

Aus dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie der Universität zu Lübeck Direktor: Prof.
Dr. A. Katalinic

Vergleich der Epidemiologie von im Screening detektiertem mit symptomatischem Hautkrebs

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

vorgelegt von
Marie Zarncke
aus Rostock

Lübeck 2018

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Katalinic

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Iakov Shimanovich

Tag der mündlichen Prüfung: 22.8.2018

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.8.2018

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Für Mama

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1. EINLEITUNG	1
2. THEORETISCHER HINTERGRUND	3
2.1 Malignes Melanoms, BCC und SCC	3
2.1.1 Malignes Melanom	3
2.1.2 NMSC.....	9
2.1.3 BCC.....	9
2.1.4 SCC.....	12
2.2 Theorie des Tumorstagings.....	16
2.3 Prinzip eines Screenings	21
2.3.1 Allgemein.....	21
2.3.2 Hautkrebsscreening.....	23
2.4 Prinzip der Krebsregistrierung	24
3. MATERIAL UND METHODEN	26
3.1 Datenquellen	26
3.1.1 Das SCREEN-Projekt.....	26
3.1.2 Das Krebsregister Schleswig-Holstein.....	27
3.2 Record Linkage	28
3.3 Statistische Analyse	30
4. ERGEBNISSE	31
4.1 Epidemiologie des Hautkrebs in Schleswig-Holstein und bei den SCREEN- Teilnehmern (1999 - 2008)	32
4.2 Vergleich von SCREEN-detektierten und symptomatischen Melanomfällen aus dem Zeitraum 07/2003 - 06/2004.....	37

4.3 Vergleich von SCREEN-detektierten und symptomatischen BCC-Fällen aus dem Zeitraum 07/2003 - 06/2004	44
4.4 Vergleich von SCREEN-detektierten und symptomatischen SCC-Fällen aus dem Zeitraum 07/2003 - 06/2004	50
4.5 Deskription von Überleben und Sterblichkeit	56
4.5.1 Deskription von Überleben und Sterblichkeit der Melanompatienten	56
4.5.2 Deskription von Überleben und Sterblichkeit der BCC-Patienten	67
4.5.3 Deskription von Überleben und Sterblichkeit der SCC-Patienten	74
5. DISKUSSION	79
5.1 Hautkrebsinzidenz in Schleswig-Holstein 1999-2008	80
5.2 Teilnahme am SCREEN-Projekt und Auswirkungen auf die Hautkrebsepidemiologie.....	81
5.2.1 Vergleich von SCREEN-detektierten und symptomatischen Melanomen - Verteilung, Alter, TNM, Grading, Lokalisation, Morphologie.....	84
5.2.2 Vergleich von SCREEN- detektierten und symptomatischen BCC - Verteilung, Alter, TNM, Grading, Lokalisation, Morphologie.....	88
5.2.3 Vergleich von SCREEN-detektierten und symptomatischen SCC - Verteilung, Alter, TNM, Grading, Lokalisation, Morphologie.....	91
5.3 Überleben und Sterblichkeit.....	95
5.3.1 Melanome allgemein.....	95
5.3.2 Vergleich der SCREEN-detektierten und symptomatischen Melanome	97
5.3.3 BCC allgemein.....	98
5.3.4 Vergleich der SCREEN-detektierten und symptomatischen BCC	100
5.3.5 SCC allgemein.....	102
5.3.6 Vergleich der SCREEN-detektierten und symptomatischen SCC	103
5.4 Stärken und Schwächen.....	105
Literaturverzeichnis.....	IX
Danksagung.....	XXV
Lebenslauf.....	XXVI

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Record Linkage SCREEN - Krebsregister (modifiziert nach Obi et al. 2010).....	30
Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der Melanominzidenz in Schleswig-Holstein.....	35
Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der SCC-Inzidenz in Schleswig-Holstein	36
Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der BCC-Inzidenz in Schleswig-Holstein	36
Abbildung 5: Altersverteilung der SCREEN-detektierten Melanome	38
Abbildung 6: Altersverteilung der symptomatischen Melanome	39
Abbildung 7: Lokalisation der SCREEN-detektierten Melanome	41
Abbildung 8: Lokalisation der symptomatischen Melanome	42
Abbildung 9: Altersverteilung der SCREEN-detektierten BCC	45
Abbildung 10: Altersverteilung der symptomatischen BCC	46
Abbildung 11: Lokalisation der SCREEN-detektierten BCC	47
Abbildung 12: Lokalisation der symptomatischen BCC	48
Abbildung 13: Altersverteilung der SCREEN-detektierten SCC	51
Abbildung 14: Altersverteilung der symptomatischen SCC	52
Abbildung 15: Lokalisation der SCREEN-detektierten SCC	53
Abbildung 16: Lokalisation der symptomatischen SCC während SCREEN	54
Abbildung 17: Vergleich des Überlebens von männlichen und weiblichen Melanompatienten	57
Abbildung 18: Vergleich des Überlebens von männlichen und weiblichen Melanompatienten nach Tumorstadien.....	59
Abbildung 19: Vergleich des Überlebens von männlichen Patienten mit SCREEN- detektierten vs. symptomatischen Melanomen nach Tumorstadien	62
Abbildung 20: Vergleich des Überlebens von weiblichen Patientinnen mit SCREEN-detektierten vs. symptomatischen Melanomen nach Tumorstadien	64
Abbildung 21: Vergleich des Überlebens von männlichen und weiblichen BCC- Patienten.....	68
Abbildung 22: Vergleich des Überlebens von männlichen und weiblichen BCC- Patienten nach kategorisierten Tumorstadien.....	70

Abbildung 23: Vergleich des Überlebens von SCREEN-detektierten vs. symptomatischen BCC für Männer und Frauen	71
Abbildung 24: Vergleich des Überlebens von männlichen und weiblichen SCC- Patienten	74
Abbildung 25: Vergleich des Überlebens von männlichen und weiblichen SCC- Patienten nach kategorisierten Tumorstadien	76
Abbildung 26: Vergleich des Überlebens von SCREEN-detektierten vs. symptomatischen SCC für Männer und Frauen	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Kategorie des NMSC.....	16
Tabelle 2: N-Kategorie des NMSC	17
Tabelle 3: M-Kategorie des NMSC.....	17
Tabelle 4: Histopathologische Stadieneinteilung der UICC/AJCC-Klassifikation für NMSC	18
Tabelle 5: T-Kategorie des kutanen Melanoms	19
Tabelle 6: N-Kategorie des kutanen Melanoms.....	20
Tabelle 7: M-Kategorie des kutanen Melanoms	20
Tabelle 8: Histopathologische Stadieneinteilung der UICC/AJCC-Klassifikation des kutanen malignen Melanoms	21
Tabelle 9: Deskription aller Hautkrebsfälle (in situ und invasiv) (absolute (relative) Häufigkeiten).....	33
Tabelle 10: Deskription der Melanomfälle (absolute und (relative) Häufigkeiten). 43	
Tabelle 11: Deskription der BCC-Fälle (absolute und (relative) Häufigkeiten)	49
Tabelle 12: Deskription der SCC-Fälle (absolute und (relative) Häufigkeiten)	55
Tabelle 13: Neuerkrankungsfälle, Todesfälle und stadienabhängige 5-JÜR der Melanompatienten	58
Tabelle 14: Stadienabhängige 5-JÜR von männlichen Patienten mit SCREEN-detektierten vs. symptomatischen Melanomen	61
Tabelle 15: Stadienabhängige 5-JÜR von weiblichen Patienten mit SCREEN-detektierten vs. symptomatischen Melanomen	63
Tabelle 16: Einflussfaktoren auf das Sterberisiko der Melanompatienten aus Cox Regression.....	66
Tabelle 17: Neuerkrankungsfälle, Todesfälle und stadienabhängige 5-JÜR der BCC-Patienten	69
Tabelle 18: 5-JÜR von BCC-Patienten mit SCREEN-detektierten Tumoren vs. symptomatischen Tumoren.....	71
Tabelle 19: Einflussfaktoren auf das Sterberisiko der BCC-Patienten aus Cox Regression.....	73
Tabelle 20: Neuerkrankungsfälle, Todesfälle und stadienabhängige 5-JÜR der SCC-Patienten	75

Tabelle 21: 5-JÜR von männlichen und weiblichen SCC-Patienten mit SCREEN-detektierten Tumoren vs. symptomatischen Tumoren	78
Tabelle 22: Einflussfaktoren auf das Sterberisiko der SCC-Patienten aus Cox Regression	79

Abkürzungsverzeichnis

a. e.	am ehesten
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASR	altersstandardisierte Inzidenzrate
ASR (E)	altersstandardisierte Inzidenzrate (Europastandard)
ASR (W)	altersstandardisierte Inzidenzrate (Weltstandard)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen
BCC	Basal Cell Carcinoma (deutsch: Basalzellkarzinom)
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomographie
DCO	Death Certificate Only
d. h.	das heißt
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
et al.	et alias (lateinisch: und andere)
etc.	et cetera (lateinisch: und so weiter)
FAMMM-Syndrom	Familial Atypical Multiple Mole-Melanoma Syndrome (deutsch: Familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanomsyndrom)
5-JÜ	5-Jahres-Überleben
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister Deutschland e.V.
HR	Hazard Ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD	International Classification of Diseases
IKE	Institut für Krebs Epidemiologie e.V.
KI	Konfidenzintervall
KR-ID	Krebsregister-Identifikationsnummer
KRSH	Krebsregister Schleswig-Holstein
LDH	Laktatdehydrogenase
LMM	Lentigo maligna Melanom
MM	Malignes Melanom
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie

NM	noduläres Melanom
NMSC	Non-Melanocytic Skin Cancer (deutsch: nicht-melanozytärer
p	Wahrscheinlichkeit
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
QuaMaDi	Qualitätsgesicherte Mamma-Diagnostik
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert Koch-Institut
SCC	Squamous Cell Cancer (deutsch: Plattenepithelkarzinom)
SD	Standard Deviation (deutsch: Standardabweichung)
SE	Standard Error of the mean (deutsch: Standardfehler)
SCREEN	Skin Cancer Research to provide Evidence for Effectiveness
of	screening in Northern Germany
SCR-ID	SCREEN-Identifikationsnummer
SSM	superfiziell spreitendes Melanom
TNM	Tumor Nodus Metastasen
TRM	Tumorregister München
UICC	Union internationale contre le cancer
vgl.	vergleiche
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
z. B.	zum Beispiel

1. EINLEITUNG

Hautkrebs ist die häufigste Krebsart weltweit. Seit mehreren Jahrzehnten nimmt in Deutschland und weltweit die Zahl der Hauttumore insbesondere in der hellhäutigen Bevölkerung zu (RKI/GEKID 2012; Erdmann et al. 2013; Lomas et al. 2012). Als ursächlich wird eine Veränderung des Sonnenexpositionsverhaltens seit Mitte des 20. Jahrhunderts beschrieben, UV-Strahlung stellt einen wesentlichen Risikofaktor für Hautkrebs dar.

Im Fokus der Aufmerksamkeit steht vor allem das maligne Melanom, das, obwohl es nur einen kleinen Teil der kutanen Neoplasien ausmacht, für etwa 80 % der Hautkrebstodesfälle verantwortlich ist (Arnold et al. 2013). Melanompatienten mit fortgeschrittenen Stadien haben eine stark reduzierte 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (>4mm 5-JÜR: 48,2 % im Zeitraum 1988-2013) (Tumorregister München (TRM)). Im Gegensatz dazu stehen die nicht-melanozytären Hautkrebsformen, das Basalzellkarzinom (BCC) und das Plattenepithelkarzinom (SCC). Sie stellen den größten Anteil der malignen Hauttumore dar, tragen aber nur zu einem sehr geringen Teil zur hautkrebsbedingten Mortalität bei und werden weltweit in der Regel nicht in die Krebsstatistiken einbezogen. Sie sind aufgrund ihrer großen Morbidität eine Belastung für viele Patienten und Gesundheitssysteme (Fransen et al. 2012; Guy und Ekwueme 2011). In Deutschland wurden die jährlichen direkten Kosten durch Hautkrebs für das Jahr 2008 auf über 500 Millionen Euro geschätzt (Statistisches Bundesamt).

Um die Belastung für Patienten, Gesundheitssystem und Gesellschaft zu reduzieren, wurde in Deutschland 2008 ein flächendeckendes Hautkrebsfrüherkennungsprogramm eingeführt, das durch die gesetzlichen Krankenkassen regulär für Patienten über 35 Jahren finanziert wird. In Deutschland sind außerdem Früherkennungsmaßnahmen für Brust- und Darmkrebs implementiert, an denen gesetzlich Versicherte kostenlos teilnehmen können. Für letztgenannte Screeninguntersuchungen gibt es Hinweise auf eine effektive Reduktion der Mortalität durch systematisches Screening (Mook et al. 2011; Wishart et al. 2008; Shen et al. 2005; Pande et al. 2013).

Allerdings fehlen bis heute fundierte Aussagen über den Nutzen einer Hautkrebsfrüherkennung für die drei häufigsten Hauttumoren, das maligne Melanom, das SCC und das BCC. Im Vorfeld des deutschlandweiten Screenings wurde in Schleswig-Holstein im Zeitraum von Juli 2003 bis Juni 2004 ein Pilotprojekt zur Untersuchung der Machbarkeit eines flächendeckenden

Hautkrebsscreenings durchgeführt - das SCREEN-Projekt. In der nachfolgenden Arbeit werden die Unterschiede zwischen SCREEN-detektierten und symptomatischen Hauttumoren hinsichtlich Tumorstadium, Differenzierung, Lokalisation und Morphologie untersucht; sowie das Überleben und Einflussfaktoren auf das Sterberisiko der Patienten verglichen, um so Einflüsse des Screenings auf die Tumordetektion zu bewerten. Für eine Effektivität des Hautkrebsscreenings würden eine günstigere Stadienverteilung in SCREEN sowie ein besseres Überleben und eine Reduktion des Sterberisikos durch die Detektion in SCREEN sprechen.

2. THEORETISCHER HINTERGRUND

2.1 Malignes Melanoms, BCC und SCC

International wird nur das maligne Melanom einzeln statistisch erfasst. In der Gesundheitsberichterstattung werden alle nicht-melanozytären Tumoren der Haut (NMSC) aufgrund ihrer guten Heilungschancen und geringer Mortalitätsraten zusammen betrachtet. Neben dem BCC und dem SCC, die den Hauptanteil von ca. 99 % ausmachen (Katalinic et al. 2003), zählen zu den NMSC Adenokarzinome, Sarkome, Merkel-Zell-Karzinome und sonstige Neubildungen der Haut.

2.1.1 Malignes Melanom

Beim malignen Melanom, dem „schwarzen Hautkrebs“, handelt es sich um einen bösartigen Hauttumor, der durch eine Entartung der Pigmentzellen entsteht. Es wird als ICD-10 C43 erfasst.

Epidemiologie

In den Industrienationen ist das maligne Melanom der sechsthäufigste Krebs (Erdmann et al. 2013). Weltweit zeigen sich seit 50 Jahren steigende Inzidenzen, die sich in einigen Hochrisikoländern in den letzten zehn Jahren zu stabilisieren scheinen (Erdmann et al. 2013). Die mit Abstand höchsten Inzidenzraten werden in Australien beobachtet (2012: altersstandardisierte Inzidenzrate (Weltstandard) (ASR (W)) 34,9 pro 100.000) (Ferlay et al. 2013). Im europäischen Vergleich der Neuerkrankungs- und Sterberaten lag Deutschland 2010 im Mittelfeld (RKI/GEKID 2013). Die höchsten Neuerkrankungsraten in Europa finden sich in der Schweiz (2012: ASR (W): 20,3 pro 100.000) und den nordeuropäischen Ländern (Ferlay et al. 2013).

In Deutschland lag die altersstandardisierte Inzidenz (Weltstandard) 2013 bei 15,1 für Frauen und 14,5 für Männer (jeweils pro 100.000 Einwohner) (ZfKD). Die altersstandardisierte Mortalität (Weltstandard) lag bei 2,0 für Männer und 1,2 für Frauen (jeweils pro 100.000 Einwohner) (ZfKD). Männer erkrankten im Mittel mit 67 Jahren, Frauen mit 59 (RKI/GEKID 2015). Für beide Geschlechter nimmt die

Inzidenz im Alter zu, für Frauen steigt sie bereits im mittleren Alter an. Es ergibt sich ein zweigipfliger Verlauf der Altersverteilung (RKI/GEKID 2015).

Das Lebenszeitrisko, an einem malignen Melanom zu erkranken, lag in Deutschland 2008 bei 2 % für Frauen und 1,9 % für Männer. Die relative 5-JÜR lag für Frauen bei 90 % und für Männer bei 92 % (RKI/GEKID 2015).

Auch in Schleswig-Holstein zeigen sich im Vergleich zu Männern höhere Neuerkrankungsraten für Frauen, aber erhöhte Mortalitätsraten für Männer. Im Jahr 2013 lag die Inzidenz (Weltstandard) bei 14,3 für Männer und 13,9 für Frauen (jeweils pro 100.000 Einwohner). Die altersstandardisierte Mortalität (Weltstandard) lag bei 1,9 pro Jahr für Männer und 1,5 pro Jahr für Frauen (jeweils pro 100.000 Einwohner) (IKE).

Ätiologie

Das maligne Melanom entsteht durch neoplastische Transformation der Melanozyten der Haut, die in der Basalzellschicht der Epidermis angesiedelt sind. Sie produzieren das Hautpigment Melanin, das vor UV-Strahlung schützt. Im Rahmen der Entartung kommt es zu mehreren Mutationen, die schließlich zu einer Frühform des Melanoms, dem Melanoma in situ, führen. Es entstehen zahlreiche, unterschiedlich differenzierte Zellklone. Zunächst wachsen die meisten Melanome horizontal, bevor sie eine vertikale Invasion zeigen (Fritsch 2008). Die Zellen produzieren Wachstumsfaktoren, dadurch fördern sie ihr autonomes Wachstum (Stockfleth 2008). Gleichzeitig nutzen sie die Eigenschaften der Melanozyten, Basalmembranen aufzulösen und über Adhäsionsproteine an Matrix zu binden. Damit beginnt die Metastasierung.

Es gibt eine Reihe von Risikofaktoren für die Entstehung eines malignen Melanoms. Besonders hervorzuheben ist eine starke UV-Belastung, hierbei spielt vor allem eine wiederholte starke Sonnenbestrahlung verbunden mit schweren Sonnenbränden in der Kindheit eine Rolle. Außerdem zählen ein heller Hauttyp mit hellen Haaren und Augen, viele Nävi und eine Immunsuppression zu den Risiken (Bosserhoff et al. 2010). Personen mit stärkerer Pigmentierung der Haut, z.B. Schwarzafrikaner, erkranken deutlich seltener.

Es gibt genetische Faktoren, die die Entwicklung eines Melanoms begünstigen, sie betreffen die Regulation des Zellzyklus und damit die Proliferation und Differenzierung der Melanozyten (Bosserhoff et al. 2010). Bis zu 10 % aller

malignen Melanome sind familiär assoziiert, beispielsweise im Rahmen eines FAMMM-Syndroms (Familial Atypical Multiple Mole-Melanoma Syndrome) oder als Folge der Hautkrankheit Xeroderma pigmentosum (Stockfleth 2008).

Die meisten Melanome entwickeln sich neu, einige entstehen auf dem Boden bestehender benigner Hautveränderungen, zum Beispiels aus einem Pigmentnävus oder einem Nävuszellnävus.

Klinik

Bei Männern findet man maligne Melanome meist im Bereich des oberen Rückens, bei Frauen vor allem an den Unterschenkeln (Bastian und Lazar 2012).
Dunkelhäutige Menschen haben typischerweise an wenig sonnenexponierten Stellen wie Handflächen, Fußsohlen und Schleimhäuten Melanome (Hauswirth 2010).

Das maligne Melanom wird in verschiedene histologische Typen unterteilt. Einige Formen, z.B. das noduläre Melanom (NM), wachsen früh und aggressiv vertikal, während andere Formen zunächst eine horizontale Ausbreitung zeigen und erst spät vertikal wachsen (White und Cox 2006).

Die häufigste Form ist das superfiziell spreitende Melanom (SSM). Es handelt sich um fleckförmige, unregelmäßig gefärbte und begrenzte Hautläsionen mit vorwiegend horizontaler Ausbreitung.

Das NM hingegen wächst vertikal aggressiv und zeigt sich typischerweise als warzenartiger Knoten auf der Haut. Die Pigmentierung kann dabei von rosa über hellbraun bis schwarzbraun variieren (Tsao et al. 2015).

Eine vorwiegend bei alten Menschen auftretende Melanomform ist das Lentigo maligna- Melanom (LMM), es tritt vor allem im Gesicht auf.

Akrolentiginöse Melanome finden sich im Bereich von Leistenhaut, die keine Haarfollikel zeigt. Sie treten an Handflächen, Fußsohlen und unter Nägeln auf und sind meist mit Ulzerationen verbunden. Es wächst durchschnittlich früher vertikal als das SSM oder das LMM und ist damit aggressiver.

Es gibt noch weitere seltene Formen, dazu zählen das amelanotische Melanom, das Aderhautmelanom und das Schleimhautmelanom, welches meist aggressiv wächst (Bastian und Lazar 2012).

Das maligne Melanom neigt zu früher mehrheitlich lymphogener und in einem Drittel der Fälle hämatogener Metastasierung, die jedes Organ des Körpers

befallen kann. Die regionären Metastasen können als Satelliten, In-transit- oder Lymphknotenmetastasen auftreten. Häufige Lokalisationen von Fernmetastasen sind Lunge, Leber, Gehirn und Knochen (Stockfleth 2008).

Diagnostik

Verdächtige Pigmentläsionen werden zunächst klinisch beurteilt. Makroskopisch kann dabei die ursprünglich für Laien entwickelte ABCD-Regel nach Friedman genutzt werden (Friedman et al. 1985). In diesem Fall steht A für Asymmetrie, B für eine unregelmäßige Begrenzung, C für variierendes Colorit innerhalb der Läsion und D für einen Durchmesser über 6 mm. Einige Autoren sprechen sich für ein zusätzliches E-Kriterium (Evolution) aus, welches eine Veränderung der Läsion mit der Zeit beschreibt (Abbasi et al. 2004, Rigel et al. 2005). Melanome können alle oder einige dieser Kriterien aufweisen, allerdings ist dies nicht zwingend, es entstehen auch Melanome ohne diese typischen Zeichen (Tsao et al. 2015). Für eine genauere Einschätzung von Hautläsionen nutzt man die Dermatoskopie, sie erlaubt die Beurteilung von Strukturen der Epidermis und der Dermis durch Vergrößerung. Es existieren verschiedene dermatoskopische Scoring-Systeme die für die Differenzierung von pigmentierten Läsionen genutzt werden können, dazu zählen die Musteranalyse, die ABCD-Regel nach Stolz, die 7-Punkte-Checkliste nach Argenziano und die Methode nach Menzies (Kittler und Tschandl 2015).

Zur Sicherung der Diagnose sollte bei klinischem Verdacht eine Exzision des Tumors mit kleinem Sicherheitsabstand und eine histologische Aufarbeitung erfolgen. Dabei sind folgende Parameter melanomtypisch: 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). Eine Probebiopsie sollte nur bei großflächigen, verdächtigen Hautveränderungen im Gesicht oder akral durchgeführt werden (AWMF, DKG, DKH 2016). Ergänzend sollte eine Palpation der Lymphabflusswege erfolgen. Eine Sonographie der regionären Lymphknoten wird bei Melanomen mit einer Dicke von über 1 mm empfohlen. Zusätzlich sollte eine Biopsie des Wächterlymphknoten entnommen werden, dies gilt auch für dünnere

Tumoren mit Ulzeration oder hoher Mitoserate (AWMF, DKG, DKH 2016). Zur Abklärung des Verdachts einer Metastasierung sind bei größeren Tumoren zusätzlich eine Schnittbildgebung des Körpers, a.e. eine Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT), und eine Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) des Kopfes empfohlen (AWMF, DKG, DKH 2016).

Vor einer operativen Entfernung sollten mit einer Blutuntersuchung die BSG, die alkalische Phosphatase, das Blutbild und Protein S100B als Tumormarker bestimmt werden (Stockfleth 2008; Garbe et al. 2010). Die LDH- Bestimmung wird für asymptomatische Patienten bei Primärdiagnose nicht standardmäßig empfohlen, sondern vor allem für Patienten mit einem Verdacht auf Fernmetastasierung (AWMF, DKG, DKH 2016). Ab einem Stadium IIIB werden zusätzlich molekularbiologische Untersuchungen zum Nachweis von Mutationen im BRAF-, NRAS- oder c-kit-Gen durchgeführt und haben Einfluss auf die Auswahl der weiteren Therapie.

Therapie und Prognose

Die einzige kurative Therapie eines malignen Melanoms ist die radikale Tumorexzision in einem frühen Stadium. Hierbei müssen von der Tumordicke abhängige Sicherheitsabstände eingehalten werden. Diese liegen bei 0,5 cm für in-situ-Melanome, 1 cm für Melanome < 2 mm Infiltrationstiefe und 2 cm für Melanome > 2 mm Infiltrationstiefe (AWMF, DKG, DKH 2016). Bei gesichertem Befall der regionären Lymphknoten und des Wächterlymphknotens werden diese großzügig entfernt, sofern eine vollständige Resektion möglich erscheint. Eine elektive Lymphadenektomie ist nicht empfohlen. Bei Kapseldurchbruch, mehr als 3 befallenen Lymphknoten oder einer Lymphknotenmetastase > 3 cm sollte eine adjuvante Radiotherapie erfolgen (AWMF, DKG, DKH 2016). In Ausnahmefällen kann eine Bestrahlung einer Operation vorgezogen werden, beispielsweise bei operativ schwer zugänglichen Tumoren.

Allen Patienten mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko (ab AJCC/UICC-Stadium II B) wird eine adjuvante Therapie mit Interferon alpha empfohlen, eine Substanz, die Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben verbessert (Garbe et al. 2011, Mocellin et al. 2010).

Ist es zu einer Fernmetastasierung gekommen, ist die Therapie meist palliativ. In einigen Fällen kann es sinnvoll sein, Metastasen operativ zu entfernen oder zu

bestrahlen. Patienten mit einer nachgewiesenen BRAF-Mutation können mit BRAF-Inhibitoren in Kombination mit MEK-Inhibitoren oder Checkpoint-Inhibitoren behandelt werden. Für Patienten mit inoperablen Metastasen steht eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren zur Verfügung. Eine systemische Chemotherapie wird bei inoperablen Rezidiven und Metastasen durchgeführt sofern überlegene Therapieschemata (Immuntherapie) nicht in Frage kommen (AWMF, DKG, DKH 2016). Eingesetzte Substanzen sind u. a. Dacarbazin, Taxane und Vindesin. Die Chemotherapeutika können in Mono- und Kombinationstherapie eingesetzt werden und zeigen etwa gleiche Ergebnisse. Eine Polychemotherapie zeigt ein besseres Ansprechen, verlängert allerdings nicht die Überlebenszeit des Patienten und ist mit mehr Nebenwirkungen verbunden (Eigentler et al. 2003). Gerade für Betroffene mit fortgeschrittenen Melanomen und inoperablen Tumoren oder Metastasen sollte auch an die Möglichkeit einer Therapie im Rahmen von klinischen Studien gedacht werden (AWMF, DKG, DKH 2016).

Entscheidend für die Prognose ist das UICC-Stadium des Melanoms bei Diagnosenstellung. Das Stadium wird bestimmt durch die Tumordicke nach Breslow, das Vorliegen einer Ulzeration und die Mitoserate des Tumors.

Die Tumordicke nach Breslow gibt den Abstand zwischen dem Stratum granulosum der Haut und der am tiefsten gelegenen dermalen Tumorzelle an. Je ausgeprägter die Ausbreitung des Tumors, desto wahrscheinlicher wird eine lympho- und hämatogene Metastasierung und desto schlechter ist die Prognose für die Betroffenen.

Neben diesen morphologischen Kriterien haben auch Alter, Geschlecht und Lokalisation des Tumors einen Einfluss auf die Prognose (Stockfleth 2008; Bastian und Lazar 2012).

Nachsorge

Nach erfolgreicher Therapie eines malignen Melanoms sollten Patienten in den ersten zehn Jahren intensiv nachbetreut werden, da in diesem Zeitraum 90 % der Metastasen auftreten. In den ersten fünf Jahren werden Nachsorgeuntersuchungen alle drei bis sechs Monate empfohlen, in den darauffolgenden fünf Jahren Intervalle von sechs bis zwölf Monaten, da Spätmetastasen nicht ungewöhnlich sind. Die Nachbetreuung sollte stadienadaptiert erfolgen und neben der Feststellung von Tumorfreiheit und

eventueller adjuvanter Therapie auch psychosoziale Betreuung beinhalten (AWMF, DKG, DKH 2016).

2.1.2 NMSC

In der Gesundheitsberichterstattung werden BCC und SCC gemeinsam unter ICD-10 C44 als nicht-melanozytäre Hautkrebsformen erfasst. Der Erfassungsgrad ist in Deutschland und weltweit sehr unterschiedlich, da NMSC nicht immer meldepflichtig sind und es unterschiedliche Kodierungen der Tumorstadien gibt (Eisemann et al. 2014(b); Rudolph et al. 2015). NMSC sind extrem häufig. In den meisten Fällen wachsen sie nicht aggressiv und werden daher oft ohne histologische Bestätigung ambulant behandelt oder aufgrund mangelnder Symptome gar nicht therapiert, was zur Unterrepräsentation in Krebsregistern beiträgt (Radespiel-Tröger et al. 2009; Rudolph et al. 2015).

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass es weltweit pro Jahr zwischen zwei und drei Millionen NMSC-Fälle gibt (WHO 2015). NMSC-Inzidenzen steigen weltweit an (Lomas et al. 2012).

Die Inzidenz (Europastandard) von NMSC in Deutschland lag 2013 bei 113 für Männer und bei 86 für Frauen (jeweils pro 100.000 Einwohner) (GEKID). Die Mortalität (Europastandard) lag 2013 für Männer mit 0,7 höher als für Frauen mit 0,3, war also für beide Geschlechter sehr gering (jeweils pro 100.000 Einwohner) (GEKID).

Für Schleswig-Holstein wird für das Jahr 2013 eine NMSC-Inzidenz (Europastandard) von 163,3 für Männer und 130,3 für Frauen berichtet (jeweils pro 100.000 Einwohner). Die Mortalitätsraten (Europastandard) waren geringer als in Deutschland (0,5 für Männer und 0,1 für Frauen, jeweils pro 100.000 Einwohner). Frauen erkrankten im Mittel mit 71 Jahren, Männer mit 72 (IKE).

2.1.3 BCC

Das BCC, auch Basaliom genannt, ist ein langsam wachsender Tumor der Haut, der aus epidermalen Stammzellen der Haarfollikel entsteht. Das BCC wächst zwar lokal invasiv und destruierend, metastasiert aber nur sehr selten.

Epidemiologie

Das BCC ist einer der häufigsten malignen Tumoren des Menschen und mit einem Anteil von 80 % der häufigste Hauttumor (Katalinic et al. 2003). Das Lebenszeitrisko, an diesem Tumor zu erkranken, liegt zwischen 28 % und 33 %. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Diepgen 2010). Die Inzidenz nimmt mit zunehmendem Lebensalter zu, am häufigsten treten BCC zwischen dem sechzigsten und achtzigsten Lebensjahr auf (Reifenberger 2012).

Weltweit sind die höchsten Inzidenzen für Australien berichtet, während es in Afrika nur wenige BCC-Fälle gibt (Lomas et al. 2012).

Für Europa werden BCC-Inzidenzraten (Weltstandard) zwischen 44 und 128 für Männer und 32 bis 105 für Frauen berichtet (jeweils pro 100.000 Einwohner) (Callens et al. 2016).

Es gab 2012 geschätzte 80.800 BCC-Neuerkrankungen bei Männern und 78.400 neue BCC-Fälle bei Frauen in Deutschland (RKI/GEKID 2015).

Für die Jahre 2009 bis 2011 werden die rohen Inzidenzraten für BCC in Schleswig-Holstein mit 189,3 für Männer und 178,3 für Frauen angegeben (jeweils pro 100.000 Einwohner) (IKE 2014).

Ätiologie

Das BCC entwickelt sich durch Mutationen aus pluripotenten Stammzellen der Basalschicht im Bereich der äußeren Haarwurzelscheide, aus interfollikulären Zellen oder Zellen der Talgdrüsen. Es tritt bevorzugt an lichtexponierten Stellen auf, nicht an Handflächen, Fußsohlen oder Schleimhäuten. Der Tumor setzt sich aus Tumorzellen und einem Fibrozytenstroma zusammen (Fritsch 2008; Rassner 2009).

Besonders betroffen sind Menschen mit heller Haut, ältere Menschen und Männer. Verschiedene Faktoren begünstigen die Entstehung eines BCC, hervorstechend ist hier die kumulative UV-Belastung, die zu DNA-Schäden mit daraus resultierender Zellentartung führt. Etwa 56 % der Betroffenen zeigen eine Mutation im p53-Tumorsuppressorgen und 30-40 % eine Mutation im patched-Gen, dies spricht für eine genetische Komponente in der Tumorentstehung (Bosserhoff et al. 2010). Das BCC tritt gehäuft im Rahmen des genetisch determinierten Basalzell-Nävus-Syndroms auf (Stockfleth 2008; Reifenberger 2012). Weitere

Risikofaktoren sind Immunsuppression, BCC in der Vorgeschichte und die Belastung mit ionisierender Strahlung oder karzinogenen Noxen, wie zum Beispiel Arsen. In einigen Fällen entwickelt sich das BCC aus chronischen Hautschäden, beispielsweise einem Ulcus cruris oder auf dem Boden der Hautkrankheit Xeroderma pigmentosum (Diepgen 2010).

Klinik

Das BCC zeigt in seiner Erscheinung eine große Vielfalt, es wächst in der Regel ohne Schmerzen zu verursachen. Etwa 80 % der Tumoren entstehen im Kopf-Hals-Bereich, besonders häufig auf der Nase. Primär bilden sich meist grauweiße, glasige Papeln mit Telangiektasien, die im Verlauf zentral einsinken und ulzerieren können. Durch Manipulation entstehen Krusten. Charakteristisch ist ein perlschnurartiger Randsaum.

Es werden verschieden Subtypen des BCC beschrieben. Der Prototyp ist das papulonoduläre BCC, es sitzt der Haut scharf begrenzt auf und ulzeriert sekundär, im Gegensatz zum primär ulzerierenden BCC. Abweichend von der knotigen Wachstumsform existieren das sklerodermiforme und das superfizielle BCC, diese dehnen sich eher flächig aus. Das superfizielle BCC ähnelt psoriatischen Plaques. Weitere Formen sind das zystische, das pigmentierte und das metatypische BCC, letzteres hat auch Ähnlichkeit mit dem SCC und wächst meist aggressiv (Rassner 2009). Die verschiedenen Typen zeigen unterschiedliche Wachstumsmuster und Invasionsneigung in die umgebenden Organe. Die auftretenden Ulzerationen werden als Ulcus rodens, mit oberflächlicher Destruktion, oder Ulcus terebrans, mit Tiefenausdehnung, bezeichnet (Crowson 2006).

In 0,003 - 0,1 % der Fälle, bei besonders großen und invasiv wachsenden Tumoren, kommt es zu einer mehrheitlich lymphogenen Metastasierung, betroffen sind dann oft Lunge und Knochen (Reifenberger 2012).

Diagnostik

Die Diagnose eines BCC wird in der Regel klinisch durch Auflichtmikroskopie gestellt und mittels histologischer Untersuchung einer Biopsie gesichert. Sollte es sich um unübersichtliche und sehr große Tumoren handeln, kann eine Ausbreitungsdiagnostik in Form von CT oder MRT helfen.

Therapie und Prognose

Die Heilung eines BCC gelingt in etwa 95 bis 99 % der Fälle, Mittel der Wahl ist die chirurgische Tumorentfernung. Diese sollte mit einem gewissen Sicherheitsabstand im Gesunden erfolgen und das Präparat sollte immer histologisch aufgearbeitet werden (Reifenberger 2012). Für BCC mit unsicherer Begrenzung werden Verfahren mit histologischer Randkontrolle eingesetzt, z. B. die mikrographisch kontrollierte Exzision (Stockfleth 2008). Für kleinere oder nicht risikobehaftete Tumoren stehen nicht-chirurgische Therapieverfahren zur Verfügung. Zu diesen Verfahren zählen die Kürettage, die Kryotherapie, die Strahlentherapie, topische Therapie mit 5-Fluorouracil oder Imiquimod und die photodynamische Therapie (Stockfleth 2008).

Inoperable Tumoren können mit Strahlentherapie oder Chemotherapie behandelt werden, letztere wird im Falle einer Metastasierung angewendet. Zum Einsatz kommt eine Kombination von Cisplatin mit Doxorubicin. In einigen Fällen kann eine Prävention mit hochdosierten Retinoiden sinnvoll sein, um Rezidive zu vermeiden (Stockfleth 2008).

Nachsorge

Patienten mit einem BCC sollten in den ersten drei Jahren jährlich an einer Nachsorgeuntersuchung teilnehmen, um Rezidive und neue Tumoren frühzeitig zu erkennen. Die Nachsorge kann je nach Risiko und Therapie des Primärtumors ausgedehnt oder verkürzt werden (Rassner 2009).

2.1.4 SCC

Das SCC ist ein maligner epidermaler Tumor, der sich meist auf dem Boden bestehender Hautschäden entwickelt. Es ist auch unter den Namen spinozelluläres Karzinom, Stachelzellkarzinom und Spinaliom bekannt.

Epidemiologie

Das SCC ist der zweithäufigste maligne Hauttumor nach dem BCC und macht etwa 20 % der NMSC aus (Katalinic et al. 2003). Das Lebenszeitrisko, an einem SCC zu erkranken, liegt zwischen 7 und 11 % (Diepgen 2010). Besonders oft treten SCC am Übergang von Haut zu Schleimhaut oder an Schleimhäuten auf, hier sind sie die häufigsten Tumoren (Stern und Stockfleth 2012).

Im internationalen Vergleich zeigen sich die höchsten Neuerkrankungsraten (Weltstandard) in Australien mit 499 für Männer und 291 für Frauen (jeweils pro 100.000 Einwohner) (Madan et al. 2010). In Alberta, Kanada lagen die Neuerkrankungsraten (Kanadastandard) im Jahr 2006 bei 60,2 für Männer und 30,5 für Frauen (jeweils pro 100.000 Einwohner) (Jung et al. 2010).

Für Europa werden SCC-Inzidenzen (Weltstandard) zwischen 7 und 54 für Männer und zwischen 4 und 25 für Frauen berichtet (jeweils pro 100.000 Einwohner) (Callens et al. 2016). Die Neuerkrankungsraten (Weltstandard) für Deutschland beschreibt Katalinic für 2004 mit 18,2 für Männer und 8,5 für Frauen (jeweils pro 100.000 Einwohner) (Katalinic 2004). 2012 gab es in Deutschland 26.400 Neuerkrankungen bei Männern, aber nur 17.900 bei Frauen (RKI/GEKID 2015).

In Schleswig-Holstein lag die rohe Inzidenz in den Jahren 2009 bis 2011 jährlich bei 61,8 für Männer und 41,4 für Frauen (jeweils pro 100.000 Einwohner) (IKE 2014).

Ätiologie

SCC entstehen aus atypischen epithelialen Tumorzellen aus dem Stratum spinosum, die meist eine Verhornungsneigung zeigen. Primär entstehen präkanzeröse Läsionen, die sich zu in-situ-Karzinomen weiterentwickeln. Histopathologisch ist die Unterscheidung zwischen präkanzeröser Läsion, in-situ-Tumor und invasivem Tumor bei den kutanen SCC schwierig (Ackerman und Mones 2009). Die aktinische Keratose wird teilweise als Vorläuferläsion betrachtet, teilweise als Carcinoma in situ, und ist Gegenstand kontroverser Fachdiskussionen (Butani et al. 2005, Stockfleth et al. 2012). Zu den in-situ-SCC zählt der Morbus Bowen. Im Verlauf kommt es zu einer langsamen Invasion der Tumorzellen in die Dermis und zerstörendem Wachstum in die Umgebung.

Bei keinem anderen Hauttumor ist der Zusammenhang zwischen UV-Belastung und Entstehung so groß wie beim SCC. Die UV-Einwirkung führt zu Mutationen im p53-Gen, dies nennt sich „UV-Signatur“, sie findet sich in über 90 % der SCC (Bosserhoff et al. 2010; Sterry und Stockfleth 2012).

SCC können sich auch aufgrund von schädigenden Einflüssen wie ionisierender Strahlung, chemischen Noxen, z.B. Teer, Arsen oder Alkohol, und einer Infektion mit onkogenen HP-Viren entwickeln. Eine Immunsuppression und chronisch-entzündliche Hauterkrankungen stellen zusätzliche endogene Risiken dar (Stockfleth 2008).

Klinik

Das SCC zeigt meist einen unauffälligen, schmerzfreien Wachstumsbeginn als hyperkeratotische Präkanzerose. Es entstehen warzenartige, bräunlich gelbe Hautverhärtungen, die sich zunehmend verdicken und fingerförmig in die Umgebung einwachsen. Meist kommt es zu einer zentralen Ulzeration.

Histologisch werden verschiedene Typen des SCC unterschieden. Das adenosquamöse SCC wächst oberflächlich plaqueartig, während das verruköse SCC eine exophytische Läsion darstellt. Darüber hinaus gibt es noch das akantholytische SCC, das limfopoepitheliomähnliche Karzinom und das aus dem Morbus Bowen entstehende Bowen-Karzinom (Böer und Steinkraus 2010, Stockfleth 2008). Eine weitere Unterform ist das spindelzellige SCC, welches häufiger metastasiert und rezidiert (Böer und Steinkraus 2010).

Außer an der Oberhaut treten SCC auch im Bereich der Unterlippe, der Glans Penis, der Vulva, des Anus und im Mundraum auf, hier machen sie 80 % aller Malignome aus.

In 5 % der Fälle kommt es zu einer Metastasierung, die sich zunächst in einer massiven Verhärtung der lokalen Lymphknoten äußert. Fernmetastasen eines SCC finden sich meist in Leber, Lunge, Knochen und Gehirn. Tumoren der Mundschleimhaut und des äußeren Genitales metastasieren häufiger und sind daher mit einer schlechteren Prognose für die Patienten verbunden (Sterry und Stockfleth 2012).

Diagnose

Ein SCC wird meist anhand seiner Klinik auffichtmikroskopisch diagnostiziert. Eine Diagnosesicherung erfolgt durch Exzision oder mit Hilfe einer Biopsie. Für Tumoren, die eine Tumordicke von mehr als 2 mm aufweisen, sollte neben der klinischen Untersuchung der regionalen Lymphknoten eine sonografische Darstellung der Lymphabflusswege erfolgen. MRT und CT können zusätzliche Aussagen über die Ausbreitung von destruierenden Tumoren und eine Metastasierung ermöglichen.

Therapie und Prognose

Die Standardtherapie eines SCC ist die chirurgische Entfernung mit histologischer Schnittrandabsicherung. Das Verfahren der Wahl ist die mikrographisch kontrollierte Chirurgie. Eine Biopsie des Wächterlymphknotens sollte nur bei Hochrisikopatienten vorgenommen werden. Inoperable, sehr große Tumoren an ungünstigen Lokalisationen können alternativ strahlentherapeutisch behandelt werden. SCC sprechen in der Regel gut auf Bestrahlung an, daher wird diese auch im Falle einer Metastasierung genutzt. Ausgedehnte, metastasierte Tumoren werden chemo- oder immunotherapeutisch behandelt, dieser Ansatz ist oft nicht kurativ, die Patienten erleiden häufig ein Rezidiv (Stockfleth 2008).

Die Prognose der Patienten hängt neben dem histologischen Tumortyp und der Lokalisation auch von der Tumordicke und dem Differenzierungsgrad nach Broders ab. Der Differenzierungsgrad beschreibt mit Stufen von I-IV den steigenden Anteil undifferenzierter Zellen. Anhand der Tumordicke werden SCC in Risikogruppen eingeteilt, mit zunehmender Tumordicke steigt die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung an. SCC, die dünner als 2 mm sind, zeigen kein Risiko; solche deren Dicke kleiner als 6 mm ist, haben ein geringes, und Tumoren mit einer Dicke von mehr als 6 mm ein hohes Risiko zu metastasieren (Serry und Stockfleth 2012).

Nachsorge

Patienten mit einem SCC sollten risikoadaptiert nachbetreut werden. Eine halbjährliche klinische Untersuchung der regionalen Lymphknoten und der

Lymphabflusswege über 5 Jahre ist Standard. Ergänzend können weitere Untersuchungen z.B. Sonographie vorgenommen werden. Tumoren mit hohem Risiko für Metastasen sollten intensiver und häufiger nachbetreut werden (Breuninger et al. 2013).

2.2 Theorie des Tumorstagings

Die Klassifikation von Tumoren erfolgt anhand der von der Union internationale contre le Cancer (UICC) und dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) vorgeschlagenen TNM-Klassifikation, die die Grundlage des heutigen Staging-Systems ist. Die letzte Überarbeitung (7. Auflage) erfolgte im Jahr 2010 (Wittekind und Meyer 2010). Hierbei beschreibt Tumor (T) die Ausbreitung des Primärtumors, Nodes (N) das Vorhandensein und die Zahl von regionären Lymphknotenmetastasen und Metastasis (M) das Auftreten oder Fehlen hämatogener Fernmetastasen (Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3).

Tabelle 1: T-Kategorie des NMSC

T-Klassifikation	Tumormerkmale
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor <2 cm in der größten Ausdehnung
T2	Tumor >2 cm in der größten Ausdehnung
T3	Tumor infiltriert tiefe extradermale Strukturen wie Skelettmuskel, Knochen, Knorpel, Kiefer, Orbita
T4	Tumor infiltriert direkt oder perineural Schädelbasis oder das Achsenskelett

(Wittekind und Meyer 2010)

Tabelle 2: N-Kategorie des NMSC

N-Klassifikation	Tumormerkmale
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen in einem Lymphknoten, <3 cm in größter Ausdehnung
N2	Metastasen in einem Lymphknoten, >3cm aber <6 cm in größter Ausdehnung oder in multiplen Lymphknoten <6 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastasen in Lymphknoten >6 cm in größter Ausdehnung

(Wittekind und Meyer 2010)

Tabelle 3: M-Kategorie des NMSC

M-Klassifikation	Tumormerkmale
MX	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

(Wittekind und Meyer 2010)

Das Staging von Tumoren bei Erstdiagnose hat entscheidende Bedeutung für die Prognose und eine adaptierte Therapie des Patienten. Um möglichst genaue Angaben über Größe, Ausbreitung und Streuung des Tumors zu erlangen, werden bildgebende Verfahren eingesetzt. Neben dem klinischen Staging (cTNM), bei dem Tumoren meist nur nach UICC-Stadien eingruppiert werden, gibt es das histopathologische Staging (pTNM), welches zusätzlich eine Grading-Komponente (G) liefert, die den Differenzierungsgrad beschreibt (Stockfleth 2008; Fritsch 2008).

Für NMSC spielen neben der Tumordicke bestimmte Risikofaktoren für die UICC-Klassifikation eine Rolle. Es handelt sich dabei um die folgenden Risiken: eine Tumordicke über 4 mm, eine perineurale Invasion, ein Clark-Level IV, eine Lymphgefäßinvasion, die Lokalisation im Bereich von Lippe oder Ohr und eine geringe Differenzierung der Tumorzellen (Tabelle 4) (Clark 1967, Wittekind und Meyer 2010). Das Invasionslevel nach Clark hält den Befall der Hautschichten

fest. Clark-Level I ist die Bezeichnung für ein in-situ-Karzinom, Clark II beschreibt den Befall des Stratum papillare, Clark III den des Stratum reticulare, Clark IV steht für einen Befall aller Dermissschichten und, wenn auch die Subcutis betroffen ist, spricht man von Clark Level V.

Tabelle 4: Histopathologische Stadieneinteilung der UICC/AJCC-Klassifikation für NMSC

UICC	TNM	pathologisches Bild
0	Tis	Carcinoma in situ
I	T1N0M0	Tumor <2 cm oder <2 Risikofaktoren
II	T2N0M0	Tumor >2 cm oder >2 Risikofaktoren
III	T3N0M0 T1-T3N1M0	jede Tumorgroße mit einem befallenen Lymphknoten <3 cm oder Infiltration von Knochen, Knorpel, Skelettmuskel, Kiefer oder Orbita
IV	T1-3N2-3M0 T4N1-3M0 T1-4N1-3M1	jede Tumorgroße mit mehreren befallenen Lymphknoten oder einem Lymphknoten >3 cm oder perineurale Invasion/Achsenskelettinvasion oder Fernmetastasen

(Wittekind und Meyer 2010)

Für das maligne Melanom fließen in die T-Klassifikation die Tumordicke nach Breslow (Breslow 1970), das Vorliegen einer Ulzeration und die Mitoserate der Tumorzellen mit ein (Tabelle 8). Die Tumordicke nach Breslow beschreibt den Abstand zwischen dem Stratum granulosum der Haut und der tiefsten dermalen Tumorzelle. Eine Ulzeration ist ebenso wie eine Mitoserate über 1/mm² ein prognostisch ungünstiger Faktor (Kempf et al. 2011; AWMF, DKG, DKH 2016).

Tabelle 5: T-Kategorie des kutanen Melanoms

T-Klassifikation	Tumordicke (mm)	Ulzeration
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar	
T0	Kein Primärtumor	
T1	<1	a: ohne Ulzeration und Mitose<1/mm ² b: mit Ulzeration oder Mitose>1/mm ²
T2	1-2	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2-4	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	>4	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

(Wittekind und Meyer 2010)

Es gibt unterschiedliche Formen von Metastasen, die für ein korrektes Melanomstaging wichtig sind (Tabelle 5). Eine lymphogene Metastasierung kann entweder nur mikroskopisch oder auch makroskopisch nachweisbar sein. Satellitenmetastasen sind Streuungen in unmittelbarer Umgebung des Tumors. Intransitmetastasen befinden sich in der Haut zwischen dem Tumor und dem nächstgelegenen Lymphknoten, sie werden auch als lokoregionäre Hautmetastasen bezeichnet (Bosserhoff et al. 2010).

Tabelle 6: N-Kategorie des kutanen Melanoms

N-Klassifikation	Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten	Art der Metastasierung
Nx	Lymphknoten nicht beurteilbar	
N0	Keine Lymphknotenmetastasen	
N1	1	a: Mikrometastasen b: Makrometastasen
N2	2-3	a: Mikrometastasen b: Makrometastasen c: Intransitmetastasen/ Satellitenmetastasen ohne metastatisch befallene Lymphknoten
N3	4 oder mehr oder Knotenkonglomerate	Intransitmetastasen/Satellitenmetastasen mit metastatisch befallenen Lymphknoten

(Wittekind und Meyer 2010)

Die M-Kategorie der Melanomklassifikation richtet sich nach unterschiedlichen Organsystemen, außerdem wird als ein Maß für die Tumorlast die LDH-Aktivität einbezogen (Tabelle 7).

Tabelle 7: M-Kategorie des kutanen Melanoms

M-Klassifikation	Lokalisation	Serum-LDH-Aktivität
M0	keine Fernmetastasen	
M1a	entfernte Hautlokalisierung, subkutane oder ferne Lymphknotenmetastasen	normal
M1b	Lungenmetastasen	normal
M1c	andere Fernmetastasen oder Fernmetastasen jeder Lokalisation mit erhöhten Serum-Werten der LDH	normal erhöht

(Wittekind und Meyer 2010)

Alle drei Kategorien der TNM-Klassifikation fließen in die UICC/AJCC-Klassifikation des Melanoms ein (Tabelle 8).

Tabelle 8: Histopathologische Stadieneinteilung der UICC/AJCC-Klassifikation des kutanen malignen Melanoms

UICC	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b T2a	N0	M0
IIA	T2b T3a	N0	M0
IIB	T3b T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-4a	N1a/N2a	M0
IIIB	T1-4b T1-4a jedes T	N1a/N2a N1b/N2b N2c	M0
IIIC	T1-4b jedes T	N1b/N2b N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

(Wittekind und Meyer 2010)

2.3 Prinzip eines Screenings

2.3.1 Allgemein

Ein Screening ist eine Untersuchung, die bei asymptomatischen Personen durchgeführt wird. Ziel ist die Identifikation bisher unerkannter Erkrankungen oder entsprechender Risikofaktoren.

Es gibt verschiedene Wege, Krankheiten und ihren Folgen vorzubeugen. Screening-Untersuchungen werden als sekundär präventiv bezeichnet, sie verbessern die Prognose durch eine frühe Erkennung der Krankheit. Im Gegensatz dazu versucht die primäre Prävention, eine Krankheitsentstehung durch die Verminderung von Risikofaktoren zu verhindern.

Chronische Krankheiten verlaufen unbehandelt nach einem bestimmten Schema, sie beginnen vor dem Auftreten von Symptomen und könnten durch

entsprechende Screening-Tests in dieser Phase entdeckt werden (Koepsell und Weiss 2003).

Trotzdem sind Screenings nicht für jede Erkrankung sinnvoll, es sollten bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein, die sich an die Ursprungskriterien von Wilson und Jungner 1968 anlehnen:

1. Die Krankheit stellt ein schwerwiegendes öffentliches Gesundheitsproblem dar, das heißt, die Prävalenz in der Bevölkerung sollte groß sein und die Krankheit die Ursache einer gewissen Mortalität.
2. Die Krankheit weist eine detektierbare präklinische Phase auf, die ein nicht zu kurzes zeitliches Intervall umfassen sollte. Bei einer raschen Progression ist diese Phase entweder zu kurz oder es wären zu viele Untersuchungen in einem kurzen Zeitraum notwendig.
3. Eine effektive Behandlung bzw. Möglichkeiten zur Verhinderung der Ausbreitung der Erkrankung existieren.
4. Die Behandlung oder Prävention ist effektiver, wenn sie im präsymptomatischen Stadium stattfindet.
5. Es gibt einen passenden, kostengünstigen, sicheren und schnellen Screeningtest, der zwischen Kranken und Gesunden unterscheiden kann.

(Koepsell und Weiss 2003; Wilson und Jungner 1968¹)

Sind diese Prinzipien erfüllt, ist davon auszugehen, dass das Verhältnis von öffentlichem Aufwand und individuellem und gemeinschaftlichem Nutzen positiv zu bewerten ist. Bevor eine Screening-Untersuchung an einem asymptomatischen Kollektiv durchgeführt wird, wird die Testmethode an Personen mit gesicherter Krankheit und an Personen ohne Vorliegen der Zielerkrankung auf Validität geprüft. So kann abgeschätzt werden, wie zuverlässig ein Testverfahren ist und ob Sensitivität und Spezifität entsprechend hoch sind. Neben den Werten der Spezifität und der Sensitivität spielt auch die Prävalenz einer Erkrankung eine Rolle für die Aussagekraft eines Tests, diese sollte möglichst hoch sein. Es muss also genau abgewogen werden, ob und in welchem Personenkreis Screenings durchgeführt werden und Screening-Untersuchungen sollten im Voraus auf ihre Effektivität geprüft werden. Dies kann im Rahmen von Studien geschehen (Koepsell und Weiss 2003; Miller 2007).

¹ Wilson und Jungner beschreiben weitere Kriterien, hier Zusammenfassung

Anhand des Mammographiescreenings wurden von Hense et al. Parameter zur Effektivitätsbewertung von Krebscreenings für verschiedene Zeitpunkte nach der Implementierung beschrieben (Hense et al. 2011). In der frühen Phase nach Einführung eines Screenings sollte es zu einem Inzidenzanstieg kommen. Gleichzeitig sollten im Screening mehr frühe Tumorstadien diagnostiziert werden. Nach 4 bis 7 Jahren kommt es zu einem Rückgang von fortgeschrittenen Tumoren bei den Screeningteilnehmern und einem nur geringen Teil an Intervallkarzinomen. Letztendlich zeigt sich eine Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität (Hense et al. 2011).

2.3.2 Hautkrebsscreening

Weltweit gibt es zum aktuellen Zeitpunkt keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Nutzen eines Hautkrebsscreenings, die den höchsten Grad der Evidenz darstellen würde. In Australien wurde zwar ein Melanom-Screening in Form einer RCT begonnen, musste aber wegen Finanzierungsschwierigkeiten abgebrochen werden (Aitken et al. 2002). Nichtsdestotrotz gibt es in vielen Ländern weltweit neben Primärpräventionskampagnen, wie der Initiative „SunSmart“ zur Aufklärung über UV-Schutz und Hautkrebs in Australien (Collins et al. 2014), auch Programme zur Sekundärprävention. In Deutschland gab es dies erstmals im Rahmen der Melanomscreening-Woche 1988 (Illig et al. 1989). In über 20 europäischen Ländern gibt es seit 1999 den in Belgien initiierten jährlichen Euromelanoma Day - eine Kampagne, die über Hautkrebs aufklärt und gleichzeitig eine kostenlose Ganzkörperinspektion der Haut anbietet (Stratigos et al. 2012). In den USA gibt es seit 1985 verschiedene Initiativen der American Academy of Dermatology (Geller et al. 2003). Seit 2008 gibt es in Deutschland ein flächendeckendes, bevölkerungsbezogenes Hautkrebsscreening.

Das 2003/2004 in Schleswig-Holstein durchgeführte SCREEN-Projekt hat gezeigt, dass eine bevölkerungsbezogene Früherkennung von Hautkrebs mithilfe einer visuellen Ganzkörperuntersuchung machbar ist. Waldmann et al. untersuchten den Einfluss des Screenings auf die Melanominzidenz und konnten einen Anstieg nachweisen (Waldmann et al. 2012(b)). Für NMSC wurden vergleichbare Beobachtungen gemacht (Eisemann et al. 2014(b)). Nach dem SCREEN-Projekt wurde eine für Schleswig-Holstein reduzierte Mortalität ermittelt, die es in angrenzenden Regionen ohne Screening nicht gab (Katalinic et al. 2012). Diese

Beobachtungen deuten auf eine Effektivität des Screenings hin und sind in Abwesenheit eines RCT als „currently best available evidence“ anzusehen (Katalinic et al. 2015).

2.4 Prinzip der Krebsregistrierung

Bevölkerungsbezogene Krebsregister dienen der Erfassung, Verarbeitung, Analyse und Interpretation sowie Berichterstattung von Daten über Krebserkrankungen (RKI/GEKID 2015). Klinische Krebsregister zeigen keinen konkreten Bevölkerungsbezug und sind dadurch weniger aussagekräftig bezüglich Inzidenz, Mortalität und Prävalenz. Sie dienen der Qualitätssicherung, der Verbesserung und dem Vergleich von Therapien bei Tumorerkrankungen.

In Schleswig-Holstein besteht das epidemiologische Krebsregister aus einer Vertrauens- und einer Registerstelle. Das Krebsregister erhält die Daten zur Sterblichkeit vom statistischen Amt für Hamburg und Schleswig-Holstein. Das erstmalige Auftreten einer bösartigen Tumorerkrankung oder einer obligaten Vorform wird durch Ärzte, Pathologen oder die Todesbescheinigung zunächst nicht-anonymisiert an die Vertrauensstelle gemeldet und dort in die Krebsregisterdatenbank eingespeist, bereits hier erfolgt die Trennung von personenbezogenen und epidemiologischen Daten. Widerspricht der Patient einer namentlichen Speicherung oder ist der Patient z.B. aus medizinischen Gründen nicht befragbar, werden die personenbezogenen Daten nach Weiterleitung unter einer personenspezifischen Kontrollnummer gelöscht. Die Registerstelle erhält so nur die epidemiologischen Daten. Durch dieses System wird einem Missbrauch der Daten vorgebeugt.

Die Tumordiagnose wird nach ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th Revision) und die Histologie nach ICD-O (International Classification of Diseases for Oncology) kodiert. Die Klassifikation erfolgt anhand des TNM-Systems. In den epidemiologischen Datensatz werden Geschlecht, Mehrlingseigenschaften, Geburtsdatum und -ort, Postleitzahl und Gemeindekennziffer aufgenommen (KRSH; IKE 2011).

Damit die Daten aussagekräftig sind, muss die Krebsregistrierung möglichst vollständig sein. Nach den Maßstäben der IARC (International Agency for Research on Cancer) bedeutet dies, dass der Grad der Erfassung größer als 90 %

sein muss. Einen Hinweis auf eine Unvollständigkeit kann eine große Zahl an DCO-Meldungen (Death Certificate Only) geben. Es handelt sich um Meldungen an das Krebsregister, die ausschließlich durch eine Todesbescheinigung erfolgen. International anerkannt zur Abschätzung der Vollzähligkeit ist ein Vergleich mit geschätzten Daten. Es wird unter Verwendung eines Quotienten aus Inzidenz und Mortalität eines Referenzregisters, in Deutschland meist das Saarland oder ein Pool verschiedener Krebsregister, und der Mortalität in der Region des Krebsregisters eine Inzidenzrate abgeschätzt (IKE 2011). Die Daten aller Krebsregister in Deutschland werden im Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts zusammengeführt.

Anhand dieser belastbaren epidemiologischen Daten lassen sich Inzidenz, zeitliche Entwicklung und lokale Häufungen von Tumorerkrankungen ermitteln, man kann Überlebenszeitanalysen nach Neuerkrankung durchführen und Präventions- oder Früherkennungsmaßnahmen wie beispielsweise das SCREEN-Projekt auf ihren Effekt prüfen. Außerdem können die Krebsregisterdaten Grundlage für weiterführende Studien sein.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Datenquellen

3.1.1 Das SCREEN-Projekt

Seit 1974 ist die Frage nach malignen Hautveränderungen Bestandteil der Krebsfrüherkennungsrichtlinie (KBV 1974). Erste Schritte in Richtung einer systematischen Screeninguntersuchung folgten erst später. Basierend auf Erfahrungen aus Niedersachsen und Hamburg im Zeitraum von 1989 bis 1998 wurde 1998 mit den Vorbereitungen eines Screeningprojekts für Hautkrebs begonnen. Von Juli 2003 bis Juni 2004 wurde in Schleswig-Holstein dieses modellhafte Hautkrebsfrüherkennungsprogramm durchgeführt, das Pilotprojekt trug den Namen SCREEN (Skin Cancer Research to provide Evidence for Effectiveness of Screening in Northern Germany). Ziel der Untersuchungen war es, die Durchführbarkeit und den Nutzen eines Hautkrebsscreenings abzuschätzen, um danach beispielsweise über eine Aufnahme in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen zu entscheiden. Das Projekt wurde durch die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention e.V. ausgeführt, finanzielle Unterstützung kam von der Deutschen Krebshilfe, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und den Spitzenverbänden der Krankenkassen. Von ärztlicher Seite haben an diesem Screening sowohl Dermatologen als auch andere Ärzte, z.B. Allgemeinmediziner oder Gynäkologen, teilgenommen. Die Ärzte wurden vorher durch einen speziellen ganztägigen Kurs geschult (Breitbart et al. 2012).

Das Projekt war zweistufig organisiert. Patienten konnten entweder direkt einen Dermatologen aufsuchen oder wurden, bei Verdacht oder erhöhtem Risiko für maligne Hautveränderungen, nach der primären Untersuchung der Haut durch einen Nicht-Dermatologen an einen Dermatologen überwiesen. Ergab die Untersuchung durch einen Dermatologen einen verdächtigen Befund, so wurde dieser durch Biopsie und histopathologische Untersuchung gesichert (Breitbart et al. 2012).

Teilnahmeberechtigt waren alle gesetzlich krankenversicherten Einwohner Schleswig-Holsteins ab einem Alter von zwanzig Jahren. Personen, welche sich bereits in Behandlung oder Nachsorge einer Hautkrebsdiagnose befanden, waren ausgeschlossen.

Die Anamnese und klinische Untersuchung wurden auf einem standardisierten Dokumentationsbogen festgehalten. Dieser wurde an die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention e.V. übermittelt und dort elektronisch erfasst. Jede Hautkrebsdiagnose wurde außerdem an das Krebsregister Schleswig-Holstein gemeldet.

Insgesamt haben im Verlauf eines Jahres 360.288 Personen an SCREEN teilgenommen, dies entspricht etwa 19 % der Bevölkerung von Schleswig-Holstein. Auch unter den Ärzten wurde das Projekt gut angenommen, fast alle Dermatologen und etwa zwei Drittel aller anderen teilnahmeberechtigten Ärzte arbeiteten mit (Breitbart et al. 2012).

Eine nicht-dermatologische Erstuntersuchung fand bei 278.741 Personen statt, 81.547 Teilnehmer suchten initial einen Dermatologen auf. Weitere 46.578 Personen wurden sekundär durch einen Hautarzt untersucht. Bei 15.983 Teilnehmern wurde eine Biopsie entnommen, die in 2.974 Fällen einen Hauttumor ergab (Breitbart et al. 2012).

3.1.2 Das Krebsregister Schleswig-Holstein

Das Krebsregister Schleswig-Holstein (KRSH) wurde 1998 eingerichtet, es besteht aus zwei örtlich getrennten Stellen, einer Vertrauensstelle in Bad Segeberg und einer Registerstelle in Lübeck. Die Registerstelle ist über das Institut für Krebsepidemiologie e.V. an die Universität zu Lübeck angeschlossen (KRSH).

In Schleswig-Holstein besteht eine Meldepflicht für Tumorneuerkrankungen, die im Landeskrebsregistergesetz festgehalten ist. Das erstmalige Auftreten einer bösartigen Tumorerkrankung oder einer obligaten Vorform wird durch Ärzte, Pathologen oder die Todesbescheinigung zunächst nicht-anonymisiert an die Vertrauensstelle gemeldet und dort in die Krebsregisterdatenbank eingespeist, bereits hier erfolgt die Trennung von personenbezogenen und epidemiologischen Daten. Die Registerstelle erhält nur die epidemiologischen Daten unter einer personenspezifischen Kontrollnummer, während in der Vertrauensstelle die personenidentifizierenden Daten unter der Kontrollnummer verbleiben.

Der epidemiologische Datensatz des Krebsregisters umfasst:

- Geschlecht
- Mehrlingseigenschaft
- Geburtsort und –datum

- Postleitzahl der Inzidenzanschrift und Gemeindekennziffer
- Staatsangehörigkeit
- Angaben über vermutete Ursachen
- Diagnose nach ICD-10
- Histologie des Tumors nach ICD-O
- Lokalisation des Tumors
- Monat und Jahr der ersten Tumordiagnose
- Früheres Tumorleiden und -jahr
- Stadium der Erkrankung
- Art der Diagnosesicherung
- Anlass der Diagnosenstellung
- Art der Therapie
- Sterbemonat und -jahr
- Todesursache (Grundleiden)
- Durchgeführte Autopsie

Das Krebsregister erhält die Daten zur Sterblichkeit vom statistischen Amt für Hamburg und Schleswig-Holstein.

Für das SCREEN-Projekt sind die folgenden Hauttumoren von Bedeutung: Melanome (ICD-10 C43) und sonstige bösartige Neubildungen der Haut, also vor allem BCC und SCC (ICD-10 C44), außerdem In-situ-Melanome (ICD-10 D03) und In-situ-SCC (ICD-10 D04). Die Unterscheidung zwischen BCC und SCC wird histomorphologisch nach ICD-O-Kodierung getroffen.

3.2 Record Linkage

Record Linkage ist eine Verbindung von mehreren Datensätzen zu einem Fall oder einer Person, die dadurch an Aussagekraft gewinnen. In diesem Fall handelt es sich um den Abgleich des SCREEN-Datensatzes mit dem KRSH. So können Nachbeobachtungsdaten für das SCREEN-Projekt erhoben werden, ohne dass ein erneuter Patientenkontakt notwendig ist.

Um Screening-Programme auf ihren Nutzen und ihre Effektivität hin zu untersuchen, benötigt man individuelle Follow-up-Daten der Teilnehmer. Es gibt zwei Möglichkeiten, diese zu gewinnen. Die erste ist eine Patienten- bzw. Ärztebefragung oder eine Einsicht in Krankenakten. Dies wäre ein aktives Follow-up, das mit viel Arbeitsaufwand und organisatorischen Schwierigkeiten verbunden

ist. Als effektiver hat sich der Abgleich von Kohortenstudien mit epidemiologischen Krebsregistern erwiesen. Die Krebsregister versprechen zusätzlich eine hohe Güte der Daten (Obi et al. 2010). Dieses so genannte passive Follow-up findet in Europa vor allem in den Niederlanden und Skandinavien Anwendung, zunehmend aber auch in Deutschland, beispielsweise im Rahmen des QuaMaDi-Projekts (Obi et al. 2010).

In Schleswig-Holstein ist ein solcher Abgleich erst seit 2006 durch eine Änderung des Landeskrebsregistergesetzes erlaubt. Der Prozess der Genehmigung umfasst das Einholen eines Ethikvotums, sowie die Zustimmung des Unabhängigen Zentrums für Landesdatenschutz und des Landesministeriums. Der Abgleich läuft wie folgt ab: Zunächst werden die Personendaten und eine SCREEN-Identifikationsnummer (SCR-ID) der Teilnehmer am SCREEN-Projekt an die Vertrauensstelle des Krebsregisters übermittelt. Diese prüft mit Hilfe eines automatischen Verfahrens zur Doppelgängersuche, ob der SCREEN-Teilnehmer im Krebsregister gemeldet ist. In einigen Fällen ist eine manuelle Nachbearbeitung der Daten nötig, wenn automatisch keine vollständige Übereinstimmung erreicht wurde. Nach diesem Abgleich leitet die Vertrauensstelle einen Datensatz bestehend aus SCR-ID und Krebsregister-Identifikationsnummer (KR-ID) an die Registerstelle weiter. Hier werden zwei Datensätze erzeugt. Durch Hinzufügen der epidemiologischen Daten an die SCR-ID entsteht ein Datensatz mit klinischen Angaben für die Tumorfälle aus dem SCREEN-Projekt (Screen-Dataset). An den anonymisierten Krebsregisterdatensatz, der Informationen zu allen Krebserkrankungen in Schleswig-Holstein enthält, kann die Information „SCREEN-detektiert ja/nein“ angehängt werden (Skincancer Dataset) (Abbildung 1). Der letztere bildet die Grundlage dieser Dissertation.

Vor der Rückübermittlung der Daten an die Studienstelle, in diesem Fall das Institut für Krebs Epidemiologie e.V., wird die interne KR-ID gelöscht (Obi et al. 2010).

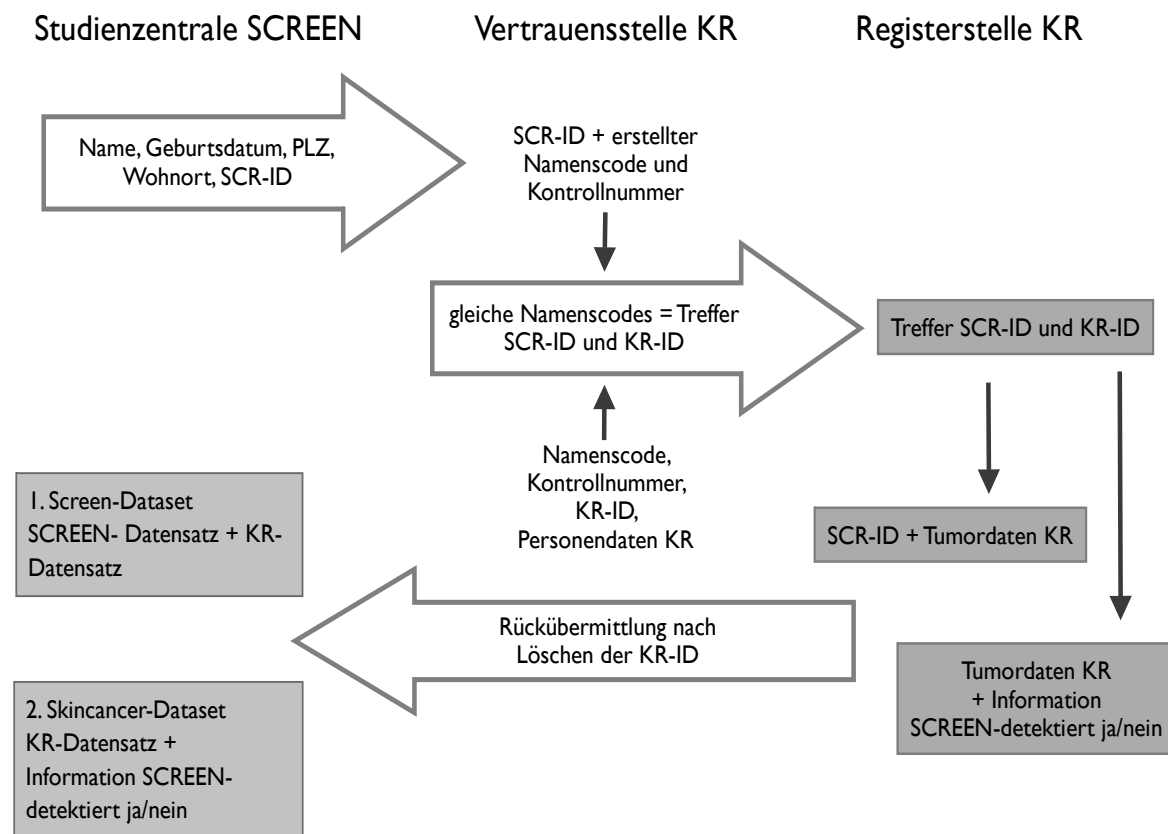


Abbildung 1: Record Linkage SCREEN - Krebsregister (modifiziert nach Obi et al. 2010)

3.3 Statistische Analyse

Für die Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS (Version 21) verwendet. Zur Beschreibung der Kollektive werden absolute und relative Häufigkeiten angeführt, eine Beschreibung der Altersstruktur der Kollektive erfolgt mithilfe von Mittelwert und Standardabweichung. Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen SCREEN-detektiert und symptomatisch wurden mit dem t-Test für unabhängige Stichproben überprüft. Unterschiede hinsichtlich der klinischen und tumorbiologischen Angaben zwischen den Gruppen SCREEN-detektiert und symptomatisch wurden mittels Kreuztabellen bzw. Chi-Quadrat-Test und Fisher-Test auf Signifikanz überprüft.

Zur Beschreibung der Verteilung von TNM-Stadien (Tumorgroße, Lymphknotenstatus,

Metastasenstatus) in den Kollektiven wurden relative Häufigkeiten genutzt, zusätzlich wurden für die unterschiedlichen Tumorarten altersstandardisierte Inzidenzraten (Europastandard) dargestellt.

Das absolute Überleben wurde in Form von 5-Jahres-Überlebensraten (5-JÜR) und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Für die Berechnung der 5-JÜR mit 95 %-Konfidenzintervall in den unterschiedlichen Kollektiven wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Unterschiede im Überleben wurden mittels Log Rank Test auf ihre Signifikanz überprüft. Eine Sonderstellung kam hier den DCO-Fällen zu, dabei handelt es sich um Fälle, die nur über die Todesbescheinigung an das Krebsregister gemeldet wurden. Bei diesen Fällen stimmt folglich Inzidenz- und Todesdatum überein, daher wurden sie zwar in die Inzidenzberechnungen, aber nicht in die Überlebensanalysen einbezogen.

Der Einfluss verschiedener Faktoren wie Geschlecht, Alter, TNM-Stadium und Detektionsart auf das Sterberisiko wird mittels Cox-Regression (Proportional Hazard Model) ermittelt und die Ergebnisse werden als Hazard Ratios mit 95 %-Konfidenzintervall angegeben.

4. ERGEBNISSE

4.1 Epidemiologie des Hautkrebses in Schleswig-Holstein und bei den SCREEN-Teilnehmern (1999 - 2008)

Im betrachteten Zeitraum von 1999 bis 2008 gab es 65.691 Meldungen von Hautkrebsneuerkrankungen an das KRSH.

Der Großteil der Meldungen erfolgte nach dem Ende des SCREEN-Projekts. Während und nach SCREEN kam es zu einem Anstieg der Tumormeldungen pro Jahr (Tabelle 9).

Insgesamt handelte es sich bei den meisten Tumoren um BCC und SCC, zusammengefasst entfallen 85,9 % der Meldungen auf NMSC.

Es wurden in etwa gleich viele Hautkrebsdiagnosen bei Männern und Frauen gestellt. Lediglich bei den SCREEN-detektierten Tumoren war der Frauenanteil mit 55,3 % höher als der Männeranteil. Im Gesamtzeitraum waren die Patienten bei Diagnose durchschnittlich 68 Jahre alt. Personen mit einem SCREEN- detektieren Tumor waren drei Jahre jünger (Tabelle 9).

Tabelle 9: Deskription aller Hautkrebsfälle (in situ und invasiv) (absolute (relative) Häufigkeiten)

	alle Tumoren 1999-2008	Gesamt 07/2003-06/2004	SCREEN-detektierte Tumoren	symptomatische Tumoren
Anzahl	65.691	9.610	2.655	6.955
MM (%)	9.250 (14,1)	1.672 (17,4)	532 (20,0)	1.140 (16,4)
BCC (%)	40.759 (62,0)	5.908 (61,5)	1.698 (64,0)	4.210 (60,5)
SCC (%)	15.682 (23,9)	2.030 (21,1)	425 (16,0)	1.605 (23,1)
Männer (%)	32.292 (49,2)	4.641 (48,3)	1.187 (44,7)	3.454 (49,7)
Frauen (%)	33.399 (50,8)	4.969 (51,7)	1.468 (55,3)	3.501 (50,3)
mittleres Erkrankungs- alter $\pm$ SD	68,3 $\pm$ 13,9	67,3 $\pm$ 14,4	65,0 $\pm$ 13,3	68,2 $\pm$ 14,7
Diagnose vor SCREEN	24.494 (= 5.443 p.a.)	-	-	-
während SCREEN	9.610	9.610	2.655	6.955
nach SCREEN	31.587 (= 7.019 p.a.)	-	-	-

Deskription der SCREEN-detektierten Hautkrebsfälle (Juli 2003 - Juni 2004)

Im Rahmen des SCREEN-Projektes wurden 2.655 maligne Neoplasien (in situ und invasiv) der Haut an das Krebsregister gemeldet, dies entspricht 27,6 % aller im Zeitraum von Juli 2003 bis Juni 2004 gemeldeten Hauttumore. Bei einem Großteil handelte es sich um BCC. Es wurden mehr Melanome als SCC in SCREEN detektiert. Mehr als die Hälfte der Tumoren wurden bei Frauen gefunden. Bei Diagnose waren die Betroffenen im Durchschnitt 65 Jahre alt (Tabelle 9).

Deskription der symptomatischen Hautkrebsfälle während SCREEN (Juli 2003 - Juni 2004)

Während des SCREEN-Projektes wurden 6.955 symptomatische Hauttumoren an das Krebsregister gemeldet. Die Tumoren fanden sich zu fast gleichen Teilen bei Männern und Frauen. Genauso wie bei den im Screening entdeckten Hauttumoren machten NMSC-Formen den größten Teil aus (83,6 %). Die Patienten waren bei Diagnosenstellung durchschnittlich 68,2 Jahre alt (Tabelle 9).

Zeitlicher Verlauf der Hautkrebs-Inzidenz

Mit Start des SCREEN-Projekts stiegen die altersstandardisierten Inzidenzraten sowohl für Melanome als auch für BCC und SCC an, wobei sich bei Frauen ein stärkerer Anstieg als bei Männern zeigte. Nach Beendigung des SCREEN-Projektes fielen die Inzidenzen wieder leicht ab, blieben jedoch höher als vor dem SCREEN-Projekt, wenn in situ und invasive Karzinome gemeinsam betrachtet werden (Abbildung 2, 3 und 4; Tabelle 9). Mit Einführung des nationalen Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 war ein erneuter Inzidenzanstieg zu beobachten. Die Melanominzidenz (Europastandard) für Frauen lag im Jahr 2002 bei 27,1 und stieg nach SCREEN auf 33,3 (jeweils pro 100.000 Einwohner). Für Männer lag die Inzidenz vor SCREEN bei 21,9 und stieg 2004 auf 28,1 (jeweils pro 100.000 Einwohner; Abbildung 2).

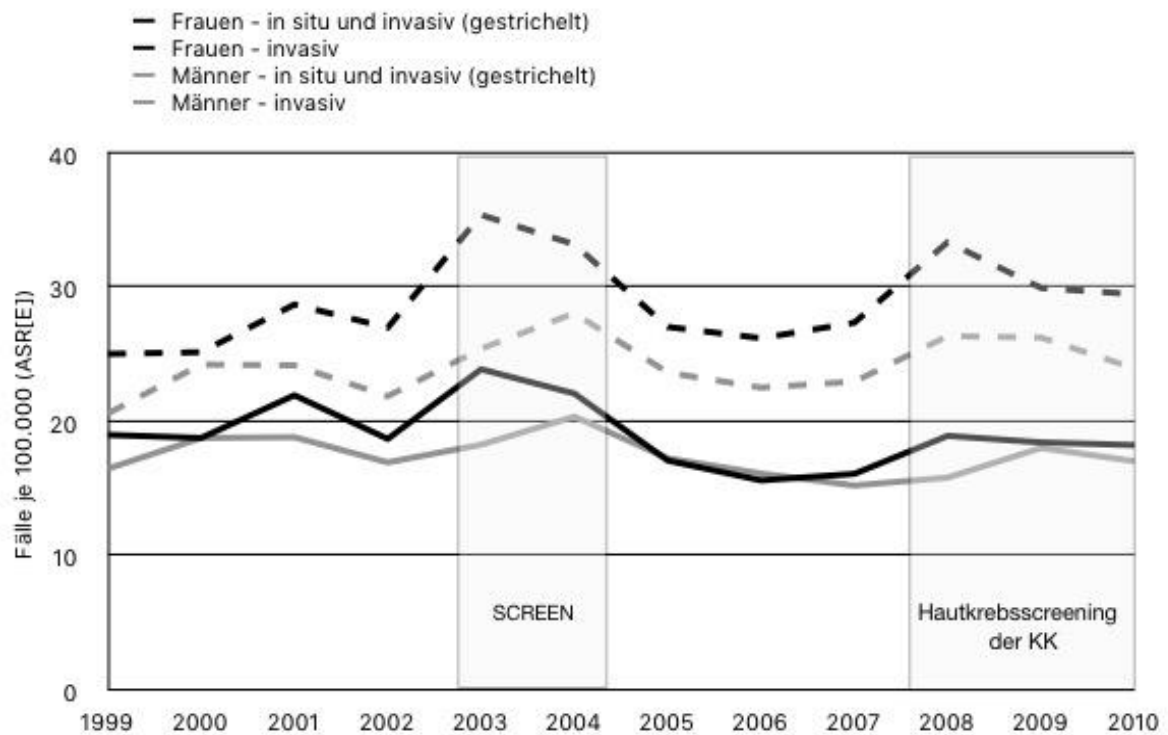


Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der Melanominzidenz in Schleswig-Holstein

Im Jahr 2002 lag die Inzidenz (Europastandard) von SCC der Haut in Schleswig-Holstein bei 22,1 für Frauen und bei 38,7 für Männer (jeweils pro 100.000 Einwohner). Nach dem SCREEN-Projekt im Jahr 2004 stieg sie auf 27,6 für Frauen und 47,4 für Männer (jeweils pro 100.000 Einwohner; Abbildung 3).

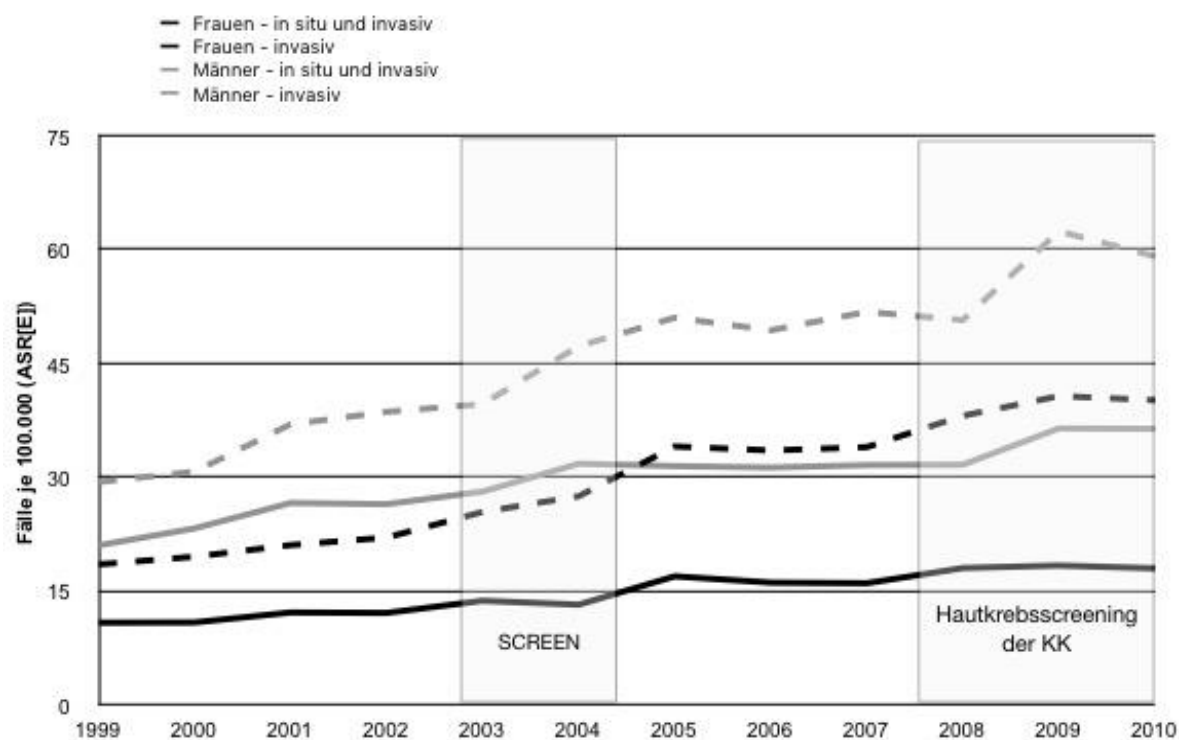


Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der SCC-Inzidenz in Schleswig-Holstein

Die Inzidenz (Europastandard) von BCC lag 2002 in Schleswig-Holstein bei 81,4 für Frauen und 107,7 für Männer (jeweils pro 100.000 Einwohner). Nach dem SCREEN-Projekt stieg die Inzidenz für Frauen auf 102,1 und für Männer auf 124,3 (jeweils pro 100.000 Einwohner; Abbildung 4).

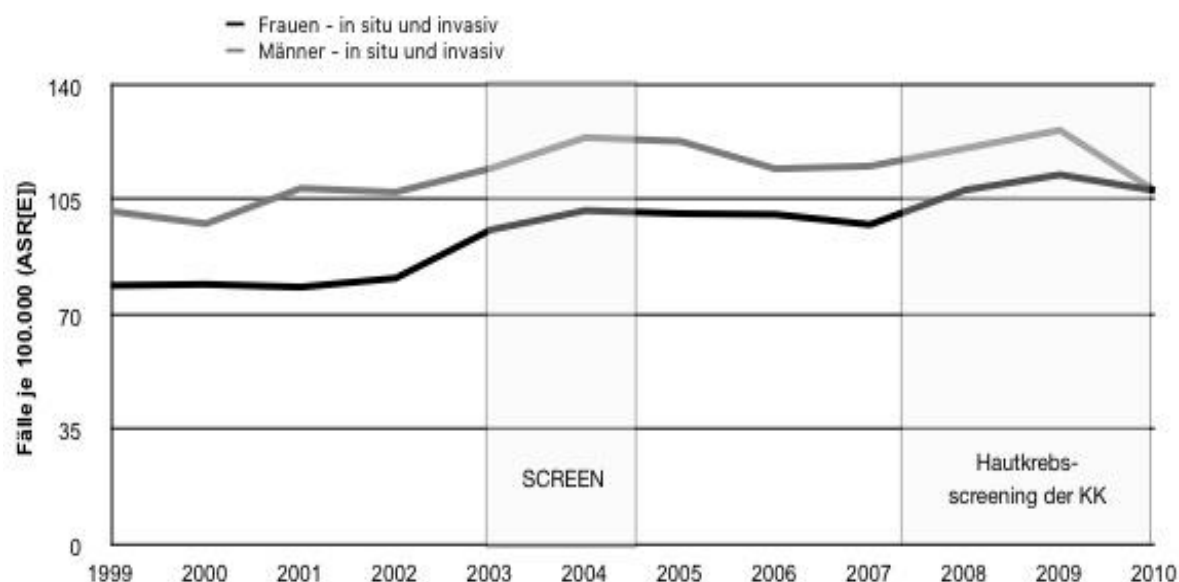


Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der BCC-Inzidenz in Schleswig-Holstein

4.2 Vergleich von SCREEN-detektierten und symptomatischen Melanomfällen aus dem Zeitraum 07/2003 - 06/2004

Insgesamt wurden 1.672 Melanome im SCREEN-Zeitraum an das Krebsregister gemeldet, 532 davon waren SCREEN-detektiert und 1140 waren symptomatisch. Frauen waren insgesamt häufiger betroffen als Männer. In SCREEN wurden geringfügig mehr Melanome bei Frauen gefunden als außerhalb, ohne dass dieser Unterschied signifikant war (Chi-Quadrat-Test $p=0,062$; Tabelle 10).

Die Erkrankten waren zum Zeitpunkt der Diagnose im Durchschnitt etwa 56 Jahre alt. Frauen waren mit 53 Jahren signifikant jünger als Männer mit 59 (t-Test $p<0,001$).

Zwischen den Detektionsarten gab es keinen signifikanten Altersunterschied (t-Test $p=0,861$; Tabelle 10).

Frauen mit einem SCREEN-detektierten Melanom waren bei Diagnose mit $52,4 \pm 16,2$ Jahren im Mittel signifikant jünger als Männer mit einem mittleren Alter von $61,4 \pm 14,9$ Jahren (t-Test $p<0,001$). Für die SCREEN-detektierten Tumoren ließen sich zwei Altersgipfel erkennen, der erste lag zwischen 35 und 39 Jahren und war für Frauen besonders deutlich. Der zweite war zwischen dem 60. und dem 70. Lebensjahr (Abbildung 5).

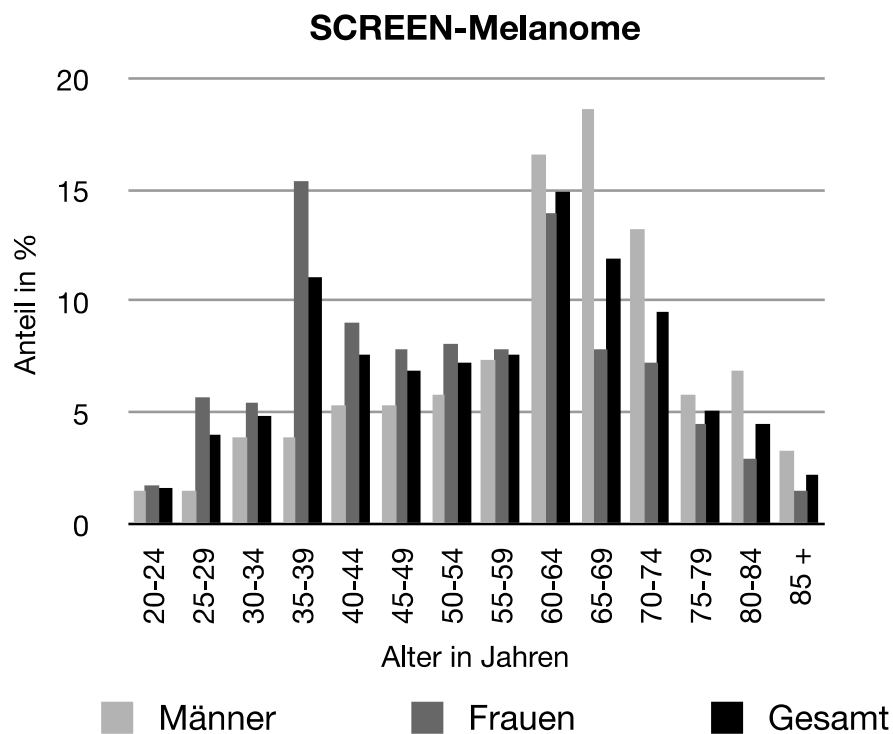


Abbildung 5: Altersverteilung der SCREEN-detektierten Melanome

In der Gruppe der symptomatischen Tumoren waren Frauen ($53,5 \pm 19,0$ Jahre) bei Diagnosenstellung im Mittel signifikant jünger als Männer ($58,6 \pm 16,7$ Jahre) (t-Test $p < 0,001$). Es ließ sich derselbe Altersgipfel wie bei den SCREEN-detektierten Melanomen zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr erkennen (Abbildung 6).

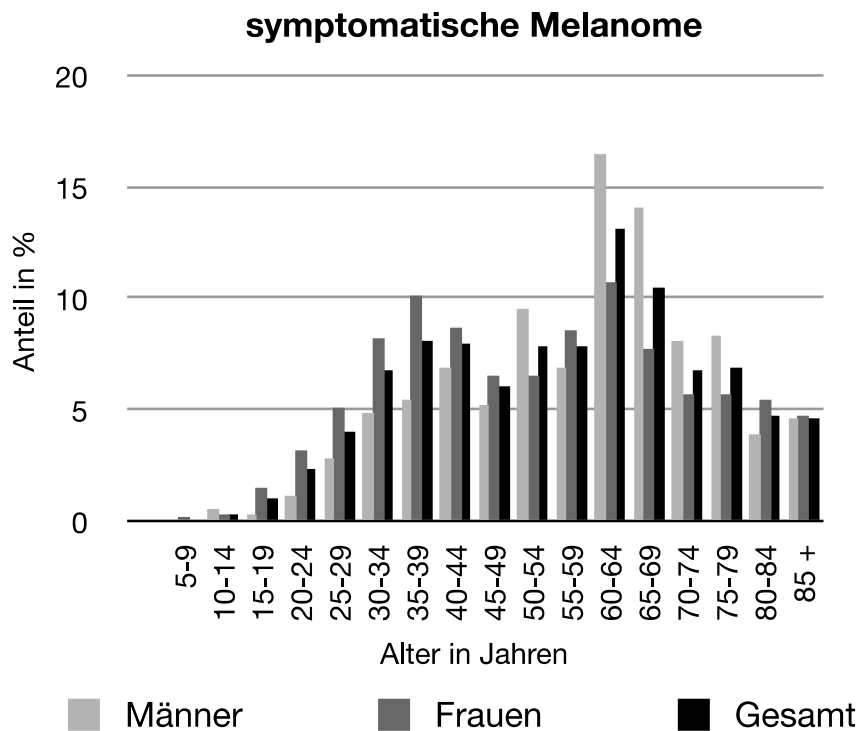


Abbildung 6: Altersverteilung der symptomatischen Melanome

Etwa ein Drittel der SCREEN-detektierten und symptomatischen Melanome wurde als in-situ-Karzinome (33,6 % vs. 32,6 %) an das Krebsregister gemeldet (Chi-Quadrat-Test 0,681; Tabelle 10). Es bestand eine Diskrepanz zwischen den histologisch als in-situ-Karzinome gemeldeten Melanomen und den mit Tumorstadium in-situ-Tumor gemeldeten Melanomen. Dieser Unterschied lässt sich zum einen mit der unterschiedlichen Kodierung erklären, ICD-10 kodiert anders an ICD-O3. Zum anderen spielen unvollständige Angaben zur Histologie eine Rolle.

Betrachtete man die Verteilung der Tumorstadien, gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den symptomatischen und den SCREEN-detektierten Melanomen (Chi-Quadrat-Test $p < 0,001$). Im Screening wurden Tumoren in früheren Stadien erkannt, bei gleichzeitig weniger fortgeschrittenen und unbekannten Stadien (Tabelle 10). Berücksichtigte man die unbekannten Tumorstadien nicht, blieb der Unterschied weiterhin signifikant (Chi-Quadrat-Test $p = 0,008$).

Insgesamt war der Lymphknotenstatus für den überwiegenden Teil der Patienten im SCREEN-Zeitraum nicht bekannt, bei einem Fünftel konnte ein Befall ausgeschlossen werden (Tabelle 10). Bezüglich der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den

Detektionsarten, wenn man die unbekannten Lymphknotenstadien nicht berücksichtigte (Chi-Quadrat-Test $p=0,152$).

Für den Großteil der Melanomfälle aus dem SCREEN-Zeitraum fehlte eine Angabe zur Fernmetastasierung. In 2,5 % der Fälle hatten die Melanome bereits Fernmetastasen gebildet (Tabelle 10). Es gab hier einen signifikanten Unterschied zwischen den SCREEN-detektierten Melanomen und den symptomatischen Melanomen, bei den symptomatischen Melanomen fanden sich mehr Fernmetastasen (0,6 % vs. 3,4 %; Fisher-Test $p<0,001$; Tabelle 10).

Nur für einen sehr geringen Teil (4,5 %) der Melanome wurde der Differenzierungsgrad an das Krebsregister gemeldet, diese waren zum Großteil gut differenziert (G1) (Tabelle 10).

Im Vergleich zwischen Detektionsarten ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der symptomatischen Melanome (Chi-Quadrat-Test $p=0,002$; Tabelle 10).

Bezüglich der Lokalisation der Melanome am Körper unterschieden sich symptomatische und SCREEN-detektierte Tumore signifikant (Chi-Quadrat-Test $p<0,001$). Im Screening wurde der Großteil der Melanome im Rumpfbereich gefunden. Außerhalb des Screenings fehlte für viele Melanome eine Angabe zur Lokalisation. Genau ein Drittel der Melanome, die im Screening auffielen, waren am Rumpf lokalisiert, am zweithäufigsten traten Melanome an der unteren Extremität auf (Tabelle 10). Die Lokalisation der Melanome ist für die Geschlechter signifikant unterschiedlich (Chi-Quadrat-Test $p<0,001$). Männer hatten fast doppelt so häufig Melanome im Kopf- und Rumpfbereich wie Frauen (60,7 % vs. 34 %), während bei Frauen dreimal so viele Tumoren an der unteren Extremität auftraten (15,4 % vs. 41,3 %; Abbildung 5).

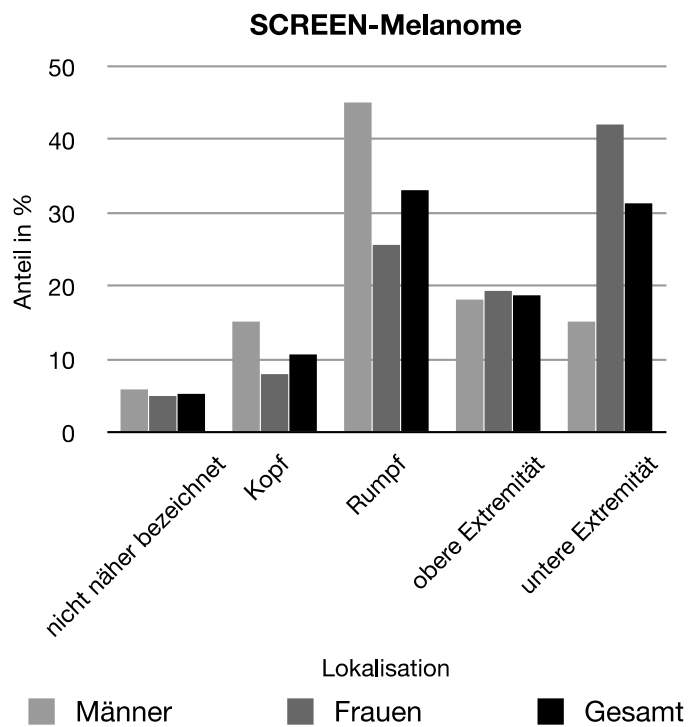


Abbildung 7: Lokalisation der SCREEN-detektierten Melanome

Auffällig bei der Lokalisation der symptomatischen Melanome war der hohe Anteil der nicht näher bezeichneten Lokalisationen (über 30 %). Ansonsten ähnelte die Verteilung derjenigen der SCREEN-Melanome (Tabelle 10). Männer zeigten Melanome vorwiegend im Rumpfbereich, während bei Frauen vor allem die unteren Extremitäten betroffen waren (Abbildung 7, vgl. Abbildung 6). Die geschlechtsspezifische Lokalisation der Melanome unterschied sich signifikant (Chi-Quadrat-Test $p < 0,001$).

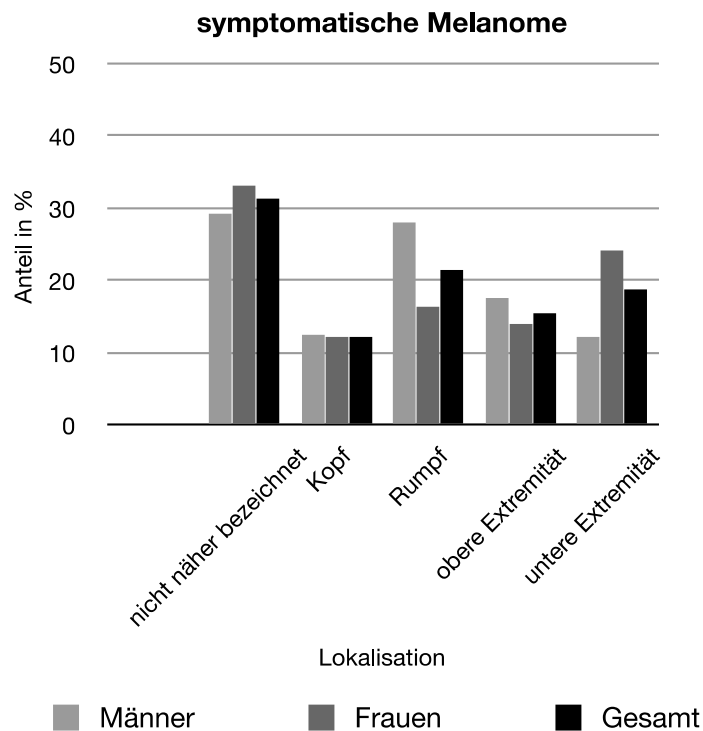


Abbildung 8: Lokalisation der symptomatischen Melanome

Der Großteil der im SCREEN-Zeitraum gemeldeten Melanome waren Melanome ohne nähere Angaben zur Histologie (Tabelle 10). Es gab einen signifikanten Unterschied in der Verteilung der verschiedenen Histologien zwischen den SCREEN-detektierten und den symptomatischen Melanomen (Chi-Quadrat-Test $p < 0,001$). Im Screening wurden im Vergleich mehr superfiziell spreitende Melanome gefunden. Symptomatisch zeigten sich mehr Melanome ohne nähere Angaben und mehr noduläre Melanome als bei den SCREEN-detektierten Melanomen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Deskription der Melanomfälle (absolute und (relative) Häufigkeiten)

	SCREEN-Zeitraum detektiert	Screen- symptomatisch	Gesamt 07/2003 - 06/2004	p-Wert
Anzahl	532	1.140	1.672	
in situ	179 (33,6)	372 (32,6)	551 (33,0)	0,681
invasiv	353 (66,4)	768 (67,4)	1121 (67)	
Männer	203 (38,2)	490 (43,0)	693 (41,4)	0,062
Frauen	329 (61,8)	647 (57,0)	979 (58,6)	
mittleres Erkrankungsalter ± SD	55,8±16,3	55,7±18,2	55,7±17,6	0,861
T-Stadium				
is	179 (33,6)	372 (32,6)	551 (33,0)	0,008*
1	150 (28,2)	213 (18,7)	363 (21,7)	
2	50 (9,4)	86 (7,5)	136 (8,1)	
3	17 (3,2)	44 (3,9)	61 (3,6)	
4	5 (0,9)	25 (2,2)	30 (1,8)	
x	131 (24,6)	400 (35,1)	531 (31,8)	
N-Stadium				
0	133 (25,0)	190 (16,7)	323 (19,3)	0,152*
1	2 (0,4)	13 (1,1)	15 (0,9)	
2	3 (0,6)	2 (0,2)	5 (0,3)	
3	-	-	-	
x	394 (74,1)	935 (82,0)	1329 (79,5)	
M-Stadium				
0	136 (25,6)	200 (17,5)	336 (20,1)	<0,001 *
1	3 (0,6)	39 (3,4)	42 (2,5)	
x	393 (73,9)	901 (79,0)	1294 (77,4)	
Grading				
1	34 (6,4)	35 (3,1)	69 (4,1)	0,002
2	4 (0,8)	3 (0,3)	7 (0,4)	
3	-	-	-	
4	-	-	-	
unbekannt	494 (92,9)	1102 (96,7)	1.596 (95,5)	

Lokalisation				
nicht näher bezeichnet	29 (5,5)	358 (31,4)	387 (23,1)	<0,001
Kopf	58 (10,9)	141 (12,4)	199 (11,9)	
Rumpf	177 (33,3)	246 (21,6)	423 (25,3)	
obere Extremität	101 (19,0)	178 (15,6)	279 (16,7)	
untere Extremität	167 (31,4)	217 (19,0)	384 (23,0)	
Histologie				
in-situ-Melanom	146 (27,4)	295 (25,9)	441 (26,4)	<0,001
prämaligne Melanose ohne nähere Angaben	8 (1,5)	12 (1,1)	20 (1,2)	
Melanom ohne nähere Angaben	114 (21,4)	361 (31,7)	475 (28,4)	
SSM	190 (35,7)	253 (22,2)	443 (26,5)	
NM	14 (2,6)	79 (6,9)	93 (5,6)	
Lentigo maligna	24 (4,5)	59 (5,2)	83 (5,0)	
LMM	18 (3,4)	30 (2,6)	48 (2,9)	
amelanotisches Melanom	6 (1,1)	13 (1,1)	19 (1,1)	
akral-lentiginöses Melanom	5 (0,9)	16 (1,4)	21 (1,3)	
Sonstige	7 (1,3)	22 (1,9)	29 (1,7)	

*ohne Berücksichtigung unbekannter Stadien

4.3 Vergleich von SCREEN-detektierten und symptomatischen BCC-Fällen aus dem Zeitraum 07/2003 - 06/2004

Für den SCREEN-Zeitraum lagen 5.908 BCC-Meldungen im Krebsregister vor, 1.698 davon wurden im Screening gefunden. Frauen und Männer waren zu etwa gleichen Teilen betroffen. In SCREEN wurden signifikant mehr BCC bei Frauen diagnostiziert als außerhalb (Chi-Quadrat-Test $p=0,002$; Tabelle 11).

Das mittlere Alter der Erkrankten betrug $68,2 \pm 12,4$ Jahre, es gab hier kaum einen Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Betroffenen (t-Test $p=0,407$).

Im Vergleich zu Patienten mit einem symptomatischen Tumor waren Patienten mit einem SCREEN-detektierten BCC bei Diagnosestellung signifikant jünger (t-Test $p < 0,001$).

Für Personen mit einem im Screening gefundenen BCC lag das durchschnittliche Alter bei Diagnose bei 66 Jahren (Tabelle 11). Frauen waren signifikant jünger als Männer ($64,3 \pm 12,2$ vs. $67,7 \pm 10$ Jahre; t-Test $p < 0,001$). Der Erkrankungsgipfel lag zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (Abbildung 8).

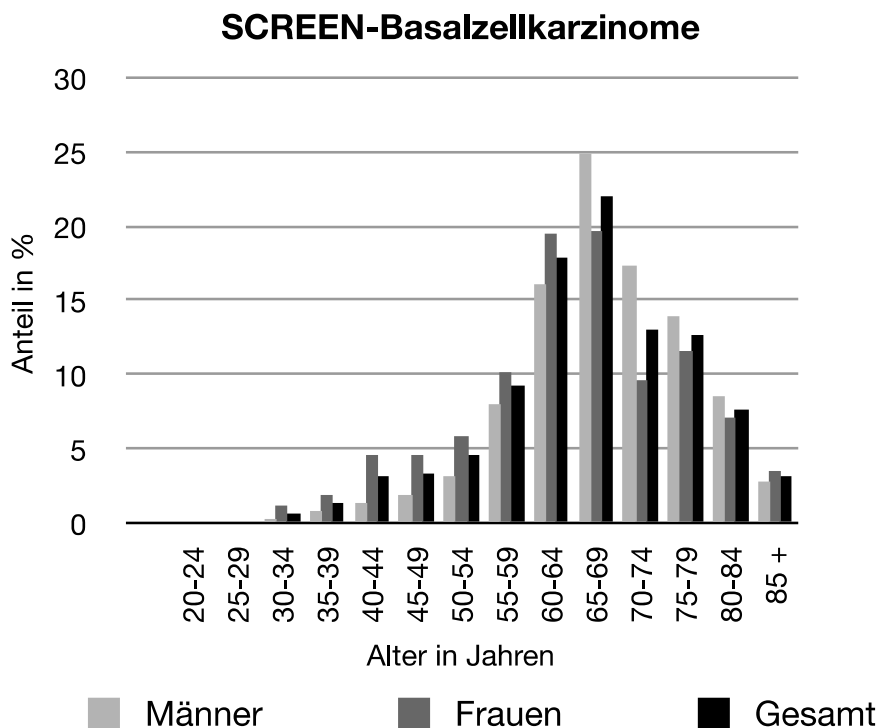


Abbildung 9: Altersverteilung der SCREEN-detektierten BCC

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit einem symptomatischen BCC lag bei 69 Jahren (Tabelle 11). Frauen waren bei Diagnose geringfügig, aber signifikant älter als Männer ($69,7 \pm 13,6$ vs. $68,5 \pm 11,7$ Jahre; t-Test $p = 0,003$). Es kam ab dem 60. Lebensjahr zu einer Verdopplung der Erkrankungsfälle, 70 % der BCC-Diagnosen wurden bei Patienten gestellt, die älter als 60 Jahren waren (Abbildung 9).

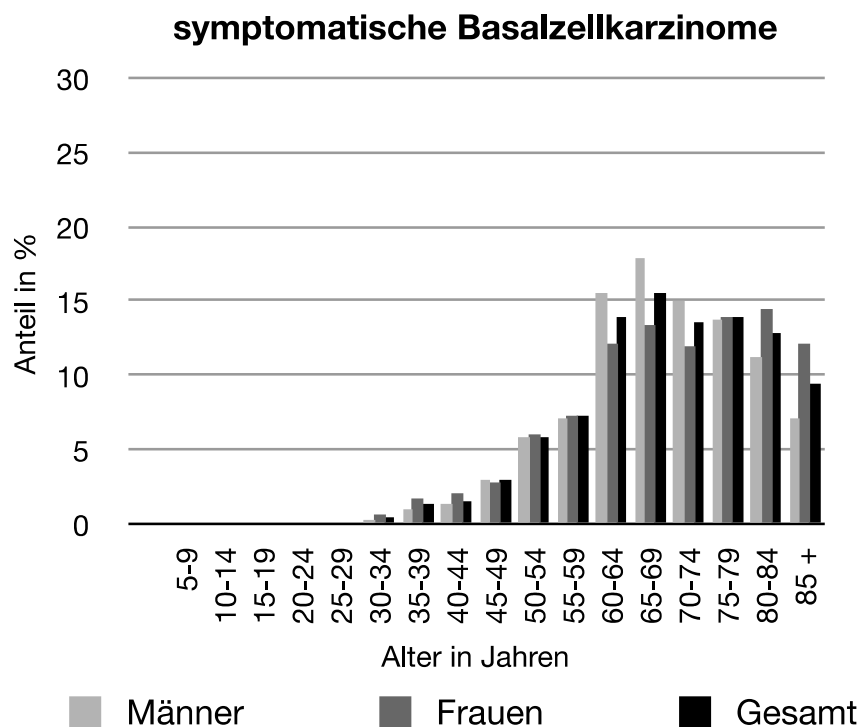


Abbildung 10: Altersverteilung der symptomatischen BCC

Für 77,4 % der BCC wurde kein T-Stadium gemeldet, die gemeldeten T-Stadien waren zum überwiegenden Teil T1-Stadien (Tabelle 11). Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Detektionsarten in der Verteilung der Tumorstadien, wenn man die unbekannten Tumorstadien nicht berücksichtigte (Chi-Quadrat-Test $p < 0,001$). Bei den SCREEN-detektierten BCC war der Anteil an T1- und T2-Stadien bei gleichzeitig fehlenden fortgeschrittenen Tumoren größer als bei den symptomatischen BCC (Tabelle 11).

Insgesamt wurden Lymphknotenbefall und Metastasierung noch seltener als das T-Stadium gemeldet, nur 17,3 % waren bekannt (Tabelle 11). Sowohl in SCREEN als auch außerhalb wurden keine BCC mit Lymphknotenmetastasen gemeldet.

Hinsichtlich der Häufigkeit von Fernmetastasen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Detektionsarten, wenn man unbekannte M-Stadien nicht berücksichtigte (Fisher-Test $p = 0,524$). Es gab insgesamt nur zwei Patienten mit Fernmetastasen, diese wurden außerhalb von SCREEN entdeckt (Tabelle 11). Eine Angabe des Tumorgradings wurde im SCREEN-Zeitraum in nur 12,2 % der Fälle vorgenommen, die BCC waren fast ausschließlich gut differenziert (92 %). Im Vergleich der Detektionsarten ergab sich ein signifikanter Unterschied im Grading (Chi-Quadrat-Test $p < 0,001$; Tabelle 11).

Im Zeitraum zwischen Juni 2003 und Juli 2004 wurde der Großteil der BCC im Kopfbereich entdeckt (55,7 %) und knapp ein weiteres Viertel (22,2 %) im Rumpfbereich.

Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Lokalisationen der SCREEN-detektierten und denen der symptomatischen BCC (Chi-Quadrat-Test $p < 0,001$). Im SCREEN-Projekt wurden weniger BCC im Kopfbereich bei gleichzeitig mehr BCC im Rumpfbereich gefunden (Tabelle 11; Abbildung 10, vgl. Abbildung 11).

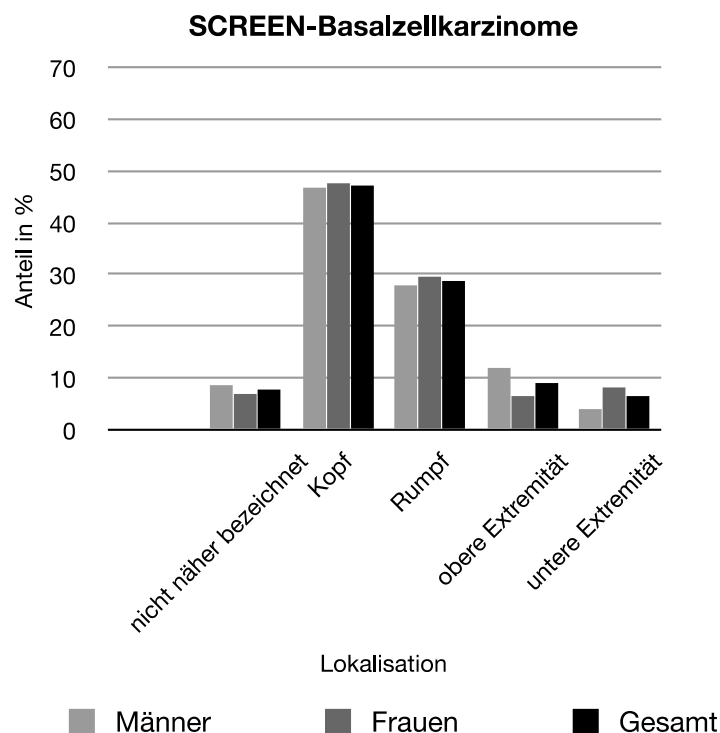


Abbildung 11: Lokalisation der SCREEN-detektierten BCC

Im Screening wurden bei Frauen häufiger Tumoren der Haut der Beine festgestellt als bei Männern (8,5 % vs. 4,3 %). Männer zeigten mehr Tumoren an der oberen Extremität als Frauen (11,8 % vs. 6,9 %). Ähnlich verhält es sich für die symptomatischen BCC (Abbildung 10, vgl. Abbildung 11). Für beide Detektionsarten gab es signifikante Unterschiede der Lokalisation zwischen Männern und Frauen (Chi-Quadrat-Test jeweils $p < 0,001$).

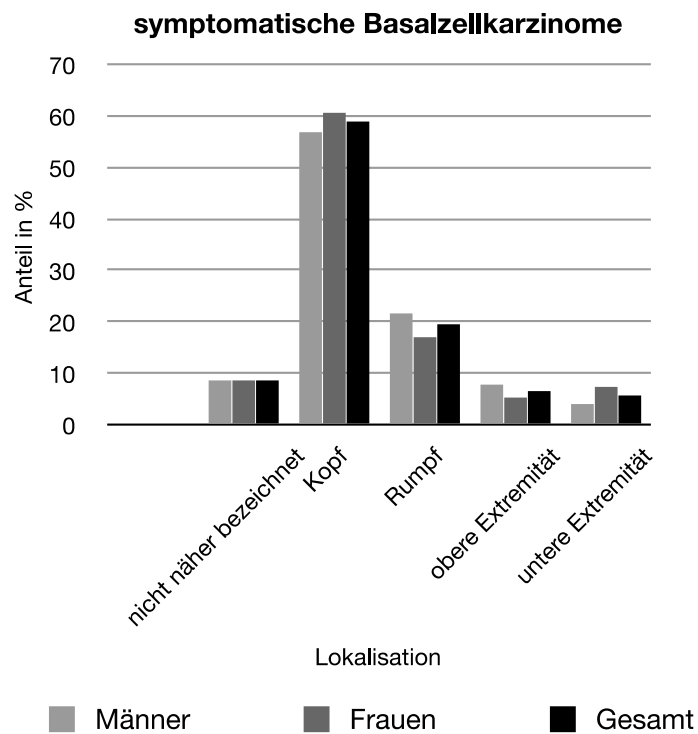


Abbildung 12: Lokalisation der symptomatischen BCC

Im SCREEN-Zeitraum wurden über die Hälfte der BCC ohne nähere histologische Angaben an das Krebsregister gemeldet. Der Großteil der gemeldeten Tumoren wuchs oberflächlich (Tabelle 11). Im Vergleich von SCREEN-detektierten und symptomatischen BCC hinsichtlich der Histologie ergab sich ein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test $p < 0,001$). SCREEN-detektierte BCC waren häufiger oberflächlich und seltener infiltrierend oder nodulär (Tabelle 11).

Tabelle 11: Deskription der BCC-Fälle (absolute und (relative) Häufigkeiten)

	SCREEN-Zeitraum		Gesamt 07/2003 - 06/2004	p-Wert
	SCREEN-detektiert	symptomatisch		
Anzahl	1.698	4.210	5.687	
Männer	778 (45,8)	2.119 (50,3)	2.897 (49,0)	0,002
Frauen	920 (54,2)	2.091 (49,7)	3.011 (51,0)	
mittleres Erkrankungsalter ± SD	66±11,3	69,1±12,7	68,2±12,4	<0,001
T-Stadium				
1	459 (27,0)	808 (19,2)	1.267 (21,4)	<0,001 *
2	8 (0,5)	58 (1,4)	66 (1,1)	
3	-	2 (<0,01)	2 (<0,01)	
4	-	2 (<0,01)	2 (<0,01)	
x	1.231 (72,5)	3.340 (79,3)	4.571 (77,4)	
N-Stadium				
0	399 (23,5)	624 (14,8)	986 (17,3)	-
x	1.299 (76,5)	3.586 (85,2)	4.701 (82,7)	
M-Stadium				
0	399 (23,5)	624 (14,8)	1.023 (17,3)	0,524*
1	-	2 (<0,01)	2 (<0,01)	
x	1.299 (76,5)	3.584 (85,1)	4.883 (82,7)	
Grading				
1	250 (14,7)	413 (9,8)	663 (11,2)	<0,001
2	13 (0,8)	40 (1,0)	53 (0,9)	
3	1 (0,1)	2 (<0,01)	3 (0,1)	
unbekannt	1.434 (84,5)	3.755 (89,2)	5.189 (87,8)	
Lokalisation				
nicht näher bezeichnet	135 (8,0)	376 (8,9)	511 (8,6)	<0,001
Kopf	806 (47,5)	2.482 (59,0)	3.288 (55,7)	
Rumpf	491 (28,9)	821 (19,5)	1.312 (22,2)	
obere Extremität	156 (9,2)	285 (6,8)	441 (7,5)	
untere Extremität	110 (6,5)	246 (5,8)	356 (6,0)	

Histologie				
BCC ohne nähere Angaben	966 (56,9)	2.328 (55,3)	3.294 (55,8)	<0,001
multifokales oberflächliches BCC	548 (32,3)	1.095 (26,0)	1.643 (27,8)	
noduläres BCC	82 (4,8)	324 (7,7)	406 (6,9)	
infiltrierendes BCC	79 (4,7)	325 (7,7)	404 (6,8)	
metatypisches Karzinom	11 (0,6)	63 (1,5)	74 (1,3)	
Sonstige	12 (0,7)	75 (1,8)	87 (1,5)	

* ohne Berücksichtigung unbekannter Stadien

4.4 Vergleich von SCREEN-detektierten und symptomatischen SCC-Fällen aus dem Zeitraum 07/2003 - 06/2004

Zwischen Juli 2003 und Juni 2004 wurden in Schleswig-Holstein 2.030 SCC an das Krebsregister gemeldet, 425 davon wurden im Rahmen des SCREEN-Projekts gefunden.

Insgesamt wurden im SCREEN- Zeitraum mehr SCC bei Männern als bei Frauen diagnostiziert. In SCREEN wurden geringfügig mehr SCC bei Frauen gefunden als außerhalb. Dieser Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen den Detektionsarten war nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test $p=0,125$).

Die Patienten waren bei Diagnose im Mittel 74 Jahre alt. Männer waren bei Diagnose signifikant jünger als Frauen (t-Test $p<0,001$; Tabelle 12). Patienten mit einem SCREEN-detektierten SCC waren bei Diagnose signifikant jünger als Patienten mit einem symptomatischen SCC (t-Test $p<0,001$). Für die im Screening gefundenen Tumoren gab es keinen signifikanten Altersunterschied zwischen männlichen und weiblichen Betroffenen ($72,1 \pm 9,0$ vs. $72,8 \pm 9,7$ Jahre; t-Test $p=0,448$). Es zeigte sich ein sprunghafter Anstieg der Erkrankungsrate ab dem 60. Lebensjahr (Abbildung 12).

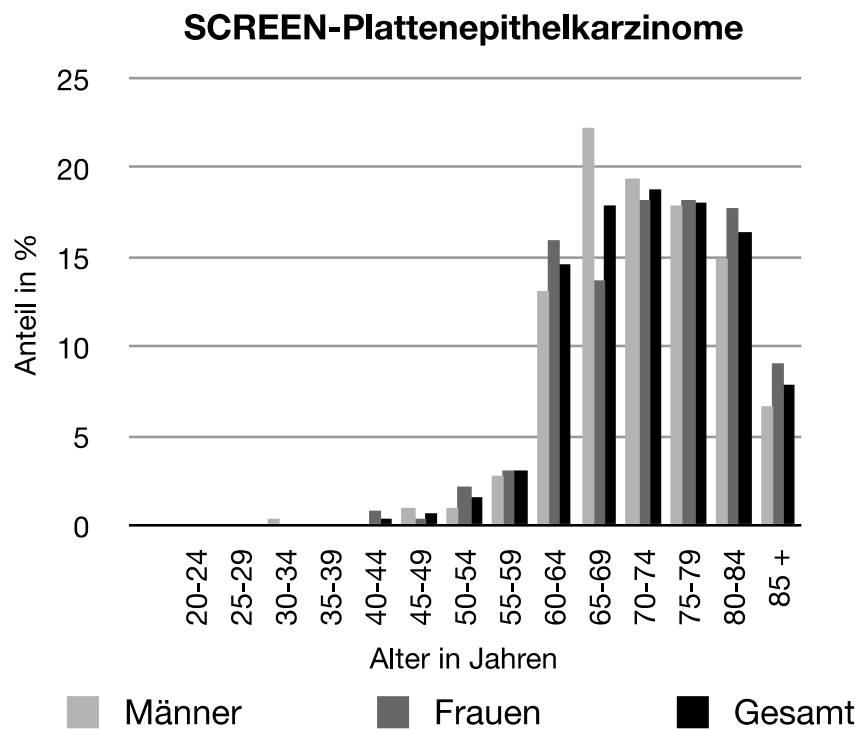


Abbildung 13: Altersverteilung der SCREEN-detektierten SCC

Männer mit einem symptomatischen SCC waren bei Diagnose signifikant jünger als Frauen ($73,0 \pm 10,9$ Jahre vs. $76,3 \pm 11,3$ Jahre; t-Test $p < 0,001$). Der Altersgipfel für die symptomatischen SCC lag jenseits des 75. Lebensjahres (Abbildung 13).

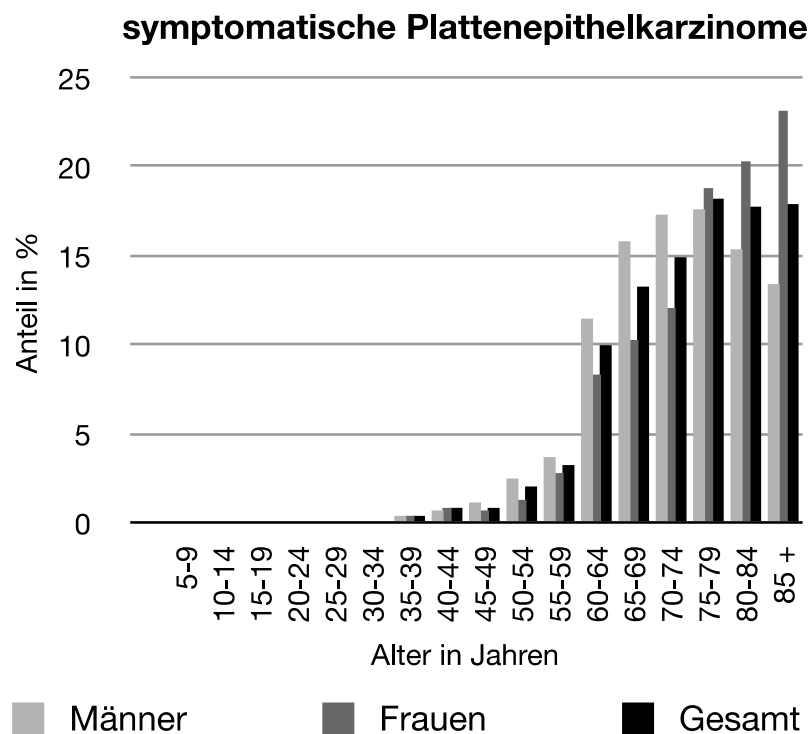


Abbildung 14: Altersverteilung der symptomatischen SCC

Mehr als ein Drittel (38,8 %) der SCC waren in-situ-Karzinome. Bei den SCREEN-detektierten Karzinomen war der Anteil der in-situ-Karzinome mit 50,1 % signifikant größer als bei den symptomatischen (Chi Quadrat $p < 0,001$; Tabelle 12). Bei den SCREEN-detektierten SCC-Fällen zeigten Männer mit 58,5 % deutlich häufiger invasive Karzinome als Frauen (42,3 %). Die Verteilung der symptomatischen SCC war diesbezüglich ähnlich (Tabelle 12).

Für ein Drittel der SCC fehlten die Angaben zum T-Stadium (Tabelle 12).

Betrachtete man nur die SCC mit Angaben zum Tumorstadium, so ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Detektionsarten (Chi-Quadrat-Test $p < 0,001$). Symptomatisch wurden mehr SCC in fortgeschrittenen Stadien bei gleichzeitig weniger In-Situ-Karzinomen entdeckt (Tabelle 12).

Die Angaben zur lymphogenen Metastasierung der SCC waren sehr unvollständig, bei 0,6 % wurden Lymphknotenmetastasen gefunden (Tabelle 12).

In SCREEN wurden prozentual weniger SCC mit Lymphknotenmetastasen gemeldet. Berücksichtigte man unbekannte N-Stadien nicht, war dieser Unterschied nicht signifikant (Fisher-Test $p = 0,47$).

Für 11,7 % der SCC wurden Angaben zu Fernmetastasen gemacht. Obwohl in SCREEN kein SCC mit Fernmetastasen diagnostiziert wurde (Tabelle 12), ergab

sich kein signifikanter Unterschied zu den symptomatischen Karzinomen, wenn man unbekannte M-Stadien unberücksichtigt ließ (Fisher-Test $p=0,342$).

Angaben zum Grading der SCC fehlten bei 63,6 % aller SCC aus dem SCREEN-Zeitraum. Die verbleibenden Tumoren mit bekanntem Grading waren zum größten Teil gut differenziert, nur wenige SCC zeigten ein schlechtes Grading (Tabelle 12). SCREEN-detektierte SCC zeigten ein signifikant besseres Grading als symptomatische SCC (Chi-Quadrat-Test $p=0,001$).

Der Großteil der SCC wurde im Kopfbereich gefunden (63,1 %), am zweithäufigsten waren SCC im Bereich der Extremitäten (Tabelle 12).

Der Vergleich der beiden Detektionsarten ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Lokalisation (Chi-Quadrat-Test $p=0,093$). In SCREEN wurden aber geringfügig mehr SCC im Bereich des Rumpfes und der Beine und weniger im Kopfbereich entdeckt (Tabelle 12).

Frauen mit einem SCREEN-detektierten SCC wiesen mit 19,5 % fast dreimal so viele Tumoren an den Beinen und Füßen auf wie Männer (6,7 %) (Abbildung 15). Diese Unterschiede zwischen den Geschlechtern waren signifikant (Chi-Quadrat-Test $p=0,004$).

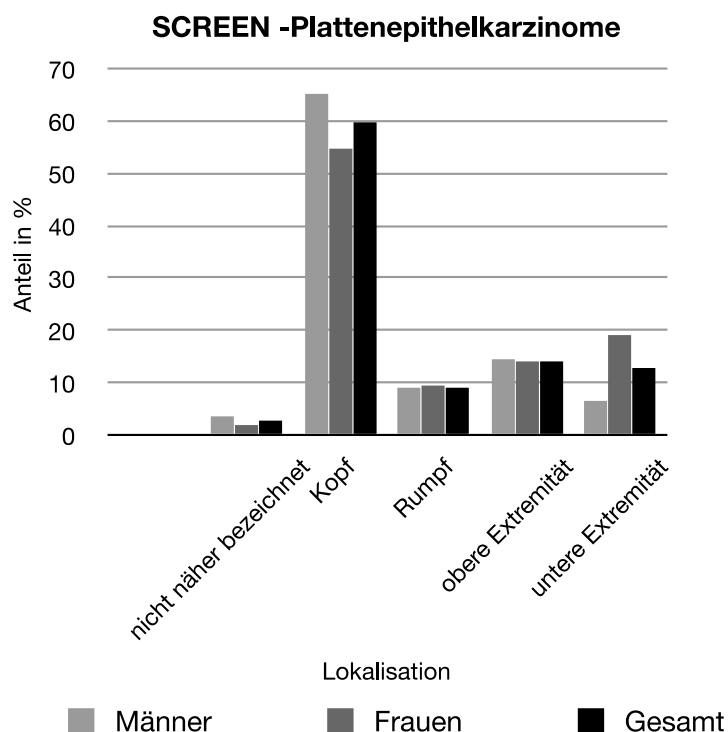


Abbildung 15: Lokalisation der SCREEN-detektierten SCC

Bezüglich der Lokalisation der symptomatischen SCC gab es kaum Unterschiede zu den im Screening entdeckten Tumoren (Abbildung 16). Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen (Chi-Quadrat-Test $p < 0,001$). Männer wurden häufiger mit Tumoren im Kopfbereich diagnostiziert als Frauen (67,1 % vs. 56,3 %). Frauen hatten häufiger Tumoren im Bereich der Extremitäten als Männer (16,1 % vs. 14,9 %).

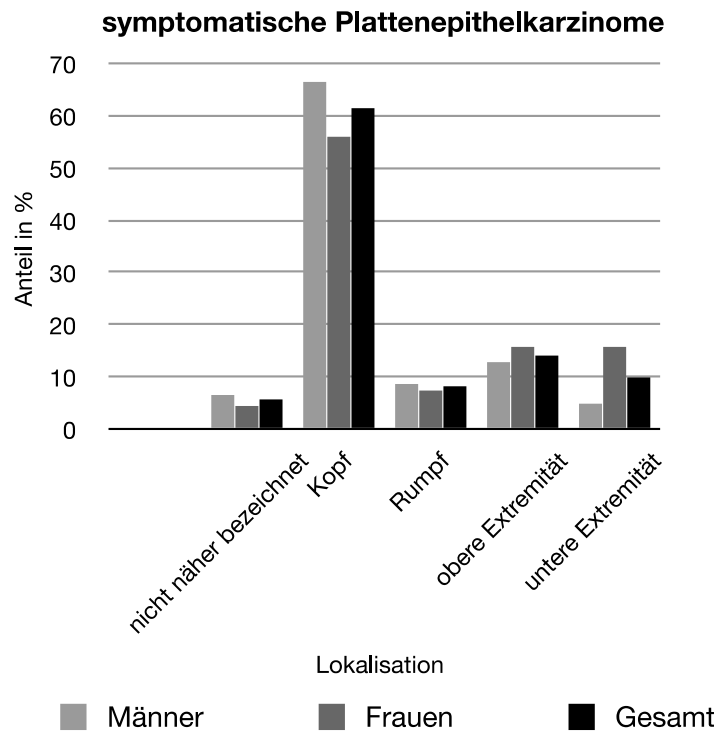


Abbildung 16: Lokalisation der symptomatischen SCC während SCREEN

Zu den meisten der gemeldeten SCC wurden histologisch keine näheren Angaben gemacht. Frühe Formen wie das Carcinoma in situ und Morbus Bowen waren häufig (Tabelle 12). Hinsichtlich der Verteilung der Histomorphologie der SCC gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den Detektionsarten (Chi-Quadrat-Test $p < 0,001$).

Im Screening wurden mehr frühe Karzinomformen diagnostiziert als außerhalb (Tabelle 12).

Tabelle 12: Deskription der SCC-Fälle (absolute und (relative) Häufigkeiten)

	SCREEN-Zeitraum SCREEN-detektiert symptomatisch		Gesamt 07/2003 - 06/2004	p-Wert
Anzahl	425	1.605	2.030	
in situ	213 (49,9)	574 (35,8)	787 (38,8)	<0,001
invasiv	212 (50,1)	1.031 (64,2)	1.243 (61,2)	
Männer	206 (48,5)	845 (52,6)	1.051 (51,8)	0,125
Frauen	219 (51,5)	760 (47,4)	979 (48,2)	
mittleres Erkrankungsalter ± SD	72,5±9,3	74,6±11,2	74,1±10,9	<0,001
T-Stadium				
is	213 (50,1)	574 (35,8)	787 (38,8)	<0,001*
1	98 (23,1)	393 (24,5)	491 (24,2)	
2	5 (1,2)	54 (3,4)	59 (2,9)	
3	-	7 (0,4)	7 (0,3)	
4	-	5 (0,3)	5 (0,2)	
x	109 (25,6)	572 (35,6)	681 (33,5)	
N-Stadium				
0	51 (12,0)	179 (11,2)	230 (11,3)	0,47*
1	1 (0,2)	11 (0,7)	12 (0,6)	
x	373 (87,8)	1.415 (88,2)	1.788 (88,1)	
M-Stadium				
0	53 (12,5)	178 (11,1)	231 (11,4)	0,342*
1	-	6 (0,4)	6 (0,3)	
x	372 (87,5)	1.421 (88,5)	1.793 (88,3)	
Grading				
1	111 (26,1)	322 (20,1)	433 (21,3)	0,001
2	40 (9,4)	225 (14,0)	265 (13,1)	
3	2 (0,5)	38 (2,4)	40 (2,0)	
unbekannt	272 (64)	1.020 (63,6)	1.292 (63,6)	
Lokalisation				
nicht näher bezeichnet	13 (3,1)	91 (5,7)	104 (5,1)	0,093
Kopf	255 (60,0)	989 (61,6)	1.244 (61,3)	
Rumpf	40 (9,4)	131 (8,2)	171 (8,4)	
obere Extremität	61 (14,4)	230 (14,3)	291 (14,3)	
untere Extremität	56 (13,2)	164 (10,2)	220 (10,8)	

Histologie				
SCC in situ	44 (10,4)	128 (8,0)	748 (36,8)	<0,001
Morbus Bowen	168 (39,5)	442 (27,5)	610 (30,0)	
invasives Bowen-Karzinom	7 (1,6)	21 (1,3)	28 (1,4)	
verhornendes SCC	62 (14,6)	349 (21,7)	411 (20,2)	
SCC ohne nähere Angaben	137 (32,2)	611 (38,1)	172 (8,5)	
Spindelzelliges SCC	2 (0,5)	12 (0,7)	14 (0,7)	
Verruköses SCC	-	13 (0,8)	13 (0,6)	
Sonstige	5 (1,2)	29 (1,8)	34 (1,8)	

* ohne Berücksichtigung unbekannter Stadien

4.5 Deskription von Überleben und Sterblichkeit

4.5.1 Deskription von Überleben und Sterblichkeit der Melanompatienten

Insgesamt gab es unter den 9.250 im Krebsregister gemeldeten Melanomfällen im betrachteten Zeitraum von 01.01.1999 bis 31.12.2008 1.665 Todesfälle (alle Todesursachen). Hiervon waren 357 Fälle DCO-Fälle (172 männlich, 185 weiblich), die von den weiteren Analysen ausgeschlossen wurden.

Alle Melanompatienten von 1999 bis 2008

Von den 1.308 Todesfällen unter den Melanompatienten waren 703 Männer und 605 Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von $69,2 \pm 13,5$ bzw. $73,3 \pm 14,8$ Jahren.

Das 5-Jahres-Überleben (5-JÜ) aller Melanompatienten lag bei 85,2 % (95 % - KI: 84,4 - 86 %).

Frauen zeigten ein besseres Überleben als Männer (Log Rank Test $p < 0,001$). Von den männlichen Betroffenen lebten nach fünf Jahren 81,2 % (95 % - KI: 79,8 - 82,6 %), während von den weiblichen Betroffenen 88,2 % (95 % - KI: 87,2 - 89,2 %) lebten (Abbildung 17).

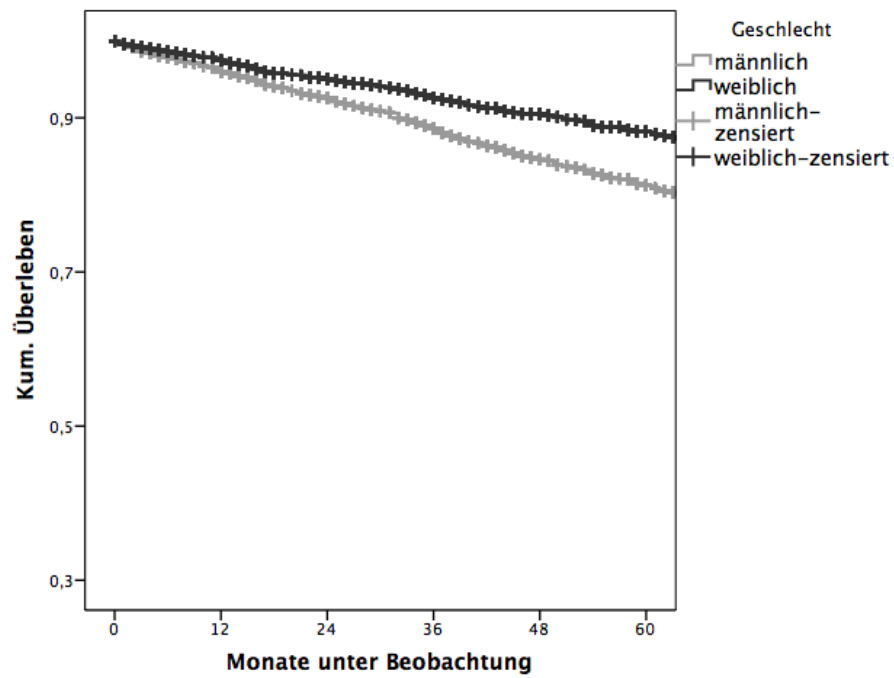


Abbildung 17: Vergleich des Überlebens von männlichen und weiblichen Melanompatienten

Stadienabhängig ließ sich bei den Melanompatienten eine unterschiedliche Anzahl von Todesfällen irgendeiner Todesursache beobachten. Mit zunehmendem Tumorstadium nahmen die 5-JÜR der Melanompatienten ab (Tabelle 13).

Tabelle 13: Neuerkrankungsfälle, Todesfälle und stadienabhängige 5-JÜR der Melanompatienten

T-Stadium	is	1	2	3	4	x
Neuerkrankungs-fälle						
Gesamt	2.788	2.224	763	510	292	2.316
Männer	1.093	1.005	347	235	134	1.065
Frauen	1.695	1.219	416	275	158	1.251
Todesfälle						
Gesamt	183	211	145	179	170	420
Männer	99	108	80	100	75	241
Frauen	84	103	65	79	95	179
5-JÜR in % (95 % - KI)						
Gesamt	93,1 (91,9 - 94,3)	90,9 (89,3 - 92,5)	82,1 (79,2 - 85,0)	66,3 (61,6 - 71,0)	39,1 (32,6 - 45,6)	82,8 (81,0 - 84,6)
Männer	90,5 (88,1 - 92,9)	89,1 (86,6 - 91,6)	77,0 (72,1 - 81,9)	57,7 (50,6 - 64,8)	41,7 (31,9 - 51,5)	78,0 (75,3 - 80,7)
Frauen	94,8 (93,4 - 96,2)	92,3 (90,5 - 94,1)	86,4 (82,7 - 90,1)	73,8 (67,9 - 79,7)	37,0 (28,6 - 45,4)	86,9 (84,7 - 89,1)

Differenzierte man weiter nach Tumorstadien, war das Überleben von Männern und Frauen signifikant unterschiedlich (Log Rank Test $p < 0,001$). Frauen zeigten in allen Tumorstadien mit Ausnahme des T4-Stadiums ein bessere 5-JÜR als Männer (Abbildung 18).

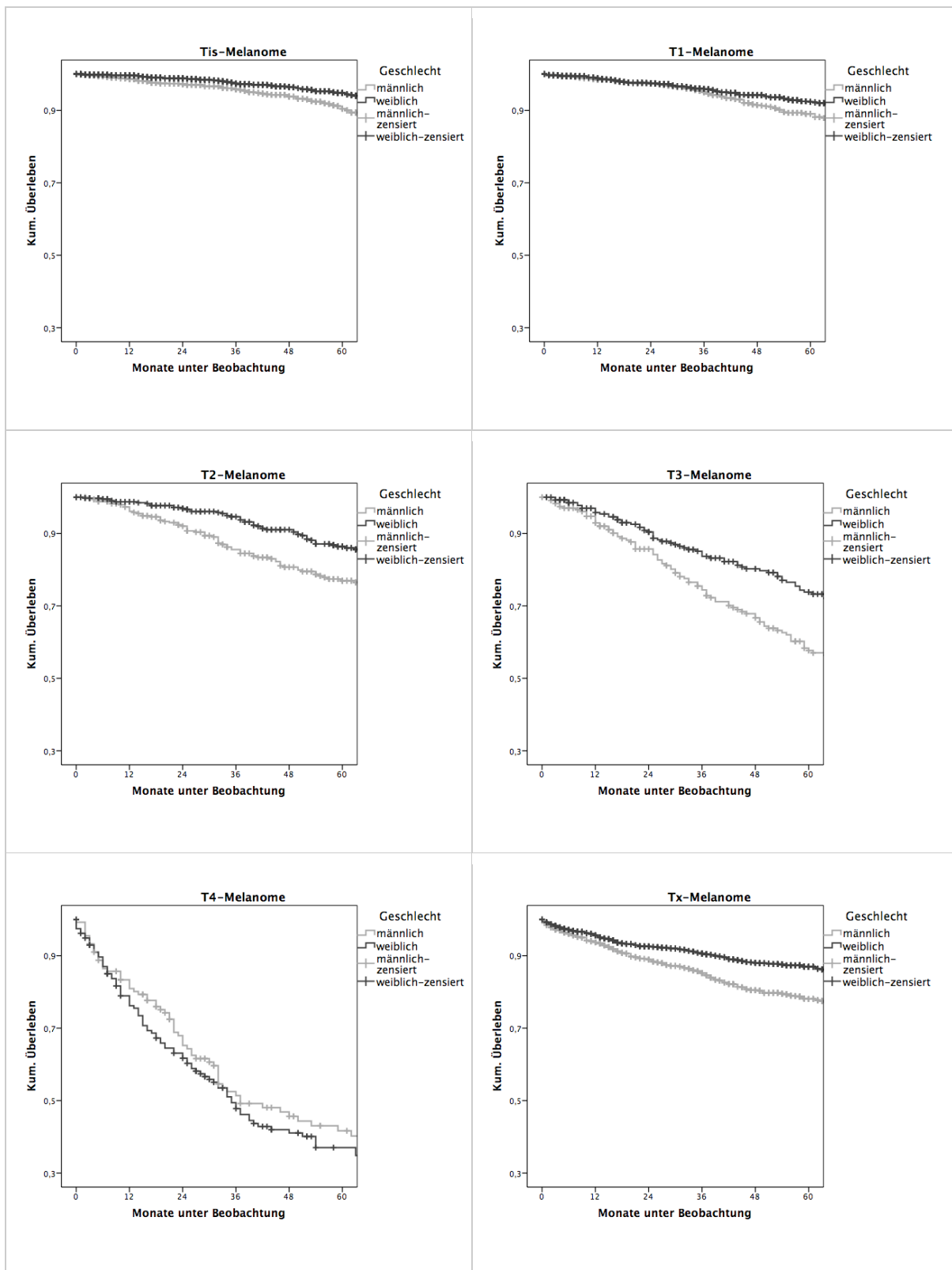


Abbildung 18: Vergleich des Überlebens von männlichen und weiblichen Melanompatienten nach Tumorstadien

Alle Melanompatienten aus dem SCREEN-Zeitraum

Von den 1.632 Patienten, deren Melanom im Zeitraum von Juli 2003 bis Juni 2004 diagnostiziert wurde, verstarben 224 an irgendeiner Todesursache, 61 % dieser Todesfälle betrafen Männer.

Patienten mit einem SCREEN-detektierten Melanom zeigten ein signifikant besseres 5-JÜ als Patienten mit einem symptomatischen Melanom (92,1 % (95 % - KI: 89,7 - 94,5 %) vs. 86,6 % (95 % - KI: 84,4 - 88,8 %); Log Rank Test $p=0,011$). Für Männer ergab sich knapp kein signifikanter Unterschied in den 5-JÜR zwischen SCREEN-detektierten und symptomatischen Melanomen (Log Rank Test $p=0,051$). Von den Männern, deren Melanom im Screening gefunden wurde, lebten nach fünf Jahren noch 84,2 % (95 % - KI: 79,1 - 89,3 %), von denen mit einem symptomatischen Tumor noch 82 % (95 % - KI: 78,5 - 85,5 %). Die 5-JÜR von Frauen mit einem symptomatischen Melanom waren signifikant niedriger als die der Patientinnen mit einem SCREEN-detektierten Melanom (90 % (95 % - KI: 87,6 - 92,4%) vs. 97 % (95 % - KI: 95,2 - 98,8 %); Log Rank Test $p<0,001$).

Wird zusätzlich nach Tumorstadien differenziert, zeigten Männer mit einem SCREEN-detektierten Melanom bessere 5-JÜR in den Stadien Tis, T2 und Tx, während für das Stadium T1 Patienten mit einem symptomatischen Tumor einen Überlebensvorteil hatten. Problematisch waren die sehr kleinen Stichproben für die Stadien T3 und T4, die dazu führten, dass sich für die SCREEN-detektierten T3- und T4- Melanome keine 5-JÜR berechnen ließen (Tabelle 14). Die beschriebenen Unterschiede waren nicht signifikant (Tabelle 14; Abbildung 19).

Tabelle 14: Stadienabhängige 5-JÜR von männlichen Patienten mit SCREEN-detektierten vs. symptomatischen Melanomen

	5-JÜR in % (95 % - KI)		p-Wert (Log Rank Test)
T-Stadium	SCREEN-detektiert	symptomatisch	
is	92,9 (84,7 - 100)	90,3 (85 - 95,6)	0,191
1	75,2 (63 - 87,4)	90,2 (84,1 - 96,3)	0,086
2	72,1 (53,1 - 91,1)	65,7 (50- 81,4)	0,404
3	-	48,9 (20,9 - 76,9)	-
4	-	33,3 (25,3 - 64,1)	-
x	82,8 (81,8 - 83,8)	78,1 (71,8 - 84,4)	0,109

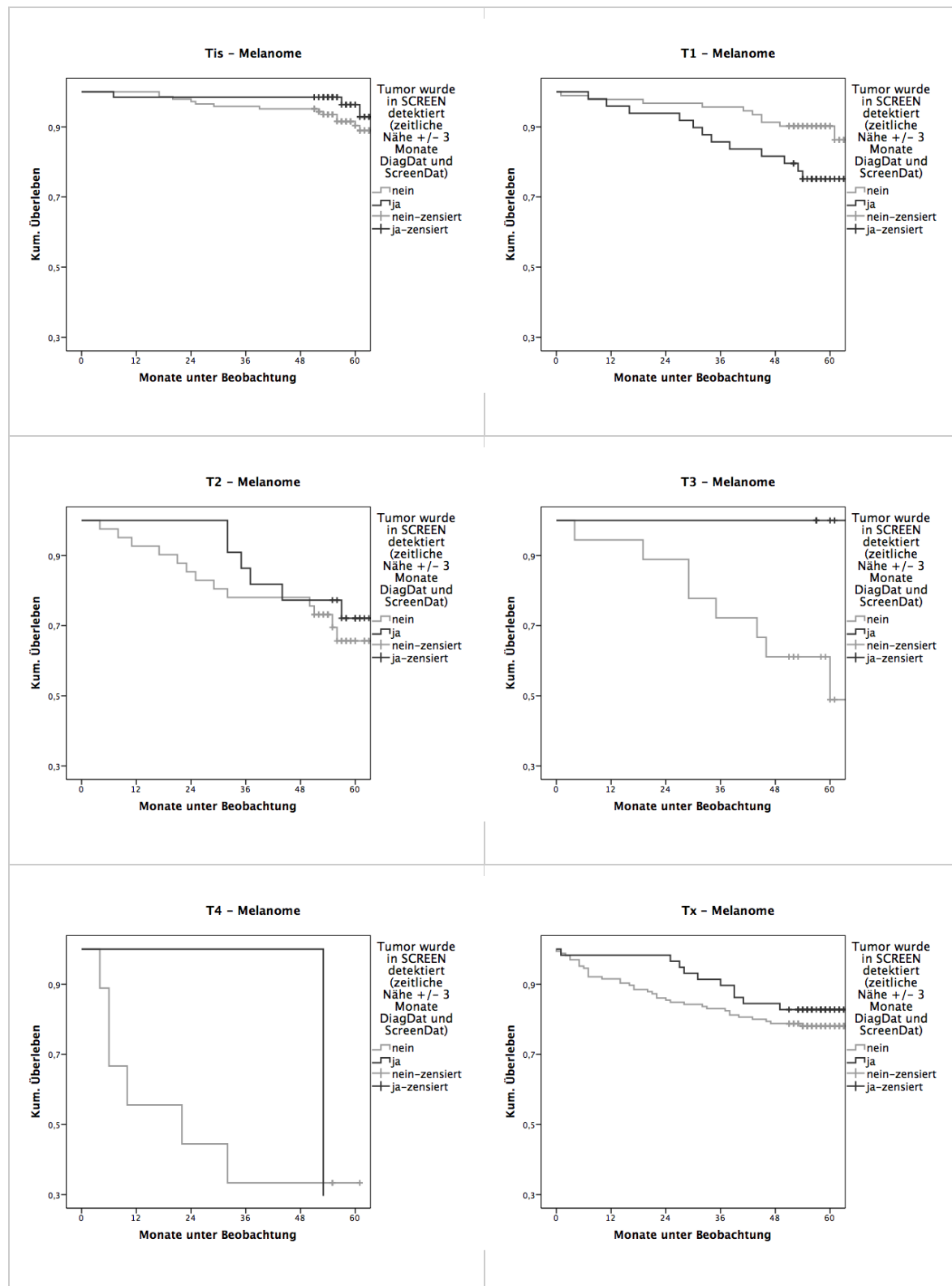


Abbildung 19: Vergleich des Überlebens von männlichen Patienten mit SCREEN-detektierten vs. symptomatischen Melanomen nach Tumorstadien

Für die Melanompatientinnen ergab sich bei Differenzierung nach Tumorstadien und SCREEN-detektierten vs. symptomatischen Tumoren ein Überlebensvorteil für die Frauen mit Diagnose in SCREEN (Tabelle 15). Signifikant war dieser Unterschied nur in den Stadien Tis und T2 (Tabelle 15; Abbildung 20)

Tabelle 15: Stadienabhängige 5-JÜR von weiblichen Patienten mit SCREEN-detektierten vs. symptomatischen Melanomen

T-Stadium	5 - JÜR in % (95 % - KI)		p- Wert (Log Rank Test)
	SCREEN-detektiert	symptomatisch	
is	97,4 (94,4 - 100)	96,3 (93,7 - 98,8)	0,043
1	96,9 (92,4 - 100)	93,6 (88,9 - 98,3)	0,108
2	96,4 (89,5 - 100)	78,9 (66,6 - 91,2)	0,03
3	80 (55,3 - 100)	67,5 (48,5 - 86,5)	0,586
4	50 (1 - 99)	32,8 (6,7 - 58,9)	0,826
x	98,6 (95,6 - 100)	90,3 (86,2 - 94,4)	0,054

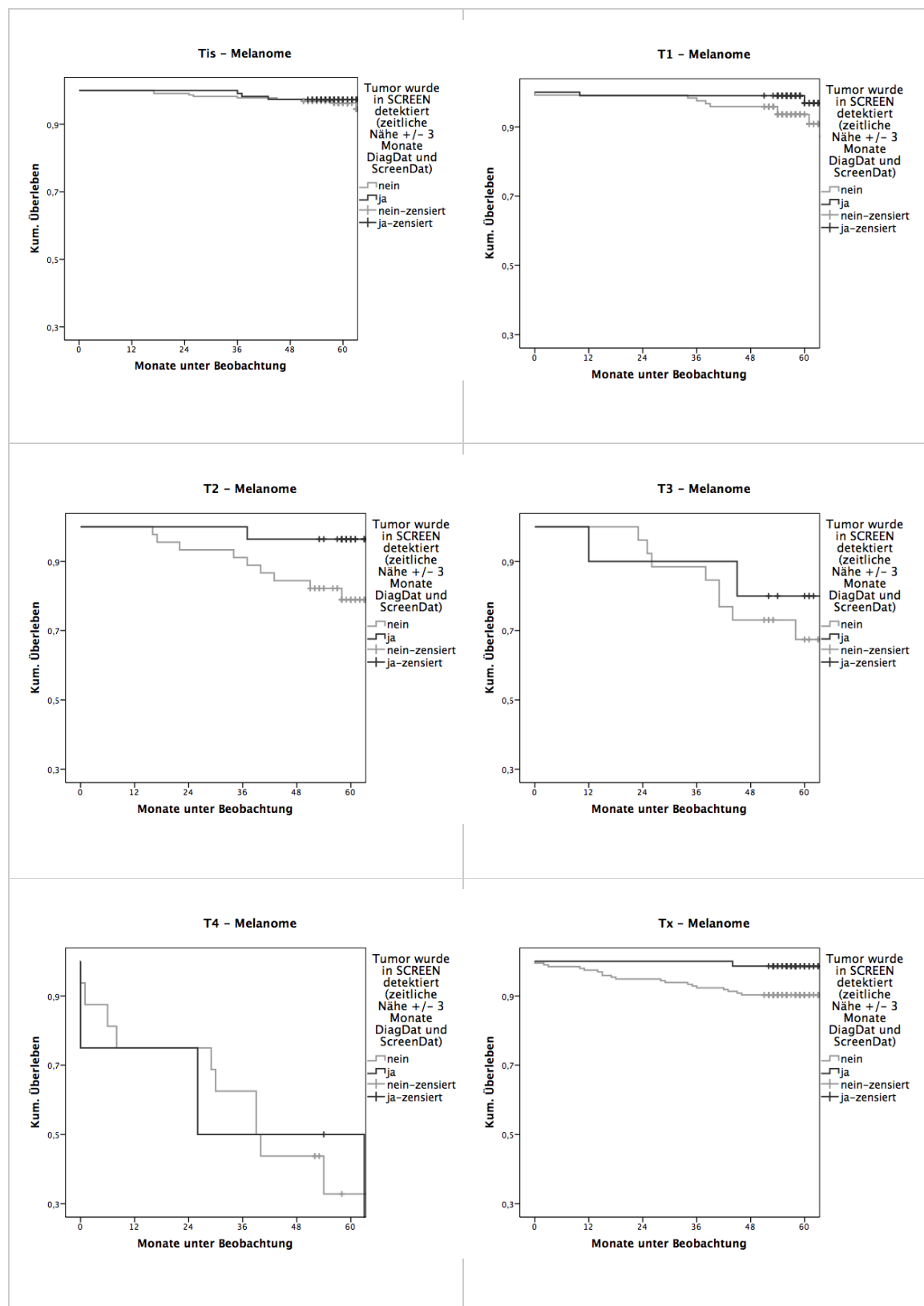


Abbildung 20: Vergleich des Überlebens von weiblichen Patientinnen mit SCREEN-detektierten vs. symptomatischen Melanomen nach Tumorstadien

Einflussfaktoren auf die Sterblichkeit von Melanompatienten

Wurden in einer multivariaten Analyse nur die Tumoren aus dem SCREEN-Zeitraum berücksichtigt, ergab sich ein signifikanter Einfluss des Alters, des Geschlechts, des T-, N- und M-Stadiums auf das Sterberisiko. Detektionsart und Differenzierungsgrad hatten keinen signifikanten Einfluss. Die höchste Risikosteigerung lag erwartungsgemäß bei großer Tumorgröße und Streuung in Lymphknoten und weitere Organe vor (Tabelle 16).

Dieses Ergebnis bestätigte sich, wenn alle Melanomfälle aus dem gesamten Beobachtungszeitraum einbezogen wurden – auch hier waren die höchsten Risikosteigerungen bei Vorliegen männlichen Geschlechts, fortgeschrittenem T-Stadium und Metastasierung feststellbar.

Zusätzlich ergab sich eine signifikante Risikosteigerung für symptomatische Melanompatienten mit einer Diagnose nach SCREEN, während dies für die vor und während SCREEN diagnostizierten symptomatischen Tumoren nicht der Fall war (Tabelle 16).

Tabelle 16: Einflussfaktoren auf das Sterberisiko der Melanompatienten aus Cox Regression

	SCREEN-Zeitraum (07/2003 – 06/2004) n=1.632				Gesamter Zeitraum (1999 - 2008) n=8.893			
	n	HR	95 % - KI		n	HR	95 % - KI	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Alter								
Alter in Jahren	1.632	1,07	1,06	1,08	8.893	1,07	1,06	1,07
Geschlecht								
Weiblich	961	1			3.879	1		
Männlich	671	2,21	1,66	2,94	5.014	1,41	1,26	1,58
Diagnoseart								
SCREEN-detektiert	531	1			531	1		
symptomatisch vor SCREEN					3.498	0,85	0,64	1,11
symptomatisch während SCREEN	1.101	0,79	0,58	1,07	1.101	1,21	0,9	1,63
symptomatisch nach SCREEN					3.763	1,62	1,22	2,15
T-Stadium								
T1	363	1			2.224	1	1	
T2	136	1,87	1,15	3,04	763	1,43	1,15	1,79
T3	61	1,81	1,03	3,2	510	2,56	2,09	3,15
T4	30	3,65	2,04	6,55	292	4,04	3,25	5,01
Tis	551	0,56	0,34	0,92	2.788	0,65	0,52	0,81
Tx	491	1,01	0,64	1,58	2.316	1,38	1,14	1,67
N-Stadium								
N0	323	1			1.921	1		
N1	15	0,23	0,04	1,24	107	1,83	1,29	2,59
N2	5	7,77	2,69	22,4	41	2,19	1,37	3,51
N3	0	-			10	2,27	1,13	4,6
Nx	1.289	1	0,26	3,91	6.814	1,49	1,06	2,09
M-Stadium								
M0	336	1			1.998	1		
M1	26	26,2	6,59	104,4	164	7,01	5,1	9,63
Mx	1.270	1	0,26	3,88	6.731	0,83	0,6	1,14

Differenzierungs- grad								
G1	69	1			307	1		
G2	7	3,27	0,4	27	24	1,47	0,2	11
G3	0	-			11	1,1	0,26	4,71
G4	0	-			2	15,45	2,07	115,25
Gx	1.556	0,85	0,39	1,85	8.549	1,59	1,03	2,45

n: Fallzahl; HR: Hazard Ratio

4.5.2 Deskription von Überleben und Sterblichkeit der BCC-Patienten

Von den 40.759 BCC-Patienten verstarben im Zeitraum von 01.01.1999 bis zum 31.12.2008 insgesamt 7.539 Patienten (alle Todesursachen), davon waren 103 DCO-Fälle, die von den weiteren Analysen ausgeschlossen wurden.

Alle BCC-Patienten von 1999 bis 2008

Von den verbleibenden 7.436 Todesfällen betrafen 3.999 Männer und 3.437 Frauen. Männer erkrankten im Mittel mit $76,7 \pm 9,1$ Jahren, Frauen mit $80,9 \pm 9,1$ Jahren.

In der Gesamtgruppe der BCC-Patienten lag die 5-JÜR bei 82,1 % (95 % - KI: 81,7 - 82,5).

Frauen mit einem BCC hatten einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Männern (83,8 % (95 % - KI: 83,2 - 84,4 %) vs. 80,5 % (95 % - KI: 79,9 - 81,1 %); Log Rank Test $p < 0,001$; Abbildung 21).

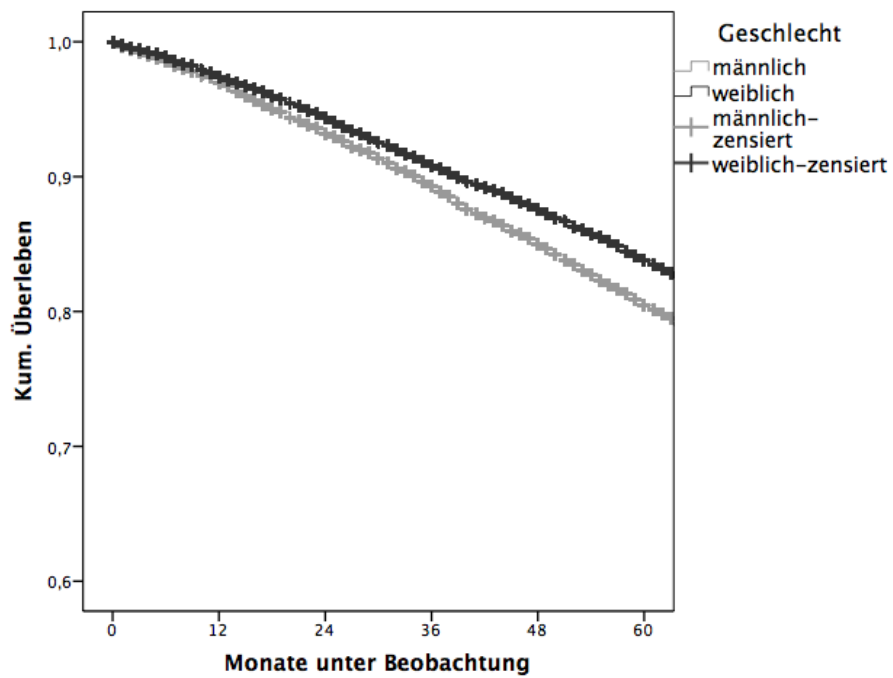


Abbildung 21: Vergleich des Überlebens von männlichen und weiblichen BCC-Patienten

Die besten 5-JÜR zeigten Patienten mit unbekanntem Tumorstadium, während Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumor die geringsten 5-JÜR zeigten (Tabelle 17).

Tabelle 17: Neuerkrankungsfälle, Todesfälle und stadienabhängige 5-JÜR der BCC-Patienten

T-Stadium	Tis, T1	T2, T3, T4	Tx
Neuerkrankungsfälle			
Gesamt	7.304	445	32.907
Männer	3.646	227	16.358
Frauen	3.658	218	16.549
Todesfälle			
Gesamt	930	88	6.418
Männer	523	41	3.435
Frauen	407	47	2.483
5-JÜR in % (95 % - KI)			
Gesamt	80,6 (79,2 - 82)	80,4 (76,3 - 84,5)	82,3 (81,7 - 82,9)
Männer	77,3 (75,1 - 79,5)	82,3 (76,6 - 88)	80,8 (80 - 81,5)
Frauen	83,9 (82,1 - 84,4)	78,6 (72,5 - 84,7)	83,8 (83,2 - 84,4)

In frühen und unbekannten Tumorstadium hatten Frauen einen Überlebensvorteil gegenüber Männern, für die fortgeschritteneren Tumoren verhielt es sich umgekehrt (Abbildung 22).

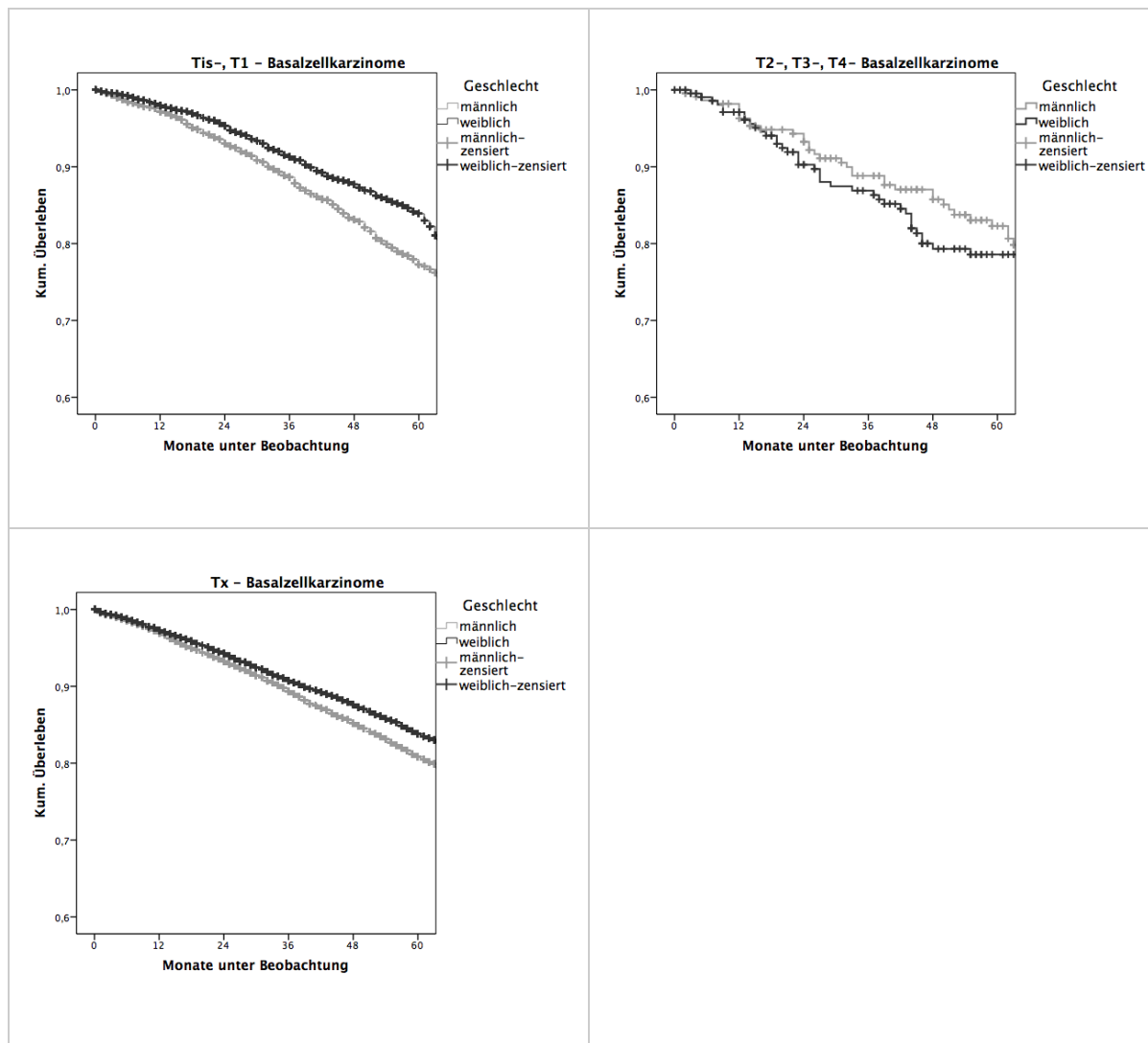


Abbildung 22: Vergleich des Überlebens von männlichen und weiblichen BCC-Patienten nach kategorisierten Tumorstadien

Alle BCC-Patienten aus dem SCREEN-Zeitraum

Es verstarben 1.066 BCC-Patienten mit einer Diagnose aus dem Zeitraum von Juli 2003 bis Juni 2004 an irgendeiner Todesursache. Männer verstarben häufiger als Frauen (53,9 % vs. 46,1 %). Das mittlere Erkrankungsalter dieser Patienten lag bei $79,1 \pm 9,1$ Jahren.

Patienten mit einem SCREEN-detektierten BCC zeigten signifikant bessere 5-JÜR als Patienten mit einem symptomatischen BCC (Log Rank Test $p < 0,001$; Tabelle 18).

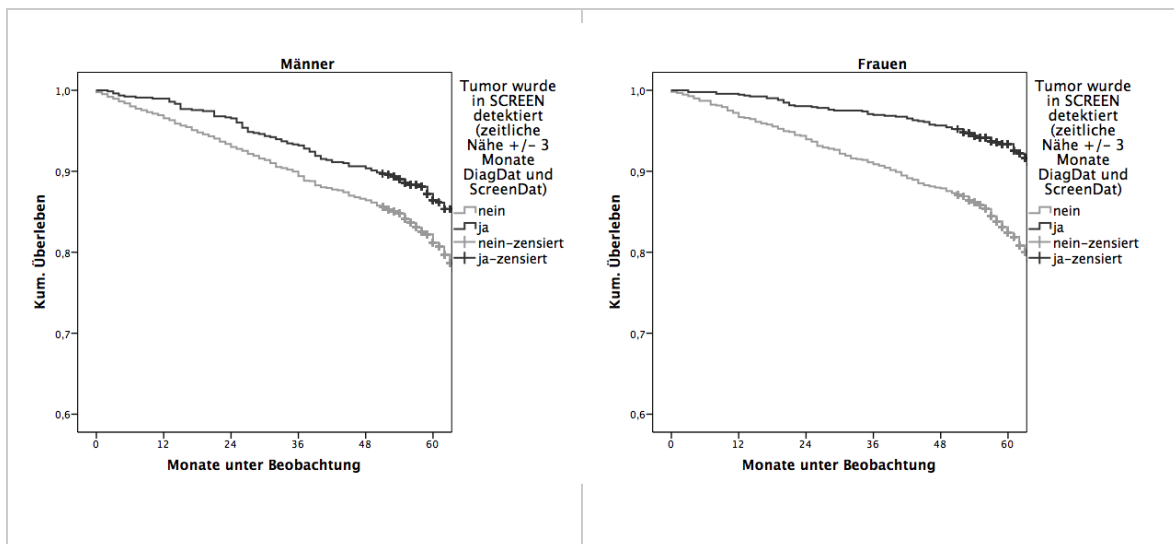


Abbildung 23: Vergleich des Überlebens von SCREEN-detektierten vs. symptomatischen BCC für Männer und Frauen

Sowohl von den Männern als auch von den Frauen mit einem SCREEN-detektierten BCC lebten nach fünf Jahren signifikant mehr Personen als von den jeweils symptomatisch diagnostizierten Patienten (Abbildung 22; Tabelle 18).

Tabelle 18: 5-JÜR von BCC-Patienten mit SCREEN-detektierten Tumoren vs. symptomatischen Tumoren

	5-JÜR in % (95 % - KI)		p-Wert (Log Rank Test)
	SCREEN-detektiert	symptomatisch	
Gesamt	90,2 (88,6 - 91,8)	81,8 (80,4 - 83,2)	<0,001
Männer	86,4 (83,9 - 88,9)	81,2 (79,4 - 83)	<0,001
Frauen	93,4 (91,6 - 95,2)	82,4 (80,6 - 84,2)	<0,001

Aufgrund der geringen Fallzahlen vor allem für die fortgeschrittenen T-Stadien war eine weitere Differenzierung des Überlebens nach Tumorstadien hier nicht sinnvoll.

Einflussfaktoren auf die Sterblichkeit der BCC-Patienten

In einer multivariaten Analyse der BCC aus dem SCREEN-Zeitraum ergab sich eine signifikante Steigerung des Sterberisikos durch die Faktoren Alter und männliches Geschlecht. Es ergab sich zusätzlich eine signifikante Steigerung des Sterberisikos für die symptomatischen BCC. Keinen signifikanten Einfluss hatten die Faktoren T-,N-,M-Stadium und Differenzierungsgrad (Tabelle 19).

In der Analyse über den gesamten Beobachtungszeitraum bestätigten sich diese Ergebnisse. Es ergab sich eine signifikante Risikosteigerung für die symptomatischen BCC, die während und nach dem SCREEN-Projekt diagnostiziert wurden. Für die vor SCREEN entdeckten symptomatischen BCC ist dies nicht der Fall. Zusätzlich zeigte sich eine gerade signifikante Risikoreduktion für Tumoren im Stadium Tx (Tabelle 19).

Tabelle 19: Einflussfaktoren auf das Sterberisiko der BCC-Patienten aus Cox Regression

	SCREEN-Zeitraum (07/2003 – 06/2004) n=5.892				Gesamter Zeitraum (1999 - 2008) n=40.656			
	n	HR	95 % CI		n	HR	95 % CI	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Alter								
Alter in Jahren	5.892	1,1	1,09	1,11	40.656	1,11	1,11	1,11
Geschlecht								
Weiblich	3.001	1			20.425	1		
Männlich	2.891	1,46	1,29	1,65	20.231	1,47	1,4	1,54
Diagnoseart								
SCREEN-detektiert	1.698	1			1.698	1		
symptomatisch vor SCREEN					15.515	0,92	0,8	1,06
symptomatisch während SCREEN	4.194	1,21	1,04	1,42	4.194	1,25	1,08	1,46
symptomatisch nach SCREEN					19.249	1,76	1,52	2,03
T-Stadium								
T1	1.267	1			7.302	1		
T2	66	1,04	0,55	1,97	415	0,88	0,7	1,1
T3	2	3,01	0,34	26,5	22	1,65	0,74	3,69
T4	1	3,42	0,47	24,76	8	3,65	1,17	11,35
Tis	0	-	-	-	2	277,29	67,67	1136,2
Tx	4.556	0,89	0,68	1,15	32.907	0,81	0,73	0,91
N-Stadium								
N0	1.023	1			5.021	1		
N1	0	-			3	4,05	0,57	28,94
Nx	4.869	1,17	0,25	5,47	35.632	1,62	0,81	3,21
M-Stadium								
M0	1.023	1			5.000	1		
M1	0	-			2	-		
Mx	4.869	1,01	0,22	4,7	35.654	0,77	0,39	1,53
Differenzierungsgrad								
G1	663	1			3.552	1		
G2	53	0,7	0,4	1,22	205	1,02	0,74	1,39
G3	3	-			19	1,79	0,93	3,47
G4	0	-			3	-		
Gx	5.173	0,91	0,74	1,12	36.877	1	0,91	1,02

n: Fallzahl; HR: Hazard Ratio

4.5.3 Deskription von Überleben und Sterblichkeit der SCC-Patienten

Im betrachteten Zeitraum von 01.01.1999 bis zum 31.12.2008 verstarben 4.531 (alle Todesursachen) der 15.682 SCC-Patienten. Von diesen waren 40 Fälle DCO-Fälle, die von den weiteren Analysen ausgeschlossen sind.

Alle SCC-Patienten von 1999 bis 2008

Von den verbleibenden 4.491 Todesfällen betrafen 2.335 Männer mit einem mittleren Erkrankungsalter von $78,4 \pm 9,1$ Jahren. 2.156 Fälle betrafen Frauen, sie erkrankten im Mittel mit $83,3 \pm 8,6$ Jahren.

Im Gesamtkollektiv lebten nach fünf Jahren noch 68,3 % der SCC-Patienten (95 % - KI: 67,3 - 69,3 %). Frauen und Männer zeigten ein sehr ähnliches 5-JÜ (68,9 % (95 % - KI: 67,5 - 70,3 %) vs. 67,7 % (95 % - KI: 66,3 - 69,1 %; Log Rank Test $p=0,161$; Abbildung 24).

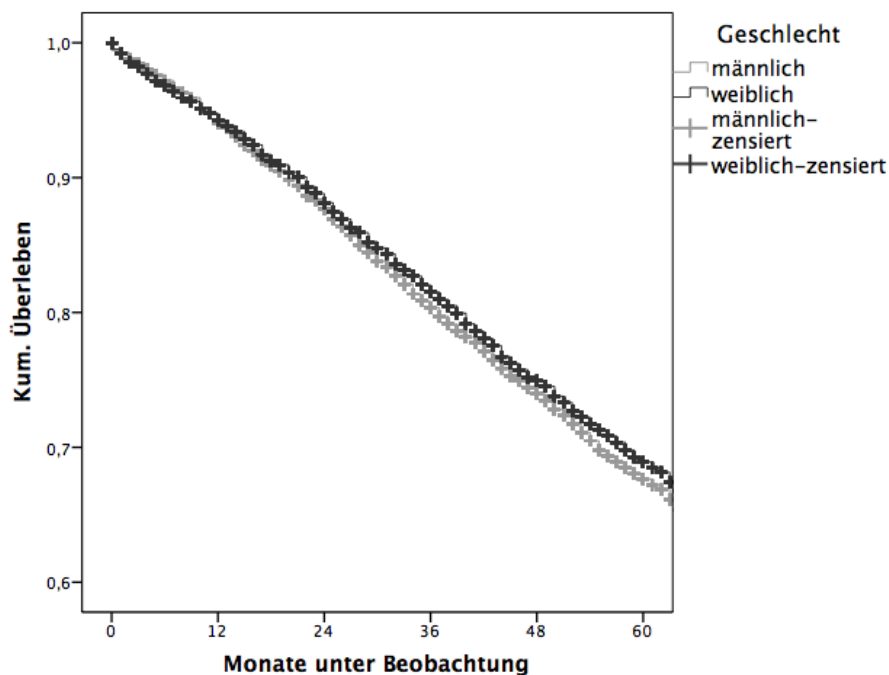


Abbildung 24: Vergleich des Überlebens von männlichen und weiblichen SCC-Patienten

Differenzierte man zusätzlich nach kategorisierten Tumorstadien, zeigten Patienten mit einem frühen Tumorstadium die besten 5-JÜR und Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien die schlechtesten (Tabelle 20). Die Unterschiede

in den 5-JÜR zwischen Männern und Frauen waren gering und nicht signifikant (Log Rank Test $p=0,477$; Tabelle 20; Abbildung 25).

Tabelle 20: Neuerkrankungsfälle, Todesfälle und stadienabhängige 5-JÜR der SCC-Patienten

T-Stadium	Tis, T1	T2, T3, T4	Tx
Neuerkrankungsfälle			
Gesamt	10.227	473	4.942
Männer	4.946	275	2.730
Frauen	5.281	198	2.212
Todesfälle			
Gesamt	2.612	261	1.618
Männer	1.300	148	887
Frauen	1.312	113	731
5-JÜR in % (95 % - KI)			
Gesamt	70,1 (68,9 - 71,3)	46,2 (41,1 - 51,3)	66,9 (65,3- 68,5)
Männer	68,8 (67 - 70,6)	48,1 (41,4 - 54,8)	67,8 (65,6 - 70)
Frauen	71,4 (69,8 - 73)	43,5 (35,9 - 51,1)	65,9 (63,5 - 68,3)

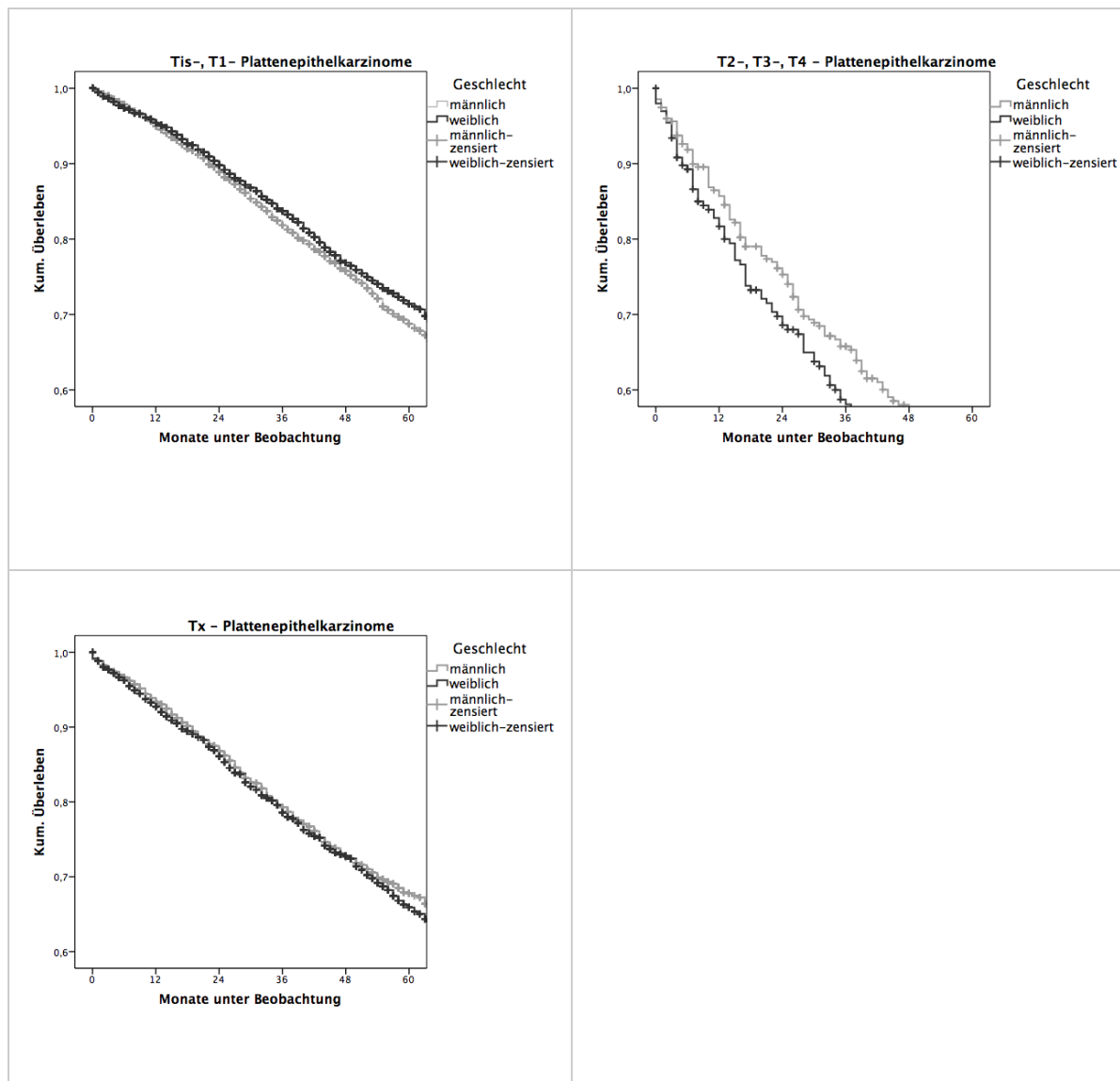


Abbildung 25: Vergleich des Überlebens von männlichen und weiblichen SCC-Patienten nach kategorisierten Tumorstadien

Alle SCC-Patienten aus dem SCREEN-Zeitraum

Es verstarben 642 Patienten mit einem SCC, das zwischen Juli 2003 und Juni 2004 diagnostiziert wurde, 54,2 % der Verstorbenen waren Männer. Die Verstorbenen waren bei Diagnose durchschnittlich $80,7 \pm 9,3$ Jahre alt.

Patienten mit einem SCREEN-detektierten SCC zeigten ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit einem symptomatischen Karzinom (Log Rank Test $p < 0,001$; Tabelle 21).

Im Gesamtkollektiv zeigte sich sowohl bei männlichen (Log Rank Test $p = 0,012$) als auch bei weiblichen (Log Rank Test $p = 0,005$) SCC-Patienten ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen SCREEN-detektierten und symptomatischen

Tumoren. Patienten mit einem im Screening gefundenen SCC überlebten länger (Tabelle 21, Abbildung 26).

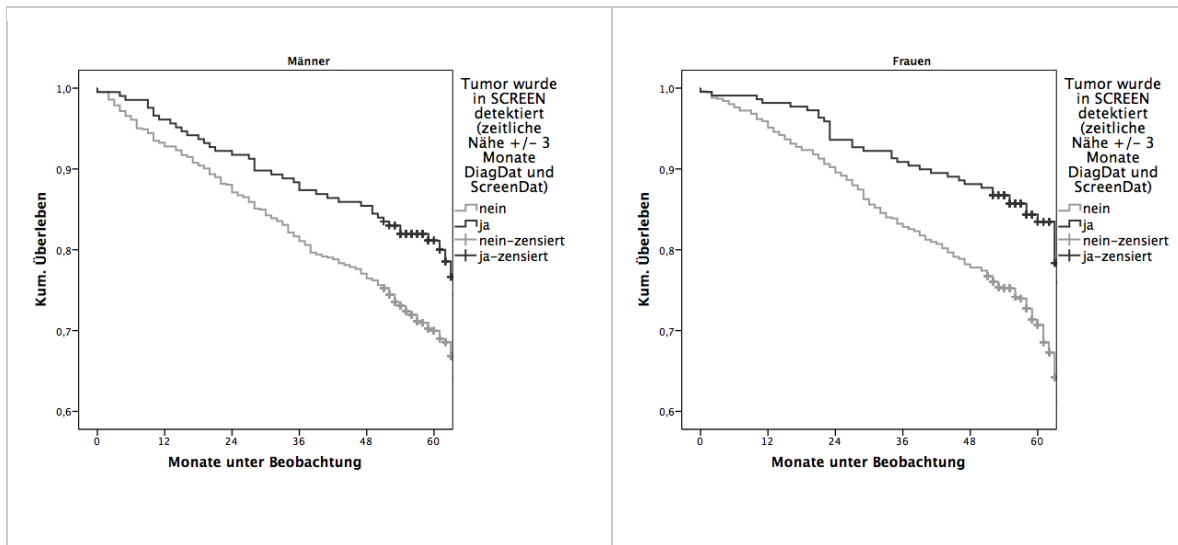


Abbildung 26: Vergleich des Überlebens von SCREEN-detektierten vs. symptomatischen SCC für Männer und Frauen

Dieser signifikante Überlebensvorteil der gescreenten Patienten blieb auch nach Differenzierung in kategorisierten Tumorstadien erhalten (Tabelle 21). Die besten 5-JÜR zeigten Patienten mit einem SCREEN-detektierten frühen SCC, die schlechtesten Patienten mit einem fortgeschrittenen symptomatischen Tumor (Tabelle 21). Für die fortgeschrittenen SCREEN-detektierten SCC konnten keine 5-JÜR berechnet werden, da die betreffende Patientengruppe zu klein war.

Tabelle 21: 5-JÜR von männlichen und weiblichen SCC-Patienten mit SCREEN-detektierten Tumoren vs. symptomatischen Tumoren

	5-JÜR in % (95 % - KI)		p-Wert (Log Rank Test)
	SCREEN-detektiert	symptomatisch	
Gesamt	82,3 (78,6 - 86)	70,3 (67,9 - 72,7)	<0,001
Männer	81,1 (75,6 - 86,6)	70 (66,7 - 73,3)	0,012
Frauen	83,5 (78,4 - 88,5)	70,7 (67,2 - 74,2)	0,005
T-Stadium			
Tis, T1	83,5 (79,2 - 87,8)	72,8 (69,9 - 75,7)	0,009
T2, T3, T4	-	49 (36,7 - 61,3)	
Tx	79,3 (71,5 - 87,1)	68,6 (64,5 - 72,7)	0,048

Einflussfaktoren auf die Sterblichkeit bei SCC-Patienten

In einer multivariaten Analyse der SCC aus dem SCREEN-Zeitraum ergab sich ein signifikanter Einfluss der Faktoren Alter und Geschlecht auf das Sterberisiko. Männer hatten ein signifikant erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu Frauen. Eine signifikante Steigerung des Risikos ergab sich für Tumoren im Stadium T2, für alle höheren Tumorstadien war diese Steigerung nicht signifikant. Patienten mit einem positiven Lymphknotenstatus hatten ein 3,4-fach erhöhtes Sterberisiko. Keinen signifikanten Einfluss hatten in dieser Analyse der Differenzierungsgrad des SCC und die Detektionsart.

Unter Einbeziehung aller SCC aus dem Zeitraum 1999 bis 2008 bestätigten sich diese Beobachtungen. Bemerkenswert war hier, dass sich zwar für die vor und während SCREEN diagnostizierten symptomatischen SCC keine signifikante Risikosteigerung im Vergleich zu den SCREEN-detektierten Fällen ergab, für die nach SCREEN entdeckten symptomatischen Tumoren aber schon. Zusätzlich zeigte sich erwartungsgemäß eine signifikante Steigerung des Sterberisikos durch höhere Tumorstadien, durch Fernmetastasen und geringere Differenzierung des Tumors. Eine gerade nicht signifikante Reduktion ergab sich für Patienten mit einem nicht-invasiven Tumorstadium (Tabelle 22).

Tabelle 22: Einflussfaktoren auf das Sterberisiko der SCC-Patienten aus Cox Regression

	SCREEN-Zeitraum (07/2003 – 06/2004) n=2.027				Gesamter Zeitraum (1999 - 2008) n=15.642			
	n	HR	95 % CI		n	HR	95 % CI	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Alter								
Alter in Jahren	2.027	1,09	1,08	2	15.642	1,09	1,09	1,1
Geschlecht								
Weiblich	976	1			7.691	1		
Männlich	1.602	1,25	1,06	1,47	7.951	1,44	1,34	1,51
Diagnoseart								
SCREEN-detektiert	425	1			425	1		
symptomatisch vor SCREEN					5.198	0,87	0,71	1,05
symptomatisch während SCREEN	1.602	0,84	0,68	1,04	1.602	1,12	0,91	1,37
symptomatisch nach SCREEN					8.417	1,67	1,37	2,3
T-Stadium								
T1	491	1			3.985	1		
T2	59	2,19	1,44	3,34	365	1,6	1,37	1,9
T3	7	1,12	0,46	2,72	58	1,72	1,21	2,45
T4	5	1,92	0,27	13,69	50	1,52	1,06	2,17
Tis	787	0,94	0,71	1,24	6.242	0,9	0,82	1
Tx	678	1,04	0,81	1,35	4.942	1,02	0,93	1,12
N-Stadium								
N0	230	1			1.712	1		
N1	12	3,43	1,35	8,67	57	2,86	1,93	4,21
N2	0	-			1	-		
Nx	1.785	1,92	0,73	5,04	13.872	1	0,73	1,36
M-Stadium								
M0	231	1			1.674	1		
M1	5	24,06	3,95	146,62	23	9,28	5,44	15,83
Mx	1.791	0,79	0,3	2,09	13.945	1,28	0,89	1,67
Differenzierungsgrad								
G1	433	1			3.435	1		
G2	265	0,97	0,74	1,28	1.686	1,12	1,07	1,32
G3	40	1,37	0,84	2,23	324	1,32	1,11	1,58
G4	0	-			9	1,28	0,53	3,09
Gx	1.289	0,91	0,73	1,13	10.188	0,92	0,85	1

n: Fallzahl; HR: Hazard Ratio

5. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurden Tumoren, die im Rahmen des Hautkrebsscreening-Pilotprojekts SCREEN gefunden wurden, mit symptomatischen Tumoren bezüglich Stadienverteilung, Grading, Morphologie, 5-JÜ und Sterberisiko verglichen. Als Datengrundlage dienten die Daten des KRSH von 1999 bis 2008, die mittels Record Linkage mit den Daten aus dem SCREEN-Projekt, das im Zeitraum von Juli 2003 bis Juni 2004 in Schleswig-Holstein stattfand, verknüpft wurden.

Das Hauptziel der Arbeit war es, SCREEN-detektierte und symptomatische Tumoren zu vergleichen, um Effekte des Screenings auf die Tumorentdeckung bewerten zu können.

5.1 Hautkrebsinzidenz in Schleswig-Holstein 1999-2008

In Schleswig-Holstein wurden im betrachteten Zeitraum 65.691 Tumoren der Haut an das epidemiologische Krebsregister gemeldet, der größte Teil dieser Tumoren wurde nach SCREEN registriert.

Mit Start des SCREEN-Projekts stiegen die altersstandardisierten Inzidenzraten in Schleswig-Holstein sowohl für Melanome als auch für BCC und SCC an, wobei sich bei Frauen ein stärkerer Anstieg als bei Männern zeigte (Abbildung 2,3,4). Typischerweise kommt es während und unmittelbar nach der Neueinführung einer Krebsfrüherkennungsmaßnahme zu einem Anstieg der Inzidenz (Esserman et al. 2009). Ähnliche Beobachtungen bezüglich der Inzidenz wie in dieser Arbeit wurden nach Einführung von Früherkennungsmaßnahmen für Brust- und Gebärmutterhalskrebs gemacht und stehen im Zusammenhang mit der teilweisen Erfassung der Prävalenz in der ersten Screeningrunde (Weigel et al. 2009; Hofvind et al. 2008; Anttila et al. 2008; van der Aa 2008; Pollan et al. 2010; Breitbart et al. 2012). Es werden mehr Tumoren durch das Screening gefunden, als sonst symptomatisch auffällig geworden wären. Idealerweise betrifft dieser Inzidenzanstieg vorwiegend frühe Stadien. Nach einigen Jahren sinkt die Inzidenz wieder leicht ab, dies betrifft optimalerweise vor allem fortgeschrittene Tumorstadien. Es ergibt sich eine günstigere Stadienverteilung (Hense et al. 2011).

Für Melanome wurde durch Eisemann et al. ein Inzidenzanstieg für frühe Tumorstadien bei gleichzeitigem Inzidenzabfall von prognostisch ungünstigen Stadien gezeigt (Eisemann et al. 2014(c)). Für NMSC konnte ein Inzidenzanstieg in Schleswig-Holstein gezeigt werden, den es in Regionen ohne Screening (Saarland) nicht gab (Eisemann et al. 2014(b)). Eine Inzidenzsteigerung kann in der frühen Phase nach Einführung einer Krebsfrüherkennungsmaßnahme zur Beurteilung der Effektivität dienen (Hense et al. 2011).

Die Inzidenzsteigerung spricht zusätzlich für einen Erfolg der Ärzteschulung vor SCREEN mit einer daraus resultierenden gründlicheren Untersuchung durch die teilnehmenden Ärzte.

Problematisch ist in diesem Zusammenhang der mögliche Anteil an Überdiagnosen. Tumoren, die sonst während der Lebenszeit der Patienten nicht symptomatisch geworden wären, werden diagnostiziert und behandelt. Dies kann zu einer künstlichen Erhöhung der Inzidenz führen (Eisemann et al. 2014(c); Katalinic et al. 2015). Zusätzlich besteht die Möglichkeit, dass ein Teil des Inzidenzanstiegs durch eine bessere Erfassung und Meldung der Tumoren begründet ist und nicht durch tatsächliche Mehrdiagnose (Rudolph et al. 2015).

5.2 Teilnahme am SCREEN-Projekt und Auswirkungen auf die Hautkrebsepidemiologie

Im Zeitraum von Juli 2003 bis Juni 2004 wurden 27,6 % der gemeldeten Neoplasien der Haut im Rahmen des SCREEN-Projektes gefunden. Dieser hohe Anteil lässt sich durch die gute ad-hoc-Teilnahme begründen, die bei rund 19 % der teilnahmeberechtigten Bevölkerung lag.

Zurückführen lässt sich dies zum einen auf die gezielte Schulung für die am SCREEN-Projekt beteiligten Ärzte. Es wurden auch Nicht-Dermatologen vermehrt für Hauttumore und deren Primär- und Sekundärprävention sensibilisiert. Für den Erfolg dieser Schulungsmaßnahme spricht, dass sich die überwiegende Mehrheit der befragten Teilnehmer gut aufgeklärt, untersucht und beraten gefühlt hat (Anders et al. 2015). Speziell Patienten, die direkt angesprochen und auf das kostenlose Screening hingewiesen wurden, nahmen vermehrt teil (Anders et al. 2015).

Darüber hinaus wurde durch Werbemaßnahmen in den Massenmedien versucht, das Wissen der Bevölkerung zum Thema Hautkrebs und Hautkrebsscreening zu

steigern. Diese Bemühungen waren laut der Untersuchung von Anders et al. erfolgreich (Anders et al. 2015). In einer vergleichbaren Studie von Call et al. gaben 31 % der Befragten Radio- und TV-Werbung als Motivationsfaktor für die Screening-Teilnahme an. Zusätzlich fanden Call et al. als wichtigste Faktoren den Rat von Freunden und Verwandten, eine auffällige Hautläsion, sowie eine Krebsvorgeschichte beim Patienten selbst oder in der Familie (Call et al. 2004). Zusammenfassend werden sowohl die Aufklärung in den Medien als auch das gezielte Arzt-Patientengespräch die Screening-Bereitschaft gesteigert haben.

Zwar ist die Teilnahmequote am Mammographiescreening in Deutschland mit über 50 % in zwei Jahren höher als die Teilnahmequote an SCREEN (Malek et al. 2009), allerdings werden die Patientinnen dabei persönlich angeschrieben und zur Teilnahme am Screening eingeladen. Zudem steht die Erkrankung Brustkrebs schon länger im Fokus der Öffentlichkeit und hat nach wie vor eine große Präsenz. Ein Bewusstsein für die Risiken und Gefahren von Hautkrebs ist hierzulande noch nicht so stark entwickelt. Für das Koloskopiescreening liegt die Teilnahme mit 3 bis 4 % pro Jahr deutlich geringer als beim SCREEN-Projekt (Brenner et al. 2009). Aktuell liegen für das Koloskopiescreening kumulierte Teilnahmeraten für den Zeitraum 2003 bis 2010 vor. Die Teilnahmerate liegt mit 18 % bei den Männern und 20 % bei den Frauen niedriger (Schäfer et al. 2012) als die geschätzte Teilnahmerate im zweijährigen Screeningintervall für das Hautkrebsscreening (36 %; Eisemann et al. 2014(a)). Wahrscheinlich schrecken die Invasivität der

Früherkennungskoloskopie, die möglichen unerwünschten Wirkungen wie Darmperforation und das Eindringen in die Intimsphäre viele Personen ab (Brenner et al. 2009; Schäfer et al. 2012).

Während die geschlechterspezifischen Unterschiede im Koloskopiescreening klein ausfallen – hier kommen auf einen teilnehmenden Mann 1,1 teilnehmende Frauen – nahmen Frauen und Männer im Verhältnis 3:1 am SCREEN-Projekt teil (Breitbart et al. 2012). Dies ist vergleichbar mit anderen Krebsfrüherkennungsmaßnahmen: Laut einer Schätzung des Zentralinstituts für kassenärztliche Versorgung nahmen 2002 48,8 % der Frauen, aber nur 20,4 % der Männer an angebotenen Früherkennungsmaßnahmen teil (Althofen et al. 2003 zitiert nach Scheffer et al. 2006). In SCREEN waren 74 % der Untersuchten Frauen. Dies erklärt, dass 55,3 % der Tumoren bei Frauen gefunden wurden, obwohl auf bevölkerungsbezogener Ebene Hautkrebs geringfügig häufiger bei

Männern als bei Frauen vorkommt (RKI/GEKID 2015). Bei Frauen scheint das Wissen um Hautkrebs verbreiteter zu sein als bei Männern. Sie nutzen häufiger Sonnenschutz, untersuchen sich häufiger selbst und nehmen häufiger an Hautkrebsscreenings teil (Kasparian et al. 2009). Frauen sind zudem besser über die Risikofaktoren von Hautkrebs informiert als Männer (Anders et al. 2015). Interessant sind hierzu die Ergebnisse einer Studie von Kasparian et al., die den Einfluss von Melanomvorgeschichte, Hauttyp, psychosozialen Faktoren und Wohnort auf die Bereitschaft von Personen zum Selbstscreening und zum klinischen Screening untersucht hat. Im Gegensatz zu den vorliegenden Daten aus dem SCREEN-Projekt gab es keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen im Verhalten zur Hautkrebsfrüherkennung. Erklärbar könnte dieser Gegensatz mit der Tatsache sein, dass Kasparian et al. die Screeningbereitschaft erhoben haben, während in unserer Arbeit tatsächliche Teilnahmeraten an der Hautkrebsfrüherkennung bestimmt wurden (Kasparian et al. 2012). Höhere Teilnahmeraten von Frauen fanden sich nicht nur bei SCREEN, sondern auch bei der Euromelanoma-Kampagne. In den Jahren 2009/2010 waren 64 % der Teilnehmer Frauen. Zusätzlich zeichnete sich diese Früherkennungsmaßnahme durch einen hohen Anteil an jungen Teilnehmern aus, Personen zwischen 20 und 34 bildeten die größte Untergruppe (Van der Leest et al. 2011). Im SCREEN-Projekt zeigte sich eine ähnliche Geschlechter- und Altersverteilung wie in der Euromelanoma-Kampagne: In der Personengruppe unter 65 Jahren haben sich 30 % der Frauen aus der teilnahmeberechtigten Bevölkerung, aber nur 12,8 % der Männer untersuchen lassen. Für Frauen fällt die Teilnahmerate nach dem 65. Lebensjahr auf 19 % ab, während sie für Männer auf 15,5 % steigt (Waldmann et al. 2012 (b)). Junge Menschen haben offenbar eine höhere Affinität zur Teilnahme an Screeningmaßnahmen als ältere Menschen. Die unterschiedliche Beteiligung von Alten und Jungen trägt dazu bei, dass Patienten mit einem im Screening gefundenen Tumor mit durchschnittlich 65 Jahren drei Jahre jünger waren als Patienten mit einem symptomatischen Hautkrebs (1999-2008) (Breitbart et al. 2012).

Entgegen der Erwartung kommt es auf bevölkerungsbezogener Ebene nicht zu einer Senkung des Alters bei Diagnose. Patienten, deren Tumor nach SCREEN entdeckt wurde, waren mit 69 Jahren zwei Jahre älter als Patienten mit einem Tumor aus der Zeit vor oder während des SCREEN-Projekts. Durch das Hautkrebsscreening wurde wahrscheinlich die Prävalenz von Hauttumoren bei

jungen Patienten gut erfasst, so dass nach dem Screening anteilmäßig mehr Tumoren bei älteren Personen diagnostiziert wurden und dadurch das durchschnittliche Alter bei Diagnose in Schleswig-Holstein anstieg.

5.2.1 Vergleich von SCREEN-detektierten und symptomatischen Melanomen - Verteilung, Alter, TNM, Grading, Lokalisation, Morphologie

Zwischen Januar 1999 und Ende Dezember 2008 wurden 9.250 Melanome an das KRSH gemeldet, 1.672 davon im SCREEN-Zeitraum. Es wurden mehr Melanome bei Frauen diagnostiziert (57 %). Passend dazu sind die Neuerkrankungsraten in Schleswig-Holstein für Frauen höher als für Männer (Abbildung 2, Eisemann et al. 2014(c)). Dies ist auch für den Großteil Europas der Fall, während in Deutschland Männer und Frauen zu gleichen Teilen erkranken (Arnold et al. 2013, RKI/GEKID 2015). In SCREEN war der Frauenanteil unter den Melanompatienten mit fast zwei Dritteln sogar noch größer. Dies spiegelt die dreimal höhere Teilnahme von Frauen gegenüber Männern wider (Breitbart et al. 2012) und ist, wie oben bereits beschrieben, vergleichbar mit anderen Krebsfrüherkennungsmaßnahmen (Althofen et al. 2003 nach Scheffer et al. 2006; Van der Leest et al. 2011).

Das **Durchschnittsalter** bei Melanomdiagnose lag bei den symptomatischen und den gescreenten Patienten während des Zeitraums von Juli 2003 bis Juni 2004 bei 56 Jahren. Frauen waren bei Diagnose eines SCREEN-detektierten Melanoms im Schnitt ein Jahr jünger als symptomatische Patientinnen (52 vs. 53 Jahre), Männer zwei Jahre älter (59 vs. 61 Jahre). Diese Beobachtungen lassen sich durch die größere Teilnahme von jungen Frauen begründen. Für die Altersgruppe unter 50 Jahren lag die Teilnahmequote von Frauen bei 30 % der teilnahmeberechtigten Bevölkerung, bei Männern dagegen unter 10 %. Im höheren Alter ändert sich die Teilnahmebereitschaft, wie bereits beschrieben. Zudem sind größere Erkrankungsrisiken für junge Frauen und ältere Männer bekannt, was zusätzlich zum Altersunterschied beiträgt. Für Frauen sind zwei Altersgipfel in der altersspezifischen Inzidenz erkennbar und für Männer nur einer. Vergleichbares berichten Erdmann et al. in einer Studie zu internationalen Melanominzidenzen und deren Entwicklung im Zeitraum von 1953 bis 2003 (Erdmann et al. 2013). In diesem Zusammenhang wird eine unterschiedliche Genese von early-onset- und late-onset-Melanomen diskutiert. Early-onset-

Tumore scheinen vor allem junge Frauen zu betreffen. Es wird eine Verbindung mit intermittierender Sonneneinstrahlung in der Genese vermutet. Im Gegensatz dazu scheinen late-onset-Karzinome eher alte Männer zu betreffen. Für die Entstehung dieser Melanomart wird chronische UV-Einwirkung verantwortlich gemacht (Anderson et al. 2009).

Der erste Altersgipfel für Frauen lag um das 40. Lebensjahr und war in SCREEN besonders deutlich, der zweite zeigte sich um das 70. Lebensjahr. Eine mögliche Erklärung für den hohen Anteil an jungen Patientinnen mit Melanomen könnte die Nutzung von Solarien sein, die seit den 1980er-Jahren besonders unter Frauen zugenommen hat und das Melanomrisiko um bis zu 20 % steigern kann. Diese Risikosteigerung ist proportional zur Anzahl der Sonnenbäder und steigt zusätzlich, wenn die Nutzung vor dem 35. Lebensjahr stattfindet (Boniol et al. 2012). In Island konnte der Zusammenhang zwischen der Nutzung von Solarien und einem anschließenden Anstieg der Melanominzidenz vor allem bei jungen Frauen gezeigt werden (Héry et al. 2010). Zusätzlich zum Einfluss von künstlichem UV-Licht könnte die Steigerung der Inzidenz bei jungen Menschen durch vermehrtes Entdecken von dünnen Melanomen in frühen Stadien aufgrund verbesserter Untersuchungstechniken begründet sein (Erdmann et al. 2013). Dies würde den besonders deutlichen frühen Altersgipfel in SCREEN gut erklären, da die für das Screening geschulten Ärzte wahrscheinlich gründlicher untersucht haben und so auch weniger auffällige Läsionen entdeckt haben.

Obwohl der Anteil an in-situ-Melanomen nahezu gleich war, wurden im Screening Melanome in signifikant früheren Stadien erkannt. Der Anteil der in einem frühen **Tumorstadium** (T1) gefundenen Tumoren war in SCREEN größer als außerhalb (28,2 % vs. 18,7 %) bei gleichzeitig weniger fortgeschrittenen Melanomen (T3, T4: 4,1 % vs. 6,1%). Passend zu diesen Beobachtungen konnten Eisemann et al. eine Steigerung der Inzidenz von frühen Melanomstadien bei gleichzeitiger Abnahme der Inzidenz von fortgeschrittenen Tumoren nach dem SCREEN-Projekt nachweisen (Eisemann et al. 2014(c)). Problematisch ist der hohe Anteil an unbekannten Tumorstadien in den dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten, der zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

Im SCREEN-Projekt und außerhalb wurden im Zeitraum von Juli 2003 bis Juni 2004 etwa gleich viele Tumore mit einer Lymphknotenmetastasierung gefunden (1 % vs. 1,3 %). In SCREEN wurden allerdings signifikant weniger Fernmetastasen

diagnostiziert als bei den symptomatischen Melanomen (0,6 % vs. 3,4 %), bei gleichzeitig größerem Anteil von Melanomen mit sicher ausgeschlossener Streuung (25,6 % vs. 17,5 %). Problematisch ist, dass für mehr als 75 % aller im betrachteten Zeitraum gemeldeten Tumoren diese Angaben fehlen, sodass auch hier die Aussagekraft eingeschränkt ist.

Unter Einschränkung aufgrund der hohen Anteile an fehlenden Angaben zeigen die Analysen eine günstigere Stadienverteilung in SCREEN. Dies kann als Hinweis auf die Effektivität des Screenings gewertet werden (Hense et al. 2011).

Die Angaben zum histologischen **Grading** im KRSH für den Zeitraum 2003 bis 2004 fehlten in über 95 % der Fälle. In der Betrachtung der Tumoren mit Gradingangabe zeigten symptomatische Melanome einen größeren Anteil gut differenzierter Tumoren (92,1 % vs. 89,5 %). Hier ist von einer wahrscheinlichen Verzerrung der Ergebnisse durch die Unvollständigkeit der Angaben auszugehen.

Bezüglich der **Lokalisation** der Melanome am Körper unterscheiden sich SCREEN-detektierte und symptomatische Tumoren im Zeitraum 2003/2004 signifikant. In SCREEN wurden mehr Melanome im Bereich des Rumpfes und der unteren Extremitäten diagnostiziert als außerhalb, bei gleichzeitig weniger Tumoren im Bereich des Kopfes. Diese Tatsache könnte ein Hinweis auf eine Effektivität des Screenings sein. Durch die Schulung der Ärzte wurden die Patienten möglicherweise häufiger entkleidet und damit mehr Melanome an bedeckten Stellen gefunden. Problematisch ist auch hier der große Anteil an nicht näher bezeichneten Lokalisationen für die symptomatischen Melanome (31,4 %), der zu einer Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnte. In anderen Studien zeigte sich eine ähnliche Verteilung der Lokalisationen wie im SCREEN-Zeitraum, am häufigsten waren Melanome am Rumpf, vor allem bei Männern, und an der unteren Extremität, vor allem bei Frauen (Micu et al. 2012, Anderson et al. 2009, Ríos et al. 2013, Chamberlain et al. 2002). Eine Begründung für die größere Melanomanzahl an der unteren Extremität bei Frauen ist möglicherweise, dass Frauen gerade im Sommer häufiger als Männer Kleidung tragen, die die Beine unbedeckt lässt und diese so vermehrt der UV-Strahlung aussetzt (Giblin und Thomas 2007). Das Geschlecht scheint zudem einen von der Sonnenexposition unabhängigen Einfluss auf die Lokalisation von Melanomen zu haben (Autier et al. 2004, Kwan et al. 2000). Anderson et al. beschreiben in ihrer Publikation einen

Zusammenhang zwischen Alter, Lokalisation und Morphologie des Melanoms, danach entstehen superfiziell spreitende Melanome bevorzugt im Bereich der unteren Extremität bei jungen Frauen. Noduläre und Lentigo-maligna-Melanome werden dagegen vornehmlich im Kopfbereich älterer Männer diagnostiziert. Als Risikofaktor für die Entstehung des Ersteren wird intermittierende, für die des Letzteren chronische Sonneneinstrahlung genannt (Anderson et al. 2009). Die Theorie von Anderson passt zu den Beobachtungen dieser Arbeit. An SCREEN haben deutlich mehr Frauen und junge Menschen teilgenommen, passend dazu wurden mehr Melanome an den Extremitäten gefunden. Außerhalb von SCREEN waren dagegen Melanome am Kopf häufiger, da hier der Anteil an Männern und älteren Personen größer war. Maligne Melanome im Bereich des Kopfes und des Halses stehen den Ergebnissen anderer Studien zu Folge nur an dritter Stelle in der Häufigkeitsverteilung (Micu et al. 2012, Anderson et al. 2009, Ríos et al. 2013, Chamberlain et al. 2002). Zum einen liegt dies sicherlich daran, dass die Kopfhare die Kopfhaut teilweise vor starker UV-Strahlung schützen, zum anderen erschweren aber die Haare auch die Untersuchung der Kopfhaut, so dass hier möglicherweise Melanome unterdiagnostiziert sind. Für Melanome, die im Kopfbereich entstehen, gibt es meist einen Zusammenhang mit großer kumulativer UV-Dosis, sie sind vermehrt mit chronischen Lichtschäden der Haut und fortgeschrittenem Alter assoziiert (Whiteman et al. 2003; Carli und Palli 2003) und zeigen weniger genetische Mutationen (Curtin et al. 2005).

Für die im Screening gefundenen und die symptomatischen Melanome (2003-2004) ließen sich signifikant unterschiedliche **histologische Morphologien** beobachten. Im SCREEN-Projekt wurden geringfügig mehr in-situ-Melanome und Melanomvorstufen diagnostiziert als im gleichen Zeitraum bei den symptomatischen Melanomen (28,9 % vs. 27 %). Dies könnte ein Hinweis auf eine Effektivität des Screenings sein. Der Anteil an nicht näher differenzierten Tumoren ist bei den SCREEN-Melanomen zehn Prozent geringer als bei den symptomatischen Karzinomen (21,4 % vs. 31,7 %). Ebenso wie der geringere Anteil an nicht näher bezeichneten Lokalisationen deutet dies auf eine bessere Meldequalität in SCREEN hin, führt allerdings auch zu einer Verzerrung der Ergebnisse. Bedenkt man den großen Anteil junger Frauen, die an SCREEN teilgenommen haben, so unterstützt die Tatsache, dass in SCREEN mehr superfiziell spreitende Melanome als im symptomatischen Setting gefunden

wurden, die Theorie von Anderson et al. (35,7 % vs. 22,2 %). Gleichzeitig wurden im SCREEN-Projekt weniger noduläre Melanome gefunden als bei den symptomatischen Tumoren (2,6 % vs. 6,9 %), was ebenfalls zur Theorie passen würde. Das Geschlechterverhältnis war bei den symptomatischen Melanomen etwas ausgeglichener als im Screening und noduläre Melanome entstehen eher im Kopfbereich, was den größeren Anteil von Melanomen am Kopf außerhalb von SCREEN gut mitbegründet (Anderson et al. 2009).

5.2.2 Vergleich von SCREEN- detektierten und symptomatischen BCC - Verteilung, Alter, TNM, Grading, Lokalisation, Morphologie

Im Zeitraum des SCREEN-Projektes wurden 5.908 BCC an das KRSH gemeldet. Während es bei den symptomatischen BCC ein ausgeglichenes **Geschlechterverhältnis** gab, wurden im Screening mit 54,2 % mehr Tumoren bei Frauen diagnostiziert. Der größere Anteil von BCC-Patientinnen in SCREEN ist als Resultat der größeren Teilnahme von Frauen zu werten, wie bereits für das Melanom beschrieben wurde. Für Schleswig-Holstein sind höhere Inzidenzraten für Männer als für Frauen berichtet und auch in anderen Studien wurden höhere Inzidenzraten für Männer publiziert (Stang et al. 2007, Wu et al. 2013). Die Autoren begründen dies mit einer geringeren Bereitschaft von Männern, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, einem weniger vorsichtigen Umgang mit UV-Strahlung und einem damit höheren Erkrankungsrisiko (Wu et al. 2013, Stang et al. 2007).

Im SCREEN-Projekt lag das mittlere **Erkrankungsalter** bei 66 Jahren, Patienten mit einem symptomatischen Tumor aus dem gleichen Zeitraum waren signifikant älter. Diese Zahlen ähneln denen früherer Untersuchungen in Europa (Stang et al. 2007, Carsin et al. 2011, Jurciukonyte et al. 2013). Der Altersunterschied zwischen den Detektionsarten ist durch die vergleichsweise stärkere Teilnahme jüngerer Personen am Screening begründet. Bei den Personen über 70 Jahren lag die Teilnahme nur bei 15 % der Bevölkerung, verglichen mit jeweils fast 30 % für jüngere Altersgruppen (Breitbart et al. 2012, Waldmann et al. 2012 (b)). Sehr alte Menschen wurden folglich eher mit symptomatischen BCC diagnostiziert. Gleichzeitig könnte der Altersunterschied ein Hinweis auf eine frühere Diagnose

von BCC sein, was wiederum für die Effektivität des Screenings sprechen würde. Unerwartet ist, dass Männer mit einem symptomatischen BCC bei Diagnose im Durchschnitt ein Jahr jünger waren als Frauen. In SCREEN und anderen Studien waren Frauen jünger als Männer (Wu et al. 2013, Jurciukonyte et al. 2013).

Für die im betrachteten Zeitraum von 2003 bis 2004 diagnostizierten BCC-Fälle sind die Angaben zu **Staging** im Krebsregister sehr unvollständig. In der Regel fehlen sie für mehr als drei Viertel der Tumoren. Eine bessere Qualität der Meldungen an die Krebsregister würde die Aussagekraft der Daten verbessern. Berücksichtigt man nur die Tumoren mit Angaben zum T-Stadium (22,6 %), wurden in SCREEN 98 % im Stadium T1 gefunden. Außerhalb von SCREEN waren es im gleichen Zeitraum 5 % weniger, gleichzeitig war der Anteil an T2-Stadien größer (1,8 % vs. 6,8 %). Statistisch sind diese Unterschiede zwar signifikant, allerdings ist die Aussagekraft aufgrund fehlender Werte und geringer Fallzahlen eingeschränkt.

Der Anteil an BCC mit ausgeschlossener Lymphknoten- und Fernmetastasierung war bei den SCREEN-diagnostizierten Tumoren 10 % größer als bei den symptomatischen Tumoren (23,5 % vs. 14,8 %). Im gesamten SCREEN-Zeitraum wurden keine BCC mit erwiesenen Lymphknotenmetastasen und nur zwei Tumoren mit Fernmetastasen gemeldet, diese außerhalb von SCREEN. BCC metastasieren extrem selten, die Häufigkeit von metastasierten BCC wird mit weit unter 1 % beschrieben (Aldhaban et al. 2011). Der höhere Anteil an nicht-metastasierten Tumoren in SCREEN ist daher in seiner Aussagekraft eingeschränkt. Die größere Vollständigkeit der Angaben im Rahmen des SCREEN-Projekts führt möglicherweise zu einer Verzerrung. Dennoch geben die Ergebnisse einen Hinweis auf eine mögliche Effektivität der Hautkrebsfrüherkennung durch Diagnose in früheren Stadien.

Die Angaben zum **Grading** sind vergleichbar unvollständig wie die Daten zur Stadienverteilung der BCC, sie fehlen in über 85 % der Fälle. Betrachtet man nur die Tumoren mit einem gemeldeten Differenzierungsgrad, so waren in SCREEN mehr Tumoren gut differenziert und weniger mäßig differenziert als bei den symptomatischen BCC (94,7 % vs. 90,8 % bzw. 4,9 % vs. 8,8 %). Diese Unterschiede sind statistisch signifikant, allerdings kommt es ähnlich wie beim

Staging durch geringe Fallzahlen, fehlende Werte und den größeren Anteil an vollständigen Meldungen in SCREEN zu einer Verzerrung der Ergebnisse.

Am häufigsten (53,3 %) wurden über alle Detektionsarten hinweg BCC im **Lokalisationsbereich** von Kopf und Hals diagnostiziert. Ähnliche Beobachtungen machten Raasch et al. in Australien und de Vries et al. in den Niederlanden (Raasch et al. 2006, de Vries et al. 2004(b)). Die Entstehung von BCC am Kopf ist durch die nahezu permanente Sonneneinwirkung in diesem Bereich erklärt, vor allem die kumulative UV-B-Dosis spielt hier eine Rolle (Wu et al. 2013). An zweiter Stelle standen die Tumoren im Rumpfbereich. Interessanterweise wurden im Rahmen des Screenings im Rumpfbereich mehr BCC diagnostiziert als außerhalb des SCREEN-Projekts (28,9 % vs. 19,5 %). Nach entsprechender Schulung haben Ärzte in SCREEN möglicherweise gründlicher an sonst bedeckten Stellen untersucht. Insgesamt ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Detektionsarten in der Lokalisation der BCC, der für eine Effektivität des Screenings spricht.

Bemerkenswert ist, dass für beide Detektionsarten Männer häufiger BCC an den Armen hatten und Frauen häufiger an den Beinen. Vergleichbare Unterschiede sind durch Jurciukonyte et al. für Litauen beschrieben worden (Jurciukonyte et al. 2013). Eine Erklärung dafür ist zum einen die bereits bei Melanomen beschriebene unterschiedliche Bekleidung (Giblin und Thomas 2007). Zusätzlich arbeiten Männer vermehrt in Berufen im Freien, im Sommer häufig kurzärmelig, dies könnte den größeren Anteil an Tumoren an den Armen erklären (Radespiel-Tröger et al. 2009).

Der Anteil der BCC ohne weitere Angaben zur **histologischen Morphologie** war für beide Detektionsarten mit über 55 % etwa gleich groß. Generell ergibt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Histologie zwischen den beiden Detektionsarten. Im Screening wurden mehr multifokal oberflächliche BCC (32,3 % vs. 26 %) und weniger noduläre oder infiltrierende BCC als in der symptomatischen Situation diagnostiziert (4,5 % vs. 7,7 %). Oberflächliche BCC werden häufiger bei Frauen und jungen Patienten gefunden (de Vries et al. 2004(b)). Die Autoren einer türkischen Erhebung deuten einen Zusammenhang zwischen nodulärem Subtyp und dem Alter an (Hakverdi et al. 2011). Diese Theorie scheint sich durch italienische Daten zu bestätigen: Die Zahl der

superfiziell wachsenden BCC nahm mit steigendem Alter ab, während die Zahl der nodulären Tumoren zunahm (Betti et al. 2010). Diese Daten liefern gute Erklärungen für die in unserer Arbeit gemachten Beobachtungen, dass superfizielle BCC in SCREEN häufiger waren, da an SCREEN vorwiegend junge Menschen und Frauen teilnahmen. Ältere Menschen wurden eher im symptomatischen Kontext diagnostiziert. Zusätzlich unterstützt die Tatsache, dass symptomatisch mehr BCC im Kopfbereich und im Screening vermehrt Tumoren im Rumpfbereich entdeckt wurden, die Hypothese einer Verbindung zwischen histologischen Subtyp, Lokalisation und Patientenalter (Hakverdi et al. 2011; Betti et al. 2010).

Unter Einschränkung durch fehlende Angaben ergeben sich für das BCC Hinweise auf die Effektivität eines Screenings. Der größere Anteil von superfiziellen BCC, das bessere Grading und die günstigere Stadienverteilung in SCREEN deuten darauf hin, dass im Rahmen der Früherkennung vermehrt prognostisch günstige Tumoren gefunden wurden. Eine vermehrte Diagnose von BCC am Rumpf deutet zusätzlich auf eine Effektivität der Screenings hin.

5.2.3 Vergleich von SCREEN-detektierten und symptomatischen SCC - Verteilung, Alter, TNM, Grading, Lokalisation, Morphologie

Für alle 2.030 im Zeitraum von Juli 2003 bis Juni 2004 gemeldeten SCC war das **Geschlechterverhältnis** nahezu ausgeglichen. Während im SCREEN-Projekt geringfügig mehr SCC bei Frauen diagnostiziert wurden (51,5 %), wurden symptomatische SCC häufiger bei Männern gefunden (52,6 %). Die größere Tumorzahl bei Frauen im Screening liegt in der höheren Zahl weiblicher Teilnehmer begründet. Sowohl in einer Studie von Stang et al. in Nordrhein-Westfalen (52,2 %) als auch in einer Studie von Carsin et al. in Irland (60 %) wurden mehr SCC bei Männern entdeckt (Stang et al. 2007, Carsin et al. 2011). Passend zu diesen Ergebnissen sind für Schleswig-Holstein, Deutschland und international höhere Neuerkrankungsraten für Männer als für Frauen berichtet (Katalinic 2004, Dal et al. 2008, Jung et al. 2010, Madan et al. 2010). Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Inzidenz von SCC spiegeln ein unterschiedliches Sonnenexpositionsverhalten wider, ähnlich wie es bereits für Melanome und BCC diskutiert wurde. Männer haben vor allem in

fortgeschrittenem Alter oft weniger Kopfhair als Frauen, das vor eventuellen Lichtschäden im häufig betroffenen Kopfbereich schützen könnte. Männer achten zudem weniger auf Sonnenschutz, haben häufiger Sonnenbrände (Kasparian et al. 2009), arbeiten häufiger im Freien und haben dadurch ein erhöhtes Risiko für SCC (Radespiel-Tröger et al. 2009). Diese Verhaltensunterschiede scheinen aber nicht die einzige Erklärung für die höheren Inzidenzen bei Männern zu sein. Im Mausmodell entwickelten männliche Mäuse nach UVB-Exposition nicht nur schneller SCC, sie hatten auch deutlich mehr Tumoren als weibliche Mäuse. Diese Beobachtung könnte ein Hinweis auf biologische Unterschiede von SCC bei Männer und Frauen sein, eventuell spielen Sexualhormone und eine höhere Resistenz weiblicher Haut gegenüber oxidativem Stress eine Rolle (Thomas-Ahner et al. 2007).

Während es in SCREEN keinen **Altersunterschied** zwischen den beiden Geschlechtern (72 Jahre) gab, waren Patientinnen (79 Jahre) mit einem symptomatischen SCC bei Diagnose im Durchschnitt drei Jahre älter als betroffene Männer mit einem symptomatischen Tumor. In einer norwegischen Erhebung war der Altersunterschied ähnlich (Männer 75 Jahre vs. Frauen 77 Jahre) (Iversen und Tretli 1999). In der Studie von Stang et al. war der Altersunterschied zwischen Männern und Frauen mit acht Jahren noch ausgeprägter (Stang et al. 2007). Eventuell ist das unterschiedliche Verhalten von Männern und Frauen für den beobachteten Altersunterschied verantwortlich, auch die oben erwähnte Theorie einer größeren Anfälligkeit der männlichen Haut gegenüber UV-Strahlung könnte eine Rolle spielen. Eine Erklärung für den fehlenden Altersunterschied in SCREEN ist, dass verhältnismäßig mehr junge Frauen teilgenommen haben, bei denen die Tumoren erst deutlich später symptomatisch geworden wären. Passend dazu war der Anteil an in-situ-Karzinomen größer als bei den symptomatischen Karzinomen (50,1 % vs. 35,8 %). Zusätzlich könnte eine unvollständige Registrierung von symptomatischem SCC eine Rolle spielen.

Das **Verhältnis von in-situ- zu invasiven Tumoren** war in SCREEN mit 1:1 signifikant besser als bei den symptomatischen, wo es bei 2:3 lag. Für beide Detektionsarten wurden Frauen seltener mit einem invasiven SCC diagnostiziert als Männer (SCREEN: 42,5 % vs. 58,5 %; symptomatisch: 55,6 % bzw. 71,6 %).

Diese Ergebnisse sind ähnlich mit denen der kanadischen Studie von Jung et al., die einen mit fast 40 % großen Anteil an in-situ-Tumoren zeigte, der bei Frauen größer war als bei Männern (Jung et al. 2010). Eine mögliche Begründung könnte das bereits diskutierte gesundheitsbewusstere Verhalten von Frauen sein. Zusätzlich spricht auch die jüngere Altersstruktur im SCREEN-Projekt für einen größeren Anteil an frühen Tumorformen. Ein höherer Anteil an frühen Tumorstadien in SCREEN ist als Hinweis auf die Effektivität des Screenings zu werten.

Ebenso wie für die BCC sind auch für die SCC die Angaben zu **Stadienverteilung** und Grading im Krebsregister unvollständig. Vergleicht man den Anteil der T1-Tumore an allen Karzinomen mit Stagingangabe (27,7 %) ohne die in-situ-Tumoren zu berücksichtigen, so liegt dieser bei den SCREEN-Tumoren bei 95 %, bei den symptomatischen dagegen bei 86 %. Zusätzlich sind unter den symptomatischen SCC deutlich mehr Tumoren in einem späten Stadium (T3/4) und geringfügig mehr Karzinome, die bereits Lymphknoten- oder Fernmetastasen zeigen. Der Prozentsatz dieser metastasierten Karzinome liegt allerdings für beide Detektionsarten unter 1 % und ist damit geringer als in anderen Erhebungen in Deutschland und Amerika, wo er zwischen 3 % und 4 % lag (Brantsch et al. 2008, Karia et al. 2013, Schmults et al. 2013). Möglicherweise führt die große Unvollständigkeit der Angaben zum Metastasierungsgrad in Schleswig-Holstein zu einer Unterschätzung der Zahl an metastasierten SCC. Gleichzeitig basieren die amerikanischen Daten und die Daten aus Tübingen auf klinischen Untersuchungen, während die Basis unserer Arbeit Daten eines epidemiologischen Krebsregisters sind.

Betrachtet man nur die Tumoren, für die eine **Grading**angabe im Krebsregister vorhanden ist (36,4 %), so kommt man zu der folgenden Verteilung: Die SCREEN-diagnostizierten SCC zeigten mit fast drei Viertel einen signifikant größeren Anteil an gut differenzierten Tumoren als die symptomatisch gefundenen mit 55 % bei gleichzeitig weniger schlecht differenzierten Karzinomen (1,3 % vs. 6,5 %). In einer Studie von Schmults et al. aus Boston waren 65,9 % der SCC gut differenziert, 21,6 % mäßig und 12,5 % schlecht differenziert. Diese Verteilung der Differenzierungsgrade ähnelt denen der SCC aus Schleswig-Holstein, lediglich der deutlich geringere Anteil an G3-Tumoren in Schleswig-Holstein fällt auf. Im

Screeningkontext spricht dies für eine Erkennung von prognostisch günstigeren Tumoren. Darüber hinaus ist es möglich, dass die Unvollständigkeit der Daten zu einer Verzerrung führt und sich unter den unbekannten Gradingangaben noch schlecht differenzierte Tumoren befinden.

Hinsichtlich der **Lokalisation** lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Detektionsarten feststellen, bei weitem am häufigsten wurden SCC im Kopf- und Halsbereich diagnostiziert, besonders bei Männern (65 %). Allerdings wurden in SCREEN geringfügig mehr Tumore im Rumpfbereich diagnostiziert (9,1 % vs. 8,2 %). Dieser Unterschied, obwohl nicht signifikant, könnte ein Hinweis auf eine Effektivität des Screenings sein. Die bevorzugte Lokalisation von SCC am Kopf belegt sehr gut den Zusammenhang mit chronischer Sonnenexposition in der Entstehung dieser Tumorart. Frauen haben vermutlich im Kopfbereich einen gewissen Schutz durch ihre Haare, für sie zeigt sich ein mit fast 20 % Prozent relativ großer Anteil von Tumoren im Beinbereich. Dies könnte durch eine andere Art der Bekleidung, z.B. mehr beinfreie Kleidung bei Frauen, und ein unterschiedliches Sonnenexpositionsverhalten zwischen den Geschlechtern erklärt werden, wie es schon für Melanome und BCC erläutert wurde. Die körperliche Verteilung der SCC wird in ähnlicher Art und Weise in einer kanadischen und einer schottischen Studie beschrieben (Jung et al. 2010, Brewster et al. 2007).

Hinsichtlich der **Morphologie** unterscheiden sich SCREEN-diagnostizierte und symptomatische SCC signifikant. Im Screening wurden mehr frühe Karzinome entdeckt als bei den symptomatischen Tumoren. Der Anteil von in-situ-Karzinomen und Morbus Bowen lag zusammen bei der Hälfte, während diese Arten bei den symptomatischen SCC nur 35,5 % ausmachten. Darüber hinaus wurden im SCREEN-Projekt weniger verhornende und SCC ohne nähere Angaben gemeldet, letzteres spricht für eine bessere Qualität der Meldungen in SCREEN.

Die prognostisch günstigere Histologie und Stadienverteilung in SCREEN kann ebenso wie der größere Anteil von in-situ-Karzinomen als Hinweis auf eine Effektivität des Screenings gewertet werden.

5.3 Überleben und Sterblichkeit

5.3.1 Melanome allgemein

Im Beobachtungszeitraum 1999-2008 verstarben 1.308 Personen mit einer Melanomdiagnose an irgendeiner Todesursache, etwas über die Hälfte der Todesfälle betrafen Männer (53,7 %). In Deutschland zeigt sich im Zeitraum 2011/2012 eine größere Anzahl von Todesfällen unter männlichen Melanompatienten als unter weiblichen Patientinnen mit entsprechend höheren Mortalitätsraten für Männer (RKI/GEKID 2015). Für Europa und weltweit sind ebenfalls höhere Mortalitätsraten für Männer berichtet (Ferlay et al. 2013).

Melanompatienten, die während des Nachbeobachtungszeitraums an irgendeiner Todesursache verstarben, waren bei Diagnose im Durchschnitt 69 Jahre alt, Patientinnen vier Jahre älter. Verglichen mit dem Durchschnittsalter aller Melanompatienten waren die Verstorbenen bei Diagnose damit mehr als zehn Jahre älter. Als Hauptursachen für das Versterben sind das hohe Alter, damit assoziierte Komorbidität und die Melanomerkrankung an sich zu nennen. Alter ist ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben einer Melanomerkrankung, der möglicherweise mit gestörten körperlichen Abwehrmechanismen zusammenhängt (Kretschmer et al. 2011). Eventuell erhielten die Patienten aufgrund ihres Alters zusätzlich eine weniger aggressive Therapie als jüngere Patienten und hatten somit ein erhöhtes Rezidivrisiko (Fleming et al. 2013).

Im Gesamtkollektiv der Melanompatienten zeigten Frauen im Nachbeobachtungszeitraum stadienunabhängig ein besseres 5-JÜ als Männer. Von den männlichen Betroffenen lebten nach fünf Jahren 81,2 %, von den weiblichen aber noch 88,2 %. Die besseren 5-JÜR von Frauen spiegeln sich auch in den Daten der deutschen Krebsregister für 2011/2012 und in anderen europäischen Studien wider (RKI/GEKID 2015; Hunter et al. 2013; Tryggvadóttir et al. 2010). Sie werden zusätzlich durch eine Arbeit von Eisemann et al. zu Überlebenstrends von Melanomen in Deutschland untermauert und passen zu den oben berichteten höheren Mortalitätsraten für Männer (Eisemann et al. 2012). In Schleswig-Holstein überlebten Männer lediglich mit einem Tumor im T4-Stadium länger als Frauen. In der Untersuchung von Eisemann et al. wird ein besseres Überleben von Frauen in allen Tumorstadien außer dem T1-Stadium beschrieben

(Eisemann et al. 2012), wobei der Überlebensvorteil von Männern in diesem Stadium sehr gering ist und das relative Überleben für beide Geschlechter über 100 % liegt. In einer australisch-amerikanischen Studie wurde ebenfalls ein Überlebensvorteil von Frauen in allen Tumorstadien gezeigt (Khosrotehrani et al. 2015).

Das bessere Überleben von Frauen lässt sich zum einen mit der größeren Achtsamkeit von Frauen begründen, sie sind vertrauter mit Gesundheitsfragen als Männer und untersuchen sich häufiger selbst (Swetter et al. 2009). Zusätzlich sind sie durch regelmäßige gynäkologische Untersuchungen an Arztkontakte gewöhnt und nehmen Ratschläge eher an als Männer, die oft erst mit Beschwerden einen Arzt aufsuchen (Scheffer et al. 2006). Dies führt in vielen Fällen bei Frauen zu einer Erkennung der Krebserkrankung im jüngeren Alter und in einem früheren Stadium, beide Faktoren wirken sich positiv auf die Prognose aus. Männer zeigen häufiger fortgeschrittene, ulzerierende Melanome und ein reduziertes Überleben (Scoggings et al. 2006). Allerdings scheint der Überlebensvorteil von Frauen auch unabhängig von diesen Faktoren zu bestehen (Joosse et al. 2011), ein Einfluss von Östrogenrezeptoren und deren Methylierung auf die Streuung von Melanomzellen wird diskutiert (Mori et al. 2006; Schmidt et al. 2006). Eine Studie von de Giorgi et al. lässt eine protektive Wirkung von Beta-Östrogenrezeptoren vermuten, diese werden von Frauen mehr exprimiert als von Männern (de Giorgi et al. 2013). Darüber hinaus gibt es die Theorie, dass oxidativer Stress in der Entstehung von Melanomen eine Rolle spielt und Frauen bessere Möglichkeiten zu dessen Neutralisation besitzen (Joosse et al. 2010). Interessant ist, dass Frauen nicht nur mit malignen Melanomen, sondern auch mit anderen soliden Tumoren länger überleben. In Deutschland ist dies für Darmkrebs, Magen- und Speiseröhrenkrebs, Karzinome im Bereich von Mund und Zunge, sowie für Non-Hodgkin-Lymphome gezeigt worden (Hiripi et al. 2012; Listl et al. 2013; Majek et al. 2013; Pulte et al. 2013). In einer koreanischen Studie, die von 2005 bis 2009 Überlebensraten von Männern und Frauen bei verschiedenen soliden Tumorerkrankungen verglichen hat, zeigte sich ein um 11 % reduziertes Sterberisiko für Frauen (Jung et al. 2012).

Erwartungsgemäß sinken mit fortschreitendem Tumorstadium die 5-JÜR der Patienten, dies wird in gleicher Art und Weise von Eisemann et al. für Deutschland beschrieben (Eisemann et al. 2012). Vergleichbare Ergebnisse präsentieren

Khosrotehrani et al. für Queensland, Australien und die USA (Khosrotehrani et al. 2015).

5.3.2 Vergleich der SCREEN-detektierten und symptomatischen Melanome

Im SCREEN-Zeitraum wurden 1.632 Melanome an das Krebsregister gemeldet. Im Vergleich von SCREEN-detektierten und symptomatischen Melanomen ergab sich ein signifikanter Überlebensunterschied nur für Frauen. Für Männer konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben gezeigt werden.

Der für Frauen gezeigte Überlebensvorteil könnte im Zusammenhang mit der oben beschriebenen günstigeren Stadienverteilung in SCREEN stehen. In einer australischen Fall-Kontroll-Studie wurde der Zusammenhang zwischen Melanomdicke und einer Ganzkörperuntersuchung der Haut durch einen Arzt ermittelt. Patienten, die gescreent wurden, d.h. sich hatten untersuchen lassen, zeigten ein besseres Überleben bei gleichzeitig dünneren Melanomen. Nicht gescreente Patienten zeigten dagegen häufiger fortgeschrittene Melanome und dadurch ein schlechteres Überleben (Aitken et al. 2010).

Frauen mit Diagnose in SCREEN zeigten allerdings in allen Tumorstadien ein besseres Überleben als Frauen mit einem symptomatischen Tumor. Ein Überlebensvorteil durch die Diagnose im Screening ist damit nicht allein durch eine günstigere Stadienverteilung zu erklären. Die Diagnose in einem qualitätsgesicherten Kontext scheint sich positiv auf das Überleben der gescreenten Patienten auszuwirken. Ein besseres Überleben könnte ein Hinweis auf eine reduzierte Mortalität sein und somit für einen möglichen Nutzen des Hautkrebsscreenings sprechen. Ähnliche Beobachtungen wurden für das Mammographiescreening und die Darmkrebsfrüherkennung gemacht (Shen et al. 2005, Mook et al. 2011, Wishart et al. 2008, Pande et al. 2013, Parente et al. 2015).

Vergleicht man die Melanome aus dem SCREEN-Zeitraum mithilfe einer Cox-Regression, so haben unterschiedliche Faktoren einen Einfluss auf das Risiko, innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums zu versterben. Erwartungsgemäß spielen die Faktoren Tumorgöße, Lymphknoten- und Metastasenstatus und das Alter die größte Rolle, alle steigern das Sterberisiko signifikant. Diese Beobachtungen lassen sich gut mit der oben beschriebenen reduzierten

Überlebenszeit durch diese Faktoren in Einklang bringen, die bereits durch verschiedene andere Studien beschrieben ist (Balch et al. 2001, Eisemann et al. 2012; Hunter et al. 2013; Kretschmer et al. 2011; Page et al. 2012; Khosrotehrani et al. 2015).

Interessanterweise ließ sich auch eine klare Risikosteigerung durch männliches Geschlecht erkennen, diese ist bei Vergleich über den ganzen Beobachtungszeitraum ebenfalls deutlich. Männliches Geschlecht wird als unabhängiger Faktor für eine ungünstige Prognose diskutiert (Joosse et al. 2011; Lasithiotakis et al. 2008; Scoggings et al. 2006). Diese Tatsache lässt sich logisch mit den erhöhten Mortalitätsraten für Männer und der postulierten und gezeigten späteren Diagnosenstellung bei Männern in Verbindung bringen.

Es scheint einen Zusammenhang zwischen Detektionsart und Sterberisiko zu geben. Allerdings ist eine Risikosteigerung für symptomatische Melanome nur für den Zeitraum nach SCREEN signifikant, während dies für den Vergleich zwischen SCREEN-detektierten und symptomatischen Tumoren vor und im SCREEN-Zeitraum nicht der Fall ist.

Zusammenfassend gibt es Hinweise auf die Effektivität eines Screenings für Melanome. Dazu können z.B. das bessere Überleben von gescreenten Patientinnen und ein erhöhtes Sterberisiko für symptomatische Patienten im Zeitraum nach SCREEN gezählt werden.

5.3.3 BCC allgemein

Von den im gesamten Auswertungszeitraum (1999-2008) 7.436 Verstorbenen mit BCC-Diagnose waren etwa 54 % Männer. In der Literatur sind höhere Mortalitätsraten für Männer als für Frauen berichtet (Lewis und Weinstock 2004, Hannuksela-Svahn et al. 1999). Da Tod in Folge eines BCC als extrem seltenes Ereignis eingestuft werden kann, ist der höhere Anteil an männlichen Verstorbenen eher mit einer allgemein höheren Mortalität von Männern zu erklären (Barford et al. 2006). Zusätzlich spielen das hohe Alter und damit verbundene Komorbiditäten der Patienten eine Rolle. Männer, die nach einer BCC-Diagnose verstarben, waren im Mittel bei Diagnose 77 Jahre alt. Frauen waren etwa 80 Jahre alt. Damit waren die Verstorbenen etwa zehn Jahre älter als das gesamte BCC-Kollektiv bei Diagnose. Lewis und Kollege ermittelten zusätzlich

zur ohnehin mit dem Alter steigenden Mortalität eine ebenfalls erhöhte Sterblichkeit in Folge von NMSC (RKI 2011; Lewis und Weinstock 2004).

Für das Gesamtkollektiv der BCC-Patienten lag das 5-JÜ bei 82,1 %. Frauen hatten einen signifikanten Überlebensvorteil, ihr 5-JÜ lag bei 83,8 % gegenüber 80,5 % bei männlichen BCC-Patienten. Dies könnte zum Teil mit der allgemein längeren Lebenserwartung für Frauen zusammenhängen.

Betrachtet man das stadienabhängige Überleben, so zeigten in Schleswig-Holstein Personen mit einem unbekannten T-Stadium die besten 5-JÜR, während jene mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium (T2, T3, T4) das schlechteste Überleben zeigten. Etwa

80 % der BCC wurden mit einem unbekannten Tumorstadium an das Krebsregister gemeldet. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich darunter noch ein großer Prozentsatz an frühen Stadien befand, der das Überleben der frühen Stadien positiv beeinflusst hätte, ist groß. Werden die Daten zusätzlich nach dem Geschlecht differenziert, zeigt sich ein Überlebensvorteil für Frauen nur für die frühen Stadien. Bei fortgeschrittenen Tumoren (T2, T3, T4) zeigten Männer ein besseres 5-JÜ. Hier könnte es durch die vielen unbekannten Stadien zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen.

Insgesamt gibt es zum Thema Sterblichkeit und Überleben von BCC-Patienten sehr wenige Daten. Eine aktuelle Untersuchung von Eisemann et al. zu Überlebensrends von NMSC-Patienten in Deutschland schätzt das absolute 5-JÜ von BCC-Patienten für Männer auf 85,3 % und für Frauen auf 89,1 % und zeigt im Einklang mit den oben gemachten Angaben ein reduziertes Überleben mit fortgeschrittenem Tumorstadium (Eisemann et al. 2016). In einer englischen Untersuchung zum Überleben nach SCC und BCC der Haut zeigte sich für BCC-Patienten ein zur nicht erkrankten Kontrollgruppe vergleichbares Überleben, das für Frauen besser war als für Männer (Rees et al. 2015). Eine finnische und eine dänische Studie beschreiben ebenfalls ein relatives Überleben von um die 100 % (Karjalainen et al. 1989; Steding-Jessen et al. 2010). Diese Ergebnisse bestätigen die Theorie, dass die BCC-Erkrankung an sich nur zu einem sehr geringen Teil zur Mortalität beiträgt, und deuten einen Überlebensvorteil durch die BCC-Erkrankung an. Vermutet wird ein vorteilhafter Effekt der erhöhten Vitamin-D-Serumlevel, die mit BCC in Zusammenhang stehen, gegenüber Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronischen Lungenerkrankungen und Diabetes mellitus (Jensen et al. 2010).

Eisemann et al. diskutieren zusätzlich eine gesündere Lebensweise nach der BCC-Diagnose als Ursache für den Überlebensvorteil (Eisemann et al. 2016).

5.3.4 Vergleich der SCREEN-detektierten und symptomatischen BCC

Im Zeitraum von Juli 2003 bis Juni 2004 wurden 5.687 Patienten mit einem BCC diagnostiziert. Vergleicht man das Überleben von SCREEN-detektierten und symptomatischen BCC, ergibt sich sowohl für Frauen als auch für Männer ein signifikanter Überlebensvorteil für die gescreenten Patienten. Dieses Ergebnis wird durch die multivariate Analyse bestätigt. Sie zeigt eine Steigerung des Risikos, im Nachbeobachtungszeitraum zu versterben, um 21 % für die Personen, deren BCC im SCREEN-Zeitraum außerhalb des SCREEN-Projekts gefunden wurde. Noch deutlicher ist die Risikosteigerung für Patienten mit Diagnose eines symptomatischen BCC nach SCREEN.

Grundlage für die Überlebenszeitanalysen dieser Arbeit ist das Versterben an irgendeiner Todesursache. Wie oben bereits beschrieben ist Tod in Folge eines BCC ein sehr seltenes Ereignis. Die beschriebenen Ergebnisse deuten also vor allem darauf hin, dass die Patienten des SCREEN-Kollektivs jünger und gesünder waren und dadurch ein besseres Gesamtüberleben hatten. Hier spielt eine sogenannte Teilnahme-Selektion eine Rolle. Personen, die besonders gesundheitsbewusst sind, nehmen eher an Früherkennungsmaßnahmen teil. Es kommt zu einer Selektion besonders Gesunder. Zusätzlich kann man argumentieren, dass die in SCREEN diagnostizierten Patienten ein besseres Überleben hatten, weil die Diagnose bereits in einem qualitätsgesicherten Kontext gestellt wurde und dies möglicherweise einen positiven Einfluss auf die weitere Therapie und Nachsorge hatte.

Einen Effekt könnten auch eine bessere Stadienverteilung in SCREEN und eine bessere Differenzierung der BCC in SCREEN haben. In SCREEN wurden mehr gut differenzierte Tumoren gemeldet als im symptomatischen Setting. Allerdings könnte ein length-time-bias den positiven Effekt der Früherkennung größer erscheinen lassen als er eigentlich ist. Das würde bedeuten, dass weniger aggressive, langsam wachsende Tumoren im Screening erkannt werden, während prognostisch ungünstige Tumoren aufgrund ihres schnelleren Wachstums symptomatisch werden. Für Brustkrebs haben Studien ein besseres Überleben

von gescreenten Patientinnen unabhängig von der Erkennung in früheren Stadien gezeigt, die Tumoren scheinen eine prognostisch günstigere Biologie zu haben (Mook et al. 2011; Wishart et al. 2008). Möglicherweise gibt es ein ähnliches Phänomen auch für BCC, die bessere Differenzierung könnte ein Hinweis darauf sein.

Verschiedene Faktoren haben einen Einfluss auf das Sterberisiko der BCC-Patienten. Eine Steigerung des Risikos ergibt sich in der Cox-Regression durch männliches Geschlecht und Alter. Diese Ergebnisse sind konform mit dem beobachteten besseren Überleben von Frauen und dem größeren Anteil an männlichen Verstorbenen in dieser Arbeit, sowie mit den Erkenntnissen von Lewis und Weinstock, die wie oben bereits erwähnt höheren Mortalitätsraten für Männer und Ältere ermittelten (Lewis und Weinstock 2004, Rees et al. 2015). Die Faktoren Differenzierungsgrad, Tumorstadium, Lymphknoten- und Fernmetastasen haben keinen signifikanten Einfluss auf das Sterberisiko, wenn man die BCC aus dem SCREEN-Zeitraum betrachtet. Werden alle BCC aus dem Zeitraum 1999 bis 2008 einbezogen, gibt es eine gerade eben signifikante Risikoreduktion durch das Tumorstadium Tx, wie oben bereits erwähnt macht diese Gruppe etwa 80 % aus und es ist anzunehmen, dass sich viele BCC in früheren Stadien darunter befinden, die das Überleben positiv beeinflussen. Eisemann et al. berichten für unbekannte Tumorstadien mit frühen Tumorstadien nahezu vergleichbare Überlebensraten (absolutes 5-JÜ: 86,7 % vs. 87,9 %; Eisemann et al. 2016).

Zusammenfassend gibt es mehrere Aspekte, die auf eine Effektivität des Screenings für BCC hindeuten. Zum einen wurden BCC im Screening in früheren Stadien diagnostiziert, zum anderen zeigen die gescreenten Patienten ein besseres Überleben und ein im Vergleich zu symptomatischen Patienten geringeres Sterberisiko. Diese Beobachtungen könnten allerdings durch Überdiagnosen und Selektion gesunder Teilnehmer beeinflusst worden sein, so dass der Effekt des Screenings überschätzt wird. Zusätzlich ist eine Verzerrung durch unvollständige Daten möglich.

5.3.5 SCC allgemein

Im Zeitraum von 1999 bis 2008 starben 4.491 Patienten, bei denen ein SCC der Haut diagnostiziert wurde. Etwas über die Hälfte dieser Todesfälle betraf Männer (52 %). In einer aktuellen englischen Untersuchung wird eine erhöhte Mortalität für männliche SCC-Patienten berichtet (Rees et al. 2015). In Rhode Island verstarben von 1988 bis 2000 44 Personen in Folge eines kutanen SCC, 61 % davon waren Männer (Lewis und Weinstock 2004). Da die Letalität von SCC der Haut gering ist, spielt neben der Tumorerkrankung die generell höhere Mortalität für Männer eine Rolle (Barford et al. 2006). In einer dänischen Studie zeigte sich eine gesteigerte Mortalität für Patienten mit einem SCC gegenüber einer Vergleichsgruppe, die unabhängig von Komorbiditäten und sozioökonomischem Status bestand. Neben einem erhöhten Sterberisiko durch das SCC an sich wird als Ursache ein Zusammenhang mit Immunsuppression diskutiert. Hier spielten zum einen eine hohe kumulative UV-Dosis eine Rolle, die in der Entstehung von SCC zentral ist, und zum anderen chronische Erkrankungen und immunsuppressive Therapie (Jensen et al. 2010). Vermutlich ist das hohe Alter der Verstorbenen, 79 Jahre für Männer und 84 Jahre für Frauen, in Zusammenhang mit den damit verbundenen Komorbiditäten hauptverantwortlich für das Ableben der Patienten. Im Beobachtungszeitraum verstarben die meisten SCC-Patienten an Tumoren anderer Organsysteme, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurodegenerativen Krankheiten und chronischen Lungenerkrankungen. Bei Jensen et al. finden sich für Dänemark Hinweise für eine erhöhte Mortalität von SCC-Patienten an den zuvor genannten Erkrankungen. Die Autoren vermuten eine Assoziation von SCC und diesen Erkrankungen als Folge von Nikotin- und Alkoholmissbrauch und Infektionen mit humanen Papillomviren (Jensen et al. 2008). Eine Infektion mit humanen Papillomviren der Serogruppe Beta erhöht nach den Ergebnissen einer amerikanischen Untersuchung das Risiko für die Entstehung von SCC der Haut. Je mehr unterschiedliche Subtypen beteiligt sind, desto größer das Erkrankungsrisiko (Farzan et al. 2013).

Für Frauen zeigte sich in Schleswig-Holstein ein geringer Überlebensvorteil gegenüber Männern (5-JÜR: 68,9 % vs. 67,7 %). Eisemann et al. zeigten für Deutschland einen deutlicheren Überlebensvorteil für Frauen. Sie ermittelten ein absolutes 5-JÜ für männliche SCC-Patienten von 75,8 % und für weibliche von

80,9 % (Eisemann et al. 2016). Übereinstimmend berichten eine niederländische und eine norwegische Studie bessere relative 5-JÜR für Frauen als für Männer (Niederlande 5-JÜR: 94,9 % vs. 92 %, Norwegen: 94,6 % vs. 91,4 %; Hollestein et al. 2012; Iversen und Tretli 1999). Als mögliche Gründe für den Überlebensvorteil von Frauen sind die bessere Tumorstadienverteilung und die generell höhere Lebenserwartung für Frauen zu nennen (Barford et al. 2006). Eventuell spielen auch biologische Unterschiede, die als Ursache für die höheren Inzidenzen bei Männern diskutiert werden, eine Rolle (Thomas-Ahner et al. 2007). Für diese Hypothese spricht, dass Frauen, wie bereits gezeigt, mit Melanomen und mit anderen soliden Tumorerkrankungen ein besseres Überleben haben als Männer (Hiripi et al. 2012; Listl et al. 2013; Majek et al. 2013; Pulte et al. 2013; Jung et al. 2012).

Differenziert man die SCC in den schleswig-holsteinischen Daten nach Tumorstadien, so zeigen erwartungsgemäß Personen mit einem frühen Tumor ein besseres Überleben als jene mit einem SCC im späten Stadium. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Eisemann et al. für Deutschland und Hollestein et al. für die Niederlande, beide berichten eine Reduktion des 5-JÜ mit zunehmender Ausbreitung der Erkrankung. Beide Studien zeigten zudem einen Überlebensvorteil für Frauen nur in frühen Stadien, mit fortgeschrittener Erkrankung hatten Männer einen Überlebensvorteil (Eisemann et al. 2016; Hollestein et al. 2012). Dies ist im Einklang mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Frauen in Schleswig-Holstein hatten einen Überlebensvorteil durch die Erkennung der Karzinome in früheren Stadien, der Unterschied im Überleben zu den Männern war nur in frühen Tumorstadien signifikant.

5.3.6 Vergleich der SCREEN-detektierten und symptomatischen SCC

Im SCREEN-Zeitraum wurden bei 2.030 Personen SCC diagnostiziert. Vergleicht man das Gesamtüberleben, lebten nach fünf Jahren mehr Patienten mit einem SCREEN-diagnostizierten Tumor als Personen mit einem symptomatischen SCC aus dem SCREEN-Zeitraum (5-JÜR: Männer: 80 % vs. 70 %; Frauen: 83,5 % vs. 70,7 %). Dieser Unterschied ist für beide Geschlechter signifikant, allerdings ist der Überlebensvorteil für Frauen größer als für Männer. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Studien zur Evaluation des Mammographiescreenings und der

Darmkrebsfrühererkennung und dieser Überlebensvorteil spricht für einen Nutzen des Screenings (Shen et al. 2005; Mook et al. 2011; Wishart et al. 2008; Pande et al. 2013; Parente et al. 2015).

Differenziert man das Überleben der Patienten zusätzlich nach kategorisierten Tumorstadien, so zeigen Personen mit einem im Screening diagnostizierten frühen SCC das beste 5-JÜ (90,5 %) und jene mit einem fortgeschrittenen symptomatischen Tumor das schlechteste (81,6 %). Dies ist im Einklang mit den Ergebnissen der Untersuchungen von Eisemann et al. und Hollestein et al., die eine Reduktion des Überlebens mit zunehmender Tumorausbreitung berichten (Eisemann et al. 2016; Hollestein et al. 2012). In einer Untersuchung von Schmults et al. zeigte sich eine signifikante Steigerung des Sterberisikos durch eine zunehmende Infiltrationstiefe des Tumors. Da diese eine maßgebliche Rolle in der Bestimmung des T-Stadiums spielt, sind die Aussagen von Schmults et al. vergleichbar mit dieser Arbeit (OR: 1.7 95%-KI: 1.1-2.8; Schmults et al. 2013). Gleichzeitig zeigte sich bei Schmults et al. und bei Hollestein et al. ein erhöhtes Mortalitätsrisiko durch Alter und männliches Geschlecht (Hollestein et al. 2012; Schmults et al. 2013). Diese Beobachtungen werden durch die Cox-Regression in unserer Arbeit bestätigt, darüber hinaus erhöhte eine Lymphknotenmetastasierung das Sterberisiko.

In der multivariaten Cox-Regression hatte die Detektionsart der Karzinome einen Einfluss auf das Sterberisiko, allerdings ist dieser nur für den Vergleich von SCREEN-detektierten SCC und symptomatischen Tumoren mit Diagnose nach SCREEN signifikant. Für die Patienten mit symptomatischem SCC ergibt sich eine Steigerung des Sterberisikos.

Soweit sich aufgrund der Verzerrung durch fehlende Angaben Aussagen treffen lassen, kann man Folgendes feststellen: SCC wurden in SCREEN in einem früheren Stadium erkannt und die im Screening diagnostizierten Patienten hatten einen Überlebensvorteil gegenüber nicht gescreenten. Es zeigte sich keine Reduktion des Sterberisikos durch Detektion im Screening. Möglicherweise ist das verlängerte Überleben von gescreenten Patienten durch den length-time-bias und die früheren Stadien durch Überdiagnosen beeinflusst.

5.4 Stärken und Schwächen

Das SCREEN-Projekt war weltweit das größte bevölkerungsbezogene Hautkrebsscreening vor Einführung der durch die Krankenkassen finanzierten Hautkrebsfrüherkennung 2008 in Deutschland. In dieser Arbeit wurde eine Verknüpfung zwischen den im SCREEN-Projekt erfassten Daten und den Daten des KRSH vorgenommen, damit kann ein direkter Vergleich zwischen Screening-detektierten und symptomatischen Hauttumoren erfolgen. Die Ergebnisse dieses Vergleichs können einen Beitrag zur ausstehenden Evaluation des Hautkrebsscreenings leisten.

Das KRSH zeichnet sich durch einen hohen Erfassungsgrad aus. Für 2012 wurde die Vollständigkeit der Meldungen durch das RKI auf über 90 % geschätzt (RKI/GEKID 2015). Obwohl diese Schätzung NMSC ausnimmt, ist von einer hinreichenden Abbildung der NMSC-Fälle auszugehen (Eisemann et al. 2016; Rudolph et al. 2015). Damit bietet sich die Möglichkeit, auch für BCC und SCC und nicht nur für Melanome Aussagen zu Staging, Grading, Morphologie, Lokalisation, Überleben und Sterblichkeit zu treffen. Ein bereits beschriebenes Problem ist, dass die Meldungen an das Krebsregister nicht immer vollständig sind und es durch diese Ungenauigkeit zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen kann (Katalinic et al. 2003; Radespiel-Tröger et al. 2009). Eine bessere Qualität der Krebsregistermeldungen könnte diesen Störfaktor reduzieren.

In dieser Arbeit wurden Analysen zum absoluten Überleben vorgenommen. Die verwendete Zielgröße ist dabei die Gesamtmortalität, also das Versterben an irgendeiner Todesursache. Todesursachenspezifische Auswertungen mit der Zielgröße „Todesursache Hautkrebs“ würden genauere Informationen zum Überleben nach Hautkrebsdiagnose liefern, sind aber aufgrund der zum Teil unvollständigen Angaben im Krebsregister schwierig. Die in dieser Arbeit getroffenen Aussagen sind mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da Überlebensanalysen anfällig für einen lead-time-bias sind (Bretthauer und Kalager 2013). Eine Reduktion der Mortalität wäre ein aussagekräftigerer Bewertungsfaktor als das Überleben unter den Screeningteilnehmern im Vergleich zum Überleben bei nicht Gescreenten.

Belastbare Aussagen zur Mortalität hätten ein längeres Follow-up der Patienten erfordert, allerdings zeigten Katalinic et al. 2012 bereits einen Abfall der melanombedingten Mortalität in Schleswig-Holstein verglichen mit Regionen ohne

vergleichbares Hautkrebsscreening. Vergleichbare Auswertungen für NMSC gibt es bisher nicht.

Die Ergebnisse dieser Arbeit geben Hinweise auf die Effektivität eines Hautkrebsscreenings, orientiert an Staging und Grading der Tumoren, sowie Überleben der Patienten. Den höchsten Grad der Evidenz für einen Nutzen des Hautkrebsscreenings würde eine randomisierte kontrollierte Studie darstellen, die es aber zu diesem Zeitpunkt weltweit nicht gibt. Diese Arbeit leistet damit einen Beitrag zu dem, was als „currently best available evidence“ für die Effektivität einer bevölkerungsbezogenen Hautkrebsfrüherkennung anzusehen ist.

6. ZUSAMMENFASSUNG UND FAZIT

In der vorliegenden Arbeit wurden Screening-detektierte mit symptomatischen Hauttumoren verglichen, dazu wurden die Daten aus dem Hautkrebsscreening-Projekt SCREEN mit Daten des KRSH verknüpft.

In Schleswig-Holstein wurden im Zeitraum 1999 bis 2008 insgesamt 65.691 Tumoren der Haut gemeldet, 9.610 davon im Zeitraum des SCREEN-Projekts von Juli 2003 bis Juni 2004. Im SCREEN-Projekt wurden 27,6 % dieser Tumoren diagnostiziert. Frauen nahmen dreimal häufiger an SCREEN teil als Männer.

Während und nach dem SCREEN-Projekt kam es in Schleswig-Holstein zu einer Steigerung der Inzidenz von Hauttumoren, die in Regionen ohne vergleichbare Früherkennungsmaßnahme nicht beobachtet wurde und die für eine Effektivität des Screenings spricht.

Insgesamt wurden in SCREEN mehr Tumoren bei Frauen diagnostiziert und die Patienten waren, mit Ausnahme der Melanompatienten, im Mittel jünger als außerhalb des Pilot-Projekts. Beide Tatsachen spiegeln die stärkere Teilnahme von Frauen und jungen Menschen am SCREEN-Projekt wider. Frauen zeigten ein besseres Überleben als Männer. Für alle drei Tumorentitäten ergibt sich eine klare Steigerung des Sterberisikos durch männliches Geschlecht, zunehmendes Alter und fortschreitende Tumorgröße. Passend dazu nahm das Überleben mit zunehmenden Tumorstadien ab.

Soweit es trotz teilweise hoher Anteile fehlender Angaben möglich ist, lassen sich für den Vergleich der Detektionsarten die folgenden Aussagen treffen.

Für das maligne Melanome zeigte sich eine prognostisch günstigere Tumorstadienverteilung in SCREEN. Gleichzeitig wurden im Screening mehr Melanome an Rumpf und unteren Extremitäten diagnostiziert und es gab mehr superfizielle und weniger noduläre Melanome als bei den symptomatischen Melanomen.

Frauen mit einem SCREEN-detektierten Melanom hatten einen Überlebensvorteil gegenüber Patientinnen mit einem symptomatischen Melanom, für Männer war dies nicht der Fall.

SCREEN-detektierte BCC wurden in früheren Stadien diagnostiziert und zeigten ein besseres Grading. Ebenso wie bei den Melanomen wurden im Screening mehr Tumoren an bedeckten Stellen, z.B. dem Rumpf, diagnostiziert als außerhalb des

SCREEN-Projekts. Patienten mit einem SCREEN-BCC zeigten ein besseres Überleben als Personen mit einem symptomatischen Tumor.

SCC wurden in SCREEN in früheren Stadien erkannt und zeigten ein besseres Grading als symptomatische Tumoren. Obwohl es keinen eindeutigen Unterschied bezüglich der Lokalisation gab, ließ sich ein Trend hin zur Diagnose von Tumoren in eher bedeckten Regionen in SCREEN erkennen. SCC-Patienten mit SCREEN-Diagnose zeigten ein besseres Überleben als symptomatische Patienten.

Auf Basis der vorliegenden Daten profitieren Patienten mit malignem Melanom und Patienten mit NMSC von einer Diagnose im Screening-Kontext im Sinne einer Erkennung der Tumorerkrankung in früheren Stadien. Als zusätzlich Hinweise auf die Effektivität einer Früherkennungsmaßnahme können die Inzidenzsteigerungen während und nach SCREEN, die vermehrte Entdeckung von Tumoren an sonst bedeckten Stellen und das bessere Überleben der gescreenten Patienten gewertet werden.

Weitere Untersuchungen zur Effektivität einer bevölkerungsbezogenen Hautkrebsfrüherkennung, z.B. in Form von Mortalitätsanalysen, sind auch im Hinblick auf das in Deutschland bestehende Hautkrebsscreening wünschenswert und für eine abschließende Bewertung notwendig. Darüber hinaus sind Fragen zu möglichen Schäden eines Screenings, zur Kosteneffektivität und zur Lebensqualität der Patienten nach Diagnose in Zukunft zu beantworten.

Literaturverzeichnis

1. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, Kopf AW, Polsky D: *Early diagnosis of cutaneous melanoma - Revisiting the ABCD Criteria*, JAMA 292(22):2771-2776, 2004
2. Ackerman AB, Mones J: *Squamous-cell carcinoma in situ is a fiction!*; J Cutan Pathol.36(1):74-5, 2009
3. Aitken J, Elwood JM, Lowe JB, Firman DW, Balanda KP, Ring IT: *A randomised controlled trial of population screening for melanoma*, J Med Screen,9, Heft 1, 33-37, 2002
4. Aitken J, Elwood JM, Baade PD, Youl P, Englisch D: *Clinical whole-body skin examination reduces incidence of thick melanomas*, International Journal of Cancers, Vol. 126, Issue 2, 450-458, 2010
5. Aldhaban S, Marc S, Eshki M, Girod A, Boissonet H, Chapelier A, Carlotti A, Sastre-Garau X, Athanasiou A, Zemoura L, Bolle S, Wallach D, Avril MF: *Giant basal cell carcinoma with regional lymph node and distant lung metastasis*; Eur J Dermatol. 21:972-5, 2011
6. Anders MP, Nolte S, Waldmann A, Capellaro M, Volkmer B, Greinert R, Breitbart EW: *The German SCREEN project – design and evaluation of the communication strategy*; Eur J Public Health, 25(1):150-5, 2015
7. Anderson WF, Pfeiffer RM, Tucker MA, Rosenberg PS: *Divergent cancer pathways for early-onset and late-onset cutaneous malignant melanoma*; Cancer 115:4176-85, 2009
8. Anttila A, Sarkeala T, Hakulinen T, Heinavaara S: *Impacts of the Finnish service screening programme on breast cancer rates*; BMC Public Health 8:38, 2008
9. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, Coebergh JWW, Nijsten T, Pukkala E, Holleczek B, Tryggvadóttir L, Comber H, Bento MJ, Diba ChS, Micallef R, Primic-Žakelj M, Izarzugaza MI, Perucha J, Marcos-Gragera R, Galceran J, Ardanaz E, Schaffar R, Pring A, de Vries E: *Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015*; J Eur Acad Dermatol Venereol, 28(9):1170-8, 2014
10. Autier P, Boniol M, Severi G, Pedeux R, Grivegnée AR, Doré JF: *Sex differences in numbers of nevi on body sites of young European children: implications for the etiology of cutaneous melanoma*; Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 13:2003-5, 2004

11. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V.(DKG), Deutsche Krebshilfe e.V.(DKH) (Hrsg.): Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V: *S3- Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des malignen Melanoms, Version 2.0 - Juli 2016*, elektronische Ressource einzusehen unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom_2016-08.pdf, Abfrage am 16.01.2017
12. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A: *Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system*; J Clin Oncol 19:3622-34, 2001
13. Barford A, Dorling D, Davey Smith G, Shaw M: *Life expectancy: women now on top everywhere*; BMJ 332:808, 2006
14. Bastian BC, Lazar A: *Melanoma* in McKee PH, Calonje E, Lazar A, Brenn T: *McKee's Pathology of the Skin - with clinical correlations*; Volume 2, 4. Edition, 1221-1268, Elsevier, 2012
15. Betti R, Radaelli G, Bombonato C, Crosti C, Cerri A, Menni S: *Anatomic location of Basal cell carcinomas may favor certain histologic subtypes*; J Cutan Med Surg 14:298-302, 2010
16. Böer A, Steinkraus V: *Diagnostik (klinisches Bild und Histopathologie)* in Szeimies R, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M (Hrsg.): *Tumoren der Haut*, 513-521, Thieme, Stuttgart, 2010
17. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S: *Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis*; BMJ 345:e4757, 2012
18. Bosserhoff AK, Kurschat P, Mauch C, Reifenberger J: *Onkologische Grundlagen* in Szeimies R, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M (Hrsg.): *Tumoren der Haut*, 3-39, Thieme, Stuttgart, 2010
19. 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 66:201-11, 2012
20. Brenner H, Hoffmeister M, Brenner G, Altenhofen L, Haug U: *Expected reduction of colorectal cancer incidence within 8 years after introduction of the*

- German screening colonoscopy program: estimates based on 1,875,708 screening colonoscopies*; Eur J Cancer 45:2027-33, 2009
21. Breslow A: *Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma*; Ann Surg. 172: 902–908, 1970
 22. Bretthauer M, Kalager M: *Principles, effectiveness and caveats in screening for cancer*, Br J Surg 100:55-65, 2013
 23. Breuninger H, Eigentler T, Bootz F, Hauschild A, Kortmann RD, Wolff K, Stockfleth E, Szeimies RM, Rempel R, Garbe C, Grabbe S: *S2k-Kurzleitlinie Plattenepithelkarzinom der Haut Update 2012*, elektronische Ressource einzusehen unter <http://ado-homepage.de/wp-content/uploads/2013/04/S2k-Leitlinie-Plattenepithelkarzinom-der-Haut-2012-final-2.pdf>, Abfrage am 31.10.2014
 24. Brewster DH, Bhatti LA, Inglis JH, Nairn ER, Doherty VR: *Recent trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in the East of Scotland, 1992-2003*; Br J Dermatol 156:1295-300, 2007
 25. Butani AK, Arbesfeld DM, Schwartz RA: *Premalignant and early squamous cell carcinoma*; Clin Plast Surg.32(2):223-35, 2005
 26. Call TR, Boucher KM, Whiting BL, Hart M, Newman K, Kinney AY, Bowen GM, Zone JJ, Branson D, Leachman SA: *Motivating factors for attendance of skin cancer screenings*; J Am Acad Dermatol.51:642-4, 2004
 27. Callens J, Van Eycken L, Henau K, Garmyn M: *Epidemiology of basal and squamous cell carcinoma in Belgium: the need for a uniform and compulsory registration*, J Eur Acad Dermatol Venereol. 30(11):1912-1918, 2016
 28. Carli P, Palli D: *Re: Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma*; J Natl Cancer Inst. 95:1801, 2003
 29. Carsin AE, Sharp L,Comber H:*Geographical, urban/rural and socioeconomic variations in nonmelanoma skin cancer incidence: a population-based study in Ireland*; Br J Dermatol 164:822-9, 2011
 30. Chamberlain AJ, Fritschi L, Giles GG, Dowling JP, Kelly JW: *Nodular type and older age as the most significant associations of thick melanoma in Victoria, Australia*; Arch Dermatol 138:609-14, 2002
 31. Clark WH Jr: *A classification of malignant melanoma in man correlated with histiogenesis and biologic behaviour in Montagna W, Hu F eds: Advances in the Biology of the Skin Volume VIII 6, 230-241, Pergamon, New York, 1967*

32. Collins MKM, Secrest AM, Ferris LK, *Screening for melanoma*, Melanoma research, 24, Heft 5, 428-36, 2014
33. Crowson AN: *Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications*, Mod Pathol.; 19(Suppl 2):127-47, 2006
34. 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 sets of genetic alterations in melanoma*; N Engl J Med. 353:2135-47, 2005
35. Dal H, Boldemann C, Lindelöf B: *Trends during a half century in relative squamous cell carcinoma distribution by body site in the Swedish population: support for accumulated sun exposure as the main risk factor*; J Dermatol 35:55-62, 2008
36. de Giorgi V, Gori A, Gandini S, Papi F, Grazzini M, Rossari S, Simoni A, Maio V, Massi D: *Oestrogen receptor beta and melanoma: a comparative study*; Br J Dermatol.168:513-9, 2013
37. de Vries E, Bray F I , Eggermont A M M , Coebergh J W W: *Monitoring stage-specific trends in melanoma incidence across Europe reveals the need for more complete information on diagnostic characteristics*; Eur J Cancer Prev 13:387-95, 2004 (a)
38. de Vries E, Louwman M, Bastiaens M, de Gruijl F, Coebergh JW: *Rapid and Continuous Increase in Incidence Rates of Basal Cell Carcinoma in the Southeast Netherlands Since 1973*, J Invest Dermatol, 123: 634-638, 2004 (b)
39. Diepgen TL: *Epidemiologie der Hauttumoren- Epitheliale Hauttumoren in Szeimies R, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M (Hrsg.): Tumoren der Haut*, 87-92, Thieme, Stuttgart, 2010
40. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C: *Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials*; Lancet Oncol 4: 748-759, 2003
41. Eisemann N, Jansen L, Holleczek B, Waldmann A, Luttmann S, Emrich K, Hauschild A, Brenner H, Katalinic A, GEKID Survival Working Group: *Up-to-date results on survival of patients with melanoma in Germany*; Br J Dermatol.167(3):606-12, 2012
42. Eisemann N, Waldmann A, Garbe C, Katalinic A: *Development of a microsimulation of melanoma mortality for evaluating the effectiveness of population-based skin cancer screening*; Medical Decision making, epub ahead of print, 2014 (a)

43. Eisemann N, Waldmann A, Geller AC, Weinstock MA, Volkmer B, Greinert R, Breitbart EW, Katalinic A: *Non-Melanoma Skin Cancer Incidence and Impact of Skin Cancer Screening on Incidence*; J Invest Dermatol. 134(1):43-50, 2014 (b)
44. Eisemann N, Waldmann A, Katalinic A: *Inzidenz des malignen Melanoms und Veränderung der stadienspezifischen Inzidenz nach Einführung eines Hautkrebsscreenings in Schleswig-Holstein*; Bundesgesundheitsbl 57:77–83, 2014 (c)
45. Eiseman N, Jansen L, Castro FA, Chen T, Eberle A, Nennecke A, Zeissig SR, Brenner H, Katalinic A: *Survival with nonmelanoma skin cancer in Germany*, Br J Dermatol. 174(4):778-785, 2016
46. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW, Bray F: *International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008--are recent generations at higher or lower risk?*; Int J Cancer 132:385-400, 2013
47. Esserman L, Shieh Y, Thompson I: *Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer*; JAMA. 302:1685-92, 2009
48. Farzan SF, Waterboer T, Gui J, Nelson HH, Li Z, Michael KM, Perry AE, Spencer SK, Demidenko E, Green AC, Pawlita M, Karagas MR: *Cutaneous alpha, beta and gamma human papillomaviruses in relation to squamous cell carcinoma of the skin: a population-based study*; Int J Cancer 133:1713-20, 2013
49. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide*: IARC CancerBase No. 11, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Elektronische Ressource einzusehen unter <http://globocan.iarc.fr>, Abfrage am 19.10.15
50. Fleming NH, Tian J, Vega-Saenz de Miera E, Gold H, Darvishian F, Pavlick AC, Berman RS, Shapiro RL, Polsky D, Osman I: *Impact of age on the management of primary melanoma patient*; Oncology 85:173-81, 2013
51. Fransen M, Karahalios A, Sharma N, English DR, Giles GG, Sinclair RD: *Non-melanoma skin cancer in Australia*; Med J Aust.,197(10):565-8, 2012
52. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW: *Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin*, CA Cancer J Clin.;35(3):130-51, May-Jun 1985
53. Fritsch P: *Haut* in Böcker W, Denk H, Heitz Ph U, Moch H (Hrsg): Pathologie, 4.Auflage, 1042-1045, Elsevier, München, 2008

54. Garbe C, Eigentler T, Metzler G: *Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie von Melanomen-Klinisches Bild und Histologie des malignen Melanoms* in Szeimies R, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M (Hrsg.): *Tumoren der Haut*, 300-311, Thieme, Stuttgart, 2010
55. Garbe C: *Epidemiologie der Hauttumoren- Malignes Melanom* in Szeimies R, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M (Hrsg.): *Tumoren der Haut*, 79-87, Thieme, Stuttgart, 2010
56. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM: *Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects*; *Oncologist* 16: 5-24, 2011
57. Geller AC, Zhang Z, Sober AJ, Halpern AC, Weinstock M, Daniels S, Miller DR, Demierre MF, Brooks DR, Gilchrest BA: *The first 15 years of the American Academy of Dermatology skin cancer screening programs 1985-1999*, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 48, Heft 1, 31-41, 2003
58. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister Deutschland (GEKID), Tabellen zum GEKID-Atlas, elektronische Ressource einzusehen unter http://www.gekid.de/Atlas/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU, Abfrage am 17.01.2017
59. Giblin AV, Thomas JM: *Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma*; *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 60:32–40, 2007
60. Guy GP, Ekwueme DU: *Years of potential life lost and indirect costs of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review of the literature*; *Pharmacoeconomics*.29(10):863-74, 2011
61. Hakverdi S, Balci DD, Dogramaci CA, Toprak S, Yaldiz M: *Retrospective analysis of basal cell carcinoma*, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 77:251, 2011
62. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Karvonen J: *Basal cell skin carcinoma and other nonmelanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995*; *Arch Dermatol* 135:781-6, 1999
63. Hauswirth U: *Maligne Tumoren* in Moll I(Hrsg): *Duale Reihe Dermatologie*, 2. Auflage, 302-322, Thieme, Stuttgart, 2010
64. Hense H , Katalinic A, Lebeau A, Müller-Schimpfle M, Skaane P, Wallwiener D: *Verfahren zur Bewertung der Wirksamkeit des Deutschen Mammographie-Screening-Programms auf die Senkung der Sterblichkeit durch Brustkrebs-Stellungnahme des Wissenschaftlichen Gremiums des Beirates der*

- Kooperationsgemeinschaft Mammographie*, 2011, elektronische Ressource einzusehen unter http://newsroom.mammo-programm.de/download/fachpublikation/phasen_mortalitaetsevaluation_wiss_gremium_stellungnahme.pdf, Abfrage am 04.02.2015
65. Héry C, Tryggvadóttir L, Sigurdsson T, Olafsdóttir E, Sigurgeirsson B, Jonasson JG, Olafsson JH, Boniol M, Byrnes GB, Doré JF, Autier P: *A melanoma epidemic in Iceland: possible influence of sunbed use*; *Am J Epidemiol* 172:762-7, 2010
 66. Hiripi E, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Luttmann S, Nennecke A, Brenner H: *Survival of stomach and esophagus cancer patients in Germany in the early 21st century*; *Acta Oncol* 51:906-14, 2012
 67. Hofvind S, Sorum R, Thoresen S: *Incidence and tumor characteristics of breast cancer diagnosed before and after implementation of a population-based screening- program*; *Acta Oncol* 47:225–231, 2008
 68. Hollestein LM, de Vries E, Nijsten T: *Trends of cutaneous squamous cell carcinoma in the Netherlands: increased incidence rates, but stable relative survival and mortality 1989-2008*; *Eur J Cancer* 48:2046-53, 2012
 69. Hunter HL, Dolan OM, McMullen E, Donnelly D, Gavin A: *Incidence and survival in patients with cutaneous malignant melanoma: experience in a U.K. population; 1984-2009*, *Br J Dermatol* 168:676-8, 2013
 70. Illig L, McCann-Roos U, Klaubert EW, Kunze J, Lacner K, Müller H, Schneider C, Scharfe G, Zimmer S: *Public education in recognizing melanoma*, *Zeitschrift für Hautkrankheiten*, 64, Heft 7, 537-38, 543-46, 551-63, 1989
 71. Insitut für Krebs epidemiologie e.V. (IKE): Krebsregister Datenbank Abfrage, elektronische Ressource einzusehen unter <http://www.krebsregister-sh.de/datenbank/index.html>, Abfrage am 17.01.2017
 72. Institut für Krebs epidemiologie e.V. (IKE) (Hrsg): *Krebs in Schleswig-Holstein- Band 9- Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008*, Schmidt-Römhild, Lübeck, 2011
 73. Institut für Krebs epidemiologie e.V. (IKE) (Hrsg): *Krebs in Schleswig-Holstein- Band 10- Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2009 bis 2011*, 2014 elektronische Ressource einzusehen unter http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2014_web.pdf, Abfrage am 21.10.2015
 74. Iversen T, Tretli S: *Trends for invasive squamous cell neoplasia of the skin in Norway*; *Br J Cancer*.81:528-31, 1999

75. Jensen AØ, Bautz A, Olesen AB, Karagas MR, Sørensen HT, Friis S: *Mortality in Danish patients with nonmelanoma skin cancer, 1978-2001*; Br J Dermatol.159:419-25, 2008
76. Jensen AØ, Lamberg AL, Jacobsen JB, Braae Olesen A, Sørensen HT: *Non-melanoma skin cancer and ten-year all-cause mortality: a population-based cohort study*; Acta Derm Venereol. 90:362-7, 2010
77. Joosse A, Collette S, Suci S, Nijsten T, Lejeune F, Kleeberg UR, Coebergh JW, Eggermont AM, de Vries E: *Superior outcome of women with stage I/II cutaneous melanoma: pooled analysis of four European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trials*; J Clin Oncol. 30:2240-7, 2012
78. Joosse A, de Vries E, Eckel R, Nijsten T, Eggermont AM, Hölzel D, Coebergh JW, Engel J: *Gender differences in melanoma survival: female patients have a decreased risk of metastasis*; J Invest Dermatol 131:719-26, 2011
79. Joosse A, De Vries E, van Eijck CH, Eggermont AM, Nijsten T, Coebergh JW: *Reactive oxygen species and melanoma: an explanation for gender differences in survival?*; Pigment Cell Melanoma Res. 23:352-64, 2010
80. Jung GW, Metelitsa AI, Dover DC, Salopek TG: *Trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in Alberta, Canada, 1988-2007*; Br J Dermatol 163:146-54, 2010
81. Jung KW, Park S, Shin A, Oh CM, Kong HJ, Jun JK, Won YJ: *Do female cancer patients display better survival rates compared with males? Analysis of the Korean National Registry data, 2005-2009*; PLoS One 7:e52457, 2012
82. Jurciukonyte R, Vincerzevskiene I, Krilaviciute A, Bylaite M, Smailyte G: *Epidemiology of basal cell carcinoma in Lithuania in 1996-2010*; Br J Dermatol 169:1100-5, 2013
83. Karia PS, Han J, Schmults CD: *Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012*; J Am Acad Dermatol 68:957-66, 2013
84. Karjalainen S, Salo H, Teppo L: *Basal cell and squamous cell carcinoma of the skin in Finland. Site distribution and patient survival*; Int J Dermatol 28:445-50, 1989
85. Kasparian NA, Bränström R, Chang YM, Affleck P, Aspinwall LG, Tibben A, Azizi E, Baron-Epel O, Battistuzzi L, Bruno W, Chan M, Cuellar F, Debniak T, Pjanova D, Ertmanski S, Figl A, Gonzalez M, Hayward NK, Hocevar M,

- Kanetsky PA, Leachman S, Bergman W, Heisele O, Palmer J, Peric B, Puig S, Schadendorf D, Gruis NA, Newton-Bishop J, Brandberg Y; Melanoma Genetics Consortium (GenoMEL): *Skin examination behavior: the role of melanoma history, skin type, psychosocial factors, and region of residence in determining clinical and self-conducted skin examination*; Arch Dermatol 148:1142-51, 2012
86. Kasparian NA, McLoone JK, Meiser B: *Skin cancer-related prevention and screening behaviors: a review of the literature*; J Behav Med.32:406-28, 2009
87. Katalinic A: *Epidemiologische Krebsregistrierung in Deutschland*, Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.47(5):422-8, 2004
88. Katalinic A, Kunze U, Schäfer T: *Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer)*; Br J Dermatol. 149:1200-6, 2003
89. Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA, Geller AC, Eisemann N, Greinert R, Volkmer B, Breitbart E: *Does skin cancer screening save lives?: an observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening*; Cancer 118:5395-402, 2012
90. Katalinic A, Waldmann A, Augustin M, Breitbart E, Eisemann N: *Evidenz für ein Hautkrebsscreening*, Forum, 30, Heft 1, 51-56, 2015
91. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), *Früherkennungsrichtlinie 1974*, elektronische Ressource einzusehen unter http://www.kbv.de/media/sp/1974_12_16_KFE_Neufassung_RL_DAE.pdf, Abfrage am 14.05.2016
92. Kempf W, Hantschke M, Kutzner H, Burgdorf W: *Melanozytäre Läsionen in* Kempf W, Hantschke M, Kutzner H, Burgdorf W: *Dermatopathologie*, 2.Auflage, 197-205, Springer, Berlin Heidelberg, 2011
93. Kittler H, Tschandl P: *Dermatoskopie*, 2. überarbeitete Auflage, 9-26, facultas, 2015
94. Khosrotehrani K, Dasgupta P, Byrom L, Youlden DR, Baade PD, Green AC: *Melanoma survival is superior in females across all tumor stages but is influenced by age*, Archives of Dermatologic Research, Vol. 307, 731-740, 2015
95. Koepsell T, Weiss N: *Epidemiologic Methods- Studying the occurrence of illness*; 442-464 Oxford University Press, New York, 2003

96. Krebsregister Schleswig-Holstein (KRSH), *Allgemeine Informationen zur Krebsregistrierung*, elektronische Ressource einzusehen unter <http://www.krebsregister-sh.de/krebsregister/index.html>, Abfrage am 05.09.2016
97. Kretschmer L, Starz H, Thoms KM, Satzger I, Völker B, Jung K, Mitteldorf C, Bader C, Siedlecki K, Kapp A, Bertsch HP, Gutzmer R: *Age as a key factor influencing metastasizing patterns and disease-specific survival after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma*; Int J Cancer 129:1435-42, 2011
98. Kwan TY, Belke TW, Enta T: *Sex differences in the anatomical distribution of melanocytic nevi in Canadian Hutterite children*; J Cutan Med Surg 4:58-62, 2000
99. Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehrl M, Breuninger H, Garbe C: *Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma*; Cancer 112:1795-804, 2008
100. Lewis KG, Weinstock MA: *Nonmelanoma skin cancer mortality (1988-2000): the Rhode Island follow-back study*; Arch Dermatol 140:837-42, 2004
101. Listl S, Jansen L, Stenzinger A, Freier K, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Gondos A, Brenner H: *Survival of patients with oral cavity cancer in Germany*; PLoS One 8:e53415, 2013
102. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F: *A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer*; Br J Dermatol 166:1069–1080, 2012
103. Madan V, Lear JT, Szeimies RM: *Non-melanoma skin cancer*; Lancet. Feb 2010, 375, 2010
104. Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Nennecke A, Eberle A, Brenner H: *Sex differences in colorectal cancer survival: population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany*, PLoS One ;8:e68077, 2013
105. Malek D, Rabe P: *Evaluationsbericht 2005-2007 - Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland*, Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2009, elektronische Ressource einzusehen unter http://www.mammo-programm.de/cms_upload/datenpool/evaluationsbericht05-07_web.pdf, Abfrage am 04.12.2013

106. Micu E, Baturaite Z, Juzeniene A, Bruland ØS, Moan JE: *Superficial-spreading and nodular melanomas in Norway: a comparison by body site distribution and latitude gradients*; *Melanoma Res* 22:460-5, 2012
107. Miller AB: *Screening in Ahrens W, Pigeot I (Hrsg.): Handbook of Epidemiology*, 1. Auflage, 2. korrigierte Version, 1268-1300, Springer, Berlin Heidelberg, 2007
108. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D: *Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high- risk melanoma: a systematic review and meta-analysis*; *J Natl Cancer Inst* 102: 493-501, 2010
109. Mook S, Van 't Veer LJ, Rutgers EJ, Ravdin PM, van de Velde AO, van Leeuwen FE, Visser O, Schmidt MK: *Independent prognostic value of screen detection in invasive breast cancer*; *J Natl Cancer Inst* 103:585-97, 2011
110. Mori T, Martinez SR, O'Day SJ, Morton DL, Umetani N, Kitago M, Tanemura A, Nguyen SL, Tran AN, Wang HJ, Hoon DS: *Estrogen receptor-alpha methylation predicts melanoma progression*; *Cancer Res.* 66:6692-8, 2006
111. Obi N, Waldmann A, Babaev V, Katalinic A: *Abgleich einer großen Patientinnen-Kohorte aus der klinischen Praxis mit dem Krebsregister Schleswig-Holstein (Record Linkage of a large Clinical Practice Patient Cohort with the Cancer Registry Schleswig-Holstein)*; *Gesundheitswesen* 72:1-7, 2010
112. Page AJ, Li A, Hestley A, Murray D, Carlson GW, Delman KA: *Increasing Age Is Associated with Worse Prognostic Factors and Increased Distant Recurrences despite Fewer Sentinel Lymph Node Positives in Melanoma*; *Int J Surg Oncol.*2012:Article ID 456987, 2012
113. Pande R, Froggatt P, Baragwanath P, Harmston C: *Survival outcome of patients with screening versus symptomatically detected colorectal cancers*; *Colorectal Dis* 151:74-9, 2013
114. Parente F, Vailati C, Boemo C, Bonoldi E, Ardizzoia A, Ilardo A, Tortorella F, Cereda D, Cremaschini M, Moretti R: *Improved 5-year survival of patients with immunochemical faecal blood test-screen-detected colorectal cancer versus non-screening cancers in northern Italy*, *Dig Liver Dis* 47(1):68-72, 2015
115. Pollan M, Michelena MJ, Ardanaz E, Izquierdo A, Sanchez-Perez MJ, Torrella A: *Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes*; *Ann Oncol* 21: iii97–ii102, 2010

116. Pulte D, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Brenner H: *Survival of patients with non-Hodgkin lymphoma in Germany in the early 21st century*; Leuk Lymphoma 54:979-85, 2013
117. Raasch BA, Buettner PG, Garbe C: *Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution*; Br J Dermatol 155:401-7, 2006
118. Radespiel-Tröger M, Meyer M, Pfahlberg A, Lausen B, Uter W, Gefeller O: *Outdoor work and skin cancer incidence: a registry-based study in Bavaria*; Int Arch Occup Environ Health 82(3):357-63, 2009
119. Rassner G: *Neubildungen der Kutis* in Rassner G: *Dermatologie-Lehrbuch und Atlas*, 9. Auflage, 239-250, Elsevier, München, 2009
120. Rees JR, Zens MS, Celaya M, Riddle BL, Karagas MR, Peacock JL: *Survival after squamous cell and basal cell carcinoma of the skin: A retrospective cohort ananlysis*, International Journal of Cancer, Band 137, Heft 4, 878-884, 2015
121. Reifenberger J: *Basalzellkarzinom* in Braun-Falco O, Wolff H, Plewig G, Burgdorf W, Landthaler M (Hrsg): *Dermatologie, Venerologie und Allergologie*, 6. Auflage, 1633-1644, Springer, Berlin Heidelberg, 2012
122. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW, Polsky D: *ABCDE an evolving concept in the early detection of melanoma*, Arch Dermatol. 141(8):1032-1034, 2005
123. Ríos L, Nagore E, López JL, Redondo P, Martí RM, Fernández-de-Misa R, Soler B: *Melanoma Characteristics at Diagnosis From The Spanish National Cutaneous Melanoma Registry: 15 Years of Experience*; Actas Dermosifiliogr 104:789-99, 2013
124. Robert Koch-Institut (Hrsg.), Gabe E, Wildner M: *Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 52-Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede*; Berlin 2011
125. Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (Hrsg.): *Krebs in Deutschland 2007/2008*, 8. Ausgabe, Berlin, 2012
126. Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister Deutschland e.V. (GEKID) (Hrsg.): *Krebs in Deutschland 2011/2012*, 10. Ausgabe, Berlin, 2015
127. Rudolph C, Schnorr M, Eisemann N, Katalinic A: *Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010*, J Dtsch Dermatol Ges 13(8), 788-797, 2015

128. Schäfer M, Altenhofen L, Graf von Stillfried D: *Darmkrebsprävention: Teilnahmeraten stagnieren- mehr Information erforderlich*; Dtsch Arztebl 109: A 528-30, 2012
129. Scheffer S, Dauven S, Sieverding M: *Soziodemografische Unterschiede in der Teilnahme an Krebsfrüherkennungsuntersuchungen (KFU) in Deutschland - Eine Übersicht. [Sociodemographic differences in the participation in "early detection of cancer examinations" in Germany - a review]*; Gesundheitswesen 68:139-146, 2006
130. Schmidt AN, Nanne LB, Boyd AS, King LE Jr, Ellis D: *Oestrogen receptor-beta expression in melanocytic lesions*; Exp Dermatol.15:971-80, 2006
131. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA: *Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study*; JAMA Dermatol.149:541-7, 2013
132. Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Goydos JS, Beitsch PD, Urist MM, Ariyan S, Sussman JJ, Edwards MJ, Chagpar AB, Martin RC, Stromberg AJ, Hagendoorn L, McMasters KM: *Gender-related differences in outcome for melanoma patients*; Ann Surg. 243:693-700, 2006
133. Shen Y, Yang Y, Inoue LY, Munsell MF, Miller AB, Berry DA: *Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials*; J Natl Cancer Inst 97:1195-203, 2005
134. Stang A, Ziegler S, Büchner U, Ziegler B, Jöckel KH, Ziegler V: *Malignant melanoma and nonmelanoma skin cancers in Northrhine-Westphalia, Germany: a patient- vs. diagnosis-based incidence approach*; Int J Dermatol. 46:564-70, 2007
135. Statistisches Bundesamt Deutschland, *Lebenserwartung in Deutschland 2006-2011*, elektronische Ressource einzusehen unter <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Sterbefaelle/Tabellen/LebenserwartungDeutschland.html>, Abfrage am 02.11.13
136. Statistisches Bundesamt, *Krankheitskosten in Millionen Euro*, elektronische Ressource einzusehen unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=D2744192050C3634280442E8E3919B64.tomcat_GO_1_2?operation=previous&levelindex=3&levelid=1472105805801&levelid=1472105666179&step=2, Abfrage am 25.08.2016
137. Steding-Jessen M, Birch-Johansen F, Jensen A, Schüz J, Kjær SK, Dalton SO: *Socioeconomic status and non-melanoma skin cancer: a nationwide*

- cohort study of incidence and survival in Denmark*, Cancer Epidemiol. 34(6):689-95, 2010
138. Sterry W, Stockfleth E: *Maligne Epitheliale Tumoren* in Braun-Falco O, Wolff H, Plewig G, Burgdorf W, Landthaler M (Hrsg): *Dermatologie, Venerologie und Allergologie*, 6. Auflage, 1645-1672, Springer, Berlin Heidelberg, 2012
 139. Stockfleth E: *Hautkrebs-Ein Leitfaden für die Praxis*, 2.Auflage, 48-84, Uni-Med-Verlag, Bremen, 2008
 140. Stockfleth E, Terhorst D, Hauschild A, Zouboulis CC, Schlaeger M, Oster-Schmidt C, Diepgen T, Garbe C, Gollnick H, Korting C, Merk H, Sterry W, Kerl H, Berking C: *Aktinische Keratosen*, J Dtsch Dermatol Ges.10 Suppl 7:S1-23, 2012
 141. Stratigos AJ, Forsea AM, van der Leest RJT, de Vries E, Nagore E, Builliard JL, Trakatelli M, Paoli J, Peris K, Hercogova J, Bylaite M, Maselis T, Correia O, Del Marmol V: *Euromelanoma: a dermatology-led European campaign against nonmelanoma skin cancer and cutaneous melanoma: past, present and future*, British journal of dermatology, 167 Suppl. 2, 99-104, 2012
 142. Swetter SM, Layton CJ, Johnson TM, Brooks KR, Miller DR, Geller AC: *Gender differences in melanoma awareness and detection practices between middle-aged and older men with melanoma and their female spouses*; Arch Dermatol 145:488-90, 2009
 143. Thomas-Ahner JM, Wulff BC, Tober KL, Kusewitt DF, Rigganbach JA, Oberyshyn TM: *Gender differences in UVB-induced skin carcinogenesis, inflammation, and DNA damage*; Cancer Res. 67:3468-74, 2007
 144. Tryggvadóttir L, Gislum M, Hakulinen T, Klint A, Engholm G, Storm HH, Bray F; *Trends in the survival of patients diagnosed with malignant melanoma of the skin in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006*; Acta Oncol.49:665-72, 2010
 145. Tsao H, Olazagasti JM, Cordoro KM, Brewer JD, Taylor SC, Bordeaux JS, Chren MM, Sober AJ, Tegeler C, Bhushan R, Smith Begolka W; *Early detection of melanoma: Reviewing the ABCDEs*, J Am Acad Dermatol, 72:717-23, 2015
 146. Tumorregister München (TRM), Statistiken des Tumorzentrums München, elektronische Ressource einzusehen unter http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C43__G.pdf, Abfrage am 30.10.2015

147. van der Aa MA, Pukkala E, Coebergh JW, Anttila A, Siesling S: *Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands*; Int J Cancer 122:1854–1858, 2008
148. van der Leest RJ¹, de Vries E, Bulliard JL, Paoli J, Peris K, Stratigos AJ, Trakatelli M, Maselis TJ, Situm M, Pallouras AC, Hercogova J, Zafirovik Z, Reusch M, Olah J, Bylaite M, Dittmar HC, Scerri L, Correia O, Medenica L, Bartenjev I, Guillen C, Cozzio A, Bogomolets OV, del Marmol V: *The Euromelanom skin cancer prevention campaign in Europe: characteristics and results of 2009 and 2010*, J Eur Acad Dermatol Venereol. 25(12):1455-65, 2011
149. 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.148:903-10, 2012 (a)
150. Waldmann A , Nolte S, Weinstock MA, Breitbart EW, Eisemann N, Geller AC, Greinert R, Volkmer B, Katalinic A: *Skin cancer screening participation and impact on melanoma incidence in Germany--an observational study on incidence trends in regions with and without population-based screening*; Br J Cancer 106:970-4, 2012 (b)
151. Weigel S, Batzler WU, Decker T, Hense HW, Heindel W: *Erste epidemiologische Analyse der Brustkrebsinzidenz und der Tumorcharakteristika nach Implementierung des populationsbezogenen digitalen Mammografie-Screening-Programms (First epidemiological analysis of breast cancer incidence and tumor characteristics after implementation of population-based digital mammography screening.)*; Rofo 181:1144-50, 2009
152. White G, Cox N: *Melanocytes, Nevi, and Melanoma* in White G, Cox N: *Diseases of the Skin- A Color Atlas and Text*, 2. Edition, 651-660, MOSBY Elsevier, 2006
153. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC: *Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma*; J Natl Cancer Inst. 95:806-12, 2003
154. World Health Organization (WHO) (2015): *Skin cancer- How common is skin cancer?*, elektronische Ressource einzusehen unter <http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index2.html>, Abfrage am 21.10.2015

155. Wilson JMG, Jungner G: *Principles and Practice of Screening for Disease*, WHO 1968, elektronische Ressource einzusehen unter http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf, Abfrage am 31.10.2014
156. Wishart GC, Greenberg DC, Britton PD, Chou P, Brown CH, Purushotham AD, Duffy SW: *Screen-detected vs symptomatic breast cancer: is improved survival due to stage migration alone?*; Br J Cancer. 98:1741-4, 2008
157. Wittekind C, Meyer H (Hrsg.): *TNM Klassifikation maligner Tumoren*, 7. Auflage, 3. korrigierter Nachdruck, 151-165, Wiley-Vch-Verlag, Weinheim, 2010
158. Wu S, Han J, Li WQ, Li T, Qureshi AA: *Basal-cell carcinoma incidence and associated risk factors in U.S. women and men*; Am J Epidemiol 178:890-7, 2013
159. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut (ZfKD): *Datenbankabfrage*, elektronische Ressource einzusehen unter http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html, Abfrage am 17.01.2017

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Alexander Katalinic danke ich herzlich für die Bereitstellung des Themas und der Daten für diese Dissertation, sowie für seine Unterstützung in der Fertigstellung dieser Arbeit.

Mein außerordentlicher und ganz besonderer Dank gilt meinen Betreuerinnen Frau PD Dr. Annika Waldmann und Frau Dr. Nora Eisemann, die mich in allen Situationen und zu jeder Zeit unterstützt haben. Sie hatten immer ein offenes Ohr für mich und eine kreative, fachlich kompetente Lösung für meine Probleme.

Zuletzt danke ich meinen Eltern und meinem Freund João, die mich immer ermutigt, motiviert und an mich geglaubt haben.

Lebenslauf

Marie Zarncke

geboren am 14.04.1990

in Rostock



Universität

06/2015	3. Staatsexamen im Fach Medizin
04/2014	2. Staatsexamen im Fach Medizin
09/2012- 07/2013	Karls Universität Prag, Erasmussemester
09/2010	1. Staatsexamen im Fach Medizin
Seit 10/2008	Universität zu Lübeck Studiengang: Humanmedizin

Praxiserfahrungen

seit 02/2017	Frauenklinik, Städtisches Klinikum Lüneburg,
11/2015-12/2016	Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Marien Hospital Düren, Assistenzärztin
12/2014-04/2015	Chirurgie, Hospital de Santa Maria, Lissabon,
09/2014-12/2014	Innere Medizin, Medizinische Klinik und
05/2014 - 09/2014	Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Itzehoe,
09/2013	Dermatologische Praxis, Dr. med. Thierfelder,
08/2013	Internistische-Neurologische Intensivmedizin,
07/2013	Psychosomatik, AHG Klinik Schweriner See
04/2012	Radiologie, Helios Kliniken Schwerin, Famulatur
03/2012	Allgemeinarztpraxis, Dr. med. Ganssauge,
09/2011	Hämato-Onkologie, Diakonie Krankenhaus
08/2011	Gynäkologie und Geburtshilfe, Helios Kliniken Schwerin, Famulatur

seit 02/2011	Doktorarbeit am Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, Arbeitstitel „Vergleich der Epidemiologie von im Screening detektierten Hautkrebs mit symptomatischen Hautkrebs“
02/2011- 08/2012	Studienzentrum Dermatologie, UKSH Lübeck,
09/2009	Sana Kliniken Lübeck, Praktikum
08/2009	CVJM Lübeck, Sozialpraktikum
03/2009	Frauenklinik der Universität München, Praktikum
05/2007	Helios Kliniken Schwerin, Praktikum
06/2006	Montessori Schule Schwerin, Praktikum

Schulausbildung

08/2000- 07/2008	Gymnasium „Tisa von der Schulenburg“ Dorf Mecklenburg
	Abitur in: Deutsch, Biologie, Mathe, Englisch und Religion

Lüneburg, den 04.03.2018