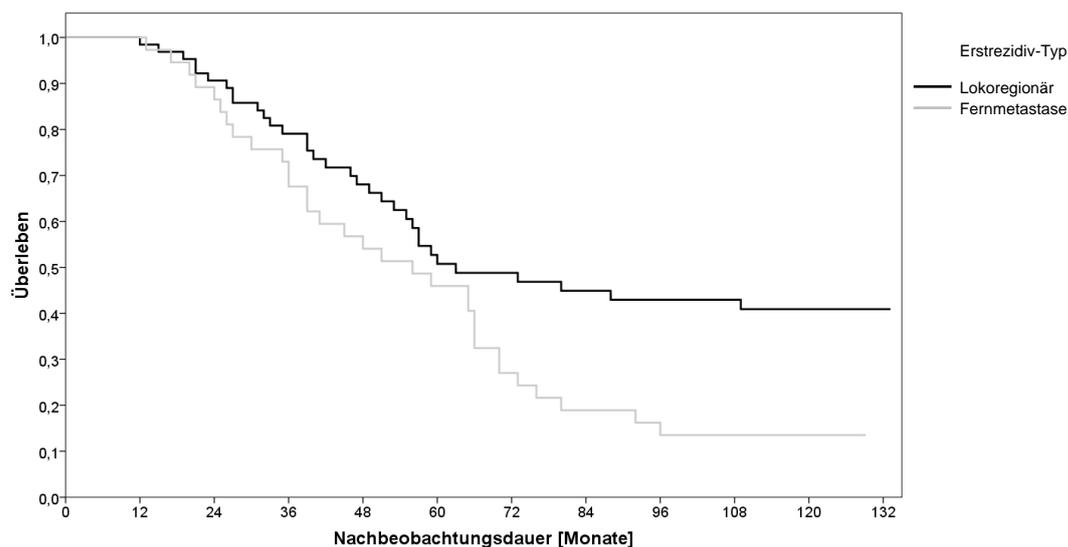


Abbildung 3.25: Krankheitsspezifisches Überleben der Patienten mit Rezidiv (n=102), gruppiert nach lokoregionärer und distanter Erstmetastasierung

3.6.2 Progressionsfreies Überleben

Nachdem in Kapitel 3.5.1 bereits das Auftreten einzelner Metastasentypen näher untersucht worden ist, soll hier auf die Zeitdauer bis zum Auftreten eines Erstrezidives innerhalb des gesamten Patientenkollektivs eingegangen werden. Dabei ist zunächst zu bemerken, dass sämtlichen Todesfällen im Kollektiv, die auf ein Melanom zurückzuführen sind (n=65), ein Rezidiv vorausgegangen ist. Darüber hinaus sind zum Zeitpunkt der Auswertung vier weitere Rezidivpatienten an einer anderen Ursache verstorben, die übrigen 33 der 102 Rezidivpatienten leben am Ende des Beobachtungszeitraumes. Der Unterschied in der Progressionsfreiheit ist zwischen den Patienten aus den verschiedenen Erstdiagnosestadien erneut signifikant. Während Patienten aus Stadium I nach zehn

Jahren zu 84,4% progressionsfrei sind, beträgt der Anteil progressionsfreier Patienten aus Stadium II nach dieser Zeit lediglich 56,2% (siehe Abbildung 3.26). Die mediane progressionsfreie Zeit für Patienten aus Stadium III beträgt 32 Monate (~2,7 Jahre); nach zehn Jahren herrscht hier nur noch bei 27,7% Progressionsfreiheit, die übrigen Patienten sind verstorben oder haben in der Zwischenzeit ein oder mehrere Rezidive entwickelt.

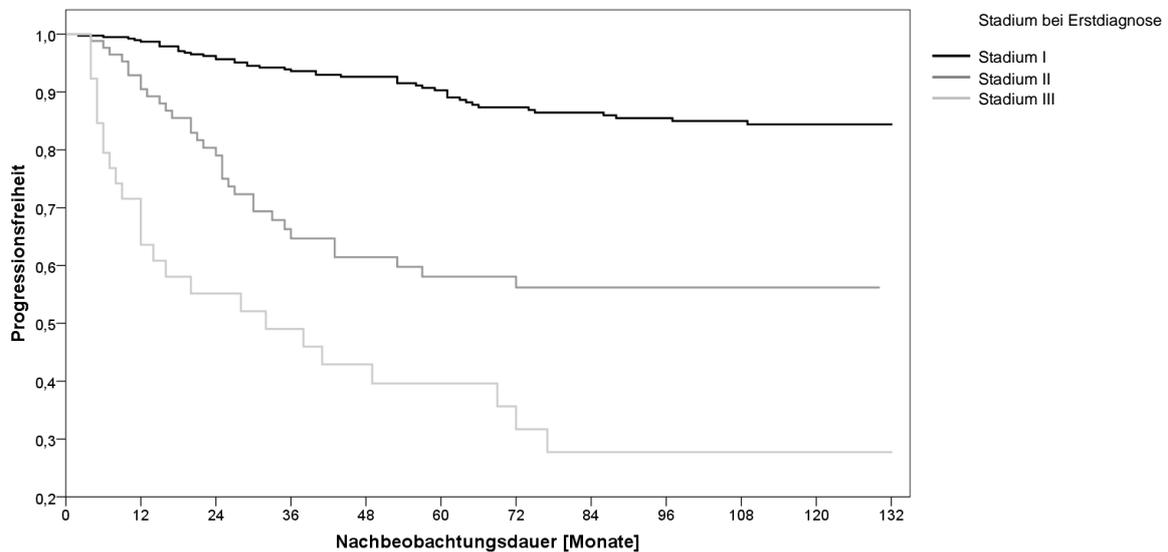


Abbildung 3.26: Progressionsfreies Überleben aller Patienten (n=520) nach Kaplan und Meier, gruppiert nach Stadien

Hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten mit der Diagnose „Malignes Melanom“ lassen sich folgende Ergebnisse festhalten:

Das Gesamtüberleben des Kollektivs liegt fünf, bzw. zehn Jahre nach Diagnosestellung bei 84,1%, bzw. 76,1%.

Während Patienten aus Stadium I eine krankheitsspezifische 5- bzw. 10-JÜR von 94,1% bzw. 89,6% aufweisen, sind diese bereits für Patienten aus Stadium II mit 75,3% bzw. 66,0% deutlich niedriger. Erwartungsgemäß noch geringer (56,8% bzw. 48,7%) fallen die Überlebensraten für Patienten aus Stadium III aus.

Ferner zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebensraten, je nachdem ob ein Patient eine Fernmetastase oder ein lokoregionäres Rezidiv entwickelt.

Die Wahrscheinlichkeit nach Diagnosestellung im Verlauf ein Rezidiv zu entwickeln ist gleichermaßen vom Stadium abhängig: Während über 84% der Patienten aus Stadium I nach zehn Jahren noch progressionsfrei sind, ist dies für Patienten aus Stadium III nur bei knapp 28% der Fall. Patienten aus Stadium II liegen mit ca. 56% dazwischen.

4. Diskussion

Die Entdeckung von Melanomrezidiven spielt eine zunehmend wichtigere Rolle, da neu entwickelte, zielgerichtete Immuntherapien das Überleben von Patienten mit einem metastasierten Melanom verbessern können [84]. Vor dem Hintergrund der weiter zunehmenden Inzidenzrate [33] ist die Durchführung einer regulären, schemagerechten Nachsorge ein wichtiger Schritt, um mit den wachsenden Patientenzahlen umgehen zu können. Das Nachsorgeschema, wie es in den aktuellen Leitlinien verankert ist, stellt das Resultat zahlreicher Nachsorgestudien dar, welche ein stadien- und risikoadaptiertes Prozedere postulierten [77, 82, 83, 85–89]. Es findet in Tübingen bereits seit über zehn Jahren Anwendung. Eine entsprechende Evaluation des Schemas anhand der Patienten mit Erstdiagnose im Jahr 2008 erscheint sinnvoll. Da laut Leitlinien die AJCC-Klassifikation von 2009 [62] der Standard für die histopathologische Befundung des malignen Melanoms sein sollte [57], findet diese Einteilung auch hier Anwendung und nicht die später festgelegte Version von 2017.

4.1 Diskussion des Nachsorgeverhaltens

Es zeigt sich in der Auswertung, dass in Tübingen etwa 71% der über 10.000 durchgeführten Untersuchungen regulär, also gemäß dem Nachsorgeschema der DDG, stattfinden.

Zusätzliche Untersuchungen (29% der Untersuchungen) finden häufiger bei Patienten aus niedrigen Erstdiagnosestadien denn bei Patienten aus fortgeschrittenen Stadien statt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie aus den Niederlanden mit vergleichbarer Patientenzahl: Holterhues et al. haben dabei festgestellt, dass insbesondere Patienten mit geringer Tumordicke und dementsprechend niedrigem Stadium bei Erstdiagnose mehr zusätzliche Untersuchungen erhalten als jene aus höheren Stadien [90]. Grund hierfür kann zum einen die Tatsache sein, dass die Patienten sich durch häufigeres Aufsuchen der nachsorgenden Institution besser versorgt fühlen [90]. Allerdings werden zusätzliche Untersuchungen auch zur Abklärung unklarer Befunde durchgeführt; in diesem Fall veranlasst die nachsorgende Institution und nicht der

Patient diese Untersuchung. Außerdem werden allen Patienten aus Stadium IB-III C in Tübingen Lymphknoten-Sonographien über das fünfte Nachsorgejahr hinaus angeboten. Ob die Untersuchung dann durchgeführt wird, hängt vom Patientenwunsch ab. Dies erklärt plausibel den hohen Anteil zusätzlicher Lymphknoten-Sonographien, welche bereits ab dem dritten Jahr vermehrt festgestellt wurden, da sie zu diesem Zeitpunkt für Patienten der Nachsorgegruppe 2 bereits als zusätzlich gelten. Insgesamt haben etwa 68% des Kollektivs mindestens eine zusätzliche Untersuchung erhalten, im Vergleich zur oben genannten niederländischen Studie von Holterhues et al. ist dieser Wert niedrig. Dort zeigen beinahe 80% ein Nachsorgeverhalten, welches über das empfohlene Maß an Untersuchungen hinausgeht [90]. Auch Livingstone et al. griffen in ihrer Nachsorgestudie diesen Aspekt auf und stellten fest, dass sich nur etwa 56% der Patienten aus Stadium I an den empfohlenen Nachsorgerhythmus hielten [91]. In Tübingen erhalten die Patienten zwar häufig *pro Tem* mehr Untersuchungen als vorgesehen, der *Nachsorgerhythmus* wird allerdings gerade von Patienten aus Stadium IA vorbildlich eingehalten: Sie erscheinen im Schnitt zweimal jährlich bis zum vierten Nachsorgejahr, ab dann im Mittel beinahe exakt einmal jährlich. Patienten aus Gruppe 2 kommen im ersten Jahr etwa viermal zur Nachsorge, in den beiden darauffolgenden Jahren allerdings nur noch etwa dreimal und erfüllen damit nur etwa 75% der Vorgabe. Ab dem vierten Jahr kommt Gruppe 2 durchschnittlich ~1,5-mal/Jahr zur Nachsorge. Da Patienten aus dieser Gruppe ab diesem Zeitpunkt entweder einmal oder zweimal pro Jahr erscheinen sollen, ist ein dazwischen liegender Mittelwert plausibel. Patienten, die ab Erstdiagnose oder im Verlauf in die dritte Nachsorgegruppe eintreten, kommen durchweg zu selten zur regulären Nachsorge. Dieser Umstand spiegelt sich auch in den regulär zuteilgewordenen Nachsorgeuntersuchungen wider: Während Patienten aus Stadium IA insgesamt über 90% ihrer vorgesehenen Untersuchungen erhalten, beläuft sich diese Zahl für Patienten aus Stadium IB-II B auf ca 70%. Schlusslicht bildet in der Gesamtwertung die dritte Nachsorgegruppe, in welcher den Patienten nur etwa 59% der vorgesehenen Nachsorgeuntersuchungen regulär zuteilwerden. Eine naheliegende Erklärung für diesen Umstand ist, dass das Nachsorgeschema für

Patienten aus Stadium IA deutlich einfacher und mit weniger zeitlichem und technischem Aufwand verbunden ist, als dies bei den Schemata für Gruppe 2 und insbesondere für Gruppe 3 der Fall ist. Doch auch wenn sich eine Erklärung dafür findet, ist es bedenklich, dass gerade Patienten mit dem höchsten Rezidivrisiko die Nachsorge am wenigsten konsequent durchführen lassen. Es sollte überdacht werden, inwiefern Patienten aus der Hochrisikogruppe besser für eine regelmäßige Nachsorge motiviert werden könnten und ob bereits eine ausreichende Sensibilisierung hinsichtlich des Themas „Rezidivrisiko“ stattfindet.

Beim Vergleich der einzelnen Untersuchungsmethoden hinsichtlich Regularität gemäß geltender Leitlinie lassen sich weitere Parallelen zu der Nachsorgestudie von Livingstone et al. feststellen: In dieser Auswertung wurden 64,4% der durchgeführten Lymphknoten-Sonografien und 56,1% der durchgeführten laborchemischen Untersuchungen als regulär eingestuft. Bei Livingstone belaufen sich die entsprechenden Anteile auf 56,9% (LK-Sono) und 55,8% (S-100β). Lediglich für schnittbildgebende Verfahren weist seine Studie einen höheren Anteil regulärer Untersuchungen auf: Dort liegt die Zahl bei 65,5%, während der entsprechende Wert hier 51,5% beträgt.

Insgesamt lässt sich erkennen, dass die Patienten über die Jahre eine zunehmend schemagetreue Nachsorge wahrnehmen. Im letzten Nachsorgejahr erhalten die Patienten beinahe sämtliche vorgesehenen Untersuchungen (~95%) und die Zahl der zusätzlichen Untersuchungen ist im Vergleich zu den Jahren davor am kleinsten. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die Komplexität des Schemas für alle drei Nachsorgegruppen ab dem 6. Jahr abnimmt und so die Vorgaben einfacher umgesetzt werden können. Eine weitere Ursache dieser Entwicklung könnte im Modell der „alternierenden Nachsorge“ behaftet sein: Gerade in den ersten Jahren erhalten die Patienten zu wenig reguläre Laboruntersuchungen und Lymphknoten-Sonographien. Dies könnte daran liegen, dass ein peripherer Arzt nicht die Ressourcen aufbringen kann, die für eine adäquate Nachsorge erforderlich sind.

Im Vergleich zu einer Nachsorgestudie, welche Francken et al. durchgeführt haben, weist die mediane Follow-up-Zeit des in dieser Arbeit analysierten

Kollektivs exakt denselben Wert auf, nämlich 72 Monate [88]. Von den Patienten mit einer Follow-up-Zeit < 6 Jahre sind zum Zeitpunkt der Auswertung 20,7% am Melanom verstorben, bei Francken beläuft sich dieser Anteil nur auf 12,3%. Allerdings wurden in dieser Studie lediglich Patienten der Stadien I und II bewertet, welche von vornherein höhere Überlebensraten aufweisen [88]. Auch der Anteil an Patienten, der der Nachbeobachtung verloren gegangen ist, gleicht mit 35,3% demjenigen, der von Francken et al. festgestellt wurde (31,1%).

4.2 Diskussion der Detektionsmuster

Bei insgesamt 19,6% des Kollektivs wurde während des Beobachtungszeitraumes mindestens ein Rezidiv diagnostiziert. Diese Rate liegt in einem Rahmen, der von zahlreichen weiteren Nachsorgestudien vorgegeben wird: Bei einer von Kurtz et al. durchgeführten Studie betrug die Rezidivrate 17%. Dort wurden 60% der Rezidive durch klinische Untersuchungen detektiert, während die übrigen 40% durch Bildgebungen jeglicher Art (Lymphknoten-Sonografie oder Schnittbildgebung) festgestellt wurden, laborchemische Untersuchungen kamen dabei nicht zur Anwendung [84]. Anders verhält es sich beim analysierten Kollektiv in dieser Arbeit: Beinahe die Hälfte der Erstrezidive (44,1%) wird durch eine klinische Untersuchung entdeckt für etwa 20% der Detektionen sind schnittbildgebende Verfahren verantwortlich. Bei etwa 19% begründet sich der Fund auf einer auffälligen Laboruntersuchung. In 14% der Fälle kann das Rezidiv durch eine Lymphknoten-Sonographie detektiert werden. Ca. 3% der Erstrezidive werden durch Röntgen-Thorax bzw. Sonographie des Abdomens festgestellt. Wie oben bereits angedeutet, zählen die beiden letztgenannten Untersuchungsmethoden laut der aktuellen S3-Leitlinie von 2013 [57] nicht mehr zu den Nachsorgeempfehlungen und wurden daher im Kollektiv nicht routinemäßig angewandt. Zahlreiche weitere Arbeiten kamen in der Vergangenheit ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die klinische Untersuchung die effektivste Methode einer routinemäßigen Nachsorge darstellt [83, 92] und die meisten Rezidive, insbesondere lokoregionäre Metastasen [93], durch diese Untersuchungsmethode festgestellt werden können [91, 92]. Die Zahl lokoregionärer Rezidive, welche

durch Lymphknoten-Sonographie festgestellt wurde (~20%), erscheint im Vergleich zur Studie, die von Livingstone et al. durchgeführt wurde, eher gering, dort wurden 45,5% der lokoregionären Metastasen auf diese Weise festgestellt. Dies kann am Auswertungs-Algorithmus liegen: Jedes Rezidiv, welches letztlich mit der LK-Sonographie als Rezidiv bestätigt und genauer umschrieben wurde, wurde in der Auswertung dennoch als „durch klinische Untersuchung entdeckt“ gewertet, falls eine entsprechende klinische Untersuchung mit der Äußerung eines Faliaverdachts vorausgegangen war. Außerdem untersucht Livingstone lediglich Patienten aus Stadium IA-IIIC, somit fehlen dort die Informationen über Patienten aus Stadium III, welche häufiger systemische Rezidive aufweisen, die dann wiederum häufiger mittels schnittbildgebender Verfahren detektiert werden. Hervorzuheben ist diesbezüglich auch die Verteilung der Rezidivtypen: Während es sich bei Patienten aus Stadium I und II mehrheitlich um lokoregionäre Rezidive handelt (~59% d. Rezidive in Stadium I&II), sind bei Patienten, die sich bereits bei Erstdiagnose in Stadium III befinden, systemische Rezidive häufiger (~64% d. Rezidive in Stadium III). Diese Feststellungen decken sich mit den Ergebnissen, zu welchen bereits Faries et al. [94] bzw. Romano et al. [89] gekommen sind.

Eine etwas höhere Rezidivrate (36%) konnten Meyers et al. konstatieren, was daran liegen könnte, dass in dieser Studie nur Patienten aus den Stadien II und III gewertet wurden. Auch sind dort lediglich Angaben zu den Erstrezidiven gemacht. Es wird angeführt, dass dort mehrheitlich Patienten aus Stadium II ein Rezidiv entwickeln (63%) und nur 37% aus Stadium III. Verglichen mit dem stadienadaptierten Auftreten von Erstrezidiven im analysierten Kollektiv ergibt sich ein ähnliches Bild: Hier liegt der Anteil an Erstrezidiven, die bei Patienten aus Stadium III auftreten, sogar noch etwas niedriger (27,5%), allerdings ist auch der Anteil an Patienten aus Stadium III im hier analysierten Kollektiv geringer als bei dem Studienkollektiv von Meyers et al. Auffällig gut decken sich die hier gefundenen Verteilungen der einzelnen Rezidivtypen mit der von Meyers et al. veröffentlichten Zahlen: 9% der Erstrezidive sind in beiden Fällen Lokalrezidive. Hier sind 30% der Erstrezidive Satelliten- und In-transit-Metastasen, bei Meyers sind es 40%, dafür liegt dort der Anteil an regionären

Lymphknoten-Metastasen mit 16% etwas geringer im Vergleich zu etwa 24% in der hier gelisteten Auswertung. Der Anteil an Fernmetastasen ist hingegen beinahe identisch, 35% bei Meyers versus 37,5% hier [95]. Auch eine prospektive Studie des Melanoma Institute of Australia kommt bis auf den Anteil der regionalen Lymphknoten-Metastasen (46%) zu ähnlichen Ergebnissen in der Verteilung der Rezidivtypen [96]. Die Rate der primären Fernmetastasen erweist sich sowohl in den genannten Studien als auch beim analysierten Tübinger Patientenkollektiv im Vergleich zu gängigen Literaturwerten von etwa 25% [69] als erhöht. Dies könnte damit zusammenhängen, dass das in der Universitätsklinik Tübingen behandelte Kollektiv ein höheres Gesamtrisiko aufweist. Bereits vor über 20 Jahren haben Buzaid et al. herausgefunden, dass das Risiko einer systemischen Metastasierung für Patienten aus Stadium III über 50% beträgt [97], Garbe spricht sogar von einer Rezidivrate > 60% für Patienten aus Stadium III [92]. Auch bei der Analyse des hier begutachteten Kollektivs zeigte sich, dass Patienten aus Stadium III in über der Hälfte der Fälle (~56%) ein Rezidiv entwickeln.

Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, dass sich etwa ein Drittel (36,3%) aller Erstrezidive nach dem dritten Nachsorgejahr ereignet, da dies so bisher in keiner anderen Studie herausgearbeitet wurde. Dabei erscheint es plausibel, dass sich mit zunehmender Länge des Beobachtungszeitraumes (hier über zehn Jahre) das Verhältnis von früh zu spät aufgetretenen Erstrezidiven zugunsten der Letztgenannten verschiebt. Dennoch bleibt der ermittelte Anteil bemerkenswert, da die mediane rezidivfreie Zeit mit 25 Monaten im Vergleich zu anderen Nachsorgestudien eher kurz ist: In der Nachsorgestudie von Kurtz et al. beläuft sich dieses Zeitintervall auf 35 Monate [84], bei Francken et al. auf etwa 31 Monate [63, 88], bei Livingstone et al. ebenfalls auf knapp 35 Monate [91], bei Meyers et al. hingegen lediglich 14 Monate. Leiter et al. berichten in einer Multicenter-Studie mit über 33.000 Patienten von einer rezidivfreien Zeit, die 44 Monate beträgt, allerdings lag der Beobachtungszeitraum hier zwischen 1976 und 2007 und war somit deutlich länger als bei den anderen erwähnten Studien [77].

Die Mehrheit der Metastasen, ca. 74%, wird in der Klinik festgestellt, die übrigen 26% werden außerhalb detektiert oder durch die Patienten selbst bemerkt. Diese Tendenz stellten auch Livingstone et al. in ihrer Studie fest: Während 33,3% der Rezidive durch die Patienten selbst festgestellt wurden, konnte die Mehrheit der Metastasen (69,4%) in der Klinik diagnostiziert werden. In dieser Arbeit beläuft sich der Anteil an Fernmetastasen, die in der Klinik festgestellt werden, auf 70%, bei Livingstone beträgt er ~75%. Diese Tatsache lässt sich plausibel durch den Umstand erklären, dass schnittbildgebende Verfahren, welche maßgeblich zur Entdeckung von systemischen Rezidiven beitragen [89], insbesondere in der Klinik Anwendung finden. Umgekehrt ist die Aussage sogar noch eindeutiger: Durch schnittbildgebende Verfahren wurden ausschließlich Fernmetastasen detektiert; dies ist allerdings wenig überraschend und wurde so auch durch Meyers et al. festgestellt [95].

In 6,5% aller durchgeführten Untersuchungen wird der Verdacht auf das Vorliegen einer Metastasierung geäußert. Mit einem positiv prädiktiven Wert von insgesamt 31,3% bestätigt sich dieser Verdacht in 239 Fällen. Im Vergleich zu einer anderen Nachsorgestudie, die Garbe et al. 2007 mit Daten aus Tübingen und Kiel durchgeführt haben [98], liegt der positiv prädiktive Wert nahe an jenem, welchen die Wissenschaftler vor über zehn Jahren herausgefunden hatten (29%). Allerdings wurde damals nur in 3,3% der Fälle der Verdacht auf Filialisierung, und nicht wie hier in 6,5% aller Fälle, gestellt. Der Unterschied lässt sich möglicherweise durch die Rezidivrate erklären, die in der angeführten Studie nur bei etwa 9,3% lag und damit nur halb so hoch war wie im hier vorgestellten Kollektiv (20%). Da pro Patient im Mittel nur etwa halb so viele Rezidive zu entdecken waren, kam dementsprechend auch die Äußerung eines Verdachts nur etwa halb so oft vor. Somit können die beiden Studien weitere Parameter betreffend gut miteinander verglichen werden: Insbesondere CT, MRT und PET-CT zeigen bei der Bestimmung ihrer Aussagekraft eine hohe Sensitivität (94,5%) und Spezifität (95,4%). Auch Garbe et al. fanden bei ihrer Studie heraus, dass sich gerade schnittbildgebende Verfahren durch ihre hohe Sensitivität und Spezifität (~98% und ~96%) auszeichnen und darüber hinaus einen verhältnismäßig hohen positiv prädiktiven Wert aufweisen (78% für CT; 63% für

MRT). Auch im hier analysierten Kollektiv liegt der PPV für schnittbildgebende Verfahren im Vergleich zu den anderen Untersuchungsmethoden am höchsten, allerdings beträgt er hier lediglich 60%. Rechnerisch begründet sich die – im Vergleich zur anderen Studie unzureichende – Höhe dieses Wertes durch eine zu hohe Anzahl falsch positiver Befunde bei Schnittbildgebungen. Zumal nicht außer Acht gelassen werden sollte, dass zum Entstehungszeitpunkt der Studie von Garbe et al., gegen Ende der 90er Jahre, die Methode der Computertomographie noch sehr frisch war und hier einige Befunde als metastasenverdächtig eingestuft wurden, die sich im Verlauf sich aber nicht bestätigten. Eine weitere Ursache für die hohe Anzahl falsch positiver Ergebnisse könnte in der Unsicherheit des Befundenden liegen, der im Zweifelsfall lieber einen Verdacht (zu viel) äußert. Auch insgesamt, also über alle Untersuchungsmethoden gerechnet, liegt der Anteil falsch positiver Ergebnisse etwas höher (4,4%) als bei einer weiteren Referenz-Studie, die von Leiter et al. zur Analyse der Kosten, die bei der Melanom-Nachsorge entstehen [83], durchgeführt wurde. Dort wurden lediglich 1,25% der Befunde als falsch-positiv gewertet. Wie auch in der eben zitierten Studie zeigte sich bei der Auswertung, dass neben schnittbildgebenden Verfahren die Lymphknoten-Sonographie die höchste Sensitivität aufweist (~86% bei Leiter et al., ~91% hier). Darauf folgt in beiden Nachsorgestudien die klinische Untersuchung, wobei sich die Sensitivität hier auf ~59% beläuft, während sie bei Leiter et al. etwa 68% beträgt [83]. Insbesondere beeinflusst wird der Wert für die Sensitivität der klinischen Untersuchungen in dieser Auswertung von 16 falsch-negativen Fällen, bei welchen es sich um regionäre Lymphknotenmetastasen handelt, die innerhalb des möglichen Zeitfensters durch die klinische Untersuchung nicht erkannt wurden. Der von Garbe et al. erklärte Stellenwert von Blutuntersuchungen mit dem Tumormarker S-100 β bei der Entdeckung von Fernmetastasen, bestätigte sich auch in dieser Arbeit: Über 28% der Fernmetastasen wurden durch laborchemische Untersuchungen detektiert, 89% der durch Bluttests erkannten Rezidive waren Fernmetastasen. Auch wenn die Sensitivität des Tests in dieser Auswertung mit 59% etwa unter derjenigen aus Garbes Studie liegt (~68%) [98], ist sie als Verlaufsparemeter eine

sinnvolle und effektive Methode, um bei bereits am Melanom erkrankten Patienten einen systemischen Progress zu bemerken.

4.3 Diskussion der Überlebenskurven

Sowohl das Gesamtüberleben, als auch das krankheitsspezifische sowie das progressionsfreie Überleben stellten sich als abhängig vom Stadium bei Erstdiagnose heraus, wobei sich die Unterschiede zwischen den Stadien jeweils als signifikant erwiesen. Dies entspricht den Erwartungen sowie den in der Literatur gefundenen Werten: Leiter et al. stellten in ihrer Multicenter-Studie, die 2011 veröffentlicht wurde, eine melanomspezifische 5-JÜR von 91,9% bzw. 10-JÜR von 87,2% fest. Etwas darunter, aber in derselben Größenordnung, liegen die hier ermittelten Überlebensraten (88,3% bzw. 82,6%). Wenig überraschend sinkt dabei die Überlebenschance je höher das Stadium bei Erstdiagnose ist. Während Patienten aus Stadium I eine 5- bzw. 10-JÜR von 94,1% bzw. 89,6% aufweisen, sind diese bereits für Patienten aus Stadium II mit 75,3% bzw. 66,0% deutlich niedriger; noch geringer (56,8% bzw. 48,7%) fallen die Überlebensraten für Patienten aus Stadium III aus. Im Vergleich zu den Raten der AJCC sind diese Zahlen zwar schlechter [65], allerdings macht die AJCC keine Angabe zur Nachbeobachtungsdauer, während die mediane Follow-up-Zeit in der hier vorliegenden Auswertung mit 72 Monaten sehr lang bemessen ist und mit wachsendem Beobachtungszeitraum auch die Zahl der Todesfälle steigt. Wie sowohl Meyers et al. [95] als auch Francken et al. [63] in ihren jeweiligen Studien herausgefunden haben, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebensraten, je nachdem ob ein Patient eine Fernmetastase oder ein lokoregionäres Rezidiv entwickelt ($p=0,01$).

Die Wahrscheinlichkeit nach Diagnosestellung im Verlauf ein Rezidiv zu entwickeln ist gleichermaßen vom Stadium abhängig: Während über 84% der Patienten aus Stadium I nach zehn Jahren noch progressionsfrei sind, ist dies für Patienten aus Stadium III nur bei knapp 28% der Fall. Patienten aus Stadium II liegen mit ca. 56% dazwischen. Abermals liegen diese Zahlen bis auf Patienten aus Stadium II leicht unter den von Leiter et al. 2011 veröffentlichten Ergebnissen. Dort beläuft sich das RFS nach zehn Jahren auf 89% für Patienten aus

Stadium I, dahinter liegen Patienten aus Stadium II (~57%), gefolgt von lediglich 36% rezidivfreien Patienten aus Stadium III nach zehn Jahren [77]. Ferner erweist sich im Vergleich zu den Angaben der AJCC nicht nur das OS, sondern auch das RFS als schlechter. Abermals kann zur Begründung die lange Nachbeobachtungsdauer herangezogen werden. Denn je länger ein Kollektiv beobachtet wird, desto mehr Rezidive können im Laufe der Zeit auftreten und registriert werden. Darüber hinaus kann in der hier vorliegenden Auswertung ein Vorlaufzeit-Bias nicht ausgeschlossen werden, da die Rezidivdiagnose bei einem Patienten, der regelmäßig zur Nachsorge erscheint, bereits zu einem asymptomatischen Zeitpunkt stattfinden kann und es sich beim analysierten Patientenkollektiv nicht um ein randomisiertes Kollektiv handelt.

4.4 Limitationen

Schwachstellen der Auswertung liegen zunächst in der Verteilung der einzelnen Nachsorgegruppen: Patienten der ersten beiden Nachsorgegruppen sind in einem nicht randomisierten Kollektiv naturgemäß in der Überzahl, dadurch begründet sich die Statistik für die dritte Nachsorgegruppe auf einer verhältnismäßig kleinen Testgruppe (n=39). Außerdem muss eine mögliche Stichprobenverzerrung im Sinne eines selection bias bedacht werden, da in der Klinik vorwiegend Patienten mit höherem Risiko betreut werden, also insbesondere solche Patienten, die bereits Metastasen entwickelt haben. Weitere Limitationen bestehen dadurch, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt und die Dokumentation der Nachsorge in einigen Fällen so lückenhaft war, dass diese Patienten von vornherein von der Auswertung ausgeschlossen wurden; in den anderen Fällen wurden die Daten soweit vorhanden ausgewertet. Ein prospektives und somit zeitlich aufwendigeres Studiendesign hätte den Vorteil, die Patienten ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose direkt beobachten zu können. So könnten neben einer vollständigeren und nachvollziehbareren Dokumentation der Nachsorgeuntersuchungen außerdem zusätzliche Daten, beispielsweise genauere Gründe für einen Nachsorgeabbruch sowie eine psychoonkologische Komponente, dokumentiert werden. Auch könnten die Patienten in diesem Setting befragt werden, warum sie häufiger oder seltener zur Nachsorge erscheinen, soll-

te dies der Fall sein. Neben dem Erkenntnisgewinn könnte ein systematisches Nachfragen auf Patientenseite zur Folge haben, dass die Patienten ihr Nachsorgeverhalten überdenken und in Zukunft regulär erscheinen.

Eine weitere Limitation in der Auswertung besteht darin, dass Informationen über die auswärtig durchgeführte Nachsorge nur lückenhaft bekannt sind. Eine bessere Kommunikation, möglicherweise sogar eine obligatorische Auskunft, zwischen der Klinik und der auswärtig nachsorgenden Institution bezüglich durchgeführter Untersuchungen sowie entsprechender Befunde sollte rege diskutiert werden, im Sinne jedes und jeder an der Nachsorge Beteiligten.

4.5 Schlussfolgerungen aus der Arbeit

Ähnlich der erwähnten Studie aus den Niederlanden lässt sich festhalten, dass insbesondere Patienten aus niedrigeren Stadien im Vergleich zum aktuell empfohlenen Nachsorgeschema zu viele Untersuchungen erhalten [90]. Es benötigt in diesem Zusammenhang weitere Studien, um die Gründe dafür detaillierter herauszufinden, und um mögliche Anzeichen für den übermäßigen Verbrauch vorhandener Ressourcen des Gesundheitswesens zu erkennen. Möglicher Anhaltspunkte für eine Vorhersage des Nachsorgeverhaltens können laut Livingstone et al. die Wohnregion, die Tumordicke und andere Komorbiditäten sein [91]. Auch die Bedeutung des Geschlechts wird rege diskutiert: Holterhues et al. haben festgestellt, dass Frauen im Vergleich zu Männern eher dazu neigen, zu viele Untersuchungen wahrzunehmen [90]. Konträr dazu haben Livingstone et al. herausgefunden, dass sich Frauen eher an das Nachsorgeschema halten als Männer [91]. Welcher Trend hier letztlich stimmt und ob es überhaupt Unterschiede zwischen dem Nachsorgeverhalten von Männern und Frauen gibt, sollte Gegenstand weiterer Studien sein.

In der hier vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass gerade Patienten, die der Hochrisikogruppe angehören, die Nachsorge weniger konsequent durchführen lassen als Patienten mit niedrigerem Risikoprofil. Grund dafür könnte zum einen die, im Vergleich zu den anderen Nachsorgegruppen, erhöhte Angst vor Rezidivdetektionen sein. Außerdem ist das Nachsorgeschema für Patienten ab Stadium IIC deutlich komplexer und sowohl zeitlich als auch

technisch aufwendiger. Eine korrekte, schemagerechte Durchführung erweist sich deshalb sowohl für den Patienten als auch für die nachsorgende Institution als besondere Herausforderung. Dieser Umstand sollte Anlass dazu sein, bestehende Konzepte hinsichtlich Nachsorgemotivation und -sensibilisierung zu überdenken. Gerade Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko müssen die Notwendigkeit einer regelmäßigen und intensiven Nachsorge verstehen, um eine Abnahme ihrer Compliance zu verhindern.

Zur Detektion von Rezidiven haben sich die vom Nachsorgeschema empfohlenen Untersuchungen bewährt. Während die Mehrheit der lokoregionären Rezidive sowie regionäre Lymphknoten-Metastasen durch die klinische Untersuchung, welche Bestandteil jedes Nachsorgetermines ist, detektiert werden, können Fernmetastasen überwiegend und mit hoher Sensitivität und Spezifität durch schnittbildgebende Verfahren und laborchemische Untersuchungen (Tumormarker S-100 β) diagnostiziert werden. Die Lymphknoten-Sonographie spielt insbesondere bei der Erkennung von regionären Lymphknoten-Metastasen sowie bei der Abklärung klinisch unklarer Befunde eine tragende Rolle und zeichnet sich ebenfalls durch eine sehr hohe Spezifität und hohe Sensitivität aus. Dass den Patienten aus Stadium II und III an der Hautklinik Tübingen sowohl sonographische Untersuchungen der Lymphknoten als auch Bluttests (S-100 β) über den empfohlenen Zeitraum hinaus angeboten werden, erscheint insbesondere vor dem Hintergrund sinnvoll, dass ein Drittel aller Erstrezidive im Kollektiv erst nach dem dritten Jahr auftritt und somit bei fast allen Patienten (außer denjenigen aus Stadium III = 5,4% aller Patienten nach dem dritten Nachsorgejahr) in den Abschnitt der Nachsorge fällt, in welchem die Leitlinie lediglich klinische Untersuchungen empfiehlt, welche sich nicht in erster Linie zur Detektion von Fernmetastasen eignen.

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

In der vorliegenden Dissertation zum Thema „Evaluation der Nachsorge des Malignen Melanoms in Tübingen 2008-2018“ wurde ein Patientenkollektiv (Einschlusskriterien: Erstdiagnose 2008, invasives kutanes Erstmelanom, Follow-up-Dauer > 3 Monate, Stadium bei Erstdiagnose < IV), welches dem Zentralregister Malignes Melanom entstammt, retrospektiv untersucht.

Nach demographischer und tumorspezifischer Charakterisierung des Kollektivs wurden sämtliche dokumentierte Nachsorgeuntersuchungen, hinsichtlich ihrer Übereinstimmung mit den

Nachsorgeempfehlungen der aktuellen Leitlinie untersucht, um das Nachsorgeverhalten des Kollektivs beschreiben zu können. Ferner wurde eine Analyse durchgeführt, die auf die Detektionsmuster der diagnostizierten Rezidive abzielte. Außerdem wurde das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben nach Kaplan-Meier bestimmt. Hierbei wurden Patienten mit Rezidiven, die einen Stadienwechsel mit sich brachten, gesondert analysiert.

71% der durchgeführten Untersuchungen werden schemagerecht durchgeführt. Etwa 68% der Patienten haben während der Nachsorge mindestens eine zusätzliche Untersuchung. Am häufigsten werden laborchemische Untersuchungen und Lymphknoten-Sonographien zusätzlich durchgeführt, v.a. in den Stadien IA und IB. Verglichen mit den entsprechenden Empfehlungen zeigte sich, dass die Vorgaben umso besser erfüllt werden, je niedriger das Stadium bei Erstdiagnose ist und je länger die Nachsorge bereits stattgefunden hat. Die beobachteten Tendenzen lassen sich dadurch erklären, dass die Vorgaben für Patienten mit fortgeschrittenem Stadium bei Erstdiagnose und am Anfang der Nachsorge aufwendiger sind als im späteren Verlauf sowie für Patienten mit niedrigem Stadium (IA) bei Erstdiagnose, wodurch die Empfehlungen leichter eingehalten werden können.

Die Rezidivrate liegt für das Gesamtkollektiv bei 19,6%, die mediane rezidivfreie Zeit bei 25 Monaten. Die meisten Rezidive treten bei Patienten aus Stadium III (56%) und innerhalb der ersten drei Jahre (63%) auf. Etwa ein Drittel aller Erstrezidive ereignet sich nach dem dritten Nachsorgejahr. Erstrezidive werden am häufigsten durch klinische Untersuchungen (~44% d. Fälle) detektiert, dabei

handelt es sich vorwiegend um lokoregionäre Rezidive. Insbesondere CT, MRT und PET-CT zeigen eine hohe Sensitivität (94,5%) und Spezifität (95,4%), hiermit werden Fernmetastasen am häufigsten detektiert.

Sowohl beim Gesamtüberleben als auch beim rezidivfreien Überleben sinken erwartungsgemäß die Überlebenschancen entsprechend des Stadiums bei Erstdiagnose und in Abhängigkeit der Art der Rezidive.

Aus der Evaluation der Nachsorge in Tübingen kann gefolgert werden, dass die Empfehlungen des Nachsorgeschemas zu großen Teilen berücksichtigt werden. Allerdings sind gerade bei Hochrisikopatienten Verbesserungen im Sinne einer konsequenteren Durchführung der Nachsorge erforderlich. Eine Verbesserung der Adhärenz könnten auch die adjuvanten Therapien, die im Stadium III angeboten werden, mit sich bringen, da hier zur Therapiekontrolle regelmäßig Schnittbildgebungen erforderlich sind. Durch Verbesserung einer heimatnahen Nachsorge könnten insbesondere ältere Patienten konsequenter eingebunden werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Garbe C, Peris K, Hauschild A et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *European journal of cancer (Oxford, England 1990)* 2010; 46: 270–83.
- 2 Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. *Melanoma research* 2008; 18: 61–7.
- 3 Dummer R, Hauschild A, Jost L. Cutaneous malignant melanoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology official journal of the European Society for Medical Oncology* 2008; 19 Suppl 2: ii86-8.
- 4 Stewart BW, Wild CP. *World Cancer Report 2014*, International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, Lyon, 2014.
- 5 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2012*. CA: a cancer journal for clinicians 2012; 62: 10–29.
- 6 Tas F. Metastatic behavior in melanoma: Timing, pattern, survival, and influencing factors. *Journal of oncology* 2012; 2012: 647684.
- 7 Fritsch P. *Dermatologie, Venerologie: Grundlagen - Klinik - Atlas ; mit 268 Tabellen*. 2nd ed., Springer, Berlin, 2004.
- 8 Eggermont AMM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *The Lancet* 2014; 383: 816–27.
- 9 Kaatsch, P., et al. *Krebs in Deutschland 2007/2008* 8. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft.
- 10 Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Advances in experimental medicine and biology* 2008; 624: 89–103.
- 11 Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0. AWMF Registernummer: 032/024OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Melanom.65.0.html> (Zugriff am: 08.05.2017) 2016.
- 12 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer* 2015; 136: E359-86.
- 13 Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clinics in dermatology* 2009; 27: 3–9.
- 14 Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin pharmacology and applied skin physiology* 2001; 14: 280–90.
- 15 Herrling T, Jung K, Fuchs J. The role of melanin as protector against free radicals in skin and its role as free radical indicator in hair. *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy* 2008; 69: 1429–35.

- 16 Robert Koch Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe Berlin, 2015.
- 17 Curado M, Edwards B, Shin H. Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC Scientific Publications 2007.
- 18 Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *The Journal of investigative dermatology* 2016; 136: 1161–71.
- 19 Florez A, Cruces M. Melanoma epidemic: true or false? *International journal of dermatology* 2004; 43: 405–7.
- 20 Tucker MA, Goldstein AM. Melanoma etiology: where are we? *Oncogene* 2003; 22: 3042–52.
- 21 Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schuz J et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008--are recent generations at higher or lower risk? *International journal of cancer* 2013; 132: 385–400.
- 22 Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology JEADV* 2014; 28: 1170–8.
- 23 Vries E de, Bray FI, Coebergh JWW et al. 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: 119–26.
- 24 Vries E de, Coebergh JW. Cutaneous malignant melanoma in Europe. *European journal of cancer (Oxford, England 1990)* 2004; 40: 2355–66.
- 25 MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AMM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Annals of oncology official journal of the European Society for Medical Oncology* 2009; 20 Suppl 6: vi1-7.
- 26 Boniol M, Autier P, Boyle P et al. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 2012; 345: e4757.
- 27 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: 428–34.
- 28 Karim-Kos HE, Vries E de, Soerjomataram I et al. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *European journal of cancer (Oxford, England 1990)* 2008; 44: 1345–89.
- 29 Robert Koch Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.

- 30 Mansson-Brahme E, Johansson H, Larsson O et al. Trends in incidence of cutaneous malignant melanoma in a Swedish population 1976-1994. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden) 2002; 41: 138–46.
- 31 Garbe C, Orfanos CE. Epidemiologie des malignen Melanoms in der Bundesrepublik Deutschland im internationalen Vergleich. *Oncol Res Treat* 2004; 12: 253–62.
- 32 Robert Koch Institut - Zentrum für Krebsregisterdaten.: Datenbankabfrage; retrieved 09.05.2017:
http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html 2017.
- 33 Garbe Cea. Time trends in incidence and mortality of cutaneous melanoma in Germany. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology JEADV* 2019: 1272–80.
- 34 Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkiewicz R 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: 1331–9.
- 35 Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *The British journal of dermatology* 2002; 146 Suppl 61: 1–6.
- 36 Bray F, Ferlay J, Laversanne M et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *International journal of cancer* 2015; 137: 2060–71.
- 37 Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *The New England journal of medicine* 2004; 351: 998–1012.
- 38 Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *The New England journal of medicine* 2005; 353: 2135–47.
- 39 Lim HW, Cooper K. The health impact of solar radiation and prevention strategies: Report of the Environment Council, American Academy of Dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999; 41: 81–99.
- 40 Tsao H, Sober AJ. Ultraviolet radiation and malignant melanoma. *Clinics in dermatology* 1998; 16: 67–73.
- 41 Garbe C, Buttner P, Weiss J 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: 695–9.
- 42 Holly EA, Kelly JW, Shpall SN et al. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1987; 17: 459–68.
- 43 Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D et al. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer* 1990; 66: 387–95.

- 44 Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Estimating the attributable fraction for cancer: A meta-analysis of nevi and melanoma. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)* 2010; 3: 233–45.
- 45 Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment cell research* 2003; 16: 297–306.
- 46 Kang S, Barnhill RL, Mihm MC JR et al. Melanoma risk in individuals with clinically atypical nevi. *Archives of dermatology* 1994; 130: 999–1001.
- 47 Tsao H, Chin L, Garraway LA et al. Melanoma: from mutations to medicine. *Genes & development* 2012; 26: 1131–55.
- 48 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *European journal of cancer (Oxford, England 1990)* 2005; 41: 2040–59.
- 49 Bishop JN, Harland M, Randerson-Moor J et al. Management of familial melanoma. *The Lancet. Oncology* 2007; 8: 46–54.
- 50 Snoo FA de, Kroon MW, Bergman W et al. From sporadic atypical nevi to familial melanoma: risk analysis for melanoma in sporadic atypical nevus patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007; 56: 748–52.
- 51 Soufir N, Ollivaud L, Bertrand G et al. A French CDK4-positive melanoma family with a co-inherited EDNRB mutation. *Journal of dermatological science* 2007; 46: 61–4.
- 52 Braam KI, Overbeek A, Kaspers GJL et al. Malignant melanoma as second malignant neoplasm in long-term childhood cancer survivors: a systematic review. *Pediatric blood & cancer* 2012; 58: 665–74.
- 53 Kefford RF, Newton Bishop JA, Bergman W et al. Counseling and DNA testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma: A consensus statement of the Melanoma Genetics Consortium. *Journal of clinical oncology official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999; 17: 3245–51.
- 54 Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE et al. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed., Elsevier Health Sciences, Saintt Louis, 2008.
- 55 Szeimies R-M, Garbe C, Hauschild A et al. *Tumoren der Haut*. 1st ed., THIEME, s.l., 2010.
- 56 Whiteman DC, Watt P, Purdie DM et al. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; 95: 806–12.
- 57 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Malignes Melanom Leitlinie*. Stand: Oktober 2014. Verfügbar unter: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom>. Abgerufen am 10.05.2017.

- 58 Jensen P, Hansen S, Moller B et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999; 40: 177–86.
- 59 van Leeuwen MT, Webster AC, McCredie MRE et al. Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on risk of cancer: population based retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2010; 340: c570.
- 60 McGovern VJ, Mihm MC JR, Bailly C et al. The classification of malignant melanoma and its histologic reporting. *Cancer* 1973; 32: 1446–57.
- 61 Kim SY, Yun SJ. Cutaneous Melanoma in Asians. *Chonnam medical journal* 2016; 52: 185–93.
- 62 Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-j 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: 6199–206.
- 63 Francken AB, Accortt NA, Shaw HM et al. Prognosis and determinants of outcome following locoregional or distant recurrence in patients with cutaneous melanoma. *Annals of surgical oncology* 2008; 15: 1476–84.
- 64 Ruitter DJ, Spatz A, van den Oord JJ et al. Pathologic staging of melanoma. *Seminars in oncology* 2002; 29: 370–81.
- 65 Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE 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* 2001; 19: 3622–34.
- 66 Garbe C, Buttner P, Bertz J et al. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* 1995; 75: 2492–8.
- 67 Kalady MF, White RR, Johnson JL et al. Thin melanomas: Predictive lethal characteristics from a 30-year clinical experience. *Annals of surgery* 2003; 238: 528-35; discussion 535-7.
- 68 Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *The New England journal of medicine* 2006; 355: 1307–17.
- 69 Benvenuto-Andrade C, Oseitutu A, Agero AL et al. Cutaneous melanoma: surveillance of patients for recurrence and new primary melanomas. *Dermatologic therapy* 2005; 18: 423–35.
- 70 Garbe C. Primäre Diagnose, Ausbreitungsdiagnostik und Prognoseschätzung des malignen Melanoms. *Der Onkologe* 1996; 2: 441–8.
- 71 Kittler H, Pehamberger H, Wolff K et al. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *The Lancet. Oncology* 2002; 3: 159–65.
- 72 Garbe C, Leiter U, Ellwanger U et al. Diagnostic value and prognostic significance of protein S-100beta, melanoma-inhibitory activity, and tyrosinase/MART-1 reverse transcription-polymerase chain reaction in the follow-up of high-risk melanoma patients. *Cancer* 2003; 97: 1737–45.

- 73 Riker AI, Glass F, Perez I et al. Cutaneous melanoma: methods of biopsy and definitive surgical excision. *Dermatologic therapy* 2005; 18: 387–93.
- 74 Garbe C, Radny P, Linse R et al. Adjuvant low-dose interferon α 2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Annals of oncology official journal of the European Society for Medical Oncology* 2008; 19: 1195–201.
- 75 Mackiewicz J, Mackiewicz A. Programmed cell death 1 checkpoint inhibitors in the treatment of patients with advanced melanoma. *Contemporary oncology (Poznan, Poland)* 2017; 21: 1–5.
- 76 Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine* 2015; 372: 2521–32.
- 77 Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK 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* 2011; 66: 37–45.
- 78 Korner A, Drapeau M, Thombs BD et al. Barriers and facilitators of adherence to medical advice on skin self-examination during melanoma follow-up care. *BMC dermatology* 2013; 13: 3.
- 79 Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L et al. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *The British journal of dermatology* 2010; 163: 238–56.
- 80 Sindrilaru A, Neckermann V, Eigentler T et al. Häufigkeit und Muster der Tumorerkennung nach Selbstuntersuchung bei Mittel- bis Hochrisiko-Melanompatienten. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology JDDG* 2017; 15: 61–9.
- 81 Orfanos CE, Jung EG, Rassner G et al. Stellungnahme und Empfehlungen der Kommission malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge des malignen Melanoms der Haut. *Der Hautarzt* 1994; 45: 285–91.
- 82 Garbe C, Schadendorf D. Malignes Melanom - neue Daten und Konzepte zur Nachsorge: *Dtsch Arztebl* 2003; 100: A 1804–1808 [Heft 26].
- 83 Leiter U, Marghoob AA, Lasithiotakis K et al. Costs of the detection of metastases and follow-up examinations in cutaneous melanoma. *Melanoma research* 2009; 19: 50–7.
- 84 Kurtz J, Beasley GM, Agnese D, Kendra K, Olencki TE, Terando A, Howard JH. Surveillance strategies in the follow-up of melanoma patients: too much or not enough? *Journal of surgical research* 2017: 32–7.
- 85 Trotter et al. A Global Review of Melanoma Follow-up Guidelines 2013: 18–26.

- 86 Francken AB, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2005: 608–21.
- 87 Turner RM, Bell KJL, Morton RL et al. Optimizing the frequency of follow-up visits for patients treated for localized primary cutaneous melanoma. *Journal of clinical oncology official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29: 4641–6.
- 88 Francken AB, Accortt NA. Follow-up schedules after treatment for malignant melanoma. *British Journal of Surgery Society Ltd* 2008: 1401–7.
- 89 Romano E. 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: 3042–7.
- 90 Holterhues C. Melanoma patients receive more follow-up care than current guideline recommendations: a study of 546 patients from the general Dutch population. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology JEADV* 2012: 1389–95.
- 91 Livingstone E. Prospective evaluation of follow-up in melanoma patients in Germany - results of a multicentre and longitudinal study. *European journal of cancer (Oxford, England 1990)* 2015 Mar; 51: 653–67.
- 92 Garbe C. A rational approach to the follow-up of melanoma patients. *Recent Results Cancer Research* 2002: 205–15.
- 93 Egan C.L., Oliveria S.A., Elenitsas R. et al. Cutaneous melanoma risk and phenotypic changes in large congenital nevi: a follow-up study of 46 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998: 923–32.
- 94 Faries M.B., Thompson J.F., Cochran, A. J. et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *New England Journal of Medicine* 2017: 2211–22.
- 95 Meyers MO, Yeh JJ, Frank J et al. Method of detection of initial recurrence of stage II/III cutaneous melanoma: Analysis of the utility of follow-up staging. *Annals of surgical oncology* 2009; 16: 941–7.
- 96 Francken AB, Shaw HM, Accortt NA et al. Detection of First Relapse in Cutaneous Melanoma Patients: Implications for the Formulation of Evidence-Based Follow-up Guidelines. *Annals of surgical oncology* 2007; 14: 1924–33.
- 97 Buzaid A.C., Ross M.I., Balch C.M. et al. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. *Journal of clinical oncology official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1997: 1039–51.
- 98 Garbe C, Leiter U, Hauschild A et al. Evaluation der Nachsorge des Melanoms - Abschlussbericht 2007.

7. Anhang

Tabelle 3.5: Charakterisierung des Kollektivs nach Tumoreigenschaften

	Weiblich (n=251)		Männlich (n= 269)		Gesamt (n=520)	
	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)	n	Anteil (%)
Tumordicke (mm)						
MW (\pm SD)	1,23 (\pm 1,23)		1,50 (\pm 1,75)		1,37 (\pm 1,52)	
Median	0,80		0,86		0,84	
bis 1,0	150	59,8	157	58,4	307	59,0
1,01 - 2,0	58	23,1	55	20,4	113	21,7
2,01 - 4	32	12,7	35	13,0	67	12,9
>4	11	4,4	22	8,2	33	6,3
Invasionslevel						
II	58	23,1	51	19,0	109	21
III	64	25,5	69	25,7	133	25,6
IV	123	49,0	135	50,2	258	49,6
V	6	2,4	14	5,2	20	3,8
Ulzeration						
Ja	38	15,1	42	15,6	80	15,4
Nein	174	69,3	184	68,4	358	68,8
k.A.	39	15,5	43	16,0	82	15,8
Hist. Subtyp						
SSM	165	65,7	177	65,8	342	65,8
NM	20	8,0	27	10,0	47	9,0
LMM	22	8,8	22	8,2	44	8,5
ALM	11	4,4	10	3,7	21	4,0
Sonstige	33	13,1	33	12,3	66	12,7
Lokalisation						
Kopf/Hals	25	10,0	40	14,9	65	12,5
Rumpf	74	29,5	143	53,2	217	41,7
Obere Extremität	64	25,5	36	13,4	100	19,2
Untere Extremität	88	35,1	50	18,6	138	26,5

Tabelle 3.6: Durchgeführte und davon zusätzliche Untersuchungen; Patienten mit zusätzlichen Untersuchungen

Stadium bzw. Nachsorgegruppe	Anzahl an Patienten, welche die Untersuchung erhalten haben	Anzahl an Patienten mit zusätzlichen Untersuchungen ¹	Anzahl der durchgeführten Untersuchungen	Davon zusätzliche Untersuchungen [absolut, %]
Klinische Untersuchungen				
IA (= Gr. 1)	225	109	1892	216 (11,4%)
IB	162	45	1819	67 (3,7%)
IIA	37	17	472	35 (7,4%)
IIB	31	21	427	41 (9,6%)
Gruppe 2	230	83	2718	143 (5,2%)
IIC	14	7	137	18 (13,1%)
IIIA	11	7	143	23 (16,1%)
IIIB	19	12	221	27 (12,2%)
IIIC	5	0	41	0 (0,0%)
Gruppe 3	49	26	542	68 (12,5%)
Gesamt	504	218	5152	427 (8,3%)
Laborchemische Untersuchungen				
IA (= Gr. 1)	56	54	346	313 (90,5%)
IB	113	75	993	423 (42,6%)
IIA	35	23	349	149 (42,7%)
IIB	31	19	301	116 (38,5%)
Gruppe 2	179	117	1643	688 (41,9%)
IIC	13	6	107	31 (29,0%)
IIIA	10	4	96	13 (13,5%)
IIIB	17	12	174	65 (37,4%)
IIIC	5	2	39	7 (17,9%)
Gruppe 3	45	24	416	116 (27,9%)
Gesamt	280	195	2405	1117 (46,4%)
Lymphknoten-Sonographien				
IA (= Gr. 1)	102	101	387	354 (91,5%)
IB	119	77	980	427 (43,6%)
IIA	36	24	343	160 (46,6%)
IIB	31	25	300	132 (44,0%)
Gruppe 2	186	126	1623	719 (44,3%)
IIC	13	6	100	22 (22,0%)
IIIA	10	6	112	24 (21,4%)
IIIB	16	12	182	64 (35,2%)
IIIC	5	2	37	4 (10,8%)
Gruppe 3	44	26	431	114 (26,5%)
Gesamt	332	253	2441	1187 (48,6%)

Fortsetzung von Tabelle 3.6

Stadium bzw. Nachsorgegruppe	Anzahl an Patienten, welche die Untersuchung erhalten haben	Anzahl an Patienten mit zusätzlichen Untersuchungen	Anzahl der durchgeführten Untersuchungen	Davon zusätzliche Untersuchungen [absolut, %]
Computer-Tomographien (CT)				
IA (= Gr. 1)	20	16	42	25 (59,5%)
IB	31	26	78	52 (66,7%)
IIA	16	16	42	42 (100%)
IIB	18	18	52	40 (76,9%)
Gruppe 2	65	60	172	134 (77,9%)
IIC	7	3	21	6 (28,6%)
IIIA	10	3	31	5 (16,1%)
IIIB	14	8	46	22 (47,8%)
IIIC	2	1	9	1 (11,1%)
Gruppe 3	33	15	107	34 (31,8%)
Gesamt	118	91	321	193 (60,0%)
Magnetresonanz-Tomographien (MRT)				
IA (= Gr. 1)	5	5	6	5 (83,3%)
IB	2	1	2	1 (50%)
IIA	3	3	3	3 (100%)
IIB	5	4	7	6 (85,7%)
Gruppe 2	10	8	12	10 (83,3%)
IIC	1	1	2	1 (50%)
IIIA	2	0	3	0 (0,0%)
IIIB	3	2	6	5 (83,3%)
IIIC	1	1	2	1 (50%)
Gruppe 3	7	4	13	7 (53,8%)
Gesamt	22	17	31	22 (71,0%)
Positronen-Emissions-Tomographien-CT (PET-CT)				
IA (= Gr. 1)	3	3	3	3 (100%)
IB	4	3	8	4 (50%)
IIA	1	0	1	0 (0,0%)
IIB	5	3	7	3 (42,9%)
Gruppe 2	12	6	16	7 (43,8%)
IIC	0	0	0	0 (0,0%)
IIIA	4	0	4	0 (0,0%)
IIIB	1	0	1	0 (0,0%)
IIIC	1	0	1	0 (0,0%)
Gruppe 3	6	0	6	0 (0,0%)
Gesamt	21	9	25	10 (40%)
Abdomen-Sonographien				
IA (= Gr. 1)	22	22	27	27 (100%)
IB	11	11	12	12 (100%)
IIA	6	6	7	7 (100%)
IIB	10	10	13	13 (100%)
Gruppe 2	27	27	32	32 (100%)
IIC	5	5	5	5 (100%)
IIIA	3	3	5	5 (100%)
IIIB	6	6	8	8 (100%)
IIIC	1	1	1	1 (100%)
Gruppe 3	15	15	19	19 (100%)
Gesamt	64	64	78	78 (100%)

Fortsetzung von Tabelle 3.6

Stadium bzw. Nachsorgegruppe	Anzahl an Patienten, welche die Untersuchung erhalten haben	Anzahl an Patienten mit zusätzlichen Untersuchungen	Anzahl der durchgeführten Untersuchungen	Davon zusätzliche Untersuchungen [absolut, %]
Röntgen des Thorax				
IA (= Gr. 1)	16	16	16	16 (100%)
IB	13	13	15	15 (100%)
IIA	5	5	5	5 (100%)
IIB	5	5	6	6 (100%)
Gruppe 2	23	23	26	26 (100%)
IIC	4	4	4	4 (100%)
IIIA	2	2	3	3 (100%)
IIIB	5	5	6	6 (100%)
IIIC	1	1	1	1 (100%)
Gruppe 3	12	12	14	14 (100%)
Gesamt	51	51	56	56 (100%)
Skelett-Szintigraphien & Röntgen des Skelettsystems				
IA (= Gr. 1)	0	0	0	0 (0,0%)
IB	0	0	0	0 (0,0%)
IIA	1	1	1	1 (100%)
IIB	0	0	0	0 (0,0%)
Gruppe 2	1	1	1	1 (100%)
IIC	2	2	2	2 (100,0%)
IIIA	0	0	0	0 (0,0%)
IIIB	0	0	0	0 (0,0%)
IIIC	0	0	0	0 (0,0%)
Gruppe 3	2	2	2	2 (100,0%)
Gesamt	3	3	3	3 (100%)
SUMME²				
IA (= Gr. 1)	228	161 (70,6%)	2719	959 (35,3%)
IB	168	101 (60,1%)	3907	1001 (25,6%)
IIA	39	32 (82,1%)	1223	402 (32,9%)
IIB	32	28 (87,5%)	1113	357 (32,1%)
Gruppe 2	239	161 (67,4%)	6243	1760 (28,2%)
IIC	14	9 (64,3%)	378	89 (23,5%)
IIIA	12	8 (66,7%)	397	73 (18,4%)
IIIB	20	14 (70%)	644	197 (30,6%)
IIIC	7	2 (28,6%)	131	15 (11,5%)
Gruppe 3	53	33 (63,3%)	1550	374 (24,1%)
Gesamt	520	355 (68,3%)	10512	3093 (29,4%)

Anmerkungen:

¹ Laboruntersuchungen, Lymphknotenultraschalluntersuchungen und Bildgebungen bei Patienten der Nachsorgegruppe 1, bzw. Bildgebungen bei Nachsorgegruppe 2 sind unter Umständen regulär. Dies ist dann der Fall, wenn der Patient im Verlauf in ein höheres Stadium mit entsprechend umfangreicherer Nachsorge gestuft wurde. Daher wird hier nicht automatisch jede Untersuchung, die keine klinische Untersuchung ist, als zusätzliche Untersuchung gezählt, sondern jeder Einzelfall gesondert berücksichtigt und bewertet.

² Hat ein Patient Untersuchungen bzw. zusätzliche Untersuchungen in unterschiedlichen Modalitäten erhalten, so wurde er unter „SUMME“ für die Berechnung der Patientenzahl nur einmal berücksichtigt.

Für die **durchschnittliche Anzahl an Untersuchungen/Patient** für eine bestimmte Gruppe muss die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen durch die Anzahl an Patienten, welche diese Untersuchungen erhalten haben, geteilt werden.

Tabelle 3.7: P_{regulär} sowie zugehörige gültige Fälle für alle Stadien, Nachsorgegruppen und das Gesamtkollektiv, gelistet nach Jahren

Stadium ¹	nFälle	Klinische U.		Laborchem. U.		LK-Sono		Bildgebung		MW ³
		n _{gültig} ²	P _{regulär} [%]	n _{gültig}	P _{regulär} [%]	n _{gültig}	P _{regulär} [%]	n _{gültig}	P _{regulär} [%]	P _{regulär} [%]
Bewertungszeitraum: 1. Nachsorgejahr										
IA → III	7	5	100,0	2	53,3	2	53,3	2	41,7	72,4
IA (= Gr. 1)	228	206	92,8	2	53,3	2	53,3	2	41,7	91,6
IB → III	16	14	82,7	14	52,5	14	67,9	3	33,3	65,4
IB	168	160	86,5	160	48,4	160	51,7	3	33,3	62,0
IIA → III	5	3	85,0	3	78,3	3	88,9	2	50,0	77,9
IIA	39	36	90,9	36	53,2	36	71,3	2	50,0	71,4
IIB → III	11	10	98,0	10	51,0	10	55,2	3	44,4	65,9
IIB	32	30	94,7	30	56,5	30	65,6	3	44,4	71,4
Gruppe 2	239	226	88,3	226	50,2	226	56,6	8	41,6	64,8
IIC → III	5	5	80,0	5	50,3	5	46,3	5	36,7	53,3
IIC	14	14	85,0	14	47,0	14	42,3	14	20,2	48,6
IIIA	12	11	93,6	11	67,1	11	67,4	11	43,9	68,0
IIIB	20	19	86,1	19	55,8	19	61,4	19	43,9	61,8
IIIC	7	6	79,2	6	65,3	6	56,9	6	52,8	63,6
Gruppe 3	53	50	86,6	50	57,0	50	56,8	50	38,3	59,7
Total	520	482	90,0	278	51,5	278	56,6	60	38,9	69,0
Bewertungszeitraum: 2. Nachsorgejahr										
IA → III	7	4	100,0	2	33,3	2	33,3	2	50,0	63,3
IA (= Gr. 1)	228	187	88,2	2	33,3	2	33,3	2	50,0	86,6
IB → III	16	13	88,2	13	75,8	13	78,9	6	66,7	79,1
IB	168	145	84,4	135	63,3	135	71,3	6	66,7	73,2
IIA → III	5	3	91,7	3	50,0	3	91,7	1	100,0	80,0
IIA	39	31	84,7	29	58,1	29	95,7	1	100,0	79,8
IIB → III	11	10	83,0	10	66,2	10	85,0	3	66,7	77,0
IIB	32	27	86,0	26	67,1	26	90,4	3	66,7	80,7
Gruppe 2	239	203	84,6	190	63,0	190	77,7	10	70,0	75,2
IIC → III	5	5	86,7	5	86,7	5	86,7	4	37,5	76,3
IIC	14	11	73,5	10	73,4	10	75,9	9	27,8	63,8
IIIA	12	9	82,4	9	63,0	9	69,4	9	55,6	67,6
IIIB	20	12	85,0	12	54,3	12	72,5	11	31,8	61,5
IIIC	7	3	80,6	3	80,6	3	80,6	3	50,0	73,0
Gruppe 3	53	35	80,3	34	64,5	34	73,4	32	39,1	64,8
Total	520	425	85,8	226	63,0	226	76,6	44	46,6	76,1
Bewertungszeitraum: 3. Nachsorgejahr										
IA → III	7	4	100,0	2	75,0	2	75,0	2	100,0	90,0
IA (= Gr. 1)	228	182	91,6	2	75,0	2	75,0	2	100,0	91,3
IB → III	16	10	80,8	10	65,8	10	73,3	6	58,3	70,8
IB	168	136	85,1	133	59,3	133	65,3	6	58,3	69,8
IIA → III	5	3	60,0	3	60,0	3	66,7	2	100,0	69,1
IIA	39	29	88,4	28	75,2	28	89,3	2	100,0	84,7
IIB → III	11	9	77,8	9	51,9	9	68,5	9	64,8	65,8
IIB	32	26	86,6	25	62,7	25	86,7	9	64,8	77,3
Gruppe 2	239	191	85,8	186	62,2	186	71,8	17	66,6	73,1
IIC → III	5	3	100,0	3	77,8	3	88,9	2	50,0	81,8
IIC	14	7	88,1	7	69,1	7	73,8	5	30,0	68,0
IIIA	12	7	82,1	7	65,5	7	70,2	6	50,0	67,6
IIIB	20	9	64,8	7	61,9	7	58,3	7	21,4	52,5
IIIC	7	2	70,8	2	70,8	2	70,8	2	75,0	71,9
Gruppe 3	53	25	76,7	23	65,9	23	67,7	20	37,5	63,1
Total	520	398	87,9	211	62,7	211	71,3	39	53,4	76,1

Fortsetzung von Tabelle 3.7

Stadium	nFälle	Klinische U.		Laborchem. U.		LK-Sono		Bildgebung		MW
		n _{gütig}	P _{regulär} [%]	P _{regulär} [%]						
Bewertungszeitraum: 4. Nachsorgejahr										
IA → III	7	4	91,7	2	83,3	2	83,3	2	100,0	90,0
IA (= Gr.1)	228	160	96,4	2	83,3	2	83,3	2	100,0	96,1
IB → III	16	8	84,4	8	65,6	8	68,8	4	100,0	76,8
IB	168	118	93,2	101	53,9	100	54,0	4	100,0	68,8
IIA → III	5	1	100,0	0	-	0	-	0	-	100,0
IIA	39	23	88,4	13	89,7	13	92,3	0	-	89,8
IIB → III	11	7	75,0	7	75,0	7	75,0	6	83,3	76,8
IIB	32	21	89,3	20	86,2	20	91,3	6	83,3	88,4
Gruppe 2	239	162	92,0	134	62,2	133	63,3	10	90,0	74,2
IIC → III	5	2	100,0	2	83,3	2	83,3	2	50,0	79,2
IIC	14	5	90,0	5	76,6	5	86,7	5	60,0	78,3
IIIA	12	6	72,5	6	75,0	6	80,6	5	90,0	79,1
IIIB	20	7	61,9	7	57,1	7	57,1	5	20,0	51,3
IIIC	7	2	66,7	2	58,3	2	83,3	2	50,0	64,6
Gruppe 3	53	20	72,6	20	67,5	20	74,2	17	55,9	68,0
Total	520	342	92,9	156	63,2	155	65,0	29	70,7	78,8
Bewertungszeitraum: 5. Nachsorgejahr										
IA → III	7	3	83,3	2	75,0	2	87,5	1	100,0	84,4
IA (= Gr.1)	228	134	95,1	2	75,0	2	87,5	1	100,0	94,8
IB → III	16	5	83,3	4	54,2	4	54,2	3	100,0	71,9
IB	168	103	95,3	5	63,4	5	63,4	3	100,0	92,7
IIA → III	5	1	100,0	0	-	0	-	0	-	100,0
IIA	39	20	90,0	0	-	0	-	0	-	90,0
IIB → III	11	2	75,0	2	100,0	2	100,0	1	-	78,6
IIB	32	16	90,7	2	100,0	2	100,0	1	-	88,1
Gruppe 2	239	139	94,0	7	73,8	7	73,8	4	75,0	91,7
IIC → III	5	1	100,0	1	100,0	1	100,0	1	-	75,0
IIC	14	4	68,7	4	87,5	4	87,5	1	-	75,0
IIIA	12	4	43,8	4	87,5	4	87,5	1	100,0	75,0
IIIB	20	7	64,3	7	85,7	7	85,7	0	-	78,6
IIIC	7	2	50,0	2	100,0	2	100,0	0	-	83,3
Gruppe 3	53	17	58,8	17	88,2	17	88,2	2	50,0	77,4
Total	520	290	92,5	26	83,3	26	84,3	7	71,4	90,7
Bewertungszeitraum: 6. Nachsorgejahr										
IA → III	7	3	83,3	2	50,0	2	50,0	1	100,0	68,7
IA (= Gr.1)	228	105	96,7	2	50,0	2	50,0	1	100,0	95,0
IB → III	16	5	65,0	4	56,3	4	62,5	3	50,0	59,4
IB	168	92	93,0	4	56,3	4	62,5	3	50,0	89,1
IIA → III	5	1	100,0	0	-	0	-	0	-	100,0
IIA	39	17	94,2	0	-	0	-	0	-	94,2
IIB → III	11	2	83,3	2	100,0	2	100,0	0	-	94,4
IIB	32	15	87,8	2	100,0	2	100,0	0	-	90,4
Gruppe 2	239	124	92,5	6	70,9	6	75,0	3	50,0	89,9
IIC → III	5	0	-	0	-	0	-	0	-	-
IIC	14	3	66,7	3	83,3	3	83,3	0	-	77,7
IIIA	12	3	55,6	3	66,7	3	66,7	0	-	63,0
IIIB	20	7	61,9	7	71,4	7	71,4	0	-	68,2
IIIC	7	2	62,5	2	75,0	2	75,0	0	-	70,8
Gruppe 3	53	15	61,7	15	73,3	15	73,3	0	-	69,4
Total	520	244	92,4	23	70,7	23	71,7	4	62,5	88,7

Fortsetzung von Tabelle 3.7

Stadium	nFälle	Klinische U.		Laborchem. U.		LK-Sono		Bildgebung		MW
		n _g ültig	P _{regulär} [%]	P _{regulär} [%]						
Bewertungszeitraum: 7. Nachsorgejahr										
IA → III	7	3	61,1	2	41,7	2	41,7	1	50,0	50,0
IA (= Gr. 1)	228	98	94,7	2	41,7	2	41,7	1	50,0	92,2
IB → III	16	4	54,2	3	58,3	3	58,3	2	50,0	55,6
IB	168	85	96,1	3	58,3	3	58,3	2	50,0	92,7
IIA → III	5	1	100,0	1	75,0	1	75,0	1	0,0	62,5
IIA	39	16	95,9	1	75,0	1	75,0	1	0,0	88,6
IIB → III	11	2	75,0	1	0,0	1	0,0	0	-	37,5
IIB	32	15	96,7	1	0,0	1	0,0	0	-	85,3
Gruppe 2	239	116	96,2	5	50,0	5	50,0	3	33,3	91,1
IIC → III	5	0	-	0	-	0	-	0	-	-
IIC	14	3	66,7	2	100,0	2	100,0	0	-	85,7
IIIA	12	3	50,0	1	100,0	1	100,0	0	-	70,0
IIIB	20	6	66,7	0	-	0	-	0	-	66,7
IIIC	7	1	0,0	0	-	0	-	0	-	0,0
Gruppe 3	53	13	57,7	3	100,0	3	100,0	0	-	71,1
Total	520	227	93,3	10	63,3	10	63,3	4	37,5	90,1
Bewertungszeitraum: 8. Nachsorgejahr										
IA → III	7	3	72,2	2	75,0	2	75,0	1	100,0	77,1
IA (= Gr.1)	228	94	94,9	2	75,0	2	75,0	1	100,0	94,1
IB → III	16	4	81,3	2	83,3	2	100,0	2	50,0	79,2
IB	168	80	98,7	2	83,3	2	100,0	2	50,0	97,2
IIA → III	5	1	100,0	1	100,0	1	100,0	1	0,0	75,0
IIA	39	16	100,0	1	100,0	1	100,0	1	0,0	94,7
IIB → III	11	2	75,0	0	-	0	-	0	-	75,0
IIB	32	11	95,5	0	-	0	-	0	-	95,5
Gruppe 2	239	107	98,5	3	88,9	3	100,0	3	33,3	96,7
IIC → III	5	0	-	0	-	0	-	0	-	-
IIC	14	2	58,3	0	-	0	-	0	-	58,3
IIIA	12	3	50,0	0	-	0	-	0	-	50,0
IIIB	20	6	75,0	0	-	0	-	0	-	75,0
IIIC	7	1	50,0	0	-	0	-	0	-	50,0
Gruppe 3	53	12	63,9	0	-	0	-	0	-	63,9
Total	520	213	95,0	5	83,3	5	90,0	4	50,0	93,8
Bewertungszeitraum: 9. Nachsorgejahr										
IA → III	7	2	50,0	1	100,0	1	100,0	1	100,0	80,0
IA (= Gr.1)	228	89	92,1	1	100,0	1	100,0	1	100,0	92,4
IB → III	16	3	66,7	2	75,0	2	75,0	1	100,0	75,0
IB	168	74	98,0	2	75,0	2	75,0	1	100,0	96,8
IIA → III	5	1	75,0	1	75,0	1	75,0	1	0,0	56,3
IIA	39	15	98,3	1	75,0	1	75,0	1	0,0	90,3
IIB → III	11	2	75,0	0	-	0	-	0	-	75,0
IIB	32	11	95,5	0	-	0	-	0	-	95,5
Gruppe 2	239	100	97,8	3	75,0	3	75,0	2	50,0	95,6
IIC → III	5	0	-	0	-	0	-	0	-	-
IIC	14	2	50,0	0	-	0	-	0	-	50,0
IIIA	12	3	83,3	0	-	0	-	0	-	83,3
IIIB	20	6	77,8	0	-	0	-	0	-	77,8
IIIC	7	1	50,0	0	-	0	-	0	-	50,0
Gruppe 3	53	12	72,2	0	-	0	-	0	-	72,2
Total	520	201	93,7	4	81,3	4	81,3	3	66,7	92,9

Fortsetzung von Tabelle 3.7

Stadium	nFälle	Klinische U.		Laborchem. U.		LK-Sono		Bildgebung		MW
		n _{gültig}	P _{regulär} [%]	P _{regulär} [%]						
Bewertungszeitraum: 10. Nachsorgejahr										
IA → III	7	2	50,0	1	100,0	1	100,0	0	-	75,0
IA (= Gr.1)	228	67	97,1	1	100,0	1	100,0	0	-	97,1
IB → III	16	2	87,5	2	75,0	2	87,5	1	50,0	78,6
IB	168	63	97,2	2	75,0	2	87,5	1	50,0	95,6
IIA → III	5	1	100,0	1	100,0	1	100,0	1	0,0	75,0
IIA	39	14	100,0	1	100,0	1	100,0	1	0,0	94,1
IIB → III	11	2	100,0	0	-	0	-	0	-	100,0
IIB	32	10	100,0	0	-	0	-	0	-	100,0
Gruppe 2	239	87	98,0	3	83,3	3	91,7	2	25,0	95,8
IIC → III	5	0	-	0	-	0	-	0	-	-
IIC	14	2	75,0	0	-	0	-	0	-	75,0
IIIA	12	1	100,0	0	-	0	-	0	-	100,0
IIIB	20	6	83,3	0	-	0	-	0	-	83,3
IIIC	7	1	100,0	0	-	0	-	0	-	100,0
Gruppe 3	53	10	85,0	0	-	0	-	0	-	85,0
Total	520	164	96,8	4	87,5	4	93,8	2	25,0	95,7
Bewertungszeitraum: 10. Nachsorgejahr + 1										
IA → III	7	1	100,0	1	100,0	1	100,0	0	-	100,0
IA (= Gr.1)	228	29	100,0	1	100,0	1	100,0	0	-	100,0
IB → III	16	2	100,0	1	100,0	1	100,0	1	0,0	80,0
IB	168	29	98,3	1	100,0	1	100,0	1	0,0	95,4
IIA → III	5	1	66,7	1	100,0	1	100,0	0	-	88,9
IIA	39	6	94,5	1	100,0	1	100,0	0	-	95,8
IIB → III	11	0	-	0	-	0	-	0	-	-
IIB	32	6	100,0	0	-	0	-	0	-	100,0
Gruppe 2	239	41	98,0	2	100,0	2	100,0	1	0,0	96,0
IIC → III	5	0	-	0	-	0	-	0	-	-
IIC	14	1	100,0	0	-	0	-	0	-	100,0
IIIA	12	0	-	0	-	0	-	0	-	-
IIIB	20	2	100,0	0	-	0	-	0	-	100,0
IIIC	7	0	-	0	-	0	-	0	-	-
Gruppe 3	53	3	100,0	0	-	0	-	0	-	100,0
Total	520	73	98,9	3	100,0	3	100,0	1	0,0	97,7
Bewertungszeitraum: Januar 2008 – Mai 2019 (Gesamtzeit)										
IA → III	7	7	86,6	5	64,2	5	65,4	5	74,3	73,9
IA (= Gr.1)	228	220	92,8	5	64,2	5	65,4	5	74,3	91,2
IB → III	16	16	81,0	16	67,1	16	79,3	14	65,9	73,6
IB	168	162	86,8	162	54,0	162	60,3	14	65,9	67,0
IIA → III	5	4	68,1	4	55,8	4	64,5	4	68,8	64,3
IIA	39	37	86,8	37	56,3	37	77,4	4	68,8	73,4
IIB → III	11	10	88,9	10	59,5	10	73,0	10	71,9	73,3
IIB	32	31	89,3	31	60,4	31	79,6	10	71,9	76,0
Gruppe 2	239	230	87,1	230	55,3	230	65,7	28	68,5	69,3
IIC → III	5	5	83,3	5	63,0	5	61,4	5	28,0	58,9
IIC	14	14	78,9	14	55,9	14	51,3	14	19,5	51,4
IIIA	12	11	85,2	11	66,2	11	66,3	11	53,6	67,8
IIIB	20	19	78,3	19	54,8	19	59,3	19	41,8	58,6
IIIC	7	6	66,2	6	66,3	6	59,0	6	54,8	61,6
Gruppe 3	53	50	78,5	50	59,0	50	58,6	50	39,7	58,9
Total	520	500	88,8	285	56,1	285	64,4	83	51,5	72,0

Anmerkungen zu Tabelle 3.7:

¹ Bei Patienten der Nachsorgegruppe 1 bzw. 2 (Stadium IA – IIB) sind Laboruntersuchungen, Lymphknotenonographien und Bildgebungen u.U. regulär, wenn der Patient im Verlauf in ein höheres Stadium mit entsprechend umfangreicherer Nachsorge gestuft wird. Daher findet bei der Bewertung der anteilig regulär durchgeführten Untersuchungen eine Unterteilung statt: Patienten, die während der Nachsorge in ein höheres Stadium (mindestens Stadium IIIA) eingetreten sind, werden gesondert ausgewertet, da ihnen regulär Untersuchungen zuteilwerden, welche für andere Patienten mit demselben Erstdiagnosestadium aber ohne Stadienwechsel nicht vorgesehen sind. Da bei Patienten aus Stadium IIC (Nachsorgegruppe 3) die Nachsorge bei entsprechendem Up-Staging (mindestens Stadium IIIA) ebenfalls wieder von vorne beginnt, ergeben sich auch für diese Patienten neue Sollwerte. Daher erfolgt auch hier die Bewertung unterteilt in Patienten ohne bzw. mit Stadienwechsel. Für die Stadien IA bis IIC sind jeweils sämtliche Patienten aus einem Stadium in Summe, sowie exklusive die Patienten mit Stadienwechsel (gekennzeichnet durch „→ III“), angegeben. Auf eine exklusive Listung der jeweiligen Patientengruppen ohne Stadienwechsel wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.

² Da es je nach gewähltem Beobachtungszeitraum vorkommen kann, dass Patienten für die gewählte Modalität einen Sollwert von Null haben (z.B. „Bildgebung“ bei Patienten aus Stadium IA zu jedem Zeitpunkt), würde dies den tatsächlich errechneten Mittelwert an regulär durchgeführten Untersuchungen verfälschen. Daher wurden diese Patienten bei der Bildung des Mittelwerts nicht berücksichtigt, die Anzahl der jeweils berücksichtigten Fälle ist unter $n_{\text{gültig}}$ angegeben.

³ Um den Mittelwert $P_{\text{regulär}}$ für ein beliebiges Stadium zu erhalten, muss zunächst der entsprechende Wert mit der Anzahl an gültigen Fällen multipliziert werden. Dieses Produkt wird für alle vier Untersuchungsmodalitäten gebildet, anschließend werden diese Produkte addiert und durch die Summe aller gültigen Fälle geteilt. Für die Stadien IA bis IIC wurden die Mittelwerte von Patienten mit und ohne Stadienwechsel direkt zu einem gemeinsamen Mittelwert zusammengefasst, ebenfalls gewichtet nach den jeweils gültigen Fällen.

Tabelle 3.8: Nachsorge und Staging pro Jahr nach Stadien

Nachsorge	Jahr 1		Jahr 2		Jahr 3		Jahr 1-3	Jahr 4		Jahr 5		Jahr 4-5
	Ngültige Fälle	nTermine [n/Pat.]	Ngültige Fälle	nTermine [n/Pat.]	Ngültige Fälle	nTermine [n/Pat.]	nTermine [n/Pat./Jahr]	Ngültige Fälle	nTermine [n/Pat.]	Ngültige Fälle	nTermine [n/Pat.]	nTermine [n/Pat./Jahr]
Stadium												
IA (=Gr. 1)	204	447 [2,19]	185	273 [1,48]	180	293 [1,63]	1013 [1,78]	158	169 [1,07]	132	137 [1,04]	306 [1,06]
IB	159	594 [3,74]	140	414 [2,96]	131	401 [3,06]	1409 [3,28]	116	219 [1,89]	102	188 [1,84]	407 [1,87]
IIA	36	138 [3,83]	29	90 [3,10]	29	89 [3,07]	317 [3,20]	23	39 [1,70]	20	33 [1,65]	72 [1,68]
IIB	29	115 [3,97]	24	71 [2,96]	20	55 [2,75]	241 [3,30]	15	27 [1,80]	14	26 [1,86]	53 [1,83]
Gruppe 2	224	847 [3,78]	193	575 [2,98]	180	545 [3,03]	1967 [3,30]	154	385 [1,85]	136	247 [1,82]	532 [1,84]
IIC	14	47 [3,36]	10	20 [2,00]	4	9 [2,25]	76 [2,72]	3	7 [2,33]	3	6 [2,00]	13 [2,17]
IIIA	11	46 [4,18]	9	27 [3,00]	7	18 [2,57]	91 [3,37]	6	14 [2,33]	4	6 [1,50]	20 [2,00]
IIIB	19	64 [3,37]	12	34 [2,83]	9	23 [2,56]	121 [3,03]	7	16 [2,29]	7	15 [2,14]	31 [2,22]
IIIC	6	18 [3,00]	3	7 [2,33]	2	5 [2,50]	30 [2,73]	2	4 [2,00]	2	4 [2,00]	8 [2,00]
Gruppe 3	50	175 [3,50]	34	88 [2,59]	23	55 [2,39]	318 [2,97]	18	41 [2,28]	17	31 [1,82]	72 [2,06]
Gruppe 3*	38	107 [2,82]	22	53 [2,41]	13	34 [2,62]	194 [2,66]	8	24 [3,00]	8	22 [2,75]	46 [2,88]
Staging	Ngültige Fälle	NStagings, [n/Pat.]	Ngültige Fälle	nStagings [n/Pat.]	Ngültige Fälle	nStagings [n/Pat.]	nStagings [n/Pat./Jahr]	Ngültige Fälle	nStagings [n/Pat.]	Ngültige Fälle	nStagings [n/Pat.]	nStagings [n/Pat./Jahr]
Stadium												
IA (=Gr. 1)	204	0 [0,00]	185	0 [0,00]	180	0 [0,00]	0 [0,00]	158	0 [0,00]	132	0 [0,00]	0 [0,00]
IB	159	170 [1,07]	140	136 [0,97]	131	141 [1,08]	447 [1,04]	116	110 [0,95]	102	69 [0,68]	179 [0,82]
IIA	36	63 [1,75]	29	51 [1,76]	29	50 [1,72]	164 [1,74]	23	35 [1,52]	20	19 [0,95]	54 [1,25]
IIB	29	53 [1,83]	24	42 [1,75]	20	28 [1,4]	123 [1,69]	15	24 [1,60]	14	17 [1,21]	41 [1,41]
Gruppe 2	224	286 [1,28]	193	229 [1,19]	180	219 [1,22]	734 [1,23]	154	173 [1,10]	136	105 [0,77]	274 [0,95]
IIC	14	4 [0,29]	10	3 [0,30]	4	0 [0,00]	7 [0,25]	3	1 [0,33]	3	0 [0,00]	1 [0,17]
IIIA	11	6 [0,54]	9	3 [0,33]	7	2 [0,29]	11 [0,41]	6	5 [0,83]	4	2 [0,50]	7 [0,70]
IIIB	19	8 [0,42]	12	2 [0,17]	9	1 [0,11]	11 [0,28]	7	2 [0,29]	7	2 [0,29]	4 [0,29]
IIIC	6	3 [0,50]	3	2 [0,67]	2	2 [1,00]	7 [0,64]	2	0 [0,00]	2	0 [0,00]	0 [0,00]
Gruppe 3	50	121 [2,42]	34	78 [2,29]	23	51 [2,22]	36 [2,34]	18	8 [0,44]	17	4 [0,24]	12 [0,34]
Gruppe 3*	38	86 [2,26]	22	57 [2,59]	13	34 [2,62]	31 [2,42]	8	7 [0,88]	8	4 [0,5]	11 [0,69]

Fortsetzung von Tabelle 3.8

Nachsorge	Jahr 6		Jahr 7		Jahr 8		Jahr 9		Jahr 10		Jahr 11		Jahr 6-11
	Ngültige Fälle	nTermine [n/Pat.]	nTermine [n/Pat./Jahr]										
Stadium													
IA (=Gr. 1)	103	104 [1,01]	95	100 [1,05]	91	88 [0,97]	87	84 [0,97]	65	64 [0,98]	28	28 [1,00]	468 [0,99]
IB	88	150 [1,70]	83	122 [1,47]	77	119 [1,55]	71	109 [1,54]	61	82 [1,34]	27	28 [1,04]	610 [1,50]
IIA	17	30 [1,76]	15	22 [1,47]	15	20 [1,33]	14	20 [1,43]	13	17 [1,31]	5	5 [1,00]	114 [1,44]
IIB	13	23 [1,77]	13	20 [1,54]	9	11 [1,22]	9	12 [1,33]	8	11 [1,38]	6	6 [1,00]	83 [1,43]
Gruppe 2	118	203 [1,72]	111	164 [1,48]	101	150 [1,49]	94	141 [1,50]	82	110 [1,34]	38	39 [1,03]	807 [1,48]
IIC	3	7 [2,33]	3	3 [1,00]	2	3 [1,50]	2	2 [1,00]	2	2 [1,00]	1	1 [1,00]	18 [1,38]
IIIA	3	4 [1,33]	3	4 [1,33]	3	3 [1,00]	3	3 [1,00]	1	1 [1,00]	0	0 [-]	15 [1,15]
IIIB	7	11 [1,57]	6	8 [1,33]	6	8 [1,33]	6	10 [1,67]	6	8 [1,33]	2	2 [1,00]	47 [1,42]
IIIC	2	2 [1,00]	1	0 [0,00]	1	1 [1,00]	1	1 [1,00]	1	1 [1,00]	0	0 [-]	5 [0,83]
Gruppe 3	15	24 [1,60]	13	15 [1,15]	12	15 [1,25]	12	16 [1,33]	10	12 [1,20]	3	3 [1,00]	85 [1,31]
Gruppe 3*	7	13 [1,86]	5	7 [1,40]	5	7 [1,40]	2	3 [1,50]	1	2 [2,00]	0	0 [-]	32 [1,60]
Staging	Ngültige Fälle	nStagings [n/Pat.]	nStagings [n/Pat./Jahr]										
Stadium													
IA (=Gr. 1)	103	0 [0,00]	95	0 [0,00]	91	0 [0,00]	87	0 [0,00]	65	0 [0,00]	28	0 [0,00]	0 [0,00]
IB	88	50 [0,57]	83	49 [0,59]	77	43 [0,56]	71	35 [0,49]	61	32 [0,52]	27	15 [0,56]	224 [0,55]
IIA	17	14 [0,82]	15	12 [0,75]	15	13 [0,87]	14	14 [1,00]	13	14 [1,08]	5	5 [1,00]	72 [0,90]
IIB	13	11 [0,85]	13	17 [1,31]	9	9 [1,00]	9	9 [1,00]	8	7 [0,88]	6	5 [0,83]	58 [1,00]
Gruppe 2	118	75 [0,64]	111	78 [0,70]	101	68 [0,64]	94	58 [0,62]	82	63 [0,77]	38	25 [0,66]	354 [0,67]
IIC	3	2 [0,67]	3	1 [0,33]	2	0 [0,00]	2	0 [0,00]	2	0 [0,00]	1	0 [0,00]	3 [0,23]
IIIA	3	0 [0,00]	3	0 [0,00]	3	0 [0,00]	3	0 [0,00]	1	0 [0,00]	0	0 [-]	0 [0,00]
IIIB	7	0 [0,00]	6	2 [0,33]	6	0 [0,00]	6	1 [0,17]	6	0 [0,00]	2	0 [0,00]	3 [0,09]
IIIC	2	0 [0,00]	1	0 [0,00]	1	0 [0,00]	1	0 [0,00]	1	0 [0,00]	0	0 [-]	0 [0,00]
Gruppe 3	15	2 [0,13]	13	3 [0,23]	12	0 [0,00]	12	1 [0,08]	10	0 [0,00]	3	0 [0,00]	6 [0,09]
Gruppe 3*	7	2 [0,29]	5	0 [0,00]	5	1 [0,20]	2	0 [0,00]	1	0 [0,00]	0	[-]	3 [0,15]

Tabelle 3.9: Beurteilung aller Metastasen

Kriterien	Lokal-rezidive		Satelliten- & In-transit-Metastasen		Regionäre Lymphknoten-Metastasen		Fern-Metastasen		Total	
n bzw. Anteil	8	4,8%	37	22,4%	31	18,8%	89	53,9%	165	100,0%
Stadium										
I	1	12,5%	8	21,6%	10	32,3%	20	22,5%	39	23,6%
II	5	62,5%	9	24,3%	10	32,3%	10	11,2%	34	20,6%
III	2	25,0%	20	54,1%	11	35,5%	59	66,3%	92	55,8%
Methode										
Klinische U.	2	25,0%	22	59,5%	13	41,9%	2	2,2%	39	23,6%
Laboruntersuchung	1	12,5%	0	0,0%	2	6,5%	25	28,1%	28	17,0%
LK-Sono	0	0,0%	6	16,2%	9	29,0%	2	2,2%	17	10,3%
CT/MRT/PET	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	43	48,3%	43	26,1%
Röntgen-Thorax	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,1%	1	0,6%
Abdomen-Sono	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,1%	1	0,6%
k.A. da im Intervall	5	62,5%	9	24,3%	7	22,6%	15	16,9%	36	21,8%
Entdeckung										
Reg. U. in der Klinik	3	37,5%	25	67,6%	17	54,8%	31	34,8%	76	46,1%
Reg. U. außerhalb	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,1%	1	0,6%
Zus. U. in der Klinik	0	0,0%	3	8,1%	7	22,6%	36	40,4%	46	27,9%
Zus. U. außerhalb	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	6	6,7%	6	3,6%
Im Intervall	5	62,5%	9	24,3%	7	22,6%	15	16,9%	36	21,8%

Abkürzungen: U. = Untersuchung, Reg. = Reguläre, Zus. = Zusätzliche, k.A. = keine Angabe

Tabelle 3.10: Beurteilung der Erstrezidive

Kriterien	Lokal- rezidive		Satelliten- & In-transit- Metastasen		Regionäre Lymphknoten- Metastasen		Fern- Metastasen		Total	
n bzw. Anteil	7	8,8%	24	30,0%	19	23,8%	30	37,5%	80	100,0%
Stadium										
I	1	14,3%	8	33,3%	7	36,8%	15	50,0%	31	38,8%
II	4	57,1%	6	25,0%	8	42,1%	9	30,0%	27	33,8%
III	2	28,6%	10	41,7%	4	21,1%	6	20,0%	22	27,5%
Dauer der Nachsorge bis zum 1. Rezidiv										
< 1 Jahr	3	42,9%	6	25,0%	5	26,3%	3	10,0%	17	21,3%
1-3 Jahre	2	28,6%	13	54,2%	8	42,1%	11	36,7%	34	42,5%
4-5 Jahre	2	28,6%	1	4,2%	3	15,8%	11	36,7%	17	21,3%
6-10 Jahre	0	0,0%	4	16,7%	3	15,8%	5	16,7%	12	15,0%
Median [Jahre]	1,33		1,54		2,00		3,00		2,08	
Methode										
Klinische U.	2	28,6%	16	66,7%	8	42,1%	0	0,0%	26	32,5%
Laboruntersuchung	1	14,3%	0	0,0%	1	5,3%	9	30,0%	11	13,8%
LK-Sono	0	0,0%	1	4,2%	6	31,6%	1	3,3%	8	10,0%
CT/MRT/PET	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	12	40,0%	12	15,0%
Röntgen-Thorax	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	3,3%	1	1,3%
Abdomen-Sono	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	3,3%	1	1,3%
k.A. da im Intervall	4	57,1%	7	29,2%	4	21,1%	6	20,0%	21	26,3%
Entdeckung										
Reg. U. in der Klinik	3	42,9%	16	66,7%	11	57,9%	9	30,0%	39	48,8%
Reg. U. außerhalb	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Zus. U. in der Klinik	0	0,0%	1	4,2%	4	21,1%	12	40,0%	17	21,3%
Zus. U. außerhalb	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	10,0%	3	3,8%
Im Intervall	4	57,1%	7	29,2%	4	21,1%	6	20,0%	21	26,3%

Abkürzungen siehe Tabelle 3.9

8. Erklärungen zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation eigenständig verfasst habe und keine anderen als die bezeichneten Quellen oder Hilfsmittel benutzt und alle wörtlich oder inhaltlich aus anderen Quellen übernommenen Stellen ausdrücklich als solche gekennzeichnet und im Literaturverzeichnis angegeben habe.

Die Patientenselektion habe ich im Vorfeld eigenständig durchgeführt und bei unklaren Fällen Rücksprache mit meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Ulrike Leiter, Zentrum für Dermatoonkologie (Universitäts-Hautklinik Tübingen), und meiner Betreuerin Frau Ulrike Keim, wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Sektion Dermatologische Onkologie, gehalten. Bei den stattgefundenen Betreuungsgesprächen erläuterte Frau Prof. Leiter medizinische Sachverhalte und gab konkrete Auskünfte bei Unklarheiten bezüglich des Auswertungsalgorithmus, die mein Verständnis für das Thema förderten und die ich in die Arbeit integrierte.

Den Ausschrieb aus dem Zentralregister Malignes Melanom für die Stammdaten sowie die technischen Untersuchungen und somit den Datensatz für die Auswertungen stellte Frau Keim in Absprache mit Frau Prof. Leiter bereit. Außerdem war mir Frau Keim bei auftretenden Problemen hinsichtlich der statistischen Auswertung der vorliegenden Daten behilflich. Die statistischen Grundlagen sowie den Umgang mit dem Statistikprogramm SPSS erlernte ich in erster Linie im Querschnittsbereich (QB) 1 während des Studiums. Beim Schreiben der Hauptsyntax zur Auswertung in SPSS stand mir mein Bruder, Felix Dehnen, zur Seite, der als Student der Mathematik beim Programmieren einen besseren Überblick behalten kann.

Die vorläufig fertiggestellte Arbeit las mein Vater, Dr. Florian Weigend und wies dabei als Fachfremder auf unverständliche Passagen hin. Frau Prof. Leiter gab mir in diesem Stadium abschließende Anregungen zur Gestaltung und fachlich fundierte medizinische Sichtweisen, die ich in die Arbeit aufgenommen habe.

Karlsruhe, den 15.01.2020

9. Danksagung

Zuallererst möchte ich meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Ulrike Leiter-Stöppke, danken. Ihrem großen Einsatz und ihrer Unterstützung verdanke ich, dass ich diese Arbeit beginnen und zu Ende führen durfte. Sie war stets für jede Art von Anliegen ansprechbar und dabei jederzeit freundlich und aufmunternd. Diese Betreuung ist nicht selbstverständlich und dafür danke ich von Herzen!

Ebenso danke ich meiner Betreuerin, Frau Ulrike Keim, die ebenfalls immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatte und für mich mit großer Hingabe und Sorgfalt die zeitintensiven Ausschriebe aus dem Zentralregister durchgeführt hat.

Außerdem möchte ich mich bei allen Patienten bedanken, die zugestimmt haben, ihre Daten im Zentralregister Malignes Melanom erfassen zu lassen. Nur so war die Anfertigung dieser Arbeit überhaupt erst möglich.

Ein besonderer Dank gilt meinem jüngeren Bruder, Felix Dehnen. Ohne ihn hätte die statistische Auswertung stellenweise sehr viel länger gedauert und wäre oft nicht so elegant gewesen. Unsere unterhaltsamen und nicht minder produktiven SPSS-Sessions haben mir großen Spaß gemacht!

Ferner möchte ich meinen Kommilitonen und Freunden Felix Foth, Marcel Wurdak und Niklas Vogel danken, in deren Gemeinschaft mir das Medizinstudium eine große Freude war. Außerdem verdanke ich ihnen einen nicht zu vernachlässigenden Teil der Motivation, diese Arbeit zu vollenden.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Dank all den Menschen aussprechen, ohne die ich diese Worte hier nicht hätte schreiben können. Liebe Mama, lieber Papa, lieber Felix, liebe Judith und lieber Julius, liebe Mona und lieber Opa, euch danke ich von ganzem Herzen für eure uneingeschränkte Liebe und Unterstützung bei all meinen Vorhaben.