

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen

Sektion für Dermatologische Onkologie

Wer stirbt am Melanom?

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

Vorgelegt von
Klumpp, Daniel Sebastian
aus Tübingen

2019

Dekan:	Professor Dr. I.B. Autenrieth
1.Berichterstatter:	Professor Dr. C. Garbe
2.Berichterstatter:	Professor Dr. R. Möhle
Tag der Disputation:	24.10.2019

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	4
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1 EINLEITUNG	7
1.1 EPIDEMIOLOGIE DES KUTANEN MELANOMS	7
1.2 PROGNOTISCHE FAKTOREN	8
1.3 KLASSIFIKATION NACH AJCC	13
1.4 PROGNOTISCHE FAKTOREN DER DÜNNEN MELANOME MIT ≤ 1 MM TUMORDICKE	17
1.5 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT	18
2 MATERIAL UND METHODEN	20
2.1 CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS	20
2.2 AUSWERTUNG	22
2.2.1 BESCHREIBUNG DER PARAMETER	22
2.2.2 STATISTISCHE METHODEN	25
3 ERGEBNISSE	27
3.1 PROGNOTISCHE FAKTOREN DES GESAMTKOLLEKTIVS	27
3.1.1 CHARAKTERISIERUNG DES GESAMTEN PATIENTENKOLLEKTIVS	27
3.1.2 GESAMTZAHL DER TODESFÄLLE	30
3.1.3 10-JAHRES-ÜBERLEBENS RATEN DES GESAMTKOLLEKTIVS	31
3.2 COX-REGRESSIONSANALYSE NACH STADIEN DES AJCC	39
3.2.1 COX-REGRESSIONSANALYSE STADIUM I NACH AJCC	39
3.2.2 COX-REGRESSIONSANALYSE STADIUM II NACH AJCC	42
3.2.3 COX-REGRESSIONSANALYSE STADIUM III NACH AJCC	44
3.3 PROGNOTISCHE FAKTOREN FÜR PATIENTEN MIT MELANOMEN $\leq 1,00$ MM	47
3.3.1 10-JAHRES ÜBERLEBENS RATEN FÜR PATIENTEN MIT MELANOMEN $\leq 1,00$ MM	47
3.3.2 VERGLEICH DER 10-JAHRES-ÜBERLEBENS RATEN DER DÜNNEN MELANOME $< 1,00$ MM	53
3.3.3 10-JAHRES-ÜBERLEBENS RATEN FÜR MELANOME $< 0,5$ MM TUMORDICKE	54
3.3.4 10-JAHRES-ÜBERLEBENS RATEN FÜR MELANOME VON $0,51$ MM – $0,75$ MM TUMORDICKE	59
3.3.5 10-JAHRES-ÜBERLEBENS RATEN FÜR MELANOME VON $0,76$ MM – $1,00$ MM TUMORDICKE	63
3.4 TABELLARISCHE ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	68

<u>4</u>	<u>DISKUSSION</u>	<u>71</u>
4.1	CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS	71
4.2	ÜBERLEBEN DES GESAMTKOLLEKTIVS	72
4.3	COX-REGRESSIONSANALYSE NACH STADIEN DES AJCC	77
4.3.1	AJCC STADIUM I	77
4.3.2	AJCC STADIUM II	79
4.3.3	AJCC STADIUM III	79
4.4	PROGNOSTISCHE FAKTOREN FÜR MELANOME $\leq 1,00$ MM TUMORDICKE	82
4.4.1	10-JAHRES-ÜBERLEBENS RATEN FÜR PATIENTEN MIT DÜNNEN MELANOMEN	82
<u>5</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>85</u>
<u>6</u>	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	<u>87</u>
<u>7</u>	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>88</u>
<u>8</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>90</u>
<u>9</u>	<u>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL DER DISSERTATIONSSCHRIFT</u>	<u>98</u>
<u>10</u>	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>99</u>

Abkürzungsverzeichnis

95% KI	95% Konfidenzintervall
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Akrolentiginöses Melanom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BANS	upper back, outer arm, neck, scalp
Bzw.	Beziehungsweise
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Et al.	et alii; und andere
Etc.	et cetera; und so weiter
HR	Hazard Ratio
IQR	Interquartilsabstand
k.A.	keine Angabe
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
n	Number; Anzahl
NM	Noduläres Melanom
p-Wert	Probability-Wert; Überschreitungswahrscheinlichkeit
RKI	Robert Koch Institut
SD	Standard Deviation; Standard-Abweichung
SEER-Database	Surveillance, Epidemiology and Endresults-Database
SLN	Sentinel Lymphknoten
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
TANS	thorax, upper Arm, neck, scalp
TNM	Tumor, Nodus, Metastase
z.B.	zum Beispiel
ZRMM	Zentral-Register Malignes Melanom

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des kutanen Melanoms

Das maligne Melanom (MM) ist ein von atypischen Melanozyten ausgehender Tumor und weist von allen malignen Hauttumoren die höchste Mortalität auf. Der Entstehungsort des malignen Melanoms stellt in der Mehrzahl der Fälle die Epidermis dar, jedoch kann ein malignes Melanom ebenfalls aus atypischen Melanozyten der Schleimhäute, der Bindehaut und Aderhaut des Auges sowie von den Hirnhäuten ausgehen [1-3].

In Deutschland zeigt sich seit den letzten Dekaden eine Zunahme der Inzidenz des kutanen Melanoms. So betrug die Inzidenz in Deutschland in den Siebziger Jahren ca. 3 Fälle pro 100.000 Einwohner, Mitte der Neunziger Jahre betrug die Inzidenz bereits ca. 9 Fälle pro 100.000 Einwohner [4]. Ein weiteres Ansteigen der Inzidenz konnte zudem durch die 2008 eingeführte Früherkennungsuntersuchung zum Hautkrebs beobachtet werden. So stiegen die Erkrankungsraten während dieser Zeit um 20% im Vergleich zu den Vorjahren an. Im Jahr 2010 lag die altersstandardisierte Erkrankungsrate in Deutschland bei ca. 18 Fällen pro 100.000 Einwohner [5]. Für das Jahr 2013 gibt das Robert Koch Institut bereits eine altersstandardisierte Erkrankungsrate von 19,9 / 100.000 für Männer und 19,2 / 100.000 für Frauen an [6].

Die weltweite höchste Inzidenz findet sich in den nördlichen Gebieten Australiens mit ca. 30 und bis zu 60 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr [7, 8].

Gleichwohl stieg zwischen den Siebziger und Achtziger Jahren die Mortalitätsrate (pro 100.000 Einwohner) bedingt durch die steigende Inzidenz an, jedoch in geringerem Umfang. Für die Neunziger Jahre konnte eine Stabilisierung der Mortalitätsrate auf ca. 2 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr beobachtet werden, was letztlich hauptsächlich auf eine frühere Erkennung der Melanome und somit einer geringeren Tumordicke zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zurückzuführen war [7].

Für 2012 gibt das Robert Koch-Institut für Deutschland eine altersstandardisierte Sterberate von 2,8 / 100.000 für Männer und 1,7 / 100.000 für Frauen an [9].

1.2 Prognostische Faktoren

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Melanoms können diverse Faktoren erfasst werden, welche eine Aussage über die Prognose eines Melanoms zulassen. Die in dieser Arbeit analysierten prognostischen Faktoren werden im Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie (ZRMM der DGG) erhoben. Hierbei handelt es sich um die Faktoren Alter, Geschlecht, Tumordicke, Invasionslevel, Ulzeration, Regression, Tumorlokalisation und histologischer Subtyp. Im Folgenden Abschnitt werden diese Faktoren kurz erläutert.

Alter:

Das Alter bei Erstdiagnose zeigt Unterschiede im Überleben der Patienten. So sinkt die Überlebensrate bei Patienten mit einem Alter höher als 60 Jahre. In dieser Altersgruppe finden sich öfter Melanome mit größerer Tumordicke und häufiger das Merkmal der Ulzeration, beides Faktoren, welche mit einer höheren Sterblichkeit einhergehen [10]. Die Ursache hierfür ist auch ein späterer Zeitpunkt der Erstdiagnose bei älteren Patienten [11]. Trotz dieser Tatsache scheint jedoch ein höheres Lebensalter auch ein unabhängiger Risikofaktor zu sein. Vermutlich spielt hierbei eine Abnahme der Funktionsfähigkeit des Immunsystems in höherem Lebensalter eine Rolle [12], [13].

Einen weiteren Unterschied zwischen Patienten unter 40 Jahren und Patienten über 60 Jahren stellt die Wächter-Lymphknoten-Metastasierung (SLN-Metastasierung) dar. Hiervon sind jüngere Patienten häufiger betroffen als ältere Patienten. Erstaunlicherweise ist das Überleben der jüngeren Patienten trotz dieser Tatsache jedoch besser als das Überleben der älteren Patienten [14].

Geschlecht:

Das Geschlecht beeinflusst das Überleben der Patienten mit MM. So stellt das weibliche Geschlecht durch verschiedene biologische Mechanismen in der Re-

gel einen protektiven Faktor gegenüber der Mortalitätsrate vieler Tumorerkrankungen dar [15, 16].

Die einzelnen endogenen Mechanismen sind jedoch noch nicht ausreichend Verstanden. So werden hierzu geschlechtsspezifische Unterschiede u.a. des Immunsystems, der Genexpression der Geschlechtschromosomen (z.B. Onkogene), der Geschlechtshormone sowie der Antwort auf oxidativen Stress als Einflussgrößen gezählt. Ebenso spielen vermutlich geschlechtsspezifische Unterschiede im Verhalten, wie z.B. die Nutzung der Infrastruktur des Gesundheitssystems, eine Rolle [16].

Für die Gruppe der Frauen kann beobachtet werden, dass sich öfter prognostisch günstigere Faktoren finden, als in der Gruppe der Männer. So sind die Melanome bei Frauen im Durchschnitt dünner, weniger oft ulzeriert und das Alter bei Erstdiagnose ist geringer. Dies scheint ebenfalls einen Einfluss auf die Prognose auszuüben [17].

Die Inzidenz des Melanoms nach Geschlecht unterscheidet sich je nach Kontinent. So ist die Inzidenz des Melanoms bei Frauen in Europa höher im Vergleich zur Inzidenz des Melanoms bei Männern. In Australien und den USA ist die Inzidenz des Melanoms bei Männern höher als bei den Frauen [18]. Gleichwohl gilt für alle Kontinente, dass das Überleben der Frauen besser ist [12].

Tumordicke nach Breslow:

Die Tumordicke als Prognoseparameter wurde 1970 von Alexander Breslow als prognostisches Kriterium eingeführt [19]. Die größte vertikale Distanz von der Hautoberfläche bis zum tiefsten ausgedehnten Punkt wird hierbei in Mikrometern gemessen. Das relative Risiko an einem Melanom zu versterben steigt mit zunehmender Tumordicke bis 6 mm linear an [20]. Die von der American Joint Committee on Cancer (AJCC) gewählten Cut-off-Grenzen zur Einteilung sind folgendermaßen gewählt: < 1,00 mm, 1,01 mm – 2,00 mm, 3,00 mm - 4,00 mm und > 4,00 mm. Inzwischen gilt die Tumordicke nach Breslow als aussagekräftigster Faktor für die Prognose bei Erstdiagnose [21].

Invasionslevel:

Die Einteilung des Invasionslevels nach Clark erfolgt in 5 histopathologische Level. In Level I befinden sich die Tumorzellen in der Epidermis, die Basalmembran wird nicht überschritten. Dies entspricht einem In-situ Melanom. In Level II überschreiten die Tumorzellen die Basalmembran, es erfolgt eine Invasion in das Stratum papillare der Dermis. Eine weitere Ausbreitung der Tumorzellen an die Grenze des Stratum reticulare wird als Level III bezeichnet. Eine Invasion in das Stratum reticulare beschreibt Level IV.

In Level V erfolgt eine Ausdehnung der Tumorzellen von der Dermis bis ins subkutane Fettgewebe [22].

Inzwischen wird in der aktuellen AJCC-Klassifikation der Invasionslevel nach Clark nicht mehr als Kriterium zum Tumorstaging verwendet. Ersetzt wurde der Invasionslevel durch das Kriterium „Mitoserate“, da in multivariaten Analysen eine Unabhängigkeit des Invasionslevels unter Hinzunahme der Mitoserate nicht mehr gezeigt werden konnte [21]. Allerdings eignet sich der Invasionslevel nach Clark weiterhin als prognostischer Parameter, wenn keine Informationen zur Mitoserate vorhanden sind. Insbesondere bei dünnen Melanomen unter 1 mm Tumordicke eignet sich der Invasionslevel als prognostischer Parameter [13].

Ulzeration:

Unter der Ulzeration des Melanoms wird eine spontane Unterbrechung der Kontinuität des Epithels verstanden, die zusätzlich mit verschiedenen Reaktionen des Körpers auf das Melanom einhergeht. Unter anderem kommt es zu Fibrinablagerungen, dem Einwandern von neutrophilen Granulozyten, reaktiver Hyperplasie der umliegenden Dermis und einem Rückgang bzw. einer Verwässerung des beteiligten Gewebes [23].

Die Ulzeration des Melanoms geht mit einer schlechteren Prognose einher [24-26]. So erfolgt mit dem Kriterium der Ulzeration im Stagingssystem der AJCC ein Downstaging in der jeweiligen Subkategorie (z.B. von IA zu IB), oder von I zu II bei Tumordicken von 1,01 mm – 2,00 mm [21, 25].

Melanome mit dem Kriterium der Ulzeration sind ebenfalls ein eigenständiger Risikofaktor für das Vorliegen von SLN Metastasen. Ebenso ist das Überleben der Patienten mit positiven Lymphknotenmetastasen bei Ulzeration des Primärtumors schlechter als nur bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen. Die Ulzeration kann somit als Marker für besonders aggressive Tumorformen des Melanoms gesehen werden [27].

Regression:

Das histopathologische Kriterium der Regression findet sich beim MM relativ häufig [28].

So imponieren Melanome mit dem Kriterium der Regression klinisch mit einer veränderten Darstellung in ihrer Farbgebung. Weißlich-graue und in das bläulich gehende Farbtöne stellen das Korrelat einer Lymphozyten reichen Infiltrierung des Melanomgewebes mit Zerstörung der Melanomzellen dar, welches zunehmend in ein deutlich fibrotisches Stadium übergeht [29]. Die Regression stellt eine Reaktion des Immunsystems gegen das MM dar [30], [31]. In die bisherigen Klassifikationen der Tumorstadien konnte die Regression als prognostischer Faktor keinen Einzug erlangen, da die Studienlage bisher als heterogen bezüglich der Prognose auf das Überleben galt. So waren die Ergebnisse der Studien sowohl positiv, neutral, als auch negativ bezüglich der Regression auf das Überleben bei MM. Als potentielle Ursache der Regression als negativer Marker wurde eine durch die Regression bedingte Abnahme der Tumordicke diskutiert, sodass hier eine eigentlich schlechtere Prognose zugesprochen wurde, da die Zunahme der Tumordicke den prognostisch ungünstigsten Faktor darstellt [32]. Auch gehen ausgedehnte Regressionszonen mit einer schlechteren Prognose einher [33].

Laut einer aktuellen systematischen Literaturrecherche von Ribero et al. ist die Regression jedoch als günstig anzusehen, da sie mit einem verminderten Risiko für das Vorliegen von SLN-Metastasen einhergeht [32, 34].

Lokalisation:

Die Tumorlokalisation stellt ebenfalls einen eigenständigen Risikofaktor für das Überleben der Patienten mit MM dar [13]. Unterschieden werden kann hier in zwei prognostisch unterschiedliche Regionen, der BANS-Region und der TANS-Region. Die BANS-Region enthält die Körperregionen *upper back, outer arm, neck* und *scalp*, die TANS-Region enthält die Körperregionen *thorax, upper arm, neck* und *scalp* [35]. Hierbei gehen Melanome aus der BANS-Region mit einer schlechteren Prognose einher als Melanome aus der TANS-Region. Die Begründung für die bessere Prognose der Melanome der Extremitäten liegt vermutlich in der unterschiedlichen Anatomie des Lymphsystems. Die Lymphabflusswege der Extremitäten sind länger bis zur Mündung in den Blutkreislauf und enthalten mehr Lymphknoten als das Lymphsystem von anderen Lokalisationen des Körpers wie beispielsweise der Kopf-Hals Region [36], [37].

Histologischer Subtyp:

Die WHO unterscheidet vier histologische Subtypen: das Lentigo-Maligna-Melanom (LMM), das Superfiziell Spreitende Melanom (SSM), das Akrolentiginöse Melanom (ALM), sowie das Noduläre Melanom (NM) [38]. Weitere seltener Subtypen, wie beispielsweise das Amelanotische Melanom, werden in einer zusätzlichen Kategorie mit weiteren Formen zusammengefasst. Das SSM ist mit ca. 75% der häufigste Subtyp. Ein Teil der SSM ist mit kongenitalen bzw. mit dysplastischen Nävi assoziiert, jedoch entsteht der größte Anteil der SSM de Novo. Das SSM zeigt zu Beginn vor allem ein horizontales Wachstum, welches später zunehmend in ein vertikales Wachstum übergeht [3]. Das LMM entsteht häufig an durch Sonnenlicht vorgeschädigten Hautstellen und betrifft bevorzugt ältere Personen. Das Wachstum bzw. die Veränderung der geschädigten Hautareale zum LMM erfolgt eher langsam über einen Zeitraum von vielen Jahren [3, 39, 40]. Das ALM stellt mit ca. 5% Anteil an allen Melanom Patienten einen eher selteneren Subtyp des Melanoms dar. Häufig findet sich das ALM an den Fußsohlen, den Handinnenflächen und unter den Nägeln. In Asien und bei sehr dunkelhäutigen Menschen stellt das ALM den häufigsten Subtyp des Melanoms dar [41-44].

Das Noduläre Melanom stellt einen Anteil von 10-30% an allen Melanom Subtypen. Bisheriger Konsens ist, dass das noduläre Melanom eine vertikal wachsende Variante des SSM ist [45-47]. Es finden sich jedoch in jüngerer Zeit Angaben in der Fachliteratur, welche dem nodulären Melanom eine eigene (biologische) Entität zusprechen [48, 49]. Klinisch imponiert das noduläre Melanom als dunkel pigmentierter Nodus. Es können jedoch auch amelanotische Formen auftreten.

Verschiedene Konfundierungseffekte führen dazu, dass der histologische Subtyp nicht als eigenständiger Risikofaktor verstanden werden kann [42, 50, 51].

So zeigt beispielsweise das ALM eine schlechtere Prognose als das SSM. Die Ursache hierfür könnte an der bevorzugten Lokalisation des ALM liegen [51].

Der histologische Subtyp findet keinen Einzug in das Klassifikationssystem des AJCC [49], [21].

1.3 Klassifikation nach AJCC

Die Einteilung des malignen Melanoms in verschiedene Tumorstadien erfolgt derzeit in Deutschland nach dem Konsens des American Joint Committee on Cancer (AJCC). Hierbei handelt es sich um eine Klassifikation nach dem TNM-System, welches zur Einteilung verschiedene Tumoreigenschaften (T), die Infiltration in lokale Lymphknoten (N) sowie das Auftreten von Fernmetastasen (M) berücksichtigt. Die einheitliche und systematische Einteilung dient der besseren Vergleichbarkeit von Patienten im klinischen Alltag und ermöglicht das Aufstellen einer Prognose für den Patienten sowie die Ableitbarkeit von Therapie-schemata. Auch die Durchführung und Vergleichbarkeit von klinischen Studien wird durch die Klassifikation nach AJCC gewährleistet.

Dabei erfährt die Klassifikation der AJCC in regelmäßigen Abständen eine Überarbeitung. Die aktuellste Version der AJCC wurde 2017 veröffentlicht [21] und wird in der neuen „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.0 – April 2018, AWMF“ für die histopathologische Befundung von malignen Melanomen verwendet [52]. Zum Zeitpunkt der Da-

tenanalyse in dieser Arbeit wurde auf die damals gültige Klassifikation der AWMF von 2009 zurückgegriffen [53].

In die aktuelle Klassifikation des AJCC werden die Tumordicke nach Breslow als wichtigster prognostischer Marker sowie das Vorhandensein von Ulzerationen und das Kriterium „Mitoserate“, insbesondere bei Melanomen < 1 mm, einbezogen.

Tabelle 1: Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom, Quelle: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 2.0 – Juli 2016, AWMF [53].

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

Tabelle 2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom, Quelle: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 2.0 – Juli 2016, AWMF [53].

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

Tabelle 3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom, Quelle: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 2.0 – Juli 2016, AWMF [53].

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

Tabelle 4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms, Quelle: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 2.0 – Juli 2016, AWMF [53].

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
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 3 makroskopische nodale Metastasen	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und / oder In-transit-Metastasen	Keine
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu 3 makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastasen ohne regionale Lymphknotenmetastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	4 oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und / oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	Keine
IV			Fernmetastasen

1.4 Prognostische Faktoren der dünnen Melanome mit ≤ 1 mm Tumordicke

In den letzten Jahrzehnten konnte in Deutschland eine deutliche Abnahme der Tumordicke des Melanoms beobachtet werden. So sank die mediane Tumordicke in den Jahren zwischen 1976 und 2000 von 1,81 mm auf 0,53 mm. Die Rate der Melanome mit Tumordicken kleiner als 1 mm stieg im gleichen Zeitraum von 35,0% auf 59,8% an [54]. Melanome mit Tumordicken unter 1 mm gehen insgesamt mit einer guten Prognose einher. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I für Melanome $\leq 1,00$ mm bei 95% [21].

Für dünne Melanome werden im Vergleich zu größeren Tumordicken zum Teil andere prognostische Faktoren relevant. So gilt bei dünnen Melanomen $\leq 1,00$ mm der Invasionslevel nach Clark als ein unabhängiger prognostischer Marker. Dies gilt jedoch nicht für größere Tumordicken [55]. Eine Zunahme des Invasionslevels korreliert bei dünnen Melanomen nicht mit der Ulzeration [13].

Die Ulzeration stellt für dünne Melanome einen bedeutenden Risikofaktor dar und geht mit einer höheren Sterblichkeit einher [13].

Insgesamt gilt für dünne Melanome, dass eine stetige Zunahme der Tumordicke, das Kriterium der Ulzeration, sowie eine Mitoserate von mehr als $1 / \text{mm}^2$ mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergehen [21],[56],[57]. Eine Mitoserate von mehr als $1 / \text{mm}^2$ gilt zudem als zweit-aussagekräftigster Risikofaktor nach der Tumordicke noch vor der Ulzeration [58].

In multivariaten Analysen konnte zudem gezeigt werden, dass ein höheres Lebensalter, eine Lokalisation im Bereich des Halses und Rückens, der histologische Subtyp (ALM), sowie das männliche Geschlecht als eigenständige Risikofaktoren signifikante Ergebnisse liefern [59].

1.5 Zielsetzung und Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, einflussnehmende Faktoren auf die Melanom-Prognose zu untersuchen.

Hierfür wurde ein Teil des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (ZRMM der DDG) verwendet. Der verwendete Teil umfasste die Daten, welche die Universitäts-Hautklinik Tübingen dem ZRMM der DDG für den Zeitraum von 1981 bis 2010 beisteuerte.

Hierfür sollten der Einfluss der wichtigsten prognostischen Faktoren bei Primärtumoren, wie die demographischen Faktoren Alter und Geschlecht sowie die Tumor-assoziierten Faktoren Lokalisation, Tumordicke, Invasionslevel, Ulzeration, histologischer Subtyp und Regression geprüft werden.

Das Hauptaugenmerk lag auf folgenden Zielsetzungen:

- Beschreibung des Patientenkollektivs mit seinen typischen Charakteristika.
- Kaplan-Meier-Kurven zur Ermittlung der einzelnen Überlebenswahrscheinlichkeiten für die einzelnen untersuchten Merkmale mit Log Rank-Tests.
- Durchführung von Cox-Hazard-Regressions-Analysen gesondert für die AJCC-Stadien I, II, III und IV.

Mittels dieser Zielsetzungen sollten folgende Fragestellungen näher untersucht werden:

- Wie setzt sich das Gesamtkollektiv hinsichtlich seiner charakterisierenden Eigenschaften zusammen?
- Nehmen die prognostischen Faktoren in der Gruppe des Gesamtkollektivs einen Einfluss hinsichtlich des Langzeitüberlebens?
- Wie sieht die Hazard Ratio für die einzelnen prognostischen Faktoren in den jeweiligen Stadien der AJCC aus?
- Welche prognostischen Faktoren stellen sich in der multivariaten Analyse als statistisch signifikant unabhängige prognostische Faktoren dar?
- Wie ist der Einfluss der prognostischen Faktoren bei dünnen Melanomen unter 1,00 mm Tumordicke hinsichtlich des Langzeitüberlebens?
- Wie verhalten sich die prognostischen Faktoren mit zunehmender Tumordicke bei Melanomen unter 1,00 mm Tumordicke hinsichtlich des Langzeitüberlebens?

2 Material und Methoden

2.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Die Grundlage der Auswertung stellte ein Teil des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft dar. Der verwendete Teil umfasste die Daten, welche die Universitäts-Hautklinik Tübingen dem ZRMM der DDG beisteuerte. Es handelt sich hierbei um ein Zentralregister, welches der Datengewinnung über das maligne Melanom dient. Die Grundlage der Datenerhebung stellen ein standardisierter Ersterhebungs- sowie ein Folgerhebungsbogen dar. Bei den in der Universitäts-Hautklinik Tübingen behandelten Patienten handelt es sich um Patienten aus dem erweiterten Einzugsgebiet von Tübingen in Baden-Württemberg. Der in dieser Arbeit gewählte Beobachtungszeitraum von 30 Jahren umfasste die Erstdiagnosejahre von 1981 - 2010.

Der rohe Registerdatensatz der Patienten der Universitäts-Hautklinik Tübingen umfasste ursprünglich 14.580 Patienten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit okulären Melanomen, da eine Vergleichbarkeit hinsichtlich der einflussnehmenden Faktoren nicht gegeben ist. Des Weiteren wurden nur invasive Melanome (Invasionslevel nach Clark \geq II) eingeschlossen. Ein weiteres Selektionskriterium war eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 Monaten. So ergab sich letztlich eine Zahl von 10.101 Patientenfällen als Grundlage für die nachfolgende Statistik und Auswertung.

Selektionskriterien:

Gesamter Datensatz:	14.580 Patienten
Nachbeobachtungszeit > 3 Monate	Minus 802 Patienten → 13.778 Patienten
Nur invasive Melanome:	Minus 78 Patienten → 13.700 Patienten
Keine okulären Melanome:	Minus 162 Patienten → 13.538 Patienten

Erstdiagnosejahre 1981 - 2010: Minus 3.437 Patienten → 10.101 Patienten

2.2 Auswertung

2.2.1 Beschreibung der Parameter

Im Folgenden werden die Parameter der in dieser Arbeit erhobenen Statistik näher beschrieben.

Für jeden Patienten des für die Auswertung relevanten Kollektivs ($n = 10.101$) liegen die Daten zu „Alter“, „Geschlecht“, „Datum der Erstdiagnose“ des Melanoms sowie das Datum des letzten Beobachtungszeitpunkts bzw. des Todesdatums vor. Die Nachbeobachtungszeit ergibt sich aus der Differenz des letzten Beobachtungszeitpunktes bzw. Todesdatums und dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Melanoms. Wie zuvor beschrieben, sind hier nur Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 Monaten enthalten.

Liegen für die untersuchten Parameter keine Angaben vor, so wurden diese mit „k.A.“ (Keine Angaben) zusammengefasst.

Aus der Altersverteilung als kontinuierliche Variable wurden folgende 3 Altersgruppen gebildet:

- jünger als 45 Jahre ($n = 3.257$)
- 46 bis 65 Jahre ($n = 4.032$)
- älter als 65 Jahre ($n = 2.812$)

Der Parameter „Geschlecht“ wurde ebenfalls als Einflussgröße auf das Langzeitüberleben bei malignem Melanom untersucht.

Bei der Tumordicke als ebenfalls kontinuierliche Variable wurden folgende Gruppen gebildet und entsprechend ausgewertet. (Die Einteilung orientiert sich hier an der Einteilung der Tumordicke nach den TNM-Kriterien des AJCC).

- T1: Tumordicke ≤ 1.0 mm
- T2: Tumordicke 1,01 mm - 2,00 mm
- T3: Tumordicke 2,01 mm - 4,00 mm
- T4: Tumordicke $> 4,00$ mm

Der Invasionslevel nach Clark wurde in die Gruppen I, II, III, IV, V sowie „unbekannt“ eingeteilt. Da die Invasivität des Tumors eines der Selektionskriterien für dieses Patientenkollektiv darstellt, finden sich folglich in Gruppe I keine Patienten.

Das Kriterium „Ulzeration“ wurde in „ja“, „nein“ und „unbekannt“ unterteilt.

Für das Kriterium „Tumorregression“ erfolgte ebenfalls die Unterteilung in „ja“, „nein“ und „unbekannt“.

Für das Tumorstadium während der Erstdiagnose, welches nach der TNM-Klassifikation des AJCC erhoben wurde, erfolgte eine vereinfachte Einteilung in vier Gruppen. Hierbei blieb die Hauptgruppe erhalten, die jeweilige Unterteilung einer Hauptgruppe wurde jedoch zusammengefasst.

- I: IA, IB
- II: IIA, IIB, IIC
- III: IIIA, IIIB, IIIC
- IV: IV

Auf den Ersterhebungsbögen des ZRMM der DDG existieren insgesamt 17 Auswahlmöglichkeiten für die Lokalisation des jeweiligen Melanoms. Die Auswahl der Lokalisation für Melanome der Schleimhaut unterteilt sich hierbei noch in weitere sechs Auswahlmöglichkeiten, bei akraler Lokalisation in weitere vier Möglichkeiten. Hieraus wurden folgende Gruppen gebildet, bei denen unterteilte Gruppen zusammengefasst wurden.

- Kopf und Hals: Gesicht, sonstiger Kopf, Hals
- Torso: Brust/Oberbauch, Rücken, Unterbauch, Gesäß, äußeres Genitale,
- Obere Extremität: Oberarm, Unterarm, Hand
- Untere Extremität: Oberschenkel, Unterschenkel, Fuß
- Sonstige: Schleimhaut aus: Nase, Vulva, Anus, Mund, Vagina

Die Unterscheidung der histologischen Subtypen erfolgt auf den Ersterhebungsbögen des Zentralregisters „Malignes Melanom“ in neun Gruppen. Die Gruppen „nicht klassifizierbar“, „nicht klassifiziert“ und „sonstige“ (amelanotische-, desmoplastische-, spitzoide-, epitheloide-, Spindelzellmelanome), Schleimhaut-Melanome sowie „Melanom auf großem kongenitalem Nävus“ wurden als Gruppe „sonstige“ zusammengefasst. Hieraus ergaben sich letztlich folgende 7 Gruppen, welche in die statistische Bewertung eingingen:

- Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)
- Noduläres Melanom (NM),
- Lentigo-maligna-Melanom
- Akrolentiginöses Melanom
- Sonstige

2.2.2 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Statistikprogramms „IBM SPSS Statistics Version 21.0.0.1 für Windows“.

Für die numerischen Variablen „Alter“ und „Tumordicke“ wurden der Medianwert, der Interquartilsabstand (IQR) und der Mittelwert ermittelt. Für das Alter wurde zusätzlich die Standardabweichung (SD) angegeben.

Für die kategorialen Variablen „Altersgruppen“, „Geschlecht“, „Tumordicke nach Breslow“, „Invasionslevel nach Clark“, „Ulzeration“, „Histologischer Subtyp“, „(Tumor-) Regression“ und „Stadium bei Erstdiagnose (AJCC)“ wurden die Absolute Anzahl (n) und die prozentuale Verteilung (%) innerhalb einer Variablen ermittelt.

Um eine Aussage über das anteilige Überleben der Patienten nach 10 Jahren unter Vorliegen der jeweiligen prognostischen Faktoren wie „Alter“, „Geschlecht“, „Tumor-Dicke“, „Invasionslevel“, „Ulzeration“, „Regression“, „AJCC Tumorstadium bei Erstdiagnose“, „Lokalisation“ sowie „histologischer Subtyp“ zu erhalten, wurden univariate Berechnungen nach der Methode nach Kaplan und Meier durchgeführt. Hierbei handelt es sich um ein Modell, bei dem für jeden Todesfall zu einem Zeitpunkt der Anteil der noch Lebenden im Vergleich zu den am Melanom verstorbenen bestimmt wird. Es lässt sich somit eine Aussage darüber treffen, wie viele Patienten einen gewissen Zeitpunkt überleben [60].

Berechnet wurden der Einfluss der verschiedenen Parameter für das Gesamtkollektiv sowie der Einfluss der Parameter für folgende Subkollektive „Melanome ≤ 1 mm Tumordicke“, „Melanome $\leq 0,5$ mm Tumordicke“, „Melanome mit $0,51 - 0,75$ mm Tumordicke“ und „Melanome mit $0,76 - 1,00$ mm Tumordicke“. Hierbei wurde als zu untersuchendes Zeitintervall die Erstdiagnose des Melanoms bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt bzw. des Todesdatums des Patienten gewählt. Im Falle eines Todes wurden ausschließlich Fälle gewertet, deren Todesursache auf das maligne Melanom zurückzuführen war. Alle übrigen Todesfälle wurden zensiert. Zur Prüfung des Signifikanzniveaus der jeweiligen Unterschiede der verschiedenen Überlebenskurven wurde der Log-Rank-Test verwendet. Hierfür wird nicht für jede Überlebenskurve ein p-Wert angegeben,

sondern ein p-Wert, welcher die statistische Signifikanz der Unterschiede der verschiedenen Kurven eines Faktors angibt. Des Weiteren wurde hier das 95%-Konfidenzintervall für die einzelnen Ergebnisse ermittelt.

Um herauszufinden, ob die untersuchten Faktoren einen statistisch signifikant unabhängigen Einfluss auf das Überleben ausüben, wurden multivariate Analysen nach dem Cox-Hazard-Regressionsmodell durchgeführt. Die Voraussetzung dafür ist ein über die Zeit konstanter Einfluss der prognostischen Faktoren auf die Überlebenszeit („proportional hazards regression“).

Die Hazards der verschiedenen Gruppen müssen sich proportional zueinander verhalten. Eine orientierende Abschätzung, ob diese Annahme gerechtfertigt ist, liefern die Kaplan-Meier-Kurven. Hierfür müssen die Kurven ein gleichmäßiges Verhalten zueinander zeigen und dürfen sich nicht überschneiden [60].

Die Hazard Ratio (HR) unterscheidet sich vom Relativen Risiko. Sie kann aber wie das Relative Risiko interpretiert werden.

Der Unterschied zum Relativen Risiko besteht darin, dass das Relative Risiko ein kumulatives Risiko zu einem festen Endpunkt beschreibt. Die Hazard Ratio hingegen beschreibt ein unmittelbares Risiko, welches über den gesamten Beobachtungszeitraum bestand. Somit kann ein Risiko bereits vor Erreichen eines Beobachtungsendpunkts gezeigt werden [60, 61].

Die HR beschreibt den Faktor, um welchen die Wahrscheinlichkeit erhöht ist, innerhalb eines bestimmten Beobachtungszeitraums bei Vorliegen eines bestimmten prognostischen Kriteriums zu versterben.

Eine HR von 1 bedeutet, dass kein Unterschied zwischen zwei Faktoren ermittelt werden konnte. Eine HR über 1 gibt den Faktor der Risikoerhöhung an, eine HR unter 1 gibt entsprechend den Faktor der Risikominderung an.

Geprüft wurden jeweils die einflussnehmenden Faktoren für die Stadien I - III nach AJCC. Hierbei wurde die jeweilige Hazard Ratio eines Parameters im Vergleich zu den anderen Parametern und das dazugehörige 95% Konfidenzintervall (KI) mit p-Wert ermittelt.

Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Prognostische Faktoren des Gesamtkollektivs

3.1.1 Charakterisierung des gesamten Patientenkollektivs

Das durchschnittliche Erkrankungsalter im Gesamtkollektiv ($n = 10.101$) betrug 53,81 Jahre mit einer Standardabweichung (SD) von $\pm 16,49$ Jahren. Der Median lag bei 55 Jahren mit einem Interquartilsabstand von 41 Jahren (25%) und 67 Jahren (75%).

Die numerische Variable „Tumordicke“ wies einen Mittelwert von 1,53 mm auf. Der Median konnte mit einem Wert von 0,87 mm und einem Interquartilsabstand von 0,50 mm (25%) und 1,82 mm (75%) angegeben werden.

Der Anteil der Frauen am Gesamtkollektiv lag bei 52,3% ($n = 5.282$), der der Männer bei 47,7% ($n = 4.919$).

Die Darstellung der weiteren prognostischen Parameter (mit ihren jeweiligen Anteilen am Gesamtkollektiv) wie Tumordicke nach Breslow, Invasionslevel nach Clark, Ulzeration, histologischer Subtyp, Regression sowie Stadium nach AJCC bei Erstdiagnose, finden sich in Tabelle 6.

Addiert man die Gesamtzahl der Fälle eines Parameters in Tabelle 6, z.B. für die Tumordicke nach Breslow ($n = 9.475$), so erhält man teilweise eine von der Gesamtzahl ($n = 10.101$) abweichende Anzahl an Patientenfällen, welche auf fehlende Angaben für den jeweiligen Parameter im Datensatz zurückzuführen ist.

Die Angabe „Unbekannt“ beschreibt hier teilweise einen unbekanntem Zustand (z.B. auch für eine nicht eindeutige diagnostische Zuordnung), welcher so im Datensatz codiert wurde und nicht nur fehlende Angaben.

Tabelle 5: Charakterisierung der numerischen Variablen des Patientenkollektivs

	Mittelwert	Median	IQR (25; 75)
Alter (Jahre)	53,8 (SD \pm 16,49)	55	41; 67

Tumordicke (mm)	1,53	0,87	0,50; 1,82
-----------------	------	------	------------

Tabelle 6: Charakterisierung der kategorialen Variablen des Patientenkollektivs

	Anzahl n (%)
Altersgruppen	
≤ 45 Jahre (Anzahl n) (Anteil %)	3.257 (32,2)
46 – 65 Jahre (Anzahl n) (Anteil %)	4.032 (40,0)
> 65 Jahre (Anzahl n) (Anteil %)	2.812 (27,8)
Geschlecht	
Männlich (Anzahl n) (Anteil %)	4.819 (47,7)
Weiblich (Anzahl n) (Anteil %)	5.282 (52,3)
Tumordicke nach Breslow	
≤ 1mm	5.376 (56,7)
1.01 - 2.00mm	2.049 (21,6)
2.01 - 4.00mm	1.379 (14,6)
> 4mm	671 (7,1)
Unbekannt	626
Invasionslevel nach Clark	
II	1.958 (19,4)
III	3.253 (32,2)
IV	3.375 (33,4)
V	294 (2,9)
Unbekannt	1.220 (12,1)
Nicht codiert	1
Ulzeration	
Ja	1.107 (11,4)
Nein	6.660 (68,9)
Unbekannt	1.902 (19,7)

Nicht kodiert	432
Histologischer Subtyp	
SSM	6.328 (62,6)
NM	1.281 (12,7)
LMM	829 (8,2)
ALM	389 (3,9)
Schleimhaut	79 (0,8)
MM auf Nävus	10 (0,1)
Sonstige	761 (7,5)
Unbekannt	424 (4,2)
Nicht kodiert	0
Regression	
Ja	957 (9,9)
Nein	6.474, (67,0)
Unbekannt	2.234, (23,1)
Nicht kodiert	436
Stadium bei Erstdiagnose (AJCC)	
I	6.985, (71,0)
II	1.800, (18,3)
III	870, (8,8)
IV	184, (1,9)
Nicht kodiert	262

3.1.2 Gesamtzahl der Todesfälle

Von 10.101 Patienten konnte für 1.625 Patienten ein Todesdatum ermittelt werden, bei welchen ein Melanom die Todesursache war. Der prozentuale Anteil aller verstorbenen Patienten durch ein Melanom betrug folglich 16,1%. 5.335 Patienten wiesen Tumordicken von weniger als 1,00 mm auf, wovon insgesamt 193 Patienten ursächlich an einem Melanom verstarben, was einem prozentualen Anteil von 3,6% entsprach.

Der Anteil der Todesfälle der dünnen Melanome unter 1,00 mm an allen Todesfällen durch Melanome betrug insgesamt 11,9%.

Tabelle 7: Gesamtzahl der Todesfälle

	n (gesamt)	Todesfälle (%)
Gesamtes Patientenkollektiv.	10.101	1.625 (16,1%)
Anteil der Todesfälle durch dünne Melanome < 1,00 mm am Gesamtkollektiv.	10.101	193 (1,9%)
Anteil der Todesfälle durch dünne Melanome < 1,00 mm an allen dünnen Melanomen < 1,00 mm.	5.335	193 (3,6%)
Anteil der dünnen Melanome < 1,00 mm an allen Todesfällen.	1.625	193 (11,9%)

3.1.3 10-Jahres-Überlebensraten des Gesamtkollektivs

Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Gesamtkollektiv bei Vorliegen der einzelnen prognostischen Faktoren wurde mit der Methode nach Kaplan-Meier berechnet. Hierfür ging jeder Todesfall, bei welchem ein Melanom die Todesursache war, als Ereignis in die Statistik ein. Für die Berechnung konnten insgesamt 10.101 Patientenfälle herangezogen werden.

Hierbei zeigte sich, dass die 10-Jahres-Überlebensrate mit zunehmendem Alter sank. Für die Altersgruppe der unter 45 - Jährigen betrug die 10-Jahres-Überlebensrate 86,9%, bei den 46 - 65-Jährigen 80,1% und den über 65 - Jährigen 76,0%. Die Unterschiede der einzelnen Gruppen waren mit einem p-Wert $< 0,001$ statistisch hochsignifikant.

Für den prognostischen Faktor „Geschlecht“ konnte ebenfalls ein Unterschied im Langzeitüberleben festgestellt werden. So betrug die 10-Jahres-Überlebensrate bei Männern 77,5%, die der Frauen 84,7%. Der p-Wert hierfür betrug $< 0,001$.

Für das Kriterium „Tumordicke“ zeigte sich aufsteigend eine deutliche Reduzierung der Überlebensrate. So betrug die 10-Jahres-Überlebensrate bei ≤ 1.0 mm Tumordicke 94,9%, bei 1,01 - 2,00 mm 81,3%, bei 2,01 - 4,00 mm 65,1% und bei Tumoren dicker als 4,00 mm 45,5%. Auch hier war der Unterschied mit einem p-Wert $< 0,001$ hochsignifikant.

Für das Kriterium „Invasionslevel nach Clark“ konnte eine Abnahme der 10-Jahres-Überlebensrate mit zunehmendem Level gezeigt werden. So betrug die 10-Jahres-Überlebensrate in Level II 97,4%, in Level III 91,5%, in Level IV 75,2% sowie in Level V 71,7%. Der p-Wert betrug hier $< 0,001$.

Das Vorhandensein des Kriteriums „Ulzeration“ ergab eine 10-Jahres-Überlebensrate von 55,1% im Vergleich zu Melanomen mit fehlendem Ulzerationsstatus mit 88,6%. Der p-Wert betrug hier $< 0,001$.

Fälle mit positiver Tumorregression zeigten eine 10-Jahres-Überlebensrate von 88,3% im Vergleich zu Fällen mit fehlender Tumorregression mit 84,8%. Der p-Wert betrug hier $< 0,001$.

Für die Stadien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nach AJCC ergaben sich für Stadium I 92,9%, für Stadium II 66,6%, für Stadium III 45,0% sowie für Stadium IV 11,1%. Der p-Wert betrug $< 0,001$.

Die 10-Jahres-Überlebensrate des MM zeigte je nach Lokalisation des Tumors hochsignifikante Unterschiede mit einem p-Wert $< 0,001$. So betrug die 10-Jahres-Überlebensrate für den Bereich „Kopf und Nacken“ 81,0%, für den Bereich „Torso“ 81,9%, für die „oberen Extremitäten“ 88,7%, für die „unteren Extremitäten“ 83,5% und für „andere Lokalisation“ 35,1%. Der p-Wert betrug $< 0,001$.

Bei der Unterscheidung der verschiedenen histologischen Subtypen konnte für das SSM eine 10-Jahres-Überlebensrate von 88,8%, für das NM von 64,1%, für das LMM von 89,8%, für das ALM von 62,2% sowie für sonstige Melanome von 72,5% ermittelt werden. Der p-Wert betrug $< 0,001$.

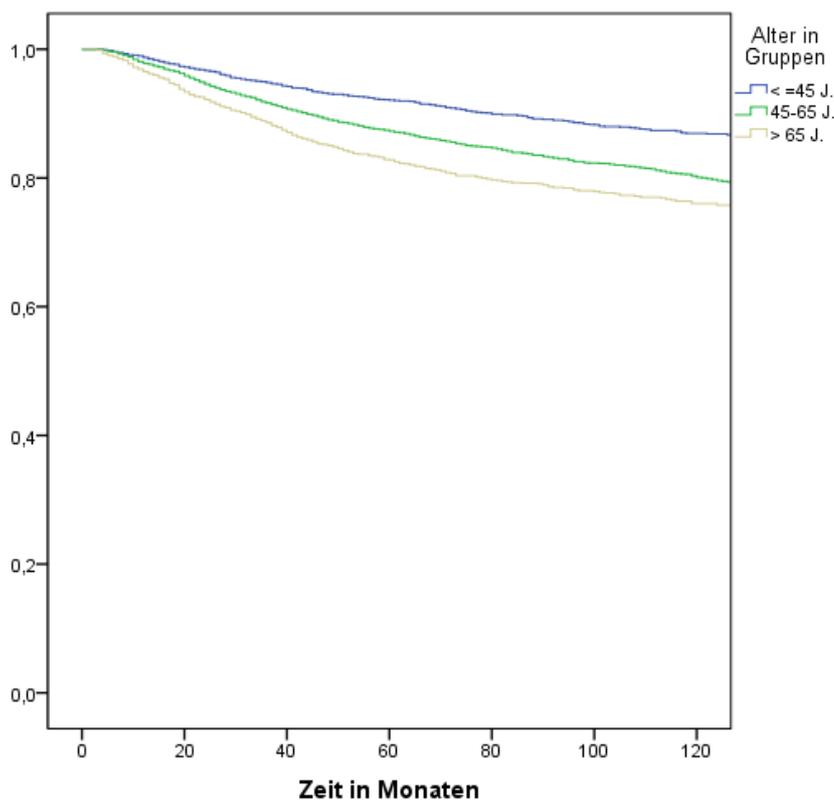


Abbildung 1: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Alter“

Ergebnisse

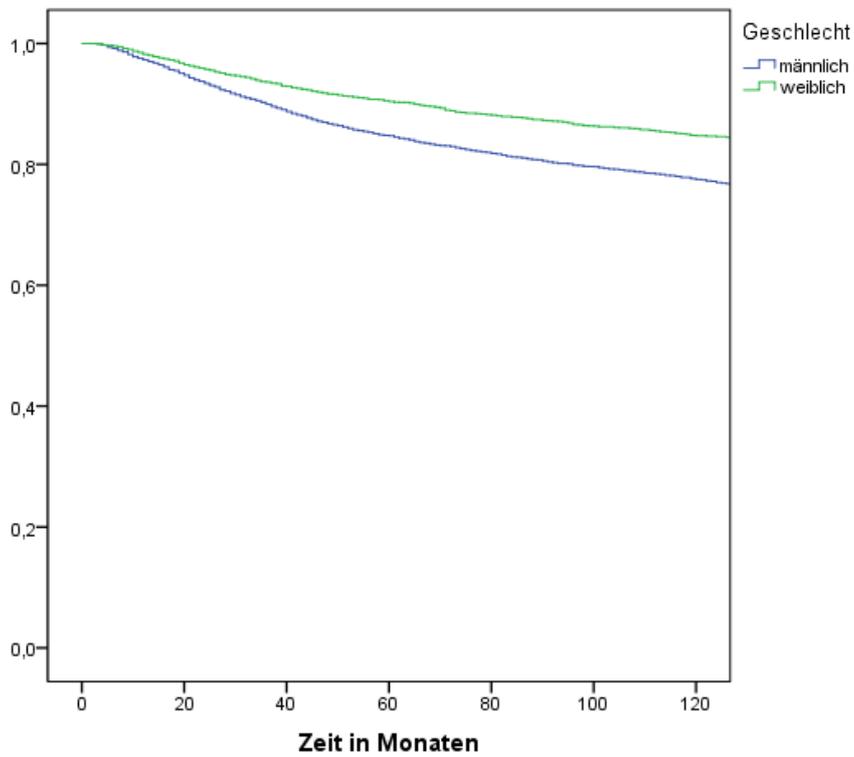


Abbildung 2: 10-Jahres Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Geschlecht“

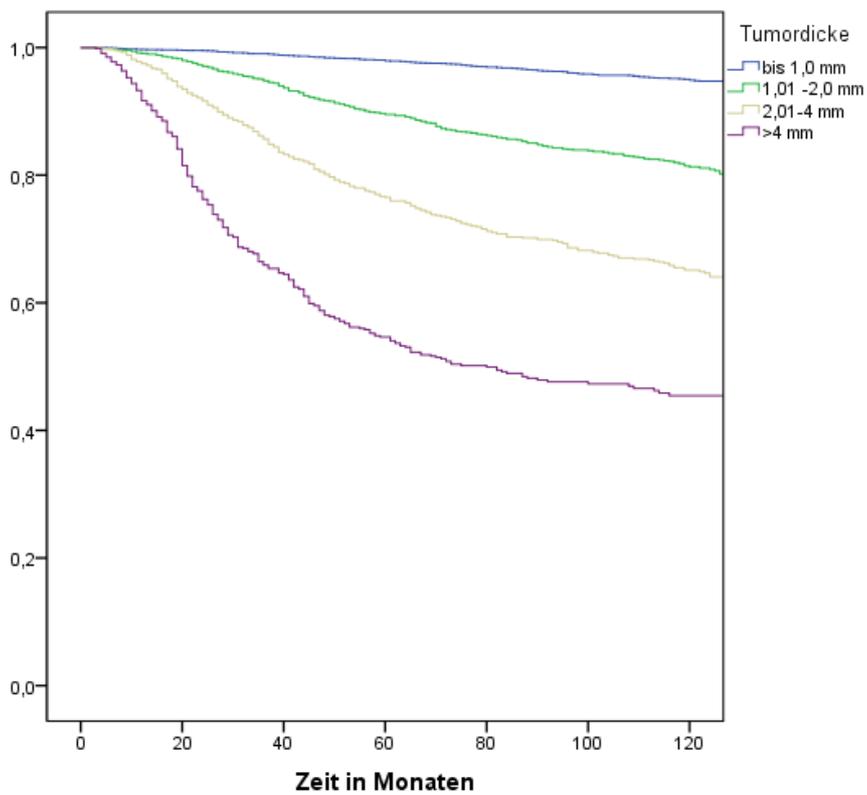


Abbildung 3: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Tumordicke“

Ergebnisse

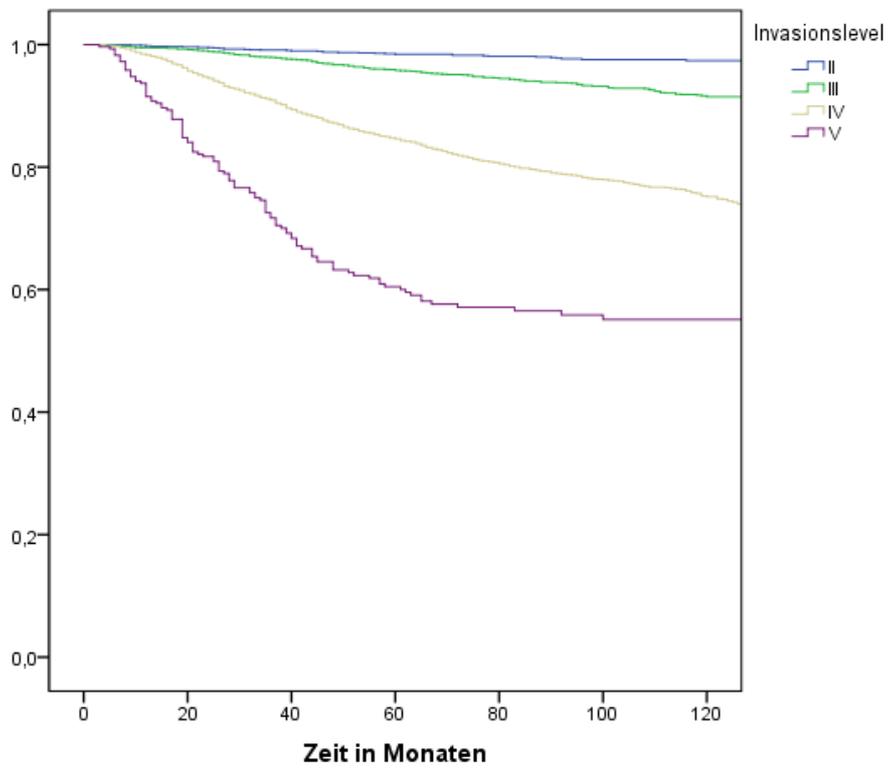


Abbildung 4: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Invasionslevel“

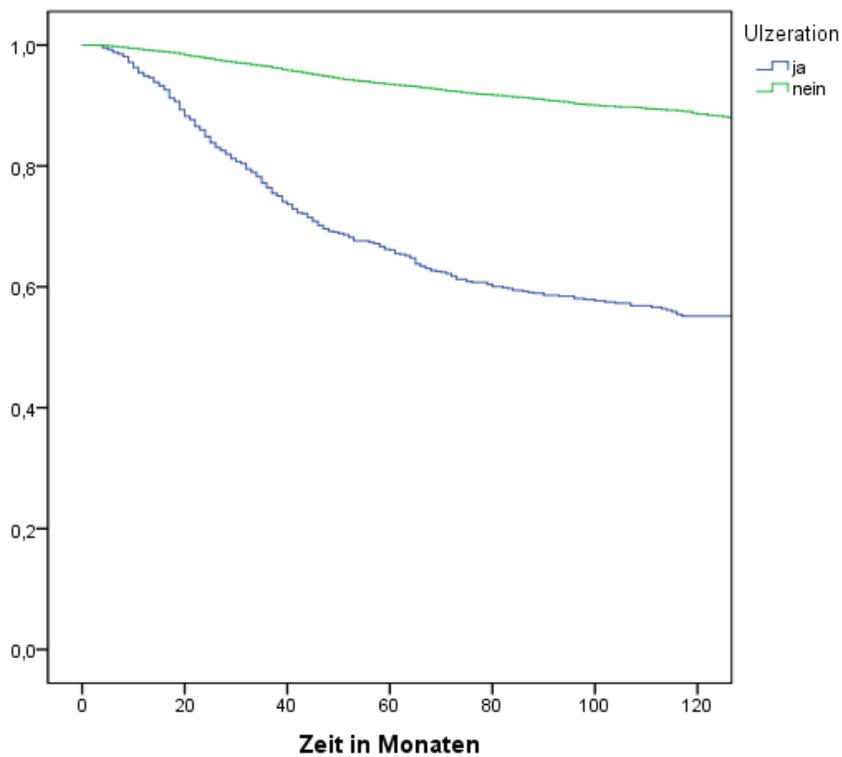


Abbildung 5: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Ulzeration“

Ergebnisse

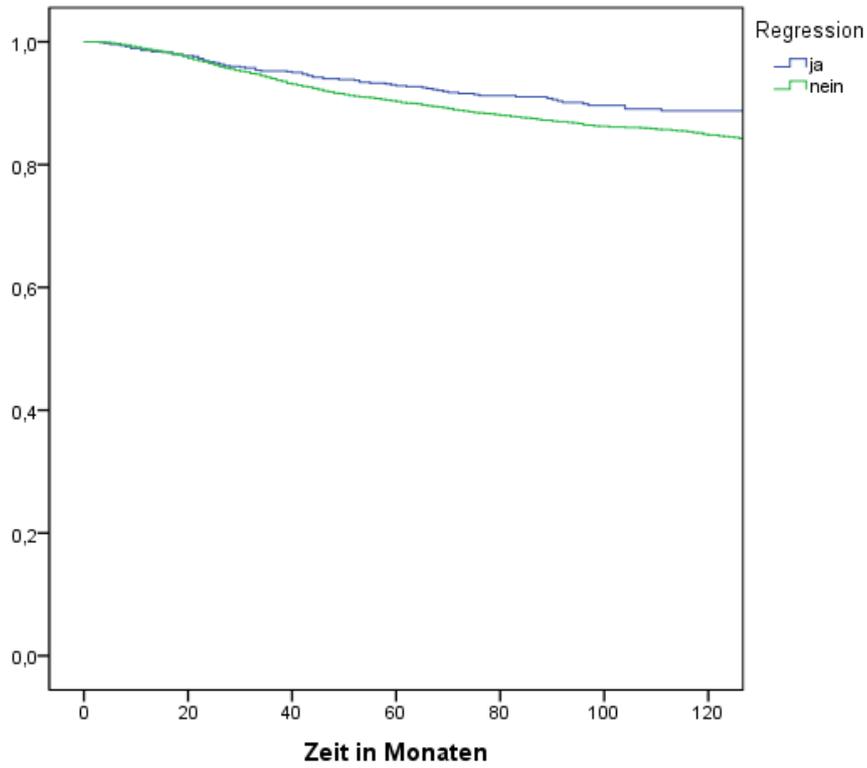


Abbildung 6: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Regression“

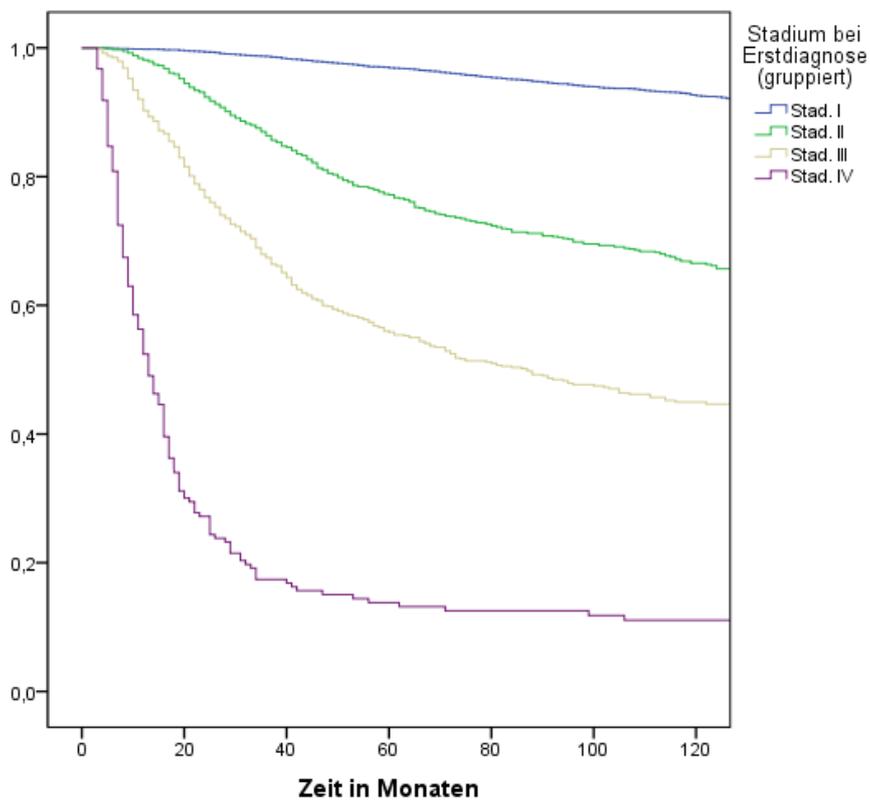


Abbildung 7: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Stadien nach AJCC“

Ergebnisse

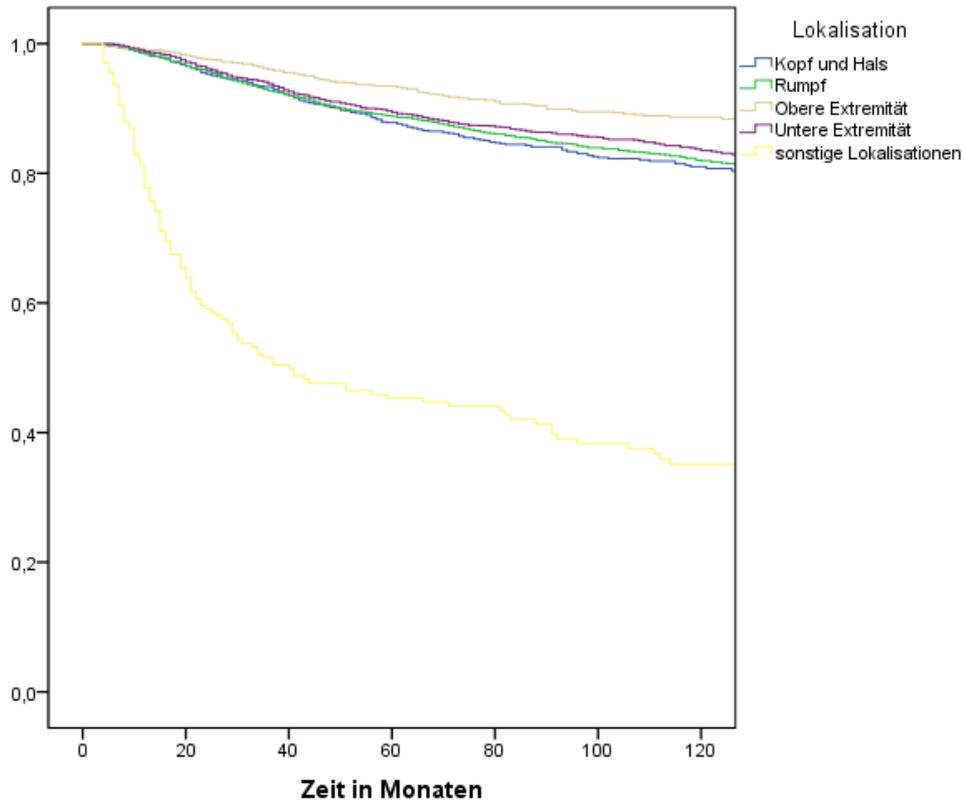


Abbildung 8: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Lokalisation“

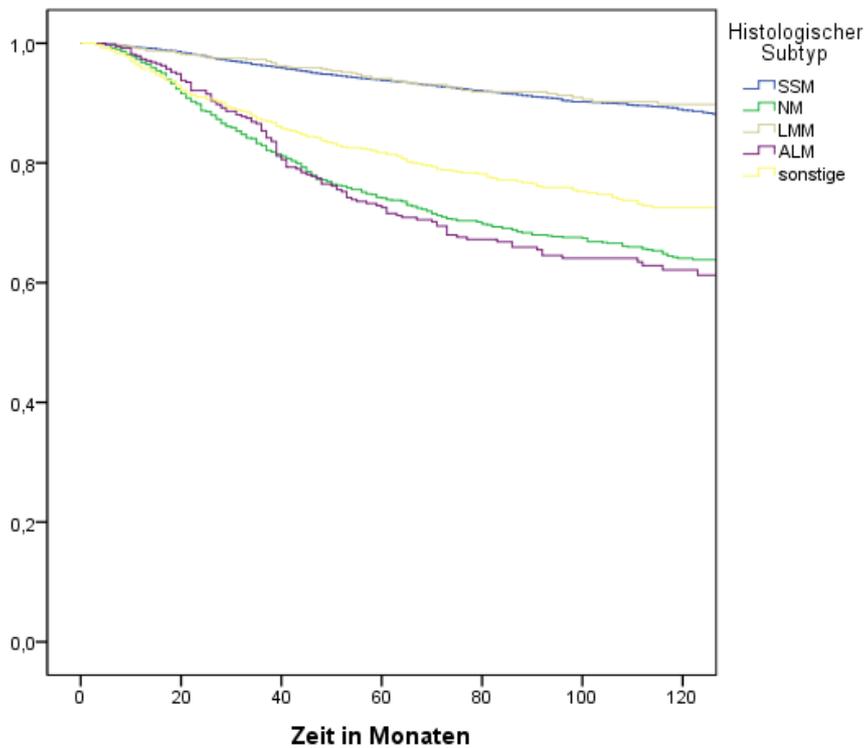


Abbildung 9: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Histologischer Subtyp“

Ergebnisse

Tabelle 8: 10-Jahres-Überlebensraten des Gesamtkollektivs

Prognostischer Faktor	Anzahl (n)	Ereignisse (Todesfälle)	10-Jahres-Überlebensrate (%)	95% - KI	p-Wert
Alter (Jahre)					< 0,001
<45	3.257	390	86,9	85,5 - 88,3	
46-65	4.032	734	80,1	78,7 - 81,5	
>65	2.812	501	76,0	73,8 - 78,2	
Geschlecht					< 0,001
Männlich	4.819	929	77,5	76,1 - 78,9	
weiblich	5.282	696	84,7	83,5 - 85,9	
Tumor Dicke					< 0,001
≤1,0mm	5.376	218	94,9	94,1 - 95,7	
1,01-2,00mm	2.049	351	81,3	79,3 - 83,3	
2,01-4,00mm	1.379	409	65,1	62,2 - 68,0	
>4,00mm	671	318	45,5	41,2 - 49,8	
Invasionslevel					< 0,001
II	1.958	44	97,4	69,6 - 98,2	
III	3.253	240	91,5	90,3 - 92,7	
IV	3.376	705	75,2	73,4 - 77,0	
V	294	113	71,7	66,2 - 77,2	
Ulzeration					< 0,001
Nein	6.660	626	88,6	87,6 - 89,6	
Ja	1.107	418	55,1	51,6 - 58,6	
Regression					< 0,001
Nein	6.474	828	84,8	83,8 - 85,8	
Ja	957	86	88,3	85,8 - 90,8	
Stadium bei Erstdiagnose					< 0,001

Ergebnisse

(AJCC)					
I	6.985	429	92,6	91,8 - 93,4	
II	1.800	509	66,6	64,1 - 69,1	
III	870	427	45,0	41,3 - 48,2	
IV	184	162	11,1	6,4 - 15,8	
Lokalisation					< 0,001
Kopf und Hals	1.548	228	81,0	78,5 - 83,5	
Torso	3.811	593	81,9	80,3 - 83,5	
Obere Extremität	1.494	149	88,7	86,7 - 90,7	
Untere Extremität	2.827	405	83,5	81,9 - 85,1	
Andere Lokalisation	202	123	35,1	27,8 - 42,4	
Histologischer Subtyp					< 0,001
SSM	6.328	606	88,8	87,8 - 89,8	
NM	1.281	411	64,1	61,2 - 67,0	
LMM	829	58	89,8	87,1 - 92,5	
ALM	389	124	62,2	56,5 - 67,9	
Sonstige	933	219	72,5	69,0 - 76,0	

3.2 Cox-Regressionsanalyse nach Stadien des AJCC

Um eine Aussagekraft der einzelnen prognostischen Faktoren unabhängig voneinander zu erhalten, eignet sich die multivariate Cox-Regressionsanalyse. So kann der Einfluss der Variablen untereinander minimiert werden, sodass indirekte Zusammenhänge, welche auf die Aussagekraft einer isoliert betrachteten Variable wirken, nicht überbewertet werden. Das Erreichen des Signifikanzniveaus drückt hier aus, ob ein Faktor als unabhängig verstanden werden kann. Die Cox Regressionsanalyse wurde getrennt für die vier Stadien der AJCC zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Melanome angewandt. Für das Stadium IV konnte aufgrund zu geringer Fallzahlen jedoch keine sinnvolle Analyse durchgeführt werden. Voraussetzung für eine Analyse ist, dass jeder Fall in allen prognostischen Kategorien (Ulzeration, Tumorregression, etc.) eine Angabe enthält. Wurde bei einem Patienten in einer der Kategorien keine Angabe gemacht, so fließt dieser Fall nicht in die Berechnung der Cox-Regressionsanalyse ein.

3.2.1 Cox-Regressionsanalyse Stadium I nach AJCC

Für die Analyse des AJCC Stadiums I konnten 5.119 Patienten in die Berechnung einfließen. 1.866 Patienten fielen aufgrund nicht vollständiger Daten heraus.

Für das Stadium I ergab sich für den Parameter „Alter“ für die Gruppe der 46 – 65 - Jährigen eine Risikoerhöhung um den Faktor 1,07 im Vergleich zu der Gruppe der unter 45 - Jährigen. Für die Gruppe der über 65 - Jährigen ergab sich eine Risikoerhöhung um den Faktor 1,29 im Vergleich zu der Gruppe der unter 45 Jährigen. Die Ergebnisse waren jedoch mit einem p-Wert von 0,708 und 0,150 nicht statistisch signifikant.

Das Kriterium „Geschlecht“ zeigte für Frauen gegenüber Männern eine Risikoreduktion um den Faktor 0,77, das Signifikanzniveau wurde mit einem p-Wert von 0,050 erreicht.

Betrachtete man die Tumordicke nach Breslow, so fand sich eine Risikoerhöhung um den Faktor 2,07 für die Gruppe der Patienten mit einer MM Dicke von 1,01-2,00 mm im Vergleich zur Referenzgruppe der Patienten mit Tumordicken von < 1,00 mm. Das Ergebnis war hier mit einem p-Wert von < 0,001 statistisch hoch signifikant.

Auch konnte das Kriterium „Invasionslevel nach Clark“ für die Level III und IV eine Risikoerhöhung um den Faktor 3,27 (III) bzw. 5,58 (IV) im Vergleich zum Referenzlevel II gezeigt werden. Hierbei wurde das Signifikanzniveau mit einem p-Wert von jeweils < 0.001 erreicht.

Ebenfalls signifikante Ergebnisse lieferte das Kriterium „Ulzeration“. Die Risikoerhöhung war mit einem Faktor von 3,47 im Vergleich zur Referenzgruppe ohne Ulzeration deutlich erhöht. Der p-Wert betrug hier 0,007.

Eine nicht eindeutig belegbare Risikoreduktion schien das Kriterium „Tumorregression“ zu bewirken. So verringerte sich das Risiko um den Faktor 0,9 im Vergleich zur Referenzgruppe ohne Tumorregression. Der p-Wert betrug 0,569. Ebenfalls einen Einfluss auf die Prognose eines MM stellte die Lokalisation des Melanoms dar. Eine Lokalisation des MM im Bereich „Kopf und Hals“ ging mit einer schlechteren Prognose einher. So war das Risiko an einem Melanom zu versterben im Bereich der oberen Extremitäten und unteren Extremitäten um den Faktor 0,43 (obere Extremität) bzw. 0,47 (untere Extremität) verringert im Vergleich zur Lokalisation am Kopf und Hals. Der p-Wert war hier mit jeweils 0,002 signifikant. Für den Bereich „Torso“, im Vergleich zur Lokalisation „Kopf und Hals“, konnte keine eindeutige Aussage getätigt werden. Hier wurde ein Faktor von 0,78 errechnet, welcher aber mit einem p-Wert von 0,257 nicht das Signifikanzniveau erreichte.

Das Kriterium „histologischer Subtyp“ nahm teilweise einen Einfluss auf die Prognose eines MM. Im Vergleich zum SSM war das Sterberisiko für das ALM um den Faktor 2,75 erhöht. Der p-Wert betrug 0,001. Das NM und das LMM zeigten keine signifikante Risikoerhöhung bzw. Erniedrigung im Vergleich zum SSM. Das Risiko war um den Faktor 1,33 bzw. 0,91 erhöht bzw. vermindert. Der p-Wert lag bei 0,178 (NM) und 0,770 (LMM).

Ergebnisse

Tabelle 9: Cox Regressions-Analyse Stadium I AJCC, 5.119 Patienten

Prognostischer Faktor	HR	95% - KI	n	p-Wert
Alter (Jahre)				
<45	1		1.905	
46 - 60	1,07	0,73 - 1,59	2.115	0,708
> 65	1,29	0,91 - 1,83	1.099	0,150
Geschlecht				
Männlich	1		2.334	
Weiblich	0,77	0,59 - 1,00	2.785	0,050
Tumor Dicke nach Breslow				
≤ 1,00 mm	1		4.048	
1,01 - 2,00 mm	2,07	1,51 - 2,83	1.071	<0,001
Invasionslevel n. Clark				
II	1		1.352	
III	3,27	1,83 - 5,87	2.404	<0,001
IV	5,58	3,02 - 10,03	1.363	<0,001
Ulzeration				
Nein	1		5.067	
Ja	3,47	1,40 - 8,59	52	0,007
Regression				
Nein	1		4.397	
Ja	0,896	0,61 - 1,31	722	0,569
Lokalisation				
Kopf und Hals	1		606	
Torso	0,78	0,52 - 1,19	2.235	0,257
Obere Extremität	0,43	0,25 - 0,73	806	0,002
Untere Extremität	0,47	0,29 - 0,75	1.472	0,002
Histologischer Subtyp				
SSM	1		4.511	
NM	1,33	0,88 - 2,01	182	0,178
LMM	0,91	0,48 - 1,71	338	0,770
ALM	2,75	1,50 - 5,02	88	0,001

3.2.2 Cox-Regressionsanalyse Stadium II nach AJCC

Für die Analyse des Stadiums II konnten 918 Patienten in die Berechnung einfließen. 882 Patienten fielen aufgrund nicht vollständiger Daten aus der Analyse heraus.

Für das Stadium II stellte das Kriterium „Alter“ keinen unabhängigen Risikofaktor dar. Die Gruppe der 46 - 60 - Jährigen wies eine Risikoerhöhung um den Faktor 1,03, die Gruppe der über 61 - Jährigen eine Risikoreduktion von 0,94 im Vergleich zur Altersgruppe der unter 45 - Jährigen auf. Der p-Wert lag bei 0,878 für die Altersgruppe der 46 - 65 - Jährigen bzw. bei 0,696 für die Gruppe der über 65 - Jährigen.

Das Kriterium „Geschlecht“ stellte sich ebenfalls nicht als unabhängiger Faktor dar. Frauen wiesen eine Risikoerhöhung um den Faktor 0,79 im Vergleich zu Männern auf. Der p-Wert betrug hier 0,091.

Signifikante Ergebnisse lieferte das Kriterium der Tumordicke. Das Risiko an einem Melanom zu versterben war bei Tumordicken von 2,01 - 4,00 mm mit einer HR um den Faktor von 2,37 im Vergleich zu Tumordicken von 1,01 – 2,00 mm erhöht. Tumordicken von mehr als 4,0 mm wiesen eine HR von 4,12 im Vergleich zu Tumordicken von 1,01 – 2,00 mm auf. Der p-Wert lag hier jeweils bei $< 0,001$.

Das Kriterium „Invasionslevel nach Clark“ konnte ebenfalls nicht als unabhängiger Risikofaktor ermittelt werden. Level IV wies hier eine HR von 0,69 im Vergleich zu Level III auf, Level V eine HR von 0,72. Der p-Wert lag bei 0,107 bzw. bei 0,274.

Das Kriterium „Ulzeration“ zeigte mit einer HR von 1,62 eine Risikoerhöhung im Vergleich zu den nicht ulzerierten Melanomen. Der p-Wert betrug 0,001. Somit stellt das Kriterium „Ulzeration“ einen eigenständigen Risikofaktor dar.

Keine signifikanten Ergebnisse lieferte das Kriterium „Tumorregression“, die HR lag bei 0,52 mit einem p-Wert von 0,064.

Das Kriterium „Lokalisation“ stellte sich ebenfalls nicht als unabhängiger Risikofaktor dar. Im Vergleich zur Region „Kopf und Hals“ erhöhte sich die HR für die Region des Oberkörpers um den Faktor 1,50. Für die „oberen Extremitäten“ und

„unteren Extremitäten“ konnte eine geringere HR von 0,63 bzw. von 0,79 ermittelt werden. Der p-Wert betrug hier für den „Torso“ 0,054. Für die „obere Extremität“ 0,086 und für die „untere Extremität“ 0,798.

Die histologischen Subtypen NM, LMM und ALM konnten ebenfalls nicht als unabhängige Risikofaktoren mit p-Werten von 0,559, 0,447 und 0,518 ermittelt werden. Im Vergleich zum SSM zeigte das NM eine HR von 0,92, das LMM eine HR von 0,74 sowie das ALM eine HR von 1,18.

Tabelle 10:: Cox-Regressionsanalyse Stadium II AJCC, 918 Patienten

Prognostischer Faktor	HR	95% - KI	n	p-Wert
Alter (Jahre)				
< 45	1		172	
46-65	1,03	0,72 - 1,48	324	0,878
> 65	0,94	0,70 - 1,27	429	0,696
Geschlecht				
Männlich	1		464	
Weiblich	0,79	0,60 - 1,04	461	0,091
Tumor Dicke nach Breslow				
1,01 - 2,00 mm	1		146	
2,01 - 4,00 mm	2,37	1,47 - 3,81	594	<0,001
> 4,00 mm	4,12	2,41 - 7,05	185	<0,001
Invasionslevel n. Clark				
III	1		70	
IV	0,69	0,68 - 1,08	743	0,107
V	0,72	0,40 - 1,30	112	0,274
Ulzeration				
Nein	1		508	
Ja	1,62	1,23 - 2,14	417	0,001
Regression				
Nein	1		854	
Ja	0,52	0,27 - 1,04	71	0,064

Lokalisation				
Kopf und Hals	1		181	
Torso	1,50	0,99 - 2,27	280	0,054
Obere Extremität	0,63	0,38 - 1,07	164	0,086
Untere Extremität	0,79	0,60 - 1,47	300	0,798
Histologischer Subtyp				
SSM	1		412	
NM	0,92	0,68 - 1,23	376	0,559
LMM	0,74	0,34 - 1,62	61	0,447
ALM	1,18	0,71 - 1,96	76	0,518

3.2.3 Cox-Regressionsanalyse Stadium III nach AJCC

Für die Analyse des Stadiums III konnten 298 Patienten in die Berechnung einfließen. 870 Patienten fielen aufgrund nicht vollständiger Daten aus der Analyse heraus.

Für das Stadium III konnte die Altersgruppe der > 65 - Jährigen als unabhängiger Risikofaktor ermittelt werden. Das Risiko an einem Melanom zu versterben war für die Altersgruppe der 46 - 65 - Jährigen um den Faktor 1,58 erhöht im Vergleich zu den unter 45 - Jährigen. Hier wurde das Signifikanzniveau mit einem p-Wert von 0,065 verfehlt. Die Altersgruppe der über 65-Jährigen wies eine HR von 0,73 bei einem statistisch signifikanten p-Wert von 0,027 auf.

Das Kriterium „Geschlecht“ stellte im Stadium III keinen unabhängigen Risikofaktor mehr dar. Die HR ist zwar mit 0,90 vermindert, jedoch wurde das Signifikanzniveau mit 0,589 deutlich verfehlt.

Die Tumordicke nach Breslow konnte für das Stadium III nicht als unabhängiger Risikofaktor ermittelt werden. So betrug die HR für Tumordicken von 1,01 - 2,00 mm 0,85, für Tumordicken von 2,01 – 4,00 mm 1,32 und für Tumordicken von mehr als 4,00 mm 1,75. Der p-Wert erreichte mit 0,734, 0,554 und 0,289 nicht das Signifikanzniveau.

Für das Kriterium „Invasionslevel nach Clark“ stellte sich das Level V mit einer HR von 0,40 im Vergleich zu Level III mit einem p-Wert von 0,045 als unabhän-

giger Risikofaktor dar. Für den Level IV konnte eine HR von 0,59 und ein p-Wert von 0,153 ermittelt werden.

Die Ulzeration stellte in Stadium III ebenso keinen unabhängigen Risikofaktor dar, die HR lag bei 1,03 und der p-Wert bei 0,863.

Das Kriterium „Tumorregression“ verfehlte ebenfalls das Signifikanzniveau mit einem p-Wert von 0,962 und einer HR von 0,98.

Für die Tumorlokalisation konnte für das Kriterium „obere Extremität“ eine HR von 0,34 im Vergleich zu „Kopf und Hals“ ermittelt werden. Der p-Wert lag hier bei 0,011. Für Tumorlokalisationen im Bereich des Torsos und der unteren Extremitäten konnte eine HR von 0,91 bzw. 0,64 bei p-Werten von 0,750 bzw. 0,162 ermittelt werden.

Für das Kriterium „Histologischer Subtyp“ konnte das ALM als eigenständiger Risikofaktor im Vergleich zum SSM ermittelt werden. Die HR betrug hier 2,26, bei einem p-Wert von 0,012. Kein signifikantes Ergebnis lieferten das NM mit einer HR von 0,87 und das LMM mit einer HR von 1,08, bei p-Werten von 0,497 bzw. 0,900.

Tabelle 11: Cox Regressionsanalyse Stadium III AJCC, 298 Patienten

Prognostischer Faktor	HR	95% - KI	n	p-Wert
Alter (Jahre)				
< 45	1		73	
46-65	1,58	0,97 - 2,56	108	0,065
> 65	1,73	1,07 - 2,82	118	0,027
Geschlecht				
Männlich	1		179	
Weiblich	0,90	0,62 - 1,31	120	0,589
Tumor Dicke nach Breslow				
≤ 1,00 mm	1		14	
1,01 - 2,00 mm	0,85	0,34 - 2,14	84	0,734
2,01 - 4,00 mm	1,32	0,52 - 3,35	115	0,554
> 4,00 mm	1,75	0,62 - 4,94	86	0,289
Invasionslevel n. Clark				

Ergebnisse

III	1		21	
IV	0,59	0,16 - 1,22	223	0,153
V	0,40	0,50 - 0,98	55	0,045
Ulzeration				
Nein	1		159	
Ja	1,03	0,72 - 1,48	140	0,862
Regression				
Nein	1		275	
Ja	0,98	0,50 - 1,94	24	0,962
Lokalisation				
Kopf und Hals	1		42	
Torso	0,91	0,53 - 1,59	117	0,750
Obere Extremität	0,34	0,15 - 0,78	40	0,011
Untere Extremität	0,64	0,34 - 2,0	100	0,162
Histologischer Subtyp				
SSM	1		134	
NM	0,87	0,58 - 1,31	123	0,497
LMM	1,08	0,32 - 3,70	9	0,900
ALM	2,26	1,20 - 4,26	33	0,012

3.3 Prognostische Faktoren für Patienten mit Melanomen $\leq 1,00$ mm

3.3.1 10-Jahres Überlebensraten für Patienten mit Melanomen $\leq 1,00$ mm

Für die Gruppe der Patienten mit dünnen Melanomen mit Tumordicken $< 1,00$ mm wurde für die einzelnen Parameter die 10-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan und Meier berechnet. Insgesamt flossen 5.335 Patientenfälle in die Berechnung ein. Ein weiteres Selektionskriterium war zusätzlich das Kriterium „Stadium I“ nach AJCC zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose, um auszuschließen, dass bereits metastasierte dünne Melanome Eingang in die Statistik finden. Hierdurch wurde eine bessere Aussage im Hinblick auf die prognostische Aussage der Faktoren erreicht.

Werden die Daten aller Patienten mit Melanomen < 1 mm Tumordicke gemittelt, entsprach die 10-Jahres Überlebensrate 95,4%.

Für den prognostischen Faktor „Alter“ konnte bei dünnen Melanomen ein statistisch signifikanter Unterschied für das Langzeitüberleben festgestellt werden. Die Gruppe der unter 45 - Jährigen wies eine 10-Jahres-Überlebensrate von 96,2% auf, die der 46 - 65-Jährigen von 94,7%, die der über 65 - Jährigen von 94,8%. Der p-Wert lag hier bei 0,010.

Einen signifikanten Unterschied im Langzeitüberleben konnte für den Faktor „Geschlecht“ ermittelt werden. So betrug die 10-Jahres-Überlebensrate bei Männern 93,7%, bei Frauen hingegen 96,6%. Der p-Wert lag hier bei $< 0,001$.

Das Kriterium „Invasionslevel nach Clark“ wies mit zunehmendem Level eine höhere Sterblichkeit auf. So betrug die 10-Jahres-Überlebensrate in Level II 98,2%, in Level III 94,8% und in Level IV 90,3%. Die Unterschiede waren mit einem p-Wert von $< 0,001$ hoch signifikant.

Für das Kriterium der „Ulzeration“ zeigten sich ebenfalls Unterschiede im Hinblick auf das Langzeitüberleben. So konnte für dünne Melanome ohne Ulzeration eine 10-Jahres-Überlebensrate von 95,9% ermittelt werden. Für Patienten mit Ulzeration von 83,4%. Der p-Wert lag hier bei $< 0,001$.

Für das Kriterium „Tumorregression“ bei dünnen Melanomen bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des Langzeitüberlebens. Bei fehlender Tumor-

regression betrug das 10-Jahres-Überleben 96,2%. Bei vorhandener Tumorregression 95,4. Der p-Wert lag bei 0,313.

Bezüglich des Risikos der anatomischen Lokalisation wiesen Melanome des Kopf-Hals-Bereichs mit 93,8% eine geringere 10-Jahres Überlebensrate auf als Melanome anderer Körperregionen. Für den Bereich „Torso“ konnte eine 10-Jahres-Überlebensrate von 94,9%, für die oberen Extremitäten von 96,6% und für die unteren Extremitäten von 96,0% ermittelt werden. Der Unterschied war hier mit einem p-Wert von 0,292 nicht signifikant.

Die Unterschiede bezüglich des Kriteriums „histologischer Subtyp“ fielen ebenfalls nicht signifikant aus. Die Verteilung der Fallzahlen auf die einzelnen Subtypen war sehr ungleichmäßig. Für das SSM konnte eine 10-Jahres-Überlebensrate von 95,9% (4.354 Fälle) ermittelt werden, für das NM von 92,8% (65 Fälle), für das LMM von 94,2% (565 Fälle), für das ALM von 93,5% (82 Fälle) und für „sonstige“ Melanome 89,0% (268 Fälle). Der p-Wert lag hier bei 0,054.

Ergebnisse

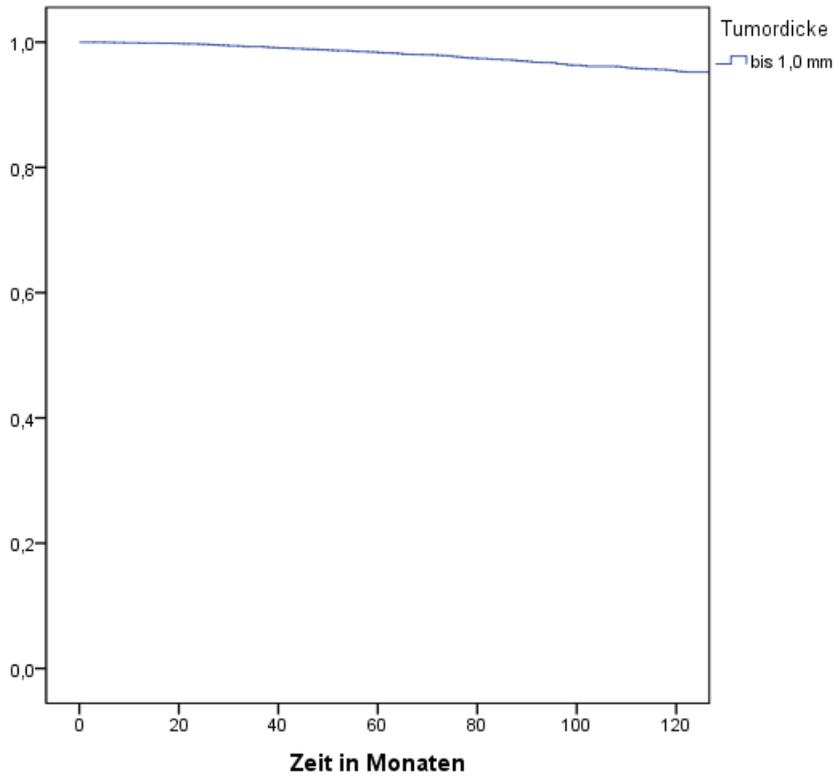


Abbildung 10: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Tumordicke“ für Melanome bis 1,00 mm“

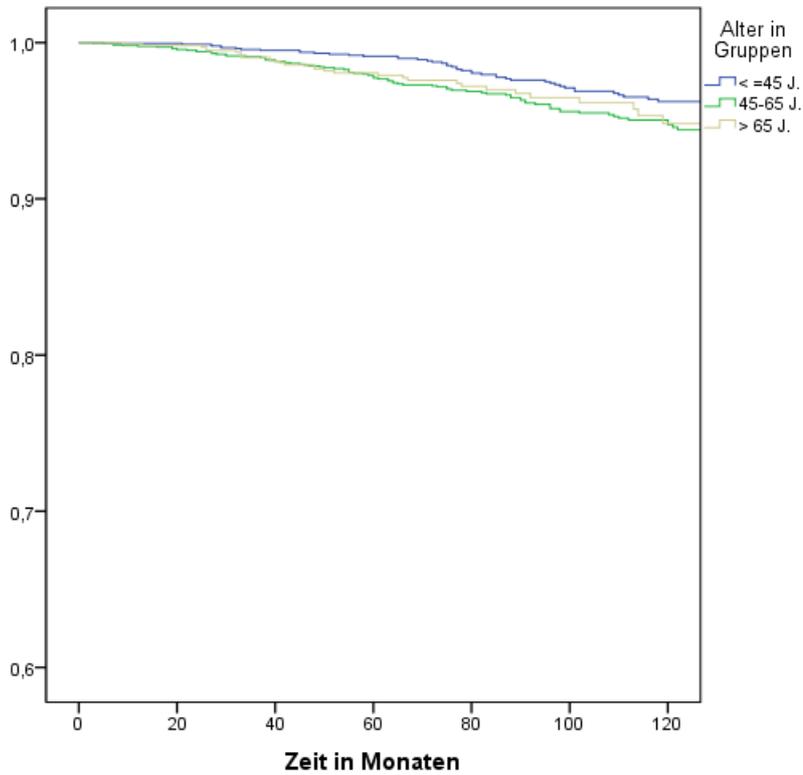


Abbildung 11: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Alter“ für Melanome bis 1,00 mm Tumordicke

Ergebnisse

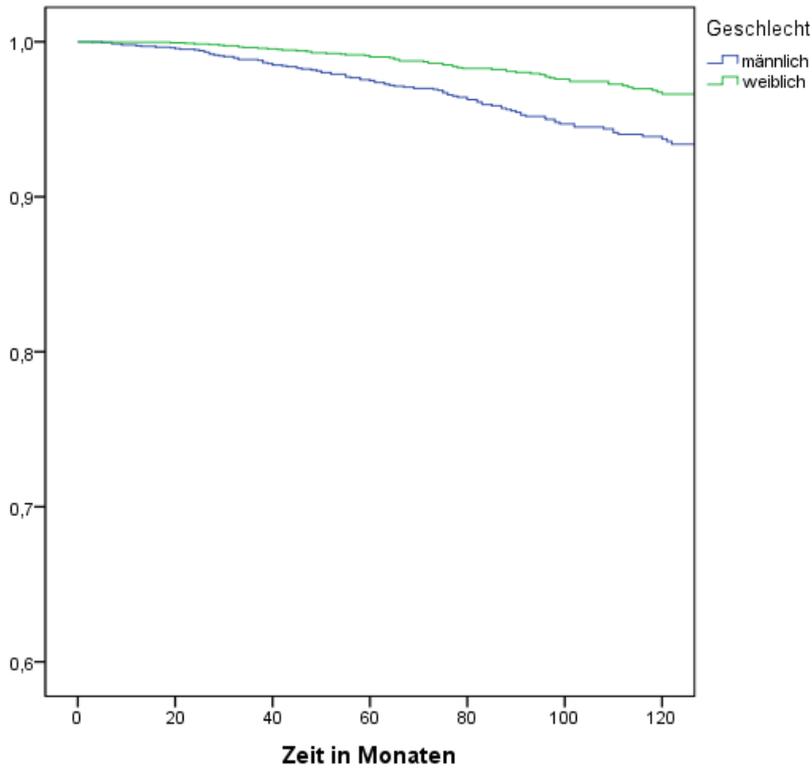


Abbildung 12: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Geschlecht“ für Melanome bis 1,00 mm Tumordicke

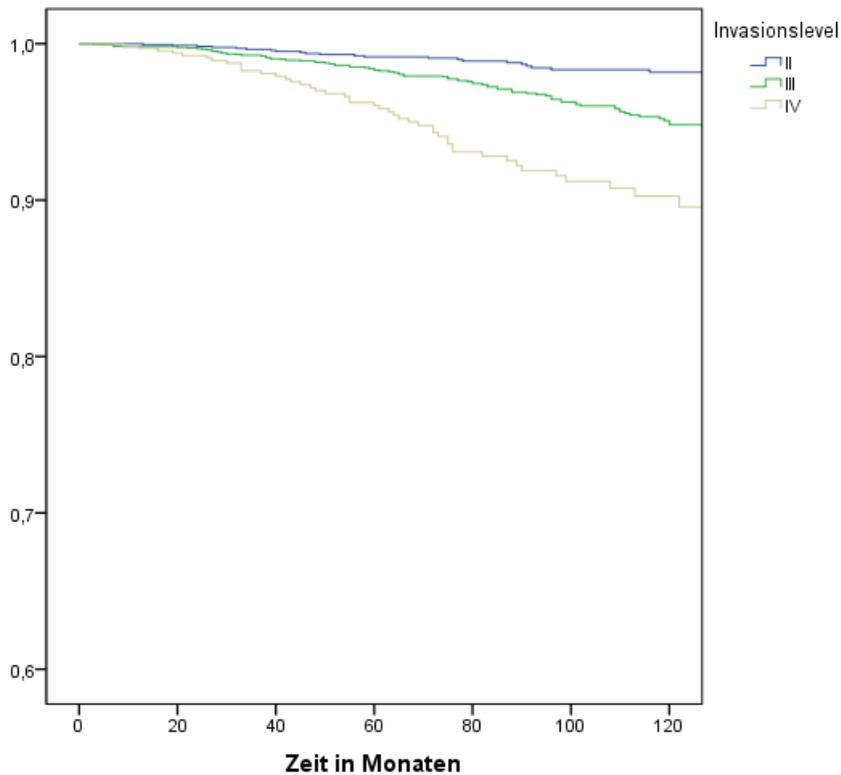


Abbildung 13: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Invasionslevel“ für Melanome bis 1,00 mm Tumordicke

Ergebnisse

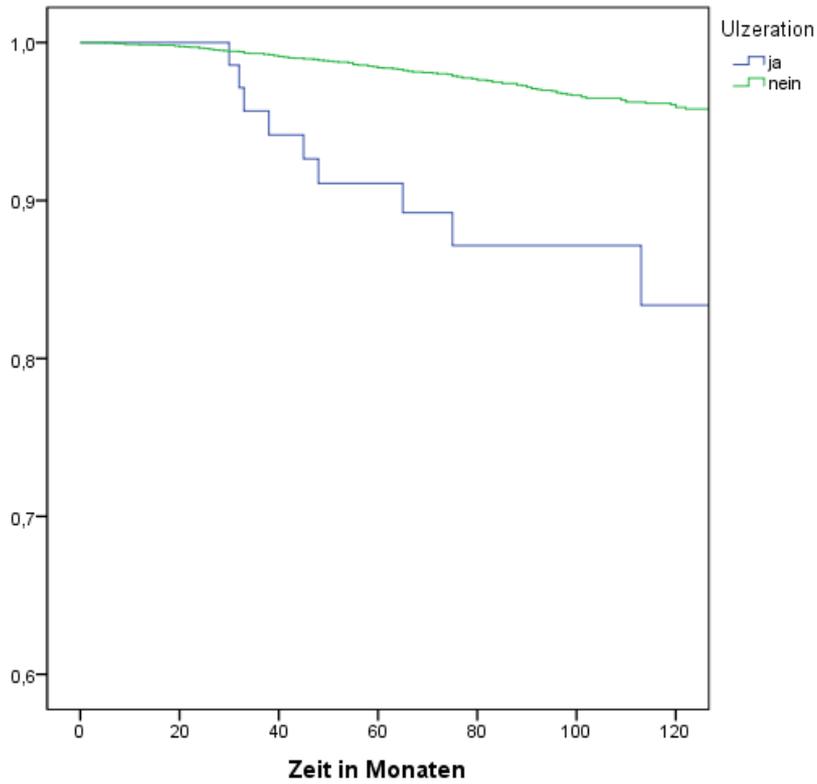


Abbildung 14: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Ulzeration“ für Melanome bis 1,00 mm Tumordicke

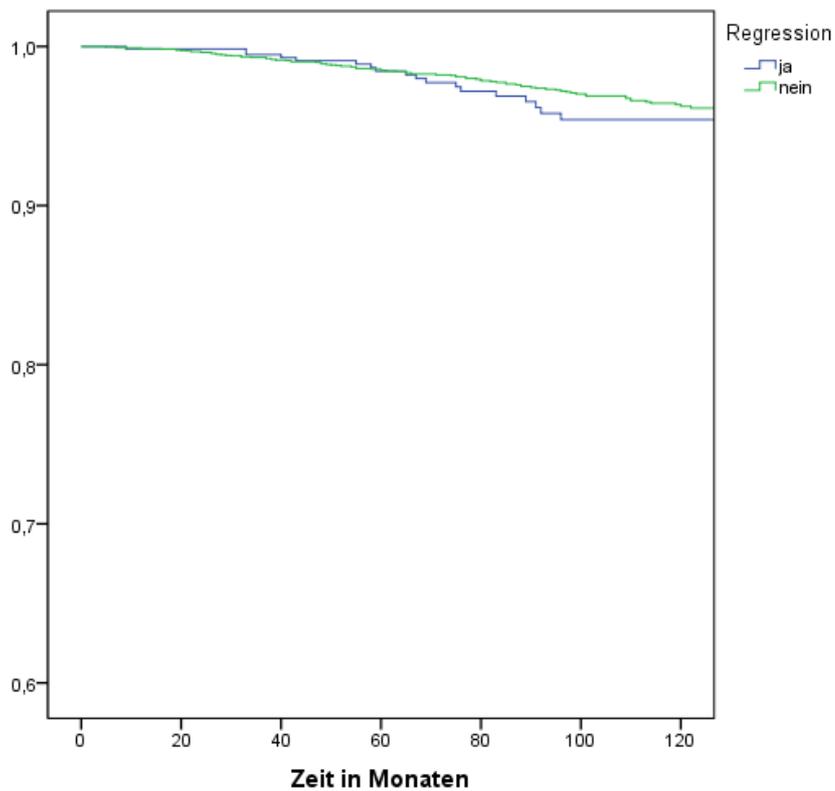


Abbildung 15: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Regression“ für Melanome bis 1,00 mm Tumordicke

Ergebnisse

Tabelle 12: 10-Jahres-Überlebensraten für Melanome < 1,00 mm Tumordicke nach prognostischen Faktoren

Prognostischer Faktor	Anzahl (n)	Ereignisse (Todesfälle)	10-Jahres-Überlebensrate (%)	95% - KI	p-Wert
Alter (Jahre)					0,010
< 45	2.034	60	96,2	95,0 - 97,4	
46-65	2.159	103	94,7	93,5 - 95,9	
> 65	1.142	30	94,8	92,6 - 97,0	
Tumordicke					< 0,001
<0,5 mm	2687	37	98,4	97,9 - 98,9	
0,51-0,75 mm	1500	67	94,6	93,8 - 95,4	
0,76-1,00 mm	1148	89	90,0	89,2 - 90,8	
Geschlecht					< 0,001
Männlich	2.392	117	93,7	92,3 - 95,1	
weiblich	2.943	76	96,6	95,6 - 97,6	
Invasionslevel					< 0,001
II	1.899	29	98,2	97,4 - 99,0	
III	2.659	108	94,8	93,6 - 96,0	
IV	703	49	90,3	97,4 - 93,2	
Ulzeration					< 0,001
Nein	4.299	132	95,9	95,1 - 96,7	
Ja	78	10	83,4	72,6 - 94,2	
Regression					0,313
Nein	3.642	104	96,2	95,4 - 97,0	
Ja	648	21	95,4	92,2 - 97,6	
Lokalisation					0,292
Kopf und Hals	791	37	93,8	91,6 - 96,0	
Torso	2.274	93	94,9	93,7 - 96,1	
Obere Extre-	813	24	96,6	95,0 - 98,2	

mität					
Untere Extre-		1.449	39	96,0	94,4 - 97,6
mität					
Andere Lokali-		4	0	100	
sation					
Histologischer					0,054
Subtyp					
SSM		4.354	145	95,9	95,1 - 96,7
NM		65	5	92,8	84,8 - 100,8
LMM		565	23	94,2	91,7 - 96,7
ALM		82	4	93,5	85,5 - 101,5
Sonstige		268	15	89,0	82,7 - 95,3

3.3.2 Vergleich der 10-Jahres-Überlebensraten der dünnen Melanome < 1,00 mm

Um eine differenzierte Aussage über Risikofaktoren bei dünnen Melanomen zu erhalten, wurden drei Subgruppen nach aufsteigender Tumordicke gebildet. Die Aufteilung erfolgte in folgende Gruppen: (1) 0 - 0,5 mm; (2) 0,51 mm - 0,75 mm und (3) 0,76mm - 1,00 mm.

Hierbei konnte eine Abnahme der 10-Jahres-Überlebensrate mit zunehmender Tumordicke gezeigt werden. So betrug die 10-Jahres-Überlebensrate in der Gruppe der < 0,5 mm dicken Melanome 98,4%, in der Gruppe der Melanome mit Tumordicken von 0,51 mm - 0,75 mm 94,6% und in der Gruppe der 0,76 mm – 1,00 mm dicken Melanome 90,0%.

Da in den Subgruppen der dünnen Melanome weniger Risikofaktoren das Signifikanzniveau erreichen als in der Gruppe des Gesamtkollektivs, wurde auf eine Beschreibung der *nicht* signifikanten Risikofaktoren in Textform teilweise verzichtet. Die einzelnen Werte können in tabellarischer Form nachgesehen werden.

3.3.3 10-Jahres-Überlebensraten für Melanome < 0,5 mm Tumordicke

Für die Subgruppe der dünnen Melanome mit < 0,5 mm konnten 2.687 Patientenfälle in die Berechnung einfließen. Der Risikofaktor „Ulzeration“ erreichte hier mit einem p-Wert von 0,768 nicht das Signifikanzniveau. So überlebten in dieser Subgruppe alle 11 Patienten mit nachgewiesener Ulzeration.

Das Kriterium „Tumorregression“ wies signifikante Unterschiede im Langzeitüberleben auf. Der p-Wert lag hier bei 0,033. Patienten, welche nicht das Kriterium der Tumorregression aufwiesen, hatten eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 99,4%. Bei vorhandener Tumorregression von 97,6%.

Ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede im Langzeitüberleben zeigten die histologischen Subtypen. So betrug die 10-Jahres-Überlebensrate für das SSM 98,5%, für das NM 100%, für das LMM 98,0%, für das ALM 100% und für „Sonstige“ Melanome 94,3%. Anzumerken ist hier die geringe Fallzahl der NM mit 8 Patienten und der ALM mit 24 Patienten.

Ergebnisse

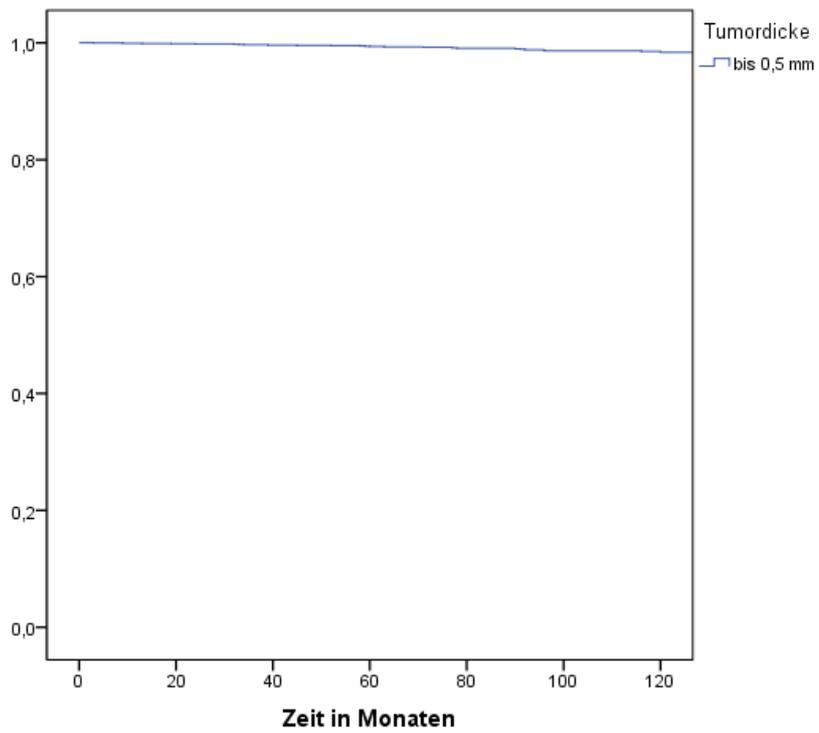


Abbildung 16: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für Melanome unter 0,5 mm Tumordicke

Ergebnisse

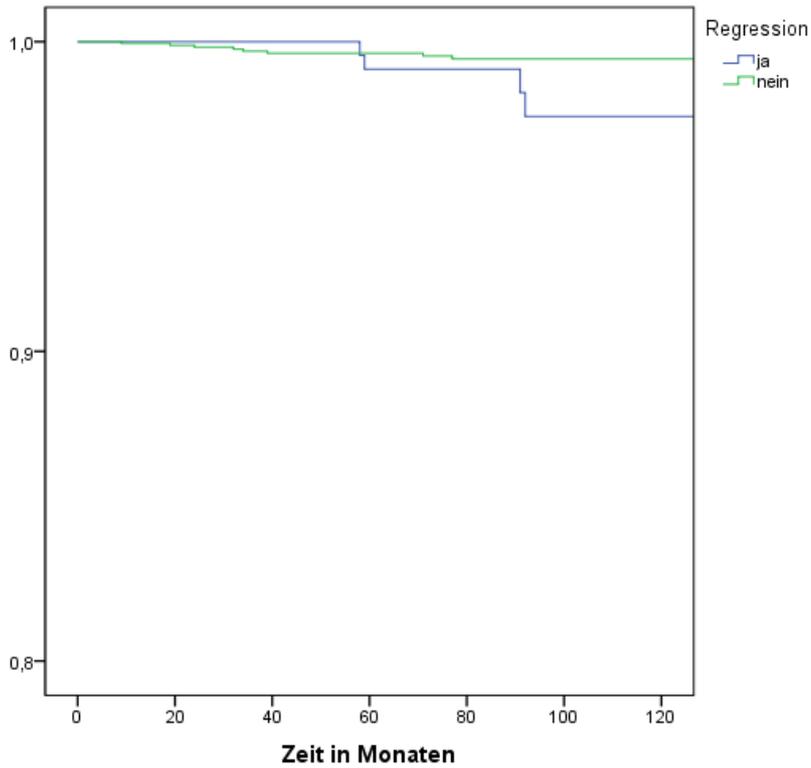


Abbildung 17: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Regression“ für Melanome unter 0,5 mm Tumordicke

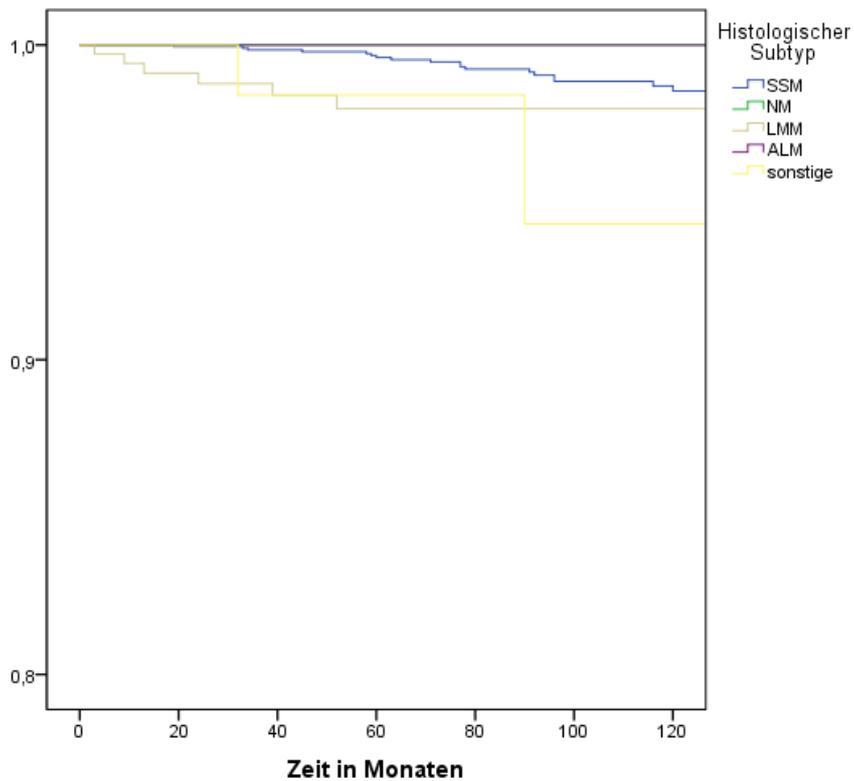


Abbildung 18: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „histologischer Subtyp“ für Melanome unter 0,5 mm Tumordicke

Ergebnisse

Tabelle 13: 10-Jahres-Überlebensraten für Melanome < 0,5 mm Tumordicke nach prognostischen Faktoren

Prognostischer Faktor	Anzahl (n)	Ereignisse (Todesfälle)	10-Jahres-Überlebensrate (%)	95% - KI	p-Wert
Alter (Jahre)					0,068
< 45	1.057	8	99,2	97,8 - 100,6	
46-65	1.059	21	97,9	96,7 - 99,1	
> 65	571	8	97,9	96,1 - 99,7	
Geschlecht					0,371
Männlich	1.129	18	97,7	96,3 - 99,1	
weiblich	1.558	19	98,8	98,2 - 99,4	
Invasionslevel					0,387
II	1.708	19	98,5	97,7 - 99,3	
III	930	16	98,2	97,0 - 99,4	
IV	27	1	95,8	87,8 - 103,8	
Ulzeration					0,764
Nein	2.178	23	98,8	98,2 - 99,4	
Ja	11	0	100		
Regression					0,033
Nein	1.815	13	99,4	99,0 - 99,8	
Ja	331	6	97,6	95,2 - 99,9	
Lokalisation					0,292
Kopf und Hals	441	7	98,6	97,4 - 99,8	
Torso	1.129	21	98,1	97,1 - 99,1	
Obere Extremität	405	3	98,7	97,1 - 100,3	
Untere Extremität	705	6	99,0	97,8 - 100,2	

Ergebnisse

Histologischer					0,016
Subtyp					
SSM	2.222	26	98,5	97,7 - 99,3	
NM	8	2	100		
LMM	354	7	98,0	96,4 - 99,6	
ALM	24	0	100		
Sonstige	79	2	94,3	85,9 - 102,7	

3.3.4 10-Jahres-Überlebensraten für Melanome von 0,51 mm – 0,75 mm Tumordicke

Für die Subgruppe der dünnen Melanome von 0,51 mm - 0,75 mm Tumordicke flossen 1.500 Patientenfälle in die Berechnung der Statistik ein.

Das Kriterium „Ulzeration“ erreichte mit einem p-Wert von 0,037 das Signifikanzniveau. Bei fehlender Ulzeration betrug die 10-Jahres-Überlebensrate 95,0%, bei vorliegender Ulzeration 85,7%.

Keinen Unterschied im Vergleich zur vorherigen Subgruppe wies das Kriterium „Tumorregression“ auf. So betrug die 10-Jahres-Überlebensrate bei nicht vorhandenem Regressionsstatus 95,1% und bei vorhandenem Regressionsstatus 94,6%. Der p-Wert lag bei 0,905.

Einen signifikanten Unterschied für die 10-Jahres-Überlebensraten mit einem p-Wert $< 0,001$ konnte für die unterschiedlichen Tumorlokalisationen gezeigt werden. Für den Bereich „Kopf und Hals“ lag die 10-Jahres-Überlebensrate bei 87,0%, für den Bereich „Torso“ bei 95,1%, für die „obere Extremität“ bei 96,2% sowie für die „untere Extremität“ bei 96,1%.

Ebenfalls signifikante Unterschiede zeigten die verschiedenen histologischen Subtypen. Für das SSM betrug die 10-Jahres-Überlebensrate 95,5%, für das NM 85,7%, für das LMM 85,4%, für das ALM 100% und für „sonstige“ Melanome 94,1%. Zu beachten sind wieder die sehr niedrigen Fallzahlen der NM. Der p-Wert betrug 0,007.

Ergebnisse

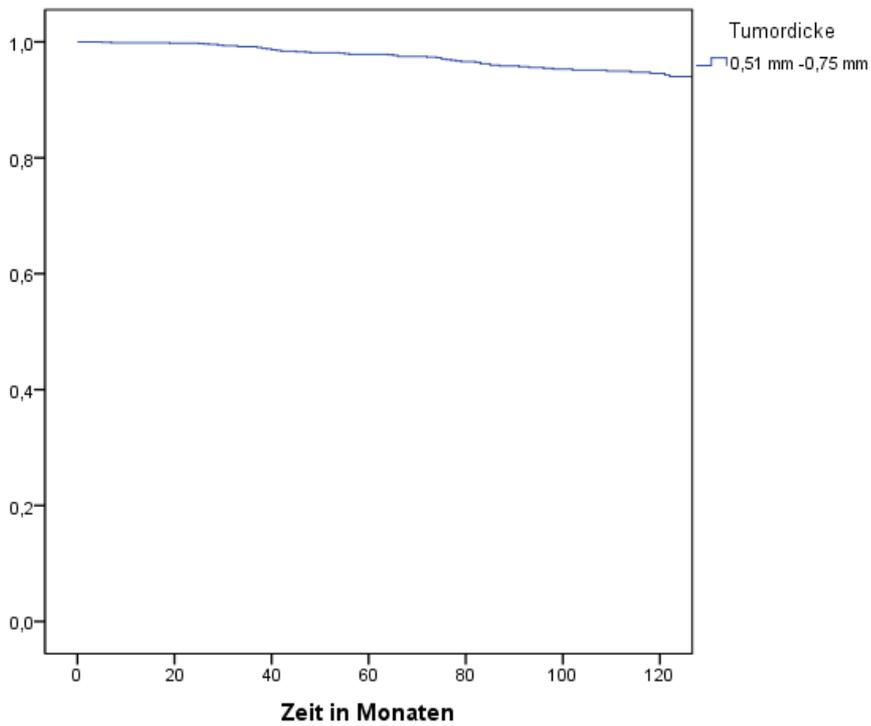


Abbildung 19: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für Melanome von 0,51 mm bis 0,75 mm Tumordicke

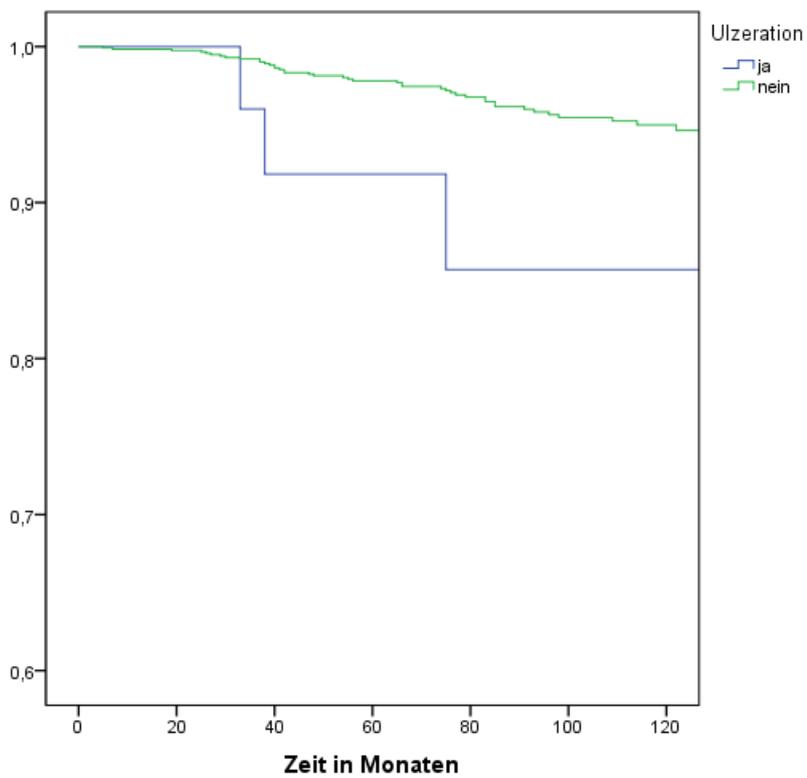


Abbildung 20: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Ulzeration“ für Melanome von 0,51 mm bis 0,75 mm Tumordicke

Ergebnisse

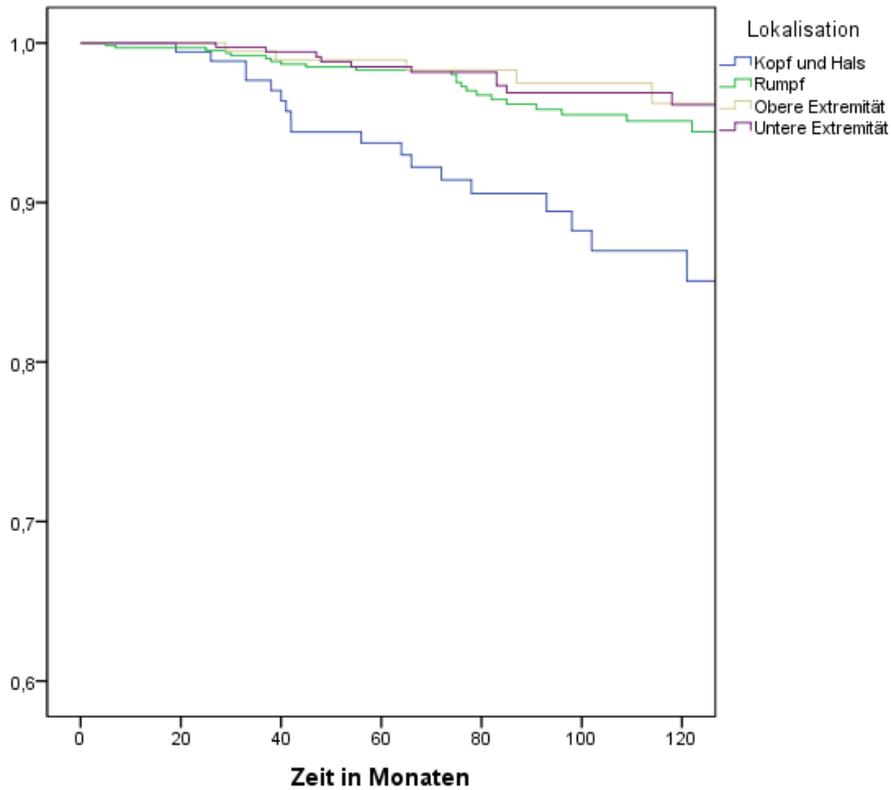


Abbildung 21: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Lokalisation“ für Melanome von 0,51 mm bis 0,75 mm Tumordicke

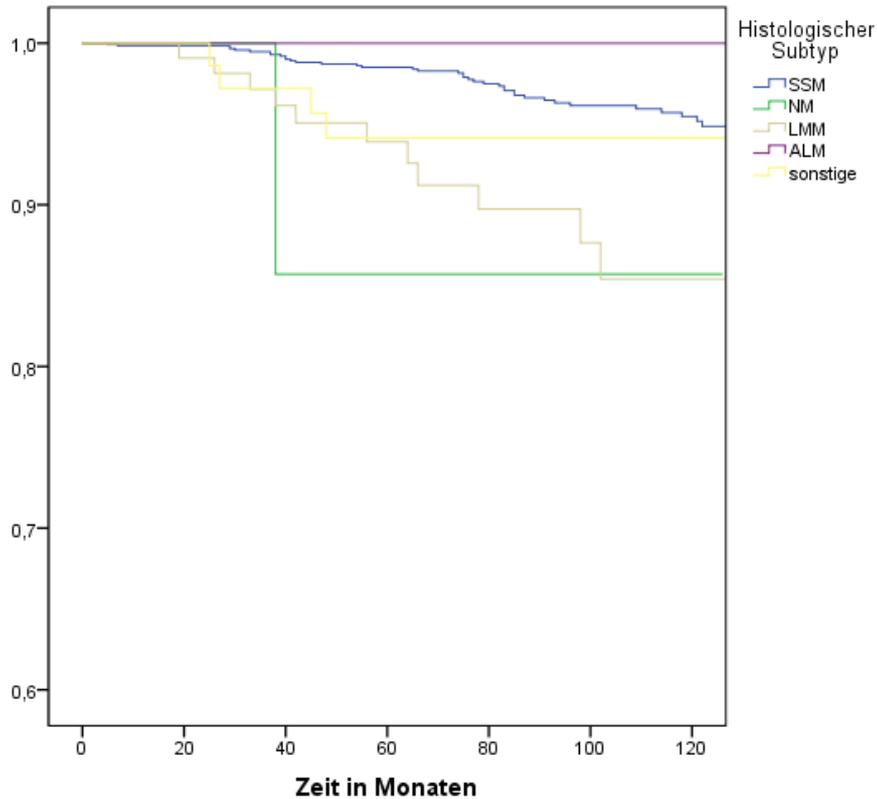


Abbildung 22: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „histologischer Subtyp“ für Melanome von 0,51 mm bis 0,75 mm Tumordicke

Ergebnisse

Tabelle 14: 10-Jahres-Überlebensraten für Melanome von 0,51 - 0,75 mm Tumordicke nach prognostischen Faktoren

Prognostischer Faktor	Anzahl (n)	Ereignisse (Todesfälle)	10-Jahres-Überlebensrate (%)	95% - KI	p-Wert
Alter (Jahre)					0,535
< 45	557	22	95,3	92,9 - 97,7	
46-65	633	34	94,5	92,3 - 96,7	
> 65	310	11	92,8	88,1 - 97,5	
Geschlecht					0,129
Männlich	703	38	93,5	91,0 - 96,0	
weiblich	797	29	95,0	93,0 - 97,0	
Invasionslevel					0,204
II	161	6	95,9	92,4 - 99,4	
III	1.123	47	94,7	92,9 - 96,5	
IV	195	11	93,2	89,1 - 97,3	
Ulzeration					0,037
Nein	1.229	48	95,0	93,4 - 96,6	
Ja	29	3	85,7	70,2 - 101,2	
Regression					0,905
Nein	1.052	39	95,1	93,3 - 96,9	
Ja	189	7	94,6	90,3 - 98,9	
Lokalisation					< 0,001
Kopf und Hals	198	20	87,0	80,9 - 93,1	
Torso	672	27	95,1	92,9 - 97,3	
Obere Extremität	219	6	96,2	92,7 - 99,7	
Untere Extremität	410	14	96,1	93,6 - 98,6	

Histologischer Subtyp					0,007
SSM	1.252	48	95,5	93,9 - 97,1	
NM	8	1	85,7	59,8 - 111,6	
LMM	126	12	85,4	77,0 - 93,8	
ALM	33	0	100		
Sonstige	80	5	94,1	88,6 - 99,6	

3.3.5 10-Jahres-Überlebensraten für Melanome von 0,76 mm – 1,00 mm Tumordicke

Für die Subgruppe der dünnen Melanome von 0,76 mm -1,00 mm Tumordicke flossen 1.148 Patientenfälle in die Berechnung der Statistik ein.

Das Kriterium „Geschlecht“ erreichte in dieser Subgruppe erstmals das Signifikanzniveau. Der p-Wert betrug $< 0,001$. So konnte eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 86,3% für Männer sowie von 93,4% für Frauen ermittelt werden.

Das Kriterium „Ulzeration“ erreichte mit einem p-Wert von 0,005 ebenfalls das Signifikanzniveau. Bei fehlender Ulzeration betrug die 10-Jahres-Überlebensrate 90,5%, bei vorliegender Ulzeration 78,0%.

Keinen Unterschied im Vergleich zur Subgruppe der dünnen Melanome mit Tumordicken $\leq 0,5$ mm wies hier das Kriterium „Tumorregression“ auf. So betrug die 10-Jahres-Überlebensrate bei negativem Status 95,1% und bei positivem Status 94,6%. Der p-Wert lag bei 0,715.

Keinen signifikanten Unterschied für die 10-Jahres-Überlebensraten mit einem p-Wert von 0,257 konnte für die unterschiedlichen Tumorlokalisationen gezeigt werden. Für den Bereich „Kopf und Hals“ lag die 10-Jahres-Überlebensrate bei 89,2%, für den Bereich „Torso“ bei 88,7%, für „obere Extremität“ bei 92,9% sowie für „untere Extremität“ bei 90,1%.

Ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten die verschiedenen histologischen Subtypen. Für das SSM betrug die 10-Jahres-Überlebensrate

90,5%, für das NM 92,5%, für das LMM 92,3%, für das ALM 81,9% und für „sonstige“ Melanome 83,6%. Der p-Wert betrug 0,428.

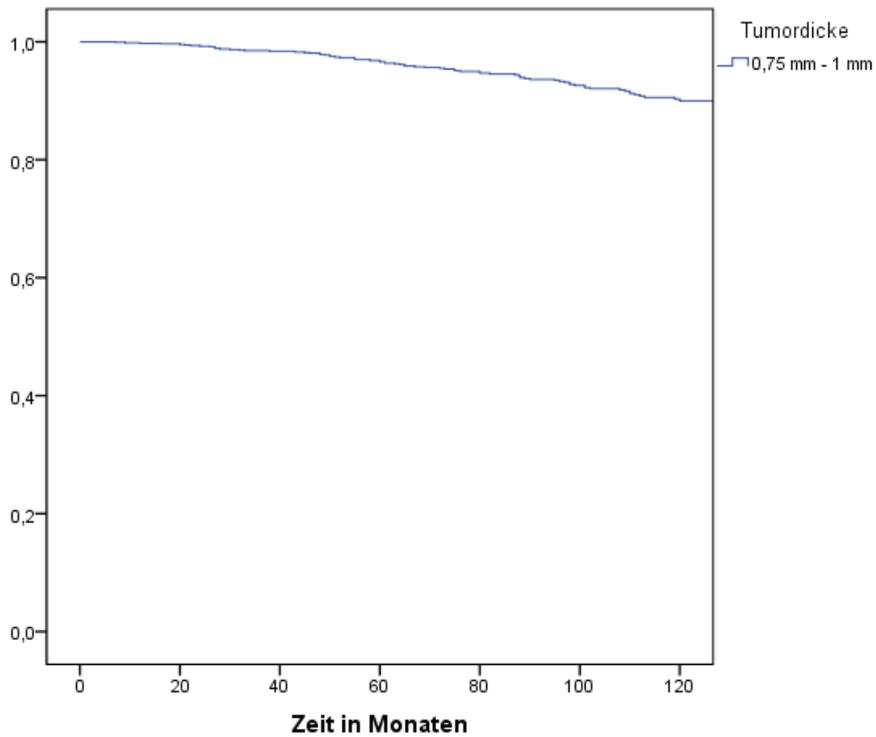


Abbildung 16: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für Melanome von 0,76 mm bis 1,00 mm Tumordicke

Ergebnisse

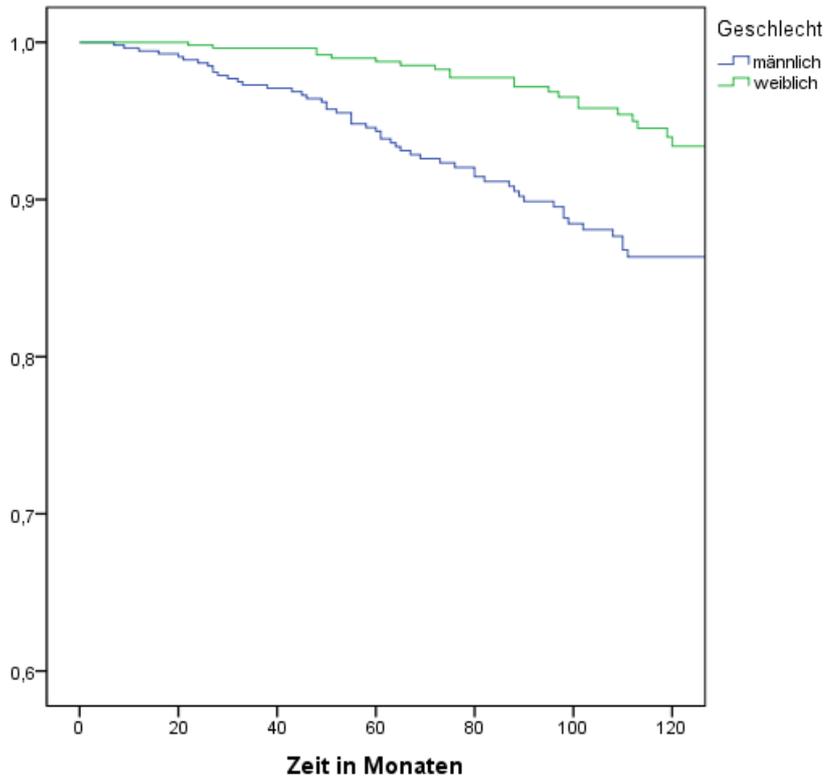


Abbildung 17: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Geschlecht“ für Melanome von 0,76 mm bis 1,00 mm Tumordicke

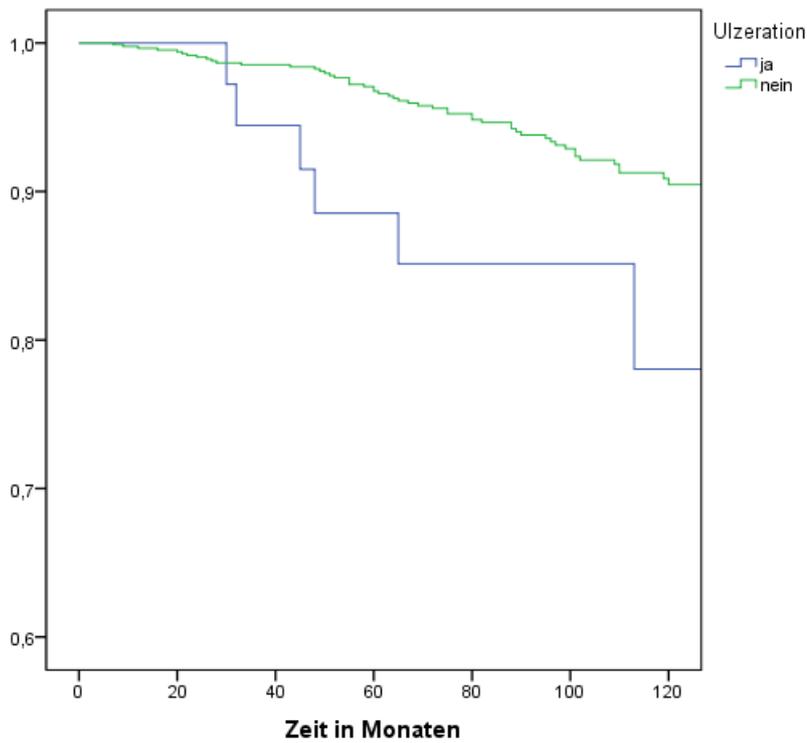


Abbildung 18: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Ulzeration“ für Melanome von 0,76 mm bis 1,00 mm Tumordicke

Ergebnisse

Tabelle 15: 10-Jahres-Überlebensrate für Melanome von 0,76 mm -1,00 mm nach prognostischen Faktoren

Prognostischer Faktor	Anzahl (n)	Ereignisse (Todesfälle)	10-Jahres-Überlebensrate (%)	95% - KI	p-Wert
Alter (Jahre)					0,086
< 45	420	30	91,2	87,7 - 94,7	
46-65	467	48	88,5	85,0 - 92,0	
> 65	261	11	89,9	82,6 - 97,2	
Geschlecht					<0,001
Männlich	560	61	86,3	82,8 - 89,8	
weiblich	588	28	93,4	90,5 - 96,3	
Invasionslevel					0,307
II	30	4	92,3	82,1 - 102,5	
III	606	606	90,8	87,7 - 93,9	
IV	481	37	89,0	85,3 - 92,7	
Ulzeration					0,005
Nein	892	61	90,5	88,0 - 93,0	
Ja	38	7	78,0	60,75 - 95,2	
Regression					0,715
Nein	775	52	90,7	88,0 - 93,4	
Ja	128	8	91,1	85,0 - 97,2	
Lokalisation					0,257
Kopf und Hals	152	10	89,2	82,3 - 96,1	
Torso	473	45	88,7	85,2 - 92,2	
Obere Extremität	189	15	92,9	88,6 - 97,2	
Untere Extremität	334	19	90,1	85,2 - 95,0	
Histologischer					0,353

Ergebnisse

Subtyp				
SSM	880	71	90,5	88,0 - 93,0
NM	49	2	92,5	82,5 - 102,5
LMM	85	4	92,3	85,0 - 99,6
ALM	25	4	81,9	61,7 - 102,1
Sonstige	109	8	83,6	78,2 - 101,0

3.4 Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse

Tabelle 16: Prognostische Faktoren nach Tumordicke

	Al- ter	Ge- schlec ht	Tu- mordic ke	Invasi- onslevel	Ulze- ration	Re- gressio n	Stadium bei Erstdi- agnose AJCC	Lokali- sation	Histolo- gischer Subtyp
Ge- samt N=10. 101	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<0,5m m N=26 87	-	-	+	-	-	+	k.A.*	-	-
0,51- 0,75m m N=15 00	-	-	+	-	-	-	k.A.*	+	+
0,75- 1,00m m N=11 48	-	+	+	-	+	-	k.A.*	-	-
≤1,00 mm	+	+	+	+	+	-	k.A.*	-	-

Ergebnisse

N=53
35

Anmerkung Tabelle 16: 10-Jahres-Überlebensraten nach Kaplan und Meier. Erreichen des statistischen Signifikanzniveaus der prognostischen Faktoren nach Tumordicke.

(+): Ein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben konnte nachgewiesen werden.

(-): Ein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben konnte nicht nachgewiesen werden.

*Ein Einschlusskriterium der Analyse für Tumordicken $\leq 1,00$ mm war das Vorliegen des Stadiums I nach AJCC zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, um bereits metastasierte dünne Melanome auszuschließen. Eine Analyse des Langzeitüberlebens für die getrennten Stadien ist somit nicht erfolgt.

Tabelle 17: Prognostische Faktoren nach Stadien AJCC

	Al- ter	Ge- schlecht	Tumor- dicke	Invasions- level	Ulzera- tion	Regres- sion	Lokalisa- tion	Histologi- scher Sub- typ
AJCC I N=51 19	-	+	+	+	+	-	(+)*	(+)*
AJCC II N=91 8	-	-	+	-	+	-	-	-
AJCC III N=29 8	(+) *	-	-	(+)*	-	-	(+)*	(+)*

Anmerkung Tabelle 17: Multivariate COX-Regressionsanalyse. Erreichen des statistischen Signifikanzniveaus der prognostischen Faktoren nach AJCC.

(+): Ein statistisch signifikanter unabhängiger Einfluss der prognostischen Faktoren auf das Überleben konnte nachgewiesen werden.

(-): Ein statistisch signifikanter unabhängiger Einfluss der prognostischen Faktoren auf das Überleben konnte nicht nachgewiesen werden.

* Für den prognostischen Faktor konnte teilweise ein statistisch signifikanter unabhängiger Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden. Z.B. für eine bestimmte Form des histologischen Subtyps (z.B. ALM), jedoch nicht für andere Formen des histologischen Subtyps (z.B. LMM).

4 Diskussion

4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Das Durchschnittsalter der Melanom-Patienten bei Erstdiagnose in dieser Arbeit lag bei 53,81 Jahren, mit einer Standardabweichung von 16,49 Jahren. Das Robert-Koch-Institut (RKI) gab für das Jahr 2013 höhere (mittlere) Ersterkrankungsalter an: für Frauen mit 59 Jahren und für Männer mit 64 Jahren. Auch gab das RKI bezüglich des Faktors „Geschlecht“ für das Jahr 2013 die Anzahl der Neuerkrankungen mit 10.940 für Männer und mit 10.470 für Frauen an [6]. Die Geschlechterverteilung in dieser Arbeit ist mit 47,7% (Männer) und 52,3% (Frauen) ebenfalls recht ausgeglichen. Kölmel et al. gaben für ein Patientenkollektiv von 10.433 Patienten eine Geschlechterverteilung von 57,9% (Frauen) und 42,1% (Männer) an [62].

Garbe et al. gaben für Zentraleuropa für den Clark Level II prozentuale Anteile von 24,5% an [63]. In dieser Arbeit wurden für den Invasionslevel II Werte von 19,4% ermittelt.

Für den deutschsprachigen Raum listen sich die verschiedenen histologischen Subtypen bezogen auf ihren prozentualen Anteil folgendermaßen auf: SSM: 57%, NM: 21%, LMM: 9%, ALM 4%, sonstige 8,5%. In dieser Arbeit wurden für das SSM 62,6%, für das NM 13,1%, für das LMM 8,5%, für das ALM 4,0% und für Sonstige 12,6% ermittelt.

Für die Tumorregression finden sich in der Literatur Angaben von bis zu 20% [28, 64, 65]. Der in dieser Arbeit erhobene Anteil für die Tumorregression lag bei 9,9%.

Der Anteil der ulzerierten Melanome nimmt mit zunehmender Tumordicke zu. Garbe et al. nannten für Melanome unter 1.00 mm Anteile von ulzerierten Melanomen von 2,5%, für 1,01-2,00 mm 15,9%, für 2,01-4,00 mm 38,7% und für Melanome > 4,00 mm 55,2% [66]. Der in dieser Arbeit über alle Tumordicken gemittelte Anteil an ulzerierten Melanomen lag bei 11,4%.

Insgesamt ergaben sich hinsichtlich der Verteilung der Patientencharakteristika keine ungewöhnlichen Verhältnisse, sodass eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien gegeben ist.

4.2 Überleben des Gesamtkollektivs

Um den Einfluss der verschiedenen prognostischen Faktoren auf das Überleben des Gesamtkollektivs zu ermitteln, wurde die 10-Jahres-Überlebensrate getrennt für jeden Parameter mit der Methode nach Kaplan und Meier berechnet.

Für das Kriterium „Alter“ zeigte sich hier eine Abnahme der 10-Jahres-Überlebensrate mit ansteigender Altersgruppe und zwar von 86,9% bei den unter 45 - Jährigen, 80,1% bei den 46 - 65-Jährigen und auf 76,0% bei den über 65 - Jährigen. Der p-Wert betrug $< 0,001$. Dies deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien, welche eine statistisch signifikante Abnahme des Langzeitüberlebens insbesondere für Patientengruppen mit mehr als 60 Lebensjahren ermittelten[10, 14, 67-71].

Der Faktor „Geschlecht“ zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede im Langzeitüberleben der Patienten. Frauen wiesen eine 10-Jahres-Überlebensrate von 84,7%, Männer von 77,5% auf. Die Unterschiede waren hochsignifikant, mit einem p-Wert von $< 0,001$. In der Literatur berichten ebenfalls viele Autoren von einem Überlebensvorteil für Frauen hinsichtlich des Langzeitüberlebens bei Melanomerkrankungen[10, 17, 62, 72-75]. Kölmel et al. zeigten 10-Jahres-Überlebensraten für Frauen von 78,66% und für Männer von 65,97%. Die Daten wurden über einen Zeitraum von 1972 bis 1996 erhoben.

Die Tumordicke gilt als stärkster Faktor, welcher das Langzeitüberleben beim Melanom beeinflusst. Die 10-Jahres-Überlebensraten für Melanome unter 1,00 mm lagen bei 94,9%, für Melanome von 1,00 mm - 2,00 mm Tumordicke bei 81,3%, für Melanome von 2,00 mm - 4,00 mm Tumordicke bei 65,1% und für Melanome $> 4,00$ mm nur noch bei 45,5%. Die AJCC Melanoma Staging Database lieferte vergleichbare 10-Jahres-Überlebensraten: von 92% für Melanome ≤ 1 mm Tumordicke, 80% für Melanome mit Tumordicken von 1,00 mm - 2,00

mm, 63% für Melanome mit Tumordicken von 2,00 mm - 4,00 mm und 50% für Melanome mit Tumordicken mit mehr als 4,00 mm [21].

Für das Kriterium „Invasionslevel nach Clark“ ergab sich mit zunehmendem Level eine schlechtere Prognose. Für die einzelnen Level konnte eine 10-Jahres Überlebensrate wie folgt ermittelt werden:

II: 97,4%, III: 91,5%, IV: 75,2%, V: 71,7% und unbekannt: 60,5%. In der Literatur fanden sich für den Invasionslevel nach Clark ähnliche Ergebnisse. Büttner et al. gaben folgende 10-Jahres-Überlebensraten an: II: 95,7%, III: 86,5%, IV: 66,1%, V: 52,9% [55]. Die Daten dieser Studie stammten aus den Jahren 1970-1988, was das relativ gesehen schlechtere Langzeitüberleben erklären könnte. Die unabhängige prognostische Aussagekraft des Invasionslevels nach Clark wurde in der Literatur oftmals angezweifelt [13, 76-78].

Für das Kriterium „Ulzeration“ ergaben sich für das Gesamtkollektiv Überlebensraten von 55,1% bei positivem Ulzerationsstatus und von 88,6% bei negativem Ulzerationsstatus. Balch et al. gaben in einer älteren Studie 5-Jahres-Überlebensraten von 55% für ulzerierte Melanome und 80% für nicht-ulzerierte Melanome an [25]. In der Stagingklassifikation der AJCC von 2009 galt die Ulzeration neben der Tumordicke und der Mitoserate als wichtigster prognostischer Marker [21].

Ein positiver Tumorregressionsstatus ging für das Gesamtkollektiv mit einer besseren Langzeitprognose einher. Die 10-Jahres-Überlebensrate lag hier bei vorliegender Regression bei 88,3% gegenüber 84,8% bei nicht nachgewiesener Regression. Testori et al. gaben 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit positivem Regressionsstatus von 93,5% und 83,1% für Patienten mit negativem Regressionsstatus an [79]. Barnhill et al. gaben 5-Jahres-Überlebensraten von 92% bei einem positivem Regressionsstatus und 86% für einen negativen Regressionsstatus an [80]. Teilweise betrachtete man das Kriterium der Regression in der Literatur als negativen Risikofaktor. Ribero et al. gehen inzwischen jedoch von einem geringeren Risiko für eine SLN-Metastasierung bei vorliegender Regression aus, was auch das statistisch bessere Langzeitüberleben bei den hier erhobenen Daten erklärt [34, 81].

Die 10-Jahres Überlebensraten des Gesamtkollektivs nach Stadien-Einteilung der AJCC listen sich wie folgt auf:

I: 92,6%, II: 66,6%, III: 45,0%, IV: 11,1%. Da in dieser Arbeit die einzelnen Subgruppen der Stadien zusammengefasst wurden, lassen sich die Ergebnisse nur eingeschränkt mit denen der Endfassung des 2009 erstellten Staging-Systems der AJCC zugrundeliegenden Daten vergleichen. Die 10-Jahres-Überlebensraten, welche aus der AJCC Melanoma Staging Database erhoben wurden, gaben für das Stadium IA Raten von 93% und für das Stadium IB von ca. 85% an. Für das Stadium IIA von ca. 67%, IIB von ca. 55% und IIIB von 39%. Für das Stadium IIIA ca. 69%, IIIB ca. 43% und IIIC ca. 26%. Für das Stadium IVA ca. 18% und IVB ca. 8%. Alle „ca.“ Angaben wurden aus Kaplan-Meier-Plots der Endfassung des Staging-Systems der AJCC von 2009 abgelesen, die restlichen Angaben wurden dort im Text als solche erwähnt [21].

Für den Ort der Tumorlokalisation konnte festgestellt werden, dass insbesondere Melanome der oberen Extremitäten eine bessere Prognose aufwiesen. Die 10-Jahres-Überlebensrate für Melanome der oberen Extremitäten betrug 88,7%. Die 10-Jahres-Überlebensrate für Melanome der unteren Extremitäten (83,5%) unterschied sich von der des Torsos (81,9%) bzw. des Kopf-Hals Bereiches (81,0%) nur noch geringfügig. In der Literatur finden sich ebenfalls Studien mit statistisch signifikanten Unterschieden bezüglich der Prognose verschiedener Melanom-Lokalisationen [82-84].

Garbe et al. stellten in einer differenzierten Studie bezüglich der Prognose von 13 verschiedenen Körperregionen deutliche Unterschiede zwischen den Lokalisationen fest. Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug beispielsweise für die Region „Scalp“ 63,4% und für die Region „lower Arm“ 87,7%. Die Unterschiede hinsichtlich des Langzeitüberlebens können mithilfe der Anatomie des Lymphsystems erklärt werden. Dabei beeinflussen die Länge des Lymphsystems und die Anzahl der Lymphknoten auf dem Weg zum Blutkreislauf die Prognose [37]. Da sich die Einteilung der Lokalisationen in dieser Arbeit nicht anhand des Lymphsystems, sondern anhand einfach unterscheidbarer Körperareale orientiert, wurden hier Regionen mit mittlerem Risiko und Regionen mit hohem Risiko zusammengefasst, was die Aussagekraft reduziert. So wurde in der Fachliteratur

die Region des Gesichts als Region mit mittlerem Risiko beschrieben, die Region der Kopfhaut jedoch als Region mit hohem Risiko [37]. In dieser Arbeit erfolgte eine Zusammenfassung der Region „Gesicht“ und „Kopfhaut“ zu der Region „Kopf-Hals“. Ebenfalls gilt die Region des Oberarms als Region mit hohem Risiko. Die Region des Unterarms gilt hingegen als eine Region mit deutlich besserer Prognose [37].

Für die histologischen Subtypen konnte in dieser Arbeit für das Gesamtkollektiv ein unterschiedliches Langzeitüberleben gezeigt werden. Hierbei erreichten Melanome des SSM-Typs Überlebensraten von 88,8%, des LMM-Typs von 89,9%, des ALM-Typs von 62,2% und des NM-Typs von 64,1%. Auffallend ist die ähnliche Prognose von SSM und LMM, sowie von ALM und NM.

In einer Analyse von 97.702 Patienten der „Surveillance, Epidemiology and Endresults-Datenbank (SEER-Database) des National Cancer Institutes der USA konnten 5-Jahres-Überlebensraten von 95,3% für den SSM-Typ ermittelt werden [85]. Eine andere Studie der SEER-Database gab für das ALM 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten von 80,3% bzw. von 67,7% an [86]. Duarte et al. ermittelten für das ALM 5-Jahres-Überlebensraten von 54% [87]. Für das ALM wurde ebenfalls ein höheres Rezidiv-Risiko angegeben als für „nicht-ALM-Melanome“ [88]. Anzumerken ist auch die Tatsache, dass ALM in der Regel bedingt durch die bevorzugte Lokalisation an Händen, Fußsohlen und unter Nägeln zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert werden. Eine schlechtere Prognose hat auch das NM, welches zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oftmals größere Tumordicken aufweist. Marloes et al. beschrieben für ulzerierte NM mit negativem SLN-Status ähnliche Überlebensraten wie für die übrigen Melanome mit positivem SLN-Status [89].

Insgesamt zeigten alle untersuchten prognostischen Parameter in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss hinsichtlich des Langzeitüberlebens. Die Prognose negativ beeinflussende Faktoren stellten ein hohes Lebensalter, das männliche Geschlecht, zunehmende Tumordicken, ein zunehmendes Invasionslevel, ein positiver Ulzerationsstatus, fehlende Regression,

ein zunehmendes Stadium nach AJCC, Tumorlokalisationen im Kopf-Hals-Bereich und Torso sowie die histologischen Subtypen NM und ALM dar.

4.3 Cox-Regressionsanalyse nach Stadien des AJCC

4.3.1 AJCC Stadium I

Der prognostische Faktor „Geschlecht“ konnte für das Stadium I als ein statistisch signifikant eigenständiger Risikofaktor ermittelt werden. Die HR betrug für Frauen 0,77 und übte somit einen protektiven Einfluss auf das Überleben aus. Der p-Wert betrug 0,050. Balch et al. beschrieben für den Faktor „weibliches Geschlecht“ eine HR von 0,744 bei einem p-Wert von 0,0189 [21]. Dieser Effekt war allerdings im multivariaten Modell bei Balch nicht mehr signifikant, wenn die Auswahl der Patienten keine SLN-Metastasen mehr aufwies. Ebenso beschrieben Leiter et al. ein erhöhtes Risiko für das männliche Geschlecht mit einer RR von 1,8 bei einem p-Wert von 0,0007 für Melanome unter 1,00 mm Tumordicke [59]. Gimotty et al. beschrieben ebenfalls das Kriterium „Geschlecht“ als einflussnehmenden Faktor [90]. Auch Cascinelli et al. beschrieben neben der Ulzeration und der Tumordicke den Faktor „Geschlecht“ als statistisch signifikant einflussnehmend auf die Prognose bei Melanomen unter 1,00 mm [91]. Eine Studie von Johnson et al. kam zu dem Ergebnis, dass für Melanome im Stadium I das Geschlecht der zweitstärkste Risikofaktor nach der Tumordicke sei [92]. McKinnon et al. lieferten allerdings in einer Studie für den Faktor „Geschlecht“ gegenteilige Ergebnisse. In dieser Studie wurden die Kriterien Alter, Tumordicke, Ulzeration und Mitoserate als statistisch signifikant unabhängige Faktoren bei Melanomen unter 1,00 mm Tumordicke genannt [93]. Voessart et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass das Kriterium „Geschlecht“ durch unterschiedliche geschlechtsspezifische Lokalisationen in vielen Studien zwar oft das Signifikanzniveau erreiche, jedoch vermutlich keinen unabhängigen Faktor darstelle [94].

Der Invasionslevel nach Clark lieferte ebenfalls signifikante Ergebnisse. So war die HR für Level III um den Faktor 3,27 und für Level IV um den Faktor 5,58 bezogen auf Level II erhöht. In einer multivariaten Analyse von Mansson-Brahme et al. wurde der Invasionslevel ebenfalls als signifikanter Risikofaktor beschrieben [95]. Balch et al. beschrieben für ihre multivariaten Analysen, dass

der Invasionslevel unter Hinzunahme der Mitoserate kein signifikanter Risikofaktor mehr sei [21]. Allerdings eigne sich der Invasionslevel als prognostischer Marker für dünne Melanome unter 1,00 mm Tumordicke, falls Informationen über die Mitoserate nicht verfügbar sein sollten.

Ebenfalls nicht signifikant war das Kriterium „Invasionslevel“ bei McKinnon et al., welche ebenfalls die Mitoserate in ihrem multivariaten Modell berücksichtigten [93]. Leiter et al. kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass der Invasionslevel keinen Einfluss auf die Prognose ausübe, obwohl hier nicht die Mitoserate im multivariaten Modell berücksichtigt wurde [59].

Das Kriterium der Ulzeration konnte in dieser Arbeit ebenfalls als statistisch signifikanter unabhängiger Faktor für Melanome in Stadium I ermittelt werden. Die HR lag bei 3,47, bei einem p-Wert von 0,007. Auch hier fanden sich in der Fachliteratur unterschiedliche Angaben über die Aussagekraft bei dünnen Melanomen bzw. Melanomen in Stadium I. Laut Leiter et al. und Mansson-Brahme et al. konnte für dünne Melanome das Kriterium „Ulzeration“ nicht als unabhängiger Faktor ermittelt werden [59, 95]. Signifikante Ergebnisse lieferten hier die Studien von Balch und McKinnon. In die AJCC-Klassifikation von 2009 ging das Kriterium der Ulzeration als einer der aussagekräftigsten Faktoren bei dünnen Melanomen mit ein [21].

Weitere signifikante Ergebnisse lieferten der histologische Subtyp ALM. Keinen Unterschied im Langzeitüberleben konnte zwischen dem SSM und LMM bzw. SSM und NM gefunden werden. Die HR des ALM war mit 2,75 bei einem p-Wert von 0,001 statistisch hochsignifikant gegenüber dem SSM erhöht. Hinsichtlich der eigenständigen prognostischen Aussagekraft des ALM fanden sich in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse. Breuninger et al. sahen den Grund für die schlechtere Prognose des ALM vorwiegend in seiner Lokalisation begründet.

Carrera et al. konnten jedoch in einer Analyse von verschiedenen histologischen Subtypen an Händen und Füßen nach Alters- und Tumordickenadjustierung für das ALM und das NM eine vergleichsweise schlechtere Prognose feststellen [96]. Zudem könnte die Tatsache, dass das ALM in der Regel operativ schwieriger zu entfernen ist als das SSM und Tumorrezidive des ALM dadurch

häufiger sind als bei den restlichen histologischen Subtypen, eine Erklärung für die schlechtere Prognose des ALM liefern [88].

4.3.2 AJCC Stadium II

Für das Stadium II konnten die Faktoren „Tumordicke“ ($p = < 0,001$) und „Ulzeration“ ($p = 0,001$) als unabhängig ermittelt werden. Knapp verfehlte das Kriterium „Tumorregression“ das Signifikanzniveau mit einem p-Wert von 0,064. Die Faktoren „Alter“, „Geschlecht“, „Lokalisation“ und „histologischer Subtyp“ verfehlten das Signifikanzniveau. Balch et al. fassten in ihrer Validierungsstudie des AJCC-Staging-Systems die Stadien I und II zusammen und führten eine Cox-Hazard-Regressionsanalyse nach aufsteigender Tumordicke durch. Für die drei Subgruppen der Tumordicken von 1,01 – 2,00 mm, 2,01 – 4,00 mm und $> 4,00$ mm war jeweils die Ulzeration der stärkste einflussnehmende Faktor. In allen drei Subgruppen erreichten die Kriterien „Alter“ und „Invasionslevel“ das Signifikanzniveau. Das Kriterium „Tumorlokalisation“ erreichte ab einer Tumordicke von $> 4,00$ mm nicht mehr das Signifikanzniveau. In keiner Subgruppe konnte für das Kriterium „Geschlecht“ das Signifikanzniveau erreicht werden [13]. Da es sich hier um eine weitere Subgruppenanalyse von Balch et al. handelte, ist eine direkte Vergleichbarkeit eingeschränkt. Jedoch kann die Bedeutung der Ulzeration als prognostischer Faktor für das Stadium II untermauert werden.

4.3.3 AJCC Stadium III

In den multivariaten Analysen nach den Stadien des AJCC konnte nur im Stadium III das Kriterium „Alter“ als eigenständiger Risikofaktor ermittelt werden und hier nur für Patienten älter als 65 Lebensjahre. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass das Lebensalter besonders bei fortgeschrittenen Tumoren einen Einfluss auf die Prognose nimmt. Laut Balch et al. und Madu et al. konnte in multivariaten Berechnungen der Risikofaktoren für das Stadium III nach AJCC ebenfalls das Alter als eigenständiger Risikofaktor ermittelt werden [97-99].

Oftmals präsentieren sich ältere Patienten mit Tumoren mit prognostisch ungünstigen Konstellationen, wie beispielsweise einer erhöhten Tumordicke, ALM-Subtypen oder ungünstigen Tumorlokalisationen, sodass die Aussagekraft des Alters als eigenständiger Risikofaktor im multivariaten Modell reduziert wird [10, 68]. Weiterhin wird in der Literatur diskutiert, ob eine Abnahme von Funktionen des Immunsystems und eine erhöhte Morbidität sowie eine Abnahme von Körperfunktionen im Allgemeinen im höheren Lebensalter einen Einfluss auf das geringere Überleben ausüben [100, 101]. Erstaunlicherweise zeigte sich in mehreren Studien für das höhere Lebensalter eine geringere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von positiven Lymphknotenmetastasen als in jüngeren Lebensjahren, trotz schlechterer Prognose [69, 97, 102]. Dies könnte mit einer Abnahme von lymphatischen Funktionen mit zunehmend höherem Lebensalter zusammenhängen [103].

Für die Tumordicke nach Breslow konnte kein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben für das Stadium III festgestellt werden, was mit der Tatsache erklärt werden kann, dass beispielsweise Tumoren < 1 mm Tumordicke in Stadium III bereits metastasiert sein müssen. Balch et al. beschrieben für dieses Kollektiv die Tumordicke ebenfalls nicht als signifikanten, unabhängigen Risikofaktor [13].

Das Kriterium „Invasionslevel nach Clark“ lieferte in dieser Arbeit widersprüchliche Ergebnisse. So sank die Sterblichkeit mit zunehmendem Level. Für Level V wurde sogar das Signifikanzniveau mit einem p-Wert von 0,045 erreicht, mit einer HR von 0,40 gegenüber Level III. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass für Level III nur 21 Patientenfälle in die Statistik einfließen.

Das Kriterium „Invasionslevel nach Clark“ erreichte bei Balch et al. nicht das Signifikanzniveau. Balch et al. berechneten für den Invasionslevel eine HR von 1,007 [13].

Als statistisch nicht signifikanter Risikofaktor stellte sich das Kriterium „Ulzeration“ dar. Durch die relativ gleichmäßige Verteilung von 140 Patienten mit positivem Ulzerationsstatus zu 159 Patienten mit negativem Ulzerationsstatus sollte prinzipiell eine Vergleichbarkeit gegeben sein. Die HR lag hier bei 1,03.

In der Literatur wurde die Ulzeration teilweise als einer der aussagekräftigsten prognostischen Faktoren für das Stadium III ermittelt [13, 98]. Es existieren jedoch auch konträre Ergebnisse, welche die Ulzeration in Stadium III nicht als unabhängigen Risikofaktor ermitteln konnten [66].

In dieser Arbeit konnte für die verschiedenen Tumorlokalisationen für die Region der oberen Extremitäten, bezogen auf die Kopf-Hals-Region, eine HR von 0,34 ermittelt werden. Dies stellte sich mit einem p-Wert von 0,011 als statistisch signifikant dar.

Balch et al. beschrieben für das Stadium III ebenfalls Unterschiede bezüglich des Langzeitüberlebens nach Körperregionen. Allerdings erfolgte dort eine Unterteilung der Körperregionen in die zwei Gruppen „Extremitäten“ und „Kopf-Hals-Stamm“, was eine direkte Vergleichbarkeit einschränken könnte. Ermittelt wurde eine HR von 1,461 der Region „Kopf-Hals-Stamm“ gegenüber der Lokalisation „Extremitäten“ bei einem p-Wert von 0,0001 [13].

Für das Kriterium „histologischer Subtyp“ konnte für das Stadium III für das ALM bezogen auf das SSM eine HR von 2,26 ermittelt werden. Der p-Wert erreichte mit 0,012 das Signifikanzniveau.

Die hier ermittelten Ergebnisse für die AJCC Stadien können weitgehend durch bereits beschriebene Ergebnisse in der Literatur bestätigt werden. Die deutlichste Abweichung zur Literatur stellten der Faktor „Ulzeration“ in Stadium III und der histologische Subtyp „ALM“ dar.

4.4 Prognostische Faktoren für Melanome $\leq 1,00$ mm Tumordicke

4.4.1 10-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit dünnen Melanomen

Für die Gruppe der dünnen Melanome erreichten die prognostischen Faktoren „Alter“ ($p=0,010$), „Geschlecht“ ($< 0,001$), „Invasionslevel“ ($< 0,001$) und „Ulzeration“ ($< 0,001$) das Signifikanzniveau. Deutliche Unterschiede fanden sich für die Faktoren „Geschlecht“ mit 93,7% für Männer und 96,6% für Frauen. Für den Faktor „Invasionslevel nach Clark“ für die Level: II: 98,2%, III: 94,8% und IV: 90,3% sowie für den Faktor „Ulzeration“ mit Werten von 95,9% bei fehlendem Ulzerationsstatus und 83,4% bei vorliegender Ulzeration. Diese Faktoren erreichten auch in dieser Arbeit im multivariaten Modell das Signifikanzniveau. Leiter et al. beschrieben für Tumordicken $\leq 1,00$ mm die Faktoren „Alter“, „Geschlecht“, „Invasionslevel“, „Lokalisation“ und „histologischer Subtyp“ als signifikante Faktoren. Die Faktoren „Ulzeration“ und „Regression“ erreichten in dieser Untersuchung aber nicht das Signifikanzniveau. Dies lag möglicherweise am geringen Anteil der Patienten mit ulzerierten Melanomen [59]. Die Ergebnisse der eigenen Untersuchung bezüglich des Kriteriums der Ulzeration (s.o.) bestätigen die Ergebnisse von McKinnon et al., welcher für die Ulzeration 10-Jahres-Überlebensraten von 84% gegenüber 96,8% ermittelte [93]. Balch et al. ermittelten für die Ulzeration 10-Jahres-Überlebensraten von 76% bei vorliegender Tumorulzeration gegenüber 86% bei fehlender Tumorulzeration [13].

Der Invasionslevel nach Clark war in univariaten Analysen verschiedener Autoren ein signifikanter Faktor, jedoch wurde in multivariaten Analysen das Signifikanzniveau oft nicht erreicht [13, 59, 93, 104].

Für das Kriterium „Geschlecht“ gab MacKie et al. für Tumordicken unter 1,5 mm eine 10-Jahres-Überlebensrate von 88,0% für Männer und 92,0% für Frauen an [105]. Leiter et al. gaben 10-Jahres-Überlebensraten von 95,5% für Männer und 97,3% für Frauen an [59].

Betrachtet man die Überlebenszeiten nach Subgruppen mit zunehmender Tumordicke, so erhält man teilweise andere Ergebnisse. Für die Subgruppe der

Melanome unter 0,5 mm-Dicke wurde eine 10-Jahres-Überlebensrate von 98,4% erreicht. Der einzige Faktor, welcher hier das Signifikanzniveau ($p=0,033$) erreichte, war die Tumorregression mit 99,4% Gesamtüberleben bei negativem Status und 97,6% Gesamtüberleben bei positivem Status. Bei diesen Fällen könnte es sich um ursprünglich dickere Melanome gehandelt haben, welche durch die Regression einen Teil ihrer Tumordicke einbüßten. Das Kriterium „Regression“ erreichte in der statistischen Auswertung bei den zwei weiteren Subgruppen der dünnen Melanome nicht das Signifikanzniveau. In der Gruppe der 0,51 – 0,70 mm dicken Melanome lagen die 10-Jahres-Überlebensraten bei 95,1% für Melanome mit negativem Regressionsstatus und 94,6% bei vorliegender Regression ($p=0,905$). In der Gruppe der 0,76 – 1,00 mm dicken Melanome lagen die 10-Jahres-Überlebensraten bei 90,7% bei nicht-vorliegender Regression und 91,1% bei vorliegender Regression ($p=0,715$). Da sich der Prognosetrend beim Kriterium „Regression“ bei dünnen Melanomen umzukehren scheint, fanden sich auch in Analysen, welche Tumordicken unter 1,00 mm im Gesamten berücksichtigten, keine signifikanten Effekte bezüglich der Tumorregression. Auch in der Gruppe der Melanome unter 1,00 mm Tumordicke zeigte die Regression in dieser Arbeit keine signifikanten Unterschiede ($p=0,313$). Leiter et al. errechneten für Melanome unter 1,00 mm 10-Jahres-Überlebensraten von 96,4% bei vorliegender und 96,4% bei nicht vorhandener Regression ($p=0,9051$) [59]. Eine Subgruppenanalyse für sehr dünne Melanome bezüglich des Kriteriums der Regression findet sich in der Fachliteratur nicht.

Das Kriterium „histologischer Subtyp“ erreichte ebenfalls in den zwei Subgruppen von 0 - 0,5 mm ($p=0,016$) und 0,51 - 0,75 mm ($p=0,007$) das Signifikanzniveau. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen sind allerdings inhaltlich anzuzweifeln, da beispielsweise die Fallzahl in der Gruppe der Melanome $\leq 0,5$ mm für das NM bei 8 und für das ALM bei 24 lagen. Die Fallzahlen des SSM und LMM betragen dagegen 2.222 bzw. 354. In dieser Untergruppe starben keine Patienten mit NM und ALM.

In der Gruppe der Melanome von 0,51 mm - 0,75 mm konnten für die 33 Patientenfälle mit ALM ebenfalls kein Todesfall ermittelt werden.

Für die dünnen Melanome der Subgruppe 0,51 - 0,75 mm Tumordicke erreichte das Kriterium „Ulzeration“ das Signifikanzniveau. Die 10-Jahres-Überlebensraten lagen bei 95,0% für „nicht ulzerierte Melanome“ gegenüber 85,7% für „ulzerierte Melanome“. Der p-Wert betrug 0,037.

Die Lokalisation des Tumors lieferte ebenfalls signifikante Unterschiede ($p = < 0,001$) mit einem schlechteren Abschneiden der Kopf-Hals-Region (87,0%) gegenüber den anderen Regionen (Torso: 95,1%, obere Extremitäten: 96,2%, untere Extremitäten 96,1%).

Schmidt-Wendtner et al. analysierten das Rezidiv bzw. Metastasierungsrisiko für Melanome mit Tumordicken $\leq 0,75$ mm und formulierten dort die Kriterien „männliche Patienten“, den Bereich des „Kopfes und Nackens“, sowie „ALM“ als Risikofaktoren [106].

In der Subgruppe der Melanome mit Tumordicken von 0,75 mm – 1,00 mm erreichte das Auswertungskriterium „Geschlecht“ mit Werten von 86,3% für Männer und 93,4% für Frauen das Signifikanzniveau ($p = < 0,001$).

Ebenfalls signifikant war der Unterschied des Kriteriums „Ulzeration“, mit Werten von 90,5% für nicht ulzerierte, gegenüber 78,0% Überlebenswahrscheinlichkeit bei ulzerierten Melanomen ($p = 0,005$).

Für dünne Melanome besteht in der Literatur eine teilweise heterogene Datenlage bezüglich der prognostischen Faktoren. Da dünne Melanome eine insgesamt sehr gute Prognose besitzen, werden große Datensätze benötigt, um signifikante Unterschiede bezüglich der prognostischen Faktoren zu erreichen. Folglich wird bei Studien mit geringer Patientenzahl leicht das Signifikanzniveau verfehlt. Auch unterscheiden sich viele Datensätze bezüglich der Verteilungsstärke der verschiedenen prognostischen Faktoren. Ebenso spielt der Zeitraum der Datenerhebung eine Rolle und die Frage, ob beispielsweise Daten über einen Zeitraum von mehreren Jahrzehnten vorliegen oder kürzere Zeiträume betrachtet wurden. Hierbei kann es auch innerhalb einer Studie zu Unterschieden zwischen den Ergebnissen, die in verschiedenen Jahrzehnten gewonnen wurden, kommen. Da dem dieser Arbeit zugrundeliegenden Datensatz eine verhältnismäßig große Patientenzahl zugrunde liegt, ist die Validität der gewonnenen Ergebnisse als hoch einzustufen.

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war, den Einfluss von demographischen und tumorassoziierten Faktoren auf das Überleben von Melanompatienten zu untersuchen. Hierfür wurden Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Gesamtkollektiv, für Melanome unter 1,00 mm Tumordicke und für weitere Subgruppen mit Tumordicken von $\leq 0,5$ mm, 0,51 - 0,75 mm und 0,76 - 1,00 mm nach prognostischen Faktoren erstellt. Eine Cox-Hazard-Regressionsanalyse wurde gesondert für die Stadien I, II und III der AJCC vorgenommen.

Insgesamt konnten die Fragestellungen dieser Arbeit beantwortet werden.

Das hier untersuchte Patientenkollektiv deckte sich hinsichtlich seiner charakterisierenden Eigenschaften weitgehend mit Angaben in der Fachliteratur, sodass eine Vergleichbarkeit der nachfolgenden Analysen gegeben war.

Für das Gesamtkollektiv konnte in den univariaten Analysen für alle untersuchten prognostischen Faktoren ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Langzeitüberlebens gezeigt werden. Als die Prognose negativ beeinflussende Faktoren konnten ein Lebensalter über 65 Jahre, das männliche Geschlecht, hohe Tumordicken, ein zunehmender Invasionslevel, ulzerierte Tumoren, ein fehlender Tumorregressionsnachweis, die Eingruppierung in höhere Stadien der AJCC, Tumorlokalisationen im Bereich des Kopf-Halses und Torsos sowie die histologischen Subtypen „NM“ und „ALM“ ermittelt werden. Dies deckt sich mit Angaben in der Fachliteratur.

Für die untersuchten Stadien der AJCC stellten sich für das Stadium I die Kriterien „Geschlecht“, „Tumordicke“, „Invasionslevel“, „Ulzeration“, „Lokalisation“ und „ALM“ für den histologischen Subtyp als unabhängige Risikofaktoren heraus. Für das Stadium II waren es lediglich die Kriterien „Tumordicke“ und „Ulzeration“.

Für das Stadium III beeinflussten ein höheres Lebensalter (> 65 Jahre), die Lokalisation im Kopf-Hals Bereich und der histologische Subtyp „ALM“ die Prognose. Hervorzuheben ist hier, dass sich in Stadium III die Ulzeration des Tumors nicht als unabhängiger Faktor herausstellte. Dies steht im Widerspruch zu

gängigen Auffassungen in der Fachliteratur und insbesondere zur derzeit gültigen Einteilung der AJCC.

Für Melanome unter 1,00 mm Tumordicke konnten für die Faktoren „Alter“, „Geschlecht“, „Invasionslevel nach Clark“ und „Ulzeration“ signifikante Unterschiede im Langzeitüberleben ermittelt werden. Bei weiteren Subgruppenanalysen für dünne Tumoren konnte erstmals die Tumorregression als signifikanter prognostisch ungünstiger Faktor in der Gruppe der sehr dünnen Melanome mit $\leq 0,5$ mm Dicke ermittelt werden.

Bei sehr dünnen Melanomen scheint sich das Kriterium „Tumorregression“, welches bei dickeren Melanomen einen protektiven Faktor darstellt, ins Gegenteil zu kehren und die Prognose der Patienten zu verschlechtern.

Untersuchungen zu diesem Teilaspekt finden sich bisher in der Fachliteratur nicht. Für die Subgruppe der Melanome von 0,51 - 0,75 mm Tumordicke konnten die Faktoren „Ulzeration“ und „Tumorlokalisation“ signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben zeigen.

In der Subgruppe der Melanome mit Tumordicken von 0,76 - 1,00 mm zeigten die Faktoren „Geschlecht“ und „Ulzeration“ einen signifikanten Überlebensunterschied.

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom, Quelle: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 2.0 – Juli 2016, AWMF [53].	15
Tabelle 2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom, Quelle: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 2.0 – Juli 2016, AWMF [53].	15
Tabelle 3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom, Quelle: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 2.0 – Juli 2016, AWMF [53].	16
Tabelle 4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms, Quelle: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 2.0 – Juli 2016, AWMF [53].	16
Tabelle 5: Charakterisierung der numerischen Variablen des Patientenkollektivs	27
Tabelle 6: Charakterisierung der kategorialen Variablen des Patientenkollektivs	28
Tabelle 7: Gesamtzahl der Todesfälle	30
Tabelle 8: 10-Jahres-Überlebensraten des Gesamtkollektivs	37
Tabelle 9: Cox Regressions-Analyse Stadium I AJCC, 5.119 Patienten	41
Tabelle 10: Cox-Regressionanalyse Stadium II AJCC, 918 Patienten	43
Tabelle 11: Cox Regressionsanalyse Stadium III AJCC, 298 Patienten	45
Tabelle 12: 10-Jahres-Überlebensraten für Melanome < 1,00 mm Tumordicke nach prognostischen Faktoren	52
Tabelle 13: 10-Jahres-Überlebensraten für Melanome < 0,5 mm Tumordicke nach prognostischen Faktoren	57
Tabelle 14: 10-Jahres-Überlebensraten für Melanome von 0,51 - 0,75 mm Tumordicke nach prognostischen Faktoren	62
Tabelle 15: 10-Jahres-Überlebensrate für Melanome von 0,76 mm -1,00 mm nach prognostischen Faktoren	66
Tabelle 16: Prognostische Faktoren nach Tumordicke	68

Tabelle 17: Prognostische Faktoren nach Stadien AJCC..... 69

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Alter“ 32

Abbildung 2: 10-Jahres Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Geschlecht“ 33

Abbildung 3: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Tumordicke“ 33

Abbildung 4: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Invasionslevel“ 34

Abbildung 5: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Ulzeration“ 34

Abbildung 6: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Regression“ 35

Abbildung 7: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Stadien nach AJCC“ 35

Abbildung 8: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Lokalisation“ 36

Abbildung 9: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Histologischer Subtyp“ 36

Abbildung 10: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Tumordicke“ für Melanome bis 1,00 mm“ 49

Abbildung 11: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Alter“ für Melanome bis 1,00 mm Tumordicke 49

Abbildung 12: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Geschlecht“ für Melanome bis 1,00 mm Tumordicke..... 50

Abbildung 13: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Invasionslevel“ für Melanome bis 1,00 mm Tumordicke 50

Abbildung 14: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Ulzeration“ für Melanome bis 1,00 mm Tumordicke..... 51

Abbildung 15: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Regression“ für Melanome bis 1,00 mm Tumordicke..... 51

Abbildung 16: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für Melanome von 0,76 mm bis 1,00 mm Tumordicke 64

Abbildung 17: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Geschlecht“ für Melanome von 0,76 mm bis 1,00 mm Tumordicke . 65

Abbildung 18: 10-Jahres-Überlebenskurven nach Kaplan und Meier für das Kriterium „Ulzeration“ für Melanome von 0,76 mm bis 1,00 mm Tumordicke ... 65

8 Literaturverzeichnis

1. Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *EJC Suppl.* 2013; 11: 81-91.
2. Bandarchi B, Jabbari CA, Vedadi A, Navab R. Molecular biology of normal melanocytes and melanoma cells. *J Clin Pathol.* 2013; 66: 644-8.
3. Röcken M, Schaller M, Sattler E, Burgdorf W. Taschenatlas Dermatologie: Grundlagen, Diagnostik, Klinik. Georg Thieme Verlag, 2010.
4. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2001; 14: 280-90.
5. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013.
6. Robert-Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland, Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut, 2016, ISBN: 978-3-89606-279-6. 2016.
7. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol.* 2009; 27: 3-9.
8. Jones WO, Harman CR, Ng AK, Shaw JH. Incidence of malignant melanoma in Auckland, New Zealand: highest rates in the world. *World J Surg.* 1999; 23: 732-5.
9. ZfKD. Krebs in Deutschland http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c43_melanom.pdf?blob=publicationFile (Zugriff 14.03.2017).
10. Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehrle M, Breuninger H, Garbe C. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer.* 2008; 112: 1795-804.
11. Lasithiotakis KG, Petrakis IE, Garbe C. Cutaneous melanoma in the elderly: epidemiology, prognosis and treatment. *Melanoma Res.* 2010; 20: 163-70.
12. Mervic L. Prognostic factors in patients with localized primary cutaneous melanoma. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2012; 21: 27-31.
13. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3622-34.
14. Kretschmer L, Starz H, Thoms KM, Satzger I, Volker B, Jung K, Mitteldorf C, Bader C, Siedlecki K, Kapp A, Bertsch HP, Gutzmer R. Age as a key factor influencing metastasizing patterns and disease-specific survival after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. *Int J Cancer.* 2011; 129: 1435-42.
15. Micheli A, Ciampichini R, Oberaigner W, Ciccolallo L, de Vries E, Izzarugaza I, Zambon P, Gatta G, De Angelis R, Group EW. The advantage of women in cancer survival: an analysis of EUROCARE-4 data. *Eur J Cancer.* 2009; 45: 1017-27.

16. Nosrati A, Wei ML. Sex disparities in melanoma outcomes: the role of biology. *Arch Biochem Biophys*. 2014; 563: 42-50.
17. Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Goydos JS, Beitsch PD, Urist MM, Ariyan S, Sussman JJ, Edwards MJ, Chagpar AB, Martin RC, Stromberg AJ, Hagendoorn L, McMasters KM, Sunbelt Melanoma T. Gender-related differences in outcome for melanoma patients. *Ann Surg*. 2006; 243: 693-8; discussion 98-700.
18. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2009; 20 Suppl 6: vi1-7.
19. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970; 172: 902-8.
20. Buettner P, Garbe C, Guggenmoos-Holzmann I. Problems in defining cutoff points of continuous prognostic factors: example of tumor thickness in primary cutaneous melanoma. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50: 1201-10.
21. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC, Jr., Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 6199-206.
22. Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969; 29: 705-27.
23. Spatz A, Cook MG, Elder DE, Piepkorn M, Ruitter DJ, Barnhill RL. Interobserver reproducibility of ulceration assessment in primary cutaneous melanomas. *Eur J Cancer*. 2003; 39: 1861-5.
24. Huvos AG, Shah AP, Mike V. Prognostic factors in cutaneous malignant melanoma. A comparative study of long term and short term survivors. *Hum Pathol*. 1974; 5: 347-57.
25. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer*. 1980; 45: 3012-7.
26. Cochran AJ. Histology and prognosis in malignant melanoma. *J Pathol*. 1969; 97: 459-68.
27. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Chao C, Noyes RD, Viar V, Cerrito PB, Reintgen DS. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery*. 2001; 130: 151-6.
28. Blessing K, McLaren KM. Histological regression in primary cutaneous melanoma: recognition, prevalence and significance. *Histopathology*. 1992; 20: 315-22.
29. Guitart J, Lowe L, Piepkorn M, Prieto VG, Rabkin MS, Ronan SG, Shea CR, Tron VA, White W, Barnhill RL. Histological characteristics of metastasizing thin melanomas: a case-control study of 43 cases. *Arch Dermatol*. 2002; 138: 603-8.
30. Smoller BR. Histologic criteria for diagnosing primary cutaneous malignant melanoma. *Mod Pathol*. 2006; 19 Suppl 2: S34-40.
31. Paredes BE. Regression in malignant melanoma. *Der Pathologe*. 2007; 28: 453.

32. Garbe C. Partial Histological Tumor Regression in Primary Melanoma as Protective Factor for Lymph Node Micrometastasis. *JAMA Dermatol.* 2015; 151: 1291-92.
33. Morris KT, Busam KJ, Bero S, Patel A, Brady MS. Primary cutaneous melanoma with regression does not require a lower threshold for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15: 316-22.
34. Ribero S, Moscarella E, Ferrara G, Piana S, Argenziano G, Longo C. Regression in cutaneous melanoma: a comprehensive review from diagnosis to prognosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016.
35. Bernengo MG, Reali UM, Doveil GC, Cappello N, Lisa F, Moretti S. BANS: a discussion of the problem. *Melanoma Res.* 1992; 2: 157-62.
36. Leiter U, Meier F, Schittek B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol.* 2004; 86: 172-8.
37. Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE, et al. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer.* 1995; 75: 2492-8.
38. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, Dill D, Dippel E, Eigentler T, Feyer P, Follmann M, Frerich B, Ganten MK, Gartner J, Gutzmer R, Hassel J, Hauschild A, Hohenberger P, Hubner J, Kaatz M, Kleeberg UR, Kolbl O, Kortmann RD, Krause-Bergmann A, Kurschat P, Leiter U, Link H, Loquai C, Loser C, Mackensen A, Meier F, Mohr P, Mohrle M, Nashan D, Reske S, Rose C, Sander C, Satzger I, Schiller M, Schlemmer HP, Strittmatter G, Sunderkotter C, Swoboda L, Trefzer U, Voltz R, Vordermark D, Weichenthal M, Werner A, Wesselmann S, Weyergraf AJ, Wick W, Garbe C, Schadendorf D, German Society of D. S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma" -- short version. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013; 11: 563-602.
39. Clark WH, Jr., Mihm MC, Jr. Lentigo maligna and lentigo-maligna melanoma. *Am J Pathol.* 1969; 55: 39-67.
40. Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol.* 1987; 116: 303-10.
41. Piliang MP. Acral lentiginous melanoma. *Clin Lab Med.* 2011; 31: 281-8.
42. Ridgeway CA, Hieken TJ, Ronan SG, Kim DK, Das Gupta TK. Acral lentiginous melanoma. *Arch Surg.* 1995; 130: 88-92.
43. Coleman WP, 3rd, Loria PR, Reed RJ, Kremenz ET. Acral lentiginous melanoma. *Arch Dermatol.* 1980; 116: 773-6.
44. Taylor DR, Jr., South DA. Acral lentiginous melanoma. *Cutis.* 1980; 26: 35-6.
45. Barnhill RL, Mihm MC, Jr. The histopathology of cutaneous malignant melanoma. *Semin Diagn Pathol.* 1993; 10: 47-75.
46. Heenan PJ. Nodular melanoma is not a distinct entity. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 387; author reply 87-8.
47. Clark WH, Jr., Elder DE, Van Horn M. The biologic forms of malignant melanoma. *Hum Pathol.* 1986; 17: 443-50.
48. Smithson SL, Pan Y, Mar V. Differing trends in thickness and survival between nodular and non-nodular primary cutaneous melanoma in Victoria, Australia. *Med J Aust.* 2015; 203: 20.

49. Greenwald HS, Friedman EB, Osman I. Superficial spreading and nodular melanoma are distinct biological entities: a challenge to the linear progression model. *Melanoma Res.* 2012; 22: 1-8.
50. Garbe C. *Management des Melanoms.* Springer, 2006.
51. Breuninger H, Kohler C, Drepper H, Bastian B, Brocker EB, Gohl J, Groth W, Hermanek P, Hohenberger W, Lippold A, et al. [Is acrolentiginous melanoma (ALM) more malignant than superficially spreading melanoma (SSM) at a high-risk site? A matched-pair comparison between 113 ALM and SSM within the scope of a multicenter study]. *Hautarzt.* 1994; 45: 529-31.
52. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/024OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/> (abgerufen am: 18.05.2018). 2018.
53. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/024OL, <http://leitlinienprogrammonkologie.de/Melanom.65.0.html>, (Zugriff am: 23.03.2017). 2016; Version 2.0- Juli 2016.
54. Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, Garbe C. Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Cancer.* 2005; 103: 616-24.
55. Buttner P, Garbe C, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE, et al. Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification. *Cancer.* 1995; 75: 2499-506.
56. Matheson JA, Te Marvelde L, Mailer S, Speakman D, Spillane J, Henderson MA, Gyorki DE. Prospective evaluation of prognostic indicators for early recurrence of cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2017; 27: 43-49.
57. Weiss SA, Hanniford D, Hernando E, Osman I. Revisiting determinants of prognosis in cutaneous melanoma. *Cancer.* 2015; 121: 4108-23.
58. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, Colman MH, Zhang Y. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer.* 2003; 97: 1488-98.
59. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Garbe C. Prognostic factors of thin cutaneous melanoma: an analysis of the central malignant melanoma registry of the german dermatological society. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3660-7.
60. Zwiener I BM, Hommel G. Survival analysis—part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(10): 163-9 DOI: 103238/arztebl20110163. 2011.
61. Hernan MA. The hazards of hazard ratios. *Epidemiology.* 2010; 21: 13-5.
62. Kolmel KF, Kulle B, Lippold A, Seebacher C. Survival probabilities and hazard functions of malignant melanoma in Germany 1972-1996, an analysis of

- 10433 patients. Evolution of gender differences and malignancy. *Eur J Cancer*. 2002; 38: 1388-94.
63. Garbe C, McLeod GR, Buettner PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer*. 2000; 89: 1269-78.
64. Tas F, Erturk K. Presence of histological regression as a prognostic factor in cutaneous melanoma patients. *Melanoma Res*. 2016; 26: 492-6.
65. Brogelli L, Reali UM, Moretti S, Urso C. The prognostic significance of histologic regression in cutaneous melanoma. *Melanoma Res*. 1992; 2: 87-91.
66. Eigentler TK, Buettner PG, Leiter U, Garbe C, Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological S. Impact of ulceration in stages I to III cutaneous melanoma as staged by the American Joint Committee on Cancer Staging System: an analysis of the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 4376-83.
67. Lasithiotakis KG, Leiter U, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, Meier F, Garbe C. Improvement of overall survival of patients with cutaneous melanoma in Germany, 1976-2001: which factors contributed? *Cancer*. 2007; 109: 1174-82.
68. Macdonald JB, Dueck AC, Gray RJ, Wasif N, Swanson DL, Sekulic A, Pockaj BA. Malignant melanoma in the elderly: different regional disease and poorer prognosis. *J Cancer*. 2011; 2: 538-43.
69. Page AJ, Li A, Hestley A, Murray D, Carlson GW, Delman KA. Increasing Age Is Associated with Worse Prognostic Factors and Increased Distant Recurrences despite Fewer Sentinel Lymph Node Positives in Melanoma. *Int J Surg Oncol*. 2012; 2012: 456987.
70. Balch CM. Decreased Survival Rates of Older-Aged Patients with Melanoma: Biological Differences or Undertreatment? *Ann Surg Oncol*. 2015; 22: 2101-3.
71. Tsai S, Balch C, Lange J. Epidemiology and treatment of melanoma in elderly patients. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010; 7: 148-52.
72. Miller JG, Mac Neil S. Gender and cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 1997; 136: 657-65.
73. Kolmel KF, Lippold A, Kulle B, Veltmaat S, Stoltenberg M, Seebacher C. [Mortality of invasive malignant cutaneous melanoma. A review with special consideration of gender distribution]. *Hautarzt*. 2001; 52: 211-8.
74. Joosse A, de Vries E, Eckel R, Nijsten T, Eggermont AM, Holzel D, Coebergh JW, Engel J, Munich Melanoma G. Gender differences in melanoma survival: female patients have a decreased risk of metastasis. *J Invest Dermatol*. 2011; 131: 719-26.
75. Duschek N, Skvara H, Kittler H, Delir G, Fink A, Pinkowicz A, Waldhor T. Melanoma epidemiology of Austria reveals gender-related differences. *Eur J Dermatol*. 2013; 23: 872-8.
76. Prade M, Sancho-Garnier H, Cesarini JP, Cochran A. Difficulties encountered in the application of Clark classification and the Breslow thickness measurement in cutaneous malignant melanoma. *Int J Cancer*. 1980; 26: 159-63.
77. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features

- comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann Surg.* 1978; 188: 732-42.
78. Sondergaard K. Depth of invasion and tumor thickness in primary cutaneous malignant melanoma. A study of 2012 cases. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A.* 1985; 93: 49-55.
79. Testori A, De Salvo GL, Montesco MC, Trifiro G, Mocellin S, Landi G, Macripo G, Carcoforo P, Ricotti G, Giudice G, Picciotto F, Donner D, Di Filippo F, Soteldo J, Casara D, Schiavon M, Vecchiato A, Pasquali S, Baldini F, Mazzarol G, Rossi CR, Italian Melanoma I. Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,313 patients (SOLISM-IMI). *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 2018-27.
80. Barnhill RL, Fine JA, Roush GC, Berwick M. Predicting five-year outcome for patients with cutaneous melanoma in a population-based study. *Cancer.* 1996; 78: 427-32.
81. Blessing K, McLaren KM, McLean A, Davidson P. Thin malignant melanomas (less than 1.5 mm) with metastasis: a histological study and survival analysis. *Histopathology.* 1990; 17: 389-95.
82. Wanebo HJ, Cooper PH, Young DV, Harpole DH, Kaiser DL. Prognostic factors in head and neck melanoma. Effect of lesion location. *Cancer.* 1988; 62: 831-7.
83. Rogers GS, Kopf AW, Rigel DS, Levenstein ML, Friedman RJ, Harris MN, Golomb FM, Hennessey P, Gumport SL, Roses DF, et al. Influence of anatomic location on prognosis of malignant melanoma: attempt to verify the BANS model. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 15: 231-7.
84. Weidner F. 8-year-survival in malignant melanoma related to sex and tumor location. *Dermatologica.* 1981; 162: 51-60.
85. Singh P, Kim HJ, Schwartz RA. Superficial spreading melanoma: an analysis of 97 702 cases using the SEER database. *Melanoma Res.* 2016; 26: 395-400.
86. Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005. *Arch Dermatol.* 2009; 145: 427-34.
87. Duarte CA, Florez JP, Lopez HG, Meneses MX, de Vries E. Survival of acral lentiginous melanoma in the National Cancer Institute of Colombia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016.
88. Gumaste PV, Fleming NH, Silva I, Shapiro RL, Berman RS, Zhong J, Osman I, Stein JA. Analysis of recurrence patterns in acral versus nonacral melanoma: should histologic subtype influence treatment guidelines? *J Natl Compr Canc Netw.* 2014; 12: 1706-12.
89. Faut M, Wevers KP, van Ginkel RJ, Diercks GF, Hoekstra HJ, Kruijff S, Been LB, van Leeuwen BL. Nodular Histologic Subtype and Ulceration are Tumor Factors Associated with High Risk of Recurrence in Sentinel Node-Negative Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol.* 2016.
90. Gimotty PA, Guerry D, Ming ME, Elenitsas R, Xu X, Czerniecki B, Spitz F, Schuchter L, Elder D. Thin primary cutaneous malignant melanoma: a prognostic tree for 10-year metastasis is more accurate than American Joint Committee on Cancer staging. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3668-76.

91. Cascinelli N, Marubini E, Morabito A, Bufalino R. Prognostic factors for stage I melanoma of the skin: a review. *Stat Med.* 1985; 4: 265-78.
92. Johnson OK, Jr., Emrich LJ, Karakousis CP, Rao U, Greco WR. Comparison of prognostic factors for survival and recurrence in malignant melanoma of the skin, clinical Stage I. *Cancer.* 1985; 55: 1107-17.
93. McKinnon JG, Yu XQ, McCarthy WH, Thompson JF. Prognosis for patients with thin cutaneous melanoma: long-term survival data from New South Wales Central Cancer Registry and the Sydney Melanoma Unit. *Cancer.* 2003; 98: 1223-31.
94. Vossaert KA, Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, Rigel DS, Friedman RJ, Levenstein M. Influence of gender on survival in patients with stage I malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26: 429-40.
95. Mansson-Brahme E, Carstensen J, Erhardt K, Lagerlof B, Ringborg U, Rutqvist LE. Prognostic factors in thin cutaneous malignant melanoma. *Cancer.* 1994; 73: 2324-32.
96. Carrera C, Gual A, Diaz A, Puig-Butille JA, Nogues S, Vilalta A, Conill C, Rull R, Vilana R, Arguis P, Vidal-Sicart S, Alos L, Palou J, Castel T, Malveyh J, Puig S. Prognostic role of the histological subtype of melanoma on the hands and feet in Caucasians. *Melanoma Res.* 2017.
97. Balch CM, Thompson JF, Gershenwald JE, Soong SJ, Ding S, McMasters KM, Coit DG, Eggermont AM, Gimotty PA, Johnson TM, Kirkwood JM, Leong SP, Ross MI, Byrd DR, Cochran AJ, Mihm MC, Jr., Morton DL, Atkins MB, Flaherty KT, Sondak VK. Age as a predictor of sentinel node metastasis among patients with localized melanoma: an inverse correlation of melanoma mortality and incidence of sentinel node metastasis among young and old patients. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21: 1075-81.
98. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Ding S, Byrd DR, Cascinelli N, Cochran AJ, Coit DG, Eggermont AM, Johnson T, Kirkwood JM, Leong SP, McMasters KM, Mihm MC, Jr., Morton DL, Ross MI, Sondak VK. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2452-9.
99. Madu MF, Wouters MW, Klop WM, van der Hiel B, van de Wiel BA, Jozwiak K, van der Hage JA, van Akkooi AC. Clinical Prognostic Markers in Stage IIIB Melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23: 4195-202.
100. Lange JR, Kang S, Balch CM. Melanoma in the older patient: measuring frailty as an index of survival. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18: 3531-2.
101. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, Baracos VE. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 629-35.
102. Cavanaugh-Hussey MW, Mu EW, Kang S, Balch CM, Wang T. Older Age is Associated with a Higher Incidence of Melanoma Death but a Lower Incidence of Sentinel Lymph Node Metastasis in the SEER Databases (2003-2011). *Ann Surg Oncol.* 2015; 22: 2120-6.
103. Conway WC, Faries MB, Nicholl MB, Terando AM, Glass EC, Sim M, Morton DL. Age-related lymphatic dysfunction in melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 1548-52.

104. Murali R, Haydu LE, Long GV, Quinn MJ, Saw RP, Shannon K, Spillane AJ, Stretch JR, Kefford RF, Thompson JF, Scolyer RA. Clinical and pathologic factors associated with distant metastasis and survival in patients with thin primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19: 1782-9.
105. MacKie RM, Aitchison T, Sirel JM, McLaren K, Watt DC. Prognostic models for subgroups of melanoma patients from the Scottish Melanoma Group database 1979-86, and their subsequent validation. *Br J Cancer*. 1995; 71: 173-6.
106. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Eberle J, Plewig G, Volkenandt M, Sander CA. Disease progression in patients with thin cutaneous melanomas (tumour thickness \leq 0.75 mm): clinical and epidemiological data from the Tumour Center Munich 1977-98. *Br J Dermatol*. 2003; 149: 788-93.

9 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

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

Die Planung und Konzeption dieser Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. C. Garbe, Leiter der Sektion Dermatologische Onkologie, Frau Dr. A. Forscher, Funktionsoberärztin der Melanomambulanz der Dermatologischen Onkologie, Herr PD Dr. T. Eigentler, Leiter des Studienzentrums der Dermatologischen Onkologie und Frau Dr. T. Amaral, Fachärztin für Onkologie und Mitarbeiterin in der Sektion Dermatologische Onkologie.

Diese Arbeit wurde in der Universitätshautklinik des UKTs unter Betreuung von Herrn Professor Garbe durchgeführt. Herr Professor Garbe hat das Manuskript kritisch kommentiert und mir Hinweise für die Korrektur gegeben.

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte durch meine Person in Zusammenarbeit mit Frau Dr. T. Amaral. Die statistische Auswertung wurde ebenfalls von mir selbst in Zusammenarbeit mit Frau Dr. T. Amaral sowie mit Frau U. Keim, Master of Epidemiology und wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Sektion Dermatologische Onkologie vorgenommen. Herr PD Dr. T. Eigentler war an der statistischen Auswertung dieser Arbeit mit dem Statistikprogramm „R“ beteiligt.

Tübingen, den 20.06.2018

Daniel Sebastian Klumpp

10 Danksagung

Die Vorliegende Dissertation mit dem Thema „Wer stirbt am Melanom?“ entstand im Zeitraum von 2015 bis 2018 an der Dermatologischen Universitätsklinik Tübingen.

Ich möchte allen Personen danken, die mich während des Schreibens dieser Arbeit unterstützt haben.

In besonderem Maße bedanken möchte ich mich bei:

Herrn Professor Dr. Claus Garbe für die Überlassung des Themas.

Frau Ulrike Keim für die Einarbeitung in die statistische Methodik.

Meiner Frau Naëmi Klumpp und meiner Tochter Miriam sowie meiner Familie.