



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Aus dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. Alexander Katalinic

**„Krebsregisterbasierte Nachverfolgung der
Teilnehmer am Modellprojekt für das
Hautkrebsscreening (SCREEN-Kohorte)“**

Inauguraldissertation zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Sophia Bertram

aus Halle/Saale

Lübeck 2014



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

1. Berichterstatter/Berichterstatterin:

Prof. Dr. Alexander Katalinic

2. Berichterstatter/Berichterstatterin:

PD Dr. rer. nat. Dr. med. Jürgen Kreusch

Tag der mündlichen Prüfung: 07.01.2015

Zum Druck genehmigt.

Lübeck, den 27.11.2014

Promotionskommission der Sektion Medizin



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt,

- dass ich die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt und verfasst habe, dass alle Hilfsmittel und sonstigen Hilfen angegeben und dass alle Stellen, die ich wörtlich oder dem Sinne nach aus anderen Veröffentlichungen entnommen habe, kenntlich gemacht worden sind;
- dass die Dissertation in der vorgelegten oder einer ähnlichen Fassung noch nicht zu einem früheren Zeitpunkt an der Universität zu Lübeck oder einer anderen Prüfungsbehörde als Dissertation eingereicht worden ist.

Lübeck, den 21.05.2014

Sophia Bertram

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
1 Einleitung und Fragestellung	1
2 Theoretischer Hintergrund	4
2.1 Melanozytärer Nävus	4
2.2 Malignes Melanom	6
Diagnostik, Prognostik und Staging des Malignen Melanoms	9
Epidemiologie des Malignen Melanoms	13
Therapie des Malignen Melanoms	16
2.3 Basalzellkarzinom	18
Diagnostik und Risikofaktoren des BCCs	20
Therapie des BCCs	21
2.4 Spinozelluläres Karzinom (Plattenepithelkarzinom)	21
Epidemiologie des BCCs und SCCs	24
Therapie des Plattenepithelkarzinoms	26
2.5 Screening auf Hautkrebs	27
3 Methoden	31
3.1 SCREEN-Projekt	31
3.2 Krebsregister	34
3.3 Record-Linkage	36
3.4 Statistische Analysen	39
4 Ergebnisse	41
4.1 Basisbeschreibung der SCREEN-Kohorte	41

4.2 Abgleich der Gesamtkohorte aller SCREEN-Teilnehmer mit dem Datenbestand der Krebsregisters Schleswig-Holstein	43
Abgleichergebnis: Malignes Melanom	44
Zusammensetzung der Gruppen, die sich nach dem Abgleich ergeben	44
Tumorentdeckungs- und Intervallkarzinomraten MM bei SCREEN-Teilnehmern	47
Inzidenz- und Intervallkarzinomraten MM	48
Tumorgroße, regionäre und ferne Metastasierung bei Melanomdiagnose	49
Abgleichergebnis: SCC	50
Zusammensetzung der Gruppen, die sich nach dem Abgleich ergeben	51
Tumorentdeckungs- und Intervallkarzinomraten SCC bei SCREEN-Teilnehmern	54
Inzidenz- und Intervallkarzinomrate SCC	55
Tumorstadium SCC	55
Abgleichergebnis: BCC	56
Zusammensetzung der Gruppen, die sich nach dem Abgleich ergeben	56
Tumorentdeckungs- und Intervallkarzinomraten BCC bei SCREEN-Teilnehmern	59
Tumorgroße, regionäre und ferne Metastasierung bei BCC-Diagnose	61
4.3 Risikofaktorenanalyse	61
4.3.1 Malignes Melanom	61
Risikofaktoren für ein Melanom in der SCREEN-Kohorte	61
Risikofaktoren für ein Melanom innerhalb der durch den Abgleich definierten Gruppen	63
Prädiktoreigenschaften der Risikofaktoren für Melanom auf die Wahrscheinlichkeit eine Person der „Melanomgruppe“ zu sein	66
4.3.2 SCC und BCC	67
Risikofaktoren für ein NMSC in der SCREEN-Kohorte	67

Risikofaktoren für ein NMSC innerhalb der durch den Abgleich definierten Gruppen (SCC)	68
Prädiktoreigenschaften der Risikofaktoren für NMSC auf die Wahrscheinlichkeit eine Person der „SCC-Gruppe“ zu sein.....	71
Risikofaktoren für ein NMSC innerhalb der durch den Abgleich definierten Gruppen (BCC)	72
Prädiktoreigenschaften der Risikofaktoren für NMSC auf die Wahrscheinlichkeit eine Person der „BCC-Gruppe“ zu sein.....	74
4.4 Mortalität und Letalität	75
Einfluss der Risikofaktoren auf die Mortalität vom Malignen Melanom.....	77
NMSC.....	78
5 Diskussion	79
5.1 Die SCREEN-Population	79
5.1.1 Malignes Melanom.....	81
5.1.2 NMSC	84
5.2 Hypothese 1	85
5.2.1 Risikofaktoren für ein Malignes Melanom	86
5.2.2 Risikofaktoren für ein NMSC.....	92
5.3 Hypothese 2	97
5.3.1 Diagnose Malignes Melanom in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Risikofaktoren.....	97
5.3.2 Diagnose eines NMSC in Abhängigkeit von Risikofaktoren.....	102
5.4 Fazit Hypothese 1/2.....	105
5.5 Hypothesen 3	106
Beobachtete Melanom-bedingte Mortalität.....	106
Einfluss der Risikofaktoren auf die Mortalität beim Malignen Melanom.....	109
5.6 Fazit Thesen 3 und 4.....	112
5.7 Stärken und Schwächen der Arbeit	113
6 Zusammenfassung und Fazit	114

Glossar	X
Literaturverzeichnis	XV
Anhang	XXX
Danksagung	XL
Lebenslauf	XLI

Abkürzungsverzeichnis

AAD	Academy of Dermatology
BCC	basal cell carcinoma, Basalzellkarzinom, Basaliom
BSG	Blutkörperseukungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
d.h.	das heißt
ENCR	European Network of Cancer Registries
ERSPC	European Randomized Study of Prostate Cancer
et al.	et alii, et aliae
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
IARC	International Association of Cancer Registries
inkl.	inklusive
KR	Krebsregister
kum.	kumulativ
LDH	Laktatdehydrogenase
LKRG	Landeskrebsregistergesetz
MM	Malignes Melanom
NZN	Nävuszellnävus
PDT	Photodynamische Therapie
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer
QuaMaDi	Qualität in der Mamma-Diagnostik
RCT	randomized controlled trial
RKI	Robert-Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SCC	squamous cell carcinoma, Spinozelluläres Karzinom, Spinaliom Skin Cancer Research to Provide Evidence for Effectiveness of
SCREEN	screening in Northern Germany
TNM	Tumor/Nodes/Metastasen
u.a.	unter anderem
u.ä.	und ähnliches
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ABCD-Regel nach Friedmann et al. (1985) für die Verdachtsdiagnose „kutanes Melanom“	9
Abbildung 2: Metastasierungsweg Malignes Melanom (Starz, 2010)	12
Abbildung 3: Neuerkrankungs- und Sterberaten für das Maligne Melanom nach Geschlecht (Deutschland, 1998-2008) (RKI/GEKID 2012)	13
Abbildung 4: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht in Deutschland (je 100.000 Einwohner) 2007/08 (RKI/GEKID 2012)	15
Abbildung 5: Trends der Mortalität bei nicht-melanozytären Hautkrebsen 1970-1997 (je 100.000 Einwohner) (RKI/GEKID 2010)	26
Abbildung 6: Zeitlicher Rahmen von Präventionsmaßnahmen am Beispiel des Hautkrebses (Breitbart et al. 2010)	27
Abbildung 7: Ergebnisse SCREEN-Projekt (modifiziert nach Breitbart et al. 2012) ..	33
Abbildung 8: Datenfluss Krebsregister (modifiziert nach Hentschel und Katalinic 2008)	35
Abbildung 9: Record-Linkage Flussschema (modifiziert nach Obi et al., 2011)	37
Abbildung 10: Kreuztabelle zur Darstellung der resultierenden Ergebnisgruppen eines Abgleichs von zwei Datenquellen	39
Abbildung 11: Abgleichstreffer zwischen SCREEN und Krebsregister	44
Abbildung 12: Zeitliches Auftreten der Intervall-Melanome (4-24 Monate nach SCREEN-Untersuchung)	48
Abbildung 13: Inzidenz- und Intervallkarzinomraten MM nach Alter (je 100.000 Personen)	48
Abbildung 14: prozentualer T-Stadienanteil MM in den Altersgruppen	50
Abbildung 15: Zeitliches Auftreten der 582 Intervall-SCC (4-24 Monate nach SCREEN-Untersuchung)	54
Abbildung 16: Altersspezifische Tumorentdeckungs- und Intervallkarzinomrate SCC (je 100.000 Personen)	55
Abbildung 17: Zeitliches Auftreten der 1.301 Intervall-BCC (4-24 Monate nach SCREEN-Untersuchung)	60
Abbildung 18: Altersspezifische Tumorentdeckungs- und Intervallkarzinomraten BCC (je 100.000 Personen)	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definitionen von Gruppen mit erhöhtem Risiko für die Entstehung eines malignen Melanoms und Abschätzung der Risikoerhöhung (nach Bauer und Garbe 2010)	5
Tabelle 2: Clark Level (Garbe et al. 2010)	7
Tabelle 3: Korrelation von Stadium und Prognose des Malignen Melanoms (vereinfacht nach American Joint Committee on Cancer, 2001)	11
Tabelle 4: Erkrankungs- und Sterbefälle 2008 (je 100.000 Einwohner) (RKI/GEKID 2012)	14
Tabelle 5: Exzisionssicherheitsabstand nach Breslow-Stadium	16
Tabelle 6: Monotherapien des fortgeschrittenen kutanen Melanoms (Kurschat et al. 2013)	17
Tabelle 7: Merkmalsausprägungen (modifiziert nach Hentschel und Katalinic 2008)	36
Tabelle 8: Beschreibung der SCREEN-Kohorte	41
Tabelle 9: Abgleichergebnisse MM	45
Tabelle 10: SCREEN-Teilnehmer und der durch den Abgleich resultierenden Gruppen differenziert nach Altersgruppen (MM)	47
Tabelle 11: Abgleichergebnisse SCC	51
Tabelle 12: SCREEN-Teilnehmer und der durch den Abgleich resultierenden Gruppen differenziert nach Altersgruppen (SCC)	52
Tabelle 13: Abgleichergebnisse BCC	56
Tabelle 14: SCREEN-Teilnehmer und der durch den Abgleich resultierenden Gruppen differenziert nach Altersgruppen (BCC)	58
Tabelle 15: Häufigkeit der Risikofaktoren für ein Malignes Melanom in der SCREEN-Kohorte differenziert nach Frauen und Männern sowie im Gesamtkollektiv	62
Tabelle 16: Altersverteilung innerhalb der Gruppen mit einem oder mehreren Risikofaktoren für ein Melanom	63
Tabelle 17: Ergebnisgruppen MM nach Abgleich	64
Tabelle 18: Auftreten von Risikofaktoren für MM differenziert nach Ergebnisgruppen	64
Tabelle 19: Anzahl der Risikofaktoren hinsichtlich der Ergebnisgruppen MM	65
Tabelle 20: Logistische Regressionsmodell MM I	66
Tabelle 21: Regressionsmodell MM II	66

Tabelle 22: Häufigkeit der Risikofaktoren für ein SCC in der SCREEN-Kohorte differenziert nach Frauen und Männern sowie im Gesamtkollektiv.....	67
Tabelle 23: Altersverteilung innerhalb der Gruppen mit einem oder mehreren Risikofaktoren für ein NMSC	68
Tabelle 24: Ergebnisgruppen SCC nach Abgleich.....	69
Tabelle 25: Auftreten von Risikofaktoren für SCC differenziert nach Ergebnisgruppen	69
Tabelle 26: Anzahl der Risikofaktoren hinsichtlich der Ergebnisgruppen SCC.....	70
Tabelle 27: Logistische Regressionsmodell SCC I	71
Tabelle 28: Regressionsmodell SCC II	71
Tabelle 29: Ergebnisgruppen BCC nach Abgleich.....	72
Tabelle 30: Auftreten von Risikofaktoren für BCC differenziert nach Ergebnisgruppen	73
Tabelle 31: Anzahl der Risikofaktoren hinsichtlich der Ergebnisgruppen BCC.....	74
Tabelle 32: Logistische Regressionsmodell BCC I	74
Tabelle 33: Regressionsmodell BCC II	75
Tabelle 34: Vergleich der Mortalitätsrate in SCREEN mit der Mortalitätsrate vor und nach SCREEN in Schleswig-Holstein und im Saarland (modifiziert nach GBE-Bund-Daten).....	76
Tabelle 35: Komplexes Regressionsmodell Mortalität MM	78

1 Einleitung und Fragestellung

Wilson und Jungner haben bereits im Jahre 1968 allgemeingültige Prinzipien der Früherkennung aufgestellt (Wilson, Jungner 1968). So wird eine Screening-Intervention als sinnvoll angesehen, wenn es u.a. zu einer Vorverlagerung des Diagnose- und damit des Behandlungszeitpunkts einer relevanten Erkrankung kommt, deren Mortalität und/oder die Therapiekosten gesenkt und/oder die Lebensqualität verbessert wird (Andermann et al. 2008).

Hautkrebs ist mit rund 134.300 Neuerkrankungen im Jahr 2010 in Deutschland bei weitem der häufigste Tumor (www.gekid.de, 18.11.2013). Schätzungen des Instituts für Krebs Epidemiologie gehen unter Einbeziehung der Frühstadien sogar von mehr als 230.000 Neuerkrankungen an Hautkrebs pro Jahr aus (www.krebsregister-sh.de). Alle Hautkrebsformen haben in der Regel eine ausreichend lange präklinische Phase, die es erlaubt, Frühstadien zu diagnostizieren. Während nicht-melanozytäre Hauttumoren wie SCC und BCC mit einer geringen Mortalität einhergehen, ist das Überleben bei ausgedehnteren Melanomen ungünstig (Tumordicke > 4mm etwa 7,4 % im Zeitraum 1998-2011) (Tumorzentrum München). Für dünnere Melanome konnte ein hohes Survival (Tumordicke <1mm etwa 63,8 % im Zeitraum 1998-2011) gezeigt werden (Tumorzentrum München). Damit ist eine wichtige Voraussetzung für ein Hautkrebsscreening gegeben. In Schleswig-Holstein wurde von Juli 2003 bis Juni 2004 ein Modellprojekt zum Hautkrebsscreening durchgeführt (SCREEN = „Skin Cancer Research to Provide Evidence for Effectiveness of screening in Northern Germany“). Es konnte gezeigt werden, dass der Screeningtest (Ganzkörperuntersuchung der Haut) in der Lage war, prävalente Hauttumore zu identifizieren (deutlicher Inzidenzanstieg auf populationsbezogener Basis (Waldmann et al. 2012)). Außerdem wurde der Test sowohl von Ärzten als auch in der Bevölkerung akzeptiert (Breitbart et al 2012).

Bei der Einführung des deutschlandweiten Hautkrebsscreenings konnte nicht auf Ergebnisse einer (international durchgeführten) randomisierten kontrollierten Studie, die als höchste Evidenz für Einzelstudien bei Interventionen angesehen wird, zurückgegriffen werden. Auch wurde die Chance verpasst, eine solche Studie in Deutschland vor oder mit Einführung des Screenings als gesetzliche Kassenleistung durchzuführen. Da das SCREEN-Projekt nur eine unkontrollierte Studie mit begrenztem Evidenzlevel ist, ist es weiter unsicher, ob das Hautkrebsscreening in

der vorliegenden Form den WHO-Prinzipien für ein effektives Screening entspricht. Jetzt muss mit weiteren Untersuchungen versucht werden, die bestehende Evidenzlücke zu schließen. Der in dieser Arbeit durchgeführte Kohortenabgleich der SCREEN-Teilnehmer mit dem populationsbezogenen Krebsregister bietet eine Möglichkeit, weitere Informationen und zusätzliche Evidenz nachträglich zu erheben.

Der „Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Früherkennung von Krebserkrankungen“ ist in §36 zu entnehmen, dass „Spätestens fünf Jahre nach Inkrafttreten der Richtlinienänderungen [...] der Gemeinsame Bundesausschuss den Erfolg des Hautkrebs-Screenings prüfen und erforderliche Änderungen beschließen.“ soll. Das nationale Hautkrebscreening wurde im Jahr 2008 eingeführt. Eine Überprüfung des Erfolgs im Sinne der Richtlinie steht zumindest am Anfang des Jahres 2014 immer noch aus.

In dieser Dissertation soll nun überprüft werden, ob das Vorhandensein von empirisch festgelegten Risikofaktoren für Hautkrebs einen Effekt auf die Tumorentdeckung bzw. auf das Auftreten von Intervallkarzinomen (=Tumore, die zwischen zwei geplanten Screeninguntersuchungen auftreten) hat. Zu den zu untersuchenden Risikofaktoren zählen dabei Geschlecht, Alter, Anzahl der gewöhnlichen melanozytäre Nävi (>40), Syndrome atypischer Nävi, große kongenitale Nävi, Melanome in der Familie und Melanomdiagnosen in der Vorgeschichte.

Darüber hinaus erfolgt die erstmalige Nachverfolgung einer Hautkrebs-Screeningkohorte, hinsichtlich des Auftretens von Hautkrebs, insbesondere nach negativer Erstuntersuchung (Intervallkarzinome). Des Weiteren wird die prognostische Voraussagekraft der Risikofaktoren auf den Endpunkt der Mortalität untersucht.

Datenbasis für die vorliegende Arbeit ist ein Datensatz, der nach einer Verknüpfung der SCREEN-Teilnehmer und dem Datenbestand des Krebsregisters Schleswig-Holstein erstellt wurde. Er enthält die in SCREEN erhobenen Daten von 360.215 Personen mit Teilnahme am Hautkrebscreening im Zeitraum Juli 2003 bis Juni 2004 sowie die Tumorkenndaten aus dem epidemiologischen Datensatz des Krebsregisters, sofern ein Hautkrebs vorliegt. Die Informationen zum Vitalstatus werden für Krebspatienten über das Register regelmäßig erhoben und sind ebenfalls

im Datensatz enthalten (d.h. jedoch nur für Personen, die mit irgendeinem Krebs im Register gemeldet sind).

Im Einzelnen werden in der vorliegenden Arbeit folgende Hypothesen untersucht:

- 1.) Die Tumorentdeckungs- und Intervallkarzinomraten sind bei Personen mit Risikofaktoren für Hautkrebs höher als bei Personen ohne diese Risikofaktoren.
- 2.) Das Vorhandensein von Risikofaktoren ist mit einer höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert während des Screenings oder nach dem Screening mit einem Hautkrebs diagnostiziert zu werden.
- 3.) Die Hautkrebs-Screeningkohorte hat eine geringere Melanom-bedingte Mortalität als eine Bevölkerungsgruppe ohne vorheriges Screening.
- 4.) Das Vorhandensein von Risikofaktoren für Hautkrebs ist mit einem schlechten Outcome (= Tod innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes) assoziiert.

2 Theoretischer Hintergrund

Hautkrebs kann in zwei große Unterformen unterteilt werden: Melanome und NMSC (nicht-melanozytäre Hauttumoren). Zunächst werden die wichtigsten klinischen und histologischen Merkmale dieser Unterformen beschrieben. Danach erfolgt ein Überblick über die Epidemiologie und die Therapie des Melanoms und der beiden NMSC –Formen (Hauptformen Basalzellkarzinom [BCC] und Plattenepithelkarzinome [SCC]).

2.1 Melanozytärer Nävus

Der melanozytäre Nävus ist ein gutartiger Tumor der Melanozyten und gilt als Grundlage für die Entstehung eines Malignen Melanoms. Der gewöhnliche melanozytäre Nävus wird definiert als makuläre, z.T. auch palpable Läsion mit einem Durchmesser $> 2\text{mm}$. Als gewöhnlich gilt ein Nävus mit hautfarbener, hell- bis dunkelbrauner Farbgebung und mit einem gleichmäßigen, klinisch begrenzten Rand. Der atypische Nävus zeichnet sich durch einen Durchmesser von $> 5\text{mm}$ und einer unregelmäßigen Begrenzung und Farbverteilung aus. Die Annahme, dass aus melanozytären Nävi Maligne Melanome entstehen können, wird durch die Tatsache gestützt, dass sich in 20-60% der Melanome Überreste von melanozytären Nävi nachweisen lassen. Jedoch ist das Risiko, ausgehend von einem Nävus an einem Melanom zu erkranken, geringer, als es dieser Prozentsatz vermuten lässt. Das Risiko, dass ein melanozytärer Nävus zu einem Melanom entartet, wird auf eine Wahrscheinlichkeit von 1 aus 1000 (0,1%) für gewöhnliche und 1 aus 100 (1%) für atypische Nävi geschätzt (Bauer u. Garbe 2004). Die Rolle des melanozytären Nävus in der Entstehung des Malignen Melanoms wurde in zahlreichen Arbeiten diskutiert (Hanahan und Weinberg 2000, Curtin et al. 2005, Pollock et al. 2003, Yazdi et al. 2003). So werden Nävi häufig als Präkursoren beschrieben, d.h. dass eine vermehrte Anzahl von Nävi mit einem erhöhten Entartungsrisiko der Melanozyten gleichzusetzen ist. Andere Arbeiten bezeichnen den melanozytären Nävus eher als Risikoindikator, d.h. dass eine Vielzahl von Nävi darauf hindeutet, dass ein bestimmtes Individuum eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Mutationen in Tumorsuppressorgenen aufweist und dass diese Tatsache im weiteren Verlauf zur de novo Entstehung von Malignen Melanomen führt (Bauer, Garbe 2010).

Zahlreiche ältere Studien befassten sich mit der Frage, ob eine vermehrte Anzahl melanozytärer Nävi an den Armen mit einem Anstieg des relativen Risikos einer Melanomentwicklung einhergeht (Elwood et al. 1986, Green et al. 1986, Holman u. Armstrong 1984, Osterlind et al. 1980). Die Ergebnisse der Studien sind sehr heterogen, zeigen aber alle eine positive Korrelation zwischen den genannten Merkmalen. Kruger et al. konnten 1992 zeigen, dass die Gesamtzahl Melanozytärer Nävi am gesamten Körper eine bessere Risikoabschätzung ermöglicht. Auf Basis dieser Studie wurde die bis dahin übliche alleinige Untersuchung der Arme von der Gesamtkörperuntersuchung abgelöst (Kruger et al. 1992). Schwieriger gestaltet sich die Interpretation von Studien, welche sich mit der Korrelation zwischen der Anzahl atypischer melanozytärer Nävi und dem Auftreten von Malignen Melanomen beschäftigen. Die Definition einer Atypie geschieht sehr heterogen. Häufig werden auch die Begriffe atypischer Nävus und dysplastischer Nävus (histologische Erscheinungsform) vermischt (siehe auch: Garbe et al. 2010). Dennoch zeigen alle Untersuchungen – unabhängig von der Definition – einen positiven Zusammenhang zwischen atypischem Nävus und dem Auftreten Maligner Melanome (Green et al. 1986, Elwood et al. 1986, Kruger et al. 1992).

In der Publikation von Bauer et al. von 2010 kommt dem atypischen Nävus und der positiven Familienanamnese die größte Bedeutung zur Risikoabschätzung zu. Danach folgen der gewöhnliche Melanozytäre Nävus und die Zahl aktinischer Lentigines (Sommersprossen) als Risikoindikator für die Entstehung Maligner Melanome (Tabelle 1: Definitionen von Gruppen mit erhöhtem Risiko für die Entstehung eines malignen Melanoms und Abschätzung der Risikoerhöhung (nach Bauer und Garbe 2010)).

Tabelle 1: Definitionen von Gruppen mit erhöhtem Risiko für die Entstehung eines malignen Melanoms und Abschätzung der Risikoerhöhung (nach Bauer und Garbe 2010)

Risikogruppen	Definitionen	Relative Risiken
Multiple gewöhnliche Melanozytäre Nävi	>100 gewöhnliche Melanozytäre Nävi	Etwa 10fach

Risikogruppen	Definitionen	Relative Risiken
Multiple gewöhnliche Melanozytäre Nävi und andere Risikomarker	>50 gewöhnliche Melanozytäre Nävi plus 1-4 atypische Melanozytäre Nävi oder multiple aktinische Lentigines	Etwa 10- bis 20fach
Atypisches Nävussyndrom	>50 gewöhnliche Melanozytäre Nävi plus >5 atypische Melanozytäre Nävi	>20fach
Melanom in Eigenanamnese	In-situ- oder invasives Melanom	Etwa 100fach
Familiäres Melanom plus typische Nävi	>5 atypische Melanozytäre Nävi plus 2 Verwandte ersten Grades mit Melanom	Etwa 500fach

2.2 Malignes Melanom

Das Maligne Melanom geht von den Melanozyten der Haut aus, welche regelhaft das Melanin (Hautpigment) an die Epithelzellen der Haut abgeben und so die Haut vor UV-Strahlung schützen. Eine Entartung zum neuroektodermalen Tumor kann durch eine de novo Mutation oder auf der Grundlage eines Nävuszellnävus entstehen. Überschreitet das Melanom eine Tumordicke von 0,75 mm, ist die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung gegeben. Dabei nutzt die Tumorzelle die natürlich vorhandenen Eigenschaften der Ursprungszelle. Mit diesen natürlichen Eigenschaften ist die Fähigkeit der Melanozyten gemeint Extrazellulärmatrix und Basalmembran proteolytisch abzubauen. Darüber hinaus verfügen Melanozyten über Adhäsionsproteine (Cadherine, Integrine etc.), welche eine Bindung an Matrixproteine ermöglichen. Bevorzugte Metastasierungsstationen sind die regionären Lymphgefäße oder später hämatogen metastasiert in Lunge, Leber, Hirn und Haut. Bei der Melanomablösung spielt das MIA- (Melanoma Inhibitory Activity)-Protein eine zentrale Rolle. Dieses Protein löst spezifische Zell-Zell-Kontakte auf und wirkt daher mobilisierend auf die Melanomzellen. Interessant hierbei ist, dass die

Höhe der Proteinexpression eng an die Melanomprogression und die Metastasierung gekoppelt ist (Blesch et al. 1994).

Die Klassifikation nach Clark (modifiziert) unterscheidet das Maligne Melanom in Unterformen entsprechend der Invasionslevel (vgl. Tabelle 2: Clark Level (Garbe et al. 2010)).

Tabelle 2: Clark Level (Garbe et al. 2010)

Kategorie	Beschreibung
Invasionslevel I	Tumor rein intraepidermal (Melanoma in situ)
Invasionslevel II	Tumor dringt in papilläre Dermis ein
Invasionslevel III	Tumor erreicht Stratum reticulare
Invasionslevel IV	Tumor dringt ins Stratum reticulare ein
Invasionslevel V	Tumor dringt in Subcutis ein

Hinsichtlich der klinischen Unterscheidung ist zunächst das oberflächlich spreitende Melanom zu nennen, welches sich in den ersten zwei bis vier Jahren horizontal ausbreitet und erst danach ein vertikal-invasives Wachstum aufweist. Das **oberflächlich spreitende Melanom** zeichnet sich durch einen scharf begrenzten Rand, sowie durch braunschwarze Aufhellungszonen, teils mit rötlicher Pigmentierung aus. Darüber hinaus lassen sich häufig sekundäre Veränderungen (Schuppungen, Ulzerationen, etc.) und eine partielle zentrale Regression feststellen (Czarnetzki et al. 1984, Price et al. 1976, Rhodes et al. 1983). Das Erkrankungsdurchschnittsalter liegt bei ca. 50 Jahren. Interessanterweise zeigt das superfiziell spreitende Melanom Detektionsschwerpunkte je nach Geschlecht. So findet sich ein superfiziell spreitendes Melanom bei den Männern bevorzugt am Oberkörper, bei den Frauen jedoch eher an den Beinen. Histologische Analysen des superfiziell spreitenden Melanoms zeigen vergrößerte Zellen mit reichlich Zytoplasma und einer Verschiebung der Kern-Plasma-Relation mit großen, polymorphen Kernen (Price et al. 1976, Rhodes et al. 1983). In den oberflächlichen Bereichen des histologischen Präparates zeigen sich zunehmend pigmentierte Anteile und viele Mitosen. Charakteristisch für die Histologie des superfiziell spreitenden Melanoms ist, dass die Zellen zur Tiefe hin nicht ausreifen (d.h. dass sie nicht kleiner werden) und dass sie tiefere dermale Strukturen invadieren. Diese Invasion erklärt auch das Vorhandensein eines lymphomononukleären Infiltrates am Tumorboden. In 50 % der

untersuchten Fälle zeigt diese Melanomunterform eine Assoziation mit melanozytären Nävi, wobei bei 25-30 % der Fälle superfiziell spreitenden Melanome und dermale Nävuszellformation neben einander nachgewiesen werden konnten (Garbe et al., 2010).

Die zweite Unterform des Malignen Melanoms ist das **lentigo-maligna Melanom**. Kennzeichnend für diese Unterform ist das langandauernde radiale Wachstum, welches meist erst nach 15 Jahren in ein invasives Wachstum übergeht (Paul, 1984). Zu diagnostischen Zwecken kann das zunehmend knotenartige Wachstum und die inhomogene Braunpigmentierung genutzt werden. Prädilektionsstelle ist das Gesicht. Bei dieser Unterform liegt der Altersdurchschnitt bei ca. 65 Jahren. Zur histologischen Abgrenzung des lentigo-maligna Melanoms zählen die einzelnen Melanozytenhyperproliferationen an den seitlichen Anteilen des Präparats und die Nesterbildung im Zentrum (Garbe et al., 2010).

Im Gegensatz zum langsamen Wachstum der oben beschriebenen Unterformen, findet sich beim **nodulären Melanom** ein gleich zu Beginn ausgeprägtes vertikales Wachstum mit frühzeitiger lymphogener und hämatogener Metastasierung. Die Oberfläche des nodulären Melanoms ist durch Ulzerationen und ein knotiges Wachstum charakterisiert (Bergensmar et al. 1998; Price et al. 1976; Rhodes et al. 1983). Das braunschwarz imponierende noduläre Melanom hat den durchschnittlichen Altersgipfel bei 55 Jahren. Das noduläre Melanom ist vielfach auch amelanotisch und erfüllt somit nicht immer die ABCD-Regel nach Friedmann et al. (1985) (siehe Abbildung 1: ABCD-Regel nach Friedmann et al. (1985) für die Verdachtsdiagnose „kutanes Melanom“), welche in der Diagnostik vermehrt Anwendung findet und wird somit häufig fehldiagnostiziert. Beim nodulären Melanom finden sich histologisch knotig zusammenliegende Zellhyperproliferationen. Mit diesem Kriterium ist es histologisch gut vom superfiziell-spreitenden Melanom, welches eher ein pagetoides Durchwanderungsmuster aufweist, abzugrenzen (Price et al. 1976). Weiterhin finden sich beim nodulären Melanom eine hohe Mitoserate, welche zur Bildung von Riesenzellformationen beiträgt und eine starke Vaskularisierung. Während sich das superfiziell-spreitende und das lentigo-maligna Melanom durch entzündlich anmutende Infiltrate auszeichnen, lässt sich dieses beim nodulären Melanom häufig nicht nachweisen (Garbe et al., 2010).



Abbildung 1: ABCD-Regel nach Friedmann et al. (1985) für die Verdachtsdiagnose „kutanes Melanom“

Weiterhin ist das **Akrolentiginöse Melanom** zu nennen, welches häufig eine unregelmäßige und inhomogene Beschaffenheit aufweist und eher an den Akren auftritt (Coleman et al. 1980; Kuchelmeister et al. 2000). Das akrolentiginöse Melanom durchläuft eine durchschnittlich kürzere radiale Wachstumsphase als das lentigo-maligna Melanom. Das Durchschnittserkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Problematisch an dieser Unterform des Melanoms ist, dass es sich u.a. auch amelanotisch präsentieren kann und somit, wie das noduläre Melanom, nicht immer die klassischen Kriterien der ABCD-Regel nach Friedmann et al. (1985) erfüllt und damit erst spät entdeckt wird. Häufig wird das akrolentiginöse Melanom erst erkannt, wenn es mittels Ulzerationen und Nässen klinisch auffällig wird. Das akrolentiginöse Melanom wird in 50% der Fälle primär fehldiagnostiziert. Es zeigt histologisch Ähnlichkeiten zum Wachstumsmuster des lentigo-maligna Melanoms. Charakteristisch für das akrolentiginöse Melanom sind allerdings die lokalisationsspezifischen Orthohyperkeratosen. (Garbe et al., 2010).

Melanome, welche sich nicht den beschriebenen Formen zuordnen lassen, sind nicht klassifizierbare, kutane Melanome, nävusassoziierte Melanome (makulopapulöser Herd) und Melanome hautnaher Schleimhäute.

Diagnostik, Prognostik und Staging des Malignen Melanoms

Mittels Dermatoskopie wird zunächst die Differentialdiagnose eines Pigmenttumors gestellt (Garbe et al. 2010). Zwei Metaanalysen konnten zeigen, dass die Dermatoskopie der Untersuchung mit dem bloßen Auge überlegen ist (Bafounta et al. 2001; Kittler et al. 2002). Unerlässlich ist die darauffolgende Palpation der

abführenden Lymphwege, um eine bereits abgelaufene lymphogene Metastasierung zu erkennen, sowie tastbare Zweitmelanome in der Haut zu identifizieren. Ab einer Melanomstärke von > 1 mm schließt sich an die Palpation, die Lymphknotenultraschall an (Garbe et al. 2010). Vasallo et al. (1992) publizierten Parameter für die Sonographie, welche dem Untersucher die Unterscheidung zwischen benignem und malignem Befund erleichtern soll (z.B. Vasallo-Index >2 [siehe Glossar]). Zwei retrospektive Studien konnten zeigen, dass die Sonographie von Lymphknoten der alleinigen klinischen Untersuchung der Lymphabflusswege, hinsichtlich der Sensitivität, weit überlegen ist (Prayer et al. 1990; Rossi et al. 1997). Die histologische Befundsicherung erfolgt mittels Exzisionsbiopsie und ist ein wichtiger Bestandteil der Malignitätsabschätzung. Zu den Kriterien der histopathologischen Befundung zählen u.a. eine asymmetrische Architektur, eine pagetoide Durchwanderung, die fehlende Reifung zur Tiefe hin, eine diffuse Infiltration der Tumorbasis, ein entzündliches Infiltrat, Regressionsphänomene, die Verschiebung der Kern-Plasma-Relation, Hyperchromasie und Polymorphie der Kerne, sowie häufige und atypische Mitosen (Garbe et al. 2010). Es gibt zahlreiche Modelle, welche die diagnostische Einteilung der Befunde vereinfachen sollen. So kann die Tumordicke nach der Methode von Breslow eingeteilt werden (Breslow, 1970). Hier wird mit einem Messokular der vertikale Durchmesser bis zur tiefsten Stelle der Tumormanifestation gemessen. Sollte das Melanom mit einem melanozytären Nävi assoziiert sein, wird dieser nicht in die Messung miteinbezogen. Eine histologische Einteilung kann mit dem Modell der Invasionslevel nach Clark (siehe Tabelle 2: Clark Level (Garbe et al. 2010)) vorgenommen werden (Garbe et al., 2010).

In den letzten Jahren hat die Immunhistologie eine zunehmende Relevanz in der Diagnostik erhalten. Mit den Markern Melan-A/MART1 und HMB-45 kann eine bessere Aussage über Tumordicke oder Mikrometastasierung in Sentinel-Lymphknoten getroffen werden. Zur besseren Abschätzung der Proliferationskapazität wurde ein Proliferationsmarker PCNA entwickelt, welcher Proteine in proliferierenden Zellkernen anfärbt. Den Progress einer Differenzierungsveränderung können Marker, welche z.B. gegen das Tumorsuppressorgen p53 gerichtet sind, nachvollziehen und damit eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens, bzw. der Regressionswahrscheinlichkeit möglich machen (Garbe et al., 2010).

Eine weitere diagnostische Möglichkeit bietet die hochauflösende Kohärenztomographie (OCT, Optical Coherence Tomography) bei welcher mittels interferometrischer Verfahren, architektonische Veränderungen, Zellverbände oder auch größere Einzelzellen bis in die mittlere Dermis nachgewiesen werden können (Gladova et al. 2000; Huang et al. 1991; Pagnoni et al. 1999; Welzel 2001).

Zur genauen Differenzierung des Tumorstadiums sind die Biopsie eines Wächterlymphknotens (siehe 2.5), eine Sonografie des Abdomens, des Beckens und des Retroperitoneums, ein Röntgen-Thorax, sowie eine laborchemische Untersuchung (BSG, alkalische Phosphatase, BB, LDH und Protein S 100) indiziert (Garbe et al., 2007).

In Einzelfällen kann ein CT oder MRT sowie ein PET-CT als Staginguntersuchung angezeigt sein (Garbe et al., 2007).

Das Staging des Malignen Melanoms erfolgt, wie bei vielen anderen Tumorarten, nach der TNM-Klassifikation, welche direkt mit der tumorspezifischen 5-Jahres-Überlebensrate korreliert (siehe Tabelle 3: Korrelation von Stadium und Prognose des Malignen Melanoms (vereinfacht nach American Joint Committee on Cancer, 2001)).

Tabelle 3: Korrelation von Stadium und Prognose des Malignen Melanoms (vereinfacht nach American Joint Committee on Cancer, 2001)

Stadium		Definition	5-Jahres-Überlebensrate
0		Melanoma in situ	100 %
I	A	pT1, N0, M0	95 %
	B	pT2, N0, M0 <i>oder</i> pT1 exulzeriert, N0, M0	90 %
II	A	pT2 exulzeriert <i>oder</i> pT3, N0, M0	80 %
	B	pT3 exulzeriert <i>oder</i> pT4, N0, M0	65 %
	C	pT4 exulzeriert, N0, M0	45 %
III	A	Alle pT, außer pT4 exulzeriert, N1a <i>oder</i> N2a, M0	65 %
	B	Alle pT außer pT4 exulzeriert, N1b <i>oder</i> N2b, M0 <i>oder</i> pT4 exulzeriert,	50 %

Stadium		Definition	5-Jahres-Überlebensrate
		N1a oder N2a, M0 oder alle pT, N2c, M0	
	C	Alle pT, N1b oder N2b oder N3, M0	25 %
IV	A	Alle pT, alle N, M Haut, subcutan	20 %
	B	Alle pT, alle N, M Lunge	7 %
	C	Alle pT, alle N, M andere Organe	10 %
pT = primärer Tumor: pT1= Tumordicke <1,0 mm; pT2 = 1,01 – 2,0mm; pT3 = 2,01-4,0mm; pT4= >4 mm			
N = Lymphknotenmetastasen: N1= 1 LK; N2 = 2-3 LK; N3 = >4 LK			
M = Fernmetastasen			

Die Ulzeration hat einen wichtigen prognostischen Stellenwert. Eine Ulzeration definiert sich durch die fehlende Intaktheit der Epidermis und der damit verbundenen Entzündung, bzw. Krustenbildung. Neben dem Vorhandensein einer Ulzeration scheint auch deren Größe die Prognose ungünstig zu beeinflussen (Grande et al., 2006).

Eine entscheidende prognostische Relevanz besitzt das Ausmaß der Metastasierung (siehe Abbildung 2: Metastasierungsweg Malignes Melanom).

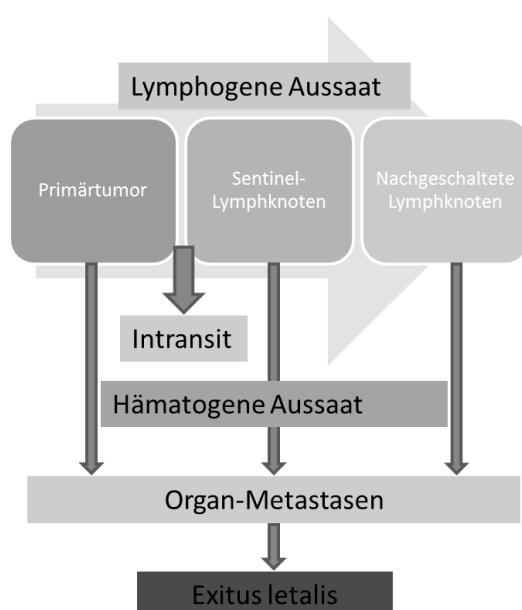


Abbildung 2: Metastasierungsweg Malignes Melanom (Starz, 2010)

Epidemiologie des Malignen Melanoms

Während die Mortalität bei Erkrankten mit Malignen Melanom eher als konstant zu bezeichnen ist, zeigt sich ein deutlicher Anstieg hinsichtlich der Inzidenz und Prävalenz (Abbildung 3: Neuerkrankungs- und Sterberaten für das Maligne Melanom nach Geschlecht (Deutschland, 1998-2008) (RKI/GEKID 2012)). Seit den 1980er Jahren hat sich die Erkrankungsrate verdreifacht (RKI und GEKID 2005). Die Mortalität ist bei den Frauen um 10% zurückgegangen, bei den Männern aber genau um diesen Prozentsatz angestiegen. Für 2008 ergibt sich eine rohe Sterberate von 3,4 Fällen bei den Männern und 2,7 Fällen bei den Frauen angegeben (jeweils pro 100.000 Einwohner) (RKI und GEKID 2012).

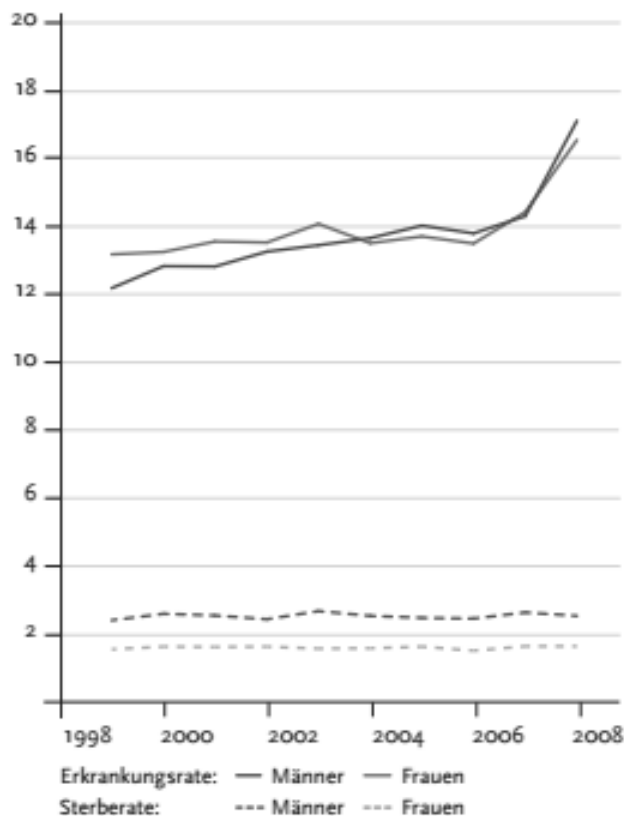


Abbildung 3: Neuerkrankungs- und Sterberaten für das Maligne Melanom nach Geschlecht (Deutschland, 1998-2008) (RKI/GEKID 2012)

Die altersstandardisierte Inzidenzrate (Europastandard) ergab für das Maligne Melanom im Zeitraum von 1990 bis 2000 einen Anstieg von 8 auf 12 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr bei Männern und von 9 auf 12 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr bei Frauen (Haberland et al., 2001).

Laut „Krebs in Deutschland 2007/2008- Häufigkeiten und Trends“ des Robert Koch-Institutes und der GEKID ergab sich eine weitere Steigerung der Inzidenz nach 2000. Im Jahr 2006 betrug die altersstandardisierte Rate (Europastandard) für 2008 in Deutschland für Männer 17,1 und für Frauen 16,6 pro 100 000 Einwohner (Tabelle 4: Erkrankungs- und Sterbefälle 2008 (je 100.000 Einwohner) (RKI/GEKID 2012)). Das mittlere Erkrankungsalter wurde auf 60 Jahre bei Frauen und 66 Jahre bei Männern geschätzt (RKI und GEKID 2012).

Tabelle 4: Erkrankungs- und Sterbefälle 2008 (je 100.000 Einwohner) (RKI/GEKID 2012)

	Männer	Frauen
Rohe Erkrankungsrate 2008¹	22,1	21,2
Projektion für 2012¹	23,0	20,2
Neuerkrankungen	8.910	8.890
Rohe Sterberate¹	3,4	2,7
Standardisierte Sterberate^{1,2}	2,5	1,6
Absolute 5-Jahres-Überlebensrate (07/08)³	77 (71-82)	83 (76-85)
Relative 5-Jahres-Überlebensrate (07/08)³	87 (84-94)	91 (82-94)

¹je 100.000 Personen ²altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³in Prozent

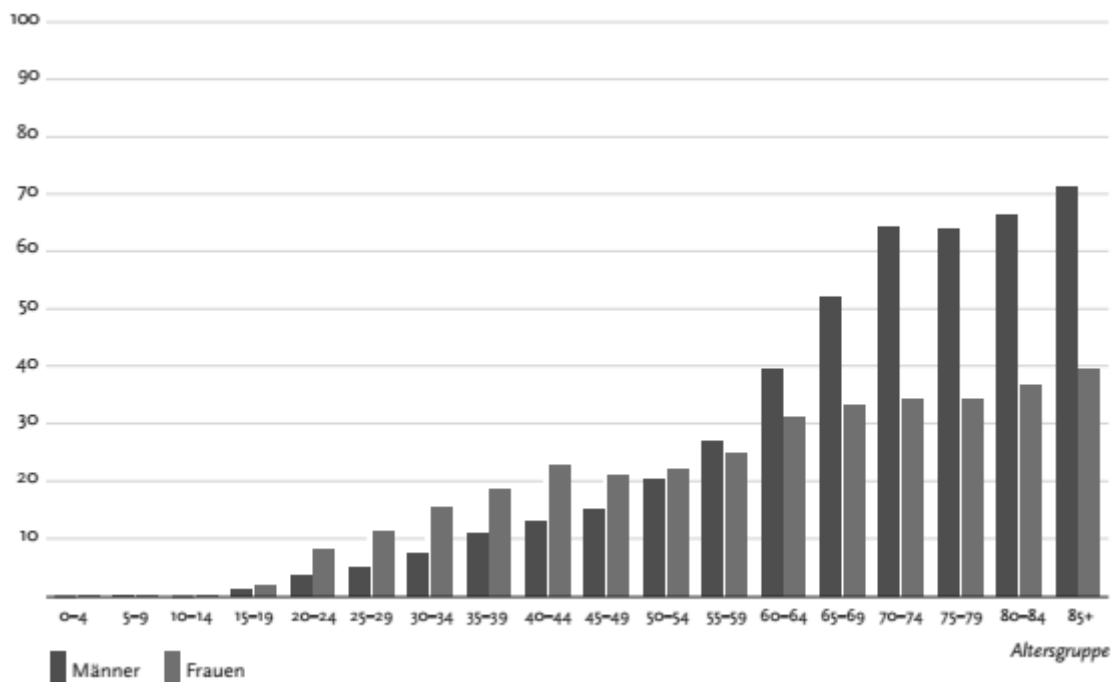


Abbildung 4: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht in Deutschland (je 100.000 Einwohner) 2007/08 (RKI/GEKID 2012)

Bei Männern zeigen sich hohe Inzidenzraten ab dem 60. Lebensjahr, wohingegen Frauen insgesamt geringe altersspezifische Raten aufweisen. Außerdem sind bei Frauen, aber nicht bei Männern, zwei Erkrankungsgipfel zu beobachten (1. Gipfel um das 40. Lebensjahr, 2. Gipfel ab dem 60. Lebensjahr) (Abbildung 4: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht in Deutschland (je 100.000 Einwohner) 2007/08 (RKI/GEKID 2012)).

In Europa zeigen sich in Schweden, Norwegen und Dänemark die höchsten Inzidenzraten, wohingegen sich bei Bewohnern mediterraner Gebiete eher niedrige Inzidenzraten ergeben (de Vries et al. 2003). Weltweit finden sich die höchsten Inzidenzraten in Australien. Hier ist das Melanom eine der häufigsten Tumorarten (International Agency for Research on Cancer, 2008), wohingegen das Melanom in Deutschland nur 4,0% bzw. 3,6% der bösartigen Neubildungen bei Frauen bzw. Männern ausmacht (RKI und GEKID, 2012).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurden bei 87,7% der Männer und bei 90,5% der Frauen in Deutschland solide Primärtumoren ohne erkennbare Metastasierung gefunden. Nur bei 4,3% der Frauen und bei 3,5% der Männer konnten Fernmetastasen festgestellt werden (Garbe et al., 2010).

Therapie des Malignen Melanoms

Primär ist die Exzision der Läsion mit entsprechendem Sicherheitsabstand unter mikroskopischer Kontrolle (siehe Tabelle 5: Exzisionssicherheitsabstand nach Breslow-Stadium) indiziert. Dieser lokal begrenzte Eingriff wird unter Lokalanästhesie durchgeführt. Bei einer Tumordicke von > 1 mm wird eine Wächterlymphknotenbiopsie empfohlen, um eine Mikrometastasierung in die ableitenden Lymphwege auszuschließen. Der Nachweis bzw. das Fehlen einer Mikrometastasierung hat weniger therapeutische, als prognostische Relevanz. Eine Lymphadenektomie wird bei Nachweis einer Mikrometastasierung durchgeführt, wenn gleich ein Überlebensvorteil nicht statistisch nachgewiesen werden konnte (Garbe et al., 2007).

Tabelle 5: Exzisionssicherheitsabstand nach Breslow-Stadium

Breslow-Stadium	Exzisionssicherheitsabstand
In situ	0,5 cm
Bis 2 mm	1 cm
> 2 mm	2 cm

Finden sich während des Staging-Prozesses weitere Metastasen, so ist deren Entfernung im Gesunden die Therapie der ersten Wahl. Eine hypertherme Zytostatikaperfusion ist bei multiplen Metastasen im Extremitätenbereich indiziert. Als adjuvante Therapie bei Patienten mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko wird eine Interferon- α -Gabe an die Exzision angeschlossen. Die Studienlage hinsichtlich der Dauer und Intensität der INF- α -Therapie gestaltet sich sehr heterogen. In den USA und in Kanada ist zum Beispiel die einmalige INF- α -Hochdosistherapie angezeigt, wogegen diese in Deutschland und anderen europäischen Länder aufgrund erhöhter Toxizität umstritten ist (Garbe et al., 2007). Da allerdings gezeigt werden konnte, dass sowohl die rezidivfreie Überlebenszeit, wie auch die Gesamtüberlebenszeit durch diese Therapie verlängert werden kann, empfiehlt die Leitlinie zur Therapie des Malignen Melanoms Patienten mit einem Tumorstadium $> \text{IIA}$ die Interferontherapie anzubieten. Dafür sei allerdings ein individuelles Abwiegen zwischen Wirkung und Nebenwirkung nötig (Kurschat et al. 2013).

Eine Bestrahlung des Primarius sowie der Metastasen ist nur indiziert, wenn eine chirurgische Entfernung nicht möglich ist oder zu weitreichende organische und

kosmetische Konsequenzen mit sich bringen würde. Der Primärtumor wird mit 70 Gy, ein mikroskopischer Resttumor bei R1-Resektion mit 60 Gy, regionäre Lymphknotenmetastasen mit 50 Gy, Knochenmetastasen mit 35 Gy und solitäre Hirnmetastasen mit 30 Gy bestrahlt (Kurschat et al. 2013).

Zur Behandlung von inoperablen Rezidivtumoren, inoperablen regionären Metastasen und Fernmetastasen stehen verschiedene, in ihrer Wirksamkeit vergleichbare Chemotherapeutika zur Verfügung (siehe Tabelle 6: Monotherapien des fortgeschrittenen kutanen Melanoms (Kurschat et al. 2013)).

Tabelle 6: Monotherapien des fortgeschrittenen kutanen Melanoms (Kurschat et al. 2013)

Medikament	Dosierung	Ansprechrate
Dacarbazin	250 mg/m ² i.v. Tag 1-5 alle 3-4 Wochen oder 800-1200 mg/m ² i.v. Tag 1 alle 3-4 Wochen	12,1-17,6 %
Temozolomid	150-200 mg/m ² oral Tag 1-5 alle 4 Wochen	13,5-21 %
Fotemustin	100 mg/m ² i.v. Tag 1,8 und 15 dann 5 Wochen Pause, Fortsetzung alle 3 Wochen	7,4-24,2 %
Vindesin	3 mg/m ² i.v. alle 14 Tage	12-26 %
INF- α	9-18 Mio. I.E./m ² s.c. 3x wöchentlich, kontinuierliche Gabe	13-25 %
Interleukin-2	600.000 IU/kg als 15 min Kurzinfusion i.v. alle 8 Stunden, Tag 1-5 (max. 14 Einzeldosen), Wiederholungszyklus Tag 14	16-21,6 %

In der Erprobungsphase befinden sich Medikamente, welche gezielt Signaltransduktionswege, Tumorangiogenese und den Adhäsionsmechanismus der Tumorzellen hemmen. Hierzu zählt zum Beispiel Bevacizumab, ein Inhibitor des VEGF (Vascular endothelial growth factor) (Pföhler et al., 2010).

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit bei älteren, multimorbiden Patienten stellt die Kryotherapie dar, wodurch mit flüssigem Stickstoff im Spray- oder Kontaktverfahren eine lokale risikoarme Behandlung möglich ist (Pföhler et al., 2010).

Einen weiteren innovativen Therapieansatz bietet die Photodynamische Therapie (PDT), welche zunehmend bei der Therapie von aktinischen Keratosen, Morbus Bowen und vielen Basalzellkarzinomen eingesetzt wird. Bei der PDT wird ein

Photosensibilisator z.B. 5-Aminolävulinsäure systemisch appliziert und reichert sich, aufgrund seiner lipophilen Struktur vermehrt in Tumorzellen an. In der Zelle werden nachfolgend photosensitive Porphyrine gebildet, welche bei Bestrahlung mit Licht (max. 405 nm) einen zytotoxischen Effekt auslösen. Nachteil dieser Methode ist, dass bei systemischer Applikation, trotz der erhöhten Selektivität für Tumorzellen, eine Photosensibilität für den Gesamtorganismus erzeugt wird. Eine lokale Applikation ist aufgrund der Molekülgröße momentan noch nicht möglich (Hunger et al., 2010).

In Ausnahmefällen kann zur Behandlung von Präkanzerosen die Lasertherapie genutzt werden. Hierbei wird elektromagnetische Strahlung auf die spezifische Hautstelle fokussiert. Chromophore der Haut, z.B. Hämoglobin und Melanin, adsorbieren einen Teil der elektromagnetischen Energie und wandeln diese in thermische Energie um. Dadurch wird eine selektive Photothermolyse erzeugt (Berneburg et al., 2010).

2.3 Basalzellkarzinom

Das Basalzellkarzinom ist die am häufigsten auftretende Unterform der malignen Hauttumore. Ursprünglich entsteht das Basalzellkarzinom aus den Basalzellen der Epidermis, welche durch verschiedene Mutationen eine unnatürlich hohe Mitoserate aufweisen. Charakteristisch für Basalzellkarzinome ist die Entstehung aus einer zunächst kleinen, hautfarbenden Papel, die nur ein langsames Wachstum aufweist und initial auch mit Fehlbildungen von Hautanhangsorganen verwechselt werden könnte. Im Laufe der Zeit wird diese Papel klinisch auffälliger und es kann zur Bildung von Teleangiektasien und einem perlschnurartigen Randsaum kommen. Die häufig genannten Ulzerationen oder Atrophien finden sich erst zu einem späteren Entwicklungszeitpunkt. Das Basalzellkarzinom weist ein destruktives Wachstumspotential auf, was besonders kosmetisch problematisch ist, weil diese Unterform der malignen Hauttumore in bis zu 85% der Fälle im Bereich des Kopfes bzw. des Halses auftritt (Crowson 2006). Die Dermatoskopie dient insbesondere der Differenzierung des pigmentierten Basalzellkarzinoms gegenüber anderen pigmentierten oder vaskulären Tumoren. Hierbei zeigt sich ein Bild einer nach außen wachsenden, ahornblattförmigen, knötchenartigen Struktur (Menzies et al. 2000).

Wie beim Malignen Melanom lassen sich auch beim Basalzellkarzinom verschiedene Untergruppen unterscheiden. Das **papulonoduläre/solide Basalzellkarzinom**, welches sich besonders im Gesichtsbereich manifestiert. Klinisch fällt das solide Basalzellkarzinom durch eine gelblich-rötliche Papel auf, die zunächst langsam wächst und von Teleangiektasien durchzogen ist. Im späteren Verlauf finden sich eine zunehmende zentrale Ulzeration und ein seitliches Spreizen mit gelbbräunlichen, wachstümlich glänzenden Aspekten. Histologisch kennzeichnend für das solide Basalzellkarzinom ist die palisadenförmige Anordnung der Zellen, welche sich meist zu abgrenzbaren Tumorzellnestern zusammengelagert haben. Diese Tumorzellkonglomerate können bis in die tiefe Dermis manifest werden. Tritt im Verlauf eine Ulzeration auf, so ist diese meist von einem lymphozytären Infiltrat begleitet. Interessant an den Zellen des soliden Basalzellkarzinoms ist, dass sich nur selten Kernatypien finden lassen. Die Zellen präsentieren sich eher mit ovalen, uniformen Kernen, welche von einem schmalen Zytoplasmasaum umgeben sind. Das solide Basalzellkarzinom kann anhand der verschiedenen Wuchsformen weiter differenziert werden (Crowson, 2006).

Als weitere Unterform des Basalzellkarzinoms kann das **superfizielle Basalzellkarzinom** beschrieben werden. Klinisch ähnelt das superfizielle Basalzellkarzinom den psoriatischen Plaques (unregelmäßig bis oval, flach, rötlich), kann aber mittels Glasspateldruck und den dadurch perlschnurartig erscheinenden Randsaum von echten Plaques der Psoriasis unterschieden werden (Crowson, 2006). Superfizielle Basalzellkarzinome finden sich häufig am Rumpf, können aber auch im Gesicht oder der Anogenitalregion gefunden werden (Kaufmann et al. 1987). Histologisch zeigt sich eine knospenartige Struktur der Tumornester, welche aber meist auf das Bindegewebe, welches der Epidermis angrenzt, beschränkt sind. Vereinzelt findet man invasives Wachstum, dann häufig begleitet von entzündlichen Infiltrationen (Crowson, 2006).

Eine weitere Untergruppe ist das **sklerodermiforme Basalzellkarzinom**, welches oft erst in einem späten Stadium entdeckt wird. Die Entdeckung im späten Stadium lässt sich durch das recht oberflächliche Wachstum und das narbig imponierende Aussehen erklären. Diagnostisch ist die Palpation meist ebenfalls nicht wegweisend, da auch die Konsistenz einer narbigen Veränderung entspricht. Histologisch zeigt sich ein stark fibrosiertes Gewebe in welches vereinzelt liegende Tumorzellverbände

eingebettet sind. Zur besseren Differenzierung der Tumorränder nutzt man die immunhistologische Anfärbung von Zytokeratinen (Salasche u. Amonette 1981).

Die beim Basalzellkarzinom häufig auftretenden Ulzerationen wurden in zwei Gruppen unterteilt. Hierzu gehören der **Ulcus rodens**, welcher auf eine oberflächliche Destruktion hinweist, und der **Ulcus terebrans**, welcher mit einer gewissen Tiefenausdehnung und einer erhöhten Blutungsneigung einhergeht (Crowson, 2006).

Diagnostik und Risikofaktoren des BCCs

Die Diagnose des Basalzellkarzinoms wird überwiegend klinisch gestellt (Drake et al. 1992, Telfer et al. 1999). Eine histologische Sicherung durch eine Biopsie ist unbedingt erforderlich. Dabei muss, bei Auftreten von multiplen Basalzellkarzinomen, nicht zwingend jede biopsiert werden. Bei dem klinischen Verdacht auf Metastasierung werden die regionären Lymphabflusswege untersucht, sowie eine organspezifische Untersuchung angeschlossen (Sonographie, MRT, CT) (Breuninger et al. 2005).

Um das Basalzellkarzinom von Altersveränderungen der Haut, welche klinisch gerade im Anfangsstadium ähnlich imponieren können, zu unterscheiden, wird vermehrt die Fluoreszenzdiagnostik genutzt. Hierbei wird Aminolävulinsäure oder entsprechende Derivate auf die Läsion aufgetragen. Die enzymatische Umwandlung zu Protoporphyrin IX wird unter UV-Licht als Rotfluoreszenz sichtbar. Darüber hinaus kann der genaue Durchmesser bestimmt werden. Eine Differenzierung gegenüber aktinischen Keratosen, anderen Neoplasien oder entzündlichen Plaques ist jedoch mit dieser Methode nicht gegeben (Stenquist et al. 2006).

Das Basalzellkarzinom weist ein mannigfaltiges Spektrum an prädisponierenden Faktoren auf. Hierzu zählen u.a. ein heller Hauttyp, aktinische Belastung, chronische Radiodermatitis, atrophe und mechanisch belastete Narben, regelmäßiges Ausziehen von Haaren, chronische Ulzerationen, Exposition gegenüber systemischer Noxen, Immunsuppression, Genodermatosen und der Nävus sebaceus (Crowson, 2006).

Therapie des BCCs

Als das Standardverfahren bei Basalzellkarzinomen ist die Exzision mit histologischer Sicherung zu nennen (Bath-Hextal et al. 2004). Bei inkompletter Resektion ist eine Nachresektion indiziert. Dies kann bei gewissen Lokalisationen zu kosmetisch ungünstigen Ergebnissen führen. Prädestinierend für eine Infiltration tieferer Strukturen ist die histologische Unterform des infiltrativ wachsenden BCCs, bzw. des sklerodermiformen BCCs (Richmond et al. 1987; Breuninger et al. 1991; De Silva et al. 1985).

Bei Inoperabilität des Patienten, bzw. bei R1/R2-Resektionen stellt die Strahlentherapie eine geeignete Alternative dar. Bei kleineren Läsionen, besonders an den Augenlidern ist die Verwendung von Kryotherapie möglich (Fleming et al. 1995, Telfer et al. 1999; Wennberg 2000; Kuijpers et al. 2003).

Superfizielle Basalzellkarzinome, sowie Patienten mit einem Basalzellnävussyndrom können systemisch mit Imiquimod, einer immunologisch wirksamen Therapie, oder mittels lokaler Chemotherapie (Fluoruracil) behandelt werden (Fleming et al. 1995, Telfer et al. 1999; Wennberg 2000; Kuijpers et al. 2003).

Bei metastasiertem Basalzellkarzinom kann eine systemische Chemotherapie als palliatives Konzept versucht werden. Hierbei zeigten Cisplatin und Fluoruracil, sowohl als Einzelpräparate, aber auch als Kombinationstherapie Wirksamkeit. Der Remissionserfolg dauerte allerdings nur einige Monate an (Lo et al. 1991; Khandekar 1990; Moeholt et al. 1996).

2.4 Spinozelluläres Karzinom (Plattenepithelkarzinom)

Das Plattenepithelkarzinom ist eine maligne Neoplasie von Keratozyten der Haut. Die zunehmende Proliferation führt in einem frühen Stadium zur Entstehung tastbarer Plaques, welche sich im Verlauf zu knotigen Veränderungen, teils mit Ulzerationen entwickeln. Klinisch manifestiert sich ein Plattenepithelkarzinom durch eine vermehrte Blutungsneigung im betroffenen Bereich und Sekretbildung an den ulzerierten Bereichen. Aufgrund des destruierenden Wachstums finden sich beim Plattenepithelkarzinom häufig lymphogene Metastasierungen (85 % der Fälle), welche sich durch Verdickungen an den angrenzenden Lymphknotenstationen

darstellen. Trotz des invasiven Wachstumstyps ist die Letalität gering und die Fernmetastasierung eher eine Rarität. Zu 90 % findet sich das Plattenepithelkarzinom an den UV-exponierten Stellen des Körpers (Kapitulum, Handrücken, Gesicht). UV-Strahlung und Immunsuppression sind neben Arsen, Teer und ionisierender Strahlung die Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms (Breuninger et al. 2008). Die Prognose der Heilung fällt umso schlechter aus, umso früher die Erkrankung auftritt. Eine Prognoseeinschätzung aufgrund der Unterform des Plattenepithelkarzinoms kann nicht vorgenommen werden (Böer und Steinkraus, 2010).

Auch ist die Einteilung in Subtypen dieses Tumortyps nach klinisch-pathologischen Gesichtspunkten eher unscharf definiert und es finden sich zahlreiche Überlappungen zwischen den historisch gewachsenen Unterformen des Plattenepithelkarzinoms. Generell lässt sich sagen, dass eine Unterscheidung zwischen einem In-situ-Karzinom und einer invasiven Neoplasie eher schwierig ist, da die Keratinozyten selbst einen Teil der Basalmembran produzieren und somit die Basalmembran nicht als festgelegte Begrenzung genutzt werden kann (Böer und Steinkraus, 2010). Wie beim Melanom sind die Tumordickeneinteilungen nach Breslow und das Clark-Level (Garbe et al., 2010) zur Beschreibung des Plattenepithelkarzinoms zulässig. Immunhistochemische Untersuchungen sind zur Differenzierung der Subtypen des Plattenepithelkarzinoms nicht hilfreich, können jedoch zur Unterscheidung der Differenzierungen genutzt werden. Gut differenzierte Plattenepithelkarzinome produzieren Zytokeratine mit hohem bis mittlerem Molekulargewicht, wohingegen schlecht differenzierte Plattenepithelkarzinome eher Zytokeratine mit niedrigem Molekulargewicht produzieren (Breuninger et al. 2008). Zytokeratinmarker eignen sich darüber hinaus zur Differenzierung von Plattenepithelkarzinomen gegenüber Gebilden der Hautadnexe. Hierfür werden die Marker CAM-5.2 und CEA genutzt (Breuninger et al. 2005).

Eine immunhistochemische Abgrenzung zum Basalzellkarzinom kann mittels der Marker Ber-EP4 und dem EMA (epitheliales Membranantigen) vorgenommen werden (Breuninger et al. 2005).

Das **Superfizielle Plattenepithelkarzinom** definiert sich durch eine plaqueähnliche Wachstumsform mit hyperkeratotischen Bereichen, welche krustig oder erosiv belegt sein können (Kerl et al 2003, Weedon 2002). Diese als derbe Struktur zu ertastende

Unterform kann leicht mit anderen Neoplasien verwechselt werden (Böer et al., 2010).

Das **Verruköse Karzinom** zeigt sich dem Namen entsprechend als exophytische Läsion, welche vom Wachstumsmuster als blumenkohlartig beschrieben wird und vorzugsweise an den Akren und in der Genitalregion auftritt. Eine sichere Differenzierung zwischen einem In-situ-Karzinom und einer invasiven Neoplasie ist rein klinisch häufig schwierig. Histologisch präsentiert sich eine Biopsie mit Krypten und Fisteln (bzw. Hornzysten). Zelluläre Atypien sind eher selten vorhanden (Kerl et al. 2003). Trotzdem findet sich bei diesem Subtyp ein tief infiltrierendes Wachstum (Böer und Steinkraus, 2010).

Das **Keratokanthom** ist eine viel diskutierte Unterform des Plattenepithelkarzinoms. Das häufig als Hornperle im Gesicht, an der Lippe oder an der distalen Extremität imponierende Keratokanthom besitzt die Fähigkeit sich ohne Intervention völlig zurückzubilden. Diese Remission wird wahrscheinlich durch das Immunsystem vermittelt. Trotz dieser vollständigen Regressionsfähigkeit erfüllt das Keratokanthom die Fähigkeit zur Fernmetastasierung und ist deswegen als maligne Neoplasie einzustufen. Histologisch zeigt sich eine kraterförmige Struktur mit teils symmetrischem Aufbau. Zellhyperchromasie und zunehmende Atypien zeigen sich meist randständig. Typisch für das Keratokanthom ist ein eosinophiles Infiltrat (Kerl et al. 2003). Nach der vollständigen Regression finden sich nicht-neoplastische Narbengeflechte (Böer et al., 2010).

Histopathologisch kann außerdem noch das **pseudoglanduläre Plattenepithelkarzinom** differenziert werden. Charakteristisch für diesen Subtyp sind sich abrundende Keratinozyten, welche den Vorgang einer Akantholyse widerspiegeln. Klinisch kann dieser Subtyp mit seinem plaqueartigen Erscheinungsbild nicht von anderen Plattenepithelkarzinomen unterschieden werden (Kerl et al. 2003).

Eine weitere histopathologische Unterscheidungsform stellt das **spindelzellige Plattenepithelkarzinom** dar. Aufgrund der Zellform kann meist zunächst keine Aussage über die Entität der neoplastischen Zellen getroffen werden. Jedoch ist der immunhistochemische Nachweis von Zytokeratinen bei der Diagnosestellung wegweisend. Trotz der Produktion von Zytokeratinen kommt es nicht zur Bildung von

Hornperlen oder Einzelzellverhornungen. Dagegen finden sich zahlreiche Atypien und Mitosefiguren (Kerl et al. 2003). Hinsichtlich der Metastasierung lässt sich feststellen, dass spindelförmige Plattenepithelkarzinome sehr viel häufiger metastasieren und rezidivierend auftreten als andere Subtypen des Plattenepithelkarzinoms (Böer et al., 2010).

Das **Bowen-Karzinom**, welches meist im Zuge eines Morbus Bowen auftritt, zeigt histologisch meist keine plattenepithelartige Struktur, kann aber aufgrund der Zytokeratinbildung als Plattenepithelkarzinom bezeichnet werden (Kerl et al. 2003). Die Keratinisierung wird häufig in Form von Einzelzellverhornungen gefunden. Das Bowen-Karzinom kann sich klinisch auch erosiv präsentieren (Böer et al., 2010).

Differenzialdiagnostisch schwierig gestaltet sich auch die Feststellung eines **lymphoepitheliomähnlichen Karzinoms**. Histologisch präsentiert sich dieser Subtyp eines Plattenepithelkarzinoms durch ein dichtes lymphozytäres Infiltrat (Kerl et al. 2003). Teilweise kann dieses Infiltrat den eigentlichen keratinozytären Tumor vollständig überdecken (Böer et al., 2010).

Epidemiologie des BCCs und SCCs

In der Gesundheitsberichterstattung werden die BCC gemeinsam mit den SCC als nicht-melanozytären Hautkrebse (ICD-10 C44) dargestellt. Die Erfassung der nicht-melanozytären Hautkrebse ist in den unterschiedlichen Landeskrebsregistergesetzen unterschiedlich geregelt. Überwiegend unterliegt die Meldung dieser Tumore nicht der Meldepflicht und die Meldungen werden nicht vergütet, so dass Länder mit hohem und Länder mit niedrigem Erfassungsgrad resultieren.

Das Basalzellkarzinom wies in Schleswig-Holstein im Zeitraum von 1998-2001 eine rohe Inzidenzrate von 80,8 pro 100.000 bei Männern und 63,3 pro 100.000 bei Frauen auf. Im Jahr 2008 betrug die rohe Inzidenzrate 159,1 (Männer) bzw. 155,5 pro 100.000 (Frauen) (IKE 2010).

Die Inzidenzrate des Plattenepithelkarzinoms betrug in Schleswig-Holstein 2003 11,2 pro 100.000 Personenjahre für die Männer und 5,3 pro 100.000 Personenjahre für die Frauen. Im Jahr 2008 betrug die rohe Inzidenzrate der SCC 43,6 (Männer) bzw. 34,4 pro 100.000 (Frauen) (IKE 2010).

Auf Grund unterschiedlicher Definitionen von Rezidiven wird die Inzidenz von Klinikern und Epidemiologen unterschiedlich definiert (IKE, 2010). Die Deutschlandschätzung für die rohe Inzidenz der BCC und SCC im Jahr 2007 liegt bei 86,1 (Männer) bzw. 61,2 pro 100.000 (Frauen) (IKE 2010). Deutschlandweit gehört Schleswig-Holstein zu den Ländern mit den höchsten Inzidenzen der nicht-melanozytären Hautkrebse (GEKID-Instant Atlas), die u.a. auf eine hohe Motivation der Melder zurückgeführt wird.

Im internationalen Vergleich zeigt sich ebenfalls der Trend, dass Männer häufiger an einem Plattenepithelkarzinom erkranken als Frauen (International Agency for Research on Cancer, 2008).

International zeigen sich jedoch teils große Inzidenz-Schwankungen in den untersuchten Bevölkerungsgruppen (<http://globocan.iarc.fr>, 2008). Diese Schwankungen lassen sich durch den unterschiedlichen Einfluss der UV-Strahlung, als Hauptfaktor für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen, auf die untersuchten Gruppen erklären. Auch dürfte die unterschiedlich intensive Erfassung der NMSC einen Teil der Unterschiede erklären.

Insgesamt ist bei steigender Erkrankungsrate für den nicht-melanozytären Hautkrebs eine sinkende Mortalität bei generell geringer Krebssterblichkeit zu verzeichnen (siehe Abbildung 5: Trends der Mortalität bei nicht-melanozytären Hautkrebsen 1970-1997 (je 100.000 Einwohner) (RKI/GEKID 2010)). Im Jahr 2008 verstarben je 5 Männer und Frauen in Schleswig-Holstein an einem nicht-melanozytären Hautkrebs (Altersstandardisierte Sterberate (Europa): 0,3 bzw. 0,1, pro 100.000, deutschlandweit waren es 284 Männer (Altersstandardisierte Sterberate (Europa): 0,6 pro 100.000) und 223 Frauen (Altersstandardisierte Sterberate (Europa): 0,3 pro 100.000). Somit gingen 0,2 % aller krebisbedingten Todesfälle auf nicht-melanozytäre Tumore zurück (IKE 2010).

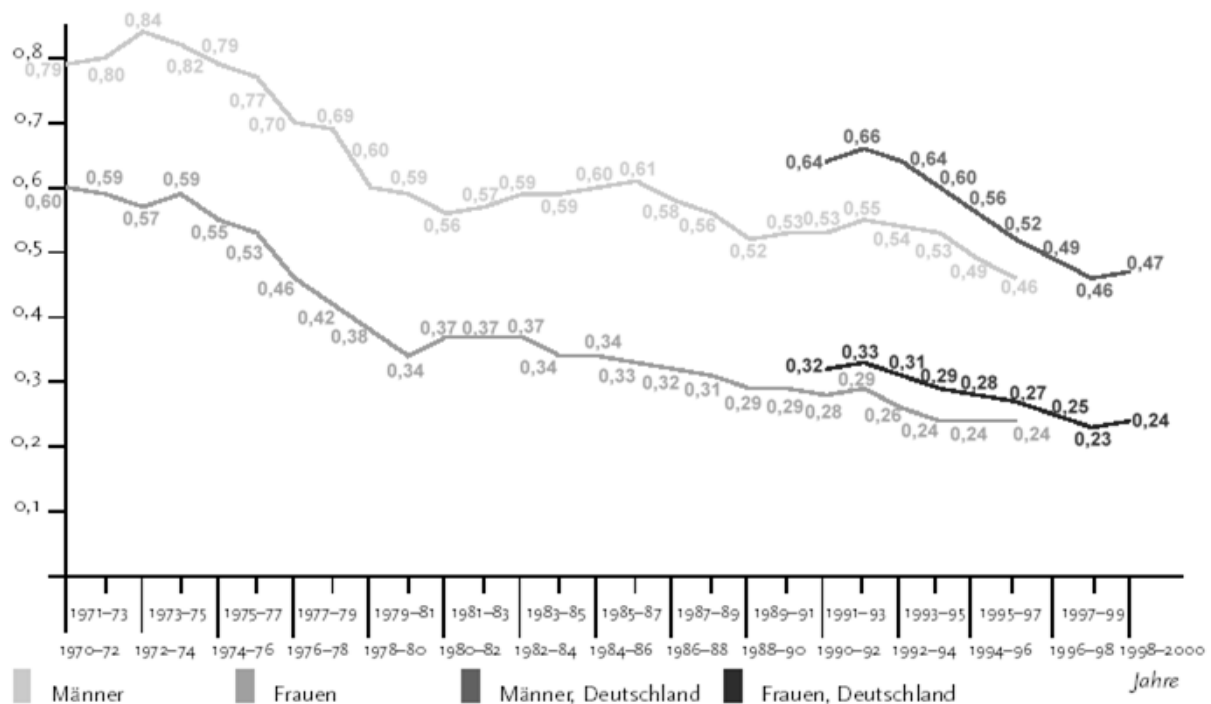


Abbildung 5: Trends der Mortalität bei nicht-melanozytären Hautkrebsen 1970-1997 (je 100.000 Einwohner) (RKI/GEKID 2010)

Therapie des Plattenepithelkarzinoms

Die standardisiert angewendete Exzision mit mikroskopischer Kontrolle beim BCC, zeigte sich beim SCC nicht als Therapie der Wahl (Breuninger et al. 1991; Liddington et al. 1989), da beim SCC größere Sicherheitsabstände eingehalten werden müssen. Bei Tumoren mit hohem Metastasierungsrisiko oder bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine lymphogene Metastasierung wird eine Lymphadenektomie angeschlossen (Breuninger 2005).

Locke et al. empfehlen, dass eine Exzision immer der primären Strahlentherapie vorgezogen werden sollte. Nur bei ästhetisch schwerwiegenden Eingriffen kann eine primäre Strahlentherapie versucht werden. Lovett et al 1990 und Griep et al 1995 zeigten, dass die Tumorkontrollrate des SCCs durch primäre Strahlentherapie mit denen einer Exzision vergleichbar sind (70-100%). Eine Strahlentherapie ist auf jeden Fall anzuschließen bei inoperablen Lymphknotenmetastasen, Rezidivmetastasen und ab einer pN2-Klassifikation.

Die Chemotherapie zeigt bei SCC-Patienten oft eine sehr gute Ansprechrate (bis zu 80 %) (Breuninger et al. 2005). Bei einer palliativen Anwendung von Chemotherapie beträgt die Remissionsrate bei Monotherapie mit Methotrexat ca. 20-40 % und bei

der Verwendung von Polychemotherapie-Schemata deutlich höher (50-90 %). „Hinsichtlich der Überlebenszeit scheint die Anwendung der kombinierten Schemata gegenüber der Monotherapie mit Methotrexat keine Vorteile zu bieten.“ (Breuninger et al. 2005). Bei metastasierten SCC bietet sich noch die Möglichkeit eine Kombinationstherapie aus Interferon und Retinoiden zu versuchen. Hierbei zeigten sich eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufs, sowie eine partielle Remission. Aufgrund der geringeren Belastung dieser Therapie ist dieses Konzept weiter zu überprüfen (Moore et al. 1994, Marks et al. 1995, Lippman et al. 1997).

2.5 Screening auf Hautkrebs

Bei einer Screeninguntersuchung handelt es sich um eine Untersuchung, die der Früherkennung von bislang unentdeckten Erkrankungen dient. Das bedeutet, dass Teilnehmer eines Screening keinerlei spezifische Symptomatik aufwiesen und aufgrund derer einen Arzt aufsuchen sollten, sondern augenscheinlich gesunde Menschen untersucht werden (vgl. Abbildung 6: Zeitlicher Rahmen von Präventionsmaßnahmen am Beispiel des Hautkrebses (Breitbart et al. 2010)).

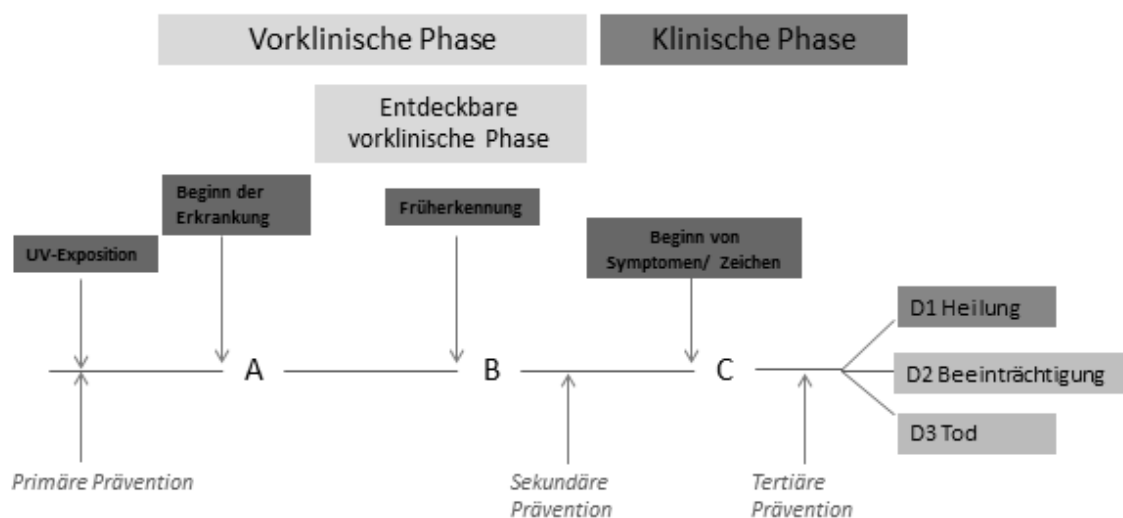


Abbildung 6: Zeitlicher Rahmen von Präventionsmaßnahmen am Beispiel des Hautkrebses (Breitbart et al. 2010)

Die klassischen Screening-Prinzipien nach Wilson und Jungner von 1968 beschreiben umfassend, welche Faktoren Grundlage für die Initiierung einer Screeninguntersuchung gegeben sein sollten.

Eine Früherkennung sollte folgende Prinzipien erfüllen:

- 1) Die Erkrankung soll ein bedeutsames Gesundheitsproblem sein.
- 2) Die Biologie, der natürliche Verlauf der Erkrankung von der latenten Phase bis zur manifesten Erkrankung, muss weitgehend verstanden sein.
- 3) Die Erkrankung muss eine identifizierbare Frühphase haben.
- 4) Die Behandlung im Frühstadium muss wirksamer sein als im Spätstadium.
- 5) Es muss einen geeigneten Test für die Entdeckung der Frühphase der Erkrankung geben.
- 6) Der Test muss für die Bevölkerung annehmbar sein.
- 7) Die Untersuchungsintervalle des Screening-Tests müssen im Vorhinein bekannt sein.
- 8) Einrichtungen (Ressourcen) müssen a priori verfügbar sein, die den erhöhten Versorgungsbedarf, der durch bevölkerungsbasierte Screening-Programme anfällt (wie z.B. definitive diagnostische Untersuchung, Folgebehandlungen), abdecken.
- 9) Das Risiko eines mit den Screening-Maßnahmen assoziierten physischen und psychischen Schadens muss bewiesenermaßen geringer sein als der Nutzen substantieller/moderater Nettonutzen).
- 10) Die Kosten müssen in einem annehmbaren Verhältnis zum Gesundheitsnutzen des Programms stehen.

Es gibt für das Hautkrebsscreening und für die Ganzkörperinspektion als Screeningtest einige Hinweise für deren Wirksamkeit. Allerdings konnte der Einfluss eines bevölkerungsbezogenen Hautkrebsscreenings auf die Mortalität bisher nur orientierend auf Basis einer krebsregisterbasierten Studie untersucht werden (Katalinic et al. 2012).

In Australien wurde von Janda et al. 2004 eine Befragung durchgeführt, die ergab, dass 42% der Bevölkerung in den 12 Monaten vor Angebot des Screenings eine Ganzkörperuntersuchung durch ihren Hautarzt hatten durchführen lassen. Mittels eines kommunenbasierten Screeningprogramms wurden 290.000 Einwohner regelmäßig untersucht, mit dem Ziel eine Mortalitätssenkung durch die Ganzkörperexamination zu erreichen.

In den USA werden seit 1985 unterschiedliche Aktionen der Academy of Dermatology (AAD) zur Screeningintervention und Prävention bei Hautkrebs durchgeführt. Innerhalb von 15 Jahren wurden hier mehr als eine Million Menschen untersucht. Die AAD kommt zu dem Schluss, dass die Hautkrebsscreeninguntersuchung besonders Menschen mit vielen Risikofaktoren nutzt, bei denen die Zugänglichkeit zu dermatologischen Ressourcen erschwert ist (Bichakijan et al. 2011).

In der Schweiz wurde 2000 die Initiative „Sonnenmobil“ gegründet, um abgelegene Ortschaften mit dem Angebot eines Hautkrebsscreenings zu erreichen. Darüber hinaus wurden spezielle Untersuchungstage angeboten um männliche Teilnehmer zu einer Untersuchung zu motivieren. Im Jahr 2003 wurden 6.725 Besucher gescreent, wobei für 40% der Gescreenten mittels Fragebogen ein erhöhtes Hautkrebsrisiko ermittelt werden konnte. Klinisch wurden 21 Melanome diagnostiziert, dies entspricht einem Befund bei 0,3% der Gescreenten (Bulliard et al. 2004; Heinzerling et al. 2002).

In Italien gilt ein bevölkerungsumfassendes Hautkrebsscreening aufgrund der niedrigen Inzidenz als nicht kosteneffizient. Hier organisiert die italienische Dermatologengesellschaft einen Nationalen Hautkrebstag, an dem Besucher eine Ganzkörperexamination durchführen lassen können. Bei ca. 1.000 insgesamt teilnehmenden Personen wurde eine Melanomprävalenz von 0,2% ermittelt. Schlussfolgernd wird dieses Vorgehen in wenig besiedelten Gebieten weiterhin angeboten (Veronesi, 2003).

In Großbritannien und Frankreich werden hinsichtlich der Hautkrebsfrüherkennung anstelle von Screeningmaßnahmen eher gesundheitserzieherische Primärpräventionsmaßnahmen durchgeführt, mit dem Ziel das allgemeine Gesundheitsbewusstsein zu fördern. Eine britische Untersuchung zeigte jedoch, dass ein Großteil der britischen Bevölkerung ihr Hautkrebsrisiko sehr viel niedriger einschätzt, als ein im Vergleich hierzu geschulter Dermatologe (Melia et al, 2000).

Gesundheitserzieherische Ansätze bezüglich der Hautkrebsprävention verfolgte die deutsche Bundesregierung bereits seit dem Jahr 1980, in dem erste Primärpräventionskampagnen gestartet wurden. Eine Auswertung der Melanomscreening-Woche 1988 ergab, dass unter 647 Teilnehmer nur ein Melanom

gefunden werden konnte (0,15% mit Melanom unter den Gescreenten). Dieses Resultat gilt als Erfolg für die Wirksamkeit von Primärprävention bei Hautkrebs in Deutschland (Illig et al. 1989). Die Wirksamkeit des Hautkrebsscreenings als Sekundärprävention soll unter anderem auf Basis des SCREEN-Projekts evaluiert werden. Erste Ergebnisse aus diesem Projekt deuten auf eine Machbarkeit und Effektivität des bevölkerungsbezogenen Screenings hin (Breitbart et al. 2012, Katalinic et al. 2012, Waldmann et al. 2012a, b).

Die Euromelanoma-Kampagne stellt eine paneuropäische Initiative dar, welche dermatologischen Mitgliedern aus 29 Ländern eine Plattform bietet, verschiedene Präventionsaspekte und neue Forschungserkenntnisse untereinander auszutauschen. Darüber hinaus steht die Website der Öffentlichkeit zur Verfügung, so dass auch der Allgemeinbevölkerung valide Informationen zugänglich gemacht werden (de Marmol et al. 2011).

3 Methoden

3.1 SCREEN-Projekt

Aufgrund der lückenhaften Datenlage hinsichtlich der Effektivität von Screeninguntersuchungen im Bereich der Hauttumore wurden in den Jahren 2003 und 2004 ein 12-monatiges Modellprojekt zum Hautkrebsscreening („Skin Cancer Research to provide Evidence for Effectiveness of screening in Northern Germany“) durchgeführt. Allen gesetzlich versicherten Personen ab dem Alter von 20 Jahren wurde ein Hautkrebsscreening angeboten. Schließlich wurden 360.288 Personen im Rahmen des SCREEN-Projektes mittels einer Ganzkörperuntersuchung auf maligne Hauttumore untersucht (Breitbart et al. 2012).

Die Rekrutierung der zu untersuchenden Personen erfolgte durch eine umfassende Marketing-Strategie. Neben Zeitungsannoncen, Postern in Arztpraxen, Websites und Telefon-Hotlines standen Flyer und großformatige Plakate an viel besuchten Orten (Bushaltestellen etc.) zur Verfügung, um auf das Hautkrebsscreening aufmerksam zu machen (Breitbart et al. 2012).

Um eine zahlreiche Inanspruchnahme des Screenings und eine hohe diagnostische Qualität auf der ärztlichen Seite zu gewährleisten, wurden spezielle Schulungen hinsichtlich der Diagnostik maligner Hauttumore vorgenommen, welche neben dem dermatologischen Fachpersonal auch anderem medizinischen Personal zur Verfügung standen. Diese 8-stündigen Trainingskurse fanden von April bis September 2003 statt. In diesen Kursen lernten die Teilnehmer Epidemiologie und Ätiologie der verschiedenen Arten der Hauttumore kennen. Anhand von Beispielpatienten und fotografisch dokumentierten Hautkrebsfällen sollte, neben der theoretischen Grundlage, die praktische Kompetenz in der Hautkrebsdiagnostik bei den Teilnehmern erhöht werden. Um die Ganzheitlichkeit der bevorstehenden Screening-Untersuchungen zu verdeutlichen, wurden darüber hinaus Fähigkeiten in den Bereichen Anamneseerhebung, körperliche Untersuchung und Kommunikation vermittelt (Breitbart et al. 2012).

Neben den Untersuchungstechniken erhielten die Teilnehmer eine Unterweisung in die tumorzugehörigen Risikofaktoren, welche sie bei Vorliegen auf den standardisierten Screening-Untersuchungsbögen dokumentieren sollten. Risikofaktoren für das Maligne Melanom waren eine positive Eigen- und

Familienanamnese, mehr als 40 Nävi mit einem Durchmesser über 2 mm, atypische Nävi, sowie kongenitale Pigmentflecken. Für die NMSC waren darüber hinaus zurückliegende UV-Schädigungen der Haut, Aktinische Keratosen, Immunsuppression und Strahleneinflüsse zu dokumentieren (Breitbart et al. 2012).

Die Personen ohne dermatologische Facharztausbildung, wie zum Beispiel Allgemeinmediziner, Gynäkologen oder auch Urologen, wurden speziell darauf geschult, suspekte Befunde zu erkennen. Die endgültigen Diagnosestellungen fanden anschließend im Rahmen einer dermatologischen Nachuntersuchung und gegebenenfalls mittels einer Exzision und histopathologischen Begutachtung statt. Die Untersucher ohne dermatologische Facharztausbildung wurden geschult, um aus einer großen Gruppe von potenziellen Patienten, diejenigen zu selektieren, welche aufgrund eines auffälligen Befundes oder aufgrund der Risikokonstellation zusätzlich bei einem Dermatologen vorstellig werden sollten. Eine Untersuchung innerhalb des SCREEN-Projektes wurde mit 15 Euro pro Person vergütet (Breitbart et al. 2012).

Für die SCREEN-Teilnehmer war eine schriftliche Einwilligung in die Teilnahme am SCREEN-Projekt, zur Datenspeicherung und zum späteren Kohortenabgleich mit dem Krebsregister obligatorisch. Es gab für die Teilnehmer zwei Zugangswege in das Hautkrebscreening. Zum einen konnten die Teilnehmer direkt einen Dermatologen aufsuchen und sich screenen lassen. Zum anderen konnten die Teilnehmer ihren Hausarzt oder einen Arzt der anderen beteiligten Fachgruppen (Gynäkologen, Urologen) aufsuchen und sich screenen lassen. Wurde bei diesen Patienten ein Verdacht auf Hautkrebs geäußert oder ein Risikomerkmak festgestellt, erfolgte eine Überweisung an einen Dermatologen, der eine zweite Ganzkörperinspektion vornahm.

Exzisionen verdächtiger Läsionen konnten nur vom Dermatologen vorgenommen werden.

Die Ergebnisse zur Teilnahme, Exzisionen und Tumorbefunden sind in Abbildung 7: Ergebnisse SCREEN-Projekt (modifiziert nach Breitbart et al. 2012) zusammengefasst. Hier ergab sich, dass 46.578 Personen von einem Dermatologen nachuntersucht werden mussten. Eine initiale Untersuchung durch einen Dermatologen wurde bei 81.547 Personen durchgeführt. Aus diesen beiden Zugangswegen ergaben sich dann 15.983 Personen, bei denen eine Exzision

vorgenommen wurde, um die Diagnose zu sichern oder auszuschließen. Insgesamt konnte bei 2.911 Personen eine maligne Diagnose gestellt werden.

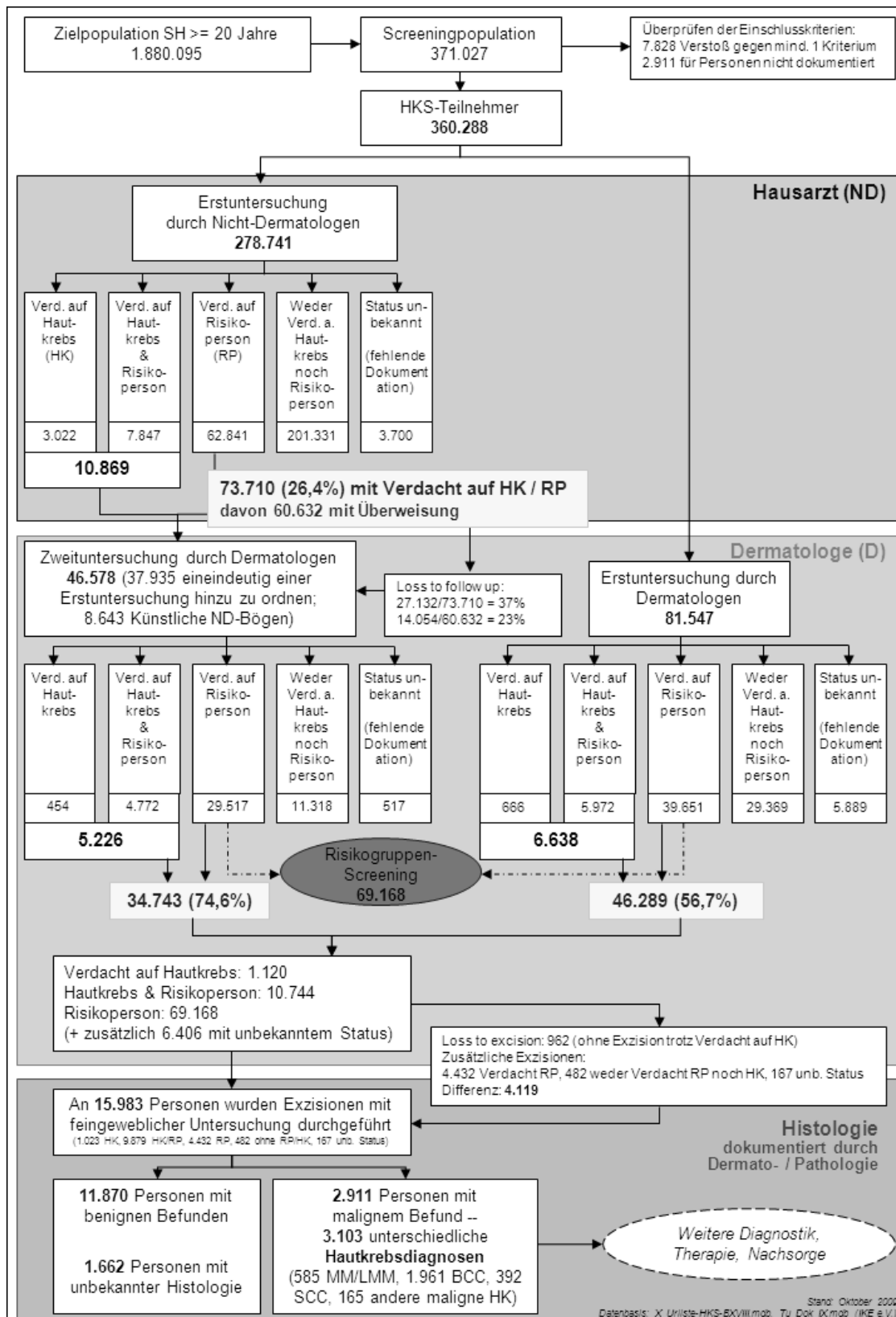


Abbildung 7: Ergebnisse SCREEN-Projekt (modifiziert nach Breitbart et al. 2012) vor Abgleich mit dem Krebsregister

3.2 Krebsregister

Krebsregistrierung im Allgemeinen wird in einigen Teilen Deutschlands schon seit Jahrzehnten durchgeführt (z.B. Hamburg, Saarland, neue Bundesländer) und ist spätestens seit dem Inkrafttreten des Bundeskrebsregistergesetzes von 1995 flächendeckend für das gesamte Bundesland verpflichtend. Die IARC (International Association of Cancer Registries) und das ENCR (European Network of Cancer Registries) beraten und erlassen Richtlinien für alle epidemiologischen Krebsregister, um die Einheitlichkeit der Informationen und die Prozessqualität zu verbessern (Hentschel und Katalinic, 2008).

„Trotz dieser internationalen Standardisierung der Krebsregistrierung bleibt bei der Auslegung in der Regel noch deutlich Spielraum oder Interpretationsmöglichkeit.“ (Hentschel und Katalinic, 2008).

In Schleswig-Holstein wurde ein Modell der Krebsregistrierung mit räumlicher, technischer und personeller Aufteilung des Krebsregisters in Register- und Vertrauensstelle realisiert (Landeskrebsregistergesetz, 2008).

Gemeldet werden sowohl Patienten und Patientinnen, die sich gewöhnlich in Schleswig-Holstein aufhalten, als auch Personen, ohne gewöhnlichen Aufenthalt in Schleswig-Holstein. Daten der Patientinnen und Patienten, die sich nicht gewöhnlich in Schleswig-Holstein aufhalten werden von der Vertrauensstelle an die entsprechenden Landes-Krebsregister weitergeleitet und danach gelöscht (LKRG, §4 (3)).

Meldungen müssen vom Meldenden in einer Referenzliste aufgeführt werden. Dies vereinfacht die spätere Kennzeichnung von Patientinnen und Patienten, die von Beginn an oder erst im Verlauf einer Meldung widersprechen (LKRG, §4 (5)). Zu diesem Widerruf haben die Patientinnen und Patienten jederzeit, ohne Angabe von Gründen, das Recht (LKRG, §4 (4)).

Eine Löschung der Daten erfolgt 50 Jahre nach dem Versterben oder 130 Jahre nach der Geburt der Patientinnen und Patienten. Zu der zu löschenden Datenmenge gehören alle Daten der Vertrauensstelle (außer Kontroll- und Patientennummer), alle Daten der Registerstelle (außer Kontrollnummer, Patientennummer und epidemiologische Daten), sowie sämtliche Daten bei Meldestellen, dem

Unabhängigen Landeszentrum für Datenschutz und Eintragungen in Referenzlisten (LKRG, §8).

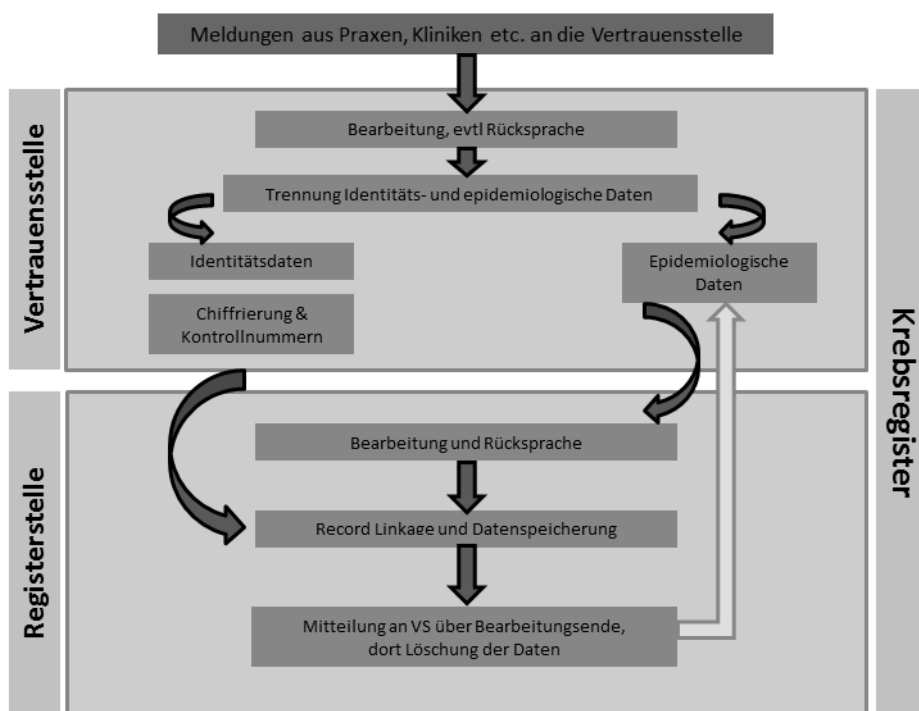


Abbildung 8: Datenfluss Krebsregister (modifiziert nach Hentschel und Katalinic 2008)

Datenschutz und Datensicherheit sind grundlegende organisatorische Elemente der Krebsregistrierung in Deutschland, da es sich um sensible persönliche Informationen handelt, deren Auswertung einen sehr großen epidemiologischen Nutzen hat (Hentschel, Katalinic, 2008). Während in der Vertrauensstelle die personenbezogenen Angaben der Tumorkranken inkl. einer Identifikationsnummer vorliegen, liegen in der Registerstelle nur die klinischen Daten zu den Tumorerkrankungen sowie die Identifikationsnummern und einige wenige personenbezogene Daten vor (siehe Abbildung 8: Datenfluss Krebsregister (modifiziert nach Hentschel und Katalinic 2008)).

Die in der Registerstelle des Krebsregisters gespeicherten Angaben können verschiedenen Merkmalsausprägungen zugeordnet werden. Zur Gruppe 1 gehören die Identitätsangaben einer Person (siehe Tabelle 7: Merkmalsausprägungen (modifiziert nach Hentschel und Katalinic 2008)). Die Gesamtheit dieser Angaben ist Pflicht und eine Eingabenspeicherung, ohne deren Vollständigkeit nicht möglich. Die Gruppe 2 besteht aus epidemiologischen Basisdaten, bei deren Unvollständigkeit

eine Rücksprache erwünscht, aber zur Datenspeicherung nicht zwingend notwendig ist. Unter der Gruppe 3 sind weitere epidemiologische Daten zusammengefasst, bei denen eine Rückfrage angestrebt werden sollte, deren Vollständigkeit aber nicht unzulässig ist (Hentschel und Katalinic, 2008).

Tabelle 7: Merkmalsausprägungen (modifiziert nach Hentschel und Katalinic 2008)

Identitätsangaben (Gruppe 1)	Epidemiologische Angaben (Gruppe 2) & weitere epidemiologische Angaben (Gruppe 3)
Geschlecht	Mehrlingseigenschaft
Geburtsjahr, -monat	Tätigkeitsanamnese (am längsten und zuletzt ausgeübter Beruf, Branchenangabe)
Staatsangehörigkeit, Gemeindenkennziffer	Anlass Diagnosestellung
Tumordiagnose, -histologie, -seitenlokalisation, Grading, TNM	Zelltyp
Diagnosesicherung, -jahr, -monat	Grobes Tumorstadium
Sterbejahr, -monat, Tod tumorbedingt	Frühere Tumorleiden Primärtherapie Todesursache

3.3 Record-Linkage

Unter dem Begriff Record-Linkage versteht man die Zusammenführung von Datensätzen zur Auswertung bestimmter Fragestellungen. Sollen bei dieser Verknüpfung personenbezogene und epidemiologische Daten, welche wie oben beschrieben getrennt voneinander vorliegen, verbunden werden, bedarf dies der Zustimmung einer Ethikkommission und eines Beirats der Krebsregister (LKRG, §9 (1)).

Im Bereich der (täglichen) Krebsregister-Arbeit ermöglicht ein Record-Linkage, mehrere Meldungen, die zu einer Person von unterschiedlichen Ärzten gemacht werden, zusammenzufassen oder den Verlauf dieser Person durch neue Meldungen zu verfolgen (Hentschel, Katalinic, 2008).

Das allgemeine Prinzip des Record-Linkage besteht in der Verknüpfung von zwei Datenquellen, z.B. Studiendaten mit Follow-up-Daten, die routinemäßig von Registern (hier Krebsregister) erhoben und für Studienzwecke zur Verfügung gestellt werden. Die valide und rechtlich erlaubte Zusammenführung beider Datensätze dient als Grundlage für die *„Beurteilung von Endpunkten in Kohortenstudien und die Evaluation von organisierten Screening-Programmen [...]“* (N. Obi et al. 2011).

Der Ablauf des Record-Linkage wird in Abbildung 9: Record-Linkage Flussschema beschreibend dargestellt.

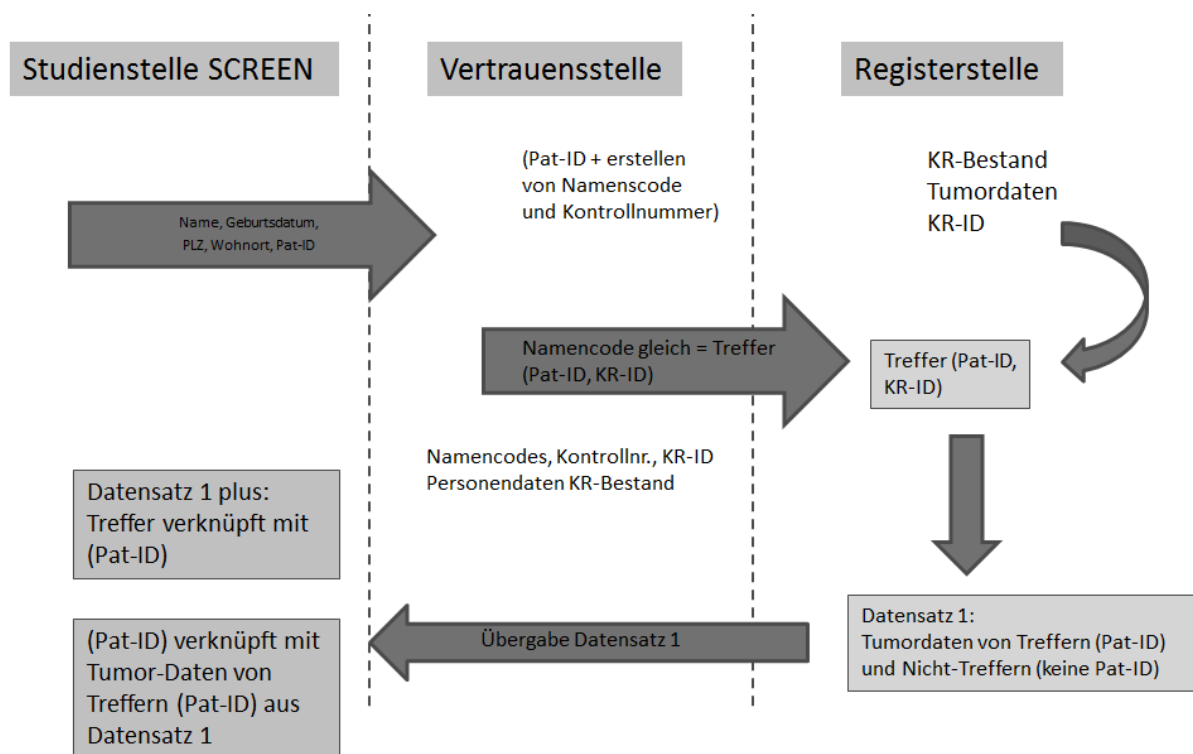


Abbildung 9: Record-Linkage Flussschema (modifiziert nach Obi et al., 2011)

Im Gegensatz zur individuellen Nachverfolgung von Patienten mittels Fragebögen o.ä., bietet der Abgleich mit Krebsregisterdaten eine weniger aufwändige und kostengünstigere Alternative (Obi et al. 2011). Die rechtliche Grundlage für einen Kohortenabgleich mittels Record-Linkage ist in §11 des LKRG zu finden.

Hinsichtlich der personellen und finanziellen Ressourcen wäre ein vollständig automatisiertes Record-Linkage optimal. Es ist trotz aller schematischen Abläufe jedoch nicht möglich, denn dies würde bedeuten, dass *„[...] der Linkage-Algorithmus perfekt zwischen Übereinstimmungen und Nichtübereinstimmungen trennen [...]“* können müsste (Hentschel und Katalinic. 2008). Fest steht jedoch, dass es zwischen

der oberen Grenze (d.h. ein Zusammentreffen von Merkmalen, bei denen eine sichere Übereinstimmung angenommen werden kann) und der unteren Grenze (d.h. ein Zusammentreffen von Merkmalen, die eine Übereinstimmung sicher ausschließen) einen Grau-Bereich gibt, welcher einer individuellen Abklärung bedarf (Hentschel und Katalinic, 2008).

Im Rahmen des QuaMaDi-Projektes (qualitätsgesicherte Mamma-Diagnostik) wurde ein erstmals für Schleswig-Holstein ein Kohortenabgleich vorgenommen und der Prozess des Record-Linkage beschrieben. Bei etwa 4.000 der insgesamt mehr als 173.000 Frauen war die automatische Zuordnung von Kohortenmitglied und Krebsregisterdatenbestand nicht eindeutig. In diesen Fällen wurden die Personenangaben in beiden Quellen von Hand überprüft und gegebenenfalls manuell zugeordnet. Da in beiden Datenquellen (QuaMaDi-Datensatz, Krebsregister) Informationen zum Tumorstatus vorlagen konnte bei diskordanten Fällen (z.B. Brustkrebsfall im QuaMaDi-Datensatz; „Treffer“ im Krebsregister, aber kein Mammakarzinom) eine Überprüfung der Zuordnung mittels individueller Nachverfolgung vorgenommen werden. Das Ergebnis war eine Fehlerrate von 0,1-1%, welche hier „aus bevölkerungsbezogener/epidemiologischer Sicht [...] tolerierbar.“ war. Im Wesentlichen waren die fehlerhaften Zuordnungen in Homonymfehlern begründet (Obi et al. 2011).

Als Homonymfehler bezeichnet man eine fälschliche Zuordnung zweier Datensätze, die nur zufällig eine Merkmalsähnlichkeit aufweisen und dadurch ähnlich verschlüsselt wurden, hinter denen sich aber zwei verschiedene Personen verbergen. Ursache für Homonymfehler können eine falsche Schreibweise oder ein fehlerhaftes Geburtsdatum sein, wodurch nach der Kontrollnummerbildung suggeriert wird, dass es sich um eine Person in der Realität jedoch um zwei Personen handelt (Hentschel und Katalinic, 2008).

Ein Homonymfehler vermindert die Personeninzidenz. Die Fallinzidenz wird nur beeinflusst wenn in den beiden unterschiedlichen Fällen ähnliche Tumoren beschrieben werden. Einen weiteren Einfluss hat der Homonymfehler auf die Überlebensstatistik, da bei Versterben des einen der beiden Fälle beide automatisch als verstorben klassifiziert werden. Ein Synonymfehler entsteht, wenn zwei Datensätze aufgrund von z.B. Schreibfehlern o.ä. nicht zusammengeführt werden, obwohl sie sich nur auf eine Person beziehen. Diese irrtümliche Aufschlüsselung in

zwei getrennte Fälle hat direkten Einfluss auf die Fallinzidenz. Werden in den beiden Fällen unterschiedliche Krebsarten gemeldet, dann bleibt die Fallinzidenz hingegen gleich (Hentschel und Katalinic, 2008).

Die Darstellungsform der Kreuztabelle wurde zur Darstellung der Ergebnisse des Abgleichs genutzt. Der Abgleich zweier Datenquellen, welche die gleichen Informationen (hier: Tumor bekannt) enthalten, führt zu vier möglichen Kombinationen (siehe Abbildung 10: Kreuztabelle zur Darstellung der resultierenden Ergebnisgruppen eines Abgleichs von zwei Datenquellen). Sofern der Tumor in beiden Datenquellen enthalten (bekannt) ist, wird von einem „übereinstimmenden bestätigten Tumorfall“ gesprochen. Abweichende Informationen in den beiden Datenquellen werden als „Tumor nur in SCREEN“ bzw. „Tumor nur im KR“ gewertet.

	Tumor im Krebsregister für eine Person in SCREEN dokumentiert		
		JA	NEIN
	JA	Übereinstimmung „übereinstimmende bestätigte Tumorfälle“	Abweichung „Tumor nur in SCREEN“
Tumor in SCREEN dokumentiert	NEIN	Abweichung „Tumor nur im KR“	Übereinstimmung „übereinstimmende bestätigte Nicht-Tumorfälle“

Abbildung 10: Kreuztabelle zur Darstellung der resultierenden Ergebnisgruppen eines Abgleichs von zwei Datenquellen

Im Verlauf der Ergebnisdiskussion werden die Gruppen „übereinstimmende bestätigte Tumorfälle“, „Tumor nur im KR“ und „Tumor nur in SCREEN“ als Melanomgruppe zusammengefasst.

3.4 Statistische Analysen

Für die statistischen Auswertungen wurde SPSS 17.0 verwendet. Die Basisauswertungen erfolgten durch Häufigkeitsanalysen (Darstellung von absoluten und relativen Häufigkeiten). Darüber hinaus wurden weitere Instrumente der

deskriptiven Statistik verwendet (Lage- und Streuungsmaße wie Mittelwert, Median, Standardabweichung sowie Minimum und Maximum).

Zur Quantifizierung des Einflusses verschiedener Faktoren (Variablen) auf ein bestimmtes Ereignis wurde die logistische Regressionsanalyse verwendet. Die Ergebnisse werden als Odds Ratio angegeben. Zusätzlich wurde für jede Odds Ratio ein 95%-Konfidenzintervall errechnet.

Zur Beschreibung des zeitlichen Auftretens von Intervallkarzinomen, der Sterblichkeit bzw. des Überlebens wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und 1-Survivaldiagramme erstellt.

Darüber hinaus wurden Korrelationsanalysen (nach Spearman) durchgeführt und die kappa-Werte zum Ausmaß der Übereinstimmung ermittelt.

4 Ergebnisse

4.1 Basisbeschreibung der SCREEN-Kohorte

Die SCREEN-Kohorte besteht aus 265.250 Frauen und 94.946 Männern¹. Die Teilnehmer waren zum Zeitpunkt des Screenings im Durchschnitt 49,7 Jahre alt. Insgesamt verteilten sich die Personen annähernd gleichmäßig auf die einzelnen Altersgruppen, mit einem leichten Schwerpunkt auf den 34-49-Jährigen. Geschlechterdifferenziert zeigen sich Unterschiede, so waren 55% der teilnehmenden Frauen jünger als 50 Jahre, während es bei den Männern 39,2 % waren (vgl. Tabelle 8: Beschreibung der SCREEN-Kohorte).

Tabelle 8: Beschreibung der SCREEN-Kohorte

	Frauen (n=265.250)	Männer (n=94.946)	Gesamt (n=360.196)
Alter bei Teilnahme (in Jahren; Mittelwert $\pm$ SD)	48,2 $\pm$ SD	53,9 $\pm$ SD	49,7 $\pm$ 16,2
Altersgruppen			
20-34 Jahre	59.510 (22,4 %)	12.043 (12,7 %)	71.553 (19,9 %)
35-49 Jahre	86.365 (32,6 %)	25.132 (26,5 %)	111.497 (31,0 %)
50-64 Jahre	70.104 (26,4 %)	29.743 (31,3 %)	99.847 (27,7 %)
65 Jahre oder älter	49.271 (18,6 %)	28.028 (29,5 %)	77.299 (21,5 %)
Erstuntersuchung beim Nicht-Dermatologen	208.091(78,4 %)	61.309 (64,6 %)	269.400 (74,8 %)
Zweituntersuchung beim Dermatologen	27.420 (10,3 %)	9.103 (9,6 %)	36.523 (10,1 %)
Erstuntersuchung durch Dermatologen	57.159 (21,6 %)	33.637 (35,4 %)	90.320 (22,6 %)

¹ Insgesamt haben 360.288 Teilnehmer am SCREEN-Projekt teilgenommen. Für 73 Personen ergab sich im Record Linkage keine eindeutige Zuordnung, diese Personen mussten für die vorliegende Arbeit von den Analysen ausgeschlossen werden. Für weitere 19 Personen ergab sich nach dem Abgleich ein Sterbedatum, das zeitlich vor dem Datum der Screeninguntersuchung lag. Diese Teilnehmer wurden ebenfalls für die Ergebnisdarstellung nicht berücksichtigt. Es verbleibt eine Grundgesamtheit von 360.196 Personen für die vorliegende Dissertationsschrift.

	Frauen (n=265.250)	Männer (n=94.946)	Gesamt (n=360.196)
<u>Nach dem Screening</u>			
<u>Verdacht auf</u>			
Hautkrebs (ND+D)	7.563 (2,9 %)	4.296 (4,5 %)	11.859 (3,3 %)
MM (ND+D)	5.459 (2,1 %)	2.510 (2,6 %)	7.969 (2,2 %)
SCC/BCC (ND+D)	2.052 (0,8 %)	1.765 (1,9 %)	3.817 (1,1 %)
anderen Hautkrebs (ND+D)	169 (0,1 %)	108 (0,1 %)	277 (0,1 %)
Exzision	10.296 (3,9 %)	5.683 (6,0 %)	15.979 (4,4 %)
Pat möchte keine weitere Diagnostik	563 (4,2 %)	311 (4,0 %)	874 (0,2 %)
<u>Histopathologischer</u>			
<u>Befund</u>			
MM	305 (2,1 %)	181 (3, 5%)	486 (3,0 %)
Lentigo maligna Melanom	43 (0,4 %)	25 (0,4 %)	68 (0,4 %)
Basalzellkarzinom	1.019 (9,1 %)	867 (10,2 %)	1.886 (11,8 %)
Stachelzellkarzinom	118 (1,1 %)	152 (2,1 %)	270 (1,1 %)
benigner Befund	7.597 (72,8 %)	3.794 (60,8 %)	11.391 (71,3 %)
anderer Hautkrebs	91 (0,9 %)	66 (1,2 %)	157 (0,9 %)
Exzision, unbekannte Histo	1.123 (10,9 %)	598 (10,5 %)	1.721 (10,8 %)

Ein Großteil der Screening-Untersuchungen, 78,4 % bei den Frauen und 64,6 % bei den Männern, wurde initial durch Nicht-Dermatologen durchgeführt. 90.832 Teilnehmer (25,2 %) hingegen entschieden sich für eine primäre Untersuchung durch einen Dermatologen.

75.032 Personen wurden durch den Nicht-Dermatologen als Person mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs, bzw. als Person mit einem V.a. Hautkrebs klassifiziert. Der überwiegende Anteil dieser Personen mit Überweisung wurde als Risikoperson für Hautkrebs (62.845) eingeschätzt. 3.020 Teilnehmer zeigten den V.a. Hautkrebs. 7.844 Teilnehmer wiesen beide der genannten Überweiskriterien auf. Von

insgesamt 75.032 Personen, mit vorhandenen Kriterien für eine Überweisung, wurde in 63.523 Fällen auf dem Dokumentationsbogen eine Überweisung zum Dermatologen dokumentiert. Lediglich 46.567 Teilnehmer (12,9 % aller Teilnehmer und 62,1% aller Personen mit Überweisungsgrundlage) nahmen diese zusätzliche Untersuchung durch einen Dermatologen während der Modellprojektzeit in Anspruch.

Der Dermatologe äußerte insgesamt in 11.859 Fällen (3,3 % von allen Gescreenten) den V.a. Hautkrebs. Bei 15.979 Personen (4,4 %) wurde eine anschließende Exzision durchgeführt, wobei zusätzlich 874 Personen (0,2 %) mit V.a. Hautkrebs eine weiterführende Diagnostik ablehnten. Diese 874 Personen (563 Frauen [1,7 % aller weiblichen Teilnehmer]; 311 Männer [2,6 % aller männlichen Teilnehmer]) verteilten sich annähernd gleichmäßig über alle Alterskategorien (20-34 J. **27,3 %**, 35-49 J. **30,3 %**, 50-64 J. **23,8 %**, >65 J. **18,5 %**).

Histologisch wurde bei 486 (3,0 %) Teilnehmern ein Malignes Melanom, bei 68 (0,4 %) Teilnehmern ein Lentigo maligna Melanom, bei 1.886 (11,8 %) Teilnehmern ein Basalzellkarzinom, bei 270 (1,1 %) Teilnehmern ein Stachelzellkarzinom, bei 157 (0,9 %) Teilnehmern ein anderer Hautkrebs und bei 11.391 (71,3 %) Teilnehmern eine als benigne zu wertende Hautveränderung gefunden.

4.2 Abgleich der Gesamtkohorte aller SCREEN-Teilnehmer mit dem Datenbestand der Krebsregisters Schleswig-Holstein

Für den Zeitraum vom 1.1.1999 bis zum 31.12.2008 wurden insgesamt 374.604 Tumorerkrankungen im Krebsregister erfasst (Stand der Datenbank: Sommer 2012). Für 33.695 SCREEN-Teilnehmer wurden 37.688 Tumore, für den entsprechenden Diagnosezeitraum, gemeldet („Abgleichstreffer“). Werden nur die Hautkrebse betrachtet, so sind für 11.909 SCREEN-Teilnehmer 13.772 inzidente Melanome, Basalzellkarzinome bzw. Plattenepithelkarzinome registriert (siehe Abbildung 11: Abgleichstreffer zwischen SCREEN und Krebsregister).

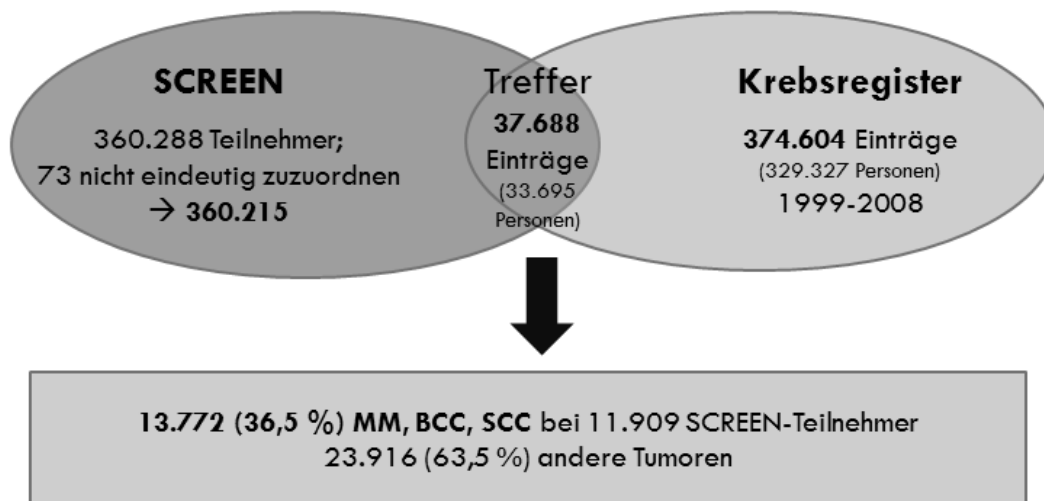


Abbildung 11: Abgleichstreffer zwischen SCREEN und Krebsregister

Abgleichergebnis: Malignes Melanom

Hinsichtlich der folgenden Untersuchungen bleiben 434 Nachsorgefälle (d.h. Fälle mit einer Meldung im Krebsregister mindestens 3 Monate vor SCREEN) von 360.196 gescreenten Personen unberücksichtigt. Weiterhin müssen 1.859 unvollständige Prozesse, bei denen SCREEN-Teilnehmer einen dokumentierten Melanomverdacht beim Nicht-Dermatologen aufwiesen, für die aber keine Abklärung durch einen Dermatologen dokumentiert ist, von den Darstellungen ausgeschlossen werden. Daher beziehen sich die folgenden Darstellungen auf 357.903 Personen, von denen für 568 Personen eine Melanomdiagnose in SCREEN dokumentiert wurde.

Zusammensetzung der Gruppen, die sich nach dem Abgleich ergeben

380 von 502 im Krebsregister gemeldeten Melanomfällen wurden auch im SCREEN-Projekt dokumentiert (zeitlicher Abstand zwischen SCREEN-Untersuchung und registriertem Diagnosedatum: +/- 3 Monate). Die folgende Tabelle zeigt eine Aufstellung der Abgleichergebnisse von SCREEN und Krebsregister für das Maligne Melanom (siehe Tabelle 9: A).

Tabelle 9: Abgleichsergebnisse MM

	KR dokumentiert	KR nicht dokumentiert
SCREEN-Tumor dokumentiert N=568	380 Übereinstimmung „übereinstimmender bestätigter Tumorfall“	188 Abweichung „Tumor nur in SCREEN“ Darunter: 152 (keine Meldung im KR) 36 (Meldung im KR, aber >3-24 Monate →verzögerte Meldung)
SCREEN negativ N =326.849	122 Abweichung „Tumor nur im KR“ darunter: 93 (D/H-, aber KR+ +/- 3 Monate)	326.997 Übereinstimmung „übereinstimmender bestätigter Nicht-Tumorfall“ darunter 127.145 wie folgt zusammengesetzt: 126.643 (keine Meldung im KR) 336 (Meldung im KR, aber Differenz >24 Monate) 166 (Meldung im KR, aber >3-24 Monate →IntervallCa)
Tumor nicht dokumentiert (Dermatologe / Histologe)		
SCREEN-Verdacht nicht dokumentiert (Nicht-Dermatologe)	29 (ND-, aber KR+ +/-3 Monate)	199.852 wie folgt zusammengesetzt: 199.250 (keine Meldung im KR) 225 (Meldung im KR, aber Differenz >24 Monate) 107 (Meldung im KR, aber >3-24 Monate → IntervallCa)
Fehlende Angabe	3 ND/D/H keine Angabe, KR+ +/- 3 Monate	30.483 darunter 30.470 (keine Meldung im KR) 13 (Meldung im KR, aber >3 bis 24 Mon → verzögerte Meldung)

KR = Krebsregister; ND = Nicht-Dermatologe; D = Dermatologe; H = Hausarzt
f.A. = fehlende Angaben

Von den 568 Personen, mit dokumentiertem Melanom im SCREEN-Projekt, galten 380 nach dem **Abgleich mit dem Krebsregister** als „übereinstimmende bestätigte Tumorfälle“ und 188 wiesen ein abweichendes Abgleichsergebnis auf, das als „Tumor nur in SCREEN“ bezeichnet werden kann. Von den 326.849 Personen ohne

dokumentierten Verdacht auf Melanom bzw. ohne dokumentierte Melanomdiagnose galten nach dem Abgleich 326.727 als „übereinstimmende bestätigte Nicht-Tumorfälle“ und 122 wiesen ein abweichendes Ergebnis auf, das als „Tumor nur im KR“ (Krebsregister positiv in zeitlichem Abstand von +/- 3 Monaten zur SCREEN-Untersuchung) bezeichnet wird. Die **absolute Übereinstimmung** von dokumentierter SCREEN- und Krebsregister-Diagnose lag bei 99,9%, bei einem Kappa-Wert von 0,710 (basierend auf 380 übereinstimmend bestätigten Tumorfällen, 326.727 übereinstimmend bestätigten Nicht-Tumorfällen und 188+122 abweichenden Abgleichergebnissen).

In Tabelle 10: SCREEN-Teilnehmer und der durch den Abgleich resultierenden Gruppen differenziert nach Altersgruppen (MM) ist die **Altersverteilung** aller SCREEN-Teilnehmer sowie einzelner Subgruppen dargestellt. Die Altersverteilung aller SCREEN-Teilnehmer und die der bestätigten Nicht-Tumorfälle war sehr ähnlich (51 bzw. 52 % waren in den beiden unteren Altersgruppen anzutreffen), während übereinstimmend bestätigte Tumorfälle häufiger aus den oberen beiden Altersgruppen kamen (rund 64 %). Bei geschlechterdifferenzierter Betrachtung dieser Gruppe, zeigte sich bei den weiblichen Teilnehmerinnen ein vermehrtes Auftreten in den mittleren Altersgruppen (35-64 Jahre), wohingegen bei den Männern eher ein höheres Diagnosealter festgestellt werden kann (ab 50 Jahre; *Daten nicht dargestellt*).

Teilnehmer, ohne dokumentierte Melanom-Diagnose in SCREEN, aber mit Krebsregistermeldung im zeitlichen Abstand von +/-3 Monaten bzw. 4-24 Monaten zur SCREEN-Untersuchung, wiesen ebenfalls eine von der Gesamtgruppe und der Gruppe der „übereinstimmend bestätigten Nicht-Tumorfälle“ abweichende Altersverteilung auf. Nur 11 % der Personen mit Intervallkarzinom waren 25-34 Jahre alt, weitere 38 % waren 35-49 Jahre alt und etwas mehr als 50 % befanden sich in den beiden oberen Altersgruppen. SCREEN-negative Personen mit Krebsregistermeldung und zeitlicher Nähe zwischen SCREEN-Untersuchung und Diagnosedatum im Krebsregister kamen zu fast 40 % aus der Altersgruppe 35-49 Jahre.

Tabelle 10: SCREEN-Teilnehmer und der durch den Abgleich resultierenden Gruppen differenziert nach Altersgruppen (MM)

	20-34 Jahre	35-49 Jahre	50-64 Jahre	> 65 Jahre	Gesamt
SCREEN-Teilnehmerzahl	71.553 19,9 %	111.497 31,0 %	99.847 27,7 %	77.299 21,5 %	360.196
Übereinstimmend bestätigte Nicht-Tumorfälle	26.525 20,9 %	39.681 31,3 %	34.627 27,3 %	26.146 20,6 %	126.956
Übereinstimmend bestätigte Tumorfälle	45 11,8 %	92 24,2 %	121 31,8 %	122 32,1 %	380
Abweichende Ergebnisse:					447
Tumor nur in SCREEN	29 15,4 %	49 26,1 %	54 28,7 %	56 29,8 %	188
Tumor nur im KR* (IntervallCa; KR-Meldung 4-24 Monate nach SCREEN-Untersuchung	19 11,4 %	47 28,3 %	40 24,1 %	60 36,1 %	166
Tumor nur im KR (KR-Meldung +/- 3 Monate zu SCREEN-Untersuchung)	8 8,6 %	37 39,8 %	20 21,5 %	28 30,1 %	93
Fehlender Histo-/Dermabogen	44.890 19,4 %	71.467 30,8 %	64.858 28,0 %	50.741 21,9 %	231.956

* Nur Teilnehmer mit dokumentiertem SCREEN-Bogen betrachtet

Tumorentdeckungs- und Intervallkarzinomraten MM bei SCREEN-Teilnehmern

Bei den SCREEN-Teilnehmern traten im Zeitraum 4 bis 24 Monate nach der SCREEN-Untersuchung 309 (166+36+107) Melanome („Intervallkarzinome“) auf. Nach 12 Monaten sind ca. 45 % der Intervallkarzinome aufgetreten. Im zeitlichen

Verlauf zeigt sich ein nahezu linearer Anstieg hinsichtlich des Auftretens der Intervallkarzinome (siehe Abbildung 12: Zeitliches Auftreten der Intervall-Melanome (4-24 Monate nach SCREEN-Untersuchung)).

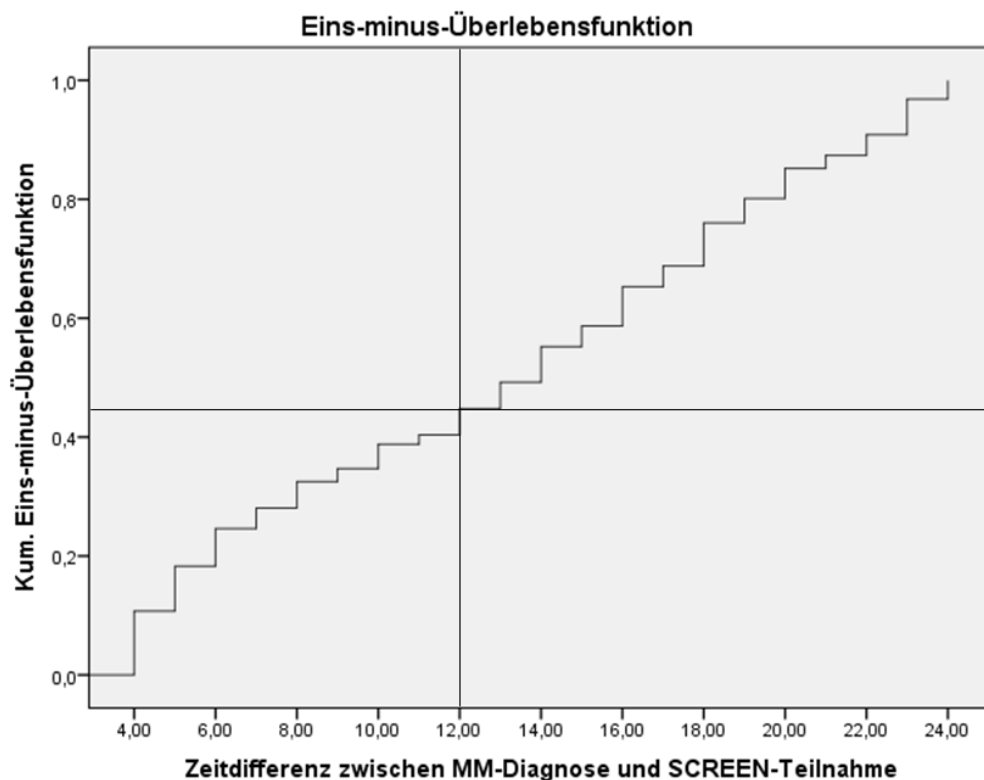


Abbildung 12: Zeitliches Auftreten der Intervall-Melanome (4-24 Monate nach SCREEN-Untersuchung)

Inzidenz- und Intervallkarzinomraten MM

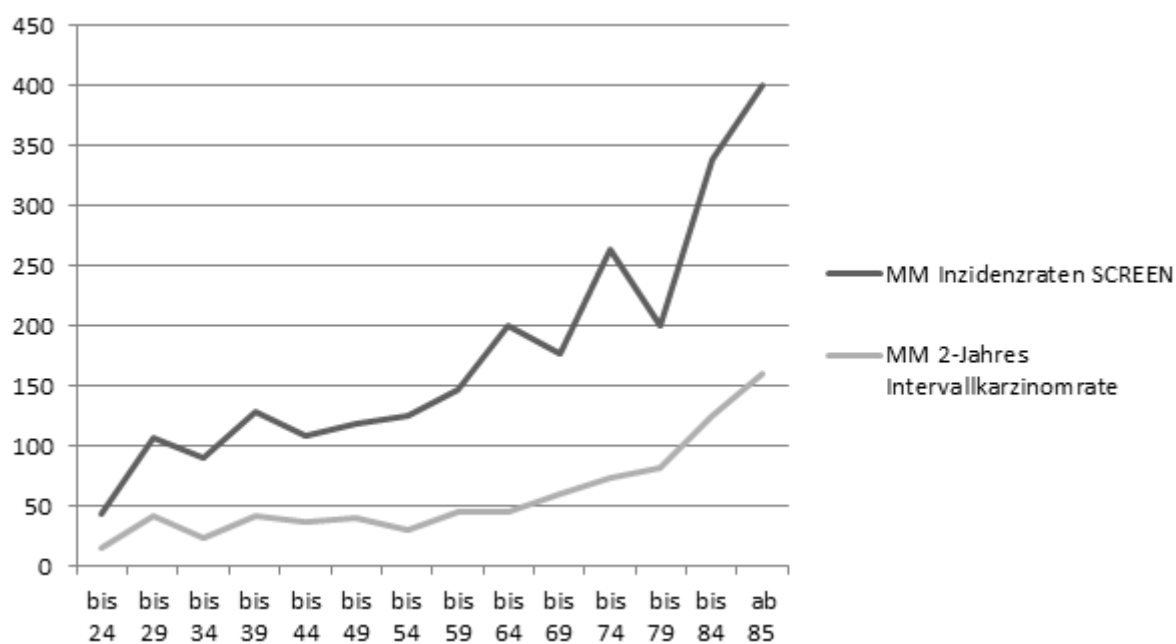


Abbildung 13: Inzidenz- und Intervallkarzinomraten MM nach Alter (je 100.000 Personen)

Die **rohe Tumorentdeckungsrate** innerhalb der weiblichen Gruppe der **SCREEN-Kohorte** betrug 125/100.000 Teilnehmerinnen. Bei den männlichen Teilnehmern zeigte sich eine rohe Rate von 211/100.000 Teilnehmern. Die altersspezifischen Tumorentdeckungsraten in SCREEN zeigten einen überproportionalen Anstieg der Rate ab dem 60. Lebensjahr. Die darauffolgenden Altersgruppen zeigen im Verlauf eine annähernde Verdreifachung der Tumorentdeckungsrate im Vergleich zu den jüngeren SCREEN-Teilnehmern. Hinsichtlich der Intervallkarzinomraten für das Maligne Melanom in SCREEN ist festzustellen, dass bis zum 65. Lebensjahr nur ein leichter Anstieg mit dem Alter zu beobachten ist. Ab dem 70. Lebensjahr ist hingegen eine Verdreifachung der Intervallkarzinomrate im Vergleich zur Rate bei den Jüngeren zu beobachten Tumorstadium MM.

Tumorgröße, regionäre und ferne Metastasierung bei Melanomdiagnose

Für die SCREEN-Teilnehmer mit Melanomdiagnose während des (n=624) oder nach dem SCREEN-Zeitraums (n=821) liegen nach Abgleich mit Krebsregister **Angaben zum Tumorstadium, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierungsstatus** vor.

Aus der Tabelle im Anhang B wird ersichtlich, dass etwa 10% mehr in-situ-Karzinome und Karzinome ohne lymphatische Metastasierung bei allen nach dem SCREEN-Projekt dokumentierten Melanomfällen auftreten. Dagegen zeigen sich tendenziell weniger T2- und T3-Stadien bei den Melanomdiagnosen nach SCREEN.

Abbildung 14: prozentualer T-Stadienanteil MM in den Altersgruppen verdeutlicht, dass in-situ-Carzinome und T1-Stadien bei den Malignen Melanomen in allen Altersgruppen am häufigsten vertreten sind. Fortgeschrittene Tumorstadien (T3, T4) finden sich allgemein selten und dann eher in den höheren Altersgruppierungen.

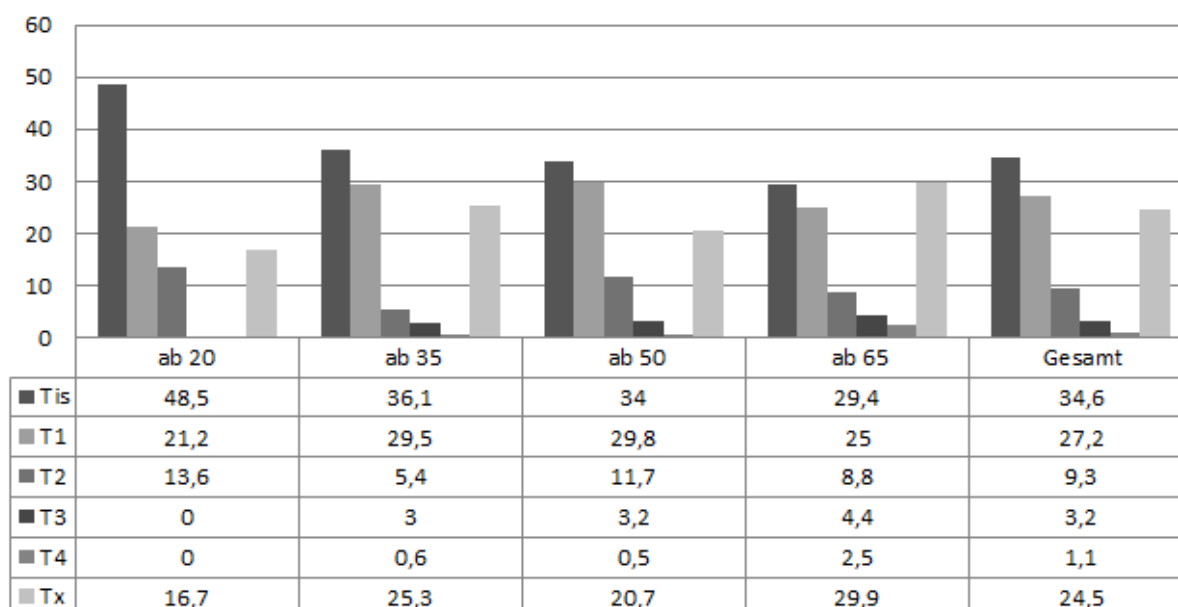


Abbildung 14: prozentualer T-Stadienanteil MM in den Altersgruppen

Bei differenzierter Betrachtung von Männern ($p=0,328$) und Frauen ($p=0,070$) zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Alter und dem Tumorstadium für die SCREEN-diagnostizierten Melanome.

Aus der Tabelle im Anhang B wird ersichtlich, dass etwa 10% mehr in-situ-Karzinome und Karzinome ohne lymphatische Metastasierung bei allen nach dem SCREEN-Projekt dokumentierten Melanomfällen (= Intervallkarzinomen) als bei den SCREEN-Diagnosen auftreten. Dagegen zeigen sich tendenziell weniger T2- und T3-Stadien bei den Melanomdiagnosen nach SCREEN.

Abgleichergebnis: SCC

Hinsichtlich der folgenden Untersuchungen bleiben 730 Nachsorgefälle (d.h. Fälle mit einer SCC-Meldung im Krebsregister mindestens 3 Monate vor SCREEN) unberücksichtigt. Weiterhin müssen 922 unvollständige Prozesse, bei denen SCREEN-Teilnehmer einen dokumentierten SCC-Verdacht beim Nicht-Dermatologen aufwiesen, für die aber keine Abklärung durch einen Dermatologen dokumentiert ist, von den Darstellungen ausgeschlossen werden. Die folgenden Darstellungen beziehen sich auf 327.997 Personen, von denen für 669 Personen eine SCC-Diagnose in SCREEN dokumentiert wurde.

Zusammensetzung der Gruppen, die sich nach dem Abgleich ergeben

203 von 414 im Krebsregister gemeldeten SCC-Fällen wurden im SCREEN-Projekt dokumentiert (zeitlicher Abstand zwischen SCREEN-Untersuchung und registriertem Diagnosedatum: +/- 3 Monate).

Tabelle 11: Abgleichergebnisse SCC

	KR dokumentiert	KR nicht dokumentiert
SCREEN-Tumor dokumentiert (N= 359)	203 Übereinstimmung „Übereinstimmender bestätigter Tumorfall“	156 Abweichung „Tumor nur in SCREEN“ Darunter: 134 (keine Meldung im KR) 22 (Meldung im KR, aber >3-24 Monate →verzögerte Meldung)
SCREEN negativ (N= 327.672) Tumor nicht dokumentiert (Dermatologe / Histologe)	211 Abweichung „Tumor nur im KR“ Darunter: 143 (D/H-, aber KR+ +/- 3 Monate) 34 (D-, aber KR + +/- 3 Monate)	327.461 Übereinstimmung „übereinstimmender bestätigter Nicht-Tumorfall“ Darunter: 127.173 wie folgt zusammengesetzt: 126.139 (keine Meldung im KR) 706 (Meldung im KR, aber Differenz >24 Monate) 328 (Meldung im KR, aber IntervallCa >3-24 Monate)
SCREEN-Verdacht nicht dokumentiert (Nicht-Dermatologe)	34 (ND-, aber KR+ +/-3 Monate)	200.288 wie folgt zusammengesetzt: 199.546 (keine Meldung im KR) 510 (Meldung im KR, aber Differenz >24 Monate) 232 (Meldung im KR >3-24 Monate= IntervallCa)

	KR dokumentiert	KR nicht dokumentiert
Fehlende Angabe	4 ND/D/H keine Angabe, KR+ (+/- 3 Monate)	30.511 (Keine Meldung im KR) 32 (Meldung im KR, aber Differenz >3 bis 24 Mon = IntervallCa)

KR = Krebsregister; ND = Nicht-Dermatologe; D = Dermatologe; f.A. = fehlende Angabe; IntervallCa = Intervallkarzinom

Von den 359 Personen mit dokumentiertem SCC im SCREEN-Projekt gelten 203 nach dem **Abgleich mit dem Krebsregister** als „übereinstimmend bestätigte Tumorfälle“ und 156 weisen ein abweichendes Abgleichergebnis auf, das als „Tumor nur in SCREEN“ bezeichnet werden kann. Von den 127.350 Personen ohne dokumentierten Verdacht auf SCC bzw. ohne dokumentierte SCC-Diagnose gelten nach dem Abgleich 126.845 als „übereinstimmende bestätigte Nicht-Tumorfälle“ und 177 weisen ein abweichendes Ergebnis auf, das als „Tumor nur im KR“ (Krebsregister positiv in +/- 3 Monaten) bezeichnet werden kann. Die **absolute Übereinstimmung** von dokumentierter SCREEN- und Krebsregister-Diagnose liegt bei 99,8%, bei einem Kappa-Wert von 0,575 (basierend auf 203 übereinstimmenden bestätigten Tumorfällen, 126.845 übereinstimmenden bestätigten Nicht-Tumorfällen und 177+156 abweichenden Abgleichergebnissen).

Tabelle 12: SCREEN-Teilnehmer und der durch den Abgleich resultierenden Gruppen differenziert nach Altersgruppen (SCC)

	20-34 Jahre	35-49 Jahre	50-64 Jahre	> 65 Jahre	Gesamt
SCREEN-Teilnehmerzahl	71.553 19,9 %	111.497 31,0 %	99.847 27,7 %	77.299 21,5 %	360.196
Übereinstimmende bestätigte Nicht-Tumorfälle	65.469 20,0 %	102.190 31,3 %	91.005 27,8 %	68.237 20,9 %	326.901
Übereinstimmende bestätigte Tumorfälle	1 0,5 %	2 1,0 %	39 19,2 %	161 79,3 %	203
Abweichende Ergebnisse:					871

	20-34 Jahre	35-49 Jahre	50-64 Jahre	> 65 Jahre	Gesamt
Tumor nur in SCREEN	0 0 %	7 5,2 %	23 17,2 %	104 77,6 %	134
Tumor nur im KR* (KR-Meldung +/- 3 Monate zu SCREEN-Untersuchung)	0 0 %	3 1,7 %	34 19,2 %	140 79,1 %	177
Tumor nur im KR (Intervallkarzinom, d.h. KR- Meldung 3-24 Monate nach SCREEN-Untersuchung	1 0,2 %	17 3,0 %	118 21,1 %	424 75,7 %	560
Fehlender Histo-/ Dermabogen	6.023 19,7 %	9.139 29,9 %	8.220 26,9 %	7.165 23,5 %	30.547

*nur Teilnehmer mit dokumentierten SCREEN-Bogen betrachtet

In Tabelle 12: SCREEN-Teilnehmer und der durch den Abgleich resultierenden Gruppen differenziert nach Altersgruppen (SCC) ist die **Altersverteilung** aller SCREEN-Teilnehmer sowie einzelner Subgruppen dargestellt. Wie schon für das Melanom gezeigt, waren die Altersverteilung aller SCREEN-Teilnehmer und die der übereinstimmenden bestätigten Nicht-Tumorfälle sehr ähnlich. Während beim Melanom rund 64 % der übereinstimmenden bestätigten Tumorfälle aus den oberen beiden Altersgruppen kamen, so kamen 98,5 % der bestätigten SCC aus den beiden oberen Altersgruppen. Diese Tendenz kann geschlechterunabhängig beobachtet werden (*Daten nicht dargestellt*) und traf auch auf Personen mit dokumentierter SCC-Diagnose in SCREEN zu, für die jedoch kein SCC im Krebsregister dokumentiert war. Teilnehmer ohne dokumentierte SCC-Diagnose in SCREEN, aber mit Krebsregistermeldung im zeitlichen Abstand von +/-3 Monaten bzw. 4-24 Monaten zur SCREEN-Untersuchung waren im Vergleich älter als Personen aus der Gesamtgruppe der SCREEN-Teilnehmer und der „übereinstimmenden bestätigten Nicht-Tumorfälle“.

Tumorentdeckungs- und Intervallkarzinomraten SCC bei SCREEN-Teilnehmern

Bei den SCREEN-Teilnehmern traten im Zeitraum 4 bis 24 Monate nach der SCREEN-Untersuchung 582 (22+ 328+ 232) SCC („Intervallkarzinome“) auf. Nach 12 Monaten sind ca. 40 % der Intervallkarzinome aufgetreten.

Ein gehäuftes Auftreten in einem bestimmten Zeitintervall nach der SCREEN-Untersuchung war nicht zu beobachten (Abbildung 15: Zeitliches Auftreten der 582 Intervall-SCC (4-24 Monate nach SCREEN-Untersuchung)).

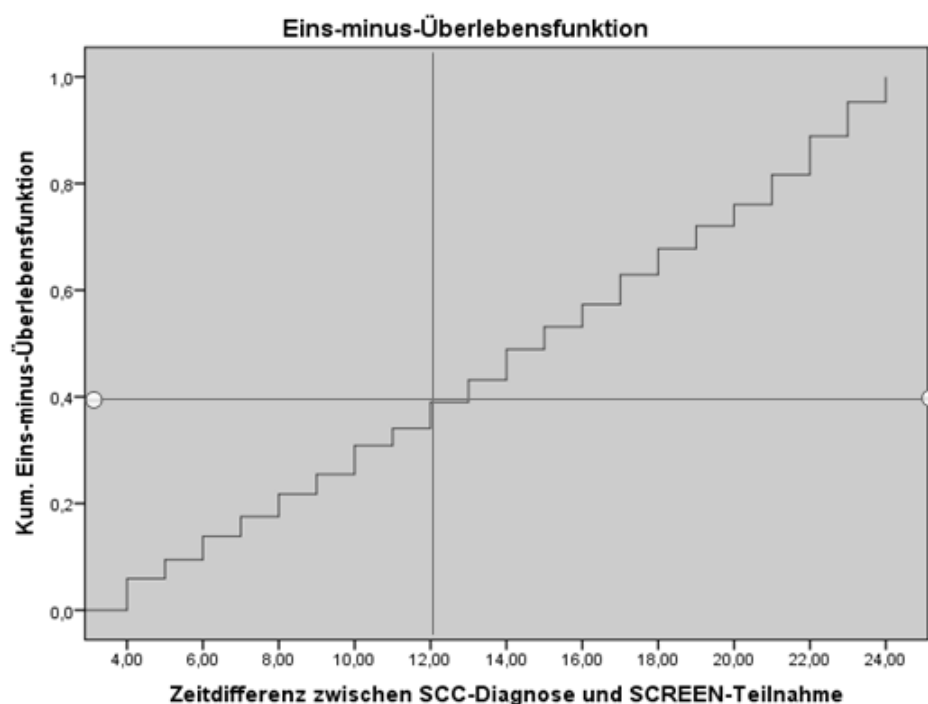


Abbildung 15: Zeitliches Auftreten der 582 Intervall-SCC (4-24 Monate nach SCREEN-Untersuchung)

Inzidenz- und Intervallkarzinomrate SCC

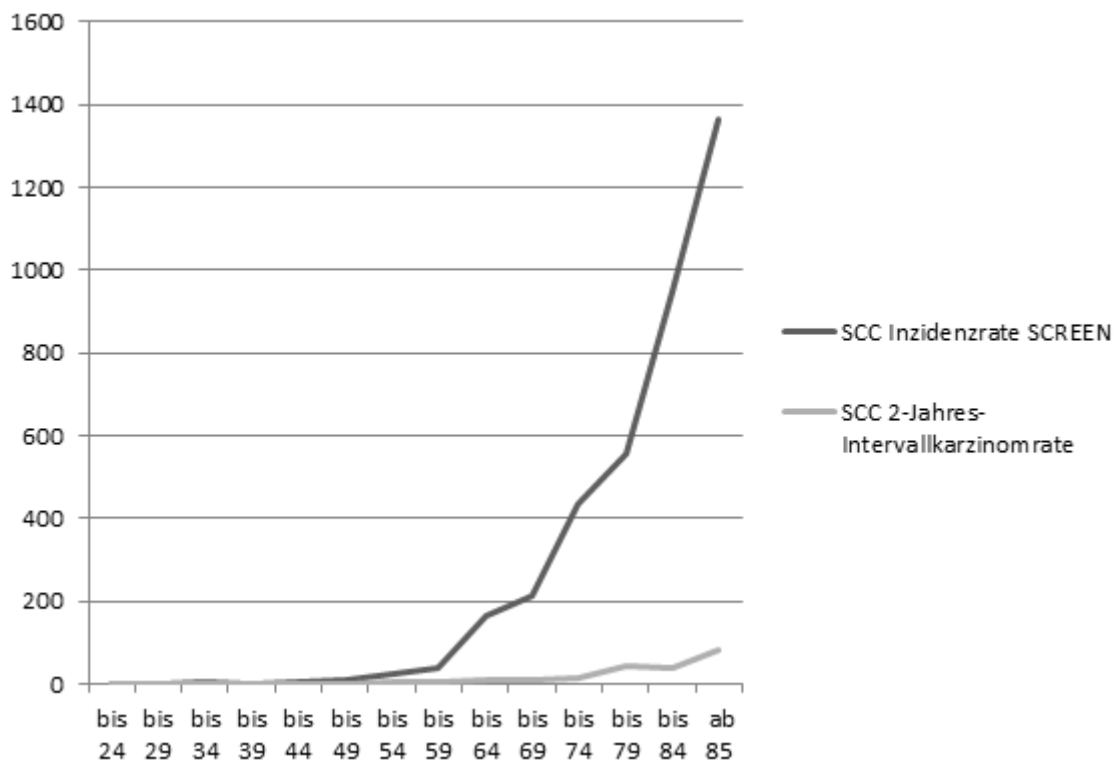


Abbildung 16: Altersspezifische Tumorentdeckungs- und Intervallkarzinomrate SCC (je 100.000 Personen)

Die **rohe Tumorentdeckungsrate** innerhalb der weiblichen Gruppe der **SCREEN-Kohorte** beträgt 82/100.000 Teilnehmerinnen. Bei den männlichen Teilnehmern zeigt sich eine rohe Inzidenzrate von 215/100.000 Teilnehmern.

Die Berechnung der altersspezifischen Raten für das SCC ergibt einen deutlichen Anstieg der Tumorentdeckungsrate ab dem 60. Lebensjahr. Die Raten steigen im Folgenden exponentiell an. Hinsichtlich der Intervallkarzinomraten ist im direkten Vergleich nur ein gering ausgeprägter Anstieg ab dem 74. Lebensjahr zu verzeichnen (vgl. Anhang C).

Tumorstadium SCC

Für die SCREEN-Teilnehmer liegen nach Abgleich mit Krebsregister sowohl für die SCC, deren Diagnosedatum im Krebsregister als innerhalb des SCREEN-Zeitraums liegend dokumentiert ist (n=597), als auch für die im Krebsregister dokumentierten SCC mit Diagnosedatum nach SCREEN (n=821) **Angaben zum Tumorstadium, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierungsstatus** vor (siehe Anhang D).

Hinsichtlich der T-Stadienverteilung wird deutlich, dass bei ca. einem Fünftel keine exakte Angabe vorgenommen wurde und dass die bekannten Tumorstadien in der Mehrheit in situ bzw. T1- Tumore waren.

In der Korrelationsanalyse zeigte sich ein signifikanter, wenn auch geringer Zusammenhang für das Alter bei Diagnose und Tumorstadium ($r=0,166$, $p=0,022$). Bei differenzierter Betrachtung von Männern ($r=0,079$, $p=0,328$) und Frauen ($r=0,102$, $p=0,070$) zeigt sich der Zusammenhang nicht mehr statistisch signifikant.

Abgleichergebnis: BCC

Hinsichtlich der folgenden Untersuchungen bleiben 2.697 Nachsorgefälle (d.h. Fälle mit einer BCC-Meldung im Krebsregister mindestens 3 Monate vor SCREEN) unberücksichtigt. Weiterhin müssen 889 unvollständige Prozesse, bei denen SCREEN-Teilnehmer einen dokumentierten BCC-Verdacht beim Nicht-Dermatologen aufwiesen, für die aber keine Abklärung durch einen Dermatologen dokumentiert ist, von den Darstellungen ausgeschlossen werden. Die folgenden Darstellungen beziehen sich auf 326.134 Personen, von denen für 1.179 Personen eine BCC-Diagnose in SCREEN dokumentiert wurde.

Zusammensetzung der Gruppen, die sich nach dem Abgleich ergeben

1.179 von 1.480 im Krebsregister gemeldeten BCC-Fällen wurden im SCREEN-Projekt dokumentiert (zeitlicher Abstand zwischen SCREEN-Untersuchung und registriertem Diagnosedatum: +/- 3 Monate).

Tabelle 13: Abgleichergebnisse BCC

	KR dokumentiert	KR nicht dokumentiert
SCREEN-Tumor dokumentiert (N= 1.717)	1.179 Übereinstimmung „übereinstimmender bestätigter Tumorfall“	538 Abweichung „Tumor nur in SCREEN“ Darunter: 423 (keine Meldung im KR) 115 (Meldung im KR, aber >3-24 Monate → verzögerte Meldung)

	KR dokumentiert	KR nicht dokumentiert
SCREEN negativ (N= 325.098)	1.080 Abweichung „Tumor nur im KR“ Darunter:	324.018 Übereinstimmung „übereinstimmender bestätigter Nicht- Tumorfall“ Darunter:
SCREEN-Tumor nicht dokumentiert (Dermatologe / Histologe)	982 wie folgt zusammengesetzt: 301 (D/H-, aber KR+ +/- 3 Monate) 681 (D-, aber KR + +/- 3 Monate)	124.346 wie folgt zusammengesetzt: 122.246 (keine Meldung im KR) 1.419 (Meldung im KR, aber Differenz >24 Monate) 681 (Meldung im KR >3-24 Monate= IntervallCa)
SCREEN-Verdacht nicht dokumentiert (Nicht-Dermatologe)	98 (ND-, aber KR+ +/- 3 Monate)	199.672 wie folgt zusammengesetzt: 197.745 (keine Meldung im KR) 1.307 (Meldung im KR, aber Differenz >24 Monate) 620 (Meldung im KR >3-24 Monate → IntervallCa)
Fehlende Angabe	11 ND/D/H keine Angabe, KR+ +/- 3 Monate	30.369 (Keine Meldung im KR) 96 (Meldung im KR >3 bis 24 Mon = IntervallCa)

KR = Krebsregister; ND = Nicht-Dermatologe; D = Dermatologe; f.A. = fehlende Angabe; IntervallCa = Intervallkarzinom

Von den 1.717 Personen mit dokumentiertem BCC im SCREEN-Projekt gelten 1.179 nach dem **Abgleich mit dem Krebsregister** als „übereinstimmende bestätigte Tumorfälle“ und 538 weisen ein abweichendes Abgleichergebnis auf, das als „Tumor nur in SCREEN“ bezeichnet werden kann. Von den 199.672 Personen ohne dokumentierten Verdacht auf BCC bzw. ohne dokumentierte BCC-Diagnose gelten

nach dem Abgleich 197.745 als „übereinstimmende bestätigte Nicht-Tumorfälle“ und 1.080 weisen ein abweichendes Ergebnis auf, das als „Tumor nur im KR“ (Krebsregister positiv in +/- 3 Monaten) bezeichnet werden kann. Die **absolute Übereinstimmung** von dokumentierten SCREEN- und Krebsregister-Diagnose liegt bei 99,3%, bei einem Kappa-Wert von 0,734 (basierend auf 1.179 übereinstimmenden bestätigten Tumorfällen, 197.745 übereinstimmenden bestätigten Nicht-Tumorfällen und 982+538 abweichenden Abgleichergebnissen).

Tabelle 14: SCREEN-Teilnehmer und der durch den Abgleich resultierenden Gruppen differenziert nach Altersgruppen (BCC)

	20-34 Jahre	35-49 Jahre	50-64 Jahre	> 65 Jahre	Gesamt
Teilnehmerzahl	71.553 19,9%	111.497 31,0 %	99.847 27,7%	77.299 21,5%	360.196
Übereinstimmende bestätigte Nicht-Tumorfälle	38.774 54,2 %	61.970 55,6 %	55.425 55,5 %	41.493 53,7 %	197.662
Übereinstimmende bestätigte Tumorfälle	13 1,1 %	85 7,2 %	395 33,6 %	684 58,1 %	1.179
Abweichende Ergebnisse:					1.403
Tumor nur in SCREEN	8 1,9%	42 9,9 %	131 31,0 %	242 57,2 %	423
Tumor nur im KR					980
Tumor nur im KR (KR-Meldung +/- 3 Monate zu SCREEN-Untersuchung)	3 1,0 %	30 10,0 %	95 31,7 %	172 57,3%	300
Tumor nur im KR* (Intervallkarzinom, d.h. KR- Meldung 3-24 Monate nach SCREEN-Untersuchung)	8 1,2 %	69 10,1%	234 34,4 %	369 54,3 %	680
Fehlender Histo-/ Dermabogen	6.022 8,4 %	9.126 8,2 %	8.160 8,2 %	7.055 9,3 %	30.363

*nur Teilnehmer mit dokumentiertem SCREEN-Bogen betrachtet

In Tabelle 14 ist die **Altersverteilung** aller SCREEN-Teilnehmer sowie einzelner Subgruppen dargestellt. Wie schon für das Melanom und das SCC gezeigt, waren

die Altersverteilung aller SCREEN-Teilnehmer und die der übereinstimmenden bestätigten Nicht-Tumorfälle sehr ähnlich. Während beim Melanom rund 64 % und beim SCC 98,5% der bestätigten Tumorfälle aus den oberen beiden Altersgruppen kamen, waren es beim BCC 91,7 %. Diese Tendenz kann geschlechterunabhängig beobachtet werden (*Daten nicht dargestellt*). Für Personen mit dokumentierter BCC-Diagnose in SCREEN, für die jedoch kein BCC im Krebsregister dokumentiert war, kann eine ähnliche Altersstruktur verzeichnet werden. Personen ohne dokumentierte BCC-Diagnose in SCREEN, aber mit Krebsregistrierung im zeitlichen Abstand von +/-3 Monaten bzw. 4-24 Monaten zur SCREEN-Untersuchung waren im Vergleich älter als Personen aus der Gesamtgruppe der SCREEN-Teilnehmer und der „übereinstimmende bestätigten Nicht-Tumorfälle“.

Tumorentdeckungs- und Intervallkarzinomraten BCC bei SCREEN-Teilnehmern

Bei den SCREEN-Teilnehmern treten im Zeitraum 4 bis 24 Monate nach der SCREEN-Untersuchung 1.301 BCC („Intervallkarzinome“) auf. Nach 12 Monaten sind ca. 43 % der Intervallkarzinome aufgetreten.

Ein gehäuftes Auftreten in einem bestimmten Zeitintervall ist nicht zu beobachten (Abbildung 17: Zeitliches Auftreten der 1.301 Intervall-BCC (4-24 Monate nach SCREEN-Untersuchung)).

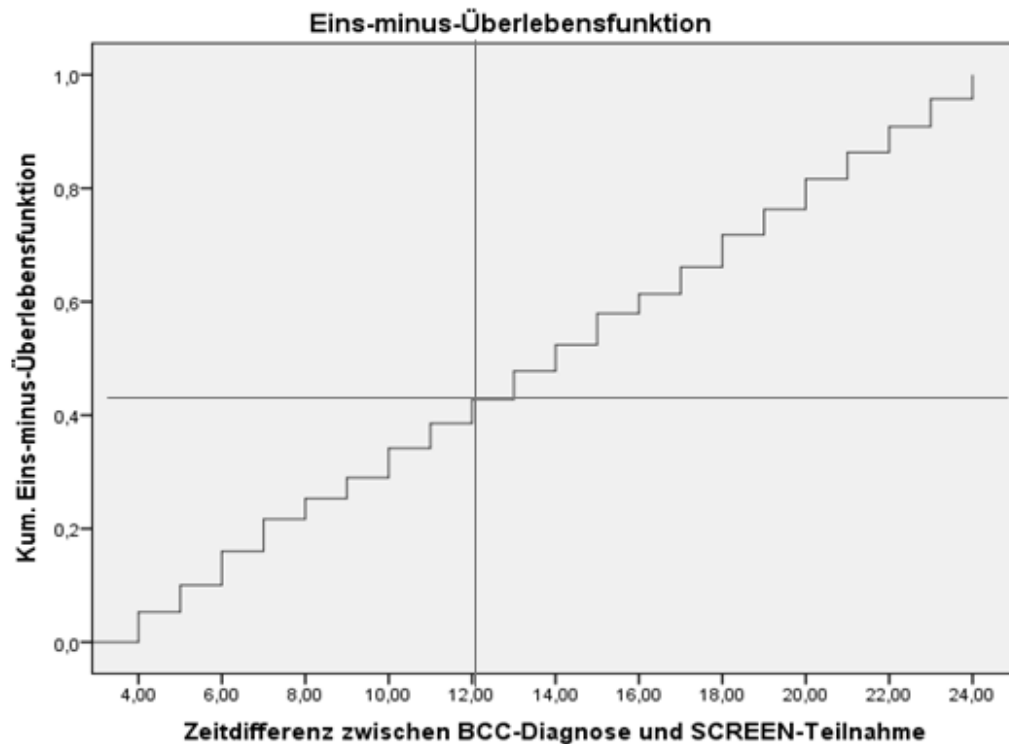


Abbildung 17: Zeitliches Auftreten der 1.301 Intervall-BCC (4-24 Monate nach SCREEN-Untersuchung)

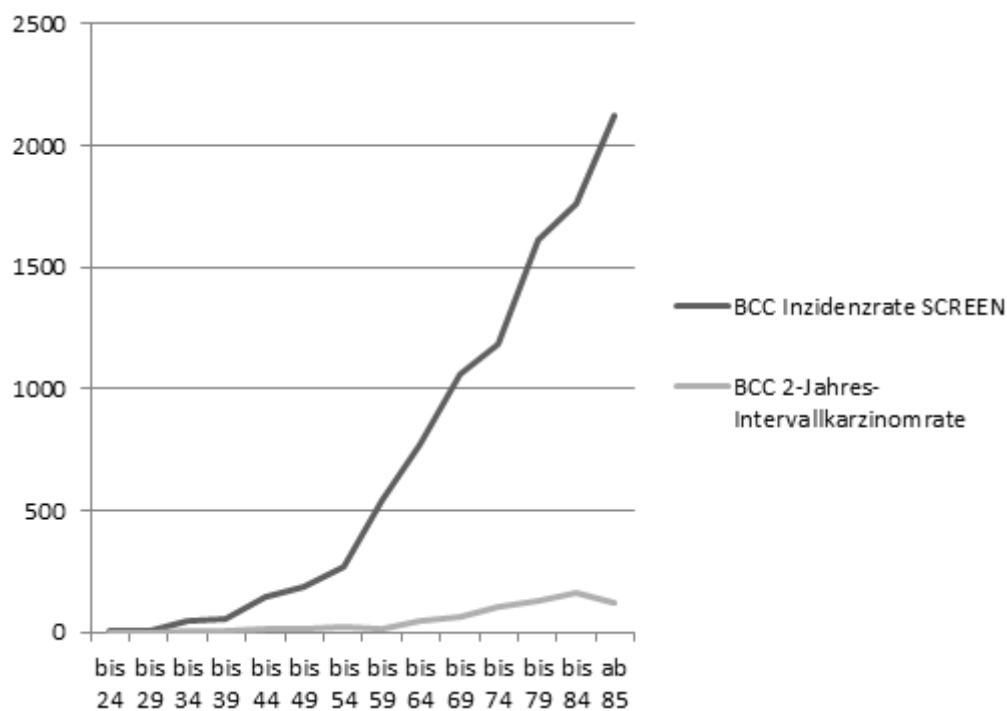


Abbildung 18: Altersspezifische Tumorentdeckungs- und Intervallkarzinomraten BCC (je 100.000 Personen)

Die **rohe Inzidenzrate** für das BCC innerhalb der weiblichen Gruppe der **SCREEN-Kohorte** beträgt 348/100.000 Teilnehmerinnen. Bei den männlichen Teilnehmern

zeigt sich eine rohe Rate von 815/100.000 Teilnehmern. Ähnlich wie beim SCC findet sich bei Berechnung der altersspezifischen Raten ein überproportionaler Anstieg ab dem 55. Lebensjahr. Hingegen kann, im Gegensatz zum SCC, bereits im Bereich der 20-54-Jährigen eine höhere Rate des BCC verzeichnet werden. Die Intervallkarzinomraten zeigen einen leichten Anstieg ab dem 65. Lebensjahr, befinden sich aber auf einem insgesamt niedrigeren Niveau als die Tumorentdeckungsraten. In der Altersgruppe der über 85-Jährigen ist ein dezenter Rückgang der Intervallkarzinomrate zu verzeichnen (vgl. Anhang E).

Tumorgröße, regionäre und ferne Metastasierung bei BCC-Diagnose

Für die SCREEN-Teilnehmer liegen nach Abgleich mit Krebsregister sowohl für die BCC, deren Diagnosedatum im Krebsregister als innerhalb des SCREEN-Zeitraums liegend dokumentiert ist ($n=2.217$), als auch für die im Krebsregister dokumentierten BCC mit Diagnosedatum nach SCREEN ($n=4.097$) **Angaben zum Tumorstadium, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierungsstatus** vor (siehe Anhang F).

Hinsichtlich der T-Stadienverteilung wird deutlich, dass bei einem Großteil der Teilnehmer mit BCC keine exakte Angabe vorlag und dass die bekannten Tumorstadien in der Mehrheit in situ bzw. T1- Tumore waren.

In der Korrelationsanalyse zeigte sich ein signifikanter, wenn auch geringer Zusammenhang für das Alter bei Diagnose und Tumorstadium ($r=0,166$, $p=0,022$). Bei differenzierter Betrachtung von Männern ($r=0,079$, $p=0,328$) und Frauen ($r=0,102$, $p=0,070$) zeigt sich der Zusammenhang nicht mehr statistisch signifikant.

4.3 Risikofaktorenanalyse

4.3.1 Malignes Melanom

Risikofaktoren für ein Melanom in der SCREEN-Kohorte

Insgesamt wurden 97.575 der 360.196 Teilnehmer aufgrund verschiedener Risikofaktoren als Risikoperson für ein Malignes Melanom identifiziert. Dies entspricht 27,1 % der gesamten SCREEN-Kohorte, wobei ähnliche Anteile bei der

weiblichen Gesamtkohorte (26,7 %) und bei der männlichen Gesamtkohorte (28,4 %) betroffen waren.

Die Einstufung als Risikoperson wurde mit einem hohen Prozentsatz auf Grundlage der Kategorien ‚>40 melanozytäre Nävi‘, ‚klinisch atypische NZN‘ und ‚angeborene Pigmentmale‘ vorgenommen. Weniger häufig führten die Eigenschaften ‚Melanom in Eigenanamnese‘ und ‚positive Familienanamnese‘ zur Zugehörigkeit der Teilnehmer zur Risikogruppe (Tabelle 15: Häufigkeit der Risikofaktoren für ein Malignes Melanom in der SCREEN-Kohorte differenziert nach Frauen und Männern sowie im Gesamtkollektiv).

Tabelle 15: Häufigkeit der Risikofaktoren für ein Malignes Melanom in der SCREEN-Kohorte differenziert nach Frauen und Männern sowie im Gesamtkollektiv

	Frauen (n=265.250)	Männer (n=94.946)	Gesamt (n=360.196)
Risikoperson für MM *	70.669 (26,7 %)	26.906 (28,4 %)	97.575 (27,1 %)
Melanom in Eigenanamnese *	1.779 (0,7 %)	639 (0,7 %)	2.418 (0,7 %)
Positive Familienanamnese für MM *	5.865 (2,2 %)	1.351 (1,4 %)	7.216 (2,0 %)
>=40 Melanozytäre NZN mit Durchmesser >=2 mm *	36.756 (13,9 %)	15.796 (16,7 %)	52.552 (14,6 %)
Klinisch atypische NZN *	35.940 (13,6 %)	14.123 (14,9 %)	50.063 (13,9 %)
Angeborene Pigmentmale *	18.615 (7,0 %)	5.697 (6,0 %)	24.312 (6,8 %)
Risikoperson für MM, unbekannter Grund *	546 (0,2 %)	258 (0,3 %)	804 (0,2 %)

* Nicht-Dermatologen- und Dermatologenangaben

Der standardisierte SCREEN-Untersuchungsbogen ermöglichte dem Untersucher Mehrfachnennungen hinsichtlich der Risikofaktoren. Der Großteil der Risikopersonen für ein Malignes Melanom wurde aufgrund eines (62,4 %) oder zweier (28,2 %) Risikofaktoren, als solche klassifiziert. Wird die Gruppe der Personen mit einem Risikofaktor betrachtet, so sind die Gruppen der 20 bis 34-jährigen und die der 35 bis

49-jährigen Personen prozentual stärker vertreten als in der Gesamtgruppe der Gescreenten.

Tabelle 16: Altersverteilung innerhalb der Gruppen mit einem oder mehreren Risikofaktoren für ein Melanom

	20-34 Jahre [n=71.553 (19,9%)]	35-49 Jahre [n=111.497 (31,0 %)]	50-64 Jahre [n=99.847 (27,7 %)]	>65 Jahre [n=77.299 (21,5 %)]	Gesamt*
1 RF	15.604 25,6 %	21.692 35,6 %	15.219 25,0 %	8.344 13,7 %	60.859
2 RF	7.709 28,1 %	11.424 41,6 %	6.087 22,2 %	2.255 8,2 %	27.475
3 RF	1.566 29,8 %	2.320 44,2 %	1.041 19,8 %	324 6,6 %	5.251
4 RF	81 28,3 %	125 43,7 %	61 21,3 %	19 6,6 %	286
5 RF	2 14,3 %	5 35,7 %	5 35,7 %	2 14,3 %	14

* Tabelle bezieht sich auf insgesamt 93.885 Risikopersonen, für die eine differenzierte Angabe zur Anzahl der Risikofaktoren für ein Malignes Melanom vorlag.

Risikofaktoren für ein Melanom innerhalb der durch den Abgleich definierten Gruppen

Von den 380 „übereinstimmenden bestätigten Tumorfällen“ mit Melanom wurde die Mehrheit (85,8%) während des Screenings als Risikoperson für ein Malignes Melanom identifiziert. Ebenso verhielt es sich bei Personen mit abweichendem Ergebnis im Abgleich („Tumor nur in SCREEN“ (83,6 %) und „Tumor nur im KR“ (71,3 %)). Tendenziell weniger Teilnehmer wurden aus den Gruppen „Intervallkarzinome“ (49,1 %) und den „übereinstimmenden bestätigten Nicht-Tumorfällen“ (28,2 %) als Risikoperson für ein Malignes Melanom eingeschätzt. Die Risikofaktoren ‚atypischer Nävuszellnävus‘ und ‚>40 melanozytäre Nävi‘ waren in den Gruppen 1, 2 und 3 häufig vertreten. Bei der Kategorie ‚atypischer Nävuszellnävus‘ ist ein leichter Abfall in den Kategorien ‚Intervallkarzinome‘ und ,

bestätigte Nicht-Tumorfälle‘ zu verzeichnen. Der Risikofaktor ‚Kongenitale Pigmentmale‘ konnte annähernd gleichverteilt (zwischen 10,3- 13,9 %) bei den verschiedenen Gruppen festgestellt werden. Die Risikofaktoren ‚MM in Eigenanamnese‘ und ‚MM in Familienanamnese‘ führten insgesamt bei einem geringeren Prozentsatz der Teilnehmer zur Einschätzung als Risikoperson.

Tabelle 17: Ergebnisgruppen MM nach Abgleich

Gruppe	SCREEN	KR	Bemerkung	n
1	+	+(0 +/- 3 Monate)	Übereinstimmende bestätigte Tumorfälle	380
2	+	-	Tumor nur in SCREEN	152
3	-	+	Tumor nur im KR	122
4	+	-(KR+ in >3-24 Monaten)	Verzögerte Meldung	36
5	-	-(KR+ in >3-24 Monaten)	„echtes“ Intervall- Ca	273
6	-	-	Übereinstimmende bestätigte Nicht-Tumorfälle	326.454

Tabelle 18: Auftreten von Risikofaktoren für MM differenziert nach Ergebnisgruppen

	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Gr. 6
Risikoperson für MM	325 85,8 %	127 84,1 %	87 71,3 %	32 91,4 %	132 49,3 %	91.848 28,2 %
Melanom in Eigenanamnese	10 2,6 %	21 13,9 %	17 13,9 %	1 2,9 %	7 2,6 %	2.214 0,7 %
Positive Familienanamnese für MM	10 2,6 %	7 4,6 %	1 0,8 %	2 5,7 %	8 3,0 %	6.773 2,1 %
>=40 Melanozytäre NZN mit Durchmesser >=2 mm	137 36,1 %	57 37,7 %	40 32,8 %	15 42,9 %	84 31,3 %	49.919 15,3 %
Klinisch atypische NZN	268 70,7 %	99 65,6 %	66 54,1 %	30 85,7 %	89 33,2 %	47.366 14,5 %

	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Gr. 6
Angeborene Pigmentmale	39 10,3 %	19 12,6 %	14 11,5 %	5 14,3 %	26 9,7 %	22.863 7,0 %
Risikoperson für MM, unbekannter Grund	10 2,6 %	4 2,6 %	2 1,6 %	0 0 %	3 1,1 %	764 0,2 %

Nicht-Dermatologen- und Dermatologenangaben

Der überwiegende Anteil der „übereinstimmenden bestätigten Tumorfälle“, sowie der „Tumore nur in SCREEN“ und der „Tumore nur im KR“ weist mindestens einen Risikofaktor auf. Darüber hinaus zeigt ca. ein Drittel dieser Personengruppen zwei Risikofaktoren. Für den überwiegenden Anteil der „übereinstimmenden bestätigten Nicht-Tumorfälle“ (71,8%) wurde kein Risikofaktor auf dem Dokumentationsbogen berichtet.

Tabelle 19: Anzahl der Risikofaktoren hinsichtlich der Ergebnisgruppen MM

	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Gr. 6
0 RF	54 14,2 %	25 16,4 %	35 28,7 %	3 8,3 %	139 50,9 %	234.530 71,8 %
1 RF	200 52,6 %	59 38,8 %	44 36,1 %	17 47,2 %	62 22,7 %	59.570 18,2 %
2 RF	105 27,6 %	58 38,2 %	34 27,9 %	11 30,6 %	58 21,2 %	26.908 8,2 %
3-5 RF	21 5,5 %	10 15,2 %	9 7,4 %	5 13,9 %	14 5,1 %	5.437 1,1 %

Im Folgenden werden die Gruppen 1-4 als „Melanomgruppe“ zusammengefasst, um eine Vergleichsgruppe für die „übereinstimmende bestätigten Nicht-Tumorfälle“ zu erhalten.

Prädiktoreigenschaften der Risikofaktoren für Melanom auf die Wahrscheinlichkeit eine Person der „Melanomgruppe“ zu sein

Mittels Regressionsanalyse kann ein hoher prognostischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Risikofaktors und der Wahrscheinlichkeit zur „Melanomgruppe“ zu gehören, gezeigt werden (OR=16,4). Außerdem sind Männer mit einer 1,2-fach höheren Wahrscheinlichkeit als Frauen in der Kategorie „Melanomgruppe“ zu finden. Eine Steigerung der Wahrscheinlichkeit findet sich ebenso mit zunehmendem Alter (3,8% mit jedem Lebensjahr).

Tabelle 20: Logistische Regressionsmodell MM I

	OR	95% Konfidenzintervall für OR		p-Wert
		Unterer Wert	Oberer Wert	
Frauen	1			
Männer	1,21	1,03	1,42	0,018
Alter (Jahren)	1,04	1,03	1,04	<0,001
Keine Risikoperson	1			
Risikoperson MM	16,37	13,37	20,04	<0,001

Mittels einer weiteren Regressionsanalyse, in der die Einzelfaktoren für ein erhöhtes Risiko berücksichtigt werden, kann gezeigt werden, dass die Risikofaktoren „klinisch atypische Nävi“ mit einem 13,4-fachen, „positive Eigenanamnese“ mit einem 6,5-fachen und „>40 atypische Nävi“ mit einem 1,4-fachen Risiko einhergehen, in die Kategorie „Melanomgruppe“ eingeordnet zu werden.

Tabelle 21: Regressionsmodell MM II

	OR	95% Konfidenzintervall für OR		p-Wert
		Unterer Wert	Oberer Wert	
Frauen	1			
Männer	1,19	1,02	1,396	0,032
Alter	1,06	1,03	1,041	<0,001
Positive Eigenanamnese	6,52	4,81	8,819	<0,001
Positive Familienanamnese	0,91	0,58	1,425	0,672
>40 NZN	1,36	1,15	1,619	<0,001

	OR	95% Konfidenzintervall für OR		p-Wert
		Unterer Wert	Oberer Wert	
Klinisch Atypische Nävi	13,43	11,28	15,990	<0,001
Kongenitale Pigmentmale	0,88	0,69	1,124	0,309
Sonstige Risikofaktoren	8,86	5,29		<0,001

4.3.2 SCC und BCC

Risikofaktoren für ein NMSC in der SCREEN-Kohorte

Insgesamt wurden 33.706 Teilnehmer aufgrund verschiedener Risikofaktoren als Risikoperson für ein NMSC identifiziert. Dies entspricht 9,4 % der gesamten SCREEN-Kohorte, wobei mit einem Anteil von 7,7 % an der weiblichen Gesamtkohorte nur halb so viele Frauen als Risikoperson klassifiziert wurden, wie bei den Männern (14,2 %).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Risikofaktoren für ein NMSC in der SCREEN-Kohorte selten vertreten waren (Tabelle 22: Häufigkeit der Risikofaktoren für ein SCC in der SCREEN-Kohorte differenziert nach Frauen und Männern sowie im Gesamtkollektiv). Weiterhin lässt sich feststellen, Personen mit einem oder mehr Risikofaktoren hauptsächlich in den oberen Altersgruppen anzufinden waren, darüber hinaus kann festgestellt werden, dass mit zunehmender Anzahl an Risikofaktoren der prozentuale Anteil an >50- Jährigen anstieg (Tabelle 26: Anzahl der Risikofaktoren hinsichtlich der Ergebnisgruppen SCC).

Tabelle 22: Häufigkeit der Risikofaktoren für ein SCC in der SCREEN-Kohorte differenziert nach Frauen und Männern sowie im Gesamtkollektiv

	Frauen (n=265.250)	Männer (n=94.946)	Gesamt (n=360.196)
Risikoperson für NMSC*	20.441 7,7 %	13.265 14,0 %	33.706 9,4 %
chronisch UV-geschädigte Haut*	13.038 4,9 %	9.518 10,1 %	22.556 6,3 %
Aktinische Keratose*	5.260 2,0 %	5.068 5,4 %	10.328 2,9 %
NMSC in Eigenanamnese*	3.165	1.799	4.964

	Frauen (n=265.250)	Männer (n=94.946)	Gesamt (n=360.196)
	1,2 %	1,9 %	1,4 %
Immunsuppression*	688 0,3 %	264 0,3 %	952 0,3 %
Röntgen-kombinationsschaden*	740 0,3 %	129 0,1 %	869 0,2 %
Unbekannter Grund (NMSC)*	1.407 0,5 %	544 0,6 %	1.951 0,5 %

*Nicht-Dermatologen- und Dermatologenangaben

Tabelle 23: Altersverteilung innerhalb der Gruppen mit einem oder mehreren Risikofaktoren für ein NMSC

	20-34 Jahre [n=71.553 (19,9%)]	35-49 Jahre [n=111.497 (31,0 %)]	50-64 Jahre [n=99.847 (27,7 %)]	>65 Jahre [n=77.299 (21,5 %)]	Gesamt*
1 RF	1.682 6,6%	4.505 17,7%	9.212 36,2%	10.015 39,4%	25.414
2 RF	31 0,5%	253 4,0%	1.894 29,7%	4.204 65,9%	6.382
3-5 RF	3 0,4%	9 1,1%	160 20,3%	616 78,2%	788

* Tabelle bezieht sich auf insgesamt 33.706 Risikopersonen, für die eine differenzierte Angabe zur Anzahl der Risikofaktoren für ein Malignes Melanom vorlag.

Risikofaktoren für ein NMSC innerhalb der durch den Abgleich definierten Gruppen (SCC)

Von den 203 „übereinstimmenden bestätigten Tumorfällen“ mit SCC wurde die Mehrheit (88,6 %) während des Screenings als Risikoperson für ein NMSC identifiziert. Ebenso verhielt es sich bei den Personen mit einem abweichenden Abgleichergebnis („Tumor nur in SCREEN“ (82,1 %) und „Tumor nur im KR“ (71,2 %)). Tendenziell weniger Teilnehmer wurden aus den Gruppen „Intervallkarzinome“ (49,5 %) und den „übereinstimmenden bestätigten Nicht-Tumorfällen“ (9,6 %) als

Risikoperson für ein NMSC eingeschätzt. Die Risikofaktoren ‚chronischer UV-Schaden‘ und ‚Aktinische Keratose‘ waren in den Gruppen 1 bis 3 häufig vertreten. Die Risikofaktoren ‚Röntgenschaden‘ und ‚Immunsuppression‘ führten insgesamt bei einem geringeren Prozentsatz der Teilnehmer zur Einschätzung als Risikoperson (Tabelle 22: Häufigkeit der Risikofaktoren für ein SCC in der SCREEN-Kohorte differenziert nach Frauen und Männern sowie im Gesamtkollektiv).

Tabelle 24: Ergebnisgruppen SCC nach Abgleich

Gruppe	SCREEN	KR	Bemerkung	n
1	+	+	Übereinstimmende bestätigte Tumorfälle	203
		(0 +/- 3 Monate)		
2	+	-	Tumor nur in SCREEN	134
3	-	+	Tumor nur im KR	177
4	+	-	Verzögerte Meldung	22
		(KR+ in >3-24 Monaten)		
5	-	-	„echtes“ Intervall- Ca	560
		(KR+ in >3-24 Monaten)		
6	-	-	Übereinstimmende bestätigte Nicht-Tumorfälle	326.719

Tabelle 25: Auftreten von Risikofaktoren für SCC differenziert nach Ergebnisgruppen

	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Gr. 6
Risikoperson SCC*	179	110	126	20	277	31.523
	88,6 %	82,1 %	71,2 %	90,9 %	49,5 %	9,6 %
Chron. UV-Schaden*	136	72	78	12	184	21.295
	67,3 %	53,7 %	44,1 %	54,5 %	32,9 %	6,5 %
Aktinische Keratose*	115	53	75	14	167	9.488
	56,9 %	39,6 %	42,4 %	63,6 %	29,8 %	2,9 %
Immunsuppression*	5	3	2	0	12	891
	2,5 %	2,2 %	1,1 %	0 %	2,1 %	0,3 %
Eigenanamnese*	31	26	54	3	78	4.578

	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Gr. 6
	15,3 %	19,4 %	30,5 %	13,6 %	13,9 %	1,4 %
Röntgenschaden*	3	3	1	0	5	834
	1,5 %	2,2 %	0,6 %	0 %	0,9 %	0,3 %
Risikoperson	6	9	6	0	8	1.887
unbekannter Grund*	3,0 %	6,7 %	3,4 %	0 %	1,4 %	0,6 %

* Nicht-Dermatologen- und Dermatologenangaben

Der überwiegende Anteil der „übereinstimmenden bestätigten Tumorfälle“, sowie der „Tumor nur in SCREEN“ und der „Tumore nur im KR“ (Gruppen 1-4) weist einen Risikofaktor auf. Darüber hinaus zeigt ca. Viertel der Personen der dieser Gruppen zwei Risikofaktoren. Mehrere Risikofaktoren bei einer Person treten nur zu einem geringen Prozentsatz auf (Tabelle 26: Anzahl der Risikofaktoren hinsichtlich der Ergebnisgruppen SCC).

Tabelle 26: Anzahl der Risikofaktoren hinsichtlich der Ergebnisgruppen SCC

	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Gr. 6
0 RF	23	24	51	2	283	295.409
	11,4 %	17,9 %	28,8 %	9,1 %	50,5 %	90,4 %
1 RF	77	64	57	12	131	24.729
	38,1 %	47,8 %	32,2 %	54,5 %	23,4 %	7,7 %
2 RF	87	36	49	7	120	6.033
	43,1 %	26,9 %	27,7 %	31,8 %	21,4 %	1,9 %
3-5 RF	15	10	20	1	5	713
	7,4 %	7,5 %	11,3 %	4,5 %	0,9 %	0,2 %

Im Folgenden werden die Gruppen 1-4 als „SCC-Gruppe“ zusammengefasst, um eine Vergleichsgruppe für die „übereinstimmenden bestätigten Nicht-Tumorfälle“ zu erhalten.

Prädiktoreigenschaften der Risikofaktoren für NMSC auf die Wahrscheinlichkeit eine Person der „SCC-Gruppe“ zu sein

Tabelle 27: Logistische Regressionsmodell SCC I

	OR	95 % Konfidenzintervall für OR		p-Wert
		Unterer Wert	Oberer Wert	
Frauen	1			
Männer	1,43	1,21	1,70	<0,001
Alter (Jahren)	1,09	1,08	1,10	<0,001
Keine Risikoperson	1			
Risikoperson NMSC	17,78	14,23	22,21	<0,001

Mittels Regressionsanalyse kann ein hoher prognostischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Risikofaktors für epithelialen Hautkrebs und der Wahrscheinlichkeit zur „SCC-Gruppe“ zu gehören, gezeigt werden. (OR= 17,78). Außerdem sind

Männer mit einer 1,43-fach höheren Wahrscheinlichkeit in der Kategorie „SCC-Gruppe“ zu finden. Diese Wahrscheinlichkeit steigt ebenfalls mit zunehmendem Alter an (9,3% je Lebensjahr) (Tabelle 27: Logistische Regressionsmodell SCC I).

Mittels „erweiterter“ Regressionsanalyse, in der die Einzelfaktoren berücksichtigt werden, kann gezeigt werden, dass die Risikofaktoren „chronischer UV-Schaden“ mit einem 3,99-fachen, „Aktinische Keratose“ mit einem 3,95-fachen, „Immunsuppression“ mit einem 3,72-fachen, „Röntgenschaden“ mit einem 1,50-fachen und „Eigenanamnese“ mit einem 2,97-fachen Risiko einhergehen, in die „SCC-Gruppe“ eingeordnet zu werden (Tabelle 28: Regressionsmodell SCC II).

Tabelle 28: Regressionsmodell SCC II

	OR	95 % Konfidenzintervall für OR		p-Wert
		Unterer Wert	Oberer Wert	
Frauen	1			
Männer	1,36	1,14	1,63	0,001
Alter (Jahren)	1,09	1,08	1,10	<0,001
Chronischer UV-Schaden	3,99	3,24	4,91	<0,001
Aktinische Keratose	3,95	3,19	4,89	<0,001

	OR	95 % Konfidenzintervall für OR		p-Wert
		Unterer Wert	Ooberer Wert	
Eigenanamnese	2,98	2,37	3,74	<0,001
Immunsuppression	3,72	1,90	7,30	<0,001
Röntgenschaden	1,50	0,67	3,37	0,330
Sonstige Risikofaktoren (nicht näher bezeichnet)	6,26	3,92	9,99	<0,001

Risikofaktoren für ein NMSC innerhalb der durch den Abgleich definierten Gruppen (BCC)

Von den 1.179 „übereinstimmenden bestätigten Tumorfällen“ mit BCC wurde die Mehrheit (73,7 %) während des Screenings als Risikoperson für ein NMSC identifiziert. Ebenso verhielt es sich bei Personen mit einem abweichenden Abgleichergebnis („Tumor nur in SCREEN“ (76,3 %) und „Tumor nur im KR“ (62,1 %)). Tendenziell weniger Teilnehmer wurden aus den Gruppen „Intervallkarzinome“ (31,6 %) und den „übereinstimmenden bestätigten Nicht-Tumorfällen“ (8,9 %) als Risikoperson für ein NMSC eingeschätzt. Die Risikofaktoren ‚chronischer UV-Schaden‘, ‚NMSC in Eigenanamnese‘ und ‚Aktinische Keratose‘ waren in den Gruppen 1 bis 4 relativ häufig vertreten. Die Risikofaktoren ‚Röntgenschaden‘ und ‚Immunsuppression‘ führten insgesamt bei einem geringeren Prozentsatz der Teilnehmer zur Einschätzung als Risikoperson.

Tabelle 29: Ergebnisgruppen BCC nach Abgleich

Gruppe	SCREEN	KR	Bemerkung	n
1	+	+	Übereinstimmende bestätigte Tumorfälle	1.179
		(0 +/- 3 Monate)		
2	+	-	Tumor nur in SCREEN	423
3	-	+	Tumor nur im KR	301
4	+	-	Verzögerte Meldung	115
		(KR+ in >3-24 Monaten)		

Gruppe	SCREEN	KR	Bemerkung	n
5	-	- (KR+ in >3-24 Monaten)	„echtes“ Intervall- Ca	1.301
6	-	-	Übereinstimmende bestätigte Nicht-Tumorfälle	319.991

Tabelle 30: Auftreten von Risikofaktoren für BCC differenziert nach Ergebnisgruppen

	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Gr. 6
Risikoperson BCC*	861 73,7 %	318 76,3 %	246 62,1 %	82 73,2 %	406 31,6 %	28.607 8,9 %
Chron. UV-Schaden*	605 51,9 %	170 40,8 %	151 38,1 %	44 39,3 %	233 18,1 %	19.943 6,2 %
Aktinische Keratose*	284 24,4 %	98 23,5 %	73 18,4 %	33 29,5 %	203 15,8 %	8.795 2,7 %
Immunsuppression*	17 1,5 %	4 1,0 %	4 1,0 %	1 0,9 %	10 0,8 %	859 0,3 %
Eigenanamnese*	173 14,8 %	139 33,3 %	89 22,5 %	22 19,6 %	100 7,8 %	2.807 0,9 %
Röntgenschaden*	20 1,7 %	6 1,4 %	5 1,3 %	6 5,4 %	13 1,0 %	769 0,2 %
Risikoperson unbekannter Grund*	75 6,4 %	35 8,4 %	11 2,8 %	3 2,7 %	25 1,9 %	1.726 0,5 %

* Nicht-Dermatologen- und Dermatologenangabe

Der überwiegende Anteil der „übereinstimmenden bestätigten Tumorfälle“ und „Tumore nur in SCREEN“ weist einen Risikofaktor auf. Ein Fünftel dieser Personen zeigt hingegen keinen Risikofaktor. Bei Teilnehmern, die im Verlauf ein Intervallkarzinom entwickelten, verhält sich dies genau invers. Hier zeigt der Hauptteil keinen Risikofaktor, wohingegen ca. ein Fünftel einen Risikofaktor aufweist. „Übereinstimmende bestätigte Nicht-Tumorfälle“ zeigen zu über 90 % keinen Risikofaktor. Mehrere Risikofaktoren treten mit einem geringeren Prozentsatz auf, wobei 21,1 % der „übereinstimmenden bestätigten Tumorfälle“ zwei Risikofaktoren aufwiesen.

Tabelle 31: Anzahl der Risikofaktoren hinsichtlich der Ergebnisgruppen BCC

	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Gr. 6
0 RF	308 26,4 %	99 23,7 %	150 37,9 %	30 26,8 %	878 68,4 %	293.580 91,1 %
1 RF	579 49,7 %	220 52,8 %	172 43,4 %	58 51,8 %	248 19,3 %	22.740 7,1 %
2 RF	246 21,1 %	64 15,3 %	63 15,9 %	21 18,8 %	138 10,7 %	5.336 1,9 %
3-5 RF	33 2,8 %	34 8,1 %	11 2,8 %	3 2,7 %	20 1,5 %	486 0,2 %

Im Folgenden werden die Gruppen 1-4 als „BCC-Gruppe“ zusammengefasst, um eine Vergleichsgruppe für die „übereinstimmenden bestätigten Nicht-Tumorfälle“ zu erhalten.

Prädiktoreigenschaften der Risikofaktoren für NMSC auf die Wahrscheinlichkeit eine Person der „BCC-Gruppe“ zu sein

Mittels Regressionsanalyse kann ein hoher prognostischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Risikofaktors und der Wahrscheinlichkeit zur „BCC-Gruppe“ zu gehören, gezeigt werden. Vergleichbar zu den Ergebnissen beim Malignen Melanom führte die Einteilung als Risikoperson für ein NMSC mit einer 15,6-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit zur Zuordnung in die „BCC-Gruppe“. Männliche Teilnehmer wiesen ein 1,7-fach erhöhtes Risiko auf und mit zunehmendem Alter bestand eine erhöhte Wahrscheinlichkeit als Person der „BCC-Gruppe“ zu gelten (7,4% je Lebensjahr) (Tabelle 32: Logistische Regressionsmodell BCC I).

Tabelle 32: Logistische Regressionsmodell BCC I

	OR	95 % Konfidenzintervall für OR		p-Wert
		Unterer Wert	Oberer Wert	
Frauen	1			
Männer	1,71	1,57	1,86	<0,001
Alter (Jahren)	1,07	1,07	1,08	<0,001
Keine Risikop.	1			
Risikoperson NMSC	15,64	14,14	17,3	<0,001

Tabelle 33: Regressionsmodell BCC II

	OR	95 % Konfidenzintervall für OR		p-Wert
		Unterer Wert	Oberer Wert	
Frauen	1			
Männer	1,41	1,29	1,55	<0,001
Alter (Jahren)	1,05	1,05	1,05	<0,001
Chronischer UV-Schaden	5,77	5,21	6,39	<0,001
Aktinische Keratose	1,31	1,15	1,48	<0,001
Eigenanamnese	7,68	6,77	8,71	<0,001
Immunsuppression	2,30	1,49	3,56	<0,001
Röntgenschaden	2,67	1,80	3,94	<0,001
Sonstige Risikofaktoren (nicht näher bezeichnet)	12,47	10,17	15,29	<0,001

Mittels erweiterter Regressionsanalyse, in der die Einzelfaktoren berücksichtigt werden, kann gezeigt werden, dass die Risikofaktoren „chronischer UV-Schaden“ mit einem 5,77-fachen, „Aktinische Keratose“ mit einem 1,31-fachen, „Immunsuppression“ mit einem 2,30-fachen, „Röntgenschaden“ mit einem 2,66-fachen und „Eigenanamnese“ mit einem 7,68-fachen Risiko einhergehen, in die „BCC-Gruppe“ eingeordnet zu werden.

4.4 Mortalität und Letalität

Auf Basis des Record Linkage ist für 6.972 SCREEN-Teilnehmer von allen 360.288 Gescreenten (1,9 %) bekannt, dass sie bis zum Zeitpunkt des Abgleichs nach einer Krebserkrankung verstorben sind. Zu bedenken gilt, dass eine Nachverfolgung des Vitalitätsstatus nur möglich war, wenn für die Person eine Krebsregistrierung im Rahmen eines Tumorleidens erfolgte.

Unter den Verstorbenen waren 3.683 Frauen (1,4 % bezogen auf den Gesamtanteil an weiblichen Teilnehmerinnen) und 3.244 Männer (3,4 % bezogen auf den Gesamtanteil an männlichen Teilnehmern). Beim Hauptteil der insgesamt verstorbenen SCREEN-Teilnehmer ergab sich erwartungsgemäß (bedingt durch die Quelle der Information zum Vitalstatus) ‚Neubildungen‘ (70,3 %) als häufigste zum

Tode zugrunde liegende Erkrankung. 4.879 Teilnehmer sind an krebbedingten Todesursachen verstorben, wobei 4.816 Verstorbene an ‚Nicht-Hautkrebs-Tumorerkrankungen‘ (69,5 % an allen bekannten Todesfällen) und 63 Personen (0,9 %) an Hautkrebs verstarben. Andere Todesursachen spielten eine untergeordnete Rolle, so sind „nur“ 2.048 Teilnehmer (29,6 %) sind an ‚Nicht-Tumorbedingten-Erkrankungen‘ verstorben. Hinsichtlich des geschlechtsspezifischen Unterschiedes lässt sich feststellen, dass Frauen (73,4%) etwas häufiger an Neubildungen verstorben sind als Männer (66,8 %). Wohingegen prozentual mehr Männer (19,2 %) als Frauen (15,6 %) an ‚Kreislaufferkrankungen‘ verstarben.

Die Differenzierung hinsichtlich der Altersgruppierungen ergab, dass der Hauptteil der Verstorbenen >50 Jahre alt war und mit einem zunehmenden prozentualen Anteil an ‚Nicht-Tumorbedingten-Todesursachen‘ verstarb (Tabelle 36).

Tabelle 34: Vergleich der Mortalitätsrate in SCREEN mit der Mortalitätsrate vor und nach SCREEN in Schleswig-Holstein und im Saarland (modifiziert nach GBE-Bund-Daten)

	20-34 J.	35-49 J.	50-64 J.	>65 J.	Gesamt
Anzahl Teilnehmer	71.553 19,9 %	111.497 31,0 %	99.847 27,7 %	77.299 21,5 %	360.196
Todesursache MM ⁽²⁾	1 2,6 %	5 12,8 %	9 23,1 %	24 61,5 %	39
Todesursache SCC/BCC ⁽²⁾	0 0 %	0 0 %	3 23,1 %	10 76,9 %	13
Rohe Mortalitätsrate ^{(1),(2)}	0,3	1,0	2,7	9,8	3,2
Vor Screen (d.h. vor Juli 2003)					
Todesursache C43/44 in SH 2002/ 2003	7	15	43	137	202
Rohe Mortalitätsrate C43/44 in SH 2002/2003 ^{(1),(3)}	0,8	1,1	4,1	5,9	3,6
Todesursache C43/44 im Saarland 2002/ 2003	1	8	14	55	78

	20-34 J.	35-49 J.	50-64 J.	>65 J.	Gesamt
Rohe Mortalitätsrate C43/44 im Saarland 2002/2003 ^{(1),(3)}	0,3	1,7	3,4	6,7	3,8
Nach Screen (d.h. nach Juni 2004)					
Todesursache C43/44 in SH 2004-2008	6	44	104	286	440
Rohe Mortalitätsrate C43/44 in SH 2004-2008 (1),(3)	0,32	1,3	3,9	4,9	3,1
Todesursache C43/44 im Saarland 2004-2008	5	24	55	138	222
Rohe Mortalitätsrate C43/44 im Saarland 2004-2008 ^{(1),(3)}	0,6	2,0	5,2	6,7	4,3

⁽¹⁾ je 100.000 Personen, ⁽²⁾ pro Jahr (bis zum 31.12.2008), ⁽³⁾ berechnet pro Jahr

Die altersspezifische Mortalitätsrate in SCREEN steigt mit zunehmendem Alter an. Hierbei ist zu bemerken, dass die NMSC im Vergleich zum Malignen Melanom trotz stärker ansteigender Inzidenzrate im höheren Alter weniger häufig als endgültige Todesursache angegeben wurden. Zum Vergleich sind die Mortalitätsraten in Schleswig-Holstein und dem Saarland vor und während SCREEN angegeben. Sind die Mortalitätsraten in SCREEN und Schleswig-Holstein im Zeitraum von SCREEN ähnlich (14,4 bzw. 15,5 pro 100.000 Personen/ Jahr), so ist die Mortalitätsrate im Saarland im gleichen Zeitraum ohne SCREEN höher (21,5 pro 100.000 Personen/ Jahr).

Während die Mortalitätsrate in Schleswig-Holstein nach SCREEN bei steigender Inzidenz zurückging, stieg die Mortalitätsrate im Saarland leicht an.

Einfluss der Risikofaktoren auf die Mortalität vom Malignen Melanom

Die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse mit dem Faktor „Melanomrisiko“ zeigten, dass männliche Teilnehmer im Vergleich zu Frauen eine 1,85-fache Wahrscheinlichkeit besitzen, zu versterben (95 %-Konfidenzintervall: 1,75-1,96). Für

beide Geschlechter gilt, dass sich mit jedem Lebensjahr die Wahrscheinlichkeit zu versterben um den Faktor 1,094 (95 % Konfidenzintervall: 1,09-1,10) erhöht. Die allgemeine Klassifikation als Risikoperson für das Maligne Melanom erniedrigt die Wahrscheinlichkeit zu versterben nicht signifikant (OR=0,99 [95 %CI 0,92-1,07]). Wohingegen die Einstufung als Risikoperson für das NMSC die Wahrscheinlichkeit zu versterben signifikant erhöht (OR=1,264 [95 %CI: 1,18-1,36]).

Die zweite logistische Regressionsanalyse, in welcher die einzelnen Risikofaktoren für das Maligne Melanom einbezogen wurden, ergab, dass eine ‚positive Eigenanamnese‘ mit einer 1,835-fachen und ‚klinisch atypische Nävi‘ mit einer 1,14-fachen Wahrscheinlichkeit zu einer höheren Mortalität beitragen. Die ‚positive Familienanamnese‘, ‚>40 atypische Nävi‘ und ‚kongenitale Pigmentmale‘ führten nicht eindeutig zu einer Erhöhung der Mortalität.

Tabelle 35: Komplexes Regressionsmodell Mortalität MM

	OR	95 % Konfidenzintervall für OR		p-Wert
		Unterer Wert	Oberer Wert	
Frauen	1			
Männer	1,89	1,78	1,99	<0,001
Alter	1,09	1,10	1,10	<0,001
Positive Eigenanamnese	1,84	1,48	2,28	<0,001
Positive Familienanamnese	0,85	0,65	1,11	0,220
>40 melan. Nävi	0,84	0,74	0,94	0,003
Klinisch atypische Nävi	1,14	1,03	1,27	0,010
Kongenitale Pigmentmale	0,96	0,82	1,12	0,610
Sonstige	0,49	0,23	1,04	0,060

NMSC

Innerhalb der SCREEN-Kohorte sind nur zwei Personen an einem Epithelialen Hautkrebs verstorben. Weitere Analysen hinsichtlich der Letalität und Mortalität erscheinen auf Grundlage dieser kleinen Fallzahl nicht sinnvoll und würden den Ansprüchen statistischer Analytik nicht gerecht werden.

5 Diskussion

„Alle Screening-Früherkennungsprogramme schaden; manche können auch nützen. Der Schaden tritt sofort auf, für den Nutzen braucht es länger, bis er sichtbar wird. Daher ist die erste Wirkung jeden Programms, auch wenn es ein nützliches ist, dass es die Gesundheit der Zielgruppe verschlechtert...“

(J.A. Muir Gray, Institute of Health Sciences, University of Oxford, England).

Das Hautkrebsscreening wird in Deutschland aktuell als Regelleistung der Krankenkassen für alle über 35-jährigen, gesetzlich Versicherten alle zwei Jahre angeboten. Ein Evidenznachweis für das Hautkrebsscreening auf höchstem Niveau mittels RCT fehlte jedoch bei Einführung dieser Maßnahme im Jahr 2008. Das Hautkrebsscreening soll nach §36 der „Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Früherkennung von Krebserkrankungen“ 2013/14 bewertet werden. Idealerweise sollte bis dahin neue, möglichst gute Evidenz für die Effektivität eines Hautkrebsscreenings vorliegen. Da derzeit keine randomisierte, kontrollierte Studie zur Effektivität eines Hautkrebsscreenings durchgeführt wird bzw. in den letzten Jahren abgeschlossen wurde, muss ein Nachweis soweit wie möglich auf indirektem Wege durch Beobachtungsstudien erbracht werden. Die bestehende Kohorte aus dem SCREEN-Projekt, welches zunächst der Durchführbarkeitsuntersuchung des Hautkrebsscreenings diente (Laufzeit Juli 2003 bis Juni 2004), die mit dem Krebsregister Schleswig-Holstein abgeglichen wurde, kann helfen Aussagen über die Wirksamkeit der Screeningintervention zu treffen. In dieser Doktorarbeit werden die Ergebnisse zur prognostischen Voraussagekraft von Risikofaktoren vorgestellt. Diese Arbeit kann daher einen wichtigen Beitrag für die Entscheidungsfindung zur Fortführung des nationalen Hautkrebsscreenings leisten.

5.1 Die SCREEN-Population

Insgesamt nahmen 19% aller berechtigten Schleswig-Holsteiner an der SCREEN-Untersuchung teil. Im Vergleich zum nationalen Hautkrebsscreening, bei dem die berechtigten Personen 35 Jahre oder älter sein müssen, sind beim SCREEN-Projekt alle Personen ab dem 20. Lebensjahr für diese Untersuchung eingeschlossen. Die SCREEN-Teilnehmer verteilen sich annähernd gleichmäßig auf die verschiedenen

15-Jahres-Altersgruppen, mit einer leichten Akzentuierung in den beiden mittleren Gruppen (35-65 Jahre alt).

Die Bevölkerung Schleswig-Holsteins zeigt im Vergleich hierzu eine noch stärker besetzte mittlere Altersgruppe (20-64 J.), wohingegen ältere Einwohner einen geringeren Anteil ausmachen, als bei den Teilnehmern der SCREEN-Kohorte (Statistisches Amt für Hamburg und Schleswig-Holstein, 2007).

Dreiviertel aller SCREEN-Teilnehmer sind weiblich (265.250). Im Gegensatz dazu existiert in der Allgemeinbevölkerung Schleswig-Holsteins ein ungefähr gleichverteiltes Geschlechterverhältnis bei ähnlicher Verteilung auf die 15-Jahres-Altersgruppen (1.445.933 Frauen; 1.391.708 Männer) (Statistisches Amt für Hamburg und Schleswig-Holstein, 2011; Tietze 2008). Es ist davon auszugehen, dass das SCREEN-Angebot verstärkt von Frauen in Anspruch genommen wurde. Dieses Ergebnis bestätigen die Erkenntnisse aus der EUROMELANOMA Kampagne zur Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen und Arztkontakten (de Marmol et al, 2008). Des Weiteren zeigt eine Auswertung von 580.000 Versichertendaten einer deutschen gesetzlichen Krankenversicherung 2007, dass Frauen 61% aller Arztbesuche ausmachen. Eine detaillierte Zusammenstellung der Daten macht weiterhin deutlich, dass besonders in den mittleren Altersgruppen ein deutlicher Unterschied zwischen der Anzahl männlicher und weiblicher Arztkontakte besteht (BARMER GEK; 2010).

Von 63.523 Überweisungen an einen Dermatologen im Rahmen des SCREEN-Projekts, welche aufgrund einer überdurchschnittlichen Risikostruktur bzw. einem V.a. Hautkrebs ausgestellt wurden, nahmen lediglich 46.567 Teilnehmer (62,1%) die Möglichkeit einer weiterführenden Diagnostik bis zum Juni 2004 in Anspruch. Die Untersuchung von Hudson et al. (2012) konnte anhand des Screenings für kolorektale Karzinome feststellen, dass ältere Teilnehmer eine höhere Teilnahmetreue aufwiesen als jüngere Teilnehmer. Diese Tendenz kann im SCREEN-Projekt nicht bestätigt werden. Hier zeigte sich eine annähernde Gleichverteilung der ausgeschiedenen Patienten auf die verschiedenen Altersgruppierungen (siehe Basisbeschreibung der SCREEN-Kohorte).

Das Ausscheiden („Loss-to-follow-up“) von 37,9% der Teilnehmer mit einer Überweisung zum Dermatologen könnte einerseits dafür sprechen, dass es sich bei

der SCREEN-Population nicht um eine gesundheitlich überempfindliche Population handelt. Denkbar wäre allerdings auch, dass diese SCREEN-Teilnehmer sich selbst gesünder eingeschätzt haben, als sie vielleicht in Wirklichkeit waren. Aufgrund der Datenschutzrichtlinien ist eine weitere Nachverfolgung der ausgeschiedenen SCREEN-Teilnehmer mit persönlichem Kontakt nicht mehr möglich. Es ist daher auch nicht auszuschließen, dass Personen mit positiven Primärscreening und keiner dokumentierten Nachuntersuchung, eine Nachuntersuchung außerhalb des Programms hatten. Anhand der Personen, welche jedoch eine weiterführende Diagnostik in Anspruch nahmen, lässt sich zeigen, dass etwa jeder 20.-50. mit der Einschätzung Risikoperson bzw. V.a. Hautkrebs durch den Nicht-Dermatologen, im Verlauf eine Melanomdiagnose im Krebsregister zeigte. Ein Selektionsverzerrung d.h. ein überproportional hohes Aufkommen gesunder Teilnehmer, kann nicht bestätigt werden.

5.1.1 Malignes Melanom

„Ein Screening Programm ohne falsch positive Befunde übersieht zu viele Fälle, um wirksam zu sein. ... Ein Screening Programm ohne falsch negative Befunde verursacht zu großen Schaden an der gesunden Bevölkerung. ... Obwohl für die Gesamtpopulation bedeutungslos, kann ein einziger falsch positiver Befund für das Individuum verheerende Folgen haben...“

(J.A. Muir Gray, Institute of Health Sciences, University of Oxford, England).

Sind auch die persönlichen Auswirkungen der unterschiedlichen Screening-Ergebnisse für die SCREEN-Teilnehmer nicht im Einzelnen erfassbar, so kann jedoch anhand von objektivierbaren Parametern eine Einschätzung der Effektivität der Intervention versucht werden.

Nach Abgleich mit dem Krebsregister ergaben sich in der SCREEN-Kohorte 380 „übereinstimmende bestätigte Tumorfälle“, 188 „Tumore nur in SCREEN“, 309 Intervallkarzinome und 326.727 „übereinstimmende bestätigte Nicht-Tumorfälle“. Des Weiteren ist zu vermerken, dass in 30.486 Fällen eine fehlende Angabe auf dem SCREEN-Dokumentationsbogen festzustellen war. Hier legte sich der Untersuchende nicht auf eine Beurteilung fest bzw. es fehlte ein histologischer Befundbogen bei zuvor dokumentierter Exzision. Von diesen 30.486 Fällen konnten

drei weitere Melanome nach dem Abgleich mit dem Krebsregister festgestellt werden (Meldung im Register vorhanden). Um diesen, mit 10% an der Gesamtkohorte, nicht unwesentlichen Anteil unvollständiger Prozesse weiter zu minimieren, ist ein Hinweis auf die Wichtigkeit der Dokumentationstreue und Sorgfalt an die Untersuchenden zu richten.

Um eine profunde Beurteilung der SCREEN-Intervention vorzunehmen, ist es unbedingt notwendig, die gezeigten Ergebnisse differenziert und detailliert zu betrachten.

So sind bei der Untersuchung der 188 „Tumore nur in SCREEN“ verschiedene Szenarien zu beachten. Es wäre beispielsweise denkbar, dass bei einigen Fällen keine Krebsregistermeldung vorgenommen wurde oder dass diese, wie bis August 2006 möglich, anonym und ohne Möglichkeit der Re-Identifizierung erfolgte. Bei fehlender oder anonymer Krebsregistermeldung ist ein Abgleich mit „Treffer“ demzufolge nur unvollständig möglich, da auf Registerseite nur eingeschränkte personenidentifizierende Merkmale vorliegen. Die Ähnlichkeit der Charakteristika „übereinstimmender bestätigter Tumorfälle“ und der „Tumore nur in SCREEN“, hinsichtlich Alter-, Geschlecht- und Risikostruktur, legt nahe, dass dieser Erklärung ein hoher quantitativer Anteil beizumessen ist. Um diese Problematik zu beschränken, ist es unbedingt notwendig, Ärzte, die an solchen Programmen teilnehmen, darauf hinzuweisen, dass die Krebsregistermeldung zeitnah und vollständig zu erfolgen hat. Idealerweise wäre eine automatische Meldung aus dem Programm heraus an das Krebsregister sinnvoll. Für zukünftige Forschungsprojekte auf Basis eines Registerabgleichs sollte diese Problem nicht mehr auftreten, da seit August 2006 in Schleswig-Holstein alle Tumorkrankten namentlich gemeldet werden müssen (<http://krebsregister.aeksh.de/>).

Überdies wäre das Auftreten von Rezidiven in der Gruppe „Tumore nur in SCREEN“ denkbar. Ein Abgleich mit dem Krebsregister wäre auch bei diesen Fällen nicht möglich, weil das Krebsregister in der Regel nur die Erstdiagnosen dokumentiert. Rezidive werden dann dieser „Erst-Dokumentation“ zugeordnet und nicht einzeln dokumentiert. Trotz des Ausschlusses von Personen mit einer Melanomdiagnose im Zeitraum zwischen 01/1999-06/2003, wodurch Nachsorgefälle von der SCREEN-Auswertung ausgenommen werden sollten, wären Rezidive von Melanomdiagnosen vor 01/1999 denkbar. Von anamnestic 2.214 Personen mit Melanom in der

Eigenanamnese wurde nur 434 als Nachsorgefälle ausgeschlossen. Annähernd 14% aller „Tumore nur in SCREEN“ (n= 152) gaben ein Melanom in der Eigenanamnese an (vgl. Tabelle 18: Auftreten von Risikofaktoren für MM differenziert nach Ergebnisgruppen). Dies macht deutlich, dass einige SCREEN-detektierte Melanome Rezidiv einer vor 01/1999 gestellten Melanomdiagnose gewesen sein könnten. Diese Fälle würden auch nicht als Nachsorgefälle dokumentiert werden, da das Nachsorgeprogramm einen Zeitraum von eben diesen fünf Jahren umfasst. Somit wären diese Personen screeningberechtigt würden aber im Verlauf beim Krebsregister als Rezidiv gekennzeichnet werden.

Zudem wäre es möglich, dass einige Fälle nicht zugeordnet werden konnten oder der Abgleich könnte bei einigen Fällen nicht funktioniert haben (z.B. auf Grund von Namenswechsel, Umzug, Schreibfehlern, etc.). Diesen beiden letzten Szenarien wird allerdings ein geringer quantitativer Einfluss beigemessen, da insgesamt nur 0,02% aller SCREEN-Fälle nicht zuzuordnen waren und nur 0,005% offensichtliche Fehler festgestellt wurden. Diese geringe Anzahl von fehlenden Zuordnungen zeigt des Weiteren, dass ein Abgleich der SCREEN-Daten mit dem Krebsregister, auch ohne aktive Adresspflege zwischen dem SCREEN-Zeitpunkt und dem Abgleichszeitpunkt, durchführbar ist.

Das Follow-up der SCREEN-Teilnehmer konnte zeigen, dass es zu zahlreichen Intervallkarzinomen im Zeitraum zwischen 4-24 Monaten kam. Die Anzahl der Intervallkarzinome an allen im Krebsregister zu diesem Zeitraum registrierten Tumoren machte etwa 25% aus. Für die gesamte SCREEN-Kohorte ergibt sich eine absolute Intervallkarzinomrate von 85,8 je 100.000 Teilnehmer in 24 Monaten mit einer deutlichen Akzentuierung in den älteren Altersgruppen (ab 65 Jahren). Im Vergleich hierzu zeigt eine Mammographie-Screening-Evaluation aus Nordrhein-Westfalen eine absolute Intervallkarzinomrate von 23,2 je 10.000 zunächst negativ gescreenter Teilnehmerinnen in 24 Monaten (Heidinger et al. 2012). Hier wird deutlich, dass die Intervallkarzinomrate im Hautkrebsscreening hinter der Intervallkarzinomrate beim Brustkrebsscreening zurückbleibt. Der starke Anstieg der Intervallkarzinomrate mit steigendem Alter in der SCREEN-Kohorte könnte darauf hinweisen, dass die Aufmerksamkeit der Untersuchenden verstärkt auf der Risikogruppe (35-60-Jährige) lag und dadurch Melanome bei älteren Teilnehmer eher übersehen wurden.

5.1.2 NMSC

Nach Abgleich mit dem Krebsregister ergaben sich für das SCC 203 „übereinstimmende bestätigte Tumorfälle“, 156 „Tumore nur in SCREEN“, 582 Intervallkarzinome und 326.719 „übereinstimmende bestätigte Nicht-Tumorfälle“.

Für das BCC ergaben sich nach Abgleich mit dem Krebsregister 1.179 „übereinstimmende bestätigte Tumorfälle“, 423 „Tumore nur in SCREEN“, 1.301 Intervallkarzinome und 319.991 „übereinstimmende bestätigte Nicht-Tumorfälle“.

Im Hinblick auf die „Tumore nur in SCREEN“ gelten die gleichen theoretischen Überlegungen, wie unter dem Malignen Melanom beschrieben.

Zu den Intervallkarzinomen ist zu vermerken, dass sie ähnlich häufig wie die „übereinstimmenden bestätigten Tumorfälle“ des NMSC vorkamen. *„Ein Screening Programm ohne falsch negative Befunde verursacht zu großen Schaden an der gesunden Bevölkerung.“* (J.A. Muir Gray). Dennoch ist im Hinblick auf ein beinahe ausgeglichenes Verhältnis zwischen Intervallkarzinomen und „übereinstimmenden bestätigten Tumorfällen“ fraglich, ob durch die Diagnoseverzögerung von 4-24 Monaten, in denen das Intervallkarzinom festgestellt wurde, nicht ein zu großer Schaden an den Personen mit „Tumor nur im KR“ entstand. Möglicherweise wäre zu postulieren, dass durch den „Tumor nur im KR“ ein Nachteil hinsichtlich der Prognose für diese Teilnehmer besteht. So konnte beispielsweise eine Untersuchung von Renzi et al. aus dem Jahre 2010 zeigen, dass eine Diagnoseverzögerung durch Abwarten der Exzision eines SCCs von über 18 Monaten zu einer signifikanten Verschlechterung des Rezidivverhaltens und des Metastasierungsstatus führte (Renzi et al. 2010).

Der zeitliche Rahmen, welcher für die Definition eines Intervallkarzinoms bei SCREEN-Teilnehmern, liegt bei 4-24 Monaten. Die T-Stadienverteilung der Intervallkarzinome und der im Screening detektierten Karzinome unterscheidet sich nicht statistisch signifikant voneinander. Aus den oben aufgeführten Darstellungen lässt sich schlussfolgern, dass die hohe Zahl an Intervallkarzinomen und „Tumoren nur im SCREEN“ eher zu keinem objektivierbaren Schaden für die betroffenen Personen führte. Dennoch ist die persönliche Komponente zu beachten, welche durchaus eine emotionale Schädigung oder psychischen Stress bedingt haben könnte.

Darüber hinaus ist es nicht möglich zu sagen, welche SCCs schon während des Screenings bestanden und welche im Zeitraum der 4-24 Monate de novo entstanden sind und nicht hätten während des Screenings entdeckt werden können.

5.2 Hypothese 1

- ❖ *Die Tumorentdeckungs- und Intervallkarzinomraten sind bei Personen mit Risikofaktoren für Hautkrebs höher als bei Personen ohne diese Risikofaktoren.*

Die Erhebung von Risikofaktoren dient bei einer Screeningmaßnahme meist der Einschätzung des persönlichen Risikos und der Vorselektionierung von Hochrisikopersonen. Hierbei kommt den Risikofaktoren eine kontroverse Rolle zu, da sie zwar die Aufmerksamkeit des Untersuchers erhöhen sollen, dies jedoch häufig dazu führen kann, dass Personen ohne Risikofaktoren mit einer verminderten Aufmerksamkeit untersucht werden. Eine Erhebung der Risikofaktoren einer Person ist allerdings dahingehend sinnvoll, als dass es vermeidbare Risikofaktoren gibt. Über diese sollte die Bevölkerung mit dem Ziel des Erreichens eines präventiven Verhaltens, entweder durch individuelle Beratung im Rahmen eines Screenings oder durch initiierte Informationskampagnen aufgeklärt, werden. Insofern hat ein Hautkrebsscreening auch eine primärpräventive Komponente.

A.M. Joshua (2012) stellt, hinsichtlich der Melanomprävention, die nicht-flächendeckenden und eher lokal organisierten kanadischen Präventionmaßnahmen, den Präventionskampagnen mit nationalem Charakter in England und Australien gegenüber. Er kann zeigen, dass lediglich 27% der Frauen zwischen 16-24 Jahren sich in Kanada ausreichend gegen UV-Strahlung schützen, wohingegen 90% der Befragten einer australischen Studie (R. Marks. 1994) einen ausreichenden Schutz, unter dem Bewusstsein des schädigenden Einflusses der UV-Strahlung, angaben. Trotz steigender Melanominzidenz in beiden Ländern wird anhand dieser beiden Untersuchungen deutlich, dass Informationskampagnen die Einstellung und das Verhalten der Bevölkerung hinsichtlich bestimmter Risikofaktoren durchaus verändern können und dass sich hierdurch ein neues Bewusstsein für den Hautkrebs installieren lässt.

5.2.1 Risikofaktoren für ein Malignes Melanom

Hinsichtlich des Malignen Melanoms galten Teilnehmer mit „atypischen NZN“, „MM in Eigen- und Familienanamnese“, „>40 melanozytären Nävi“ und mit „kongenitalen Pigmentmalen“ als Risikopersonen. Im SCREEN-Projekt sollten die screenenden Ärzte diese Faktoren abfragen und das Vorhandensein auf dem Dokumentationsbogen dokumentieren. Betreffs dieser Angabe waren Mehrfachnennungen möglich, was an dieser Stelle eine Prävalenzangabe zu den einzelnen Risikofaktoren ermöglicht.

Von 380 „übereinstimmenden bestätigten Tumorfällen“ (SCREEN +/-KR +/-) wurden 85,8% schon bei initialer Untersuchung als **Risikoperson für ein Malignes Melanom** klassifiziert (vgl. Tabelle 18: Auftreten von Risikofaktoren für MM differenziert nach Ergebnisgruppen). Dabei führte bei über der Hälfte der Fälle ein einzelner Risikofaktor zur Einschätzung des Teilnehmers als Risikoperson (vgl. Tabelle 19: Anzahl der Risikofaktoren hinsichtlich der Ergebnisgruppen MM). Bei den Personen, welche im Verlauf ein Intervallkarzinom entwickelten, wurden 71% initial als Risikoperson klassifiziert. Dagegen zeigten die „Tumore nur in SCREEN“ einen annähernd gleich hohen prozentualen Anteil an Risikopersonen, wie die „bestätigten Tumorfälle“. Dieses Ergebnis wäre beispielsweise durch eine erhöhte Aufmerksamkeit des Untersuchers bei Personen mit bestimmten Risikofaktoren zu erklären. Diese könnte bei einigen Personen mit Risikofaktoren zu einer Überschätzung des Risikos für ein Malignes Melanom (=“Tumore nur in SCREEN“), bei fehlenden Risikofaktoren jedoch zu einer Unterschätzung (=Intervallkarzinome) geführt haben. Wobei auch hier zu vermerken ist, dass Intervallkarzinome im Zeitraum zwischen den 4-24 Monaten nach dem SCREEN de novo entstanden sein könnten.

Die von RKI/GEKID veröffentlichten Daten zeigten, dass bei **Männern** mit zunehmendem Alter ein stärkerer Zuwachs an Melanomneuerkrankungen zu verzeichnen ist als bei Frauen, bei denen die Inzidenzrate mit dem Alter eher moderat ansteigt (RKI/GEKID; 2010). Ferner wurde eine höhere Melanom-Mortalität bei männlichen Personen beobachtet (Statistisches Bundesamt. 2011). Dies führte zur Einschätzung, dass das männliche Geschlecht als Risikofaktor für ein Malignes Melanom gelten kann. Innerhalb der SCREEN-Kohorte konnte, anhand der rohen

Tumorentdeckungsrate (Frauen 125/100.000; Männer 211/100.000), demonstriert werden, dass männliche Screeningteilnehmer häufiger mit einem Malignen Melanom diagnostiziert wurden. Es ist zu vermerken, dass die Raten der Teilnehmer höher liegen, als die Inzidenzraten im Krebsregister für den gleichen Zeitraum (Frauen 67,5/100.000; Männer 49,3/100.000; rohe Rate).

Die höhere Tumorentdeckungsrate unter den männlichen SCREEN-Teilnehmer spricht dafür, dass Männer besonders dann zur Teilnahme am SCREEN-Projekt motiviert waren, wenn ein erhöhtes Risiko für Hautkrebs oder eine (ihnen schon bekannte) veränderte Läsion vorlag.

Weiterhin wird postuliert, dass Männer und Frauen ein differentes Verhalten in Bezug auf die Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen aufweisen. In einer Publikation von Waldmann et al. (2012) wird diskutiert, dass Männer meist erst an Krebsfrüherkennungsuntersuchungen teilnehmen, wenn eine andere gesundheitliche Problematik auftritt. Die Untersuchung von Waldmann et al. zur bevölkerungsbezogenen Inzidenz in Schleswig-Holstein zeigte, dass in der männlichen Bevölkerung nach SCREEN ein geringerer Anstieg an in-situ-Karzinomen, als in der weiblichen Bevölkerung zu verzeichnen war. Dagegen blieb die Inzidenz invasiver Karzinome in der männlichen Bevölkerung auch nach der SCREEN-Intervention auf einem höheren Niveau (Waldmann et al. 2012). Hieraus kann geschlussfolgert werden, dass Männer, seltener und/oder zeitlich später als Frauen und damit oftmals verbunden, einem höheren Tumorstadium, an der Screening-Untersuchung teilnahmen.

Die höhere Repräsentation von Frauen in der Altersgruppe 20-35-Jähriger in der SCREEN-Kohorte ist dadurch zu erklären, dass in dieser Lebensperiode Frauen aufgrund von u.a. gynäkologischen Tumorfrüherkennungsuntersuchungen, ein erhöhtes Gesundheitsbewusstsein entwickeln, bzw. am SCREEN-Projekt im Rahmen einer anderen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen teilnahmen (in Schleswig-Holstein gehörten die Gynäkologen zu den screenenden Ärzten). Innerhalb der SCREEN-Kohorte wird diese These dadurch bekräftigt, dass im Verhältnis mehr Frauen zwischen 20-35 Jahren, dagegen aber mehr Männer über 65 Jahren die Untersuchung in Anspruch nahmen (vgl. Tabelle 8: Beschreibung der SCREEN-Kohorte). Auch in der Allgemeinbevölkerung zeigen Frauen gerade in der

entsprechenden Altersperiode eine deutlich höhere Inanspruchnahme an Arztbesuchen als Männer (Barmer-GEK. 2010).

Ein annähernd ausgeglichenes Geschlechterverhältnis zeigt sich hingegen in den mittleren Altersgruppen. Diese Beobachtung könnte durch ein vermehrtes Angebot an flächendeckenden Informationskampagnen zu erklären sein. Diese machen unabhängig von anderen ärztlicher Untersuchungen auf die Gesundheitsproblematik eines Hautkrebses aufmerksam und motivieren entsprechende Risikogruppen zur Teilnahme.

Angesichts der Inzidenzraten in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands (RKI/GEKID; 2010) wäre eine **Häufung der Melanomdiagnosen zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr** zu erwarten gewesen (vgl. Abbildung 4: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht in Deutschland (je 100.000 Einwohner) 2007/08 (RKI/GEKID 2012)). Der Anteil der Personen mit Melanomdiagnose in der Gruppe 20-34-Jähriger und über 65-Jähriger SCREEN-Teilnehmer sind im Vergleich hierzu überrepräsentiert (vgl. Tabelle 10: SCREEN-Teilnehmer und der durch den Abgleich resultierenden Gruppen differenziert nach Altersgruppen (MM)). Diese Überrepräsentation 20-34-Jähriger und >65-Jähriger findet sich ebenso bei den Intervallkarzinomen und bei den „Tumoren nur im SCREEN“.

Eine denkbare Erklärung für die Überrepräsentation Maligner Melanomdiagnosen in der Altersgruppe 20-34-Jähriger wäre, dass es sich bei den jüngeren SCREEN-Teilnehmern um ein Hochrisikokollektiv gehandelt hat. Diese These wird unter anderem dadurch gestützt, dass 20-34-Jährige häufiger mehrere Risikofaktoren aufweisen, als Teilnehmer höheren Alters (vgl. Tabelle 16: Altersverteilung innerhalb der Gruppen mit einem oder mehreren Risikofaktoren für ein Melanom).

Das Tumorstadium der 20-34-Jährigen stellt sich jedoch im Vergleich zu den älteren SCREEN-Teilnehmern verhältnismäßig günstig dar (vgl. Abbildung 14: prozentualer T-Stadienanteil MM in den Altersgruppen). Dies würde, trotz vermehrtem Auftreten von Risikofaktoren, die These einer Vorverlagerung des Diagnosezeitpunktes mit einem günstigeren Tumorstadium unterstützen.

J.A. Muir Gray (2001) gibt mit dem eingangs dargestellten Zitat zu bedenken, dass es trotz der Vorverlagerung des Diagnosezeitraums und einer damit häufig verbunden besseren Prognose, immer erst dazu kommt, dass sich „[...] die

Gesundheit der Zielgruppe verschlechtert.“. „Der Schaden tritt sofort auf, für den Nutzen braucht es länger, bis er sichtbar wird.“ (J.A. Muir Gray. 2001). Für Schleswig-Holstein konnte auf bevölkerungsbezogener Basis gezeigt werden, dass nach einem Anstieg der Inzidenzen von in-situ-Karzinomen, welche auch in der post-SCREEN-Periode (01/05-12/07) über dem Ausgangsniveau (01/98-12/00) lag, eine Senkung der Inzidenzen von invasiven Melanomen zu verzeichnen war (Waldmann et al. 2012).

Die Überrepräsentation „über 65-Jähriger“ hinsichtlich der Melanomdiagnosen in der SCREEN-Kohorte ist u.a. durch den höheren Männeranteil in dieser Gruppe zu erklären (vgl. Tabelle 10: SCREEN-Teilnehmer und der durch den Abgleich resultierenden Gruppen differenziert nach Altersgruppen (MM)).

Hinsichtlich des Tumorstadiums finden sich bei älteren Personen mehr invasive Karzinome, als bei den jüngeren Teilnehmern. Eine statistisch signifikante Erhöhung des Tumorstadiums kann allerdings nicht bestätigt werden (vgl. Abbildung 14: prozentualer T-Stadienanteil MM in den Altersgruppen). In zahlreichen Studien konnte, unterstützend zu dieser These, gezeigt werden, dass Männer erst bei klinischer Symptomatik an einer Screeninguntersuchung teilnahmen und hier meist ein erhöhtes Tumorstadium gezeigt werden konnte (Geller et al, 2002; Janda et al, 2006). Einschränkend ist hier zu vermerken, dass eine Teilnahme bei klinischer Symptomatik, nicht den klassischen Anforderungen eines Screenings entspricht, in dem offensichtlich gesunde Personen untersucht werden sollen.

Eine Vielzahl der Risikopersoneneinschätzungen beruhte auf atypischen NZN (70,7%), gefolgt von >40 melanozytären Nävi (36,1%) (vgl. Tabelle 18: Auftreten von Risikofaktoren für MM differenziert nach Ergebnisgruppen). Eine Studie in Deutschland von Garbe et al. zeigte, dass bis zu einem Schwellenwert von fünf **atypischen NZN** das Relative Risiko für ein Malignes Melanom stark anstieg und danach mit zunehmender Anzahl keine weitere Steigerung des Risikos beobachtet werden konnte. Eine besonders hohe Risikosteigerung konnte in dieser Studie bei Personen unter 60 Jahren und Männern mit >50 melanozytären Nävi und atypischen NZN festgestellt werden (Garbe, 1994). Zahlreiche andere Studien, z.B. aus den USA (Tucker et al, 1997) oder Australien (Grulich et al, 1996), zeigen eine ähnliche Risikosteigerung mit zunehmender Anzahl atypischer NZN.

Für unsere Betrachtungen wäre eine genauere Differenzierung der Anzahl atypischer NZN im Rahmen des SCREEN-Projektes wünschenswert gewesen, um die Steigerung des Relativen Risikos mit steigender Anzahl atypische NZN zu messen. Hier wird durchaus eine Limitation der Untersuchung bzw. Dokumentationsbogen sichtbar. Dennoch ist die Tendenz auch in der SCREEN-Kohorte darstellbar.

„Atypische NZN“ fanden sich meist bei SCREEN-Teilnehmern in den jüngeren Altersgruppen (siehe Anhang G). Dieses konnte bereits 1994 von der Arbeitsgruppe um Garbe und Kollegen deutlich gemacht werden. In ihren Untersuchungen zeigten Personen unter 60 Jahren ein höheres Risiko für das Auftreten von „atypischen NZN“ (Garbe et al. 1994). Ferner empfahlen Csoma et al bereits 2008, dass eine sekundäre Präventionsmaßnahme auch auf jüngere Teilnehmer auszulegen, da ihre Untersuchung von Schulkindern ein vermehrtes Auftreten von „atypischen NZN“ zeigte (Csoma et al, 2008).

Zusätzlich zur oben beschriebenen Überrepräsentation jüngerer Teilnehmer hinsichtlich der Melanomdiagnosen, kann somit eine Akkumulation von Risikofaktoren in der Altersgruppe 20-34-Jähriger in SCREEN gezeigt werden. Somit ist zu überlegen, ob eine Charakterisierung von Risikogruppen bereits in jüngeren Jahren und damit früher, als im 2008 eingeführten deutschen Hautkrebsscreening üblich, zu empfehlen ist.

Eine Übersichtsarbeit von J. Bauer und C. Garbe zeigt, dass mit zunehmender **Anzahl melanozytärer Nävi** zunächst ein linearer, später aber überproportionaler Anstieg des Relativen Risikos für ein Malignes Melanom zu verzeichnen ist. Auch wenn die verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Grenzwerten hinsichtlich der Anzahl gearbeitet haben, bleibt die Tendenz vergleichbar. Die Ermittlung eines „Schwellenwertes“ ist unterdes schwierig, da sich die untersuchten Kohorten auch hinsichtlich ihrer Ethnologie unterscheiden (Bauer und Garbe.2010).

Die Besonderheit im Risikofaktor „**positive Familienanamnese**“ stellt sich, neben der begrenzten Prävalenz (hier: 2,0% aller Teilnehmer), in der Heterogenität der Definitionen dar. Neben dem klassischen „familiären Melanom“, welches als Keimbahnmutation autosomal-dominant vererbt wird, existieren zahlreiche Tumorsyndrome, die das Auftreten eines Malignen Melanoms bevorteilen (Neurofibromatose, Peutz-Jeghers-Syndrom, Gardner-Syndrom). Der Risikofaktor für

das klassische „familiäre Melanom“ kann bei dem Auftreten eines Melanoms bei 2 Verwandten ersten Grades oder 3 Familienmitgliedern mit einer Melanomdiagnose bestätigt werden. In der Allgemeinbevölkerung weisen ca. 10% aller Patienten mit einem Malignen Melanom eine positive Familienanamnese auf (Reifenberger. 2010), wohingegen in SCREEN „übereinstimmende bestätigte Tumorfälle“ zu 2,6% diesen Risikofaktor und „Tumore nur in SCREEN“ zu 4,6% diesen Risikofaktor aufwiesen (vgl. Tabelle 18: Auftreten von Risikofaktoren für MM differenziert nach Ergebnisgruppen). Somit kann festgestellt werden, dass SCREEN-Teilnehmer eine geringere Prävalenz hinsichtlich der „positiven Familienanamnese“ aufweisen, als die Allgemeinbevölkerung. Denkbar wäre allerdings auch, dass eine valide Angabe durch die Teilnehmer nicht immer möglich war.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Unsicherheiten auf Seiten der Untersucher hinsichtlich der Definitionen bestanden und dieser Risikofaktor weniger genau oder sorgfältig erhoben und dokumentiert wurde. Möglicherweise konnte aber auch von den Teilnehmern keine Angabe zur familiären Vorbelastung gemacht werden.

Andere Risikofaktoren kamen bei den „übereinstimmenden bestätigten Tumorfällen“ seltener vor. Auch bei den Intervallkarzinomen, „Tumoren nur in SCREEN“ und „Tumoren nur im KR“ findet sich zu einem hohen Prozentanteil die Einschätzung als Risikoperson auf Grundlage der Kriterien „>40 melanozytäre Nävi“ und „atypischer NZN“ (vgl. Tabelle 18: Auftreten von Risikofaktoren für MM differenziert nach Ergebnisgruppen).

Eine Reduktion der Gruppe der Risikofaktoren auf die beiden oben genannten Kategorien als alleinige Risikofaktoren ist aber auf Grundlage unserer Untersuchungen nicht zu empfehlen. Gerade „Tumore nur im KR“ zeigen häufiger als die „übereinstimmenden bestätigten Tumorfälle“ ein Auftreten der Risikofaktoren **„positive Eigenanamnese“** (13,9%) und **„kongenitale Pigmentmale“** (11,5%) (vgl. Tabelle 18: Auftreten von Risikofaktoren für MM differenziert nach Ergebnisgruppen).

Darüber hinaus ist zu vermerken, dass die verschiedenen Risikofaktoren mit unterschiedlicher Prävalenz in der Grundpopulation auftreten. Aufgrund der niedrigen Inzidenz des Malignen Melanoms in der Allgemeinbevölkerung wäre beispielsweise ein hoher prozentualer Anteil in der Kategorie „MM in Eigenanamnese“ nicht zu

erwarten gewesen. Ist aber eine positive Eigen-bzw. Familienanamnese festzustellen, steigt das Relative Risiko für ein Malignes Melanom 100-500-fach an (Bauer, Garbe. 2010).

5.2.2 Risikofaktoren für ein NMSC

In diesem Kapitel werden das SCC und das BCC aufgrund ihrer ähnlichen Risikofaktoren zusammen diskutiert. Bei Unterschieden zwischen diesen beiden NMSC-Formen wird entsprechend verwiesen. Teilnehmer „mit MM in Eigenanamnese“, „chronischer UV-Schädigung“, mit „Aktinischer Keratose“, „Immunsuppression“ und einer „Röntgenschädigung der Haut“ wurden als Risikopersonen für ein NMSC dokumentiert. Im SCREEN-Projekt sollten die screenenden Ärzte diese Faktoren abfragen und das Vorhandensein auf dem Dokumentationsbogen dokumentieren.

Hohe Inzidenzraten für das NMSC finden sich meist im höheren Alter und bei männlichen Personen (Katalinic et al, 2003; Strang et al, 2003). Legt man die publizierten Daten dem Vergleich mit der SCREEN-Kohorte zu Grunde, finden sich erwartungsgemäß höhere Tumorentdeckungsraten im SCREEN-Projekt. Die rohe Rate innerhalb der weiblichen Gruppe der SCREEN-Kohorte beträgt 82/100.000 Teilnehmerinnen für das Plattenepithelkarzinom und 348/100.000 Teilnehmerinnen für das Basalzellkarzinom. Bei den männlichen Teilnehmern zeigt sich eine rohe Rate von 215/100.000 Teilnehmern für das Plattenepithelkarzinom und 815/100.000 Teilnehmern für das Basalzellkarzinom. Somit zeigt die SCREEN-Kohorte eine zehnfach höhere Rate der Plattenepithelkarzinome und eine fünf- bis zehnfach höhere Inzidenzrate für das Basalzellkarzinom als in den bis jetzt publizierten Daten auf. Diese starke Erhöhung ist u.a. auf die prävalente Phase des Screenings zurückzuführen, in der erfahrungsgemäß eine höhere Tumorentdeckung zu finden ist.

Diepgen weist darauf hin, dass die meisten Auswertungen für den Epithelialen Hautkrebs „[...] eine Unterschätzung der tatsächlichen Inzidenzraten [...]“ (Diepgen. 2002) darstellen, da „[...] viele Basalzellkarzinome gar nicht gemeldet oder ohne weitere histologische Untersuchung entfernt werden.“ (Diepgen. 2002). Vergleichbare Inzidenzraten, wie in der SCREEN-Kohorte, wurden nur in den USA (Athas et al,

2003) und in Australien (Staples et al, 2006) publiziert. Da Personen, welche in Australien und in den USA (in der Studie von Athas: New Mexiko) leben, sich aufgrund ihrer Ethnologie und Risikofaktorenexposition stark von der Allgemeinbevölkerung Deutschlands unterscheiden, ist hier die These einer Inzidenzunterschätzung des Epithelialen Hautkrebs von Diepgen für Deutschland zu unterstützen.

Husein-Elahmed et al. (2013) führen weitergehend aus, dass es der Allgemeinbevölkerung hinsichtlich der BCC-Früherkennung bisher an einem initialen Impuls mangelte und dass hierdurch eine Unterdiagnostik stattfand. Christenson et al. (2005) zeigten, dass die Inzidenzen des NMSCs auch bei jüngeren Personen deutlich ansteigen. In der Studie zeigte sich ein deutlicher Inzidenzanstieg für das BCC in der weiblichen Teilkohorte, für das SCC in beiden Geschlechtern. Christenson et al. schlussfolgerten hieraus, dass eine Erweiterung der Definition der Risikopopulation für ein NMSC vorgenommen werden müsse und dass eine Früherkennung daher unerlässlich sei.

In der SCREEN-Kohorte ist beim Epithelialen Hautkrebs ein vergleichbarer Anstieg der Inzidenzen bei Männern und Frauen mit dem Alter zu beobachten. Denkbar wäre, dass der Epitheliale Hautkrebs im Verhältnis seltener als das Maligne Melanom bei Frauen im Rahmen von gynäkologischen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen entdeckt wird, da der Epitheliale Hautkrebs meist in höheren Alterskategorien auftritt. Gerade in höherem Alter scheinen Frauen und Männer vergleichbar häufige Arztkontakte aufzuweisen (Barmer-GEK.2010).

In der SCREEN-Kohorte kann bei Personen mit Epitheliale Hautkrebs ein überproportionaler Anstieg der Inzidenz bei steigendem Alter beobachtet werden (vgl. Tabelle 23: Altersverteilung innerhalb der Gruppen mit einem oder mehreren Risikofaktoren für ein NMSC). Dies entspricht den Darstellungen in den bisherigen Publikationen (Diepgen et al, 2002).

Der überwiegende Anteil der „NMSC-Gruppe“ (SCREEN +/KR+; SCREEN +/KR -; SCREEN -/KR+) wurde bereits bei initialer Anamnese als Risikoperson für einen Epithelialen Hautkrebs kategorisiert (vgl. Tabelle 25: Auftreten von Risikofaktoren für SCC differenziert nach Ergebnisgruppen sowie Tabelle 30: Auftreten von Risikofaktoren für BCC differenziert nach Ergebnisgruppen). Bei den „

übereinstimmenden bestätigten Tumorfällen“ führte meist ein Risikofaktor (BCC: 49,6%) zur Einschätzung des Teilnehmers als Risikoperson (vgl. Tabelle 31: Anzahl der Risikofaktoren hinsichtlich der Ergebnisgruppen BCC). Bei Teilnehmern mit einem Intervallkarzinom fanden sich häufiger als bei den „übereinstimmenden bestätigten Tumorfällen“ Personen ohne Risikofaktoren. Da dieses Ergebnis auch hinsichtlich der Melanomdiagnosen beobachtet werden konnte, wäre beispielsweise eine erhöhte Aufmerksamkeit des Untersuchers bei Personen mit bestimmten Risikofaktoren denkbar. Diese führte bei einem gewissen Anteil von Personen mit Risikofaktoren zu einer Überschätzung des Risikos für ein NMSC (=“Tumor nur in SCREEN“), bei fehlenden Risikofaktoren jedoch zu einer Unterschätzung (=Intervallkarzinome).

Risikofaktoren des NMSC traten gehäuft in den höheren Alterskategorien auf und waren bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren fast ausschließlich bei **über 65-Jährigen** zu finden (vgl. Tabelle 30: Auftreten von Risikofaktoren für BCC differenziert nach Ergebnisgruppen).

„Übereinstimmende bestätigte Tumorfälle“ zeigten zu einem hohen Prozentsatz die Risikofaktoren „**chronischer UV-Schaden**“ und „**Aktinische Keratose**“. Diese Assoziation ist beim SCC ausgeprägter zu verzeichnen, als beim BCC (vgl. Tabelle 25: Auftreten von Risikofaktoren für SCC differenziert nach Ergebnisgruppen sowie Tabelle 30: Auftreten von Risikofaktoren für BCC differenziert nach Ergebnisgruppen). Personen mit einem Intervallkarzinom zeigten deutlich seltener die beiden genannten Risikofaktoren.

Diepgen unterscheidet die Sonnenexposition in der Zusammenfassung aller Risikofaktoren weiter in „Kumulative Sonnenexposition“ und „Sporadische Sonnenexposition“. Die in SCREEN vorgegebene „**chronische UV-Schädigung**“ könnte diesbezüglich Interpretationsschwierigkeiten für die Untersuchenden ausgelöst haben. Diepgen beschreibt weiter, dass die „Kumulative Sonnenexposition“ eher als Risikofaktor für ein SCC gelte und weniger häufig bei BCC-Patienten auftritt. Die Tendenz einer Interpretation des „chronischen UV-Schadens“ als „kumulative Sonnenexposition“ ist anhand unserer Daten durchaus nachvollziehbar, da ca. 10% seltener der „chronische UV-Schaden“ als Risikofaktor für Patienten mit einem BCC angegeben wurde. Die „sporadische Sonnenexposition“ hingegen sei, laut Diepgen, eher als Risikofaktor für ein BCC anzusehen (Diepgen.

2002). Die genauere Differenzierung der Sonnenschädigung bei Erfassung der Risikofaktoren in SCREEN wäre an dieser Stelle wünschenswert gewesen.

Die **Aktinische Keratose** wurde in der SCREEN-Kohorte bei 2,9% aller Teilnehmer festgestellt (vgl. Tabelle 25: Auftreten von Risikofaktoren für SCC differenziert nach Ergebnisgruppen sowie Tabelle 30: Auftreten von Risikofaktoren für BCC differenziert nach Ergebnisgruppen). Verglichen mit anderen internationalen Studien ist die Prävalenz der Aktinischen Keratose somit relativ gering. So fanden sich bei 5,3% der Männer und 3,4% der Frauen zwischen 45-74 Jahren in den USA (Johnson et al, 1976) Aktinische Keratosen, in Italien bei 11% aller 49-79-Jährigen (Naldi et al, 2004), in Großbritannien bei 15% (Männer), bzw. 11% (Frauen) (Memon et al, 2000) und in Australien bei 46% kaukasischer Teilnehmer (Frost et al, 2000). Jedoch sind, trotz niedriger Prävalenz in SCREEN, häufig Patienten mit einer Aktinischen Keratose als „übereinstimmende bestätigte Tumorfälle“ in SCREEN festzustellen (SCC > BCC).

Ein **NMSC in der Eigenanamnese** trat bei SCC und BCC zu ca. 15% bei den „übereinstimmenden bestätigten Tumorfällen“ auf. Die Personen mit Intervallkarzinomen zeigen hier, anders als bei den anderen Risikofaktoren, häufiger ein NMSC in der Eigenanamnese, als die „übereinstimmenden bestätigten Tumorfälle“. Dieses hängt mit der hohen Prävalenz von NMSC in der Allgemeinbevölkerung zusammen. Laut Diepgen liegt die Wahrscheinlichkeit nach einer NMSC-Diagnose innerhalb von fünf Jahren eine erneute NMSC- Diagnose zu bekommen bei 36-52% (Diepgen, 2010). Obwohl Nachsorgefälle im Zeitraum zwischen Juni 1999 und März 2003 ausgenommen wurden, kann eine, vielleicht weniger ausgeprägte, aber im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung höhere Rezidivrate bei SCREEN-Teilnehmern mit einer positiven Eigenanamnese postuliert werden. Denkbar wäre, dass die Untersucher aufgrund des allgemein langsamen Wachstums des NMSC die Rezidivrate unterschätzten, bzw. eine höhere Eigenaufmerksamkeit des Patienten voraussetzten und hierdurch die Intervallkarzinomrate stieg.

Die Risikofaktoren „**Immunsuppression**“ und „**Röntgenschaden**“ traten nur zu einem geringen Anteil in der SCREEN-Kohorte auf. Möglicherweise wurden diese beiden Kategorien im Rahmen der Anamneseerhebung nur unzureichend dokumentiert bzw. aus den Patientenangaben ermittelt. So wären Dosisangaben bei

der Strahleneinwirkung, bzw. Beispielmedikamente bei der Immunsuppression wünschenswert gewesen, um die Assoziation zwischen Einsatz und Wirkung für Teilnehmer und Untersucher deutlicher zu machen.

Morze und Kollegen (2012) konnten zeigen, dass eine objektive ärztliche Erfassung der Risikofaktoren unerlässlich ist, auch wenn Informationskampagnen sicher das Bewusstsein für bestimmte Risikofaktoren in der Bevölkerung schärfen. Ihre Studie zeigte, dass es hinsichtlich der Angabe von Nävi im Alter von 20 und der persönlichen Sonneneinstrahlung sowohl intra-, als auch interindividuelle Differenzen gibt. So ergaben zwei Erhebungen der eigenen Risikofaktoren im Abstand von durchschnittlich 6 Monaten eine unterschiedliche Angabe der Teilnehmer hinsichtlich der genannten Risikofaktoren (Übereinstimmung Sonneneinstrahlung zwischen 42-61%). Darüber hinaus wurde die Validität der Angaben zur Abschätzung der persönlichen Sonneneinstrahlung durch einen Vergleich mit der Anzahl ärztlich ermittelter solarer Keratosen errechnet. Hier ergab sich, dass die persönliche Angabe der Sonnenexposition nur selten mit der ärztlich ermittelten Anzahl an solaren Keratosen übereinstimmte. Hingegen zeigten andere Einschätzungen des persönlichen Risikos beruhend auf Haar-, Augen- und Hautfarbe, sowie familiärer und eigener Vorbelastung mit Malignen Melanomen eine höhere Konkordanz sowie Validität (Morze et al., 2012).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass viele „übereinstimmende bestätigte Tumorfälle“ und Personen mit einem Intervallkarzinom aufgrund der im SCREEN zusammengestellten Risikofaktoren schon bei initialer Untersuchung als Risikoperson charakterisiert wurden. Generell wäre es empfehlenswert, teilnehmende Ärzte darauf hinzuweisen, die Risikofaktoren eher als zusätzlichen Aspekt in unabhängiger Zusammenschau mit der körperlichen Untersuchung zu betrachten, um eine Unterschätzung des Risikos bei Personen ohne Risikofaktoren zu reduzieren. Hier zeigt sich die kontroverse Rolle der Risikofaktoren als Identifizierungsinstrument für Hochrisikopersonen (siehe auch Kapitel 5.4 Fazit Hypothese 1/2).

5.3 Hypothese 2

- ❖ *Das Vorhandensein von Risikofaktoren ist mit einer höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert während des Screenings oder nach dem Screening mit einem Hautkrebs diagnostiziert zu werden.*

5.3.1 Diagnose Malignes Melanom in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Risikofaktoren

Bereits bei der initialen Anamneseerhebung wurde ein Großteil der Personen (73,2%) aus der „Melanomgruppe“ (SCREEN +/-KR+; SCREEN +/-KR -; SCREEN -/KR+) als Risikoperson klassifiziert. Häufig führte das Vorhandensein eines Risikofaktors zu dieser Einschätzung (vgl. Tabelle 16: Altersverteilung innerhalb der Gruppen mit einem oder mehreren Risikofaktoren für ein Melanom). Während in der Gesamtkohorte in SCREEN nur 27,1% als Risikoperson charakterisiert wurde. Als **Risikopersonen** klassifizierte Personen zeigten eine 16,37-fach höhere Wahrscheinlichkeit Mitglied der „Melanomgruppe“ (SCREEN +/- KR +; SCREEN -/ KR +; SCREEN +/-KR -) zu sein (vgl. Tabelle 20: Logistische Regressionsmodell MM I).

Dies zeigt, dass die empirisch oder partiell durch internationale Studien benannten Risikofaktoren eine Gruppe von Personen charakterisiert, die zum Untersuchungszeitpunkt, bzw. im Verlauf eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit ein Malignes Melanom zeigt. Darüber hinaus scheint sich aber auch eine Fokussierung seitens des Untersuchers auf die Risikogruppe zu ergeben, die zu einer Überschätzung von Hautanomalien führt (= „Tumor nur in SCREEN“).

35,9% aller SCREEN-dokumentierten Malignen Melanome fanden sich bei männlichen Teilnehmern. Das **männliche Geschlecht** gilt, wie unter Hypothese 1 beschrieben, aufgrund der stark steigenden Inzidenz im höheren Alter und einer ausgeprägten Mortalität als Risikofaktor für das Maligne Melanom (vgl. Abschnitt 5.2.1 Risikofaktoren für ein Malignes Melanom). Mittels Regressionsanalysen konnte gezeigt werden, dass sich die Wahrscheinlichkeit als Person der „Melanomgruppe“ kategorisiert zu werden, bei männlichen Teilnehmern um den Faktor 1,21 erhöht (vgl. Tabelle 20: Logistische Regressionsmodell MM I). Bereits in anderen Studien zeigte sich eine geschlechterspezifische Risikosteigerung für ein Malignes Melanom. Männer waren hier durch ein 1,7-fach erhöhtes Risiko gekennzeichnet (Garbe et al, 1994)

Als Personen, mit einem besonders hohen Risiko für ein Malignes Melanom, gelten Menschen im Alter **zwischen 50. und 60. Lebensjahr** (Garbe; 2010). Innerhalb der SCREEN-Kohorte stieg das Risiko zur „Melanomgruppe“ zu gehören mit jedem weiteren Lebensjahr (ab 20. Lebensjahr) um 4 %. Garbe et al. konnten in ihrer Studie von 1994 feststellen, dass der Risikofaktor „Alter“ eine signifikante Einflussgröße ist (Garbe et al, 1994).

In zahlreichen Studien (z.B. Garbe et al. 1994) wird ein kontinuierlicher Anstieg zwischen der Anzahl atypischer Nävi und dem Risiko für ein Malignes Melanom beschrieben. Dieser Zusammenhang kann mit den SCREEN-Daten nicht überprüft werden. Es kann jedoch gezeigt werden, dass dieser Risikofaktor eine höhere Trennschärfe besitzt, als die meisten anderen Risikofaktoren. So treten **„atypische NZN“** sehr häufig bei „übereinstimmenden bestätigten Tumorfällen“ auf, sind aber nur zu einem sehr geringen Prozentsatz bei „übereinstimmenden bestätigten Nicht-Tumorfällen“ zu finden (vgl. Tabelle 18: Auftreten von Risikofaktoren für MM differenziert nach Ergebnisgruppen). SCREEN-Teilnehmer mit dem Risikofaktor „atypische NZN“ zeigen ein 13,43-fach erhöhtes Risiko als „Melanomgruppe“ klassifiziert zu werden im Vergleich zu Personen ohne diesen Risikofaktor (vgl. Tabelle 21: Regressionsmodell MM II).

„>40 melanozytären Nävi“ stellten den zweithäufigsten Faktor bei Patienten mit der Diagnose Malignes Melanom in der SCREEN-Kohorte dar und führten mit einer 1,36-fach höheren Wahrscheinlichkeit zur Klassifikation des Teilnehmers als „Melanomgruppe“ (vgl. Tabelle 21: Regressionsmodell MM II). Teilnehmer, die aufgrund dieses Kriteriums als Risikoperson charakterisiert wurden, waren meist <65 Jahre alt (siehe Anhang H). Garbe et al konnten gleichermaßen zeigen, dass Personen <60 Jahre ein höheres Relatives Risiko aufweisen >50 melanozytäre Nävi zu zeigen, als ältere Patienten. Die Rolle der melanozytären Nävi als Präkursoren für ein Malignes Melanom (Bauer et al., 2010) kann auf Basis der SCREEN-Kohorte für denkbar gehalten werden, da die „Melanomgruppe“ doppelt so häufig dieses Merkmal aufwies, als die „übereinstimmenden bestätigten Nicht-Tumorfälle“ (vgl. Tabelle 18: Auftreten von Risikofaktoren für MM differenziert nach Ergebnisgruppen). Ergab die Metaanalyse von Gandini et al. von 2005 auch einen stark streuenden Bereich für die Risikoerhöhung (6,9fach- 53,9fach), so war der Zusammenhang stets positiv.

Das gehäufte Auftreten von „atypischen NZN“ und „>40 melanozytären Nävi“ bei jüngeren Teilnehmern könnte auf ein Hochrisikokollektiv bei Teilnehmern <50 Jahren hindeuten. In der Diskussion zu These 1 (siehe Abschnitt 5.2) zeigte sich bereits, dass besonders junge Menschen in der SCREEN-Kohorte gleichzeitig mehrere Risikofaktoren aufwiesen, was eine Kumulation von Hochrisikopatienten im jüngeren Alter unterstützen würde.

In der Analyse zum zeitlichen Auftreten der Intervallkarzinome konnte keine Häufung in einem Monat oder Quartal festgestellt werden (vgl. Abbildung 12: Zeitliches Auftreten der Intervall-Melanome (4-24 Monate nach SCREEN-Untersuchung)). Bei einer Hochrisiko-Selektionierung wäre ein exponentieller Anstieg der 1-Survival-Analyse zu erwarten gewesen (vgl. Tabelle 10: SCREEN-Teilnehmer und der durch den Abgleich resultierenden Gruppen differenziert nach Altersgruppen (MM)).

Ferner besteht im Verlauf eines Lebens eine gewisse Dynamik zwischen den Risikofaktoren (z.B. Anzahl melanozytärer Nävi im jungen Alter). Es konnte bei Malignen Melanomen nicht gezeigt werden, dass die höhere Anzahl verschiedener Risikofaktoren in einer Person zu einem erhöhten Risiko für ein Malignes Melanom geführt hat, sondern dass die einzelnen Risikofaktoren für sich zu bewerten sind. Ein kumulativer Effekt kann natürlich an dieser Stelle nicht ausgeschlossen werden, zeigte sich jedoch nicht in den vorliegenden Daten. Beim NMSC ist dieser Zusammenhang letztlich nicht eindeutig zu klären. Hier steigen Inzidenz und Risikofaktorenanzahl im steigenden Alter zwar an, es wäre aber durchaus denkbar, dass anstelle eines kumulativen Effektes, einzelne Risikofaktoren hauptsächlich das Relative Risiko für das Auftreten eines NMSC erhöhten. Die Risikostratifizierung anhand der Summe von Risikofaktoren in einer Person ist im Rahmen eines Screenings somit nicht zu empfehlen.

Als weiterer Einflussfaktor auf die oben genannte Kumulation von Personen mit mehreren Risikofaktoren im jüngeren Alter wäre denkbar, dass die Dokumentationssorgfalt von Ärzten bei Patienten im jungen Alter erhöht ist. Somit würden in Folge falsch niedrige Prävalenzen der verschiedenen Risikofaktoren innerhalb der SCREEN-Kohorte dokumentiert. Darauf könnte hindeuten, dass bei Männern mit zunehmendem Alter häufiger „fehlende Angaben“ auf den Anamnesebögen oder überhaupt keine Dokumentationsbögen vorlagen (siehe Anhang J). Aufgrund des hohen Frauenanteils in der SCREEN-Kohorte, bei denen

sich die beschriebene Tendenz nicht nachvollziehen lässt, wird dem beschriebenen Szenario lediglich ein begrenzter Einfluss zugeschrieben.

Melanome in der „**Eigenanamnese**“ führen bei Teilnehmern der SCREEN-Kohorte mit einer 6,52-fach höheren Wahrscheinlichkeit zum Auftreten eines Melanoms (vgl. Tabelle 21: Regressionsmodell MM II). Wie unter These 1 (siehe Abschnitt 5.2) bereits besprochen ist dieser Risikofaktor aufgrund der geringeren Prävalenz von Melanomen in der Allgemeinbevölkerung verhältnismäßig seltener bei SCREEN-Teilnehmern zu finden, führt aber bei dessen Auftreten zu einer sehr viel höheren Wahrscheinlichkeit als Person der „Melanomgruppe“ klassifiziert zu werden.

Die Risikofaktoren „**Melanom in Familienanamnese**“ und „**Kongenitale Pigmentmale**“ zeigen sich indifferent in Bezug hinsichtlich ihrer positiven Voraussagekraft auf die Wahrscheinlichkeit ein Teilnehmer in der „Melanomgruppe“ zu sein.

Für die „**positive Familienanamnese**“ wird beschrieben, dass Personen mit diesem Faktor bei Auftreten eines Melanoms dieses in einem früheren Alter, bzw. in multipler Form vorliegen haben. Das Grundrisiko für ein Malignes Melanom sei jedoch nicht erhöht (Platz et al, 2000; Pho et al, 2006). Dies könnte erklären, warum es in der Untersuchung der SCREEN-Kohorte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen diesem Risikofaktor und der Einteilung als „Melanomgruppe“ gibt. Eine amerikanische Studie von 2011 konnte hingegen zeigen, dass ein Melanom in der familiären Anamnese 1,94-fach wahrscheinlicher zur Entwicklung eines Malignen Melanoms führt (Qureshi et al. 2011). Es ist jedoch zu vermerken, dass Qureshi et al. in ihrer Untersuchung nur Melanompatienten betrachteten und in der SCREEN-Untersuchung die gesamte „Melanomgruppe“ (bestehend aus SCREEN +, KR +; SCREEN -, KR +; SCREEN +, KR -) betrachtet wird. Darüber hinaus nahmen ausschließlich Frauen an der Studie von Qureshi et al. teil, was dazu führt, dass eine direkte Ergebnisübertragung auf die SCREEN-Kohorte nicht möglich ist.

Weiterhin ist festzustellen, dass neben den bisher ermittelten Risikofaktoren auch uns unbekannte prädisponierende Faktoren das Risiko für einen Hautkrebs erhöhen könnten. So fanden sich einige Personen, die aufgrund von „**Sonstigen Gründen**“ als Risikoperson klassifiziert wurden. Diese Teilnehmer zeigten eine nicht unerhebliche Erhöhung des Relativen Risikos. Eine genauere Differenzierung dieser

„Sonstigen Gründe“ ist leider nicht mehr möglich, da keine Freifeldnennung möglich war.

Unserer Auffassung nach bilden die körperliche Untersuchung und die Erfassung von Risikofaktoren eine diagnostische Einheit für Personen in den beschriebenen Risikogruppen. Obwohl 11,8% der detektierten Malignen Melanome in der Altersklasse (20-34 Jahre) auftraten und diese Personen vermehrt Risikofaktoren aufwiesen, werden diese, vorwiegend aus ökonomischen Überlegungen, nicht vom 2008 deutschlandweit eingeführten Hautkrebsscreening erfasst. Einen kompletten Ausschluss dieser Personengruppe halten wir aber für unzureichend. Es stellt sich eher die Frage, welches Tool zu installieren wäre, um eine Brücke zwischen Ökonomie und adäquater Screeningkultur herzustellen. Eine Lösung wäre vielleicht, dass jeder Bürger in Deutschland die Möglichkeit hat das persönliche Risikoprofil zu ermitteln, wie es beispielsweise auf der Website des National Cancer Institute in den USA möglich ist. Hier wird anhand von Bildern und einfach zu beantwortenden Fragen (Alter, Geschlecht, Hautfarbe, Anzahl Nävi, Sonnenbräunungstyp) ein prozentuales Risiko ermittelt einen Hautkrebs zu entwickeln.

Fraglich ist aber, ob ein „Risikorechner“ ohne persönliche Nachbesprechung mit einem fachlich ausgebildeten Arzt nicht im Verlauf zu unnötigen Exzisionen führen könnte. So konnten Baade et al. 2008 zeigen, dass das „persönliche Drängen“ der Patienten auf eine Exzision der Hautläsion zu einer Erhöhung der Number-Needed-to-Excise um 2,5 führte. Hingegen führte die ärztliche Untersuchung und dessen Verdacht auf Malignität der Läsion zu einer deutlichen Verminderung der NNE um den Faktor 8 (Baade et al. 2008). Robinson et al. (2002) zeigten, dass eine Selbstuntersuchung der Haut, besonders effektiv war, wenn diejenige Person Erfahrungen durch eine ärztliche Ganzkörperexamination aufwies.

Zusammenfassend führen die Untersuchungen zu einem Lösungsansatz, eine einmalige Erstuntersuchung bereits im jüngeren Alter anzubieten und dann eine risikoadjustierte Intervallkontrolle fortzuführen. Die Erstuntersuchung würde dann nicht nur der Risikostratifizierung dienen, sondern könnte auch als Informationsmedium hinsichtlich Primärprävention und als Übung für spätere Selbstuntersuchungen genutzt werden.

5.3.2 Diagnose eines NMSC in Abhängigkeit von Risikofaktoren

Die Wahrscheinlichkeit als **Mann** an einem SCC/BCC zu erkranken, ist um den Faktor 1,43/1,71 erhöht, im Vergleich zu den weiblichen Gescreenten (vgl. Tabelle 27: Logistische Regressionsmodell SCC I sowie Tabelle 32: Logistische Regressionsmodell BCC I). Männliche Teilnehmer wurden darüber hinaus zu 14% initial als Risikoperson für NMSC charakterisiert, unter den Frauen waren es nur 7,7% (vgl. Tabelle 22: Häufigkeit der Risikofaktoren für ein SCC in der SCREEN-Kohorte differenziert nach Frauen und Männern sowie im Gesamtkollektiv).

Mögliche Ursache des vermehrten Auftretens von Risikopersonen in der männlichen Gruppe der SCREEN-Kohorte könnte durch äußere Bedingungen beeinflusst worden sein, wie beispielsweise durch unterschiedliche berufliche Tätigkeitsfelder. So arbeiten Männer vermehrt in Tätigkeitsbereichen bei denen eine höhere UV-Exposition oder eine Aussetzung des Körpers mit chemischen/physikalischen Mitteln häufig einhergehen. Auch die Microzensusbefragung 2011 bestätigt diese Annahme. Arbeiten Männer etwa siebenmal häufiger in Hoch-und Tiefbau, so zeigen Frauen etwa dreimal häufiger eine Anstellung im Verwaltungs-bzw. Sozialwesen (Statistisches Bundesamt, 2011). Knuschke et al. (1990) konnten zeigen, dass die UV-Jahresexposition eines Bauarbeiters um den Faktor 4,7 erhöht ist, im Vergleich zum Innenbeschäftigten. Aus den Darstellungen ergibt sich die Schlussfolgerung, dass der Unterschied hinsichtlich des Auftretens eines NMSC bei Männern und Frauen, auch durch andere Risikofaktoren (hier: kumulative Sonnenexposition) bedingt sein könnte und dass das Geschlecht nur ein Surrogat für diese Faktoren darstellen könnte. Für die Bestimmung des quantitativen Einflusses, wäre eine Berufsanamnese innerhalb von SCREEN wünschenswert gewesen.

Bereits in der Diskussion zur These 1 (siehe Abschnitt 5.2) wurde verdeutlicht, dass besonders **ältere Teilnehmer** vermehrt als Risikoperson für ein NMSC charakterisiert wurden. Darüber hinaus zeigen sich mit steigendem Alter Kumulationen der einzelnen Risikofaktoren, sodass ältere Teilnehmer mehr Risikofaktoren aufweisen, als jüngere. Die Wahrscheinlichkeit als Person der „NMSC-Gruppe“ klassifiziert zu werden, steigt indes um 9% (SCC), bzw. 7% (BCC) mit jedem weiteren Lebensjahr (vgl. Tabelle 27: Logistische Regressionsmodell SCC I sowie Tabelle 32: Logistische Regressionsmodell BCC I). Entgegen den Darstellungen zum Malignen Melanom, wo das Alter allein bereits als starker

Risikofaktor zur Entwicklung eines Melanoms postuliert wurde, kann beim NMSC die Kumulation verschiedener Risikofaktoren im Verlauf der Lebensjahre angenommen werden (vgl. Tabelle 23: Altersverteilung innerhalb der Gruppen mit einem oder mehreren Risikofaktoren für ein NMSC).

Innerhalb der SCREEN-Kohorte zeigten sich 9,4% aller Teilnehmer als **Risikoperson für ein NMSC** (vgl. Tabelle 25: Auftreten von Risikofaktoren für SCC differenziert nach Ergebnisgruppen). Trotz dieses prozentual geringen Auftretens der Risikofaktoren für ein NMSC in der Grundkohorte, wurden die „NMSC-Gruppe“ (SCREEN +/- KR +; SCREEN -/ KR +; SCREEN +/-KR -) zum Großteil als Risikoperson klassifiziert (vgl. Tabelle 25: Auftreten von Risikofaktoren für SCC differenziert nach Ergebnisgruppen und Tabelle 30: Auftreten von Risikofaktoren für BCC differenziert nach Ergebnisgruppen). Die Wahrscheinlichkeit als Risikoperson für ein NMSC auch eine Person aus der „NMSC-Gruppe“ zu sein, erhöht sich beim SCC um den Faktor 17,78 und beim BCC um den Faktor 15,64, im Vergleich zur Nicht-Risikoperson (vgl. Tabelle 28: Regressionsmodell SCC II und Tabelle 33: Regressionsmodell BCC II).

Die Erklärung des unterschiedlichen Einflusses der Risikofaktoren auf die „NMSC-Gruppe“ des SCC und des BCC, liegt, wie bereits unter These 1 angedeutet, darin, dass manche Risikofaktoren (z.B. kumulative Sonneneinstrahlung) für das SCC, bzw. BCC als weniger spezifisch angesehen werden können.

Wie bereits unter These 1 erläutert (siehe Abschnitt 5.2) zeigt die „NMSC-Gruppe“ ungefähr zur Hälfte den Risikofaktor „**chronischer UV-Schaden**“. Dabei findet sich dieser Risikofaktor zu einem geringeren Prozentsatz bei Teilnehmern, die als „BCC-Gruppe“ (SCREEN +/- KR +; SCREEN -/ KR +; SCREEN +/-KR -) charakterisiert wurden. Unter These 1 wurde bereits dargestellt, dass es hinsichtlich der Definition des „chronischen UV-Schadens“ verschiedene Ansätze gibt und dass der „kumulative UV-Schaden“ als Risikofaktor für ein SCC und die „sporadische Sonnenexposition“ als Risikofaktor für ein BCC zu betrachten sind (Diepgen et al, 2010). Hinsichtlich der prognostischen Voraussagekraft ist festzustellen, dass die Wahrscheinlichkeit als Person der „NMSC-Gruppe“ kategorisiert zu werden, beim SCC um den Faktor 3,99 und beim BCC um den Faktor 5,77 erhöht ist. Die Ergebnisse der SCREEN-Kohorte zeigen, dass der „chronische UV-Schaden“ beim BCC zwar insgesamt seltener angegeben wurde, dann aber eine starke

Risikoerhöhung mit sich bringt. Denkbar wäre, dass entweder Unsicherheiten hinsichtlich der Definitionen bestanden und deshalb nur zu einem geringen prozentualen Anteil der „chronische UV-Schaden“ als Risikofaktor angegeben wurde, oder dass eine sehr spezifische Angabe dieses Risikofaktors vorgenommen wurde. Für die Genauigkeit der Angabe eines „chronischen UV-Schadens“ bei einem BCC spricht, dass „übereinstimmende bestätigte Tumorfälle“ zu etwa 10% häufiger den genannten Risikofaktor aufweisen, als die „Tumore nur in SCREEN“ oder „Intervallkarzinome“.

Teilnehmer mit einem **NMSC in der Eigenanamnese** zeigten eine 2,98-fache (SCC), bzw. 7,36-fache (BCC) Wahrscheinlichkeit als Person der „NMSC-Gruppe“ klassifiziert zu werden. Diepgen et al. gaben 2010 an, dass Personen mit einer positiven Eigenanamnese mit einer Wahrscheinlichkeit von 36-52% ein erneutes NMSC innerhalb von fünf Jahren entwickelten.

0,3% aller Teilnehmer gaben eine **Immunsuppression** in ihrer bisherigen ärztlichen Behandlung an. Dabei zeigen „übereinstimmende bestätigte Tumorfälle“, trotz eines insgesamt geringen Auftretens dieses Risikofaktors, ein doppelt so hohes Vorkommen dieses Risikofaktors im Vergleich zu den „Tumoren nur in SCREEN“, bzw. Personen mit Intervallkarzinome (vgl. Tabelle 25: Auftreten von Risikofaktoren für SCC differenziert nach Ergebnisgruppen und Tabelle 30: Auftreten von Risikofaktoren für BCC differenziert nach Ergebnisgruppen). Teilnehmer mit diesem Risikofaktor zeigten eine 3,72-fache (SCC), bzw. 2,3-fache (BCC) Erhöhung des Risikos, als Person der „NMSC-Gruppe“ klassifiziert zu werden (vgl. Tabelle 28: Regressionsmodell SCC II sowie Tabelle 33: Regressionsmodell BCC II). Somit ist bei geringer Prävalenz und einer gewissen Unschärfe hinsichtlich der Definition, wie unter These 1 aufgezeigt (siehe Abschnitt 5.2), der Risikofaktor „Immunsuppression“ mit einer starken Risikoerhöhung hinsichtlich der Charakterisierung als „NMSC-Gruppe“ verbunden. Tessari et al zeigten 2012, dass das NMSC, als Tumor mit der höchsten Inzidenz, bei Patienten mit einer Organtransplantation und einer damit verbundenen Immunsuppression auftritt.

Der „**Röntgenschaden**“ wurde nur bei einem untergeordneten Teil der SCREEN-Kohorte als Risikofaktor dokumentiert. Neben eventuellen Definitionsschwierigkeiten, wie unter These 1 (siehe Abschnitt 5.2) beschrieben, könnte dies an den verbesserten Geräten in der Radiologie und einer rechtlich verbindlichen

Strahlenschutzverordnung liegen, die eine übermäßige Strahlenexposition und einen damit verbundenen Schaden weitgehend einschränken. Karagas et al. (1996) untersuchten die empirische Risikogruppe von Strahlenexponierten hinsichtlich ihres Auftretens von NMSC. Dabei zeigte sich, dass die Steigerung des Relativen Risikos für ein BCC ($RR= 2,3$) deutlich erhöht, für ein SCC ($RR= 1,0$) nicht erhöht war. Daraus wurde geschlussfolgert, dass der Röntgenschaden eher als Risikofaktor für ein BCC anzusehen sei. Auch Diepgen et al (2010) beschrieben die ionisierende Strahlung als Risikofaktor für ein BCC. Auch für die SCREEN-Teilnehmer zeigte sich dieser Zusammenhang. So zeigen Teilnehmer mit dem Risikofaktor „Röntgenschaden“ insgesamt eine 2,67-fache Wahrscheinlichkeit als Person der „NMSC-Gruppe“ charakterisiert zu werden, wohingegen nur eine 1,5-fache Risikoerhöhung für ein SCC besteht.

5.4 Fazit Hypothese 1/2

Eine Erhebung von Risikofaktoren im Rahmen von Screeninguntersuchungen führt immer zu der Frage, ob eine Charakterisierung einer bestimmten Risikogruppe möglich ist und ob sich hierdurch eine Einschränkung der zu Screenenden auf eben diese Gruppe erreichen lässt. Im Rahmen der kritischen Beurteilung von Risikofaktoren ist es wichtig, sich bewusst zu machen, dass das Vorliegen eines Risikofaktors lediglich das in der Allgemeinbevölkerung bereits vorhandene Risiko erhöht und nicht als alleinige Ursache für die Entstehung eines Hautkrebses zu werten ist. Unsere Untersuchungen zeigten, dass die empirisch identifizierten und z.T. evidenzbasierten Risikofaktoren häufig bei Personen mit „übereinstimmenden bestätigten Tumorfällen“ und Intervallkarzinomen zu finden sind. Jedoch wurde auch deutlich, dass Personen mit einem Intervallkarzinom zu einem geringeren Anteil als Risikoperson identifiziert wurden. Möglicherweise werden Personen ohne Risikofaktoren eher hinsichtlich ihres Risikos von Seiten des Untersuchers unterschätzt wurden.

Aus den vorliegenden Daten geht hervor, dass sich aus der Klassifikation als Risikoperson und dem klinischen Verdacht ein kumulativer Effekt ergibt, der die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass ein Malignes Melanom vorliegt. Zeigte sich beim Vorliegen eines der beiden Kriterien etwa jeder Fünzigste mit einem Melanom im Krebsregister, so konnte bei Vorliegen beider Kriterien jeder Zwanzigste mit einem

Malignen Melanom identifiziert werden. Daher ist zu empfehlen Risikofaktoren als eine Gedankenstütze anzusehen, die immer im Zusammenhang mit einer unabhängigen körperlichen Untersuchung zu betrachten ist. Eine Analyse der Risikofaktoren einer Person ist allerdings dahingehend unerlässlich, als dass über vermeidbare Risikofaktoren durch individuelle Beratung im Rahmen eines Screenings oder allgemein durch initiierte Informationskampagnen informiert werden könnte und so ggf. einer Verhaltensprävention erzielt werden könnte.

Auf Basis der vorliegenden Daten erscheinen eine einmalige Massenuntersuchung (erste Screening-Untersuchung plus Feststellung der Risikokonstellation) und dann eine regelmäßige Untersuchung von Risikopersonen und eine Untersuchung von Nicht-Risikopersonen mit verlängertem Screeningintervall als denkbar. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass in einem Zeitraum von zwei Jahren (welcher gerade als Kontrollintervall vorgesehen ist) ein relevant hoher Anteil einen Hautkrebs entwickelte und dieser Zeitraum somit schon als grenzwertig lang zu betrachten wäre.

5.5 Hypothesen 3

- ❖ *Die Hautkrebsscreeningkohorte hat eine geringere Melanom-bedingte Mortalität als eine Bevölkerungsgruppe ohne vorheriges Screening.*
- ❖ *Das Vorhandensein von Risikofaktoren für Hautkrebs ist mit einem schlechten Outcome (= Tod innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes) assoziiert.*

Beobachtete Melanom-bedingte Mortalität

Im Zeitraum zwischen der SCREEN-Untersuchung und dem 31.12.2008 sind 6.927 Teilnehmer von allen 360.288 Gescreenten (1,9%) verstorben (3.682 Frauen [1,4% bezogen auf den Gesamtanteil an weiblichen Teilnehmerinnen]; 3.244 Männer [3,4% bezogen auf den Gesamtanteil an männlichen Teilnehmern]). Dies entspricht einer Mortalitätsrate der SCREEN-Kohorte von 1.923/100.000 Teilnehmer im Nachbeobachtungszeitraum. Im Vergleich hierzu starben 2010 in Schleswig-Holstein mit 2.834.259 Einwohner/-Innen, 14.334 Personen. Dies entspricht einer Mortalitätsrate von 506/100.000 Personen.

Da es sich bei der Mortalitätsrate in SCREEN jedoch um eine kumulative Mortalitätsrate handelt, welche einen Zeitraum von 4,5-Jahren umfasst, ist vor dem Vergleich beider Mortalitätsraten eine Umrechnung in eine jährliche Mortalitätsrate

notwendig. Einer rohen jährlichen Mortalitätsrate in SCREEN von 427/100.000 Personen steht dann eine rohe Mortalitätsrate in Schleswig-Holstein von 506/100.000 Personen gegenüber.

Die Mortalitätsraten in SCREEN können mit den Mortalitätsraten des Saarlandes verglichen werden (siehe Tabelle 34: Vergleich der Mortalitätsrate in SCREEN mit der Mortalitätsrate vor und nach SCREEN in Schleswig-Holstein und im Saarland (modifiziert nach GBE-Bund-Daten)). Das Saarland bietet, bei einer ähnlichen Bevölkerungsstruktur und einer seit langem etablierten Krebsregistrierung bei hoher Vollständigkeit der Meldungen, die Möglichkeit eine Vergleichsgruppe ohne SCREEN-Intervention abzubilden.

Vor SCREEN (2002/2003) zeigten Schleswig-Holstein und das Saarland etwa gleiche Mortalitätsraten (SH 3,6/100.000 Personen; Saarland 3,8/100.000 Personen). Bei insgesamt ansteigender Mortalität in Deutschland zeigt sich jedoch nach dem SCREEN-Zeitraum ein Unterschied zwischen beiden Bundesländern. So zeigt das Saarland im Zeitraum von 2004 bis 2008 eine Mortalitätsrate von 4,3/100.000 Personen pro Jahr, Schleswig-Holstein hingegen von 3,1/100.000 Personen pro Jahr. Dabei ist die Mortalitätsrate in Schleswig-Holstein mit den Mortalitätsraten in SCREEN etwa vergleichbar (siehe Tabelle 34: Vergleich der Mortalitätsrate in SCREEN mit der Mortalitätsrate vor und nach SCREEN in Schleswig-Holstein und im Saarland (modifiziert nach GBE-Bund-Daten)).

Verstorbene Teilnehmer lebten durchschnittlich noch 59,3 Monate (Standardabweichung: 4,96 Monate) nach der SCREEN-Intervention. Dabei lebten weibliche Teilnehmer im Mittel 59,4 +/- 4,49 Monate und männliche Teilnehmer 58,9 +/- 6,09 Monate. Laut C. Garbe ergab eine Untersuchung von 5.873 Patienten in Tübingen, dass nach 120 Monaten noch 96% mit einem T1-, 85% mit einem T2-, 70% mit einem T3- und 55% mit einem T4-Tumor lebten (Garbe et al. 1995). Das bei Garbe beschriebene Patientenkollektiv wies keine erkennbare Metastasierung auf und ist aufgrund des niedrigeren Tumorstadiums mit den Personen, welche in SCREEN ein Melanom zeigten, vergleichbar.

Angesichts der Diskussion um den Lead-time-Bias bleibt es fraglich, ob die mittlere Überlebensdauer überhaupt der geeignete Endpunkt für die Evaluation des Screeningserfolges darstellt. Vielmehr sollte die Mortalitätsreduktion zur Evaluation

herangezogen werden. Die beschriebene Reduktion ist als positiver Effekt des Screenings zu deuten.

Die kontrovers diskutierten Fragestellungen zur Mortalitätssenkung und Überdiagnose finden sich ebenso bei anderen Screenings, welche teils durch RCTs untersucht worden sind. So veröffentlichten Mandelblatt et al. 2009, dass durch das Mammographiescreening eine Mortalitätssenkung von 15-20%, besonders in der Altersgruppe 40-70-jähriger Frauen, möglich war (Mandelblatt et al. 2009). Gleichzeitig wird eine Überdiagnoserate von 24% durch Gilbert Welch gezeigt (Welch et al. 2006). Welch gibt weiterhin an, dass es zwischen 7-39% unentdeckte Brustkrebse gibt. Die unterschiedliche prozentuale Angabe erklärt er dadurch, dass unterschiedliche Pathologen zu verschiedenen Beurteilungen hinsichtlich des Vorhandenseins eines minimalen Tumors gekommen seien. Er verdeutlicht dadurch, dass unterschiedliche Untersucher, trotz gleicher Ausbildung, zu verschiedenen Ergebnissen kommen würden, bzw. jeder den Begriff des „invasiven Tumors“ unterschiedlich für sich definiert.

Noch stärker divergierende Ergebnisse finden sich beispielsweise beim Lungenkrebsscreening. Fontana et al. (1991) untersuchten im Rahmen eines Projektes an der Mayo-Klinik den Nutzen einer Röntgenuntersuchung der Lunge und einer zytologischen Untersuchung des Sputums bezüglich der Mortalitätssenkung. Sie fanden keine signifikante Senkung der Mortalität in der Gruppe mit im Vergleich zur Gruppe ohne die Untersuchungen. Marcus et al. zeigten dann in einem Follow-up des Projektes, dass bis zu 51% Überdiagnosen im Rahmen des Projektes auftraten (Marcus et al. 2006).

Die ‚European Randomized Study of Prostate Cancer (ERSPC)‘ konnte mit trotz abgemilderter Kriterien (Untersuchung alle 4 Jahre, > 4 ng/ml PSA) im Vergleich zur ‚Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer (PLCO)‘- Untersuchung, nur leicht bessere Werte hinsichtlich der Überdiagnoserate zeigen. So konnte eine ca. 60%-ige Überdiagnoserate, bei 21%-iger Mortalitätssenkungsrate in der ERSPC gezeigt werden (Roobol et al. 2013, Ilic et al. 2013).

Dr. Otis Brawley, Leiter der American Cancer Association, beschreibt, dass es eine Unverhältnismäßigkeit zwischen dem Eingriff bei einer Screeninguntersuchung und dem nicht gesicherten Erfolg gibt ("The simple, 'Let's find it early, let's not pay any

attention to the potential for harm' - that same thought process is what started prostate cancer screening.". Dr. Otis Brawley). Dabei ist nach Autorenansicht allerdings der unterschiedliche Grad der Invasivität der Screenings zu beachten. Eine Ganzkörperuntersuchung in SCREEN ist vergleichsweise weniger eingreifend für den Patienten, als beispielsweise eine rektale Untersuchung oder eine röntgenologische Bildgebung. Die bei Verdacht auf Hautkrebs durchgeführte Biopsie kann auch als weiterführende Diagnostik betrachtet werden, wie es beispielsweise die Prostatastanzbiopsie nach einer auffälligen rektalen Untersuchung darstellt.

Tørring et al. zeigten in einer dänischen Kohortenstudie, welche 2013 veröffentlicht wurde, dass Patienten mit Melanom, Prostata-, Kolorektalem- oder Brustkrebs und Krankheitssymptome mit verlängertem diagnostischen Intervall eine erhöhte Mortalität aufwiesen. Aufgrund geringer Fallzahlen waren die Ergebnisse allerdings nicht statistisch signifikant (Tørring et al. 2013). Dennoch bestärken die Ergebnisse abermals, gerade in Anbetracht der steigenden Inzidenz, die Notwendigkeit Hautkrebs in prognostisch günstigem Stadium zu detektieren und zeitnah therapeutisch zu versorgen.

Einfluss der Risikofaktoren auf die Mortalität beim Malignen Melanom

4.879 SCREEN-Teilnehmer sind an krebsbedingten Todesursachen verstorben, wobei 4.816 Verstorbene an ‚Nicht-Hautkrebs-Tumorerkrankungen‘ (69,5% aller bekannten Todesfälle) und 63 Personen (0,9% aller bekannten Todesfälle) an Hautkrebs verstarben.

Werden allerdings die „Hautkrebs-Todesfälle“ betrachtet, so zeigt sich eine Letalitätsrate innerhalb der SCREEN-Kohorte von 5,7/100.000 Teilnehmerinnen und 25,2/100.000 Teilnehmern. Dies stützt die These von Waldmann et al., dass Männer erst später mit einem höheren Tumorstadium, bzw. bei anderer gesundheitlicher Problematik mit der Hautkrebsscreeningintervention in Kontakt treten. Mittels logistischer Regression konnte der Einfluss des Geschlechtes auf die Mortalität in der SCREEN-Kohorte weiter quantifiziert werden (OR 1,9; $p < 0,001$). Die Untersuchung von Marashi-Pour et al. bestätigt den Einfluss des Geschlechtes auf das Risiko an dem diagnostizierten Melanom zu versterben. Auch hier zeigen Männer ein erhöhtes Risiko (OR 1,76; $p < 0,001$). Sie zeigen darüber hinaus, dass sich bei Frauen und

Männern mit zunehmender Tumordicke zunächst eine ähnliche Risikosteigerung zeigt und erst im weiteren Verlauf (ab 2,01 mm) eine deutliche Differenz zwischen den Risikoerhöhungen zu verzeichnen ist (Marashi-Pour et al. 2012).

Trotz der schlechteren Prognose des männlichen Geschlechtes hinsichtlich der Mortalität zeigt sich kein wesentlicher Unterschied in der mittleren Überlebensdauer im Vergleich zur weiblichen SCREEN-Kohorte. Dies könnte darauf hindeuten, dass Männer, die laut Waldmann et al. ein höheres Tumorstadium zeigten, mehr von der SCREEN-Intervention profitierten (Waldmann et al. 2012).

Mit zunehmendem Alter konnte eine Wahrscheinlichkeitssteigerung um 9,4% pro Lebensjahr festgestellt werden, am diagnostizierten Hautkrebs zu versterben. Marashi-Pour et al. fanden in ihrer Untersuchung von 52.330 australischen und neuseeländischen Melanomfällen zwischen 1988 und 2007 ähnlich ausgeprägte Ergebnisse. Sie geben eine Mortalitätssteigerung von 24% pro 10 Jahre Alterszunahme an. Gleichzeitig stellten sie fest, dass die Mortalität von Melanompatienten im Vergleich zu 1988 deutlich gesenkt werden konnte (Marashi-Pour et al. 2012). Dies könnte als Ergebnis der verbesserten Prävention, Früherkennung und Therapie für das Maligne Melanom gewertet werden.

80% der Frauen und 50% der Männer, die an einem Melanom verstorben sind, wurden während SCREEN als Risikoperson für ein Malignes Melanom charakterisiert. Dies macht deutlich, dass die Risikofaktoren nicht nur eine diagnostische, sondern vor allem bei Frauen auch prognostische Relevanz besitzen. Dabei scheint die Anzahl von Risikofaktoren bei einer Person nicht entscheidend zu sein, zeigten doch 62,5% und damit der überwiegende Teil der Verstorbenen lediglich einen Risikofaktor.

Der Risikofaktor ‚klinisch atypische Nävi‘ wurde bereits in den vorhergehenden Kapiteln als der Risikofaktor mit der größten Trennschärfe beschrieben. So findet er sich bei 70,7% aller „übereinstimmenden bestätigten Tumorfälle“, jedoch nur bei 14,5% der „übereinstimmenden bestätigten Nicht-Tumorfälle“ (vgl. Tabelle 18: Auftreten von Risikofaktoren für MM differenziert nach Ergebnisgruppen). ‚Klinisch atypische Nävi‘ führen mit einer 13,4-fach höheren Wahrscheinlichkeit dazu, dass SCREEN-Teilnehmer als Person der „Melanomgruppe“ klassifiziert wurden (vgl. Tabelle 21: Regressionsmodell MM II). In Bezug auf den prognostischen Verlauf von

Malignen Melanomen zeigt sich wiederholt der große Einfluss der ‚klinisch atypischen Nävi‘. So zeigen Personen mit diesem Risikofaktor eine 1,14-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit an diesem Malignen Melanom zu versterben (vgl. Tabelle 35: Komplexes Regressionsmodell Mortalität MM).

Von den Risikofaktoren für ein Malignes Melanom zeigt die ‚positive Eigenanamnese‘ den stärksten Risikoanstieg an einem Melanom zu versterben (OR 1,8; $p < 0,001$) (vgl. Tabelle 35: Komplexes Regressionsmodell Mortalität MM). Die ‚positive Eigenanamnese‘ führte bereits mit einer 6,5-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit dazu als Person der „Melanomgruppe“ klassifiziert zu werden (vgl. Tabelle 21: Regressionsmodell MM II). Auf Grundlage dieser beiden Erkenntnisse ist zu empfehlen, Personen mit einer ‚positiven Eigenanamnese‘ engmaschig zu kontrollieren. Bei insgesamt geringer Prävalenz dieses Risikofaktors in der Bevölkerung wird die ökonomische Belastung als vertretbar eingestuft.

„>40 melanozytäre Nävi“ führten mit einer 1,36-fachen Wahrscheinlichkeit zur Zuordnung der Person zur ‚Melanomgruppe‘ (vgl. Tabelle 21: Regressionsmodell MM II). Dabei zeigte dieser Risikofaktor eine deutlich geringere Trennschärfe, als die ‚klinisch atypischen Nävi‘, trat er doch bei 36,1% der ‚bestätigten Tumorfälle‘ und bei 15,3% der ‚bestätigten Nicht-Tumorfälle‘ auf. Hinsichtlich der prognostischen Relevanz zeigt sich dieser Risikofaktor als statistisch nicht signifikant (OR 0,8; $p = 0,003$) (vgl. Tabelle 35: Komplexes Regressionsmodell Mortalität MM). Bei etwa ähnlicher Prävalenz dieses Risikofaktors in der Gesamtkohorte (14,6%), verglichen mit der Prävalenz der ‚klinisch atypischen Nävi‘ (13,9%), ist zu empfehlen, die ‚>40 melanozytären Nävi‘ in der Screeningrelevanz den ‚klinisch atypischen Nävi‘ unterzuordnen (vgl. Tabelle 15: Häufigkeit der Risikofaktoren für ein Malignes Melanom in der SCREEN-Kohorte differenziert nach Frauen und Männern sowie im Gesamtkollektiv).

Die ‚positive Familienanamnese‘ ist ein Risikofaktor, welcher mit einer Prävalenz von 2,0% in der Gesamtkohorte auftrat. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Risikoerhöhung als Person der ‚Melanomgruppe‘ eingestuft zu werden (OR 0,91; $p = 0,67$) (vgl. Tabelle 21: Regressionsmodell MM II). Auch hinsichtlich der prognostischen Relevanz zeigte sich keine signifikante Risikoerhöhung am diagnostizierten Malignen Melanom zu versterben, wenn ein Teilnehmer eine

„positive Familienanamnese“ aufwies (OR 0,8; $p=0,221$) (vgl. Tabelle 35: Komplexes Regressionsmodell Mortalität MM).

„Kongenitale Pigmentmale“ zeigten sich bei 10,3% der „übereinstimmenden bestätigten Tumorfälle“ und bei 14,3% der „Intervallkarzinome“ in der SCREEN-Kohorte (vgl. Tabelle 18: Auftreten von Risikofaktoren für MM differenziert nach Ergebnisgruppen). Trotz fehlender Risikoerhöhung der Zugehörigkeit einer Person zur „Melanomgruppe“ (OR 0,88; $p=0,31$) (vgl. Tabelle 21: Regressionsmodell MM II) und fehlender prognostischer Relevanz (OR 0,96; $p=0,61$), ist zu beachten, dass Intervallkarzinompatienten mit einer nicht unerheblichen Prävalenz „kongenitale Pigmentmale“ aufwiesen (vgl. Tabelle 35: Komplexes Regressionsmodell Mortalität MM).

5.6 Fazit Thesen 3 und 4

Die Mortalität am Malignen Melanom der SCREEN-Kohorte, sowie der Einwohner Schleswig-Holsteins bleibt hinter der Mortalität der Einwohner des Saarlandes, bei ähnlich steigender Inzidenz, zurück. Die Zusammenschau der Ergebnisse deutet darauf hin, dass die Hautkrebsscreeningintervention die Mortalität des Malignen Melanoms senken kann. Unbeeinflusst bleibt hingegen die Überlebensdauer der unheilbar Erkrankten.

Besonderen prognostischen Einfluss zeigte der Risikofaktor „klinisch atypische Nävi“. Es wird empfohlen diesen als führenden Screeningparameter zu betrachten.

Die stark ausgeprägte prognostische Relevanz des Risikofaktors „positive Eigenanamnese“ wird als Indiz dafür gewertet, dass Patienten mit Zustand nach Malignem Melanom in ein engmaschiges Nachsorgeprogramm integriert werden sollten.

5.7 Stärken und Schwächen der Arbeit

Das SCREEN-Projekt ist mit rund 360.000 gescreeenten Personen weltweit das größte bevölkerungsbezogene Hautkrebsscreening-Projekt. Auf Basis eines probabilistischen Record Linkages konnte der SCREEN-Datensatz mit dem Datensatz des Epidemiologischen Krebsregisters Schleswig-Holstein verknüpft werden und dadurch Follow Up-Informationen für die SCREEN-Teilnehmer gewonnen werden. Der so generierte Datensatz erlaubt es, die Art und Anzahl an Intervallkarzinomen, sowie die Hautkrebsmortalität in der Kohorte zu bestimmen. Darüber hinaus war es möglich, zu überprüfen, ob Personen mit Risikofaktoren für Hautkrebs im Vergleich zu Personen ohne Risikofaktoren häufiger Intervallkarzinome aufweisen bzw. versterben. Somit kann eine Aussage über die prognostische Relevanz der einzelnen Risikofaktoren getroffen werden. Damit kann diese Arbeit einen wichtigen Beitrag zur anstehenden Evaluation des nationalen Hautkrebsscreenings leisten.

Es zeigten sich aber auch einige Limitationen der Arbeit im Zusammenhang mit dem bevölkerungsbezogenen Krebsregister als Abgleichsquelle. So ist davon auszugehen, dass durch die anfänglich mögliche anonyme Krebsregistrierung einige „Tumore nur in SCREEN“ festgestellt wurden, da dem SCREEN-Eintrag kein Krebsregistereintrag zugewiesen werden konnte. Dies vermindert möglicherweise die Quote an „übereinstimmenden bestätigten Tumorfällen“.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist darin zu sehen, dass ein wichtiger Risikofaktor für das Maligne Melanom -nämlich der Hauttyp- im Rahmen des SCREEN-Projektes nicht erfasst werden konnte. Des Weiteren wäre bei den Risikofaktoren „Immunsuppression“ und „Röntgenschaden“ eine Erläuterung, bzw. die Angabe eines Grenzwertes wünschenswert gewesen. Möglicherweise hätte eine Erinnerung an die Meldung des Tumors an das Krebsregister bei Tumorbefund auf dem Untersuchungsbogen eine Verringerung der Rate „Tumoren nur in SCREEN“ herbeigeführt.

6 Zusammenfassung und Fazit

Das SCREEN-Projekt bietet die einzigartige Möglichkeit mit einer großen Kohorte von Teilnehmern eines Hautkrebsscreenings die prognostische Voraussagekraft einzelner Risikofaktoren für die Hautkrebsentdeckung, die Intervallkarzinomrate nach negativer Hautkrebsscreeninguntersuchung, sowie die Auswirkungen einer Screeninguntersuchung auf die Hautkrebsmortalität zu untersuchen.

Das Modellprojekt zum Hautkrebsscreening wurde von Juli 2003 bis Juni 2004 in Schleswig-Holstein durchgeführt. Innerhalb des 12-monatigen Interventionszeitraumes ließen sich mehr als 360.000 Personen auf Hautkrebs screenen. Frauen nahmen dreimal häufiger als Männer am SCREEN-Projekt teil. Rund 27 % der Screeningteilnehmer wurden durch die screenenden Ärzte als Risikoperson für ein Melanom klassifiziert. Als Risikoperson für ein NMSC wurden, mit rund 9 % deutlich weniger Personen eingestuft.

Der Datensatz der SCREEN-Kohorte wurde mit dem Krebsregister Schleswig-Holstein abgeglichen und durch die Tumorkenndaten und Angaben zur Hautkrebs-Sterblichkeit ergänzt. Nach dem Abgleich stand ein Datensatz von 360.196 Personen zur Verfügung.

Mit dem Krebsregisterabgleich ergaben sich in der SCREEN-Kohorte für das Maligne Melanom 380 „übereinstimmende bestätigte Tumorfälle“, 188 „Tumore nur in SCREEN“, 122 „Tumore nur im KR“, 309 Intervallkarzinome und 326.727 „übereinstimmende bestätigte Nicht-Tumorfälle“.

Insgesamt konnten 309 Intervallkarzinome, davon 45% in den ersten 12 Monaten nach primärer Untersuchung festgestellt werden. Interessanterweise wurden Personen mit einem Intervallkarzinom bei Erstuntersuchung seltener als Risikoperson eingestuft. Dies zeigt, dass die visuelle Inspektion der Haut unabdingbar für das Screening ist und eine alleinige Risikofaktorenerfassung nicht genügt, um das Hautkrebsrisiko valide zu beurteilen.

Für das Maligne Melanom zeigte sich, dass der Risikofaktor „klinisch atypische Nävi“ nicht nur die größte Trennschärfe zwischen Personen mit einem Melanom und Personen ohne Melanom aufwies, sondern gerade in Hinsicht auf die Sterblichkeit eine starke Voraussagekraft besitzt. Der Risikofaktor „>40 melanozytäre Nävi“ zeigte eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für eine Melanomdiagnose, war aber

hinsichtlich der Sterblichkeit nicht statistisch signifikant. Die hohe prognostische Relevanz des Risikofaktors „positive Eigenanamnese“ hinsichtlich der Mortalität deutet darauf hin, dass Personen mit einem Melanom in der Anamnese langfristig, ggf. lebenslang engmaschiger kontrolliert werden sollten.

Die Mortalität am Malignen Melanom der SCREEN-Kohorte, sowie der Einwohner Schleswig-Holsteins bleibt hinter der Mortalität der Einwohner des Saarlandes, bei ähnlich steigender Inzidenz, zurück. Damit deutet sich das Hautkrebsscreening als effektiv hinsichtlich der Reduktion einer Melanom-bedingten Sterblichkeit an.

Nach Abgleich mit dem Krebsregister ergaben sich für das SCC 203 „übereinstimmende bestätigte Tumorfälle“, 156 „Tumore nur in SCREEN“, 582 Intervallkarzinome und 326.719 „übereinstimmende bestätigte Nicht-Tumorfälle“.

Für das BCC ergaben sich nach Abgleich mit dem Krebsregister 1.179 „übereinstimmende bestätigte Tumorfälle“, 423 „Tumore nur in SCREEN“, 1.301 Intervallkarzinome und 319.991 „übereinstimmende bestätigte Nicht-Tumorfälle“.

Hinsichtlich des NMSC ergab sich, dass alle empirisch festgelegten Risikofaktoren für das BCC und SCC mit einem erhöhten Risiko für eine Hautkrebsdiagnose einhergingen. Dabei waren beim BCC besonders die Risikofaktoren „positive Eigenanamnese“ und „chronischer UV-Schaden“ statistisch signifikant. Beim SCC sind diesbezüglich besonders die Risikofaktoren „Aktinische Keratose“ und „chronischer UV-Schaden“ zu nennen. Eine Analyse zur Prognosekraft der einzelnen Risikofaktoren auf die Sterblichkeit war beim NMSC nicht möglich, da es während der Nachbeobachtungszeit erfreulicherweise nur zu zwei Todesfällen auf Grund dieser Diagnose kam.

Auf Basis der vorliegenden Daten erscheinen eine einmalige Massenuntersuchung (erste Screening-Untersuchung plus Feststellung der Risikokonstellation) und dann eine regelmäßige Untersuchung von Risikopersonen und eine Untersuchung von Nicht-Risikopersonen mit verlängertem Screeningintervall als denkbar. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass in einem Zeitraum von zwei Jahren (welcher gerade als Intervall für das nationale Hautkrebsscreening vorgesehen ist) ein relevant hoher Anteil einen Hautkrebs entwickelte und dieser Zeitraum somit schon als grenzwertig lang zu betrachten wäre.

Glossar

a priori	lateinisch für der vordere, frühere, erstere von zweien
Adhäsionsproteine	Proteine, die ein Haften auf Zelloberflächen ermöglichen und somit zur Ausbildung von Zellverbänden und zur Zellform/ und -funktion beitragen
Akantholyse	Lösung des Zellverbundes der Hautzellen durch Funktionsverlust der Haftstrukturen in der Haut
aktinische Keratose	durch intensive UV-Strahlung verursachte chronische Schädigung der verhornten Oberhaut
Aminolävulinsäure	Ketocarbonsäure, welche als Vorstufe in der Porphyrinbiosynthese für medizinische Untersuchungen genutzt werden kann
Anamnese	Vorgeschichte
Biopsie	Probenentnahme
Blutsenkungsgeschwindigkeit	unspezifisches Suchverfahren bei Verdacht auf eine entzündliche Erkrankung
diskordant	nicht übereinstimmend
et al.	lateinisch für "und andere"
exophytisch	über die Oberfläche hinauswachsend
falsch negativ	Begriff der diagnostischen Testung: Teilnehmer krank, Testergebnis negativ
falsch positiv	Begriff der diagnostischen Testung: Teilnehmer gesund, Testergebnis positiv
Follow-up	Nachverfolgung von Studienteilnehmern hinsichtlich bestimmter Eigenschaftsentwicklungen
Gardner-Syndrom	autosomal-dominante Erbkrankheit mit Adenomen des

	Dickdarms, der Unterhaut und des Bindegewebes, sowie der Knochen
Hyperchromasie	verstärkte Anfärbbarkeit von Zellstrukturen durch Farbstoffe
in-situ-Karzinom	maligne Zellformation, welche noch nicht die Basalmembran durchwachsen hat und somit kein hämatologisches bzw. lymphogenes Metastasierungspotential aufweist
Intervallkarzinome	Hier definiert als: Tumoren, welche im Zeitraum zwischen 4-24 Monaten nach der Screening-Untersuchung aufgetreten sind und beim Screening nicht erkannt wurden
Inzidenz	Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr bezogen auf die Anzahl der "betrachteten" (hier: gescreenten) Individuen
kappa-Wert	statistisches Maß für das Ausmaß der Übereinstimmung der Einschätzungsergebnisse bei unterschiedlichen Beobachtern
Keratinozyten	Hautzellen
Konfidenzintervall	statistischer Begriff, der eine Aussage über die Präzision der Lageschätzung eines Parameters ermöglicht
Laktatdehydrogenase	Enzym, welches zur Beurteilung des Zellumsatzes genutzt werden kann
Letalität	Anzahl der Todesfälle bezogen auf die Gesamtzahl an dieser Krankheit Erkrankter
makulopapulös	Hautformation, eben oder mit leichter Erhabenheit über dem eigentlichen Hautniveau
Metaanalyse	Zusammenfassung von Daten aus Primär-Untersuchungen, um mit quantitativen, statistischen Mitteln zu arbeiten

Mitose	Zellteilung, bei der das genetische Material einer Zelle auf zwei Tochterzellen verteilt wird
monoklonale Antikörper	immunologisch aktive Proteine, die sich gegen ein einzelnes Epitop richten
Mortalität	Anzahl der Todesfälle pro Gesamtbevölkerung pro Zeit
Neurofibromatose	autosomal-dominante Erbkrankheit, bei der es zur Ausbildung zahlreicher Nerventumoren kommt
Number-Needed-to-Excise	Anzahl an Biopsien, die notwendig sind, um einen positiven Befund zu erhalten
Odds Ratio	statistische Maßzahl, die etwas über die Stärke eines Zusammenhanges von zwei Merkmalen aussagt
Orthohyperkeratose	Vermehrung der Hornschicht, bei erhaltener Ausdifferenzierung der Zellen (keine Zellkerne mehr in der obersten Hautschicht)
pagetoides Wachstum	aufwärts wachsende Zellformationen
Palpation	Tastuntersuchung
Peutz-Jeghers-Syndrom	seltene, autosomal-dominante Polypose des Gastrointestinaltraktes und charakteristischen Pigmentflecken der Haut
photodynamische Therapie	Verfahren zur Behandlung von Gewebeveränderungen mit Licht in Kombination mit einer lichtaktivierbaren Substanz (Photosensibilisator) und im Gewebe vorhandenem Sauerstoff
Photothermolyse	gezielte, durch Licht initiierte Gewebeerhitzung und -schädigung
Plaque	über das Hautniveau erhabener, umschriebener Hautfleck
Prädiktor	Wahrscheinlichkeitserhöhender Faktor

Prädilektionsstelle	Lokalisation, bei der ein bestimmtes Objekt bevorzugt auftritt
Präkanzerose	Gewebeveränderung mit statistisch erhöhten Risiko zur malignen Entartung
Präkursor	Vorstufe eines Endproduktes, hier häufig im Zusammenhang mit dem Malignen Melanom als Endstufe
Prävalenz	Anzahl der zum Untersuchungszeitpunkt Kranken
Primarius	Ursprungstumor
Primärprävention	vor Einsetzen einer Erkrankung; verhindern des Neuauftretens einer Erkrankung
Progress	Zunahme des Befundes
Proteolyse	enzymatische Auflösung von Proteinen
p-Wert	Kennzahl bei der Auswertung von statistischen Tests; Aussage über das Signifikanzniveau möglich
Randomized Controlled Trial	Studiendesign in medizinischer Forschung, bei dem Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip auf Prüf-, Interventions- oder Verumgruppe verteilt werden; Ausschluss der Einflussnahme der Untersucher; gleichmäßige Verteilung von bekannten und unbekannten Einflussgrößen auf alle Gruppen; ausreichend große Anzahl erforderlich
Record-Linkage	Methode zwei Datensätze auf der Grundlage einer oder mehrerer Eigenschaften von Individuen zu verbinden
Regression	Zurückbildung
Regressionsanalyse	statistisches Analyseverfahren um Beziehungen zwischen einer abhängigen und mehreren unabhängigen Variablen quantitativ zu beschreiben

Relatives Risiko	Begriff der deskriptiven Statistik, welcher aussagt um welchen Faktor sich ein Risiko in zwei Gruppen unterscheidet. Es wird also das Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten für ein Ereignis/Merkmal dargestellt.
Retroperitoneum	anatomische Strukturen, welche sich hinter dem Bauchfell befinden, z.B. Niere, Nebenniere, Harnleiter
Rezidiv	Wiederauftreten (Rückfall) einer Erkrankung
richtig negativ	Begriff der diagnostischen Testung: Teilnehmer gesund, Testergebnis negativ
richtig positiv	Begriff der diagnostischen Testung: Teilnehmer krank, Testergebnis positiv
Sekundärprävention	Früherkennung von Krankheiten und verhindern eines Fortschreitens
Staging	Feststellung des Ausbreitungsgrades eines bösartigen Tumors
Teleangiektasie	irreversibel erweiterte Kapillargefäße der Haut
TNM-Klassifikation	dient der Stadieneinteilung von malignen Tumoren auf Grundlage der Tumorausdehnung, der Lymphknotenmetastasierung und der Fernmetastasierung
Tumorangiogenese	Gefäßneubildung des Tumors
Ulzeration	tiefgreifender Gewebedefekt
Vasallo-Index	Quotient aus dem größten Längs- und dem größten Querdurchmesser
Vaskularisierung	Durchblutung
Zytokeratin	Sammelbegriff für verschiedene wasserunlösliche Faserproteine

Literaturverzeichnis

Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V., Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years., Bull World Health Organ. 2008 Apr; 86 (4):317-9

Andriole GL et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. New England Journal of Medicine. 2009; 360(13):1310-19

Ärzttekammer Schleswig-Holstein. Gesetz über das Krebsregister des Landes Schleswig-Holstein (Landeskrebsregistergesetz-LKRG). 2006 Aug. http://krebsregister.aeksh.de/gesetzliche_grundlagen

Athas WF, Hunt WC, Key CR. Changes in nonmelanoma skin cancer incidence between 1977-1978 and 1998-1999 in Northcentral New Mexico. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 Oct; 12(10):1105-8

Baade PD, Youl PH, Janda M, Whiteman DC, Del Mar CB, Aitken JF. Factors associated with the number of lesions excised for each skin cancer: a study of primary care physicians in Queensland, Australia. Arch Dermatol. 2008 Nov; 144(11):1468-76

Bachter D, Balda BR, Vogt H, Büchels H.. Primary therapy of malignant melanomas: sentinel- lymphadenectomy. Int J Dermatol. 1998; 37:278-82

Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. Arch Dermatol. 2001; 137: 1343-50

Bauer J, Garbe C. Melanozytäre Nävi als Präkursoren und Risikomarker für das maligne Melanom. Tumoren der Haut. 2010 (1). 293-296. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

Bergenmar M, Ringborg U, Månsson Brahme E, Brandberg Y. Nodular histogenetic type- the most significant factor for thick melanoma: implications for prevention. Melanoma Res. 1998; 8:403-11

Berneburg M, Schleyer V, Löensetin M, Bäuml W. Lasertherapie inklusive laserinduzierte Thermotheapie. Tumoren der Haut. 2010 (1). 165-171. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, Foote Hood A, Grichnik JM, Swetter SM, Tsao H, Barbosa VH, Chuang TY, Duvic M, Ho VC, Sober AJ, Beutner KR, Bhushan R, Smith Begolka W. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol. 2011 Nov; 65(5):1032-47

Blesch A, Bosserhoff AK, Apfel R, Behl C, Hessdoerfer B, Schmitt A, Jachimczak P, Lottspeich F, Buettner R, Bogdahn U. Cloning of a novel malignant melanoma-derived growth-regulatory protein, MIA. Cancer Res. 1994; 54:5695-701

Böer A, Steinkraus V. Diagnostik (klinisches Bild und Histopathologie). Tumoren der Haut. 2010 (1). 513-521. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

Bosserhoff AK. Karzinogenese bei kutanen Tumoren. Tumoren der Haut. 2010 (1). 3-10. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

Brawley Dr O. The Benefits and Harms of Cancer Screening. 2012 Nov. <http://www.cancer.gov>

Breitbart EW, Volkmer B, Greinert R. Primäre Prävention. Tumoren der Haut. 2010 (1). 748. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, Katalinic A. Systematic Skin Cancer Screening in Northern Germany. J Am Acad Dermatol. 2012 Feb; 66(2):201-11

Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg. 1970; 172: 902-8

Breuninger H, Bootz F, Sebastian G, Kortmann RD, Wolff K, Garbe C. Kurzleitlinie-Plattenepithelkarzinom der Haut. 2008; <http://www.derma.de/fileadmin/derma/downloads/Aerzte/Leitlinien/kurzleitlinieplattene-pithelkarzinom2008awmf.pdf>

Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. J Dermatol Surg Oncol. 1991; 17: 574-578

Breuninger H, Gutknecht M, Dietz K, Rassner G. Das lokale infiltrative Wachstum von Plattenepithelkarzinomen der Haut und daraus resultierende Behandlungsrichtlinien. 1991; Hautarzt 42:559-563

Breuninger H, Sebastian G, Kortmann RD, Schwipper V, Werner J, Garbe C. Deutsche Leitlinie: Basalzellkarzinom. 2005;
http://www.krebsgesellschaft.de/download/leitlinie_basaliom_ado_2005.pdf

Breuninger H, Sebastian G, Kortmann RD, Wolff K, Garbe C.. Deutsche Leitlinie: Plattenepithelkarzinom der Haut, der Lippen und der Augenlider. 2005;
http://www.krebsgesellschaft.de/download/leitlinie_spinaliom_ado_2005.pdf

Brinkhoff Th. Deutschland: Schleswig-Holstein. <http://www.citypopulation.de>

Bulliard JL, Levi F, Panizzon RG. The 2003 "Solmobile" prevention campaign for skin cancer of the Swiss League against Cancer: results and stakes. Rev Med Suisse Romande. 2004 Apr; 124(4): 237-40

Christenson JL, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL, Roenigk RK. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. JAMA. 2005 Aug; 294(6):681-90

Cochran AJ, Balda BR, Starz H, Bachter D, Krag DN, Cruse CW, Pijpers R, Morton DL. The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. Cancer. 2000; 89:236-41

Coleman WP III, Loria PR, Reed RJ, Krementz ET. Acral lentiginous melanoma. Arch Dermatol. 1980; 116:773-6

Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. Mod Pathol. 2006; 19(Suppl 2):127-47

Csoma Z, Erdei Z, Bartusek D, Dósa-Rácz E, Dobozy A, Kemény L, Oláh J. The prevalence of melanocytic naevi among teenagers. Orv Hetil. 2008 Nov; 149 (46):2173-82

Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Bröcker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC. Distinct Set of Genetic Alterations in Melanoma. New England Journal of Medicine. 2005. 353:2135-47

Czarnetzki BM, Denter M, Bröcker EB, Rümke P, Krieg V, Vakilzadeh F, Macher E. Clinical features of superficial spreading melanomas with zones of regression. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1984; 107:225-8

De Silva SP, Dellon AL. Recurrence rate of positive margin basal cell carcinoma: results of a five-year prospective study. *J Surg Oncol*. 1985; 28:72-74

Diepgen TL. Epitheliale Hauttumoren. *Tumoren der Haut*. 2010 (1). 87-99. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

Drake LA, Ceilley RI, Cornelison RL, Dobes WA, Dorner W, Goltz RW, Lewis CW, Salasche SJ, Turner ML, Graham GF. Guidelines of care for basal cell carcinoma. The American Academy of Dermatology Committee on Guidelines of Care. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26: 117-120

Elwood JM. Malignant Melanoma in relation to moles, pigmentation, and exposure to fluorescent and other lightning sources. *Br J Cancer*. 1986. 53: 65-74

Fleming ID, Amonette R, Monaghan T, Fleming MD.. Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer*. 1995; 75: 699-704

Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR, Bernatz PE, Payne WS, Pairolero PC, Bergstralh EJ.. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. *Cancer*. 1991 Feb 15;67(4 Suppl):1155-64.

Friedman RJ, Rigel DS. The clinical features of malignant melanoma. *Dermatol Clin* 3(2): 271-283 (1985).

Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol*. 1994 Oct; 131(4):455-64

Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk-factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005 Jan; 41(1):28-44

Garbe C, Büttner P, Ellwanger U, Bröcker EB, Jung EG, Orfanos CE, Rassner G, Wolff HH. Das Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Epidemiologischen Gesellschaft in den Jahren 1983-1993. *Epidemiologische Entwicklungen und aktuelle*

therapeutische Versorgung des malignen Melanoms der Haut. Hautarzt. 1995b; 46:683-92.

Garbe C, Eigentler T, Metzler G. Klinisches Bild und Histologie des malignen Melanoms der Haut. Tumoren der Haut. 2010 (1). 300-322. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

Garbe C, Kurzleitlinien- Malignes Melanom der Haut. 2007. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia>

Garbe C, Malignes Melanom. Tumoren der Haut. 2010 (1). 79-86. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

Garbe C, Büttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society, J Invest Dermatol. 1994b; 102:695-9

Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10. Statistisches Bundesamt. <http://www.gbe-bund.de>

Gladova ND, Petrova GA, Nikulin NK, Radenska-Lopovok SG, Snopova LB, Chumakov YP, Nasonova VA, Gelikonov VM, Gelikonov GV, Kuranov RV, Sergeev AM, Feldchtein FI. In vivo optical coherence tomography imaging of human skin: norm and pathology. Skin Res Technol. 2000; 6:6-16

Grande HS, Reinke K, Shaikh L, Leong SP, Miller JR 3rd, Sagebiel RW, Kashani-Sabet M. Prognostic significance of extent of ulceration in primary cutaneous melanoma. Ann Surg. 2012 Jun; 255(6):1165-70

Green A, Bain C, McLennan R, Siskind V. Risk factors for cutaneous melanoma in Queensland. Recent Results Cancer Res. 1986. 102:76-97

Griep C, Davelaar J, Scholten AN, Chin A, Leer JW. Electron beam therapy is not inferior to superficial x-ray therapy in the treatment of skin carcinoma. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 1995;32:1347-1350

Grulich AE, Bataille V, Swerdlow AJ, Newton-Bishop JA, Cuzick J, Hersey P, McCarthy WH. Naevi and pigmentary characteristics as risk factors for melanoma in a high-risk population: a case-control study in New South Wales, Australia. *Int J Cancer*. 1996 Aug; 67(4):485-91

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000, 100:57-70

Heidinger O, Batzler WU, Krieg V, Weigel S, Biesheuvel C, Heindel W, Hense H. The Incidence of Interval Cancers in the German Mammography Screening Program: Results From the Population-Based Cancer Registry in North Rhine–Westphalia. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(46): 781-7.

Heinzerling LM, Dummer R, Panizzon RG, Bloch PH, Barbezat R, Burg G; Task force 'swiss cancer' of the swiss cancer league. Prevention campaign against skin cancer. *Dermatology*. 2002; 205(3):229-33

Hentschel St, Katalinic A, Das Manual der epidemiologischen Krebsregistrierung. 2008 (1), 2-7. W.Zuckschwerdt Verlag GmbH

Holman CD, Armstrong BK. Pigmentary traits, ethnic origin, benign nevi, and family history as risk factors for cutaneous malignant melanoma. *J Natl Cancer Institute*. 1984. 72:257-66

Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA. Optical Coherence tomography. *Science*. 1991; 254: 1178-81

Hudson SV, Ferrante JM, Ohman-Strickland P, Hahn KA, Shaw EK, Hemler J, Crabtree BF. Physician recommendation and patient adherence for colorectal cancer screening. *J Am Board Fam Med*. 2012 Nov-Dec; 25(6): 782-91

Hunger RE, Kernland Lang K, Braathen LR. Photodynamische Therapie (PDT). *Tumoren der Haut*. 2010 (1). 159-164. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

Husein-Elahmed H, Gutierrez-Salmeron MT. Factors related to delay in the diagnosis of Basal cell carcinoma. *J Cutan Med Surg*. 2013 Jan-Feb; 17(1): 27-32

Husmann H, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Kraywinkel K. Krebs in Deutschland 2005/2006- Häufigkeiten und Trends. *RKI/GEKID*. 2010 (7). 52-55

Illig L, McCann-Roos U, Klaubert EW, Kunze J, Lacner K, Müller H, Schneider C, Scharfe G, Zimmer S. Public education in recognizing melanoma. *Z Hautkr.* 1989 Jul; 64(7): 537-8, 543-6, 551-63

Janda M, Aitken JF, Lowe JB, Elwood M, Ring IT, Youl PH, Firman DW. Prevalence of whole-body skin self-examination in a population at high risk for skin cancer (Australia). *Cancer Causes Control.* 2004 Jun;15(5):453-63

Joevling F. Special report: Cancer screening feeds overdiagnosis debate. <http://www.reuters.com>; 2012 Apr.

Johnson WC, Scott MA. Lichenoid benign keratosis. *J Cutan Pathol.* 1976; 3(5):217-21

Joshua AM. Melanoma prevention: are we doing enough? A Canadian perspective. *Curr Oncol.* 2012 Dec; 19(6):e462-7

International Agency for Research on Cancer. Globocan: Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. <http://globocan.iarc.fr>

Kaatsch P, Katalinic A, Husmann G, Bertz J, Kraywinkel K, Haberland J, Wolf U. Krebs in Deutschland 2005/06. 7.Ausgabe, 2010. www.rki.de/Krebs

Kaatsch P, Katalinic A, Spix C, Hentschel St, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Cernaj J, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhöfer K, Krieghoff-Henning E, Kunz B, Penzkofer A, Treml K, Wittenberg K, Baras N, Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger N, Dahm St, FRanke M, Haberland J, Kraywinkel K, Wiencke A, Wolf U. Krebs in Deutschland 2009/10. 9.Ausgabe, 2013. www.rki.de/Krebs

Kang S, Barnhill RL, Mihm MC Jr, Sober AJ. Histologic regression in malignant melanoma: an interobserver concordance study. *J Cutan Pathol.* 1993; 20:126-9

Karagas MR, McDonald JA. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For The Skin Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Dec; 88(24): 1848-53

Kaufmann R, Linhart C, Wolter M. Diagnostik (klinisches Bild, Histologie, Dermatiskopie, Fluoreszenzdiagnostik). Tumoren der Haut. 2010 (1). 483-491. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

Kaufmann R, Sattler G, Vranes M. Das intertriginöse Basaliom, klinische, epidemiologische und therapeutische Aspekte. Z Hautkr. 1987; 62:961-8

Kelly JW, Sagebiel R, Blois MS. Regression in malignant melanoma. A histologic feature without independent prognostic significance. Cancer. 1985; 56:2287-91

Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH. Histopathologie der Haut. Berlin, Heidelberg: Springer; 2003.

Khandekar JD. Complete response of metastatic basal cell carcinoma to cisplatin chemotherapy: a report on two patients. Arch Dermatol. 1990; 126: 1660

Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermatoscopy. Lancet Oncol. 2002; 3:159-65

Knuschke P, Barth C, Barth J. Ultraviolet exposure in the environment of welding work sites. Z Gesamte Hyg. 1990 Dec; 36(12):654-5

Kopf AW, Friedmann RJ et al., Atypical mole syndrome. J Am Acad Dermatol., 1990; 22:117-8

Kraemer KH, Greene MH, Tarone R, Elder DE, Clark WH Jr, Guerry D 4th. Dysplastic naevi and cutaneous melanoma risk. Lancet. 1983; 2:1076-7

Kretschmer L, Peeters. Intraoperative Detektion von Sentinel-Lymphknoten beim Malignen Melanom der Haut- Vitalfärbung allein versus Vitalfärbung plus Gammasonde. J Dtsch Dermatol Ges. 2005; 3:615-22

Kreusch JF, Sekundäre Prävention (Früherkennungsmaßnahmen, Nävus-Check, Screening). Tumoren der Haut. 2010 (1). 769-775. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

Kruger S et al. Epidemiologic evidence for the role of melanocytic nevi as risk markers and direct precursors of cutaneous malignant melanoma. Results of a case control study in melanoma patients and non-melanoma control subjects. J Am Acad Dermatology. 1992. 26: 920-6

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

Kuijpers DI, Thissen MR, Neumann MH. Basal cell carcinoma: treatment options and prognosis, a scientific approach to a common malignancy. *Am J Clin Dermatol*. 2003; 3: 247-259

Kurschat P, Mauch C, Metzger R, Wolf J, Kocher M, Krug B, Dietlein M, Gärtner J, Bieber T, Schmidt-Wolf I, Standop J, Kalff, Schild, Schüller, Biersack, Hoffmann-Menzel. Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge: Malignes Melanom. 2009. <http://dermatologie.uk-koeln.de/patienten/leistungsspektrum/leitlinie-melanom.pdf>

Leischner H. Tumoren der Haut. 2010 (2). 62-69. Elsevier GmbH. München

Liddington M, Richardson AJ, Higgins RM, Endre ZH, Venning VA, Murie JA, Morris PJ. Skin cancer in renal transplant recipients. 1989; *Br J Surg* 76:1002-1005

Lippman SM, Lotan R, Schleuniger U. Retinoid-interferon therapy of solid tumors. *Int J Cancer*. 1997; 70: 481-483

Lo JS, Snow SN, Reizner GT, Mohs FE, Larson PO, Hruza GJ. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 24:715-719

Locke J, Karimpour S, Young G, Lockett MA, Perez CA. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 51: 748-755

Lovett RD, Perez CA, Shapiro SJ, Garcia DM. External irradiation of epithelial skin cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 1990; 19:235-242

Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, de Koning HJ, Draisma G, Huang H, Lee SJ, Munsell M, Plevritis SK, Ravdin P, Schechter CB, Sigal B, Stoto MA, Stout NK, van Ravesteyn NT, Venier J, Zelen M, Feuer EJ. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med*. 2009 Nov 17; 151(10):738-47.

Marashi-Pour S, Morrell S, Cooke-Yarborough C, Arcorace M, Baker D. Competing risk analysis of mortality from invasive cutaneous melanoma in New-South Wales: a population-based study, 1988-2007. *Aust N Z J Public Health*. 2012 Oct; 36(5):441-5

Marcus PM, Bergstralh EJ, Zweig MH, Harris A, Offord KP, Fontana RS. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(11):748-756

Marks R. Melanoma prevention: is it possible to change a population's behavior in the sun?. *Pigment Cell Res.* 1994 Apr; 7(2):104-6

Marks R, Motley RJ. Skin cancer. Recognition and treatment. *Drugs.* 1995; 50: 48-61

Melia J, Pendry L, Eiser JR, Harland C, Moss S. Evaluation of primary prevention initiatives for skin cancer: a review from a UK perspective. *Br J Dermatol.* 2000 Oct; 143(4):701-8

Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside Population. *Br J Dermatol.* 2000 Jun;142(6):1154-9

Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, Kopf AW, McCarthy WH, Katz B. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2000; 136:1012-6

Moeholt K, Aagaard H, Pfeiffer P, Hansen O. Platinum-based cytotoxic therapy in basal cell carcinoma- a review of the literature. *Acta Oncol.* 1996; 35: 677-682

Moore DM, Kalvakolanu DV, Lippman SM, Kavanagh JJ, Hong WK, Borden EC, Paredes Espinoza M, Krakoff IH. Retinoic acid and interferon in human cancer: mechanistic and clinical studies. *Semin Hematol.* 1994; 31(4 Suppl 5): 31-37

Morze CJ, Olsen CM, Perry SL, Jackman LM, Ranieri BA, O'Brien SM, Cicero RA, Whiteman DC; QSkin Study. Good test-retest reproducibility for an instrument to capture self-reported melanoma risk factors. *J Clin Epidemiol.* 2012 Dec; 65(12): 1329-36

Muir Gray JA. Evidence-based healthcare. Churchill Livingstone. 2001

Newton JA, Bataille V, Griffiths K, Squire JM, Sasieni P, Cuzick J, Bishop DT, Swerdlow A. How common is the atypical mole syndrome phenotype in apparently sporadic melanoma?, *J Am Acad Dermatol.* 1993; 29:989-96

Naldi L, Chatenoud L, Piccitto R, Colombo P, Placchesi EB, La Vecchia C; Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study (PraKtis) Group. Prevalence of actinic keratoses and associated factors in a representative sample of the Italian adult population. Arch Dermatol. 2006 Jun;142(6):722-6

Obi N, Waldmann A. Abgleich einer großen Patientinnen-Kohorte aus der klinischen Praxis mit dem Krebsregister Schleswig-Holstein. Gesundheitswesen 2011; 73:452-458

Osterlind A, Tucker MA, Hou-Jensen K, Stone BJ, Engholm G, Jensen OM. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. Int J Cancer 1988. 42:200-6

Pagnoni A, Knuettel A, Welker P. Optical Coherence tomography in dermatology. Skin Res Technol. 1999; 5:83-7

Paul E. Malignant Melanoma and nevocellular nevi. Histogenesis and relationships. Fluorescence-microscopic and catamnestic photographic studies. Norm Pathol Anat. (Stuttg). 1984; 48:1-112

Pföhler C, Tilgen W. Second-Line-Therapie des metastasierten Melanoms. Tumoren der Haut. 2010 (1). 387-393. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

Pho L, Grossman D, Leachman SA. Melanoma genetics: a review of genetic factors and clinical phenotypes in familial melanoma. Curr Opin Oncol. 2006 Mar; 18(2):173-9

Platz A, Hansson J, Rongborg U. Screening of germline mutations in the CDK4, CDKN2C and TP53 genes in familial melanoma: a clinical-based population study. Int J Cancer. 1998 Sept; 78(1): 13-5

Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM, Moses TY, Hostetter G, Wagner U, Kakareka J, Salem G, Pohida T, Heenan P, Duray P, Kallioniemi O, Hayward NK, Trent JM, Meltzer PS. High frequency of BRAF mutations in nevi. Nat. Genet. 2003. 33:19-20

Prayer L, Winkelbauer H, Gritzmann N, Winkelbauer F, Helmer M, Pehamberger H. Sonographie versus palpation in the detection of regional lymph-node metastases in patients with malignant melanoma. Eur J Cancer. 1990; 26(7):827-30.

Price NM, Rywlin AM, Ackerman AB. Histologic criteria for the diagnosis of superficial spreading melanoma: formulated on the basis of proven metastatic lesions. Cancer. 1976, 38: 2434-41.

Qureshi AA, Zhang M, Han J. Heterogeneity in host risk factors for incident melanoma and non-melanoma skin cancer in a cohort of US women. J Epidemiol. 2011; 21(3):197-203

Reifenberger J. Genetische Aspekte. Tumoren der Haut. 2010 (1).23-40. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

Renzi C, Mastroeni S, Passarelli F, Mannooranparampil TJ, Caggiati A, Potenza C, Pasquini P. Factors associated with large cutaneous squamous cell carcinomas. J Am Acad Dermatol. 2010 Sep; 63(3):404-11

Repschläger U, Schulte C, Osterkamp N. Barmer-GEK: Gesundheitswesen Aktuell 2010. 2010. <http://www.barmer-gek.de>

Rhodes AR, Melski JW, Sober AJ, Harrist TJ, Mihm MC Jr, Fitzpatrick TB. Increased intraepidermal melanocyte frequency and size in dysplastic melanocytic nevi and cutaneous melanoma. A comparative quantitative study of dysplastic melanocytic nevi, superficial spreading melanoma, nevocellular nevi, and solar lentigines. J Invest Dermatol. 1983; 80:452-9

Richmond JD, Davie RM. The significance of incomplete excision in patients with basal cell carcinoma. Br J Plast Surg. 1987; 40:63-67

Robinson JK, Fisher SG, Turrisi RJ. Predictors of skin self-examination performance. Cancer. 2002 Jul; 95(1):135-46

Rossi CR, Seno A, Vecchiato A, Foletto M, Tregnaghi A, De Candia A, Rubaltelli L, Montesco C, Lise M. The impact of ultrasound scanning in the staging and follow-up of patients with clinical stage I cutaneous melanoma. Eur J Cancer. 1997; 33:200-

Salasche SJ, Amonette RA. Morpheaform basal-cell epitheliomas: a study of subclinical extensions in a series of 51 cases. J Dermatol Surg Oncol. 1981; 7:387-94

Schmid D, Piribauer F. Die 10 WHO Screening Prinzipien 1968 und 2003 – Einführung und Überblick. <http://www.best-health-guide.at>. 2004

Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttä L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ECRPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. New England Journal of Medicine. 2009. 360(13):1320-1328

Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. Med J Aust. 2006 Jan; 184(1):6-10

Starz H. Sentinel-Lymphonodektomie. Tumoren der Haut. 2010 (1). 345-359. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

Statistisches Bundesamt für Hamburg und Schleswig-Holstein. Bevölkerungsentwicklung in den Gemeinden Schleswig-Holsteins 2011. <http://www.statistik-nord.de>

Stenquist B, Ericson MB, Strandeberg C, Mölne L, Rosén A, Larkö O, Wennberg AM. Bispectral fluorescence imaging of aggressive basal cell carcinoma combined with histopathological mapping: a preliminary study indicating a possible adjunct to Mohs micrographic surgery. Br J Dermatol. 2006; 154:305-9

Strittmatter G, Augustin M, Zschocke I, Strittmatter G, Söllner W. The validity of the Hornheide questionnaire for psychosocial support in skin tumor patients: a survey in an Austrian and German outpatient population with melanoma. Psychother Psychosom Med Psychol. 2001 Jan; 51(1):25.33

Telfer NR, Colver GB, Bowers PW. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. British Association of Dermatologists. Br J Dermatol. 1999. 141: 415-423

Tessari G, Girolomoni G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management. *Dermatol Surg*. 2012 Oct; 38(10):1622-30

Tietze. Statistiken-Landesprogramm: Älter werden in SH. <http://www.seniorenpolitik-aktuell.de>

Tørring ML, Frydenberg M, Hansen RP, Olesen F, Vedsted P. Evidence of increasing mortality with longer diagnostic intervals for five common cancers: A cohort study in primary care. *Eur J Cancer*. 2013 Feb. pii:S0959-8049(13)00088-9

Tucker MA. Melanoma Epidemiology. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Jun; 23(3): 383-95

Tumorregister München. Tumorstatistik Überleben, C43 Malignes Melanom. http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C43__G.pdf. 01.04.2013

Veronesi A, Pizzichetta MA, De Giacomo C, Gatti A, Trevisan G; Regional Committee for the Early Diagnosis of Cutaneous Melanoma. A two-year regional program for the early detection of cutaneous melanoma. *Tumori*. 2003 Jan-Feb; 89(1):1-5

Vries de E, Schouten LJ, Visser O, Eggermont AM, Coebergh JW; Working Group of Regional Cancer Registries. Rising trends in the incidence of and mortality from cutaneous melanoma in the Netherlands: a Northwest to Southeast gradient?. *Eur J Cancer*. 2003 Jul; 39(10): 1439-46

Waldmann A, Nolte S, Geller AC, Katalinic A, Weinstock MA, Volkmer B, Greinert R, Breitbart EW. Frequency of excisions and yields of malignant skin tumors in a population-based screening intervention of 360,288 whole-body examinations. *Arch Dermatol*. 2012 Aug; 148(8):903-10.

Weedon D. Skin Pathology. 2nd edn. Sydney: Churchill Livingstone, 2002

Welch G, Black W. Overdiagnosis in Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010. 102(9):605-613

Welch G, Schwartz LM, Woloshin S. Ramifications of screening for breast cancer. 1 in 4 cancers detected by mammography are pseudocancers. *BMJ*. 2006 March; 332:727.1

Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology: a review. Skin Res Technol. 2001; 7:1-9

Wennberg AM Basal cell carcinoma--new aspects of diagnosis and treatment. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 2000; 209: 5-25

Wilson JM, Jungner. Principles and practice of mass screening for disease. Bol Oficina Sanit Panam. 1968; 65(4):281-393

Vassallo P, Edel G, Roos N, Naguib A, Peters PE. In-vitro high-resolution ultrasonography of benign and malignant lymph nodes. A sonographic-pathologic correlation. Invest Radiol. 1993; 28:698-705

Yazdi AS. Mutations of the BRAF gene in benign and malignant melanocytic lesions. J. Invest Dermatology. 2003. 49:3713-21

Anhang

Anhang A: Inzidenz- und Intervallkarzinomraten MM im Überblick.....	XXXI
Anhang B: Anzahl TNM-Stadien der Krebsregistermelanome.....	XXXII
Anhang C: Inzidenz- und Intervallkarzinomraten SCC im Überblick.....	XXXIII
Anhang D: Anzahl TNM-Stadien der Krebsregister-SCC.....	XXXIV
Anhang E: Inzidenz- und Intervallkarzinomraten BCC im Überblick.....	XXXV
Anhang F: Anzahl TNM-Stadien der Krebsregister BCC	XXXVI
Anhang G: Risikopersonen für ein MM mit atypischen Nävi	XXXVII
Anhang H: Risikopersonen für ein MM mit > 40 melanozytären Nävi.....	XXXVIII
Anhang J: Anzahl fehlender Dokumentationen nach Altersgruppen.....	XXXIX

Anhang A: Inzidenz- und Intervallkarzinomraten MM im Überblick

	20-24 J.	25-29 J.	30-34 J.	35-39 J.	40-44 J.	45-49 J.	50-54 J.	55-59 J.	60-64 J.	65-69 J.	70-74 J.	75-79 J.	80-84 J.	>85 J.	Gesamt
Anzahl Teilnehmer	20.972 5,8%	21.541 6,0%	29.040 8,1%	42.568 11,8%	37.735 10,5%	31.194 8,7%	30.476 8,5%	29.384 8,2%	39.987 11,1%	34.982 9,7%	18.922 5,3%	13.531 3,8%	7.370 2,0%	2.494 0,7%	360.196
Melanome im KR (SCREEN-Zeitraum)	10 1,5 %	29 4,5 %	30 4,6 %	74 11,4 %	54 8,3 %	45 6,9 %	44 6,8 %	55 8,5 %	93 14,3 %	78 12,0 %	58 8,9 %	39 6,0 %	25 3,9 %	15 2,3 %	649
Melanome SCREEN detektiert	9 1,7%	23 4,3%	26 4,9%	59 11,1%	41 7,7%	37 7,0%	38 7,1%	43 8,1%	80 15,0%	62 11,7%	50 9,4%	27 5,1%	25 4,7%	12 2,3%	532
Melanom- inzidenzrate in SCREEN (*je 100.000 Personen)	42,9	106,8	89,5	128,6	108,6	118,6	124,7	146,3	200,1	177,2	264,2	199,5	339,2	401,2	147,7
Intervall- Ca SCREEN (3-24 Monate)	3 1,8 %	9 5,4 %	7 4,2 %	18 10,8 %	14 8,4 %	15 9,0 %	9 5,4 %	13 7,8 %	18 10,8 %	21 12,7 %	14 8,4 %	11 6,6 %	10 6,0 %	4 2,4 %	166
Intervall-Ca-Rate in SCREEN (*je 100.000 Personen)	14,3	41,8	24,1	42,3	37,1	40,1	29,5	44,2	45,0	60,0	73,0	81,3	125,7	160,4	58,5
Anteil Intervall-Ca an allen KR dokumentierten Melanomen	23,1 %	23,7 %	19,0 %	19,6 %	20,6 %	25,0 %	17,0 %	19,1 %	16,2 %	21,2 %	19,4 %	22,0 %	28,6%	21,1 %	25,6 %

Anhang B: Anzahl TNM-Stadien der Krebsregistermelanome

	Melanom mit Diagnosedatum im Krebsregister dokumentiert	
	während SCREEN	nach SCREEN
Tumorstadium		
Tis	216 (34,6 %)	363 (44,2 %)
T1	170 (27,2 %)	219 (26,7 %)
T2	58 (9,3 %)	41 (5,0 %)
T3	20 (3,2 %)	22 (2,7 %)
T4	7 (1,1 %)	11 (1,3 %)
Tx	153 (24,5 %)	165 (20,1 %)
Lymphknotenbefall		
N0	156 (25,0 %)	119 (14,5 %)
N1	3 (0,5 %)	7 (0,9 %)
N2	3 (0,5 %)	-
Nx	462 (74,0 %)	695 (84,7 %)
Fernmetastasierung		
M0	159 (25,5 %)	122 (14,9 %)
M1	6 (1,0 %)	12 (1,5 %)
Mx	459 (73,6 %)	687 (83,7 %)

Anhang C: Inzidenz- und Intervallkarzinomraten SCC im Überblick

	20-24 J.	25-29 J.	30-34 J.	35-39 J.	40-44 J.	45-49 J.	50-54 J.	55-59 J.	60-64 J.	65-69 J.	70-74 J.	75-79 J.	80-84 J.	>85 J.	Gesamt
Anzahl Teilnehmer	20.972 5,8%	21.541 6,0%	29.040 8,1%	42.568 11,8%	37.735 10,5%	31.194 8,7%	30.476 8,5%	29.384 8,2%	39.987 11,1%	34.982 9,7%	18.922 5,3%	13.531 3,8%	7.370 2,0%	2.494 0,7%	360.196
SCC im KR (SCREEN-Zeitraum)	0 0 %	0 0 %	2 0,3 %	0 0 %	2 0,3 %	6 1,0 %	9 1,5 %	18 3,0 %	85 14,2 %	106 17,7 %	114 19,0 %	114 19,0 %	91 15,2 %	52 8,7 %	599
SCC in SCREEN detektiert	0 0 %	0 0 %	1 0,2%	0 0 %	2 0,5%	3 0,7%	7 1,6%	12 2,8%	65 15,3%	74 17,4%	82 19,3%	75 17,6%	70 16,5%	34 8,0%	425
SCC-Inzidenz-rate in SCREEN (*je 100.000 Personen)	0	0	3,4	0	5,3	9,6	22,9	40,8	162,6	211,5	433,4	554,2	949,8	1.363,3	118,0
Intervall- Ca SCREEN (3-24 Monate)	0 0 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	1 4,5 %	1 4,5 %	3 13,6 %	3 13,6 %	3 13,6 %	6 27,3 %	3 13,6 %	2 9,1 %	22
SCC-Intervall-Ca-Rate in SCREEN (*je 100.000 Personen)	0	0	0	0	0	0	3,3	3,4	7,5	8,6	15,8	44,3	40,7	80,2	6,1
Anteil Intervall-Ca an allen KR dokumentierte n SCCs	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	10 %	5,2 %	3,4 %	2,7 %	2,6 %	5 %	3,1 %	3,7 %	3,5 %

Anhang D: Anzahl TNM-Stadien der Krebsregister-SCC

	SCC mit Diagnosedatum im Krebsregister dokumentiert	
	während SCREEN	nach SCREEN
Tumorstadium		
Tis	287 (40,0 %)	844 (47,9 %)
T1	143 (22,9 %)	454 (25,8 %)
T2	8 (1,2 %)	11 (0,6 %)
T3	-	3 (0,2 %)
Tx	159 (20,6 %)	450 (25,5 %)
Lymphknotenbefall		
N0	70 (11,7 %)	145 (8,2 %)
N1	2 (0,2 %)	4 (0,2 %)
Nx	525 (87,9 %)	1.613 (91,5 %)
Fernmetastasierung		
M0	72 (12,1 %)	143 (8,1 %)
M1	-	4 (0,2 %)
Mx	525 (87,9 %)	1.615 (91,7 %)

Anhang E: Inzidenz- und Intervallkarzinomraten BCC im Überblick

	20-24 J.	25-29 J.	30-34 J.	35-39 J.	40-44 J.	45-49 J.	50-54 J.	55-59 J.	60-64 J.	65-69 J.	70-74 J.	75-79 J.	80-84 J.	>85 J.	Gesamt
Anzahl Teilnehmer	20.972 5,8%	21.541 6,0%	29.040 8,1%	42.568 11,8%	37.735 10,5%	31.194 8,7%	30.476 8,5%	29.384 8,2%	39.987 11,1%	34.982 9,7%	18.922 5,3%	13.531 3,8%	7.370 2,0%	2.494 0,7%	360.196
BCC im KR (SCREEN-Zeitraum)	2 0,1 %	2 0,1 %	20 0,9 %	33 1,5 %	72 3,2 %	73 3,3 %	117 5,3 %	207 9,3 %	395 17,8 %	462 20,8 %	301 13,6 %	286 12,9 %	179 8,1 %	68 3,1 %	2.217
BCC in SCREEN detektiert	1 0,1%	1 0,1%	13 0,8%	24 1,4%	56 3,3%	57 3,4%	82 4,8%	159 9,4%	308 18,1%	371 21,9%	224 13,2%	218 12,8%	130 7,7%	53 3,1%	1.697
BCC-Inzidenz- rate in SCREEN (*je 100.000 Personen)	4,8	4,0	44,8	56,4	148,4	182,7	269,1	541,1	770,3	1060,5	1183,8	1611,1	1763,9	2125,1	471,1
Intervall- Ca SCREEN (3-24 Monate)	0 0 %	0 0 %	2 1,7 %	1 0,9 %	5 4,3 %	4 3,5 %	7 6,1 %	5 4,3 %	19 16,5 %	21 18,3 %	19 16,5 %	17 14,8 %	12 10,4 %	3 2,6 %	115
BCC-Intervall- Ca-Rate in SCREEN (*je 100.000 Personen)	0	0	6,9	2,3	13,3	12,8	23,0	17,0	47,5	60,0	100,4	125,6	162,8	120,3	31,9
Anteil Intervall-Ca an allen KR dokumentierte n BCCs	0 %	0 %	9,1 %	2,9 %	6,5 %	5,2 %	5,6 %	2,3 %	4,6 %	4,3 %	5,9 %	5,6 %	6,3 %	4,2 %	4,9 %

Anhang F: Anzahl TNM-Stadien der Krebsregister BCC

	BCC mit Diagnosedatum im Krebsregister dokumentiert	
	während SCREEN	nach SCREEN
Tumorstadium		
T1	559 (25,2 %)	1.150 (28,1 %)
T2	17 (0,8 %)	20 (0,5 %)
T3	-	1 (<0,1 %)
T4	-	1 (<0,1 %)
Tx	1.641 (74,0 %)	2.925 (71,4 %)
Lymphknotenbefall		
N0	479 (21,6 %)	690 (16,8 %)
Nx	1.738 (78,4 %)	3.407 (83,2 %)
Fernmetastasierung		
M0	479 (21,6 %)	686 (16,7 %)
M1	-	1 (<0,1 %)
Mx	1.738 (78,4 %)	3.410 (83,2 %)

Anhang G: Risikopersonen für ein MM mit atypischen Nävi

RP MM, Klinisch atypische Nävi		Altersgruppen in 15-Jahresabschnitten				Gesamt
		20 bis 34	35 bis 49	50 bis 64	>65	
	nein	51.988 18,5%	83.827 29,9%	80.378 28,6%	64.465 23,0%	280.658
	ja	13.923 27,8%	18.976 37,8%	11.501 22,9%	5.771 11,5%	50.171
	Gesamt	65.911 19,9%	102.803 31,1%	91.879 27,8%	70.236 21,2%	330.829

Anhang H: Risikopersonen für ein MM mit > 40 melanozytären Nävi

RP MM, >40 melanozytäre Nävi		Altersgruppen in 15-Jahresabschnitten				Gesamt
		20 bis 34	35 bis 49	50 bis 64	>65	
	nein	51.569 18,5%	81.067 29,1%	80.204 28,8%	65.736 23,6%	278.576
	ja	14.446 27,4%	21.963 41,7%	11.738 22,3%	4.503 8,6%	52.650
	Gesamt	66.015 19,9%	103.030 31,1%	91.942 27,8%	70.239 21,2%	331.226

Anhang J: Anzahl fehlender Dokumentationen nach Altersgruppen

	Altersgruppen in 15-Jahresabschnitten				Gesamt
	20 bis 34	35 bis 49	50 bis 64	>65	
Fehlender Dokumentationsbogen	604 9,1%	1.548 23,5%	2.162 32,9%	2.265 34,4%	6.579

Danksagung

Mein Dank für die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit geht vor allem an meinen Doktorvater Prof. Dr. Katalinic, sowie an meine Ansprechpartnerin Dr. Waldmann. Ein ganz besonderer Dank gebührt meinen Eltern und meinem Mann, die mich zu jeder Zeit tatkräftig unterstützt haben.