

Aus der
Universitäts-Hautklinik Tübingen
Sektion Dermatologische Onkologie

**Evaluation der Prognose bei dünnen malignen Melanomen
(0.8-1.0mm Tumordicke) anhand eines Datensatzes der
Universitätshautklinik Tübingen 2000-2010**

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

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

**vorgelegt von
Seleman, Mohammad Amid David**

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

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

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Kommoss

Tag der Disputation: 27.06.2023

Widmung

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

I	Abbildungsverzeichnis	3
II	Tabellenverzeichnis	3
III	Abkürzungsverzeichnis	4
1	Einleitung	6
1.1	Definition und Einführung in die Thematik	6
1.2	Inzidenz und Epidemiologie	6
1.3	Mortalität und Morbidität	7
1.4	Pathogenese, Ätiologie und Risikofaktoren	7
1.5	Melanomtypen	8
1.5.1	Superfiziell spreitendes Melanom	9
1.5.2	Noduläres Melanom	9
1.5.3	Lentigo Maligna Melanom	9
1.5.4	Akrolentiginöses Melanom	9
1.5.5	Sonderformen des MM	10
1.6	Prognose des MM	10
1.7	Stadieneinteilung nach AJCC, TNM Klassifikation	10
1.8	Metastasierungsmuster und Rezidive	14
1.9	Diagnose und Therapie	14
1.10	Nachsorge	14
1.11	Fragestellungen und Ziele der vorliegenden Arbeit	15
2	Material und Methoden	16
2.1	Patientenkollektiv	16
2.1.1	Dokumentation der Patientendaten	16
2.1.2	Selektionskriterien	16
2.2	Erläuterung der gegebenen Parameter	16
2.2.1	Erläuterung des Nachsorgeschemas und Neuerungen der Stadieneinteilung seit 2017	18
2.2.2	Erläuterung zu den Untersuchungsmethoden	20
2.2.3	Statistische Methoden	20

3	Ergebnisse	22
3.1	Deskriptive Auswertung des Kollektivs (tumorunabhängig)	23
3.1.1	Unterteilung des Gesamtkollektivs nach Tumordicke	23
3.1.2	Geschlechter- und Altersverteilung im Gesamtkollektiv	23
3.2	Deskriptive Auswertung des Kollektivs (tumorabhängig)	24
3.2.1	Histologische Subtypen	24
3.2.2	Invasionslevel	25
3.2.3	Tumordicke	26
3.2.4	Lokalisation des Primärtumors	27
3.2.5	Ulzeration	28
3.2.6	Regression	28
3.2.7	Sentinellymphknotenbiopsie	29
3.2.8	Rezidiv	30
3.2.9	Art des ersten Rezidivs	30
3.2.10	Metastasierung im weiteren Verlauf	32
3.2.11	Zeit bis zum ersten Rezidiv bei Patienten mit Rezidiv	33
3.2.12	Stadium bei Erstdiagnose, Vergleich der AJCC Definition 2009 mit 2017	33
3.2.13	Todesursache	34
3.2.14	Überlebensstatus	35
3.3	Auswertung zur Nachsorge	36
3.3.1	Nachbeobachtungszeitraum und Nachsorge	36
3.3.2	Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Tumordicke	36
3.3.3	Hazard Raten	40
3.3.4	Tumorspezifisches Überleben und Rezidiv in Bezug auf Risikogruppen Tumordicke/Ulzeration	43
3.3.5	Cox Regressionsanalyse	45
4	Diskussion	47
4.1	Vergleich tumorunabhängiger Patientencharakteristika	47
4.1.1	Geschlechter- und Altersverteilung	47
4.2	Vergleich tumorabhängiger Merkmale	49
4.2.1	Histologische Subtypen	49

4.2.2	Invasionslevel und Tumordicke	50
4.2.3	Lokalisation des Primärtumors	51
4.2.4	Ulzeration	52
4.2.5	Regression	52
4.2.6	Sentinellymphknotenbiopsie	53
4.2.7	Rezidiv	54
4.2.8	Art des ersten Rezidivs	54
4.2.9	Metastasen im Verlauf der Erkrankung	54
4.2.10	Zeit bis zum ersten Rezidiv bei Patienten mit Rezidiv	55
4.2.11	Stadium bei Erstdiagnose, Vergleich der AJCC Definition 2009, mit 2017	55
4.2.12	Todesursache	56
4.2.13	Überlebensstatus	57
4.3	Diskussion zur Nachsorge	57
4.3.1	Nachbeobachtungszeitraum und Nachsorge	57
4.3.2	Überlebenswahrscheinlichkeiten	58
4.3.3	Hazard Raten	60
4.3.4	Tumorspezifisches Überleben und Rezidiv in Bezug auf Risikogruppen Tumordicke/Ulzeration	62
4.3.5	Cox Regressionsanalyse	62
4.3.6	Nachsorgeschema	63
4.3.7	Fazit zur Nachsorge	65
5	Zusammenfassung	66
6	Literaturverzeichnis:	69
7	Erklärung zum Eigenanteil	76
8	Danksagung	77

I Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Veranschaulichung der Selektion des Patientenkollektivs aus dem Tübinger Datensatz des Zentralregisters Malignes Melanom, anhand einer Flowchart.....	22
Abbildung 2: Überlebenswahrscheinlichkeit MSS nach Tumordicke	38
Abbildung 3: Überlebenswahrscheinlichkeit RFS nach Tumordicke	40
Abbildung 4: Hazard Raten nach Tumordicke.....	42
Abbildung 5: Hazard Raten nach Risikogruppe in Abhängigkeit von Tumordicke und Ulzeration	42
Abbildung 6: Melanomspezifisches Überleben nach Risikogruppen Tumordicke/Ulzeration	44
Abbildung 7: Rezidivfreies Überleben nach Risikogruppen Tumordicke/Ulzeration	45

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Malignen Melanom 2009, vor den Änderungen 2016/2017	11
Tabelle 2: T-Klassifikation nach der AJCC Definition 2016/2017	12
Tabelle 3: N-Klassifikation nach der AJCC Definition 2016/2017	13
Tabelle 4: Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation der AJCC Definition 2016/2017	13
Tabelle 5: Geschlechts- und Altersverteilung im Gesamtkollektiv.....	24
Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung nach Histologischem Subtyp.....	25
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung nach Invasionslevel.....	26
Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung nach Tumordicke.....	27
Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung nach Lokalisation des Primärtumors	28
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung nach Ulzeration	28
Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der Regression.....	29
Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der Sentinellymphknotenbiopsie	29
Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung des Rezidivs.....	30
Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der Art des ersten Rezidivs	31
Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der Metastasierung im weiteren Verlauf.....	32

Tabelle 16: Zeit bis zum ersten Rezidiv bei Patienten mit Rezidiv in Monaten .	33
Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung nach AJCC Stadien im Vergleich 2017 zu 2009	34
Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der Todesursachen	35
Tabelle 19: Häufigkeitsverteilung des Überlebensstatus	35
Tabelle 20: Nachbeobachtungszeit im Median (Monate) nach Tumordicke	36
Tabelle 21: Überlebenswahrscheinlichkeiten (MSS) in 1-,3-,5-, und 10-Jahresabständen.....	37
Tabelle 22: Überlebenswahrscheinlichkeiten (RFS) in 1-,3-,5-, und 10-Jahresabständen.....	39
Tabelle 23: Hazard Raten in 1-,3-,5-,8-, und 10-Jahresabständen	41
Tabelle 24: Melanomspezifisches Überleben nach Risikogruppen Tumordicke/Ulzeration	44
Tabelle 25: Rezidivfreies Überleben nach Risikogruppen Tumordicke/Ulzeration	45
Tabelle 26: Cox Regressionsanalyse.....	46

III Abkürzungsverzeichnis

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AKT: Proteinkinase B

ALM: Akrolentiginöses Melanom

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

BRAF V600: Proto-Onkogen B-Raf

CI: Confidence Interval (zu deutsch: Konfidenzintervall)

DSF: Disease-specific survival (zu deutsch: Krankheits-spezifisches Überleben)

HR: Hazard Rates (zu deutsch: Hazard Raten)

JWCI: John Wayne Cancer Institute

KPCO: Kaiser Permanente Colorado (Institute for Health Research)

LMM: Lentigo Maligna Melanom

MAPK: Mitogen-aktivierter-Proteinkinaseweg

MITF: Mikrophtalmie-assoziiertes Transkriptionsfaktor

MM: Malignes Melanom, Maligne Melanome

MSS: Melanom-specific-survival (zu deutsch: Melanom-spezifisches-Überleben)

nm: Nanometer (Wellenlängenbereich bei UV-Licht)

NM: Noduläres Melanom

NMEDW: Northwestern Medicine Enterprise Data Warehouse

NSWCCR: New South Wales Central Cancer Registry

NYU-MCG: New York University Melanoma Cooperative Group

Penn: Pennsylvania's Pigmented Lesion Group

PI3K: Phospho-inositid-3-Kinase-Weg

PTEN: Phosphatase und Tensin Homolog

Reg. LK-Metastasen: Regionäre Lymphknotenmetastasen

RFS: Recurrence-free survival (zu deutsch: Rezidivfreies Überleben)

Sat. /Intransit Metastasen: Satelliten- und Intransit Metastasen

SLNB: Sentinel Lymph Node Biopsy (zu deutsch: Sentinellymphknotenbiopsie)

SMU: Sydney Melanoma Unit

SSM: Superfiziell Spreitendes Melanom

USA: United States of America, (zu deutsch: Vereinigte Staaten Amerikas)

UV: Ultraviolett

Ulz.: Ulzeriert/Ulzeration

1 Einleitung

1.1 Definition und Einführung in die Thematik

Das maligne Melanom ist eine Erkrankung melanozytären Ursprungs. Die Melanozyten teilen sich dabei unkontrolliert und bösartig. Charakteristisch für das MM ist das aggressive Vermehrungsmuster, welches die Gefahr einer raschen Metastasierung birgt. Das macht das MM zum Tödlichsten aller Hauttumoren.[1, 2] Das MM kann je nach Lokalisation, Befund und Wachstumsmuster, in verschiedene histologische Subtypen unterteilt werden. Es kann sowohl pigmentiert sein als auch in depigmentierter, amelanotischer Form vorkommen.[2-4] In den letzten Jahrzehnten stieg die Inzidenz des MM. Genetische, epigenetische, sowie Umweltfaktoren, spielen eine wichtige Rolle im Entstehungsmechanismus und in der Bekämpfung der Erkrankung.[1] Die Risikofaktoren des MM lassen sich jedoch zum Großteil auf Sonnenexposition und UV-Licht zurückführen, welche entsprechende Präventivmaßnahmen fordern.[5] So kommt der Früherkennung, der Therapie und dem Nachsorgeschema eine hohe Relevanz zu, um die Morbidität und Mortalität trotz erhöhter Inzidenzen zu reduzieren. Dabei darf die Gefahr der Überdiagnostik und potenzieller Folgeschäden nicht unterschätzt werden.[6] Das Ziel der Fragestellung dieser Arbeit, lässt sich in einer genaueren Betrachtung der Stadieneinteilung der dünnen MM und ihrer entsprechenden Nachsorge erschließen.

1.2 Inzidenz und Epidemiologie

Die Inzidenz des MM stieg in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich an. Nach einem geringeren Wachstum in den Jahren 1990-2000, stieg die Inzidenz in den Jahren danach bis heute jedoch rasant an.[7] Das MM kommt bis zum 40. Lebensjahr zunächst häufiger bei Frauen vor. Danach kehrt sich das Verhältnis jedoch deutlich um, sodass Männer dreimal häufiger vom MM betroffen sind als Frauen.[7] Die Ursache für den Anstieg der Inzidenz lässt sich womöglich auf erhöhte UV-Licht Exposition bei hellem Hauttyp, neben der familiär bedingten Disposition zurückführen. Die vermehrt auftretenden Phänomene einer Freizeitkultur im Freien, eines freizügigeren Kleidungsstils, des Abbaus der

Ozonschicht, sowie eine verlängerte Lebenserwartung spielen ebenfalls eine Rolle.[8] Die Faktoren spielen in geographischen Zonen mit demographisch mehrheitlich hell vertretenen Hauttypen eine größere Rolle; ein heller Hauttyp ist nämlich anfälliger für Melanome und Keratinozyten-Hautkrebs, als stärker pigmentierte Hauttypen.[9] So kommt es, dass beispielweise im australischen Queensland, die höchste Inzidenz mit 56 Fällen/100.000 Einwohner/Jahr vertreten ist.[10] In Europa lässt sich ferner ein deutlicher Aufwärtstrend der Inzidenz vermerken. So stieg in Deutschland allein, die altersentsprechende Inzidenzrate zu 55% an, also 19.2 Fälle/100.000 Einwohner/Jahr in den Jahren 1999-2012.[11] Den höchsten Anstieg beobachtet man in der Population über 60 Jahren.[11] Bis 2030 wird ein weiterer Anstieg der Inzidenz erwartet.[11] Der kontinuierliche Anstieg der Inzidenz impliziert die Relevanz nach der Frage einer adäquaten Primärprävention, Früherkennung und Nachsorgegestaltung in der Behandlung des MM.[12] [10, 13]

1.3 Mortalität und Morbidität

Das MM ist der Hautkrebs, der die meisten Tode zu verzeichnen hat. Im Jahre 2006 machte es 65% aller Hautkrebstoten aus.[14] So wie die Inzidenz einen deutlichen Anstieg aufweist, zeigt auch die Mortalitätsrate des MM einen Aufwärtstrend, der im Zeitraum von 1985 bis 2015 festgestellt wurde.[15] So wurde im Jahre 2011, die Mortalitätsrate des MM auf 2.7 Fälle/100.000 Einwohner/Jahr erfasst.[16] Im Vergleich zur Inzidenzrate, lässt sich also der Aufwärtstrend bei der Mortalität in geringerem Maße beobachten. Das Beibehalten der gegenwärtigen Präventionsstrategie wird empfohlen.[13]

1.4 Pathogenese, Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des MM besteht grundsätzlich in der Vermehrung atypisch entarteter Melanozyten. Dabei spielt – wie generell in der Tumorentstehung – das Verhältnis der Zellen zu Wachstumsfaktoren, Tumorsuppressorproteinen, Apoptose, Seneszenz etc. eine Rolle.[17] Eine typische Mutation betrifft vor allem den BRAF^{V600E} Genlocus in der MAPK Kaskade.[18] Der notwendige Schutzmechanismus der Apoptose, kann durch Änderungen im Tumorsuppressorprotein p53 gestört werden.[19] Die Zukunft der Melanom-

Behandlung kann also neben Immun- und Chemotherapie, in der Beeinflussung bestimmter Signalwege der Tumorentstehung des MM bestehen. Beispiele dafür sind der MAPK, PI3K/PTEN/AKT oder der MITF Signalweg.[17, 20, 21] Parallel dazu, gelten jedoch Faktoren wie UV-Exposition in Kombination mit Hauttyp und dem Vorhandensein benigner melanozytärer Naevi als relevante Risikofaktoren.[11] So sorgt beispielsweise der Verlust des CDKN2B-CDKN2a Gene-Cluster für die Progression benigner Melanozytärer Naevi zu Melanomen.[22] Beim UV-Licht sorgt die Absorption durch Nukleinsäuren, Proteinen und endogener Chromophore – wie z.B. Melanin – für die Tumorentstehung des MM.[23] Es handelt sich dabei um UVA-Licht im 315-450nm Wellenlängenbereich, und UVB Licht (218-315nm).[24] In experimentellen Versuchen mit Mäusen konnte festgestellt werden, dass Zellen die das Pigment Melanin enthielten, weniger anfällig waren für Vermehrung und Metastasierung eines Melanoms.[25] Hellere Hauttypen stellen also einen Risikofaktor dar, auch wenn stärker pigmentierte Hauttypen ein MM entwickeln können.[11] Der gefährdete Phänotyp präsentiert sich hellhäutig, blauäugig und blond- oder rothaarig mit Sommersprossen.[26] Doch auch Essgewohnheiten sind Risikofaktoren in der Melanomentstehung, indem UV-assoziierte Apoptoseprozesse und Photosensitivität verstärkt werden. Koffein soll einen protektiven Effekt haben, während Zitrusfrüchte und Alkohol eher schädlich sein könnten.[27] Beim Risikofaktor UV-Licht spielen künstliche UV-Strahlung (wie beispielsweise in Solarien), Häufigkeit und Anfälligkeit für Sonnenbrände, sowie Ozonlöcher eine weitere Rolle.[8, 28] Ein Verbot von Solarien wurde als Präventionsmaßnahme bereits gefordert.[29] Die Rolle von sozialen Medien in der Präventionsarbeit wurde ebenfalls diskutiert.[29, 30]

1.5 Melanomtypen

Das MM lässt sich in vier große Formen, bzw. Subtypen einteilen, die nach Häufigkeit, Lokalisation und Beschaffenheit unterschieden, und im Folgenden definiert werden.[31]

1.5.1 Superfiziell spreitendes Melanom

Das United States National Cancer Institute (Nationales Krebsinstitut der USA) hat in einer Studie den Zeitraum von 1973-2012 beobachtet, und bei 97.702 Patienten festgestellt, dass das SSM als häufigster Subtyp des MM, eine Inzidenz von 5.987/100.000 Einwohner hat und jährlich eine Wachstumstendenz von 1.42%. [32] Das superfiziell spreitende Melanom gilt als der häufigste Subtyp, auch wenn dies nach Art der UV-Licht Exposition und stetig verändernder Umweltfaktoren in einer Studie im Jahre 2009 hinterfragt wurde. [33] Es tritt vor allem am Rumpf auf, kann aber auch an anderen Körperstellen vorkommen. [34] Das Wachstum des SSM verläuft horizontal/radial und kann in vertikales Wachstum übergehen. [35, 36] Horizontales Wachstum lässt sich jedoch aufgrund seiner äußeren Sichtbarkeit, leichter und früher erkennen.

1.5.2 Noduläres Melanom

Das NM gilt nach dem SSM als häufigster histologischer Subtyp. [34] Das NM ist der aggressivste Subtyp durch rasches Wachstum und Metastasierung. [37] Klinisch schwer zu erkennen ist hier das vertikale Wachstumsmuster. [38]

1.5.3 Lentigo Maligna Melanom

Das LMM kommt vor allem an chronischen, UV-Licht geschädigten Hautarealen vor, wie z.B. am Gesicht. [39] Die braunen Makulae – auch Lentigo Maligna genannt – dienen als Grundlage, und entwickeln sich in 5-50% der Fälle zu der invasiven Form des LMM. [40] So betrifft es vor allem Patienten mittleren, bis hohen Lebensalters. [40] Während die braunen Makulae bei ästhetischer Beeinträchtigung eine gute Prognose haben, hängt die Prognose des LMM von der Tumordicke nach Breslow ab und verhält sich somit anderen Melanomen ähnlich. [41]

1.5.4 Akrolentiginöses Melanom

Ein MM, das an den Akren – also palmar, plantar, entlang dem Fingerbett, der Fußsohlen und Zehen – vorkommt, wird als ALM bezeichnet. [42] Es lässt sich häufiger an Füßen, als an Händen beobachten. [43] Ob es sich dabei tatsächlich um einen unabhängigen Subtyp handelte, galt zunächst als umstritten. [44] Bei Patienten asiatischer und afrikanischer Abstammung wurde das ALM im Jahre

2016 als häufigster Subtyp beobachtet.[42] In der weißen Bevölkerung macht es lediglich 1% aller MM aus, während die Inzidenz auch beim ALM weltweit steigend ist.[45] Der Befund zeigt sich meist als dunkle, irreguläre Makula, Nodulus oder Papel und sollte nicht mit benignen akrolentiginösen Naevi verwechselt werden.[43] Die meist verspätete Diagnose sorgt für eine schlechtere Prognose im Vergleich.[46] Frühzeitige Warnzeichen des ALM sind schwierig zu erkennen.[46] Die Dermatoskopie spielt bei der Früherkennung eine entscheidende Rolle.[45]

1.5.5 Sonderformen des MM

Es existieren weitere, den vier Subtypen nicht zuzuordnende Formen des MM. Dazu gehören das amelanotische Melanom, das Schleimhautmelanom und das Choroidale Melanom.[4, 47, 48] Auch abwegige Lokalisationen wie die Gallenblase können betroffen sein, wobei unklar ist ob es sich um Metastasen oder Primärtumoren handelt.[49] [50] Die Sonderformen sind trotz ihrer Seltenheit, aufgrund teils sehr aggressiver Wachstumsmuster, nicht zu unterschätzen.[47]

1.6 Prognose des MM

Laut einer repräsentativen Studie über die kolumbianische Bevölkerung im Jahre 2000-2009 beträgt das Melanom-spezifische-5-Jahres-Überleben (MSS) 79.3%. [51] Dabei gelten Tumordicke nach Breslow, Mitoserate, sowie Ulzeration als die wichtigsten Prognosefaktoren.[52] Im Jahre 2004 wurde bei dünnen MM - auf die in dieser Studie der Fokus liegt - anhand des vorliegenden Zentralregisters herausgearbeitet, dass neben der Tumordicke, das Alter und das Geschlecht die relevanten prognostischen Faktoren darstellen.[53] Nach dieser Auswertung spielen Ulzeration und Invasionslevel nach Clark, die in der AJCC Klassifikation enthalten sind, bei dünnen MM jedoch keine signifikante Rolle.[53]

1.7 Stadieneinteilung nach AJCC, TNM Klassifikation

Die Stadieneinteilung des AJCC wurde in den Jahren 2016/2017 angepasst. So wurden zuvor alle MM unter 1.0mm ohne Ulzeration, dem Stadium IA zugeordnet. In der achten Edition der AJCC Klassifikation wird neben der Tumordicke, die Ulzeration und die Mitoserate (die in der TNM-Klassifikation kein T Kriterium mehr

darstellt) berücksichtigt.[54] In der aktuellen Version wird die Tumordicke in <0.8mm, 0.8-1.0mm und >1.0mm klassifiziert. Der Faktor Ulzeration wurde in Bezug auf die neue Tumordickeneinteilung, passend in die Stadieneinteilung IA und IB miteinbezogen. So wird auch die SLNB für die Unterteilung in die Stadien IA und IB miteinberechnet. Erst mit unauffälliger SLNB wird man dem Stadium IA zugeteilt, während nicht durchgeführte oder auffällige SLNB - auch bei MM unter 1.0mm – mind. dem Stadium IB zugeordnet werden.[54] Ein MM über 1.0mm gehört nach wie vor dem Stadium IB an. Darüber hinaus wird in pathologische und klinische Stadien unterteilt. Regionalmetastasen werden nicht mehr in mikroskopisch und makroskopisch, sondern in klinisch okkult und klinisch auffällig unterschieden.[54] Die N-Kategorie der TNM Klassifikation wurde um Mikrosatelliten-, Satelliten- und in-transit-Metastasen erweitert, während die Anzahl regionaler Lymphknoten Metastasen auch eine Rolle spielt.[54] In der aktuellen Version werden die Melanome der Tumordicke 0.8-1.0mm, mit oder ohne Ulzeration, in das T-Stadium T1b klassifiziert: Dies führt zu einer Einstufung in das Stadium IB, gemäß aktueller AJCC Definition, mit einer engmaschigeren Nachsorge. Somit werden die MM <1.0mm ohne Ulzeration, nicht mehr alle dem Stadium IA (T1a) zugerechnet, wie es in der vorigen Stadieneinteilung der Fall war.

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Malignen Melanom 2009, vor den Änderungen 2016/2017

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

IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/ oder In-transit-Metastasen	Keine
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit- Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	Keine

Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.3, Juli 2020, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL

Tabelle 2: T-Klassifikation nach der AJCC Definition 2016/2017

T-Klassifikation	Tumordicke	Ulzeration
Tx (Primäre Tumordicke kann nicht bestimmt werden, z.B. bei kürretiertem Primärtumor)	Keine Angabe	Keine Angabe
T0 (Kein Anhalt für einen Primärtumor, z.B. bei okkultem Melanom oder komplett regressivem Primärtumor)	Keine Angabe	Keine Angabe
Tis (Melanoma In-situ)	Keine Angabe	Keine Angabe
T1	≤ 1,0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T1a	< 0.8mm	ohne Ulzeration
T1b	< 0.8mm	mit Ulzeration
	0.8 mm – 1.0 mm	mit/ohne Ulzeration
T2	>1.0–2.0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T2a	>1.0–2.0 mm	ohne Ulzeration
T2b	>1.0–2.0 mm	mit Ulzeration
T3	>2.0-4.0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T3a	>2.0-4.0 mm	ohne Ulzeration
T3b	>2.0-4.0 mm	mit Ulzeration
T4	>4.0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T4a	>4.0 mm	ohne Ulzeration

Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.3, Juli 2020, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL

Tabelle 3: N-Klassifikation nach der AJCC Definition 2016/2017

N-Klassifikation	Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten	Vorhandensein von Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten- Metastasen
Nx	Regionale Lymphknoten wurden nicht beurteilt (z.B. keine Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt, regionale Lymphknoten bereits anderweitig entfernt). Für T1-klassifizierte Melanome ist die pathologische Klassifizierung (pN) nicht obligat; es soll die klinische Klassifizierung (cN) angewandt werden.	Nein
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar	Nein
N1	Ein metastatisch befallener Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen OHNE einen metastatisch befallenen Lymphknoten	
N1a	Ein klinisch "okkult" metastatisch befallener Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N1b	Ein klinisch metastatisch befallener Lymphknoten	Nein
N1c	Kein regionärer metastatisch befallener Lymphknoten	Ja
N2	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit einem metastatisch befallenen Lymphknoten	
N2a	Zwei oder drei klinisch "okkulte" metastatisch befallene Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N2b	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mind. ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde.	Nein
N2c	Ein metastatisch befallener Lymphknoten ("okkult" oder klinisch diagnostiziert)	Ja
N3	Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen	

Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.3, Juli 2020, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL

Tabelle 4: Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation der AJCC Definition 2016/2017

T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation	Stadium
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	
T2b	N0	M0	IIA

T3a	N0	M0	
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
Jedes T, Tis	≥N1	M0	III
Jedes T	Jedes N	M1	IV

Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.3, Juli 2020, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. Anmerkung: Die Subklassifikation der Stadien III und IV sind hier nicht aufgeführt. Sie sind für diese Arbeit nicht relevant.

1.8 Metastasierungsmuster und Rezidive

Eine Metastasierung des MM ist sowohl über das Blutgefäßsystem, als auch über das lymphatische System möglich.[55] Es werden regionale Metastasen in Mikrometastasen, in-transit Metastasen und Satellitenmetastasen unterschieden.[56-58] Mikrometastasen werden erst in der Biopsie entdeckt. In-transit Metastasen befinden sich zwischen Primarius und dem nächsten Lymphknoten. Satellitenmetastasen sind höchstens 2cm vom Primarius entfernt.[59]

1.9 Diagnose und Therapie

Zur initialen Diagnostik des MM eignet sich die simple ABCDE-Regel, welche als Akronym zur Beurteilung der Asymmetrie, Begrenzung, Colorit, Durchmesser und Erhabenheit der Hauterscheinungen dient.[60] Darüber hinaus kommt der digitalen Dermatoskopie eine besondere Rolle zu, sowohl in der Diagnostik dünner Melanome, als auch multipler Nävi.[61, 62] Bei frühzeitigem Verdacht werden bei dünnen MM, kurative Verfahren wie randgerechte Exzision mit Sicherheitsabstand und Biopsie angestrebt, wie es auf Basis der AJCC, aber auch von der American Academy of Dermatology clinical practice guideline, empfohlen wird.[63]

1.10 Nachsorge

Im Stadium IA erfolgt gemäß der aktuellen S3-Leitlinie eine halbjährliche klinische Untersuchung. Diese Verlaufskontrolle ist für die ersten drei Jahre nach Diagnosestellung angesiedelt, um danach einmal jährlich stattzufinden. Im

Stadium IB erfolgt eine vierteljährliche klinische Untersuchung, sowie eine halbjährliche Lymphknotenultraschalluntersuchung mit Bestimmung des S100-Proteins im Serum.[64]

1.11 Fragestellungen und Ziele der vorliegenden Arbeit

Mit der neuen Stadieneinteilung des MM, die im Jahre 2017 eingeführt wurde, wird das Nachsorgeschema der dünnen Melanome neu hinterfragt. Die dünnen Melanome stellen einen Großteil der diagnostizierten MM dar und für die Versorgung der Patienten ist es wichtig, die Risikofaktoren und Verläufe mit dem Aufwand der Untersuchungen zu korrelieren. Insbesondere stellt sich die Frage, ob die sehr heterogene Gruppe der Melanome mit einer Tumordicke $\leq 1.0\text{mm}$ alle einem ähnlichen Nachsorgeschema unterworfen werden können oder ob es innerhalb dieses Kollektivs eine Gruppe gibt, die engermaschiger nachgesorgt werden muss oder eine andere, die eine weniger intensive Nachsorge benötigt. Diese Überprüfung kann anhand von Analysen repräsentativer Datensätze angewandt werden. Die vorliegende Arbeit versucht in dem Zusammenhang, anhand einer retrospektiven statistischen Auswertung eines Datensatzes des Zentralregister Malignes Melanom, der Universitätshautklinik Tübingen, folgenden Zielen nachzugehen:

- 1.) Beschreibung der Patientencharakteristika, der prognostischen Faktoren, und des Verlaufs bei Patienten mit dünnen Melanomen einer Tumordicke von 0.8-1.0mm.
- 2.) Stadienbezogenes Überleben, Rezidiv-freies Überleben (RFS), und Krankheitsspezifisches Überleben (DSF=Disease specific survival/MSS=Melanomspezifisches Überleben) bestimmen.
- 3.) Vergleich mit Verlaufsdaten (Metastasierung, RFS, DSF) mit Patienten im Stadium IA und einer Tumordicke $< 0.8\text{mm}$ bzw. mit Patienten im Stadium IB und einer Tumordicke $> 1.0-2.0\text{mm}$.
- 4.) Analyse der Art und des zeitlichen Auftretens von Rezidiven.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Dokumentation der Patientendaten

Das Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft besteht seit 1986. Hier werden Daten des Primärtumors, der Behandlung und des Verlaufs von Patienten mit Melanom deutschlandweit erfasst. Die Patienten erklärten sich über eine Einverständniserklärung bei der Erstvorstellung bereit, dass die Daten der Tumorerkrankung in das elektronische Dokumentationssystem des Zentralregisters überführt werden. Der Datensatz wurde neben der Krankenakte des Patienten, mit zugehörigen Informationen aus auswärtigen Arztbriefen, OP-Berichten und histopathologischen Befunden, ergänzt.

2.1.2 Selektionskriterien

Die Selektionskriterien zum Einschluss in die vorliegende Studie gestalteten sich folgendermaßen: Die Auswertung bezog sich auf den Tübinger Datensatz des Zentralregisters Malignes Melanom. Es wurden alle Melanom-Patienten mit Erstdiagnose von Januar 2000 bis Dezember 2010 eingeschlossen, die eine reguläre Nachsorge besuchten. Die Nachbeobachtungszeit betrug mindestens drei Monate. Darüber hinaus handelte es sich bei den MM um invasive Primärtumore. Sie wiesen eine Tumordicke bis einschließlich zwei Millimeter auf und entsprachen der T-Subklassifikation T1a/T1b oder T2a.

2.2 Erläuterung der gegebenen Parameter

Das Gesamtkollektiv bot für jeden Patienten Daten zu *Geschlecht*, *Geburtsdatum*, *Datum der Erstdiagnose*, sowie ein *Datum des letzten Vitalstatus* an. Für verstorbene Patienten lagen *Todesdatum* und *Todesursache* vor. Außerdem lagen Primärtumordaten wie *Tumordicke*, *Invasionslevel*, *Ulzeration*, der *histologische Subtyp* und die *Lokalisation des Primärtumors* vor. Für Patienten mit zumindest einer Metastase, führt der Datensatz ein *erstes Rezidivdatum* auf, sowie *Art des Rezidivs*. *Sentinellymphknotenbiopsie*, *Regression* und *Überlebensstatus* wurden ebenso bestimmt. Patienten, die im

Krankheitsverlauf ihr Stadium wechselten, wurden ebenfalls im Datensatz unter *First/III/worst/IV* gelistet. Darüber hinaus sind alle Nachsorgeuntersuchungen für die jeweiligen Patienten eingetragen. Dem Untersuchungsdatum wurde die entsprechende Untersuchungsmethode und der Ort der Untersuchung zugeordnet.

Der Parameter *Alter* wurde in allen Patientengruppen als kontinuierliche Variable bereitgestellt. Die *Tumordicken* wurden zur Veranschaulichung der Unterschiede innerhalb der Stadieneinteilung gruppiert, gemäß der aktuellen T-Klassifikation. Das Gesamtkollektiv wurde dabei in drei Gruppen mit der zugehörigen Variable *TD_group* unterteilt:

- (1) Tumordicke < 0.8mm
- (2) Tumordicke = 0.8-1.0mm
- (3) Tumordicke = 1.01-2.0mm

Das *Stadium bei Erstdiagnose* (sowie das *Stadium im Verlauf*) wurden nach den jeweiligen AJCC Definitionen von 2009, sowie 2017 unterteilt und miteinander verglichen. Ferner wurden die Verlaufsdaten - *Metastasierung*, „*Recurrence Free Survival*“ (RFS, zu deutsch: *Rezidivfreies Überleben*) und „*Disease Specific Survival*“ (DSF, zu deutsch: *Krankheitsspezifisches Überleben*) – von Patienten im Stadium IA und einer Tumordicke von <0.8 mm mit Patienten im Stadium IB und einer Tumordicke von 1.0-2.0 mm verglichen, und die MM der Tumordicke 0.8-1.0mm hinsichtlich des Nachsorgeschemas untersucht.

Die *Todesursache* wurde als kategoriale Variable folgendermaßen definiert:

- (1) Durch Melanom
- (2) Durch andere Tumorentitäten
- (3) Unbekannt

Das *Invasionslevel* wurde für die Primärtumoren in die Gruppen I, II, III, IV und V nach Clark (1969) eingeteilt. Es wurden lediglich Patienten mit invasiven MM im Datensatz angeführt.

Die *Ulzeration* des Primärtumors wurde ebenfalls als kategoriale Variable definiert:

- (1) Ulzeration vorhanden
- (2) Keine Ulzeration vorhanden

Auch der *histologische Subtyp* wurde als kategoriale Variable angeführt:

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

Die *Lokalisation des Primärtumors* wurde innerhalb von vier Gruppen folgendermaßen eingeteilt:

- (1) Kopf und Nacken
- (2) Rumpf
- (3) Obere Extremitäten
- (4) Untere Extremitäten
- (5) Fehlende Werte

Die *Art des ersten Rezidivs*, sowie die *Metastasierung im weiteren Verlauf*, wurde auf folgende Weise aufgeschlüsselt, wobei bei Letzterem Fernmetastasen zusammengefasst wurden:

- (1) Satelliten/Intransit Metastasen
- (2) Regionäre Lymphknoten-Metastasen
- (3) Fernmetastasen
- (4) Hautfernetastasen
- (5) Lymphknoten Fernmetastasen
- (6) Viszerale Fernmetastasen

2.2.1 Erläuterung des Nachsorgeschemas und Neuerungen der Stadieneinteilung seit 2017

Nach Diagnose eines malignen Melanoms erfolgt, gemäß Stadieneinteilung, eine entsprechende Nachsorge. Im Stadium IA wird halbjährlich eine klinische

Untersuchung durchgeführt. Die Nachsorge für das Stadium IB gestaltet sich folgendermaßen: In vierteljährlichem Abstand erfolgt bei jedem Termin eine klinische und laborchemische Untersuchung. Es ist eine Lymphknotenultraschalluntersuchung in halbjährlichem Abstand vorgesehen, sowie die Bestimmung des Tumormarkers S100B im Serum der Patienten. Das Nachsorgeschema gilt für die ersten drei Jahre nach Diagnosestellung. Die Stadieneinteilung wurde vom AJCC im Jahre 2017 angepasst und neu definiert. Während das AJCC vor dem Jahr 2017 alle MM bis 1.0mm Tumordicke ohne Ulzeration dem Stadium IA zuordnete, wurden diese – gemäß der aktuellen Definition - dem Stadium IA nur dann zugeordnet, wenn eine Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB) keinen Tumornachweis im Lymphknoten erbrachte (pT1a pN0 cM0). Wurde eine SLNB eines MM bis 1.0mm nicht durchgeführt, werden diese gemäß der aktuellen Definition dem Stadium IB zugeordnet (pT1ac N0c M0). Alle MM >1.0mm, werden dem Stadium IB zugeteilt.

Das T-Stadium T1a wurde durch eine Tumordicke <0.8mm ohne Ulzeration definiert. Das T-Stadium T1b wurde durch eine Tumordicke zwischen 0.8-1.0mm mit oder ohne Ulzeration, bzw. unter 0.8mm mit Ulzeration definiert. Diese T1b-Melanome werden dem klinischen Stadium IB zugeordnet, mit einer engmaschigeren Nachsorge. Die Mitoserate gilt seit 2017 nicht mehr als TNM Kriterium. Laut AJCC ergibt sich aus der folgenden TNM Klassifikation das pathologische, (aber nicht klinische) Stadium IA: T1b, N0, M0. In der vorigen Definition entspreche dies einem früheren pathologischen Stadium IB. Das N Kriterium wurde 2017 in „clinically occult“ und „clinically apparent“ - zu deutsch: klinisch okkult und klinisch apparent - im Vergleich zur letzten Definition (mikroskopisch und makroskopisch) abgeändert. Die Definition der N-Kategorie wurde ferner um die Berücksichtigung von Mikrosatelliten-, Satelliten und in-transit -Metastasen ergänzt (N1c, N2c oder N3c), entsprechend den regionalen Lymphknotenveränderungen.

Die detaillierte Einteilung in klinische und pathologische Stadien wurde - zur besseren Übersicht - für diese Studie jedoch nicht separat aufgeführt.

Da für diese Dissertation der Fokus auf Stadium IA und IB lag, wurde auf die Neuerungen der AJCC Definition für die höheren Stadien nicht weiter eingegangen, wie bspw. Veränderungen in der Definition der M-Kategorie der TNM-Klassifikation, da diese direkt das Stadium IV und nicht die Stadien IA oder IB betreffen.

2.2.2 Erläuterung zu den Untersuchungsmethoden

Die Anzahl der unternommenen Untersuchungen, sowie die Art der Untersuchung wurde in der statistischen Auswertung zusammengefasst. Dies umfasst alle klinischen und laborchemischen Untersuchungen, die Lymphknotenultraschall sowie bildgebende Verfahren zur Erfassung der Stadieneinteilung. Das Ziel bestand darin, die Stadieneinteilung anhand der erfassten Daten vergleichen zu können, um eine etwaige Anpassung bezüglich der Nachsorge zu überprüfen. Hierfür wurde der in den Selektionskriterien angeführte Zeitraum des Patientenkollektivs berücksichtigt.

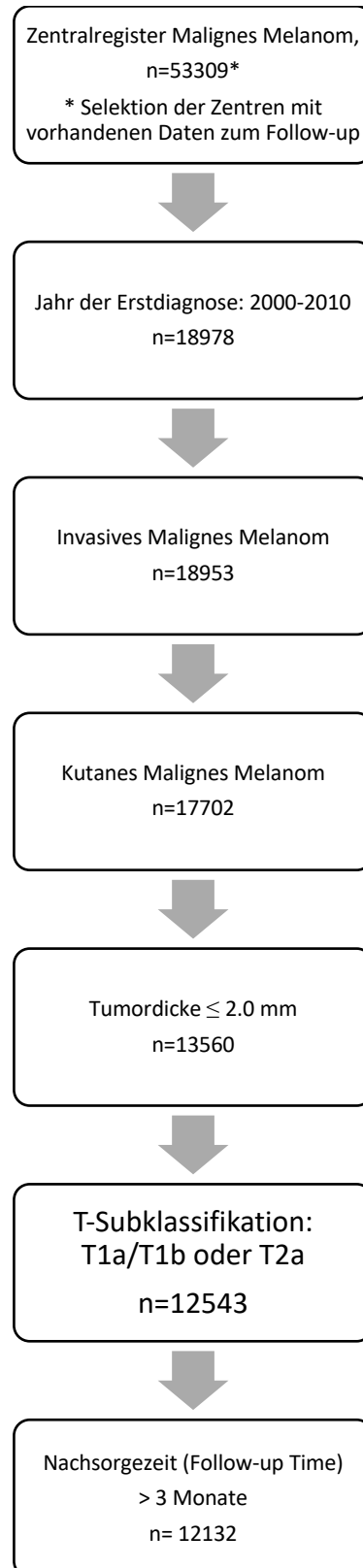
2.2.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der vorliegenden Studie wurde mit dem Windowsprogramm IBM SPSS Statistics (Version 27) durchgeführt. Die Verteilungen innerhalb der unterschiedlichen Kollektive wurden mittels χ^2 -Test und T-Test berechnet. Diese beiden Verfahren bezeichnen Hypothesentests zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen zwei Variablen und deren Unabhängigkeit voneinander. Der T-Test (1908) vergleicht dabei Mittelwerte und ist von metrischen Variablen (mindestens Intervallskaliert) abhängig. Der χ^2 -Test (1900) kann hingegen bereits kategoriale (Nominalskalierte) Variablen überprüfen. Die mit diesem Programm berechneten Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden über den Kaplan-Meier-Schätzer (1958) ausgewertet. Das Verfahren schätzt die statistische Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten zu einem beliebigen Zeitpunkt ab, indem es die Anzahl der zum gesuchten Zeitpunkt noch überlebenden Patienten einberechnet. Die Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers wurden im Ergebnisteil graphisch in Kurven veranschaulicht. Dabei lag das Augenmerk vor allem auf das MSS (Melanom-Spezifisches-Überleben, „Melanoma-Specific-

Survival“), sowie auf das RFS (Rezidivfreie-Überleben, „Recurrence-Free-Survival“), das mit der Nachsorgezeit („Follow-up-time“) verrechnet wurde. Für das MSS wurde das Erstdiagnosedatum verwendet und das Todesdatum bei Tod durch MM, als Enddatum verrechnet. Für das Enddatum wurden alle Werte >0 für die Variable Todesursache als Ereignis gewertet. Sollten Patienten das Enddatum nicht erfüllen, weil sie noch lebendig waren, oder weil diesbezügliche Daten fehlten, wurden die entsprechenden Daten zensiert. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden in jeweils 1-, 3-, 5- und 10-Jahresabständen berechnet und im Ergebnisteil in Tabellen und Graphen dargestellt. Zur Beurteilung des Rezidiv-Verhaltens und dem Überleben wurde die Hazard Rate als statistische Größe einer Ausfallsrate angeführt, mit dem Ziel prognostische Faktoren zu überprüfen. Es handelt sich dabei um eine Methode, die eine Risikobestimmung des Rezidiv-Verhaltens zu einem bestimmten Zeitpunkt zum Ziel hat, indem es sich der Ereignisdaten (Rezidiv/Tod) bedient, und mit Überlebensdaten verrechnet. Über die Cox Regression wurde das Rezidiv-Verhalten und das Überleben anhand prognostischer Variablen analysiert und miteinander anhand von Bezugsreferenzen verglichen, um relative Risiken in 95% Konfidenzintervallen mit p-Werten angeben zu können. Das Ziel bestand darin, das Ausmaß der Einflussvariablen bestimmen zu können. Die statistische Signifikanz wurde jeweils im 95%-Konfidenzintervall über Log-Rank-Tests überprüft und gegebenenfalls festgestellt. Der Cut-Off für signifikante Unterschiede, wurde auf den p-Wert von <0.05 festgelegt. Die Auswertung kontinuierlicher Häufigkeitsvariablen (wie bspw. Geschlecht) wurde über die Funktion „frequencies“ ermittelt und darüber hinaus mit Mittelwerten und Medianen des beobachteten Kollektivs nach Tumordicken miteinander verglichen. Den jeweiligen Ergebnissen folgend, wurden numerische Variablen mit Median, Mittelwert, Standardabweichung, sowie Interquartilabständen aufgeführt.

3 Ergebnisse

Abbildung 1: Veranschaulichung der Selektion des Patientenkollektivs aus dem Tübinger Datensatz des Zentralregisters Malignes Melanom, anhand einer Flowchart



3.1 Deskriptive Auswertung des Kollektivs (tumorunabhängig)

3.1.1 Unterteilung des Gesamtkollektivs nach Tumordicke

Das Gesamtkollektiv von 12.132 Patienten wurde in drei unterschiedliche Gruppen nach Tumordicke unterteilt, um miteinander verglichen werden zu können. Dabei handelt es sich um die Tumordicken <0.8mm, 0.8-1.0mm und 1.01-2.0mm. Die erste Gruppe (<0.8mm) stellt dabei einen Patientenanteil von 60.37% (n=7324), die zweite Gruppe (0.8-1.0mm) stellt einen Patientenanteil von 15.49% (n=1879). Die dritte Gruppe (1.01-2.0mm) stellt einen Patientenanteil von 24.14% (n=2929).

3.1.2 Geschlechter- und Altersverteilung im Gesamtkollektiv

Die Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv ist repräsentabel und ausgeglichen. Es besteht zu 48.99% (n=5.943) aus Männern und zu 51.01% (n=6.189) aus Frauen. Auf die drei Gruppen nach Tumordicke unterteilt, ergibt sich folgendes Ergebnis: Die Gruppe <0.8mm, besteht zu 48.0% (n=3519) aus Männern und zu 52.0% (n=3805) aus Frauen. Die Gruppe 0.8-1.0mm, besteht zu 50.1% (n=942) aus Männern und zu 49.9% (n=937) aus Frauen. Die Gruppe >1.0mm, besteht zu 50.6% (n=1482) aus Männern und zu 49.4% (n=1447) aus Frauen.

Die Altersverteilung ist durchschnittlich im mittleren Lebensalter angesetzt und in der folgenden Tabelle mit Median und Mittelwert veranschaulicht. Auf die drei Gruppen ergibt sich folgende Verteilung: Bei der Gruppe <0.8mm liegt der Median bei 57 Jahren (IQR, 43-67). Für die Gruppe 0.8-1.0mm liegt der Median bei 56 Jahren (IQR, 44-67) und für die Gruppe >1.0mm liegt der Median bei 69 Jahren (IQR, 45-59). s.Tabelle 5:

Prognostischer Faktor	Verteilung N (%)		
	<0.8mm (n= 7324)	0.8-1.0mm ¹ (n=1879)	1.01-2.0mm ² (n=2929)

¹ Entspricht 0.8-1.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

² Entspricht 1.05-2.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

Geschlecht			
Männlich	3519 (48.0%)	942 (50.1%)	1482 (50.6%)
Weiblich	3805 (52.0%)	937 (49.9%)	1447 (49.4%)
Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)			
Median (IQR ^{**})	57 (43; 67)	56 (44; 67)	59 (45; 69)
Bereich(min,max)	(0, 94)	(0, 93)	(0, 95)
Mittelwert (\pm SD)	54.89 (\pm 15.85)	55.03 (\pm 15.41)	57.2 (\pm 15.89)

Tabelle 5: Geschlechts- und Altersverteilung im Gesamtkollektiv

3.2 Deskriptive Auswertung des Kollektivs (tumorabhängig)

3.2.1 Histologische Subtypen

In unserem Kollektiv der Melanome im Stadium IA/IB bis IIA ist in allen drei Gruppen nach Tumordicke das SSM am häufigsten vertreten. In der Gruppe <0.8mm, ist es mit 72.9% (n=5339) vertreten. In der Gruppe 0.8-1.0mm, tritt das SSM mit 67.27% (n=1264) auf und in der Gruppe >1.0mm mit 55.55% (n=1627). Danach kommt das LMM in den Gruppen <0.8mm und 0.8-1.0mm. Das LMM ist in der Gruppe <0.8mm zu 13.6% (n=995) vertreten. In der Gruppe 0.8-1.0mm kommt das LMM zu 6.92% (n=130) vor.

In der Gruppe >1.0mm kommt das NM wiederum als zweithäufigster Subtyp vor. Das NM kommt hier zu 15.3% (n=448) vor, während das LMM zu 6.62% (n=194) vertreten ist. An dritter Stelle folgt in der Gruppe <0.8mm das ALM mit 1.5% (n=110) und danach das NM mit 1.0% (n=70) und an letzter Stelle das MM aus Naevus mit 0.2% (n=15). Bei der Gruppe 0.8-1.0mm, folgt zunächst das NM mit 5.38% (n=101) und das ALM mit 1.97% (n=37), sowie ebenfalls an letzter Stelle das MM auf Naevus mit 0.32% (n=6). Bei der Gruppe >1.0mm folgt nach dem LMM das ALM an vierter Stelle mit 3.35% (n=98). An letzter Stelle steht auch bei

der Gruppe >1.0mm das MM auf Naevus mit 0.41% (n=12). In allen drei Gruppen besteht ein Anteil an nicht klassifizierten Melanomen, die unter die Kategorie (Andere) fallen. s. Tabelle 6:

Prognostischer Faktor	Verteilung N (%)			
	<0.8mm (n= 7324)	0.8-1.0mm ³ (n=1879)	1.01-2.0mm ⁴ (n=2929)	P-Wert
SSM	5339 (72.9%)	1264 (67.27%)	1627 (55.55%)	<0.001
NM	70 (1.0%)	101 (5.38%)	448 (15.3%)	
LMM	995 (13.6%)	130 (6.92%)	194 (6.62%)	
ALM	110 (1.5%)	37 (1.97%)	98 (3.35%)	
MM auf Naevus	15 (0.2%)	6 (0.32%)	12 (0.41%)	
Andere	795 (10.85%)	341 (18.15%)	550 (18.78%)	

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung nach Histologischem Subtyp

3.2.2 Invasionslevel

Mit steigendem Invasionslevel sinkt in der Gruppe <0.8mm die Häufigkeitsverteilung. Dabei sind in Level II 53.2% (n=3897) vertreten, in Level III 40.9% (n=2992), in Level IV 5.9% (n=435) und in Level V keine Patienten (aufgrund des Kollektivs). In der Gruppe 0.8-1.0mm sinkt die Häufigkeitsverteilung nach dem dritten Level. Im zweiten Invasionslevel sind 5.3% (n=100) vertreten). Die meisten Patienten erreichten in der Gruppe 0.8-1.0mm das Invasionslevel III mit 53.6% (n=1009), während es in Level IV zu 40.9% (n=769) und schließlich in Level V zu 0.1% (n=2) absinkt. Die

³ Entspricht 0.8-1.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

⁴ Entspricht 1.05-2.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

Häufigkeitsverteilung der Patienten steigt in der Gruppe >1.0mm bis Level IV an, um danach im Invasionslevel V abzusinken. Dabei sind in Level II 1.7% (n=50) vertreten, in Level III 27.0% (n=792) und in Level IV 70.7% (n=2071). Im fünften Invasionslevel sind in der Gruppe >1.0mm, 0.5% (n=16) vertreten. s. Tabelle 7:

Prognostischer Faktor	Verteilung N (%)			P-Wert
	<0.8mm (n= 7324)	0.8-1.0mm ⁵ (n=1879)	1.01-2.0mm ⁶ (n=2929)	
II	3897 (53.2%)	100 (5.3%)	50 (1.7%)	<0.001
III	2992 (40.9%)	1008 (53.6%)	792 (27.0%)	
IV	435 (5.9%)	769 (40.9%)	2071 (70.7%)	
V	0 (0.0%)	2 (0.1%)	16 (0.5%)	

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung nach Invasionslevel

3.2.3 Tumordicke

Die mediane Tumordicke beträgt im Kollektiv der Patienten im Stadium IA/B-IIA 0.65mm (IQR, 0.4;1.0). In der Gruppe <0,8 mm liegt diese bei 0.45mm (IQR, 0.3-0.6mm). Die mediane Tumordicke in der Gruppe mit 0.8-1.0mm beträgt 0.9mm (IQR, 0.8-0.97mm). Die mediane Tumordicke in der Gruppe mit 1.01-2.0 mm beträgt 1.35mm (IQR, 1.2-1.63mm). s. Tabelle 8:

Prognostischer Faktor	Verteilung N (%)		
	<0.8mm (n= 7324)	0.8-1.0mm ⁷ (n=1879)	1.01-2.0mm ⁸ (n=2929)

⁵ Entspricht 0.8-1.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

⁶ Entspricht 1.05-2.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

⁷ Entspricht 0.8-1.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

⁸ Entspricht 1.05-2.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

Median (IQR**)	0.45 (0.3; 0.6)	0.9 (0.8; 0.97)	1.35 (1.2; 1.63)
----------------	-----------------	-----------------	------------------

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung nach Tumordicke

3.2.4 Lokalisation des Primärtumors

Die Häufigkeitsverteilung der Lokalisation des Tumors, ist in der Reihenfolge der ersten beiden Lokalisationen, in allen drei Gruppen gleich. Die häufigste Lokalisation des MM befindet sich am Rumpf. Dies entspricht in der Gruppe <0.8mm, 44.0% (n=3219), in der Gruppe 0.8-1.0mm, 43.85% (n=824) und in der Gruppe >1.0mm, 39.95% (n=1170). Danach kommt das MM am häufigsten an der unteren Extremität vor. Dies entspricht ungefähr einem Viertel, also in der Gruppe <0.8mm, 23.5% (n=1718), in der Gruppe 0.8-1.0mm, 25.97% (n=488) und in der Gruppe >1.0mm, 28.88% (n=846). In der Gruppe <0.8mm, schließt sich daran die Lokalisation der Kopf und Nackenregion mit 16.5% (n=1211) an und schließlich die obere Extremität mit 15.1% (n=1106). Bei der Gruppe 0.8-1.0mm und >1.0mm, verhält sich die Reihenfolge danach umgekehrt. Es folgt zunächst die obere Extremität mit 16.82% (n=316) in der Gruppe 0.8-1.0mm, so wie 17.1% (n=501) in der Gruppe >1.0mm. Darauf folgt die Kopf- und Nackenregion in der Gruppe 0.8-1.0mm, mit 12.88% (n=242), sowie 13.62% (n=399) in der Gruppe >1.0mm. In allen drei Gruppen sind fehlende Variablen in Bezug auf die Lokalisation mit bis zu 1% zu finden und lassen sich zusammen mit den restlichen Lokalisationswahrscheinlichkeiten in folgender Tabelle veranschaulichen:

Prognostischer Faktor	Verteilung N (%)			
	<0.8mm (n= 7324)	0.8-1.0mm ⁹ (n=1879)	1.01-2.0mm ¹⁰ (n=2929)	P-Wert
Kopf und Nacken	1211 (16.5%)	242 (12.88%)	399 (13.62%)	<0.001
Rumpf	3219 (44.0%)	824 (43.85%)	1170 (39.95%)	

⁹ Entspricht 0.8-1.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

¹⁰ Entspricht 1.05-2.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

Obere Extremitäten	1106 (15.1%)	316 (16.82%)	501 (17.1%)	
Untere Extremitäten	1718 (23.5%)	488 (25.97%)	846 (28.88%)	
Fehlende Werte: 92(0.8%)	70 (1.0%)	9 (0.48%)	13 (0.44%)	

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung nach Lokalisation des Primärtumors

3.2.5 Ulzeration

Bei über 90% der Melanome liegen keine Ulzerationen vor. In der Gruppe <0.8mm finden sich bei 1.27% (n=93) Ulzerationen. In der Gruppe 0.8-1.0mm, sind es 4.52% (n=85) und in der Gruppe >1.0mm finden sich - den oben genannten Selektionskriterien entsprechend - keine Ulzerationen. s. Tabelle 10:

Prognostischer Faktor	Verteilung N (%)			
	<0.8mm (n= 7324)	0.8-1.0mm ¹¹ (n=1879)	1.01-2.0mm ¹² (n=2929)	P-Wert
Ulzeration				
Ja	93 (1.27%)	85 (4.52%)	0 (0.0%)	<0.001
Nein	7231 (98.73%)	1794 (95.48%)	2929(100%)	

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung nach Ulzeration

3.2.6 Regression

Die Regression - also der teilweisen oder vollständigen Rückbildung der MM - wird in den drei Gruppen bei bis zu knapp einem Zehntel beobachtet. In der Gruppe <0.8mm sind es dabei genau 11.25% (n=824), während in der Gruppe 0.8-1.0mm 11.97% (n=225) der Patienten eine Regression aufweisen. In der Gruppe >1.0mm sind es wiederum 9.39% (n=275), s. Tabelle 11:

¹¹ Entspricht 0.8-1.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

¹² Entspricht 1.05-2.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

Prognostischer Faktor	Verteilung N (%)			
	<0.8mm (n= 7324)	0.8-1.0mm ¹³ (n=1879)	1.01-2.0mm ¹⁴ (n=2929)	P-Wert
Regression				
Ja	824 (11.25%)	225 (11.97%)	275 (9.39%)	<0.084
Nein	6500 (88.75%)	1654 (88.03%)	2654 (90.61%)	

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der Regression

3.2.7 Sentinellymphknotenbiopsie

Die Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB) ist ein relevanter Faktor für die Stadieneinteilung. Bei welcher Tumordicke eine SLNB durchgeführt wurde oder nicht – wurde ebenfalls ausgewertet. In der Gruppe <0.8mm wurde eine SLNB bei 4.0% durchgeführt (14.5% hatten einen unbekanntem SLNB Status). In der Gruppe 0.8-1.0mm wurde bei 28.6% eine SLNB durchgeführt (14.9% hatten einen unbekanntem SLNB Status). Bei der Gruppe >1.0mm hatten 62.8% eine SLNB (11.8% hatten einen unbekanntem SLNB Status) s.Tabelle 12:

SLNB	Verteilung N (%)		
	<0.8mm (n= 7324)	0.8-1.0mm ¹⁵ (n=1879)	1.01-2.0mm ¹⁶ (n=2929)
Durchgeführt	292 (4.0%)	538 (28.6%)	1840 (62.8%)
Nicht durchgeführt	5971 (81.5%)	1061 (56.5%)	742 (25.3%)
SLNB Status			
Unbekannt	1061 (14.5%)	280 (14.9%)	347 (11.8%)

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der Sentinellymphknotenbiopsie

¹³ Entspricht 0.8-1.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

¹⁴ Entspricht 1.05-2.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

¹⁵ Entspricht 0.8-1.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

¹⁶ Entspricht 1.05-2.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

3.2.8 Rezidiv

Welche Patienten ein Rezidiv des MM aufwiesen wurde ebenfalls erfasst. In der überwiegenden Mehrheit fand man dabei keine Rezidive. In der Gruppe <0.8mm hatten 3.7% ein Rezidiv (n=269), während mit steigender Tumordicke in der Gruppe 0.8-1.0mm 9.79% (n=184) ein Rezidiv hatten und in der Gruppe >1.0mm, 15.81% (n=463). s.Tabelle 13:

Rezidiv	Verteilung N (%)			
	<0.8mm (n= 7324)	0.8-1.0mm ¹⁷ (n=1879)	1.01-2.0mm ¹⁸ (n=2929)	P-Wert
Ja	269 (3.7%)	184 (9.79%)	463 (15.81%)	<0.008
Nein	7055 (96.3%)	1695 (90.21%)	2466 (84.19%)	

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung des Rezidivs

3.2.9 Art des ersten Rezidivs

Die Art des ersten Rezidivs wurde genauer erfasst und in die Kategorien lokoregionäre Metastasen, Fernmetastasen gesamt, Hautfermetastasen, sowie Lymphknotenmetastasen und Viszerale Metastasen aufgeschlüsselt. Die lokoregionären Metastasen meinen dabei die Satelliten/Intransit Metastasen, sowie die reg. Lymphknotenmetastasen. In allen drei Gruppen machen die lokoregionären Metastasen die Mehrheit aus. Daran schließen sich die Fernmetastasen, die viszerale Metastasen, die Hautfermetastasen und zuletzt die LK-Fernmetastasen in dieser Reihenfolge an. Dabei sind in der Gruppe <0.8mm die lokoregionären Metastasen zu 2.73% (n=200) vertreten. Die Fernmetastasen bestehen in der Gruppe <0.8mm insgesamt zu 0.94% (n=69). Sie können in Hautfermetastasen mit 0.17% (n=13), LK-Fernmetastasen mit 0.08% (n=6) und Viszerale Metastasen mit 0.57% (n=42) aufgeteilt werden. Die Gruppe 0.8-1.0mm weist zu 7.2% (n=134) lokoregionäre Metastasen auf. Die

¹⁷ Entspricht 0.8-1.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

¹⁸ Entspricht 1.05-2.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

Fernmetastasen in der Gruppe 0.8-1.0mm umfassen insgesamt 2.67% (n=50) und lassen sich in Hautfernmetastasen mit 0.48% (n=9), LK-Fernmetastasen mit 0.43% (n=8), sowie viszerale Metastasen mit 1.6% (n=30) aufteilen. Die Gruppe >1.0mm weist zu 9.87% (n=289) lokoregionäre Metastasen auf. Die Fernmetastasen in der Gruppe >1.0mm betrafen insgesamt 5.94% (n=174) und lassen sich in Hautfernmetastasen mit 0.75% (n=22), LK-Fernmetastasen mit 0.85% (n=25) und viszerale Metastasen mit 3.79% (n=111) aufteilen.

Die Gesamtzahl der Rezidive in allen drei Gruppen betragen zusammengenommen 8.2% (n=1033) und lassen sich auch aus der oberen und unteren Tabelle ablesen. s. Tabelle 14:

Art des ersten Rezidivs	Verteilung N (%)			
	<0.8mm (n= 7324)	0.8-1.0mm ¹⁹ (n=1879)	1.01-2.0mm ²⁰ (n=2929)	P-Wert
Lokoregionäre Metastasen Gesamt:	200 (2.73%)	134 (7.2%)	289 (9.87%)	<0.008
Sat./Intransit Metastasen:	109 (1.49%)	48 (2.55%)	115 (3.93%)	
Reg. LK-Metastasen:	91 (1.24%)	86 (4.58%)	174 (5.94%)	
Fernmetastasen gesamt:	69 (0.94%)	50 (2.67%)	174 (5.94%)	
Hautfernmetastasen	13 (0.17%)	9 (0.48%)	22 (0.75%)	
LK-Fernmetastasen	6 (0.08%)	8 (0.43%)	25 (0.85%)	
Visz. Fernmetastasen:	42 (0.57%)	30 (1.6%)	111 (3.79%)	
Gesamt: 1033 (8.2%)	269 (3.7%)	184 (9.79%)	463 (15.81%)	

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der Art des ersten Rezidivs

¹⁹ Entspricht 0.8-1.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

²⁰ Entspricht 1.05-2.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

3.2.10 Metastasierung im weiteren Verlauf

Die Metastasen am Ende sind ebenfalls in lokoregionäre Metastasen und Fernmetastasen unterteilt. Dabei sind in allen drei Gruppen die Fernmetastasen am häufigsten vertreten. In der Gruppe <0.8mm sind von den insgesamt 3.7% (n=269) Metastasen am Ende, 1.79% (n=131) lokoregionäre Metastasen und 1.88% (n=138) Fernmetastasen. In der Gruppe 0.8-1.0mm sind von den 9.79% (n=184) Metastasen am Ende, 3.83% (n=72) lokoregionäre Metastasen, sowie 5.96% (n=112) Fernmetastasen. In der Gruppe >1.0mm sind von den insgesamt 15.81% (n=463) Metastasen am Ende, 5.8% (n=170) lokoregionäre Metastasen und 10.0% (n=293) Fernmetastasen. s.Tabelle 15:

Metastasierung im weiteren Verlauf	Verteilung N (%)		
	<0.8mm (n= 7324)	0.8-1.0mm ²¹ (n=1879)	1.01-2.0mm ²² (n=2929)
Lokoregionäre Metastasen Gesamt:	131 (1.79%)	72 (3.83%)	170 (5.8%)
Sat./Intransit Metastasen:	91 (1.24%)	35 (1.86%)	80 (2.73%)
Reg. LK-Metastasen:	40 (0.55%)	37 (1.97%)	90 (3.07%)
Fernmetastasen gesamt	138 (1.88%)	112 (5.96%)	293 (10.0%)
Gesamt	269 (3.7%)	184 (9.79%)	463 (15.81%)
Fehlend	7055 (96.3%)	1695 (90.21%)	2466 (84.19%)

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der Metastasierung im weiteren Verlauf

²¹ Entspricht 0.8-1.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

²² Entspricht 1.05-2.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

3.2.11 Zeit bis zum ersten Rezidiv bei Patienten mit Rezidiv

Die Zeit bis zum ersten Rezidiv wurde im Median mit Interquartilabständen bestimmt. Der Median lag in allen drei Gruppen bei 32 Monaten, während die Interquartilabstände entsprechend variierten. s.Tabelle 16:

Rezidivfreies Überleben (Monate)	Verteilung N (%)			
	<0.8mm (n= 7324)	0.8-1.0mm ²³ (n=1879)	1.01-2.0mm ²⁴ (n=2929)	P-Wert
Median (IQR**)	32.00 (16.25; 59.00)	32.00 (14.00; 59.00)	32.00 (15.00; 58.00)	<0.274

Tabelle 16: Zeit bis zum ersten Rezidiv bei Patienten mit Rezidiv in Monaten

3.2.12 Stadium bei Erstdiagnose, Vergleich der AJCC Definition 2009 mit 2017

In der Gruppe <0.8mm sind in der AJCC Definition von 2009, 93.0% (n=6812) dem Stadium IA zuzuordnen und 7.0% (n=512) dem Stadium IB. Dieses Verhältnis verdeutlicht sich in der AJCC Definition von 2017, mit 98.8% im Stadium IA zu 1.2% im Stadium IB. In der Gruppe 0.8-1.0mm verändert sich das Verhältnis laut den AJCC Definitionen. Laut AJCC 2009 befinden sich hier 45.8% (n=856) im Stadium IA und 54.2% (n=1012) im Stadium IB. In der neuen Definition sind weniger im Stadium IA kategorisiert mit 28.7% (n=537), während sich 71.3% (n=1331) im Stadium IB befinden. Die Gruppe >1.0mm verordnet laut beiden Definitionen alle MM in das Stadium IB. Die Zahl der verwertbaren Daten für die Stadieneinteilung ist auf 11032 reduziert, da einige unverwertbare Daten (in Bezug auf den SLNB Status) vorhanden waren s. Tabelle 17:

Stadium bei Erstdiagnose	Verteilung N (%)

²³ Entspricht 0.8-1.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

²⁴ Entspricht 1.05-2.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

	<0.8mm (n= 7324)	0.8-1.0mm²⁵ (n=1868)	1.01-2.0mm²⁶ (n=1840)	P-Wert
Stadium AJCC 2017 (Version 8) (N= 11032)	IA: 7238 (98.8%) IB: 86 (1.2%)	IA: 537 (28.7%) IB: 1331 (71.3%)	IB: 1840 (100%)	<0.001
Stadium AJCC 2009 (Version 7) (N=11032)	IA: 6812 (93.0%) IB: 512 (7.0%)	IA: 856 (45.8%) IB: 1012 (54.2%)	IB: 1840 (100%)	

Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung nach AJCC Stadien im Vergleich 2017 zu 2009

3.2.13 Todesursache

Die Todesursachen der verstorbenen Patienten wurden je nach Tumordicke in die folgenden Möglichkeiten aufgeteilt: Malignes Melanom, Andere Tumorentitäten, sowie Unbekannte. Während in der Gruppe <0.8mm andere Tumorentitäten die häufigste Todesursache stellen mit 45.08% (n=165), sind es bei steigender Tumordicke das MM mit 49.28% (n=68) in der Gruppe 0.8-1.0mm, und 52.62% (n=181) in der Gruppe >1.0mm. In den beiden letztgenannten Gruppen waren die verstorbenen Patienten also knapp zur Hälfte am MM verstorben. In der Gruppe <0.8mm stand das MM an letzter Stelle der Todesursachen mit 21.58% (n=79). Unbekannte Todesursachen waren in der Gruppe <0.8mm nämlich zu 33.33% (n=122) vertreten. In der Gruppe 0.8-1.0mm traten unbekannte Todesursachen mit 28.26% (n=39) auf und in der Gruppe 1.01-2.0mm mit 24.42% (n=84). Tod an anderen Tumoren trat zu 22.46% (n=31) in der Gruppe 0.8-1.0mm und 22.97% (n=79) in der Gruppe >1.0mm auf. s.Tabelle 18:

²⁵ Entspricht 0.8-1.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

²⁶ Entspricht 1.05-2.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

Todesursache	Verteilung N (%)			
	<0.8mm (n= 7324)	0.8-1.0mm ²⁷ (n=1879)	1.01-2.0mm ²⁸ (n=2929)	P-Wert
MM	79 (21.58%)	68 (49.28%)	181 (52.62%)	<0.001
Andere Tumorentitäten	165 (45.08%)	31 (22.46%)	79 (22.97%)	
Unbekannte	122 (33.33%)	39 (28.26%)	84 (24.42%)	

Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der Todesursachen

3.2.14 Überlebensstatus

Der Lebensstatus der im Gesamtkollektiv beobachteten Patienten ist bis zum Ende des Beobachtungszeitraum festgestellt worden. Die überwiegende Mehrheit war in den drei Gruppen nach Tumordicke lebend, während ein Abwärtstrend bei zunehmender Tumordicke verzeichnet wurde. Dabei lebten in der Gruppe <0.8mm, 95.0% (n=6958), 5.0% (n=366) verstarben. In der Gruppe 0.8-1.0mm lebten 92.65% (n=1742) und 7.34% (n=138) verstarben. In der Gruppe >1.0mm waren mit 11.74% (n=344) mehr Verstorbene. s.Tabelle 19:

Überlebensstatus	Verteilung N (%)			
	<0.8mm (n= 7324)	0.8-1.0mm ²⁹ (n=1879)	1.01-2.0mm ³⁰ (n=2929)	P-Wert
Lebend	6958 (95.0%)	1741 (92.65%)	2585 (88.26%)	<0.001
Verstorben	366 (5.0%)	138 (7.34%)	344 (11.74%)	

Tabelle 19: Häufigkeitsverteilung des Überlebensstatus

²⁷ Entspricht 0.8-1.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

²⁸ Entspricht 1.05-2.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

²⁹ Entspricht 0.8-1.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

³⁰ Entspricht 1.05-2.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

3.3 Auswertung zur Nachsorge

3.3.1 Nachbeobachtungszeitraum und Nachsorge

Der Median der Nachbeobachtungszeit wächst mit der Tumordicke und schwankt um den Zeitraum von ungefähr 50 Monaten. So beträgt der Median der Nachbeobachtungszeit in der Gruppe <0.8mm 48 Monate (95% CI: 23-78). In der Gruppe 0.8-1.0mm beträgt der Median 54 Monate (95% CI: 25-84), während der Median in der Gruppe >1.0mm 61 Monate (95% CI: 30-91) beträgt. s. Tabelle 20:

Nachbeobachtung	Verteilung N (%)			
	<0.8mm (n= 7324)	0.8-1.0mm ³¹ (n=1879)	1.01- 2.0mm ³² (n=2929)	P- Wert
Mediane				
Nachbeobachtungszeit				
Median (IQR)	48.00 (23.00;78.00)	54.00 (25.00;84.00)	61.00 (30.00;91.00)	<0.001

Tabelle 20: Nachbeobachtungszeit im Median (Monate) nach Tumordicke

3.3.2 Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Tumordicke

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden über den Kaplan-Meier Schätzer in 1-, 3-, 5-, und 10-Jahresabständen berechnet. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten sinken mit weiteren Jahresabständen in 1-2%-Schritten ab. Für das Melanomspezifische Überleben ergaben sich folgende Ergebnisse in der Gruppe <0.8mm: Nach einem Jahr überleben alle Patienten in der Gruppe <0.8mm. Nach 3 Jahren sind es 99.5% (95% CI: 99.3%; 99.7%), nach 5 Jahren sind es 98.9% (95% CI: 98.51%; 99.29%) und nach 10 Jahren 97.5% (95% CI: 96.91%; 98.09%). Für die Gruppe 0.8-1.0mm ergibt sich nach einem Jahr eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 99.9% (95% CI: 99.7%; 100%), nach 3 Jahren 98.9% (95% CI: 98.31%; 99.49%), nach 5 Jahren 97.1% (95% CI: 96.12%; 98.08%) und nach 10 Jahren 89.8% (95% CI: 86.86%;

³¹ Entspricht 0.8-1.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

³² Entspricht 1.05-2.04mm gemäß der aktuellen AJCC Definition

92.74%). Für die Gruppe >1.0mm ergibt sich nach einem Jahr eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 99.8% (95% CI: 99.6%; 100%), nach 3 Jahren 97.9% (95% CI: 97.31%; 98.49%), nach 5 Jahren 94.7% (95% CI: 93.72%; 95.68%) und nach 10 Jahren 88.1% (95% CI: 86.14%; 90.06%). s. Tabelle 21:

Melanomspezifisches Überleben	Verteilung N (%)			
	<0.8mm (n=7324)	0.8-1.0mm (n=1879)	1.01-2.0mm (n=2929)	P-Wert
MSS				
Median (IQR**)	Nicht erreicht	Nicht erreicht	Nicht erreicht	
1-Jahres-Überleben (±95% CI)	100% (-)	99.9% (99.7%; 100%)	99.8% (99.6%; 100%)	<0.001
3-Jahres-Überleben (±95% CI)	99.5% (99.3%; 99.7%)	98.9% (98.31%; 99.49%)	97.9% (97.31%; 98.49%)	
5-Jahres-Überleben (±95% CI)	98.9% (98.51%; 99.29%)	97.1% (96.12%; 98.08%)	94.7% (93.72%; 95.68%)	
10-Jahres-Überleben (±95%CI)	97.5% (96.91%; 98.09%)	89.8% (86.86%; 92.74%)	88.1% (86.14%; 90.06%)	

Tabelle 21: Überlebenswahrscheinlichkeiten (MSS) in 1-,3-,5-, und 10-Jahresabständen

Die folgende Grafik veranschaulicht die Überlebenswahrscheinlichkeiten anhand eines Kurvenverlaufes. s. Abbildung 2:

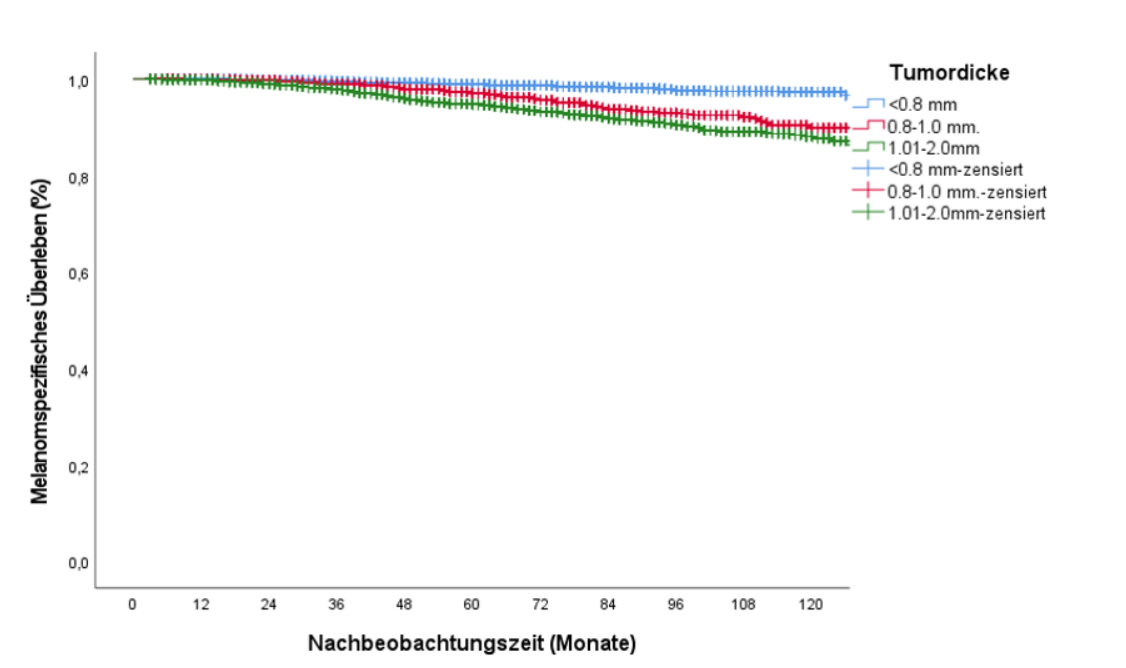


Abbildung 2: Überlebenswahrscheinlichkeit MSS nach Tumordicke

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten für das Rezidivfreie Überleben wurde für 1-, 3-, 5-, 10-Jahresabständen angegeben. In der Gruppe <0.8mm ergab sich für das Überleben nach einem Jahr eine Wahrscheinlichkeit von 99.4% (95% CI: 99.2%; 99.6%). Nach 3 Jahren sind es 97.6% (95% CI: 97.21%; 97.99%), nach 5 Jahren sind es 96.0% (95% CI: 95.41%; 96.59%) und nach 10 Jahren 97.5% (95% CI: 96.91%; 98.09%). Für die Gruppe 0.8-1.0mm ergab sich für das Überleben nach einem Jahr eine Wahrscheinlichkeit von 98.1% (95% CI: 97.51%; 98.69%). Nach 3 Jahren sind es 93.7% (95% CI: 92.52%; 94.87%), nach 5 Jahren sind es 89.6% (95% CI: 87.84%; 91.36%) und nach 10 Jahren 81.9% (95% CI: 78.96%; 84.84%). Für die Gruppe >1.0mm ergab sich für das Überleben nach einem Jahr 97.0% (95% CI: 96.41%; 97.59%). Nach 3 Jahren sind es 89.9% (95% CI: 88.72%; 91.08%), nach 5 Jahren sind es 84.8% (95% CI: 83.23%; 86.37%) und nach 10 Jahren 74.0% (95% CI: 71.45%; 76.55%). s. Tabelle 22 und Abbildung 3:

Rezidivfreies Überleben	Verteilung N (%)			
	<0.8mm (n=7324)	0.8-1.0mm (n=1879)	1.01-2.0mm (n=2929)	P-Wert
RFS				
Median (IQR**)	Nicht erreicht	Nicht erreicht	Nicht erreicht	
1-Jahres-Überleben (±95% CI)	99.4% (99.2%; 99.6%)	98.1% (97.51%; 98.69%)	97.0% (96.41%; 97.59%)	<0.001
3-Jahres-Überleben (±95% CI)	97.6% (97.21%; 97.99%)	93.7% (92.52%; 94.87%)	89.9% (88.72%; 91.08%)	
5-Jahres-Überleben (±95% CI)	96.0% (95.41%; 96.59%)	89.6% (87.84%; 91.36%)	84.8% (83.23%; 86.37%)	
10-Jahres- Überleben (±95%CI)	91.5% (90.13%; 92.87%)	81.9% (78.96%; 84.84%)	74.0% (71.45%; 76.55%)	

Tabelle 22: Überlebenswahrscheinlichkeiten (RFS) in 1-,3-,5-, und 10-Jahresabständen

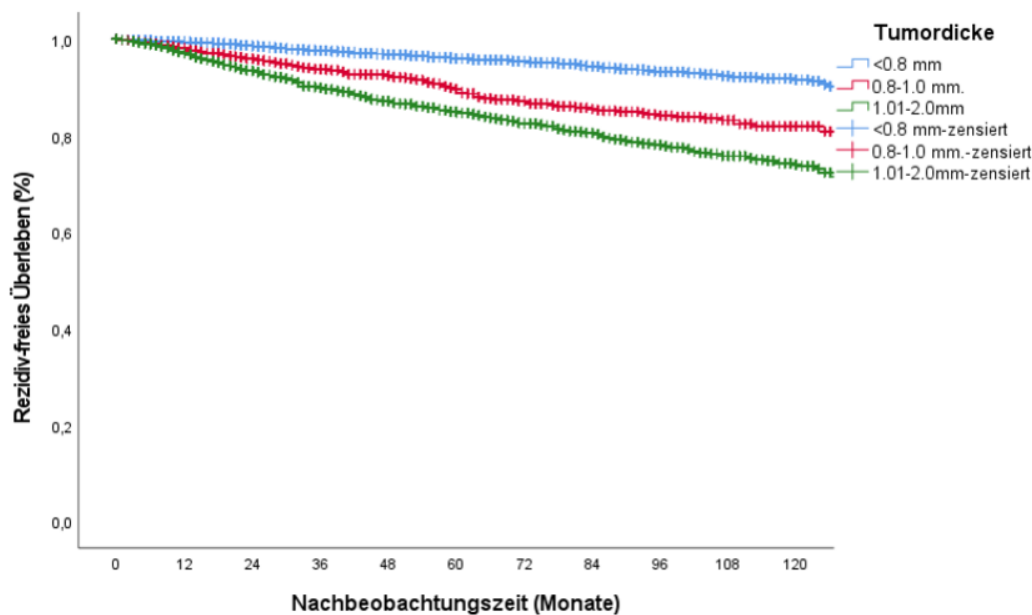


Abbildung 3: Überlebenswahrscheinlichkeit RFS nach Tumordicke

3.3.3 Hazard Raten

Das zeitliche Risiko bezüglich dem Rezidiv-Verhalten verschiedener Gruppen im Vergleich konnte auch anhand der Hazard Raten berechnet werden. Dabei wurden drei Risikogruppen untereinander verglichen. Die Hazard Raten für das Risiko ein Rezidiv zu entwickeln, wurden für verschiedene Gruppen in 1-,3-,5-,8- und 10-Jahresabständen berechnet. Die erste Gruppe bestand aus den Patienten, die eine Tumordicke <1.05mm hatten und bei denen keine Ulzeration vorlag. Die zweite Gruppe bestand ebenfalls aus Patienten mit einer Tumordicke <1.05mm bei denen jedoch eine Ulzeration vorlag. Die dritte Gruppe bestand aus Patienten mit einer Tumordicke >1.04mm bei denen keine Ulzeration vorlag. Das relative Risiko für Rezidive stieg in der Gruppe <1.05mm ohne Ulzeration von Jahr 1-5 an, was einem erhöhten Risiko in den ersten Jahren nach Primärdiagnose entspricht. Von Jahr 8-10 sank jedoch das relative Risiko für Rezidive wieder. Hervorzuheben sind die Hazard Raten der Gruppe <1.05mm mit Ulzeration: Dort sah man einen Anstieg des relativen Risikos für ein Rezidiv von 1:172 zu 1:31 von Jahr 1-3. Von Jahr 5-8 stieg das Risiko von 1:88 auf 1:7. In der Gruppe >1.04mm ohne Ulzeration schwanken die Hazard Raten in einer Spanne von 1:36 bis 1:49. Hervorzuheben ist hier der Verlauf von Jahr 3-8 mit

einem relativen Risiko von 1:26, 1:38 und 1:31. Darüber hinaus wurde das Rezidivrisiko gemäß der Tumordickeneinteilung der aktuellen AJCC-Klassifikation (<0.8mm, 0.8-1.0mm und 1.01-2.0mm) miteinander verglichen und graphisch in Abbildung 4 dargestellt, (s.Tabelle 23 und Abbildung 4 und 5): Hier lässt sich beobachten, dass Patienten mit Melanomen einer Tumordicke <0.8mm ein ähnliches Risiko über die gesamte Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren zeigten. Patienten mit einer Tumordicke von 0.8-1.0mm – auf die in dieser Studie ein besonderer Fokus liegt – zeigten in den ersten 5 Jahren nach Primärdiagnose zunächst ein erhöhtes Rezidivrisiko, das sich jedoch im Verlauf der Kurve der Melanome <0.8mm annäherte. Patienten mit Melanomen einer Tumordicke von 1.01-2.0mm zeigten über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren ein höheres Rezidivrisiko als die ersten beiden Gruppen. Die Schwankungen sind abhängig von geringeren Fallzahlen und Spätrezidiven, während insgesamt ein höheres Risiko für ulzerierte MM <1.05mm und nicht ulzerierte MM >1.04mm besteht (Gruppe 2 und 3), als für nicht ulzerierte MM <1.05mm (Gruppe 1).

Risikogruppen	Hazard Raten				
	1 Jahr (±95% CI)	3 Jahre (±95%CI)	5 Jahre (±95% CI)	8 Jahre (±95% CI)	10 Jahre (±95%CI)
<1.05mm ohne Ulz.	1:118	1:78	1:75	1:99	1:133
<1.05mm mit Ulz.	1:172	1:31	1:88	1:7	-
>1.04mm ohne Ulz.	1:36	1:26	1:38	1:31	1:49

Tabelle 23: Hazard Raten in 1-,3-,5-,8-, und 10-Jahresabständen

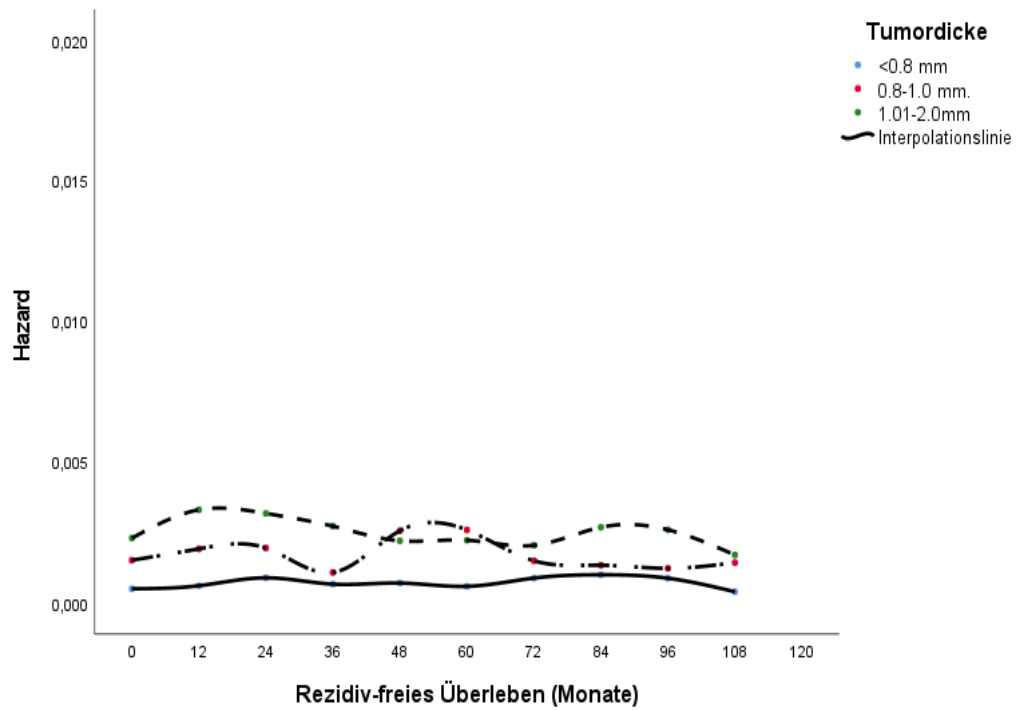


Abbildung 4: Hazard Raten nach Tumordicke

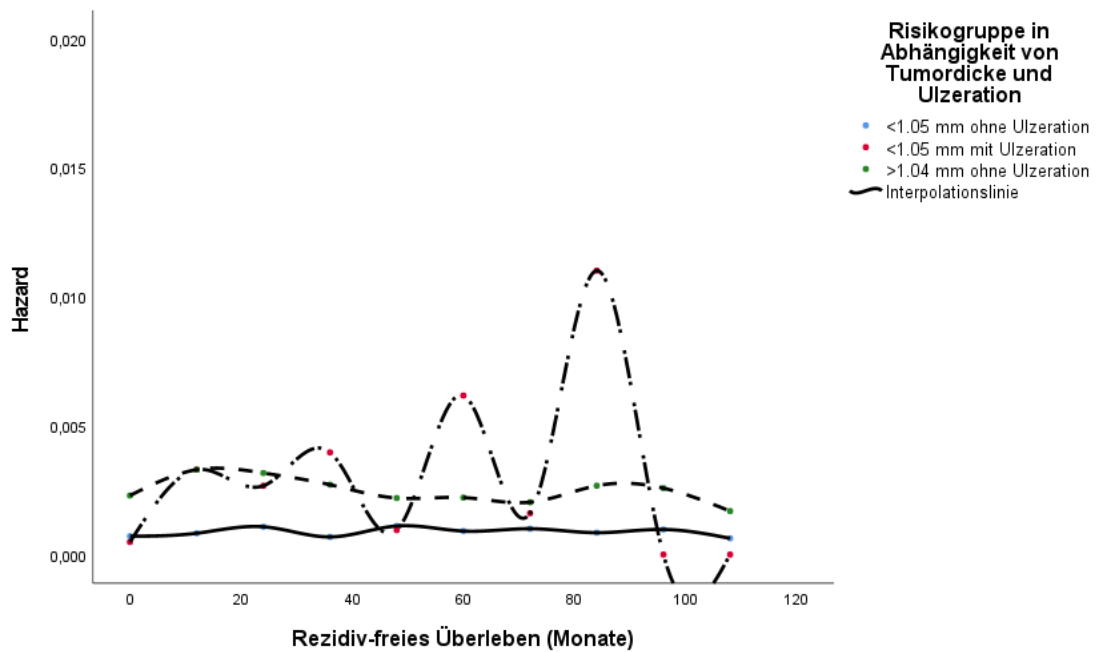


Abbildung 5: Hazard Raten nach Risikogruppe in Abhängigkeit von Tumordicke und Ulzeration

3.3.4 Tumorspezifisches Überleben und Rezidiv in Bezug auf Risikogruppen Tumordicke/Ulzeration

Für die Gruppen der Tumordicke <1.05mm mit Ulzeration und >1.04mm ohne Ulzeration wurde ergänzend das MSS, sowie das RFS bestimmt. Auch hier wurden Überlebensdaten in 1- 3- 5- und 10-Jahresabständen gemessen. Für beide Risikogruppen kam es zu einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit je höher der Zeitabstand. Für die MM <1.05mm mit Ulzeration beträgt das MSS nach einem Jahr 100%. Nach 3 Jahren sind es 97.1% (94.36%; 99.84%). Nach 5 Jahren sind es 93.5% (89.19%; 97.81%), sowie nach 10 Jahren 83.3% (71.74%; 94.86%). Für die MM >1.04mm ohne Ulzeration beträgt das MSS im 1-Jahres-Überleben 99.8% (99.6%; 99.99%). Nach 3 Jahren sind es 97.9% (97.31%; 98.49%). Nach 5 Jahren sind es 94.8% (93.82%; 95.8%), sowie nach 10 Jahren 88.2% (86.24%; 90.16%). Siehe Tabelle 24 und Abbildung 6.

Die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit (RFS) steigt auch mit steigendem Zeitabstand. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ulzerierter MM <1.05mm sinkt somit von 99.4% (98.22%; 99.9%) im ersten Jahr, bis auf 70.4% (60.31%; 81.09%) nach 10 Jahren ab. Nach 3 Jahren sind es 92.7% (88.58%; 96.82%). Nach 5 Jahren sind es 87.4% (81.72%; 93.08%). Für das MM >1.04mm ohne Ulzeration sinkt es im 1-Jahres-Überleben von 97.1% (96.51%; 97.69%) auf 74.1% (71.55%; 76.65%) im 10-Jahres-Überleben. Nach 3 Jahren sind es 89.9% (88.72%; 91.08%). Nach 5 Jahren sind es 84.9% (83.33%; 86.47%). siehe Tabelle 25 und Abbildung 7.

Melanomspezifisches Überleben	Verteilung N (%)		
	<1.05mm mit Ulzeration	>1.04mm ohne Ulzeration	P-Wert
MSS			
Median (IQR**)	Nicht erreicht	Nicht erreicht	
1-Jahres-Überleben (±95% CI)	100% (-)	99.8% (99.60%; 99.99%)	0.457

3-Jahres-Überleben (±95% CI)	97.1% (94.36%; 99.84%)	97.9% (97.31%; 98.49%)	
5-Jahres-Überleben (±95% CI)	93.5% (89.19%; 97.81%)	94.8% (93.82%; 95.8%)	
10-Jahres-Überleben (±95%CI)	83.3% (71.74%; 94.86%)	88.2% (86.24%; 90.16%)	

Tabelle 24: Melanomspezifisches Überleben nach Risikogruppen Tumordicke/Ulzeration

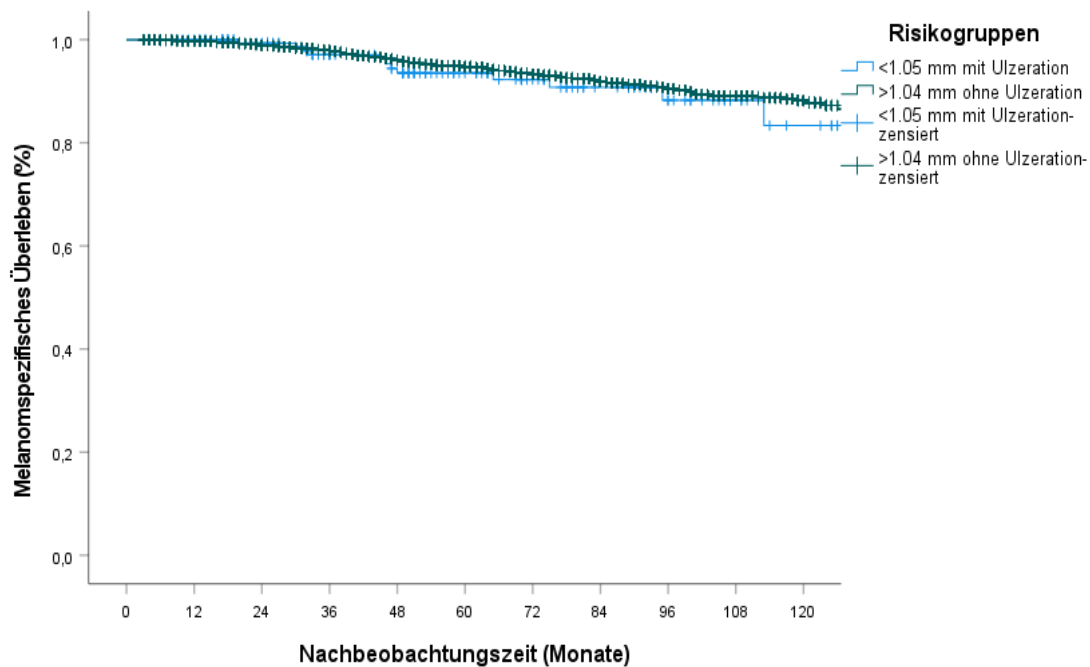


Abbildung 6: Melanomspezifisches Überleben nach Risikogruppen Tumordicke/Ulzeration

Rezidivfreies Überleben	Verteilung N (%)		
	<1.05mm mit Ulzeration	>1.04mm ohne Ulzeration	P-Wert
RFS Median (IQR**)	Nicht erreicht	Nicht erreicht	

1-Jahres-Überleben (±95% CI)	99.4% (98.22%; 99.9%)	97.1% (96.51%; 97.69%)	0.900
3-Jahres-Überleben (±95% CI)	92.7% (88.58%; 96.82%)	89.9% (88.72%; 91.08%)	
5-Jahres-Überleben (±95% CI)	87.4% (81.72%; 93.08%)	84.9% (83.33%; 86.47%)	
10-Jahres- Überleben (±95%CI)	70.7% (60.31%; 81.09%)	74.1% (71.55%; 76.65%)	

Tabelle 25: Rezidivfreies Überleben nach Risikogruppen Tumordicke/Ulzeration

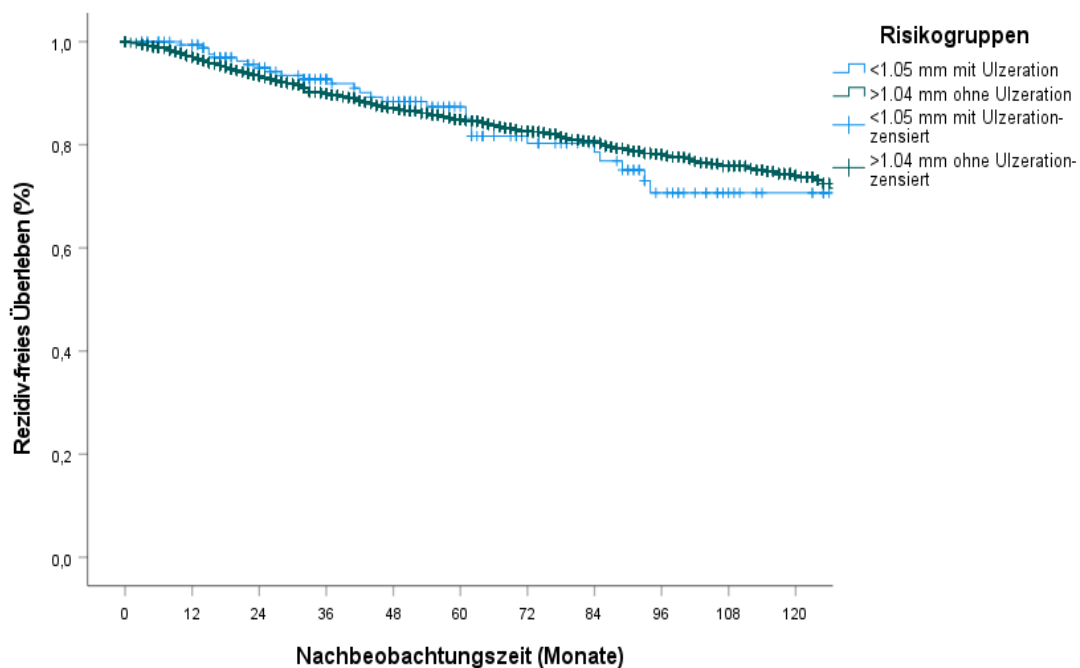


Abbildung 7: Rezidivfreies Überleben nach Risikogruppen Tumordicke/Ulzeration

3.3.5 Cox Regressionsanalyse

Hier wurde der Einfluss mehrerer Variablen als Risikofaktoren für Rezidive bestimmt und über die Cox Regression berechnet. Die Variablen, die als Einflussfaktoren untersucht wurden, waren: Geschlecht, Ulzeration, Histologischer Subtyp, die verschiedenen Melanome (SSM, NM, LMM, ALM),

das AJCC Stadium, sowie die Tumordicke. Signifikant unabhängige prognostische Faktoren waren Ulzeration, mit einer HR von 3.025 (1.768-5.011), histologischer Subtyp: LMM, HR 2.477 (1.873-3.277), ALM mit der HR 2.293 (1.431-3.676) in Bezug zum Referenzsubtyp, dem SSM. Ein weiterer Einflussfaktor war die Tumordicke als kontinuierliche Variable mit 2.161 (1.565-2.983). Es folgte das AJCC Stadium IB mit 1.974 (1.422-2.574) in Bezug zu Stadium IA als Referenz. Eine geringere Einflussgröße bilden daraufhin lediglich das männliche Geschlecht mit 1.292 (1.062-1.592) in Bezug auf das weibliche Geschlecht als Referenz und das NM mit 1.145 (0.788-1.663) mit dem SSM als Referenz. s. Tabelle 26:

	Rezidivfreies Überleben nach prognostischen Faktoren	
	HR (90% CI)	P-Wert
Geschlecht		
Männer	1.292 (1.062-1.592)	=0.011
Frauen	1	
Ulzeration		
Ja	3.025 (1.768-5.011)	<0.001
Nein	1	
Hist. Subtyp		
(SSM)	1	<0.001
NM	1.145 (0.788-1.663)	
LMM	2.477 (1.873-3.277)	
ALM	2.293 (1.431-3.676)	
AJCC Stadium		
Stadium IA	1	<0.001
Stadium IB	1.974 (1.422-2.574)	
Tumordicke		
(kontinuierlich)	2.161 (1.565-2.983)	<0.001

Tabelle 26: Cox Regressionsanalyse

4 Diskussion

4.1 Vergleich tumorunabhängiger Patientencharakteristika

4.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Das vorliegende Kollektiv weist im Vergleich zu alternativen Kollektiven eine signifikant ausgeglichene Geschlechterverteilung auf. Nach Aufteilung des Kollektivs gemäß Tumordicke in drei Gruppen, lässt sich eine Verteilung nach Geschlecht beobachten, die in jeder Gruppe ungefähr gleich viele Frauen und Männer vorweist. Während die Gruppe mit einer Tumordicke $<0.8\text{mm}$ noch den größten Unterschied mit 4% bei einem Verhältnis von 48.0% Männern zu 52.0% Frauen zeigt, liegt die Spannweite bei den MM $>0.8\text{mm}$ lediglich zwischen 0.2%-1.2%. Verglichen mit der Auswertung eines Kollektivs von der Northwestern Medicine Enterprise Data Warehouse (NMEDW) in Chicago, findet man ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 55.5% zu 44.5%.[65] Eine Auswertung der New York University Melanoma Cooperative Group (NYU-MCG) kommt auf ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 47.72% zu 52.28%.[66] Herbert et al. fanden bei über 1000 Patienten dünner MM ($<1.0\text{mm}$), die eine SNLB bekamen, 53.6% Männer zu 46.4% Frauen.[67] Feigelson et al. haben bei 1931 Patienten eine Verteilung von 42.2% Frauen zu 57.8% Männern beobachtet.[68] Verver D et al. haben in einer Kohorte aus den Jahren 2003-2009, ein Verhältnis von 38.8% Männern zu 61.2% Frauen gefunden, während in einer Kohorte von 2010-2015 ein Verhältnis von 44.3% Männern zu 55.7% Frauen auftrat. Die Patientendaten stammen aus Holland bei einem Kollektiv dünner MM mit über 30.000 Patienten.[69] Ähnlich verhält sich Sinnamon, A.J. et al., die bei über 8000 Patienten dünner MM (0.5-1.0mm), eine Verteilung von 53.4% Männern zu 46.6% Frauen fanden.[70] Nelson et al. fanden beim Datensatz des John Wayne Cancer Institutes ($n=2483$) 39.8% Frauen zu 60.2% Männer. Der alternative Datensatz des Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1 ($n=1165$) ergab ein Verhältnis von 42.0% Frauen zu 58.0% Männern.[71] Die ausgeglichene Geschlechterverteilung des Tübinger Zentralregisters lässt sich möglicherweise auf die hohe Repräsentativität zurückführen, da das Kollektiv aus 12.132 Patienten besteht. Das Kollektiv des NMEDW bestehet hingegen aus 209

Patienten, während das Kollektiv der NYU-MCG aus 832 Patienten besteht. Nimmt man eine Studie aus Saudi-Arabien mit nur 98 Patienten, so findet man ein Verhältnis von 43% Männern zu 57% Frauen.[72] Vecchiato et al. verglichen im Jahre 2015 bei dünnen MM unter <0.5mm auch die Geschlechtsverteilung: In einer retrospektiven Studie aus Padua mit Daten von 240 Patienten der Soft Tissue Sarcoma Unit (Veneto Institute of Oncology), kamen sie auf 36.67% Männer zu 63.3% Frauen.[73] Ähnlich verhält sich Gamba et al. mit einem Verhältnis von 66% Frauen zu 32% Männern.[74] Betrachtet man größere Datensätze wie das New South Wales Central Cancer Registry (NSWCCR) oder der Sydney Melanoma Unit (SMU), so finden sich wiederum relativ ausgeglichene Geschlechtsverteilungen. Die australischen Kollektive zeigen ein Verhältnis von 53.38% Männern zu 46.62% Frauen (NSWCCR), und 48.89% Männern zu 51.11% Frauen (SMU).[75] Bei diesen Kollektiven in der Größenordnung von über 18.000 Patienten (NSWCCR) und über 2.000 Patienten (SMU), kann man durchaus auch von hoher Repräsentativität ausgehen. Darüber hinaus können soziokulturelle und geographische Unterschiede in Mode, sowie das Maß an Sonnenexposition zwischen Amerikanern, Australiern, und Deutschen - sowie Verhaltensunterschiede zwischen Männern und Frauen – eine ebenso wichtige Rolle spielen. Das Geschlecht scheint nur einen marginalen Unterschied in den jeweiligen Kollektiven auszumachen, sodass man von einem ausgewogenen Geschlechterverhältnis bei dünnen MM ausgehen kann, wie das Tübinger Zentralregister bestätigt.

Bei allen Patienten dieser Studie, aufgeteilt nach Tumordicke, zeigte sich ein durchschnittliches Diagnosealter von rund 55 Jahren. Der Faktor Alter im Tübinger Kollektiv ist in der Häufigkeitsverteilung vergleichbar mit den Auswertungen von Kim et al. und Nelson et al. (John Wayne Cancer Institute), die ein durchschnittliches Alter von 55 Jahren (55.3 bei Nelson et al.) fanden, sowie McKinnon et al. mit 53 Jahren oder Gamba et al. mit 52.4 Jahren.[65, 71, 74, 75] Ebenso Herbert et al., die bei MM bis 1.0mm mit SNLB ein durchschnittliches Alter von 52.2 Jahren fanden.[67] Verver D et al. fand in der ersten Kohorte (2003-2009) ein medianes Alter von 53 Jahren und in der zweiten Kohorte (2010-2015) ein Alter von 58 Jahren.[69] Beim Faktor Alter zeichnet sich

das Tübinger Kollektiv also durch seine Repräsentativität aus, auch nach Aufteilung in drei Tumordicken (<0.8mm: 54.89 Jahre; 0.8-1.0mm: 55.03 Jahre, 1.01-2.0mm: 57.2 Jahre). Sinnamon, A.J. et al. liegen bei MM im Bereich 0.5-1.0mm ebenfalls bei einem Median von 56 Jahren und lassen sich mit der Tübinger Auswertung vergleichen.[70]

4.2 Vergleich tumorabhängiger Merkmale

4.2.1 Histologische Subtypen

Die relative Reihenfolge in der Häufigkeitsverteilung der histologischen Subtypen gestaltet sich in den verglichenen Tumordicken gleich (<0.8mm, 0.8-1.0mm, 1.01-2.0mm). Eine Ausnahme bildet das NM, welches erst in der Gruppe 1.01-2.0mm den zweithäufigsten Subtyp bildet. In den kleineren Tumordicken war im vorliegenden Datensatz das LMM am zweithäufigsten vertreten, nach dem SSM. Eine Auswertung der SEER Database mit über 90.000 Patienten über das United States National Cancer Institute stellt das SSM als den häufigsten histologischen Subtyp dar.[32] Dies stimmt mit der Auswertung des vorliegenden Datensatzes überein. Eine Auswertung von Micu et al. mit über 20.000 Patienten in Norwegen, stellt das SSM an erster Stelle und das NM an zweiter Stelle.[34] Die vorliegende Auswertung ergab das LMM als den zweithäufigsten Subtyp (allerdings bei dünnen MM bis 1.0mm). Die Selektionskriterien der jeweiligen Kollektive erklären möglicherweise diesen Umstand. So findet man in der Auswertung von Kim et al. das NM an vierter Stelle bei dünnen Melanomen. An erster, zweiter und dritter Stelle stehen in ihrem Kollektiv das SSM (>75.0%), das LMM (>6.0%) und das ALM (>4.0%), unabhängig vom Faktor Rezidiv, wonach ihr Datensatz unterteilt wurde.[65] Die Reihenfolge bei Kim et al. zeigt sich auch bei Gamba et al.[74] So scheint bei dünnen Melanomen die Häufigkeitsverteilung des histologischen Subtyps zu variieren. Das LMM tritt darüber hinaus bevorzugt an lichtexponierten Stellen auf im Vergleich zu den NM, die eher am Rumpf auftreten. Aufgrund vermehrter UV-Exposition, ist möglicherweise von einem Aufwärtstrend der LMM bei Stagnation der NM auszugehen, wie eine Studie über die Epidemiologie des MM in Tschechien vermutet.[76] Die Häufigkeitsverteilung des ALM, sowie der

restlichen Subtypen im Tübinger Kollektiv, haben im Vergleich zu alternativen Datensätzen keinen signifikanten Unterschied erbracht.[45]

4.2.2 Invasionslevel und Tumordicke

Die Invasionslevel in dieser Studie zeigen einen Aufwärtstrend entsprechend der Tumordicke. Das Level II ist bei den MM <0.8mm mit 53.2% am häufigsten vertreten. Vecchiato et al. haben bei einer Studie über dünne MM <0.5mm ebenfalls das Invasionslevel II nach Clark als häufigste angegeben.[73] Das Level III ist in der vorliegenden Studie bei MM 0.8-1.0mm mit 53.6% vertreten, und Level IV bei den MM 1.01-2.0mm mit 70.7%. Sinnamon, A.J. et al. vergleichen über 8000 dünne MM Patienten zwischen 0.5-1.0mm aus der National Cancer Data Base der Vereinigten Staaten. Bei ihnen kommt das Clark Level III mit 33.2% und Level IV mit 43.2% wesentlich häufiger vor als Level II mit 10.0%.[70] Ebenso Herbert et al., die bei MM bis 1.0mm mit SNLB am häufigsten das Clark Level IV beobachten.[67] Nelson et al. beobachten bei Ihrem Datensatz mit einer durchschnittlichen TD von 1.78mm das Clark Level IV am häufigsten (worauf das Level III, II, V und I folgt).[71] Die Diskrepanz in der vorliegenden Studie zwischen dem am häufigsten vertretenen Level II bei den MM <0.8mm, verglichen mit dem am häufigsten vertretenen Level IV bei den MM 1.01-2.0mm, lässt sich durch die steigende Tumordicke logisch erklären: Die Gefahr für Infiltration vom Lymph- und Blutgefäßsystem, sowie Metastasierung erhöht sich. Ein höheres Invasionslevel nach Clark ist bei höherer Tumordicke zu erwarten. Dies drückt sich auch in der Stadieneinteilung der AJCC aus. Je dünner die Melanome, desto wahrscheinlicher ein niedriges Invasionslevel nach Clark.

Der Median der Tumordicken im Vergleich zwischen den MM <0.8mm (0.45mm), 0.8-1.0mm (0.9mm) und 1.01-2.0mm (1.35mm) unterscheidet sich per definitionem signifikant. Sinnamon, A.J. et al. haben eine mediane TD von 0.8mm bei dünnen MM zwischen 0.5-1.0mm gefunden, was keinen signifikanten Unterschied zum Tübinger Datensatz darstellt.[70] Gamba et al. haben bei dünnen MM (<1.0mm) eine mediane TD von 0.57mm gefunden, Herbert et al. 0.76mm und Kim et al. 0.75mm.[65, 67, 74] Betrachtet man alternative Studien, so werden Tumordicken unter dem Aspekt der Lokalisation (Hoersch et al.) oder

hinsichtlich der SLNB (Santos et al.) ausgewertet.[65, 77, 78] Dies erschwert die Vergleichsbedingungen. Wobei Hoersch et al. eine mediane Tumordicke von 0.83mm bei MM der Kopf/Nacken Region fand, und 0.8mm bei anderen anatomischen Regionen, womit sie sich im selben Bereich bewegen.[77]

Sowohl das Invasionslevel als auch die Tumordicke, werden von den jeweiligen Auswahlkriterien der Kollektive beeinflusst. Schaut man auf Alshedoukhy et al., die in ihrem Kollektiv größtenteils MM in höheren Stadien einbezogen haben, zeigt sich eine entsprechende Tendenz in der ausgewerteten Häufigkeitsverteilung in Richtung Invasionslevel III und IV, sowie in Richtung Tumordicke nach Breslow im Stadium IV und V.[72]

4.2.3 Lokalisation des Primärtumors

Die Lokalisation des Primärtumors zeigt im vorliegenden Datensatz dieselbe Häufigkeitsverteilung nach Unterteilung in die Subgruppen: <0.8mm, 0.8-1.0mm und 1.01-2.0mm. Die häufigste Lokalisation befindet sich am Rumpf. Es folgt die untere Extremität, dann die obere Extremität und der Kopf- und Nackenbereich. Die einzige Ausnahme bilden die Melanome <0.8mm, die knapp häufiger im Kopf- und Nackenbereich vorkommen (16.5%), als in der oberen Extremität (15.1%). Das gleiche Verteilungsmuster wurde auch bei Nelson et al. anhand zweier Datensätze bestätigt, wobei das John Wayne Cancer Institute (durchschnittliche TD=1.78mm) dem Verteilungsmuster der Subgruppe mit der TD>0.8mm im vorliegenden Datensatz entspricht. Das Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1 zeigt dieselbe Reihenfolge wie die Gruppe der TD<0.8mm des vorliegenden Datensatzes, während die Durchschnittstumordicke dort 2.48mm beträgt.[71] Dass die Kopf- und Nackenregion bei den MM <0.8mm etwas häufiger vorkommt, ähnlich dem vorliegenden Datensatz, wird auch bei Hoersch et al. bestätigt.[77] In der Literatur lassen sich unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen finden. Vecchiato et al., Vossaert et al., sowie Gamba et al. spiegeln die Häufigkeitsverteilung des vorliegenden Datensatz wider.[66, 73, 74] Die Lokalisation des Rumpfes ist bei dünnen MM am häufigsten vertreten, wie bei Kim et al. mit 35.9%, bei Vecchiato et al. mit 48.75%, Vossaert et al. mit 38.1% oder Gamba et al. mit 37.12%.[65,

66, 73, 74] Bei Sinnamon, A.J. et al. wurden die Extremitäten nicht unterschieden und ergaben somit die häufigste Lokalisation mit 49.5%. [70] Nach Differenzierung der Extremitäten, stellt der Rumpf jedoch ebenfalls die häufigste Lokalisation mit 34.5%. Die Kopf- und Nackenregion war mit 15.7% am wenigsten häufig vertreten. [70] Bei Kim et al. war die obere Extremität, sowie die Kopf- und Nackenregion an zweiter Stelle mit jeweils 22.0% vertreten, worauf die untere Extremität mit 20.1% folgte. [65] Es lässt sich schlussfolgern, dass der Rumpf die häufigste Lokalisation darstellt, woraufhin die Extremitäten-, oder Kopf- und Nackenregion folgen. Letztere kann bei dünnen MM $<0.8\text{mm}$ häufiger auftreten als bei dünnen MM $>1.0\text{mm}$.

4.2.4 Ulzeration

Es fanden sich im vorliegenden Datensatz lediglich bei den MM bis 1.0mm Ulzerationen. Über 95% der dünnen MM haben in dieser Studie keine Ulzeration entwickelt. Ein ähnliches Ergebnis findet sich bei Herbert et al., die bei über 1.000 dünnen MM Patienten bis 1.0mm mit SNLB, bei nur 5.5% der Patienten Ulzerationen vorfanden. [67] Damit befinden sich die Ulzerationen im selben Bereich ($<10\%$) wie bei Kim et al., die nur bei 6.3% Ulzerationen vorfanden, sowie Sinnamon, A.J. et al. mit 7.7% Ulzerationen, und Vecchiato et al. mit 3.33% oder Gamba et al. mit 1.8%. [65, 70, 73, 74] Santos et al. zeigten 10% Ulzerationen bei dünnen MM bis 1.0mm und SNLB. [78] Karakousis et al. zeigten bei einem Vergleich zweier Kollektive, nämlich des John Wayne Cancer Institutes (JWCI) und der Pennsylvania's Pigmentes Lesion Group, dass mindestens 79% der beobachteten Patienten (dünne MM $<1.0\text{mm}$) nicht ulzerierten. [79] Das JWCI wird auch bei Nelson et al. mit 17.2% Ulzerationen angeführt. [71] Der Tübinger Datensatz scheint also keinen signifikanten Unterschied in der Ulzeration dünner MM zu zeigen, auch wenn mit 5% vergleichsweise wenig Ulzerationen auftreten.

4.2.5 Regression

Eine Regression fand bei der Subgruppen mit TD $<1.01\text{mm}$ bei ca. 11% statt, während Melanome im Bereich der Tumordicke 1.01-2.0mm weniger Regressionen aufwiesen (9.39%). Han et al. betrachteten 1250 SLNB geprüfte Patienten mit dünnen MM ($<1.01\text{mm}$). Dabei zeigte sich eine Regression bei

22.6% der Melanome.[80] Hoersch et al. fanden bei dünnen Melanomen (Stadien I-II) im Kopf- und Nackenbereich 5.0% Regression, während MM an anderen Regionen auch 11.2% Regression aufwiesen.[77] Karakousis et al. beobachtete bei dünnen MM mit nodalen Metastasen bei 14% das Phänomen der Regression, aus dem Datensatz der Pennsylvania's Pigmented Lesion Group mit SLNB-positiven Patienten (n=29).[79] Kim et al. beobachteten in ihrem Datensatz (n=209) bei 18.7% der dünnen MM-Patienten das Phänomen der Regression.[65] Tejera-Vaquerizo et al. fanden eine Regression von 36.0% bei einem Datensatz, der zu 71.0% aus MM der TD<0.8mm bestand.[81] Santos et al. beobachteten bei SLNB-negativen (n=127) dünnen MM sogar bei 59.8% eine Regression, während die SLNB-positiven (n=10) MM bei 30.0% eine Regression aufwiesen, wobei es sich bei beiden Gruppen um eine geringe Patientenzahl handelte.[78] Bessere Vergleichsbedingungen zum vorliegenden Datensatz bieten daher Sinnamon et al., die bei 8772 Patienten mit dünnen MM eine Regression von 15.3% fanden.[70] Thomas et al. fanden bei SLNB-negativen MM Patienten (n=558) bei 8.4% eine Regression.[82] Die Regressionsdaten des vorliegenden Datensatz befinden sich somit im Rahmen der Ergebnisse der Literatur und zeigen keinen signifikanten Unterschied.

4.2.6 Sentinellymphknotenbiopsie

Mit steigender Tumordicke wurden mehr SLNB durchgeführt von 4.0% (<0.8mm), über 28.6% (0.8-1.0mm), bis zu 62.8% bei den MM der TD 1.01-2.0mm. In der Literatur geht es meist um den Positiv- oder Negativ-Status der SLNB. So haben Andtbacka et al. 24 Studien über dünne MM (<1.0mm) miteinander verglichen und nach der SLNB ausgewertet. Dabei ließ sich eine Verteilung von 1.1% bis 13.5% positiven SLNB beobachten.[83] Es handelte sich bei den Studien um vergleichsweise geringe Fälle. Die meisten Patienten (n=409) fanden sich bei Puleo et al. mit 4.9%.[84] Joyce, K. et al. verglichen zehn Studien über dünne MM (<1.0mm) nach ihrer SLNB Positivität und fanden eine Verteilung von 3.5% bis 11.0% positiven SLNB, wobei wiederum die Fallzahlen im Vergleich zum vorliegenden Datensatz oder Verver D. et al. gering ausfielen.[85] Die meisten Patienten in den von Joyce, K. et al. aufgeführten Studien fanden sich bei Yonick et al. (n=465).[86] Verver D. et al. verglichen über 30.000 Patienten mit dünnen

MM (pT1, <1.0mm) und fanden positive SLNB bei 7.6% (Kohorte 1, AJCC 6.) bis 7.0 % (Kohorte 2, AJCC 7.).[69] Nelson et al. haben bei einem Datensatz des John Wayne Instituts mit 2.483 Patienten bei einer medianen Tumordicke von 1.78mm, 17.4% positive SLNB gefunden.[71] Bei einem alternativen Datensatz (n=1.165) fanden sie 19.0% positive SLNB.[71]

4.2.7 Rezidiv

Mit steigender Tumordicke steigen auch Rezidive. Von 3.7% Rezidiven bei den MM<0.8mm, über 9.79% (0.8-1.0mm), bis zu 15.81% bei den MM der TD 1.01-2.0mm. Bei Kalady et al. haben von 1158 Patienten mit dünnen MM <1.0mm, 12.1% Rezidive entwickelt.[87] Aus dem KPCO Datensatz, der von Feigelson et al. analysiert wurde, kamen insgesamt bei 8.8% der Patienten Rezidive auf.[68] Der Datensatz besteht aus 1931 Patienten, die zu 91.8% den Stadien I-II zugeordnet werden.[68] Thomas et al. haben bei 5351 SLNB-negativen Melanom-Patienten genau 10.4% Rezidive gefunden.[82] Die Ergebnisse decken sich mit den Resultaten des vorliegenden Datensatzes.

4.2.8 Art des ersten Rezidivs

Im vorliegenden Datensatz treten deutlich mehr lokoregionäre Rezidive (2-7%) auf als Fernmetastasen (0.94%-5.94%). Kalady et al. fanden bei dünnen MM (<1.0mm) ein ähnliches Verhältnis von lokoregionären Metastasen (1.5%) zu Fernmetastasen (0.4%).[87] Thomas et al. haben bei SLNB-negativen Melanom-Patienten genau 4.1% lokoregionäre, sowie 4.1% Fernmetastasen beobachtet.[82] Thomas et al. lässt sich schwierig mit der vorliegenden Auswertung vergleichen, da es nicht auf dünne Melanome beschränkt ist. Dadurch lässt sich ein signifikant höherer Anteil an Fernmetastasen erklären. Die Ergebnisse über dünne MM in der Literatur decken sich mit der Auswertung des vorliegenden Datensatzes.

4.2.9 Metastasen im Verlauf der Erkrankung

Mit steigender Tumordicke steigen auch die Metastasen am Ende in den jeweiligen Tumordicken (<0.8mm, 0.8-1.0mm, 1.01-2.0mm). Im Verlauf der Erkrankung treten Fernmetastasen bei der Mehrzahl der metastasierten Patienten auf (51.3% bei den MM <0.8mm, 60.87% bei 0.8-1.0mm und 63.28%

bei 1.01-2.0mm). Tritt eine Metastasierung auf, so ist dies ein wichtiger prognostischer Faktor für die Entwicklung von Fernmetastasen im weiteren Verlauf. Dieser Zusammenhang deckt sich mit dem vorliegenden Ergebnis und die entsprechende Schlussfolgerung wird auch bei Thomas et al. gezogen.[82]

4.2.10 Zeit bis zum ersten Rezidiv bei Patienten mit Rezidiv

Im vorliegenden Datensatz beträgt die mediane Zeit bis zum ersten Rezidiv 32 Monate, nach Unterteilung in die drei Subgruppen gemäß Tumordicke (<0.8mm, 0.8-1.0mm, 1.01-2.0mm). McKinnon et al. analysierten die Datensätze der NSWCCR (mit 18.088 Patienten) sowie der SMU (mit 2746 Patienten). Bei den Patienten, die am MM verstarben, betrug bei McKinnon et al. die mediane Zeit bis zum ersten Rezidiv 49.8 Monate (7.7-192.7).[75] Hohnheiser et al. beobachteten in Erlangen 2487 MM Patienten, bei denen mehr als die Hälfte pT1 und pT2 Tumore waren. Dort fanden Sie eine mediane Zeit bis zum ersten Rezidiv von 24 Monaten.[88] Damit bewegen sich die Ergebnisse des vorliegenden Datensatzes im Bereich der Literatur.

4.2.11 Stadium bei Erstdiagnose, Vergleich der AJCC Definition 2009, mit 2017

Durch die aktuelle AJCC Definition wird die Mehrzahl der MM mit einer Tumordicke <0.8mm in das Stadium IA klassifiziert. Bei den MM der TD 0.8-1.0mm beobachtet man in der achten AJCC Version deutlich mehr Patienten im Stadium IB. Die MM 1.01-2.0mm werden alle dem Stadium IB zugeordnet, wie auch in der vorigen AJCC Definition. Anpassungen, die durch die aktuelle AJCC-Klassifikation entstanden sind, wurden in der Literatur folgendermaßen diskutiert: Isaksson et al. und Kanaki et al. konzentrierten sich auf die Unterschiede bei größeren Melanomen, die das Stadium III betreffen.[89, 90] Barreiro-Capurro et al. untersuchten 7815 Melanom-Patienten hinsichtlich der AJCC-Anpassungen: dabei fanden Sie, dass ein Drittel der Stadium IB Patienten (33%) gemäß der aktuellen AJCC Definition zu Stadium IA Patienten herunterklassifiziert wurden („Downstaging“).[91] Das „Downstaging“ wird in der Diskussion darauf zurückgeführt, dass früher das Stadium IA nur aus T1a Melanomen bestand, während die aktuelle Definition sowohl T1a, als auch T1b Melanome in Stadium

IA verordnet.[91] Dies hängt jedoch von der klinischen oder pathologischen Klassifikation ab: Das vormals pathologische Stadium IB (T1b,N0,M0) ist in der aktuellen pathologischen Definition ein Stadium IA. In der klinischen Klassifikation werden Melanome der TD 0.8-1.0mm unabhängig von der Ulzeration als T1b Tumore klassifiziert, die dem Stadium IB zuzuordnen sind, wie Gershenwald et al. herausarbeitete.[54, 91, 92] Trotz der Veränderungen in der achten Definition laut AJCC, soll jedoch kein Unterschied für die Überlebensdaten festgestellt worden sein, und lässt damit eine Anpassung der Nachsorge obsolet erscheinen.[91] Verver D, et al. haben in einer Studie mit über 30.000 dünnen MM Patienten aus Holland zwei Kohorten verglichen, bei denen die Anpassungen der aktuellen AJCC-Klassifikation beobachtet wurden. Die Implementation der achten Version der AJCC Definition (2017) soll klinisch keinen großen Unterschied („no major impact“) im holländischen Kollektiv erbracht haben, bis auf eine bessere Erkennung von pT1 Melanomen mit erhöhtem Risiko.[69] Durch die aktuelle AJCC Definition (2017) wurden mehr SLNB in T1 Melanomen durchgeführt, ohne jedoch die Rate positiver Sentinellymphknoteninfiltrationen erhöht zu haben, wie Weitemeyer et al. und Hieken et al. herausarbeiteten.[93, 94] Die Ergebnisse des Datensatzes bestätigen die Veränderungen, die durch die aktuelle Stadieneinteilung in der Literatur beobachtet wurden (wie das „Downstaging“ von Stadium IB zu Stadium IA bei MM <0.8mm). Eine Anpassung des Nachsorgeverhaltens lässt sich hingegen daraus nicht ableiten.

4.2.12 Todesursache

Während in diesem Datensatz die große Mehrheit bei den MM <0.8mm an anderen Tumorentitäten verstarben, verschiebt sich das Verhältnis bei den MM der Tumordicke 1.01-2.0mm. Dort stellt das MM mit 52.62% die häufigste Todesursache dar. Bei den ultra-dünnen MM, die Vecchiato et al. auswerteten, starben nur 0.8% der Patienten auch am malignen Melanom. 4.5% starben an nicht-neoplastischen Ursachen, während 2% an anderen Tumorentitäten verstarben.[73] Zu beachten ist hierbei, dass die Prozentwerte im Tübinger Kollektiv tumorassoziiert berechnet wurden, während im kleinen Datensatz von

Vecchiato et al. (240 Patienten) absolute Prozentzahlen für die Todesursachen angeführt wurden.

4.2.13 Überlebensstatus

Der vorliegende Datensatz zeigt mit Anstieg der Tumordicke mehr tumorassoziierte Todesfälle und steigt von 5.0% bei den MM <0.8mm, über 7.34% bei den MM 0.8-1.0mm, auf 11.74% bei der TD 1.01-2.0mm an. McKinnon et al. haben im SMU Kollektiv bei dünnen Melanomen bis 1.0mm nur 3.24% tumorassoziierte Todesfälle gefunden.[75] Vecchiato et al. haben bei ultra-dünnen MM (<0.5mm) 8.14% Tote beobachtet, wobei es sich um einen kleinen Datensatz handelt (240 Patienten).[73] Zu beachten ist natürlich, dass sich die tumorassoziierten (spezifischen) Todesfälle abhängig vom Kollektiv anders gestalten können, zumal die Todesursache nicht zwingend als MM definiert wird.

4.3 Diskussion zur Nachsorge

4.3.1 Nachbeobachtungszeitraum und Nachsorge

Die Leitlinien empfehlen im Allgemeinen eine 10-jährige risikoadaptierte Nachsorge mit anschließenden Selbstuntersuchungen und jährlichen Ganzkörperuntersuchungen.[64] Die mediane Nachbeobachtungszeit lag im vorliegenden Datensatz bei den MM der TD <0.8mm bei 48 Monaten, bei den MM der TD 0.8-1.0mm bei 54 Monaten und bei den MM der TD 1.01-2.0mm bei 61 Monaten. Han et al. fand bei 1250 dünnen MM Patienten ($\leq 1.0\text{mm}$) eine mediane Nachbeobachtungszeit von 31.2 Monaten.[80] Kim et al. fanden für ihre gesamte Kohorte eine mediane Nachbeobachtungszeit von 62 Monaten (nach SLNB).[65] McKinnon et al. stellten für den SMU Datensatz eine mediane Nachbeobachtungszeit von 49.1 Monaten fest, während der NSWCCR Datensatz keine Werte für die mediane Nachbeobachtungszeit anbieten konnte.[75] Kalady et al. analysierten einen Datensatz, der eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 11 Jahren vorwies aufgrund des Fokus auf Spätrezidive (da mehr als 10% der Rezidive bei dünnen MM erst nach 10 Jahren auftauchen). Laut Ihrer Einschätzung besteht die Empfehlung für einen 10-jährigen risikoadaptierten Nachsorgezeitraum.[87] Entsprechend haben Hohnheiser et al. in Erlangen bei Ihrer Langzeitstudie über Rezidive ebenfalls

einen längeren medianen Nachbeobachtungszeitraum von 13 Jahren (156 Monate) vorzuweisen.[88] Tejera-Vaquerizo et al. haben bei 4249 dünnen MM Patienten – bei denen 71.0% eine TD<0.8mm aufwiesen - eine mediane Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten festgestellt.[81] Argenziano et al. haben bei 103 exzidierten dünnen MM eine mediane Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten beobachten können (mediane TD=0.48mm).[95] Die mediane Nachbeobachtungszeit im vorliegenden Kollektiv bewegt sich also im Rahmen der in der Literatur vorzufindenden Zeiträume für dünne Melanome.

4.3.2 Überlebenswahrscheinlichkeiten

4.3.2.1 Melanomspezifisches Überleben

Das MSS liegt in der vorliegenden Studie bei allen Tumordicken (<0.8mm, 0.8-1.0mm, 1.01-2.0mm) bis zum 5-Jahres-Zeitpunkt bei über 94%. Lediglich beim 10-Jahres-Überleben liegen die Überlebenswahrscheinlichkeiten im Bereich von 89.8% (TD=0.8-1.0mm) und 88.1% (TD=1.01-2.0mm). Gershenwald et al. führen die Auswertung eines Datensatzes an - auf den die Anpassungen der aktuellen AJCC-Klassifikation beruhen - indem über 46.000 Patienten aus internationalen Datensätzen betrachtet wurden.[54] Dabei zeigte sich für das 5-Jahres-Überleben bei den T1a-T2b klassifizierten Patienten ein MSS im Bereich von 93.0%-99.0% und für das 10-Jahres-Überleben ergab sich ein MSS im Bereich von 88.0%-98.0%.[54] Balch et al. führten eine Analyse von 17.600 Patienten durch, die sich aus mehreren Datensätzen zusammensetzten; dabei fanden sie für nicht-ulzerierte T1-T2 klassifizierte Tumore, Überlebensdaten im Bereich von 89.0%-95.0%.[96] Tejera-Vaquerizo et al. fanden für das 5-Jahres-MSS, sowie für das 10-Jahres-MSS für T1a Melanome, Werte von 98.5%-99.5% und für T1b Melanome Werte von 94.8%-96.3%.[81] Kim et al. fanden für Ihren Datensatz (n=209 Patienten, SLNB-negativ) eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (MSS) von 95.4%.[65] Bessere Vergleichsbedingungen für das MSS, unterteilt nach Tumordicken, bietet jedoch McKinnon et al.: Der SMU Datensatz hat laut McKinnon et al. bis zur Tumordicke 0.8mm, ein 10-Jahres-Überleben von mindestens 95.0% erreicht.[75] Bei der Tumordicke 0.8-1.0mm, zeigte der SMU Datensatz ein 10-Jahres-Überleben von 93.0%.[75] Zum Vergleich haben

McKinnon et al. auch die Studie von MacKie et al. in Schottland (n=6288) herangezogen, die in der Tumordicke $\leq 1.5\text{mm}$, eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 88.0-92.0% berechnet haben, sowie das South Australian Cancer Registry (n=5035), die bei dünnen MM $\leq 1.0\text{mm}$, 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 91.5-98.0% fanden.[75, 97] Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten lassen sich auch mit der Auswertung von Stang et al. im Saarland vergleichen, die bei 361 Melanom-Patienten $\leq 1.5\text{mm}$, ein MSS von 91.0-95.0% fanden.[75, 98] Isaksson et al. haben bei über 30.000 dünnen MM Patienten in Schweden ein 10-Jahres-MSS von 97.0% beobachtet, bei signifikanter Abnahme der MSS ab der Tumordicke 0.7mm.[99] Theile et al. haben bei über 16.000 dünnen MM Patienten für die gesamten T1-klassifizierten Patienten ein 5-Jahre-MSS von 99.66% beobachtet.[100] Die äußerst guten Überlebenswahrscheinlichkeiten (MSS) für dünne MM bestätigen sich sowohl in der Literatur, als auch in der vorliegenden Auswertung; ein signifikanter Unterschied zu den Ergebnissen in der Literatur lässt sich nicht finden.

4.3.2.2 Rezidivfreies Überleben

Das Rezidivfreie Überleben im vorliegenden Datensatz liegt - in der Zeitspanne vom 1-Jahres-Überleben bis zum 10-Jahres-Überleben - bei den MM $< 0.8\text{mm}$ im Bereich von 91.5%-99.4%. Bei den MM 0.8-1.0mm im Bereich von 81.9%-98.1%, und bei den MM 1.01-2.0mm im Bereich von 74.0%-97.0%. Je höher die Tumordicke, desto geringer das Rezidivfreie Überleben über die Zeit. Tejera-Vaquerizo et al., die 4249 dünne MM Patienten betrachtet haben, fanden für T1a Melanome im 5-Jahres-RFS und 10-Jahres-RFS, Wahrscheinlichkeitswerte von 96.1%-97.6%, sowie für T1b Melanome Werte von 88.5%-93.3%.[81] Han et al. betrachteten 1250 dünne MM Patienten nach SLNB (und verglichen positive und negative SLNB Patienten); dabei wurde ein 5-Jahres-RFS von 85.8% für positive SLNB-Patienten und 90.6% für negative SLNB-Patienten festgestellt.[80] Laut Gamba et al., die 285 dünne MM Patienten betrachtet haben, besteht das 5-Jahres-RFS für T1a Patienten bei 100.0% und für T1b Patienten bei 95.0%; während das 10-Jahres-RFS für T1a-Klassifizierte bei 95.0% und für T1b bei 89.0% lag.[74] Auch wenn der Fokus der vorliegenden Analyse nicht auf dem

Vergleichsfaktor T-Klassifizierung oder SLNB-Status liegt, sondern auf Tumordicke, bewegen sich die RFS-Überlebensdaten dünner Melanome im selben Rahmen wie in der Literatur.

4.3.3 Hazard Raten

Hazard Raten sind ein Maß für das zeitliche Rezidivrisiko, und damit relevant für die Frage nach einer engmaschigeren Nachsorge. Die Leitlinien beschreiben in Stadium I, „gleichbleibend niedrige“ Hazard-Raten für die ersten fünf Jahre.[64] Stadium IA, soll sogar über die ersten 10 Jahre, die dem Nachsorgezeitraum in Deutschland entsprechen, gleichbleibend niedrige Hazard Raten aufweisen, während Stadium IB-III sich nach den 10 Jahren, den Risikoverhältnissen von Stadium IA anpassen.[64] Stadium IA und IB unterscheiden sich sowohl in der aktuellen als auch in der vorigen AJCC Definition im Wesentlichen durch den Faktor Ulzeration. Der Risikofaktor Ulzeration wurde in der Gruppe dünner Melanome <1.05mm und >1.04mm verglichen und mit MM ohne Ulzeration gegenübergestellt. Dies ermöglicht eine Überprüfung der heterogenen Gruppe dünner Melanome hinsichtlich des Risikofaktors Ulzeration, der in der Stadieneinteilung den entscheidenden Faktor für eine Einstufung in das Stadium IB und damit einer engmaschigeren Nachsorge entspricht. Innerhalb des risikoadaptierten Nachsorgezeitraums von 10 Jahren, wird das Schema für die Nachsorge in Jahresabständen von 1-3, 4-5, sowie 6-10 Jahren beschrieben, mit einer engmaschigeren Nachsorge für Stadium IB im Vergleich zu Stadium IA. Die Auswertung der Hazard Raten dieses Datensatzes, ergab für nicht ulzerierte MM <1.05mm in allen drei Zeiträumen (Jahr 1-3, 4-5 und 6-10) ein gleichbleibend niedriges Rezidivrisiko. Die ulzerierten MM <1.05mm haben im ersten Jahr das niedrigste Rezidivrisiko mit 1:172. Im dritten Jahr steigt das Rezidivrisiko jedoch auf ein Verhältnis von 1:31 an. Dieses Ergebnis könnte auf eine engmaschigere Nachsorge für den Zeitraum Jahr 1-3 hinweisen. Betrachtet man weiter die Hazard Raten im fünften Jahr mit 1:88, könnte man von einem leicht erniedrigten Rezidivrisiko sprechen, jedoch steigt das Risiko im achten Jahr wieder deutlich auf 1:7. Die Ergebnisse weisen also für ulzerierte MM <1.05mm auf ein deutlich erhöhtes Risiko für Zweitmelanome und Rezidive hin, verglichen mit den nicht-ulzerierten dünnen MM <1.05mm. Der Faktor Ulzeration scheint für die

Tumordicke <1.05mm einen weiterhin entscheidenden Risikofaktor darzustellen, wie es auch in der Literatur und in den Leitlinien beschrieben wird. Damit würde Ulzeration bei dünnen Melanomen eine Einstufung in Stadium IB bedeuten und bedürfte einer engmaschigeren Nachsorge. Zum Vergleich kann man die Gruppe MM >1.04mm ohne Ulzeration mit Hazard Raten von 1:36 (Jahr 1), 1:26 (Jahr 3), 1:38 (Jahr 5) und 1:31 (Jahr 8) heranziehen. Mit durchgehend hohen Hazard Raten unter 1:40 in den ersten acht Jahren des Nachsorgezeitraums, wäre auch hier eine engmaschige Nachsorge gemäß Stadium IB zu empfehlen. Auch ohne Ulzeration scheint eine Tumordicke über 1.04mm allein, einen ähnlich entscheidenden Risikofaktor hinsichtlich des Rezidivrisikos darzustellen. Abbildung 4 zeigt für Melanome der Tumordicke <0.8mm, sowie 0.8-1.0mm ein niedrigeres Rezidivrisiko über den Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren, im Vergleich zu MM der Tumordicke 1.01-2.0mm. Die Melanome der TD 0.8-1.0mm zeigten in den ersten fünf Jahren ein erhöhtes Rezidivrisiko, das sich jedoch im Verlauf dem Risiko der Melanome <0.8mm annäherte. Zum Vergleich zeigten Leiter et al. für Melanome im Stadium IA, Hazard Raten im Bereich von 1:125, während für IB Melanome Hazard Raten im Bereich von 1:40 zum Zeitpunkt nach drei Jahren gefunden wurden; basierend auf diesem Ergebnis wurde eine engmaschigere Nachbeobachtung für Hazard Raten über 1:40 diskutiert.[101] McKinnon et al. haben mit dem SMU Datensatz ebenfalls die Ulzeration für einen signifikanten Prognosefaktor gehalten: Ulzerierte Melanome hatten dort eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 84.0%, während nicht-ulzerierte Melanome Werte von 92.3% zeigten.[75] Gemäß dem vorliegenden Datensatz, besteht zum Zeitpunkt nach 3- und nach 8-Jahren für ulzerierte Melanome <1.05mm, ein erhöhtes Risiko Rezidive zu entwickeln, mit Hazard Raten von 1:31 und 1:7. Allerdings sollten gleichzeitig die Hazard Raten für die MM <1.05mm mit Ulzeration im Zeitraum nach fünf Jahren (60 Monate) vorsichtig interpretiert werden. Hier treten nämlich weniger Fälle und Spätrezidive auf. Ein erhöhtes Risiko für Rezidive besteht bei den MM >1.04mm ohne Ulzeration, mit durchgehenden Hazard Raten über 1:40 in den ersten acht Jahren, mit den meisten Rezidiven ebenfalls zwischen 3-8 Jahren. Man könnte von einem vergleichbar hohen Risiko bei den MM <1.05mm mit Ulzeration und

den MM >1.04mm ohne Ulzeration sprechen, die einem ähnlichen Nachsorgeschema folgen könnten. Beide Risikogruppen entsprechen Stadium IB gemäß der aktuellen AJCC Definition und würden somit einer engmaschigeren Nachsorge unterliegen. Diese Zeiträume sollten bei der Diskussion zum Nachsorgeschema berücksichtigt werden.

4.3.4 Tumorspezifisches Überleben und Rezidiv in Bezug auf Risikogruppen Tumordicke/Ulzeration

Die Hazard Raten ergaben eine genauere Betrachtung von Risikogruppen bei dünnen Melanomen, wenn Tumordicke und Ulzeration zusammengenommen werden. Um die Unterschiede zwischen den Risikogruppen der MM <1.05mm mit Ulzeration und den MM >1.04mm ohne Ulzeration hinsichtlich der Nachsorge zu überprüfen, wurde eine ergänzende Analyse der Überlebensdaten MSS und RFS über Kaplan-Meier-Kurven untersucht. Es wurden die beiden Risikogruppen hinsichtlich ihrer Überlebens- und Rezidiv-Wahrscheinlichkeiten miteinander verglichen. Hierbei ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied in den Überlebens- und Rezidiv-Wahrscheinlichkeiten feststellen. Dadurch lässt sich ein ähnliches Nachsorgeverhalten befürworten.

4.3.5 Cox Regressionsanalyse

Die Auswertung über die Cox Regression hebt die Ulzeration mit einem relativen Risiko von 3.025 und die Tumordicke mit 2.161 als signifikante Prognosefaktoren hervor. Das bestätigt die Analyse von Balch et al., die der neuen AJCC-Klassifikation zugrunde liegt und die Ulzeration in der neuen Stadieneinteilung hervorhebt.[96] McKinnon et al. bestätigen über den SMU Datensatz die Ulzeration als signifikanten Prognosefaktor, auch wenn das Phänomen der Ulzeration bei dünnen Melanomen relativ selten vorkommt.[75] Kim et al. stellten auch die Ulzeration als signifikant prognostischen Faktor dar mit einer Hazard Ratio von 10.77.[65] Bei den histologischen Subtypen haben sich in der vorliegenden Auswertung das LMM und das ALM mit einem relativen Risiko von 2.477 und 2.293 hervorgehoben. Die Studie von El-Sharouni mit 48.362 Patienten in den Niederlanden ergaben für den SSM-Subtyp als Referenz, relative Risiken für das LMM und ALM von jeweils 1.02 und 1.26.[102] Dass sich

das LMM in der vorliegenden Studie eher als signifikanten Subtyp hervorgetan hat als das ALM, mag mit der Beschaffenheit des Datensatzes zusammenhängen, da es nur wenig ALM Patienten gibt. In der Literatur wird der histologische Subtyp als unabhängiger Risikofaktor für das Überleben allerdings hinterfragt, wie z.B. bei Lindholm et al.[103] Während Gumaste et al. und Carrera et al. dem histologischen Subtyp deutlich mehr Bedeutung als Prognosefaktor beimessen.[104, 105] Die Auswertung der Cox Regression in der vorliegenden Arbeit unterstützt die Erkenntnisse der Literatur in der Hinsicht, dass Ulzeration und Tumordicke signifikante, prognostisch unabhängige Faktoren bei dünnen Melanomen darstellen.

4.3.6 Nachsorgeschema

Mit den Neuerungen der AJCC Stadieneinteilung im Jahre 2017, gilt es das bestehende Nachsorgeschema in den Leitlinien erneut zu hinterfragen. Dünne Melanome $\leq 1.0\text{mm}$ stellen mit ca. 70-75% einen Großteil der diagnostizierten MM dar. Aktuell soll den Leitlinien zufolge, bei Stadium IA Melanomen in den ersten drei Jahren eine halbjährliche klinische Untersuchung erfolgen. Anschließend erfolgt eine jährliche klinische Untersuchung bis Ende des Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren, ohne Lymphknoten-Sonografie, S100B-Bestimmung im Labor oder ergänzenden bildgebenden Untersuchungen (CT/MRT). Im Stadium IB-(IIB) soll hingegen in den ersten drei Jahren eine vierteljährliche klinische Untersuchung mit S100B-Bestimmung im Labor erfolgen (alle drei Monate). Dazu kommt eine halbjährliche Lymphknoten-Sonografie. In den Jahren 4-5 soll dann im Stadium IB eine halbjährliche klinische Untersuchung stattfinden, die dann in den Jahren 6-10 auf 6-12-monatliche Untersuchungsabstände erweitert werden, ohne ergänzende Lymphknoten-Sonografie oder S100B-Bestimmung. Das Ziel einer risikoadaptierten Nachsorge ist es Zweitmelanome und Rezidive frühzeitig zu erkennen, um einen lebensgefährlichen Progress zu verhindern. Für die Herleitung eines Nachsorgeschemas spielen jedoch viele Faktoren eine Rolle: Wie Leiter et al. herausgearbeitet haben, spielen neben der Effektivität klinischer Untersuchungen und Kosten-Nutzen-Aspekten, vor allem jedoch die Betrachtung von Hazard Raten zur Risikoabschätzung eine Rolle für die Ausarbeitung der

Nachsorge, als ein Maß für das zeitliche Auftreten von Rezidiven.[64, 101] Sowohl in der aktuellen als auch in der vorigen AJCC Definition, gelten Ulzeration und Tumordicke als die entscheidenden prognostischen Faktoren im Primärtumorstadium. Hinsichtlich der Nachsorge untersucht die vorliegende Studie vor allem die sehr heterogene Gruppe dünner Melanome $\leq 1.0\text{mm}$. Dabei gilt es eine Risikogruppe zu identifizieren, die einer engmaschigeren Nachsorge bedarf, um die aktuelle Stadieneinteilung zu überprüfen. Es wurden Hazard Raten für das Auftreten von Rezidiven berechnet, die die Faktoren Tumordicke und Ulzeration bei dünnen Melanomen miteinander vergleichen. Der vorliegende Datensatz ergab ein vergleichbares Rezidivrisiko zwischen den MM $< 1.05\text{mm}$ mit Ulzeration und den MM $> 1.04\text{mm}$ ohne Ulzeration, die laut aktueller AJCC Definition beide dem Stadium IB zugeordnet werden und einer engmaschigeren Nachsorge folgen (siehe Tabelle 23, Abb. 4 und 5). Das Risiko ist bei beiden Risikogruppen im Vergleich zu Patienten mit MM $< 1.05\text{mm}$ ohne Ulzeration erhöht. Die MM $> 1.04\text{mm}$ ohne Ulzeration zeigen ein erhöhtes Rezidivrisiko in den ersten acht Jahren, mit Hazard Raten über 1:40 pro Jahr. Die MSS und RFS-Wahrscheinlichkeiten für das tumorspezifische Überleben, sowie Rezidive der beiden Risikogruppen zeigten ähnliche Werte (siehe Tabelle 24,25 und Abb. 6,7). Die Häufigkeit der Rezidive beträgt im vorliegenden Datensatz bei Melanomen $\leq 2.0\text{mm}$, 3.7-15.82% (siehe Tabelle 16). Die mediane Zeit bis zum ersten Rezidiv beträgt 32 Monate (siehe Tabelle 19). Diese Ergebnisse untermauern die Empfehlung eines intensiven Nachsorgeschemas in den ersten drei Jahren.[64]

Der vorliegende Datensatz liefert ebenso für die darauffolgenden 6 Jahre des Nachsorgeschemas, Hinweise auf eine weiterführende Nachsorge. Nach 5 Jahren wird das erhöhte Rezidivrisiko bei ulzerierten MM $< 1.05\text{mm}$ besonders deutlich, mit einer Erhöhung der Hazard Raten von 1:88 (5 Jahre) auf 1:7 (8 Jahre) (s. Tabelle 23). Nach einem Zeitraum von 5 Jahren, verdeutlicht Abb. 4 ferner einen Unterschied zwischen den Melanomen der TD 1.01-2.0mm (Stadium IB) im Vergleich zu den TD $< 0.8\text{mm}$ (Stadium IA) und 0.8-1.0mm (Stadium IB/IA), anhand der Hazard Raten gemäß TD, ohne Ulzeration. Die Melanome 1.01-2.0mm zeigen ein höheres Risiko für Rezidive, während die Melanome $< 0.8\text{mm}$ ein geringeres Risiko aufweisen. Die Melanome der TD 0.8-1.0mm zeigten

zunächst ein erhöhtes Rezidivrisiko in den ersten fünf Jahren; im Verlauf näherte sich das Risiko jedoch dem der Melanome <0.8mm an. Auf die MM der Tumordicke 0.8-1.0mm wird in der vorliegenden Studie ein besonderes Augenmerk gelegt: Nach der aktuellen klinischen AJCC Definition, werden die Melanome der TD 0.8-1.0mm ohne Ulzeration nämlich – im Gegensatz zur vorigen Definition - dem Stadium IB, mit engmaschiger Nachsorge, zugeteilt. Gemäß der pathologischen Definition wird Stadium IA in der TD 0.8-1.0mm nur bei unauffälliger Sentinel-Lymphknotenbiopsie (pT1a, pN0, cM0) erreicht. Wurde eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie nicht durchgeführt (pT1acN0cM0), werden die Melanome dem Stadium IB zugeteilt. Die neue Tumordickeneinteilung wurde anhand von Überlebensdaten in der vorliegenden Studie genauer untersucht: Das RFS für die Risikogruppen nach Tumordicke (ohne den Faktor Ulzeration) zeigt im 10-Jahres-Überleben Wahrscheinlichkeiten im Bereich von 81.9% (0.8-1.0mm) und 91.5% (<0.8mm) (siehe Tabelle 22). Eine engmaschige Nachsorge würde sich eher für die MM 1.01-2.0mm mit einem RFS von 74.0% anbieten, die auch dem Stadium IB zugeordnet werden. Es lässt sich also eher, ein für die Nachsorge relevanter Unterschied, zwischen der Tumordicke über/unter 1.01mm erkennen, im 10-Jahres-Nachsorgezeitraum – als ein Unterschied über/unter 0.8mm. Auch wenn die neue Stadieneinteilung Veränderungen für die MM 0.8-1.0mm vorsieht, liefert der vorliegende Datensatz keinen relevanten Hinweis auf ein alternatives Nachsorgeschema. Die Erkenntnis, dass die Implementation der achten AJCC Stadieneinteilung keinen klinischen Unterschied anhand der Überlebensdaten ergibt, und somit eine Anpassung des Nachsorgeschemas als nicht erforderlich erscheint, wird in Studien von Barreiro-Capurro et al., sowie Verver et al. ebenso bestätigt.[69, 91] Generell sollten individuelle Risikofaktoren, psychoonkologische Aspekte, sowie erlernte Selbstuntersuchungen, die Nachsorge über das gesetzte Schema hinaus ergänzen, wie in den Leitlinien ausgeführt wird.[64]

4.3.7 Fazit zur Nachsorge

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie liefern keinen Anhalt für ein alternatives Nachsorgeschema. Die ulzerierten MM <1.05mm und die nicht-ulzerierten MM >1.04mm sollten ähnlich nachgesorgt werden, gemäß ihrer Klassifikation in

Stadium IB. Die Veränderungen durch die Anpassung der T-Klassifikation in der aktuellen AJCC-Definition mit den Tumordicken <0.8mm, 0.8-1.0mm und 1.01-2.0mm, scheinen keinen relevanten Einfluss auf die Überlebensdaten zu erbringen. Die Melanome der Tumordicke $\leq 1.0\text{mm}$ ohne Ulzeration können generell ähnlich, gemäß Stadium IA nachgesorgt werden, während die Melanome der TD 1.01-2.0mm ohne Ulzeration - gemäß Stadium IB - engmaschiger nachgesorgt werden können. Die Gruppe dünner MM der Tumordicke 0.8-1.0mm könnte unter Berücksichtigung des SLNB- und Ulzerationsstaus weiterhin gemäß Stadium IB laut klinischer Definition, nachgesorgt werden. Die Ergebnisse der Arbeit liefern keinen Hinweis darauf, dass die Veränderungen in der aktuellen Stadieneinteilung der achten AJCC Definition, ein alternatives Nachsorgeschema für dünne Melanome verlangen.

5 Zusammenfassung

Das maligne Melanom steigt in der Inzidenz weiter an, so dass die Anzahl zu versorgender Patienten seit Jahren weiter zunimmt. Hierbei nimmt die Nachsorge einen großen Stellenwert ein, um Zweitmelanome in möglichst frühen Stadien – bei noch geringer Tumordicke – sowie deren Rezidive frühzeitig zu erkennen, um einen Progress zu verhindern. Die achte Version der AJCC führte eine neue Stadieneinteilung für Melanome ein. In der vorliegenden Dissertation wurde untersucht, ob sich durch die neue Klassifizierung Änderungen für das Nachsorgeschema bei Melanomen mit einer Tumordicke von bis zu 1 mm erforderlich machen. Hierzu wurden in der vorliegenden Arbeit anhand eines Datensatzes des Zentralregisters der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und ebenso der Universitätshautklinik Tübingen prognostische Faktoren und Verläufe bei dünnen Melanomen untersucht. Die Einschlusskriterien setzten sich zusammen aus invasiven, kutanen malignen Melanomen der Tumordicke $\leq 2.0\text{mm}$, Erstdiagnose zwischen 2000-2010 mit der T-Subklassifikation T1a/T1b oder T2a und einer Nachsorgezeit (Follow-up Time) von >3 Monaten. So ergab sich ein Kollektiv aus 12.132 Patienten. Der Datensatz wurde stratifiziert nach Tumordicke, die gemäß der aktuellen Tumordickeneinteilung der AJCC klassifiziert wurde: Die drei Subgruppen <0.8mm (n=7324), 0.8-1.0mm (n=1879)

und 1.01-2.0mm (n=2929) wurden hinsichtlich des Rezidivverhaltens, der Rezidivhäufigkeit, des Rezidivfreien Überlebens und des Melanomspezifischen Überlebens analysiert. Außerdem wurden Patientencharakteristika, Prognosefaktoren und Häufigkeitsverteilungen innerhalb des Kollektivs nach Tumordickeneinteilung bestimmt. Die Analysen erfolgten mittels IBM SPSS Statistics (Version 27). Statistische Methoden wie die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse, Bestimmung der Hazard Raten und Cox-Regressionsanalysen wurden angewandt.

In der vorliegenden Studie zeigten sich Tumordicke und Ulzeration als signifikante, unabhängige prognostische Faktoren mit einem relativen Risiko von 2.1 für die Tumordicke und 3.0 für die Ulzeration in der Cox-Regressionsanalyse. Mit steigender Tumordicke ergibt sich ein Anstieg der Rezidive von 3.7% bei <0.8mm, über 9.8% bei 0.8-1.0mm, bis 15.8% bei 1.01-2.0mm. Die mediane rezidivfreie Zeit beträgt 32 Monate. In allen drei Gruppen zeigen sich lokoregionäre Metastasen als häufigste Rezidivart mit 2.7% bei <0.8mm, 7.2% bei 0.8-1.0mm und 9.9% bei 1.01-2.0mm. Eine Fernmetastasierung konnte in allen drei Gruppen seltener beobachtet werden. Das Melanomspezifische Überleben liegt in den drei Gruppen nach Tumordicke (<0.8mm, 0.8-1.0mm, 1.01-2.0mm) bis zum 5-Jahres-Zeitpunkt bei über 94%. Beim 10-Jahres-Überleben zeigt die Gruppe mit 0.8-1.0mm eine Wahrscheinlichkeit von 89.8% und die Gruppe mit 1.01-2.0mm eine Wahrscheinlichkeit von 88.1%. Das Rezidivfreie Überleben (1-10-Jahres-Überleben) liegt bei der Gruppe mit <0.8mm zwischen 91.5%-99.4%, für die Gruppe mit 0.8-1.0mm bei 81.9%-98.1% und für die Gruppe mit 1.01-2.0mm bei 74.0%-97.0%.

Hazard Raten für das Auftreten von Rezidiven zeigten bei Melanomen einer Tumordicke von <0.8mm ein ähnliches Risiko über die gesamte Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren. Patienten mit einer Tumordicke von 0.8-1.0mm zeigten in den ersten 5 Jahren nach Primärdiagnose ein erhöhtes Rezidivrisiko, das sich im Verlauf der Kurve der Melanome <0.8mm annäherte. Die Hazard Raten für MM <1.05mm ohne Ulzeration befanden sich im Bereich von 1:75 bis 1:133. Patienten mit Melanomen einer Tumordicke von 1.01-2.0mm zeigten über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren ein

höheres Rezidivrisiko als die ersten beiden Gruppen mit Hazard Raten im Bereich von 1:26 bis 1:49 unter Berücksichtigung der oben genannten Überlebensdaten (RFS, MSS). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich, wenn Ulzeration und Tumordicke zugleich berücksichtigt wurden. Ulzerierte Melanome der Tumordicke <1.05mm und nicht ulzerierte MM der Tumordicke >1.04mm zeigen ein vergleichbar hohes Risiko unter Berücksichtigung der Hazard Raten über 1:40 im 3- und 8-Jahresabstand mit ebenso vergleichbaren Überlebensdaten (RFS, MSS).

Die Veränderungen durch die Anpassung der T-Klassifikation in der aktuellen AJCC Definition mit den Tumordicken <0.8mm, 0.8-1.0mm und 1.01-2.0mm und Änderung der Zusammensetzung in den Tumorstadien IA und IB, ergaben keine Hinweise, dass eine Änderung der Nachsorge in diesen Tumorstadien angepasst werden müsste.

6 Literaturverzeichnis:

1. Sabit, H., F. Kaliyadan, and R.G. Menezes, *Malignant melanoma: Underlying epigenetic mechanisms*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2020. **86**(5): p. 475-481.
2. Chacón, M., et al., *Uncommon Subtypes of Malignant Melanomas: A Review Based on Clinical and Molecular Perspectives*. Cancers (Basel), 2020. **12**(9).
3. Longo, C. and G. Pellacani, *Melanomas*. Dermatol Clin, 2016. **34**(4): p. 411-419.
4. Gong, H.Z., H.Y. Zheng, and J. Li, *Amelanotic melanoma*. Melanoma Res, 2019. **29**(3): p. 221-230.
5. Carr, S., C. Smith, and J. Wernberg, *Epidemiology and Risk Factors of Melanoma*. Surg Clin North Am, 2020. **100**(1): p. 1-12.
6. Johansson, M., et al., *Screening for reducing morbidity and mortality in malignant melanoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **6**(6): p. Cd012352.
7. Rastrelli, M., et al., *Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification*. In Vivo, 2014. **28**(6): p. 1005-11.
8. Leiter, U., T. Eigentler, and C. Garbe, *Epidemiology of skin cancer*. Adv Exp Med Biol, 2014. **810**: p. 120-40.
9. Leiter, U., U. Keim, and C. Garbe, *Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019*. Adv Exp Med Biol, 2020. **1268**: p. 123-139.
10. Leiter, U. and C. Garbe, *Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight*. Adv Exp Med Biol, 2008. **624**: p. 89-103.
11. Garbe, C., et al., *Time trends in incidence and mortality of cutaneous melanoma in Germany*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019. **33**(7): p. 1272-1280.
12. Markovic, S.N., et al., *Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis*. Mayo Clin Proc, 2007. **82**(3): p. 364-80.
13. Lasithiotakis, K.G., et al., *The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003*. Cancer, 2006. **107**(6): p. 1331-9.
14. Cummins, D.L., et al., *Cutaneous malignant melanoma*. Mayo Clin Proc, 2006. **81**(4): p. 500-7.
15. Yang, D.D., et al., *Trends in malignant melanoma mortality in 31 countries from 1985 to 2015*. Br J Dermatol, 2020. **183**(6): p. 1056-1064.
16. Guy, G.P., Jr., et al., *Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015. **64**(21): p. 591-6.
17. Lugović-Mihić, L., et al., *Melanoma Development: Current Knowledge on Melanoma Pathogenesis*. Acta Dermatovenerol Croat, 2019. **27**(3): p. 163-168.
18. Moran, B., et al., *Epigenetics of malignant melanoma*. Semin Cancer Biol, 2018. **51**: p. 80-88.
19. Jochemsen, A.G., *Reactivation of p53 as therapeutic intervention for malignant melanoma*. Curr Opin Oncol, 2014. **26**(1): p. 114-9.

20. Olszanski, A.J., *Current and future roles of targeted therapy and immunotherapy in advanced melanoma*. J Manag Care Spec Pharm, 2014. **20**(4): p. 346-56.
21. Vera Aguilera, J., et al., *Chemo-immunotherapy combination after PD-1 inhibitor failure improves clinical outcomes in metastatic melanoma patients*. Melanoma Res, 2020. **30**(4): p. 364-375.
22. McNeal, A.S., et al., *CDKN2B Loss Promotes Progression from Benign Melanocytic Nevus to Melanoma*. Cancer Discov, 2015. **5**(10): p. 1072-85.
23. Emri, G., et al., *Ultraviolet radiation-mediated development of cutaneous melanoma: An update*. J Photochem Photobiol B, 2018. **185**: p. 169-175.
24. Sample, A. and Y.Y. He, *Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma*. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2018. **34**(1): p. 13-24.
25. Sarna, M., et al., *Melanin presence inhibits melanoma cell spread in mice in a unique mechanical fashion*. Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 9280.
26. Evans, R.D., et al., *Risk factors for the development of malignant melanoma--I: Review of case-control studies*. J Dermatol Surg Oncol, 1988. **14**(4): p. 393-408.
27. Yang, K., T.T. Fung, and H. Nan, *An Epidemiological Review of Diet and Cutaneous Malignant Melanoma*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2018. **27**(10): p. 1115-1122.
28. Gandini, S., P. Autier, and M. Boniol, *Reviews on sun exposure and artificial light and melanoma*. Prog Biophys Mol Biol, 2011. **107**(3): p. 362-6.
29. Lim, H.W., et al., *Adverse effects of ultraviolet radiation from the use of indoor tanning equipment: time to ban the tan*. J Am Acad Dermatol, 2011. **64**(4): p. e51-60.
30. Falzone, A.E., et al., *Teens, Tweets, and Tanning Beds: Rethinking the Use of Social Media for Skin Cancer Prevention*. Am J Prev Med, 2017. **53**(3s1): p. S86-s94.
31. Situm, M., et al., *Melanoma--clinical, dermatoscopic, and histopathological morphological characteristics*. Acta Dermatovenerol Croat, 2014. **22**(1): p. 1-12.
32. Singh, P., H.J. Kim, and R.A. Schwartz, *Superficial spreading melanoma: an analysis of 97 702 cases using the SEER database*. Melanoma Res, 2016. **26**(4): p. 395-400.
33. Forman, S.B., et al., *Is superficial spreading melanoma still the most common form of malignant melanoma?* J Am Acad Dermatol, 2008. **58**(6): p. 1013-20.
34. Micu, E., et al., *Superficial-spreading and nodular melanomas in Norway: a comparison by body site distribution and latitude gradients*. Melanoma Res, 2012. **22**(6): p. 460-5.
35. Ingordo, V., et al., *Measuring the horizontal and vertical growth rates of superficial spreading melanoma: a pilot study with sequential digital dermoscopy*. G Ital Dermatol Venereol, 2020.

36. Betti, R., et al., *An observational study regarding the rate of growth in vertical and radial growth phase superficial spreading melanomas*. *Oncol Lett*, 2016. **12**(3): p. 2099-2102.
37. Đorđević Brlek, Z., et al., *Dermoscopy of Nodular Melanoma: Review of the Literature and Report of 3 Cases*. *Acta Dermatovenerol Croat*, 2016. **24**(3): p. 203-8.
38. Reginelli, A., et al., *A Preliminary Study for Quantitative Assessment with HFUS (High-Frequency Ultrasound) of Nodular Skin Melanoma Breslow Thickness in Adults Before Surgery: Interdisciplinary Team Experience*. *Curr Radiopharm*, 2020. **13**(1): p. 48-55.
39. Xiong, M., A. Charifa, and C.S.J. Chen, *Lentigo Maligna Melanoma*, in *StatPearls*. 2021, StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

40. Samaniego, E. and P. Redondo, *Lentigo maligna*. *Actas Dermosifiliogr*, 2013. **104**(9): p. 757-75.
41. Iznardo, H., C. Garcia-Melendo, and O. Yélamos, *Lentigo Maligna: Clinical Presentation and Appropriate Management*. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2020. **13**: p. 837-855.
42. Goydos, J.S. and S.L. Shoen, *Acral Lentiginous Melanoma*. *Cancer Treat Res*, 2016. **167**: p. 321-9.
43. Piliang, M.P., *Acral lentiginous melanoma*. *Clin Lab Med*, 2011. **31**(2): p. 281-8.
44. Meschig, R. and P. Kind, *[Acral lentiginous malignant melanoma]*. *Z Hautkr*, 1989. **64**(2): p. 137-9.
45. Nakamura, Y. and Y. Fujisawa, *Diagnosis and Management of Acral Lentiginous Melanoma*. *Curr Treat Options Oncol*, 2018. **19**(8): p. 42.
46. Redi, U., et al., *Acral lentiginous melanoma: A retrospective study*. *J Cosmet Dermatol*, 2021. **20**(6): p. 1813-1820.
47. Yde, S.S., et al., *Mucosal Melanoma: a Literature Review*. *Curr Oncol Rep*, 2018. **20**(3): p. 28.
48. Girbardt, C., M. Rehak, and P. Wiedemann, *[Diagnostic Approaches to Suspected Choroidal Melanoma]*. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2018. **235**(12): p. 1393-1397.
49. Heath, D.I. and C. Womack, *Primary malignant melanoma of the gall bladder*. *J Clin Pathol*, 1988. **41**(10): p. 1073-7.
50. Adrian, S., et al., *Clinicohistopathological Characteristics of Malignant Melanoma in the Gall Bladder: A Case Report and Review of the Literature*. *Case Rep Pathol*, 2018. **2018**: p. 6471923.
51. Reyes, E., C. Uribe, and E. de Vries, *Population-based incidence and melanoma-specific survival of cutaneous malignant melanoma in a Colombian population 2000-2009*. *Int J Dermatol*, 2018. **57**(1): p. 21-27.
52. Abbas, O., D.D. Miller, and J. Bhawan, *Cutaneous malignant melanoma: update on diagnostic and prognostic biomarkers*. *Am J Dermatopathol*, 2014. **36**(5): p. 363-79.
53. Leiter, U., et al., *Prognostic factors of thin cutaneous melanoma: an analysis of the central malignant melanoma registry of the german dermatological society*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(18): p. 3660-7.

54. Gershenwald, J.E., et al., *Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(6): p. 472-492.
55. Rovenská, E., [*Importance of lymphangiogenesis and ultrastructure of lymphatic capillaries in metastasis of malignant melanoma*]. Vnitr Lek, 2014. **60**(7-8): p. 582-5.
56. McCormack, D., et al., *Photoacoustic detection of melanoma micrometastasis in sentinel lymph nodes*. J Biomech Eng, 2009. **131**(7): p. 074519.
57. Knackstedt, T., et al., *Malignant Melanoma: Diagnostic and Management Update*. Plast Reconstr Surg, 2018. **142**(2): p. 202e-216e.
58. Nödl, F., [*Satellite metastases in malignant melanoma*]. Arch Klin Exp Dermatol, 1970. **238**(2): p. 179-86.
59. Feeney, K.J. and M.J. Mastrangelo, *Intralesional therapy for in-transit and satellite metastases in melanoma*. Surg Oncol Clin N Am, 2015. **24**(2): p. 299-308.
60. Serban, E.D., et al., *Role of In Vivo Reflectance Confocal Microscopy in the Analysis of Melanocytic Lesions*. Acta Dermatovenerol Croat, 2018. **26**(1): p. 64-67.
61. Hamilko de Barros, M., et al., *Clinical usefulness of dermoscopy in the management of lentigo maligna melanoma treated with topical imiquimod: A case report*. Dermatol Ther, 2019. **32**(5): p. e13048.
62. Rinner, C., et al., *Langzeitauswertung des Nutzens der digitalen Dermatoskopie an einem Referenzzentrum*. J Dtsch Dermatol Ges, 2017. **15**(5): p. 517-523.
63. Swetter, S.M., et al., *Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma*. J Am Acad Dermatol, 2019. **80**(1): p. 208-250.
64. *Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.3, Juli 2020, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL*.

2020 Juli 2020; Available from:

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf.

65. Kim, D., et al., *Risk factors and patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for thin melanoma*. Arch Dermatol Res, 2021.
66. Vossaert, K.A., et al., *Influence of gender on survival in patients with stage I malignant melanoma*. J Am Acad Dermatol, 1992. **26**(3 Pt 2): p. 429-40.
67. Herbert, G., et al., *Transected thin melanoma: Implications for sentinel lymph node staging*. J Surg Oncol, 2018. **117**(4): p. 567-571.
68. Feigelson, H.S., et al., *Melanoma incidence, recurrence, and mortality in an integrated healthcare system: A retrospective cohort study*. Cancer Med, 2019. **8**(9): p. 4508-4516.
69. Verver, D., et al., *Improved stratification of pT1 melanoma according to the 8th American Joint Committee on Cancer staging edition criteria: A Dutch population-based study*. Eur J Cancer, 2018. **92**: p. 100-107.

70. Sinnamon, A.J., et al., *Association Between Patient Age and Lymph Node Positivity in Thin Melanoma*. JAMA Dermatol, 2017. **153**(9): p. 866-873.
71. Nelson, D.W., et al., *Impact of Time Between Diagnosis and SLNB on Outcomes in Cutaneous Melanoma*. J Am Coll Surg, 2017. **225**(2): p. 302-311.
72. Alshedoukhy, A., et al., *A retrospective study of malignant melanoma from a tertiary care centre in Saudi Arabia from 2004 to 2016*. Clin Transl Oncol, 2020. **22**(5): p. 663-669.
73. Vecchiato, A., et al., *Long-term Survival of Patients With Invasive Ultra-thin Cutaneous Melanoma: A Single-center Retrospective Analysis*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(2): p. e2452.
74. Gamba Michel, L.E., et al., *Disease-Free Survival for Patients with Thin Melanomas according to the American Joint Committee on Cancer 8th Edition*. Dermatology, 2019. **235**(4): p. 334-339.
75. McKinnon, J.G., et al., *Prognosis for patients with thin cutaneous melanoma: long-term survival data from New South Wales Central Cancer Registry and the Sydney Melanoma Unit*. Cancer, 2003. **98**(6): p. 1223-31.
76. Čelakovská, J., et al., *Epidemiology of Melanoma in the Czech Republic in East Bohemia in the Period 2002-2017 and the Effect of the Annual Sunshine Exposure*. Acta Medica (Hradec Kralove), 2020. **63**(1): p. 10-17.
77. Hoersch, B., U. Leiter, and C. Garbe, *Is head and neck melanoma a distinct entity? A clinical registry-based comparative study in 5702 patients with melanoma*. Br J Dermatol, 2006. **155**(4): p. 771-7.
78. Santos, F.M.D., et al., *Association between tumor-infiltrating lymphocytes and sentinel lymph node positivity in thin melanoma*. An Bras Dermatol, 2019. **94**(1): p. 47-51.
79. Karakousis, G., et al., *Thin Melanoma with Nodal Involvement: Analysis of Demographic, Pathologic, and Treatment Factors with Regard to Prognosis*. Ann Surg Oncol, 2017. **24**(4): p. 952-959.
80. Han, D., et al., *Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma*. J Clin Oncol, 2013. **31**(35): p. 4387-93.
81. Tejera-Vaquerizo, A., et al., *Survival analysis and sentinel lymph node status in thin cutaneous melanoma: A multicenter observational study*. Cancer Med, 2019. **8**(9): p. 4235-4244.
82. Thomas, D.C., et al., *Recurrence of Melanoma After a Negative Sentinel Node Biopsy: Predictors and Impact of Recurrence Site on Survival*. Ann Surg Oncol, 2019. **26**(7): p. 2254-2262.
83. Andtbacka, R.H. and J.E. Gershenwald, *Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma*. J Natl Compr Canc Netw, 2009. **7**(3): p. 308-17.
84. Puleo, C.A., et al., *Sentinel node biopsy for thin melanomas: which patients should be considered?* Cancer Control, 2005. **12**(4): p. 230-5.
85. Joyce, K.M., et al., *A review of sentinel lymph node biopsy for thin melanoma*. Ir J Med Sci, 2015. **184**(1): p. 119-23.

86. Yonick, D.V., et al., *Predictors of positive sentinel lymph node in thin melanoma*. Am J Surg, 2011. **201**(3): p. 324-7; discussion 327-8.
87. Kalady, M.F., et al., *Thin melanomas: predictive lethal characteristics from a 30-year clinical experience*. Ann Surg, 2003. **238**(4): p. 528-35; discussion 535-7.
88. Hohnheiser, A.M., et al., *Malignant melanoma of the skin: long-term follow-up and time to first recurrence*. World J Surg, 2011. **35**(3): p. 580-9.
89. Isaksson, K., et al., *A Population-Based Comparison of the AJCC 7th and AJCC 8th Editions for Patients Diagnosed with Stage III Cutaneous Malignant Melanoma in Sweden*. Ann Surg Oncol, 2019. **26**(9): p. 2839-2845.
90. Kanaki, T., et al., *Impact of American Joint Committee on Cancer 8th edition classification on staging and survival of patients with melanoma*. Eur J Cancer, 2019. **119**: p. 18-29.
91. Barreiro-Capurro, A., et al., *Differences in cutaneous melanoma survival between the 7th and 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC). A multicentric population-based study*. Eur J Cancer, 2021. **145**: p. 29-37.
92. Keohane, S.G., et al., *The new 8th edition of TNM staging and its implications for skin cancer: a review by the British Association of Dermatologists and the Royal College of Pathologists, U.K.* Br J Dermatol, 2018. **179**(4): p. 824-828.
93. Weitemeyer, M.B., et al., *More sentinel lymph node biopsies for thin melanomas after transition to AJCC 8th edition do not increase positivity rate: A Danish population-based study of 7148 patients*. J Surg Oncol, 2021.
94. Hieken, T.J., et al., *The effect of the AJCC 7th edition change in T1 melanoma substaging on national utilization and outcomes of sentinel lymph node biopsy for thin melanoma*. Melanoma Res, 2015. **25**(2): p. 157-63.
95. Argenziano, G., et al., *Slow-growing melanoma: a dermoscopy follow-up study*. Br J Dermatol, 2010. **162**(2): p. 267-73.
96. Balch, C.M., et al., *An evidence-based staging system for cutaneous melanoma*. CA Cancer J Clin, 2004. **54**(3): p. 131-49; quiz 182-4.
97. MacKie, R.M., et al., *Prognostic models for subgroups of melanoma patients from the Scottish Melanoma Group database 1979-86, and their subsequent validation*. Br J Cancer, 1995. **71**(1): p. 173-6.
98. Stang, A., et al., *Skin melanoma in Saarland: incidence, survival and mortality 1970-1996*. Eur J Cancer Prev, 2001. **10**(5): p. 407-15.
99. Isaksson, K., et al., *Survival in 31 670 patients with thin melanomas: a Swedish population-based study*. Br J Dermatol, 2021. **184**(1): p. 60-67.
100. Theile, H., et al., *Regional nodal metastasis and 5-year survival in patients with thin melanoma in Queensland: a population-based study*. ANZ J Surg, 2020. **90**(4): p. 503-507.
101. Leiter, U., et al., *Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central*

- Malignant Melanoma Registry*. J Am Acad Dermatol, 2012. **66**(1): p. 37-45.
102. El Sharouni, M.A., et al., *Subtyping Cutaneous Melanoma Matters*. JNCI Cancer Spectr, 2020. **4**(6): p. pkaa097.
 103. Lindholm, C., et al., *Invasive cutaneous malignant melanoma in Sweden, 1990-1999. A prospective, population-based study of survival and prognostic factors*. Cancer, 2004. **101**(9): p. 2067-78.
 104. Gumaste, P.V., et al., *Analysis of recurrence patterns in acral versus nonacral melanoma: should histologic subtype influence treatment guidelines?* J Natl Compr Canc Netw, 2014. **12**(12): p. 1706-12.
 105. Carrera, C., et al., *Prognostic role of the histological subtype of melanoma on the hands and feet in Caucasians*. Melanoma Res, 2017. **27**(4): p. 315-320.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit 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 erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Dermatologische Onkologie der Universitätshautklinik Tübingen in Rücksprache mit meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Ulrike Leiter-Stöppke (Leitung klinischer Studien in der Dermatoonkologie) und meiner Betreuerin Frau Dr. Ulrike Keim (wissenschaftliche Mitarbeiterin der Dermatoonkologie Tübingen). Bei den stattgefundenen Betreuungsgesprächen erläuterte Frau Dr. Ulrike Leiter-Stöppke medizinische Sachverhalte, die mein Verständnis für das Thema förderten und die ich in die Arbeit integrierte.

Bei der statistischen Auswertung der vorliegenden Daten war mir Frau Dr. Keim bei auftretenden Problemen behilflich. Die Grundlage meiner Statistikenkenntnisse und den Umgang mit dem Statistikprogramm SPSS, erlernte ich im Querschnittsbereich (QB) 1 im Laufe des Studiums.

Im Stadium der vorläufigen Fertigstellung gaben Frau Prof. Dr. Ulrike Leiter-Stöppke und Frau Dr. Ulrike Keim abschließende Anregungen zur Gestaltung und fachlich-fundierte medizinische Sichtweisen mit, die ich in die Arbeit aufgenommen habe.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

8 Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Ulrike Leiter-Stöppke. Ohne Ihren kontinuierlichen Einsatz, Ihren fachkompetenten und konstruktiven Ratschlägen, sowie Ihrer Zuverlässigkeit, wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Es war mir eine große Freude, meine Doktorarbeit in Ihrer Abteilung fertigzustellen. Für Ihre freundliche und unermüdliche Unterstützung bedanke ich mich von Herzen.

Außerdem möchte ich mich besonders bei meiner Betreuerin Frau Dr. Ulrike Keim bedanken: stets ansprechbar, zugewandt und äußerst freundlich. Ihre Fachkompetenz, Geduld und Hilfsbereitschaft waren essenziell für die Erstellung dieser Arbeit.

Eine derart menschliche und zugleich konstruktive fachliche Betreuung, sowohl seitens meiner Doktormutter als auch meiner Betreuerin, ist nicht selbstverständlich und verdient meine höchste Anerkennung.

Ferner gilt mein Dank den Patientinnen und Patienten, die mit Ihrer Zustimmung die Daten des Zentralregisters Malignes Melanom bereitgestellt und somit auch diese Arbeit ermöglicht haben.

Meinem Kommilitonen Felix, der als Doktorand in derselben Abteilung arbeitete, danke ich für seine Kollegialität und sein Verständnis in all den Austauschen über den Prozess unserer jeweiligen Arbeit.

Neben Ihm danke ich meinen Mitstudenten Jonas, Konrad, Elias und Pablo für Ihre tiefe freundschaftliche Verbundenheit, die mich das Studium über begleitet haben und mein Leben bereichern.

Ebenso möchte ich Leonardo und Immanuel nicht unerwähnt lassen für Ihre mentale Unterstützung und Freundschaft.

In voller Wertschätzung möchte ich nicht zuletzt meinen Eltern, meinen Brüdern, sowie meiner gesamten Familie danken für Ihre bedingungslose Liebe und Unterstützung.