

Aus dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie

an der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

---

Zeigen Screeningprogramme und neue Therapien  
Überlebensvorteile auf Bevölkerungsebene? -  
Herausforderungen und Chancen  
bei der Nutzung von Krebsregisterdaten

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Laura Schumann, M.Sc.

aus Stadthagen

Lübeck 2025

1. Berichterstatter\*in: Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

Ko-Betreuer\*in: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichterstatter\*in: Prof. Dr. med. Gunther Weitz

Tag der mündlichen Prüfung: 04.04.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 07.04.2025

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

## Liste der Publikationen

**Schumann L**, Hadwiger M, Eisemann N, Katalinic A. Lead-Time Corrected Effect on Breast Cancer Survival in Germany by Mode of Detection. *Cancers*. März 2024;16(7):1326.

[Impact Factor 2023: 4,5]

**Schumann L**\*, Eisemann N\*, Augustin J, Kieschke J, Meyer M, Kajüter H, Katalinic A. Association of early-stage incidence and mortality in malignant melanoma - a population-based ecological study. *J Dtsch Dermatol Ges*. Dezember 2023;21 Suppl 5:33–40.

[Impact Factor 2023: 5,5]

Eisemann N\*, **Schumann L**\*, Baltus H, Labohm L, Kraywinkel K, Katalinic A. Longer Survival From Melanoma in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. Januar 2024;121(2):45–51.

[Impact Factor 2024: 7,7]

\*geteilte Erstautorenschaft

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	iv
Abkürzungsverzeichnis .....	v
1 Einleitung .....	1
1.1 Epidemiologie, Früherkennung und neuartige Therapien bei Krebs1	
1.2 Entwicklung der Krebsregistrierung in Deutschland .....	2
1.3 Herausforderungen bei der Evaluierung von Krebsfrüherkennungsprogrammen und neuartigen Therapien .....	3
1.4 Forschungsbedarfe zur Evaluierung von Krebsfrüherkennungsprogrammen und neuartigen Therapien .....	4
2 Verbessertes Lead-Time-korrigiertes Überleben bei Screening-Teilnahme bei Brustkrebspatientinnen in Schleswig-Holstein .....	6
2.1 Hintergrund .....	6
2.2 Methoden .....	6
2.3 Ergebnisse .....	7
2.4 Diskussion .....	9
3 Kleinräumige Analyse des Zusammenhangs von Screening-Aktivität und Rückgang der Mortalität bei Hautkrebs .....	11
3.1 Hintergrund .....	11
3.2 Methoden .....	11
3.3 Ergebnisse .....	13
3.4 Diskussion .....	14
4 Verbesserung des Langzeitüberlebens unter Einfluss neuer Therapien beim malignen Melanom .....	15
4.1 Hintergrund .....	15
4.2 Methoden .....	15
4.3 Ergebnisse .....	16
4.4 Diskussion .....	17
5 Diskussion und Ausblick .....	19
5.1 Herausforderungen bei der Nutzung von Krebsregisterdaten .....	19
5.2 Chancen bei der Nutzung von Krebsregisterdaten .....	21
5.3 Ausblick .....	22
Literaturverzeichnis .....	vi
Anhang .....	ix
Danksagung .....	xii

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für Gruppe TS und MSP mit Lead-Time-Korrektur. ....	9
Abbildung 2: Pearson-Korrelationsmatrix für alle Inzidenz- und Mortalitätsvariablen. ....	13
Abbildung 3: Zeitliche Trends des 5JRÜ für das maligne Melanom in vier Zeitperioden nach Geschlecht, Altersgruppe und UICC-Stadium.....	17

## Abkürzungsverzeichnis

5JRÜ	Relatives 5-Jahres-Überleben
APC	Jährliche prozentuale Änderung (annual percentage change)
FK	(andere) Früherkennung
HKS	Hautkrebs-Screening
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
KI	Konfidenzintervall
MSP	Mammographie-Screening-Programm
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SU	Selbstuntersuchung
TNM	Tumor (T), Nodes (N), Metastasen (M)
TS	Tumorsymptomatik
UICC	Union internationale contre le cancer
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

# 1 Einleitung

In der vorliegenden kumulativen Dissertation wird der Einfluss der Faktoren Früherkennung (Screening) und Therapie in einem bevölkerungsbezogenen Setting auf das Überleben nach einer Brust- oder Hautkrebsdiagnose untersucht. Dabei wurden für alle Analysen die Daten der (epidemiologischen) Krebsregister in Deutschland verwendet, deren Nutzung viele Chancen bietet, aber auch Herausforderungen mit sich bringt.

In der ersten Studie wird untersucht, ob sich das Überleben von Brustkrebspatientinnen, deren Krebs im Screening entdeckt wurde, vom Überleben von Patientinnen mit anderen Detektionsarten unterscheidet. Die zweite Studie analysiert, ob in Landkreisen mit einer höheren Screening-Aktivität auch ein Rückgang der Mortalität bezogen auf das maligne Melanom sichtbar ist. Die dritte Studie dieser Dissertation befasst sich mit der Auswirkung der Einführung neuer Therapien für die Behandlung des malignen Melanoms und untersucht, ob sich nach Einführung dieser neuen Therapien auch das Überleben auf Bevölkerungsebene verbessert.

## 1.1 *Epidemiologie, Früherkennung und neuartige Therapien bei Krebs*

Insgesamt wurden in Deutschland im Jahr 2020 ungefähr 230.000 neue Krebserkrankungen bei Frauen und ungefähr 260.000 bei Männern diagnostiziert. Brustkrebs ist bei Frauen mit 70.550 Neuerkrankungen die am häufigsten auftretende Krebserkrankung (30,5 %). Das maligne Melanom stellt bei Frauen den vierthäufigsten (4,9 %) und bei Männern den fünfhäufigsten (4,7 %) diagnostizierten Krebs mit ungefähr jeweils 12.000 Krebsneuerkrankungen dar (1).

Mit dem Ziel, Krebserkrankungen in einem früheren Stadium bei asymptomatischen Menschen zu diagnostizieren, wurde 2004 das Mammographie-Screening-Programm (MSP) und 2008 das Hautkrebs-Screening (HKS) deutschlandweit eingeführt. Im Unterschied zu dem HKS handelt es sich beim MSP um ein organisiertes Screening-Programm nach europäischen Leitlinien. Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren erhalten regelmäßig alle zwei Jahre ein Einladungsschreiben<sup>1</sup>, welches

---

<sup>1</sup> Mit dem Beschluss vom September 2023 wurde die obere Altersgrenze auf 75 Jahre ausgeweitet. Die organisierten Einladungen werden für diese Altersgruppe zurzeit (Stand 10/2024) noch vorbereitet (2).

auch eine ausführliche Informationsbroschüre beinhaltet. Die Behandlung dieser Krebsentitäten in einem früheren Stadium eröffnet die Möglichkeit, die brustkrebs-spezifische Mortalität zu reduzieren, die Überlebenschancen zu erhöhen und die Lebensqualität zu steigern (3,4).

Mit dem Wissen, dass besonders Personen mit Tumoren im weit fortgeschrittenen Stadium eine ungünstige Prognose haben, liegt zusätzlich ein besonderes Augenmerk auf neu eingeführten Therapien, die genau auf diese spezielle Situation abzielen. So wurden ab 2011 neue Therapieoptionen wie Immuntherapien und zielgerichtete Wirkstoffe speziell für die Behandlung von Melanomen im fortgeschrittenen Stadium in die Regelversorgung eingeführt (5).

## *1.2 Entwicklung der Krebsregistrierung in Deutschland*

In Deutschland blickt die Krebsregistrierung auf eine lange Tradition zurück. Die ersten drei Vorstöße in der Krebsregistrierung waren das Krebsregister Hamburg (1927) (6), das nationale Krebsregister der DDR (1961), das später unter dem Namen „Gemeinsames Krebsregister der ostdeutschen Bundesländer“ weitergeführt wurde (7), und das Krebsregister Saarland (1967) (8). Mit einem ersten Bundeskrebsregistergesetz in den 1990er Jahren wurde die Krebsregistrierung verpflichtend und somit ein Grundstein für ein flächendeckendes Netz von Landeskrebsregistern gelegt (9). Dabei wurde zunächst in epidemiologische und klinische Krebsregister unterschieden. Epidemiologische Krebsregister liefern Daten zum Auftreten und zur Häufigkeit von Krebserkrankungen und ihre Verteilung nach Alter, Geschlecht und Wohnort. Klinische Krebsregister hingegen erfassen Daten, die im Laufe einer Krebserkrankung eingehen (z. B. einzelne Behandlungsschritte und Rückfälle). Epidemiologische Krebsregister sind seit 2009 flächendeckend etabliert und erreichen eine zunehmend vollständige Abdeckung der Bevölkerung (Vollständigkeit) (10). Seit 2020 ist auch der Aufbau der klinischen Krebsregister beendet. Mittlerweile sind jedoch beide Registerformen in den meisten Bundesländern zu integrierten Krebsregistern zusammengeführt worden (11).

Zur weiteren bundesweiten Zusammenführung und Auswertung von Krebsregisterdaten wurde mit dem Bundeskrebsregisterdatengesetz 2009 das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut eingerichtet. Dieses erhält seit



Ende 2011 anonymisierte Daten aus den Landesregistern und generiert daraus bundesweite Krebsdaten (12). Ein nächster Entwicklungsschritt erfolgte mit dem Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten 2021. Dadurch konnte der vom ZfKD bereitgestellte Datensatz deutlich erweitert werden. Zudem sollen zusätzliche Verknüpfungen von Krebsregisterdaten durch dieses Gesetz ermöglicht werden. Hierzu wird unter Beachtung der rechtlichen Voraussetzungen bis Ende 2024 ein Konzept entwickelt (11).

### 1.3 Herausforderungen bei der Evaluierung von Krebsfrüherkennungsprogrammen und neuartigen Therapien

Eine Herausforderung bei der Evaluierung von Krebsfrüherkennungsprogrammen ist das Festlegen darauf, wie „Erfolg“ oder „Nutzen“ gemessen werden soll. So wird im nationalen Krebsplan von 2008 festgelegt, dass Krebsfrüherkennungsprogramme vor allem hinsichtlich einer Mortalitätssenkung evaluiert werden sollen (10). Bei der (*rohen*) *Mortalität* wird die Anzahl der Todesfälle in Bezug zu der gesamten Bevölkerung gesetzt. *Mortalität* ist eine verlässliche Maßzahl, um die Entwicklung des Krebsgeschehens abzubilden. Für die einzelne Person mit einer Krebsdiagnose ist jedoch das Überleben von größerer Relevanz. Die *Überlebensrate* gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass eine Person ab der Krebsdiagnose nach einer bestimmten Zeit (typischerweise fünf oder zehn Jahre) noch lebt (Kaplan-Meier-Methode). Das *Hazard Ratio (HR)* vergleicht das Risiko für das Auftreten eines Events (hier: Tod) zu jedem Zeitpunkt innerhalb eines definierten Zeitraums von zwei Gruppen. Das *relative Überleben* gibt das Überleben im Bezug zur allgemeinen Bevölkerung an und berücksichtigt somit, dass nur ein Teil der Sterbefälle unter Krebserkrankten auch auf die Krebserkrankung zurückzuführen ist (13). Alle genannten Begriffe stellen eine Bewertung der Sterblichkeit nach einer Krebserkrankung dar und werden der Einfachheit im Folgenden unter „Mortalität“ subsumiert.

Neben der Wahl der zu schätzenden Zielgröße stellt auch die Wahl des Studiendesigns eine Herausforderung dar. Die beste Evidenz für die Evaluierung würde in der Regel mit einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) erreicht werden. Da sowohl das HKS als auch das MSP bereits national eingeführt worden sind, ist die Durchführung eines RCTs nicht mehr möglich. Die bestverfügbare Evidenz kann dann mit Beobachtungsstudien erzielt werden. In Beobachtungsstudien

ist das Potential für Verzerrungen durch Selektionsbias, Informationsbias und Confounding erhöht, sodass diese schon bei der Studienplanung berücksichtigt werden müssen (14).

Es ist bekannt, dass vor allem die Evaluierung von Früherkennungsmaßnahmen durch verschiedene Faktoren verzerrt werden kann. So führt z. B. auch ohne Veränderung der Gesamtlebenszeit allein die zeitliche Vorverlegung der Krebsdiagnose durch ein Screening zu einem längeren Überleben nach der Diagnose (*Lead-Time-Bias*) (15). Ebenfalls ist gut bekannt, dass Teilnehmende am Screening tendenziell einen gesünderen Lebensstil und dadurch oft längere Überlebenszeiten haben als Nicht-Teilnehmende (*Healthy-Screenee-Bias*) (16).

#### *1.4 Forschungsbedarfe zur Evaluierung von Krebsfrüherkennungsprogrammen und neuartigen Therapien*

Es wurde bereits in Studien gezeigt, dass das organisierte Brustkrebs-Screening mittels Mammographie zu einer Mortalitätsreduktion führt (17). Es ist bekannt, dass ein Großteil des Effekts darauf zurückzuführen ist, dass durch das Screening die Tumore in einem früheren Stadium entdeckt werden und somit besser behandelt werden können (18). Es bleibt jedoch zu zeigen, ob sich die Teilnahme am MSP jenseits der frühen Tumorentdeckung auf Bevölkerungsebene prognostisch günstig auf das Langzeitüberleben auswirkt.

Bei der Evaluation des HKS sind Ergebnisse zu einer Mortalitätsreduktion bisher noch nicht verfügbar. So wird im Abschlussbericht des Gemeinsamen Bundesausschusses der Jahre 2014-2018 berichtet, dass noch nicht abschließend beurteilt werden kann, ob das Ziel einer Senkung der Mortalität erreicht wurde (3). Mit der längeren Beobachtungszeit nach Einführung des Screenings und damit einer besseren Datenbasis kann nun mit Krebsregisterdaten versucht werden, einen weiteren Schritt zur Evaluation des HKS beizutragen. Im Gegensatz zum HKS ist die Studienlage zu den neu eingeführten Therapien für das maligne Melanom eindeutig: RCTs zeigen, dass sich das Überleben unter den neu entwickelten Therapien verbessert hat (5), aber ist dieser Effekt auch auf Bevölkerungsebene in Deutschland sichtbar? Vor dem Hintergrund dieser Problemstellung ergaben sich folgende konkrete Forschungsfragen, denen in den drei Einzelpublikationen dieser Dissertation nachgegangen wurde:

1. Gibt es einen Unterschied im Überleben bei Brustkrebspatientinnen in Schleswig-Holstein, deren Brustkrebs im Screening entdeckt wurde, im Gegensatz zu Patientinnen mit anderen Detektionsarten?
  
2. Gibt es eine Korrelation zwischen der Inzidenz früher Stadien des malignen Melanoms (als Surrogatparameter für die Screening-Aktivität) und der Melanom-Mortalität in den Folgejahren auf Kreisebene in Deutschland?
  
3. Ist eine Verbesserung des Überlebens nach Melanom-Diagnose in Deutschland sichtbar und fallen eventuell eingetretene Verbesserungen mit der Einführung neuer Therapien zusammen?

## 2 Verbessertes Lead-Time-korrigiertes Überleben bei Screening-Teilnahme bei Brustkrebspatientinnen in Schleswig-Holstein

### 2.1 Hintergrund

Studien haben bereits gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Überleben und der Art der Krebsdetektion bei Brustkrebs gibt. Frauen, deren Brustkrebs im Screening entdeckt wurde, weisen eine längere beobachtete Überlebenszeit auf. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass das beobachtete Überleben durch den sogenannten *Lead-Time-Bias* verzerrt wird. Da die Diagnose bei Personen, deren Krebs im Screening entdeckt wird, vor dem Eintreten von Symptomen erfolgt, erscheint das Überleben länger, auch wenn die frühere Diagnose keinen Effekt auf das Überleben hat.

Die meisten Studien betrachten dabei ein 5- oder 10-Jahres-Überleben. Die Datenbasis des Krebsregisters Schleswig-Holsteins umfasst jedoch Daten von Brustkrebspatientinnen, mit denen eine Aussage zum Langzeitüberleben (15 Jahre) getroffen werden kann, und weist zudem Informationen über die Detektionsart auf. Somit ist es möglich auf Grundlage dieser Datenbasis in dieser Studie die Fragestellung zu untersuchen, ob es einen Unterschied im Lead-Time-korrigierten Langzeitüberleben bei Brustkrebspatientinnen in Schleswig-Holstein gibt, deren Brustkrebs im Screening entdeckt wurde, im Gegensatz zu Patientinnen mit anderen Detektionsarten.

### 2.2 Methoden

Für die Analyse wurden Frauen im Alter von 50-69 Jahren eingeschlossen, deren Brustkrebs (ICD-10 Code: C50 oder D05) zwischen 2000 und 2022 diagnostiziert wurde. Die Detektionsart wurde in die Gruppen „Brustkrebs-Screening (MSP)“, „(andere) Früherkennung (FK)“, „Tumorsymptomatik (TS)“, „Selbstuntersuchung (SU)“ und „fehlend (X)“ eingeteilt. Die Studienpopulation wurde deskriptiv hinsichtlich soziodemografischer Variablen und Tumorcharakteristiken beschrieben. Es wurde die Überlebenszeit zwischen der Brustkrebsdiagnose und dem allgemeinen Tod betrachtet. Patientinnen, die nach dem 31. April 2022 noch lebten, wurden

zu diesem Zeitpunkt zensiert. Es wurde das 15-Jahres-Überleben nach der Brustkrebsdiagnose geschätzt.

Für die erste Überlebenszeitanalyse wurde eine Kaplan-Meier-Kurve und eine simple und multiple Cox-Regression mit allen Detektionsarten berechnet. Bei der multiplen Cox-Regression wurde für Alter, UICC-Stadium und Grading adjustiert. Die Gruppe TS war in allen Analysen die Referenzgruppe.

Im zweiten Schritt wurde die Überlebenszeit der Gruppe MSP für Lead-Time-Bias korrigiert. Dafür wurde die Methode von Duffy et al. (2008) verwendet. Grundlegend dafür ist die sogenannte „sojourn“-Zeit. Sie beschreibt die Zeit, in der ein Tumor asymptomatisch ist, aber im Screening detektiert werden kann, und wird aus klinischen Studien geschätzt. In Anlehnung an Duffy et al. wurde für diese Analyse die sojourn-Zeit von Tabar et al. aus dem Jahr 2000 verwendet. Mit dieser korrigierten Überlebenszeit wurden erneut simple und multiple Cox-Regressionen berechnet, in denen das korrigierte Risiko der Gruppe MSP zu jedem Zeitpunkt der Beobachtungszeit zu versterben der Gruppe TS gegenübergestellt wurde.

Als erste Sensitivitätsanalyse wurden zwei aktuellere sojourn-Zeiten aus den Jahren 2019 (Aarts et al.) und 2023 (Choi et al.) verwendet, um die Überlebenszeiten der Gruppe MSP für Lead-Time-Bias zu korrigieren. Auch hier wurden simple und multiple Cox-Regression angepasst und die Ergebnisse gegenübergestellt. Zudem wurde in einer zweiten Sensitivitätsanalyse die Gruppe TS gegen eine gepoolte Gruppe getestet, in der die Gruppen SU, FK und MSP zusammengefasst wurden.

Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Die statistische Analyse wurde mit dem Statistikprogramm R (Version 4.1.1) durchgeführt.

### 2.3 *Ergebnisse*

In die Analysen wurden insgesamt 32.169 Frauen eingeschlossen. Davon wurde bei 2.334 Frauen der Brustkrebs durch Symptome entdeckt (Gruppe TS) und bei 9.329 Frauen durch das Mammographie-Screening (Gruppe MSP). Frauen der Gruppe TS hatten überwiegend einen Tumor mit höherem Stadium und Grading. So lag der Anteil an Frauen mit UICC-Stadium 0 oder I bei knapp 30 %, während dieser Anteil bei Frauen in der Gruppe MSP bei über 65 % lag.

In der Kaplan-Meier-Kurve hatten Frauen in der Gruppe TS die kleinste Überlebenswahrscheinlichkeit von allen Gruppen. Die Gruppe MSP hatte die höchste Überlebenswahrscheinlichkeit, dicht gefolgt von der Gruppe FK. Dementsprechend war in der simplen Cox-Regression die Sterbewahrscheinlichkeit zu jedem Zeitpunkt der Nachbeobachtungszeit in der Gruppe MSP um 77 % geringer als in der Referenzgruppe TS (HR = 0,23, 95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,21; 0,25). Nach der Adjustierung für Alter, UICC-Stadium und Grading erhöhte sich das HR auf 0,50 (95 %-KI: 0,45; 0,55).

Bei dem Vergleich der Gruppe MSP zu TS mit der Korrektur der Überlebenszeit in der Screening-Gruppe für Lead-Time-Bias war ebenfalls ein Überlebensvorteil für die Gruppe MSP sichtbar (HR = 0,36, 95 %-KI: 0,33; 0,40). Ein Überlebensvorteil blieb auch nach der Adjustierung für Alter, UICC-Stadium und Grading bestehen (HR = 0,84, 95 %-KI: 0,75; 0,94).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigten, dass eine kürzere sojourn-Zeit (Choi et al.) zu größeren Unterschieden bei der Überlebenswahrscheinlichkeit führt und eine längere sojourn-Zeit (Aarts et al.) zu kleineren Unterschieden (**Abbildung 1**). Diese Effekte blieben auch in der simplen und multiplen Cox-Regression bestehen. Alle zugehörigen HR waren signifikant unterschiedlich von 1, außer dem HR in der multiplen Cox-Regression mit der Korrektur nach Aarts et al. ( $p = 0,061$ ).

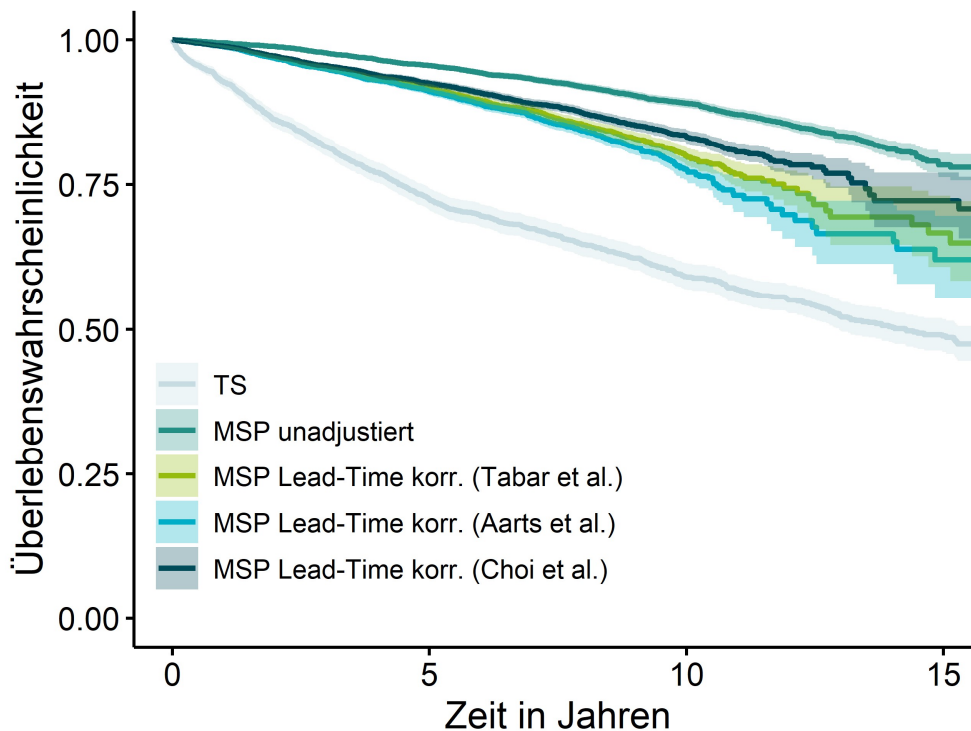


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für Gruppe TS und MSP mit Lead-Time-Korrektur. MSP: Mammographie-Screening-Programm, TS: Tumorsymptomatik

Die zweite Sensitivitätsanalyse, in der als Referenzgruppe die Gruppen SU, FK und MSP zusammengefasst wurden, zeigte robuste Ergebnisse. So war das HR in der multiplen Cox-Regression mit der Hauptanalyse vergleichbar und nur ein wenig extremer (HR = 0,71, 95 %-KI: 0,65; 0,77).

#### 2.4 Diskussion

Es konnte gezeigt werden, dass für die Screening-Gruppe auch nach der Korrektur für Lead-Time-Bias und Adjustierung für Alter, UICC-Stadium und Grading weiterhin ein Überlebensvorteil besteht (HR= 0,84, 95 %-KI: 0,75; 0,94). In Abhängigkeit von der verwendeten sojourn-Zeit liegen die adjustierten Mortalitätsreduktionen in dieser Arbeit zwischen 10 % und 27 %. Diese Ergebnisse reihen sich gut in zwei bereits publizierte Reviews ein, die u. a. eine Reduktion von 19 % und 22 % berichten.

Eine Unsicherheit in dieser Analyse bestand in der Möglichkeit, dass die Detektionsarten von den Ärztinnen und Ärzten inkorrekt übermittelt wurden und somit keine verlässliche Datenbasis vorläge. Sowohl die Ergebnisse der Hauptanalyse, die sich gut in bestehende Literatur einfügen, als auch die robusten Ergebnisse der

zweiten Sensitivitätsanalyse lassen jedoch vermuten, dass Missklassifikationen der Detektionsart kein relevantes Problem darstellten.

Eine Limitation in der Analyse bezogen auf die Datenbasis war, dass wichtige klinische Parameter (z. B. Hormonrezeptorstatus) nicht in den Daten enthalten waren, sodass eine Adjustierung für diese nicht möglich war. Als Stärke der verwendeten Daten kann die lange Nachbeobachtungszeit hervorgehoben werden. Sie ermöglichte die Berechnung des 15-Jahres-Überlebens, während viele anderen Studien nur ein 5- oder 10-Jahres-Überleben betrachten konnten.



### 3 Kleinräumige Analyse des Zusammenhangs von Screening-Aktivität und Rückgang der Mortalität bei Hautkrebs

#### 3.1 *Hintergrund*

Im Jahr 2008 wurde das nationale HKS in Deutschland eingeführt. Grundlegend dafür waren unter anderem die vielversprechenden Resultate des Pilotprojekts SCREEN in Schleswig-Holstein. Dessen Ergebnisse einer Mortalitätsreduktion nach Einführung eines regionalen Screenings konnten bis jetzt nicht für das nationale HKS reproduziert werden. Denkbare Gründe dafür reichen von einer möglicherweise zu kurzen Nachbeobachtungszeit seit Einführung des HKS bis zu einem fundamentalen Unterschied zwischen dem HKS und dem SCREEN-Screening.

RCTs sind nicht mehr zu erwarten, so dass andere Wege zur Generierung von Evidenz benötigt werden. Eine Möglichkeit ist die Verwendung von Krankenkassendaten. Eine geplante Fall-Kontroll-Studie von Stang et al. (2022) scheiterte jedoch daran, dass die Abrechnungs\_codes nicht nur ausschließlich für das HKS verwendet wurden.

Krebsregisterdaten sind eine alternative Datenquelle für eine Evaluation des HKS. Um die Problematik des Mangels an zuverlässigen Daten bezüglich der Teilnahme am HKS zu umgehen, wurde der Ansatz von Das et al. (2005) verwendet und die Inzidenz der Frühstadien-Melanome (in situ oder TNM-Stadium T1) als Surrogatparameter für die Screening-Aktivität benutzt. So wird in dieser Studie die Fragestellung untersucht, ob es auf Kreisebene in Deutschland eine Korrelation zwischen der Inzidenz früher Stadien des malignen Melanoms (als Surrogatparameter für die Screening-Aktivität) und der Melanom-Mortalität in den Folgejahren gibt.

#### 3.2 *Methoden*

Die Daten zur Melanom-Inzidenz für die Landkreise in Deutschland wurden vom ZfKD bereitgestellt. Es wurden alle Personen mit inzidentem Melanom (ICD-10 Code: C43 oder D03) zwischen 2005 und 2016 eingeschlossen. Das Krebsregister des jeweiligen Bundeslandes stellte die Daten zur Melanom-Mortalität auf

Kreisebene zur Verfügung. Dabei wurden alle Melanom-Todesfälle (offizielle Todesursache) zwischen 2005 und 2018 eingeschlossen. Die Analyse fokussierte sich auf fünf Bundesländer mit der höchsten Vollzähligkeit bei der Melanom-Registrierung (mind. 85 % im Mittel über alle Jahre; Schleswig-Holstein, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz und Bayern).

Es wurden verschiedene Operationalisierungen der Inzidenzvariablen definiert, da sowohl hohe absolute Änderungen als auch starke Anstiege eine hohe Screening-Aktivität anzeigen können. So wurden altersstandardisierte Inzidenzraten direkt nach der Einführung des HKS (2008-10), die Veränderung der Inzidenzraten der aktuellsten Periode zur Zeitperiode vor dem HKS und die jährliche prozentuale Änderung der Inzidenzraten (annual percentage change, APC) für den Zeitraum 2007-09 berechnet. Ebenso könnte ein effektives HKS die Mortalität in zwei Weisen beeinflussen: es könnte eine kleine absolute Mortalitätsrate erreicht werden oder ein großer Rückgang der Mortalitätsrate. So wurden auch für die Mortalität verschiedene Operationalisierungen (altersstandardisierte Raten, Differenz von altersstandardisierten Raten und APCs) bestimmt.

Der Zusammenhang zwischen den Inzidenz- und Mortalitätsvariablen wurde auf zwei Weisen untersucht. Erstens wurden Pearson's Korrelationskoeffizienten für alle paarweisen Kombinationen berechnet und in einer Korrelationsmatrix dargestellt. Zweitens wurden drei lineare Regressionen angepasst, um den Effekt der Screening-Aktivität auf die Melanom-Mortalität zu verschiedenen Zeitpunkten zu untersuchen. In allen drei Modellen war der APC der Inzidenz in den Jahren 2007-09 der Prädiktor für die Zielvariable der altersstandardisierten Melanom-Mortalität in den Jahren (2010-12, 2013-15, 2016-18). Moran's I zeigte keine räumliche Autokorrelationen an, sodass eine reguläre lineare Regression verwendet wurde.

Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Die statistische Analyse wurde mit dem Statistikprogramm R (Version 4.1.1) durchgeführt.

### 3.3 Ergebnisse

Die eingeschlossenen Kreise umfassten im Mittel eine Population von ungefähr 45 Millionen Menschen in den Jahren 2005-16. Die Anzahl der Frühstadien-Melanome stieg zwischen der Periode vor dem HKS (2005-07) und der Periode nach dem HKS (2008-10) um 69 % an. Dieser Anstieg war auch grafisch für alle Kreise zu beobachten. Dabei war der Anstieg in Kreisen mit vorher niedriger Inzidenz ausgeprägter. Im Gegensatz dazu konnte ein solcher zeitlicher Trend bei der Melanom-Mortalität grafisch nicht beobachtet werden. So waren auch bei den APCs der Mortalität für alle Zeitperioden Werte um die 0 % herum zu verzeichnen.

Die Korrelationsanalyse zeigt schwache Korrelationen zwischen Inzidenz- und Mortalitätsvariablen (**Abbildung 2**). Die Werte schwankten dabei zwischen -0,14 und 0,10 und waren alle nicht signifikant von Null verschieden.

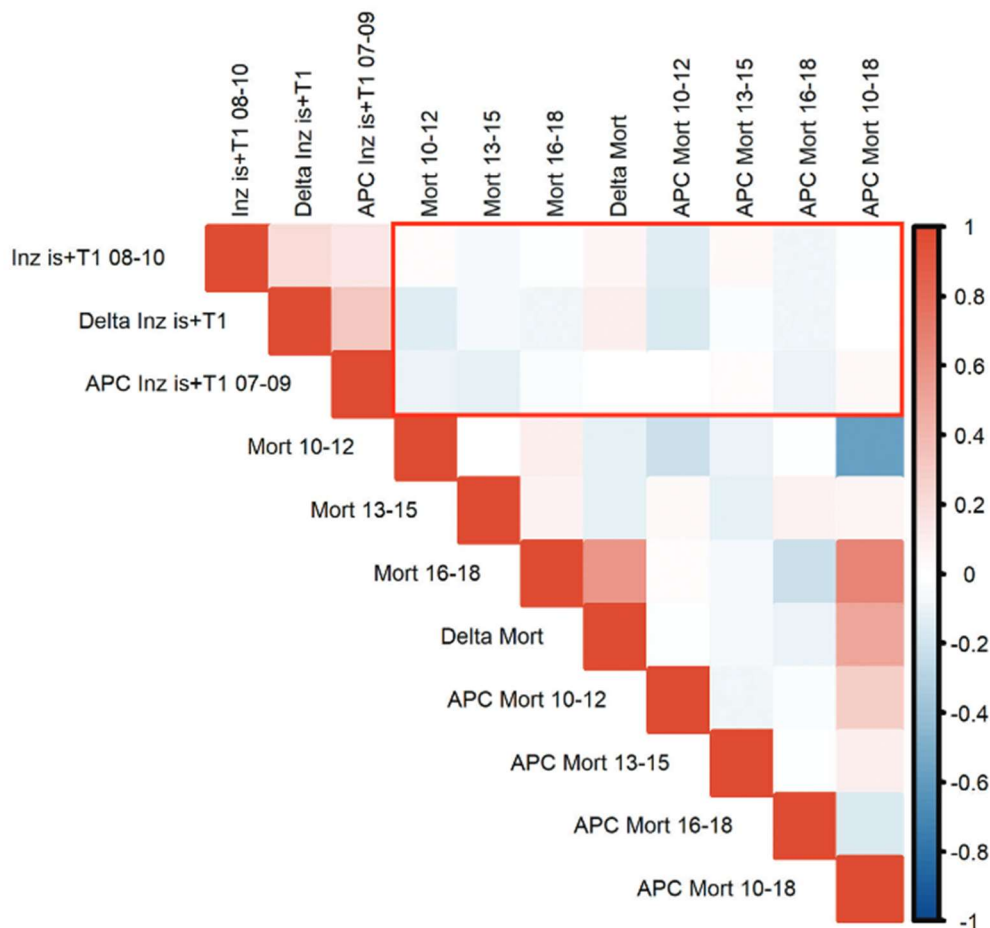


Abbildung 2: Pearson-Korrelationsmatrix für alle Inzidenz- und Mortalitätsvariablen. Korrelationen der Inzidenz- mit Mortalitätsvariablen liegen innerhalb des roten Rechtecks.

Alle drei Modelle der linearen Regression deuten auf eine niedrigere Mortalitätsrate bei einem größeren Anstieg der Inzidenzrate der Frühstadien-Melanome hin, da alle Regressionskoeffizienten negativ waren. Der größte Effekt wurde bei dem zweiten Modell gefunden: Für jeden Anstieg in der Inzidenzrate der Frühstadien-Melanome um 1 Prozentpunkt in 2007-09 reduziert sich die Mortalitätsrate in 2013-15 im Mittel um 0,0029/100.000. Dieses Ergebnis war, wie alle anderen, nicht signifikant.

### 3.4 *Diskussion*

Die Ergebnisse der Studie zeigen den erwarteten Anstieg an Frühstadien-Melanomen nach der Einführung des HKS. Im Gegensatz dazu ist kein Trend in der altersstandardisierten Mortalität zu erkennen – weder auf Kreisebene noch gesamt. Stattdessen wird eine hohe Variabilität in den Daten sichtbar. Die explorative Korrelationsanalyse zeigte plausible, jedoch sehr schwache Zusammenhänge. Dies gilt auch für die Regressionsanalyse. Für einen Anstieg der Frühstadien-Inzidenz um 17 % (wie im Median beobachtet) wird eine jährliche Melanom-Mortalitätsreduktion von 2,1 % vorhergesagt (Modell 2, welches den stärksten Effekt schätzt). Im Vergleich zu anderen Screening-Programmen ist dies ein sehr kleiner Effekt (z. B. 20 – 25 % Mortalitätsreduktion beim MSP).

Diese kleine Effektgröße steht im Kontrast zu Studien von Datzmann et al. oder Katalinic et al., die deutlich größere Effekte berichteten. Mögliche Gründe für den hier gemessenen kleinen Effekt könnten sein, dass die Teilnehmerate im aktuellen HKS zu gering ist, um relevante Effekte auf Bevölkerungsebene zu zeigen (nur ungefähr 30 % über zwei Jahre) oder dass die Screening-Untersuchungen eine zu geringe Qualität haben, insbesondere in Hinsicht auf die Sensitivität (einige Körperstellen werden weniger häufig genau untersucht).

## 4 Verbesserung des Langzeitüberlebens unter Einfluss neuer Therapien beim malignen Melanom

### 4.1 Hintergrund

In 2011 wurden neuartige Immuntherapien für die Behandlung des malignen Melanoms in Deutschland eingeführt: zunächst die Immun-Checkpoint-Inhibitoren, gefolgt von weiteren Therapieverbesserungen wie BRAF- und MEK-Inhibitoren, sowie Kombinationstherapien. Diese neuen Therapien zielen vor allem auf die Behandlung von Melanomen in einem fortgeschrittenen Stadium (UICC-Stadium III und IV) und damit einer ungünstigen Prognose ab.

Mit den verfügbaren Krebsregisterdaten soll der Frage nachgegangen werden, inwieweit diese neuen Therapien zu Vorteilen im Überleben auf Bevölkerungsebene führen. Dafür wird in dieser Studie untersucht, ob sich das Überleben nach einer Melanom-Diagnose in Deutschland verbessert hat, und ob potentielle Verbesserung mit der Einführung neuer Therapien zeitlich in Verbindung gebracht werden können.

### 4.2 Methoden

Die Daten für die Analyse wurden vom ZfKD bereitgestellt. Eingeschlossen wurden alle neu diagnostizierten Personen mit „invasivem malignem Melanom der Haut“ (ICD-10 Code: C43) in den Jahren 2000 bis 2019. Da über den Zeitraum mehrere TNM-Auflagen verwendet wurden, wurde das UICC-Stadium für alle Fälle anhand der Angaben zu Tumorgröße, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen und Ulzeration neu bestimmt. Fehlende Werte für diese Variablen im Datensatz wurden mit Hilfe der multiplen Imputation unter Verwendung einer Vielzahl von Imputationsprädiktoren (u. a. Alter, Geschlecht, Lokalisation) ersetzt.

Es wurde das relative 5-Jahres-Überleben (5JRÜ) für vier Zeitperioden (2000-04, 2005-09, 2010-14 und 2015-19) unter der Verwendung des Periodenansatzes berechnet. Dieser erlaubt auch Berechnungen für aktuelle Kalenderjahre. Dabei wurde das 5JRÜ stratifiziert/standardisiert nach Geschlecht, Altersgruppe (unter 50 Jahre, 50-69 Jahre, über 70 Jahre) und Tumorstadium berechnet, um für regionale und zeitliche Unterschiede in diesen Variablen zu korrigieren. Zusätzlich wurde

mittels einer speziellen Poisson-Regression der (lineare) zeitliche Trend des 5JRÜ auf Signifikanz untersucht.

Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Die statistische Analyse wurde mit dem Statistikprogramm R (Version 4.1.1) durchgeführt.

### 4.3 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 301.486 Personen mit der Diagnose „malignes Melanom der Haut“ eingeschlossen. Melanome wurden dabei am häufigsten in einem frühen Stadium diagnostiziert (72 % UICC I und 16 % UICC II) und nur in 3 % der Fälle lagen Fernmetastasen vor (UICC IV). Über die vier Kalenderperioden zeigte sich eine leichte Verschiebung zugunsten der frühen Stadien.

Das 5JRÜ war in der Zeitperiode 2014-19 in allen Subgruppen größer oder vergleichbar zu der Zeitperiode 2000-04. Für Frauen wie für Männer stieg nach einem (unterschiedlich starken) Einbruch 2005-09 das 5JRÜ kontinuierlich an und die Schere im Überleben schloss sich über die Zeit wieder. Auch bei den drei Altersgruppen war nach einer Stagnation bzw. einem Rückgang in der Periode 2005-09 ein stetiger Anstieg im 5JRÜ zu verzeichnen.

Unterschiedliche Trends zeigten sich bei den UICC-Stadien. Bei den fortgeschrittenen Melanomen (UICC III und IV) traten größere Verbesserungen auf als bei den günstigeren UICC-Stadien I und II. So blieb das Überleben für UICC II (-1,7 Prozentpunkte) und für UICC I (+2 Prozentpunkte) nahezu konstant. Im Gegensatz dazu stieg das 5JRÜ von 2000-04 zu 2015-19 um 4,7 Prozentpunkte für UICC III und um 7,7 Prozentpunkte für UICC IV. Dabei trat die absolut größte Verbesserung von der Zeitperiode 2010-14 zu 2015-19 auf. Das 5JRÜ verbesserte sich für UICC I, II, III und IV jeweils um 1, 3, 4 und 5 Prozentpunkte. Somit sind auch hier die stärksten Verbesserungen für die ungünstigen Stadien III und IV zu beobachten (**Abbildung 3**).

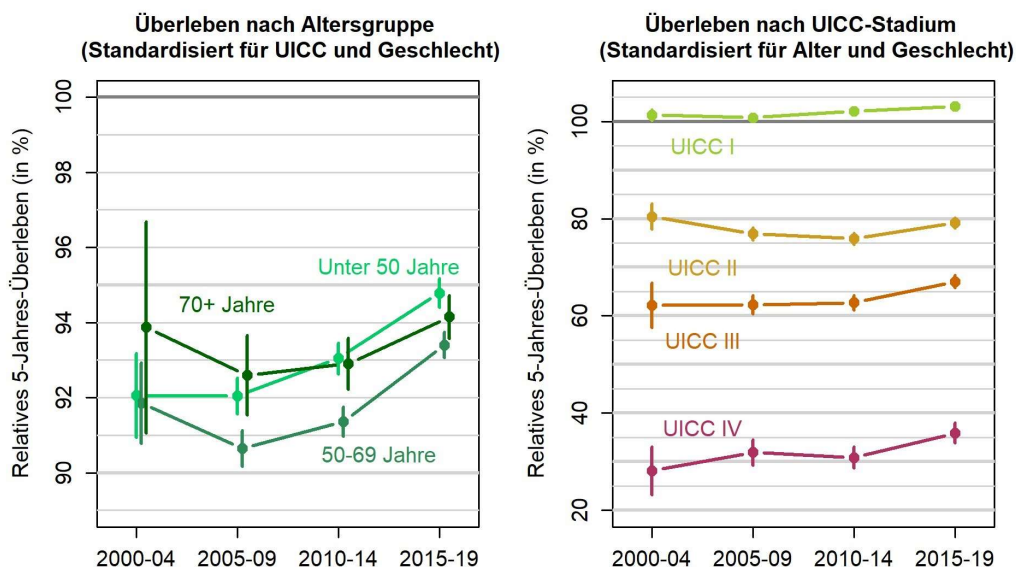


Abbildung 3: Zeitliche Trends des 5JRÜ für das maligne Melanom in vier Zeitperioden nach Geschlecht, Altersgruppe und UICC-Stadium. 5JRÜ: relatives 5-Jahres-Überleben

Das Regressionsmodell zeigte einen signifikanten zeitlichen Trend über alle vier Zeitperioden an und korrigierte für Geschlecht, Altersgruppe und UICC-Stadium.

#### 4.4 Diskussion

In dieser Analyse wurden erstmals Trends im 5-Jahres-Überleben über eine Zeitperiode von 20 Jahren in Deutschland verglichen. Die Nutzung des Periodenansatzes ermöglichte aktuelle und vergleichbare Schätzer für das 5JRÜ. Über die vier Zeitperioden war ein signifikanter Anstieg des 5JRÜ zu beobachten. In den ungünstigen UICC-Stadien III und IV war der größte Anstieg von 2010-14 zu 2015-19 zu beobachten. Ein ähnlicher Anstieg wurde auch für die Niederlande und die nordischen Länder beobachtet. Dieser Anstieg passt zeitlich gut mit der Einführung der neuen Therapien zusammen.

Neben der Einführung neuer Therapien könnte auch die Einführung des HKS für den beobachteten Anstieg verantwortlich sein. Durch die standardisierte bzw. stratifizierte Analyse sind die zeitlichen Trends jedoch (weitgehend) frei von Screeningeffekten. Zusätzlich könnte das Überleben durch Veränderungen in der Versorgung (z. B. kürzere Wartezeiten bis zum Behandlungsbeginn) positiv beeinflusst werden. Zuletzt könnte auch eine Änderung in der Datenlage und Registrierung Auswirkungen auf das 5JRÜ haben. Durch die Verwendung der Standardisierung werden diese

Effekte jedoch als wenig relevant angesehen. Zudem wurde durch die Imputation der Verzerrung entgegengewirkt, die entstünde, wenn Personen mit fehlendem UICC-Stadium ausgeschlossen würden, da diese häufiger eine ungünstige Prognose aufweisen.

Die Stärken dieser Analyse sind die große Fallzahl und die hohe Qualität und Aktualität in der Feststellung des Vitalstatus durch die Krebsregister.



## 5 Diskussion und Ausblick

Die vorliegende kumulative Dissertation untersucht Unterschiede im Überleben auf Bevölkerungsebene nach einer Brust- oder Hautkrebsdiagnose bezogen auf die Faktoren Screening und Therapie unter der Verwendung von Krebsregisterdaten.

Am Beispiel des Brustkrebs-Screenings wurde mit Krebsregisterdaten eine Korrektur für den Lead-Time-Bias mit einer etablierten Methode vorgenommen. Zusätzlich wurde die Korrekturmethode statt mit dem etablierten Parameter aus dem Jahr 2000 mit aktuelleren Parametern (2019 und 2023) durchgeführt. So konnte die aktuelle technischen Weiterentwicklung, wie die Einführung der digitalen Mammographie 2002, mitberücksichtigt werden. Die Ergebnisse reihen sich gut in bestehende Literatur ein und zeigen, dass das MSP auch auf Bevölkerungsebene einen Überlebensvorteil zwischen 10 % und 27 % erreicht.

Bei der kleinräumigen Analyse zu den Auswirkungen des HKS auf die Melanom-Mortalität wurde mittels Krebsregisterdaten der Surrogatparameter Frühstadien-Inzidenz für die Teilnahme am HKS betrachtet, da die Dokumentation von Teilnahmeraten mit vielen Unsicherheiten belastet ist. Die Studie zeigte nicht signifikante, kleine, aber dennoch plausible Effekte in Richtung einer Mortalitätsreduktion.

Die weitere Auswertung zum Überleben nach einer Melanom-Diagnose wies vielversprechende Ergebnisse auf. Mit dem verwendeten Periodenansatz konnten mit Hilfe von Krebsregisterdaten aktuelle und vergleichbare relative 5-Jahres-Überlebensraten berechnet werden. Die größten Verbesserungen wurden bei den Tumoren mit einem fortgeschrittenen UICC-Stadium III oder IV zwischen der Perioden 2010-14 und 2015-19 festgestellt. Dieser Anstieg im Überleben ist auch in anderen Studien für die fortgeschrittenen Tumore gezeigt worden (19,20) und passt zeitlich zu der Einführung der neuen Therapien und ist der plausibelste Grund für diesen Anstieg.

### *5.1 Herausforderungen bei der Nutzung von Krebsregisterdaten*

Ein wesentlicher Qualitätsindikator für die bevölkerungsbezogenen Krebsregisterdaten ist die Vollzähligkeit der Erfassung der neu aufgetretenen Krebserkrankungen. Die Unterschiede zwischen den Bundesländern sind auch dadurch bedingt,

dass der Beginn der kontinuierlichen flächendeckenden Datenerfassung in den Bundesländern sehr unterschiedlich war. So wurde zwischen 1967 (Saarland) und 2009 (Baden-Württemberg) gestartet. Die Ergebnisse der regelmäßigen Erfassungsgrade des ZFKDs für das Diagnosejahr 2020 liefern erfreuliche Ergebnisse: 13 von 16 Krebsregister erreichen einen Erfassungsgrad von über 95 % für „Krebs gesamt“. Ein weiteres befindet sich im Bereich von 90 % bis 95 % und nur zwei liegen zwischen 80 % und 90 %. Die Vollständigkeit unterscheidet sich dabei nach Krebsentität. Eine Analyse zur Vollständigkeit des malignen Melanoms im Zeitraum von 2005-2015 zeigte, dass nur vier Krebsregister die Anforderungen einer mittleren Vollständigkeit von über 95 % erfüllten und drei weitere die Anforderung von über 80 % (21). So wurden für die Analyse der regionalen Unterschiede zwischen Inzidenzen und Mortalitäten beim malignen Melanom nur fünf Bundesländer eingeschlossen, um eine hohe Datenqualität (Vollständig im Mittel über 85 %) zu gewährleisten. Im Gegensatz dazu wurde im offiziellen Bericht „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2000 berichtet, dass für Brustkrebs schon zu diesem Zeitpunkt von einer vollständigen Erfassung auszugehen sei (22).

Eine weitere Herausforderung ist, dass in dem Datensatz der epidemiologischen Krebsregister einige prognostisch wichtige Variablen (z. B. Hormonrezeptorstatus bei Brustkrebs) fehlen. So kann in einigen Analysen für diese Variablen nicht adjustiert werden. Eine weitere Herausforderung im Bereich der Datenverfügbarkeit tritt bei der Evaluierung neu eingeführter Therapien auf. Da der flächendeckende Aufbau klinischer Krebsregister erst 2020 abgeschlossen wurde, ist noch keine Datenbasis mit klinischen Krebsregisterdaten, in denen Daten zu einzelnen Therapieschritten, Rückfällen und Komplikationen erfasst werden, für einen ausreichend langen Zeitraum vorhanden (11).

Die Vollständigkeit der Krebsregisterdaten ist ein weiteres wichtiges Merkmal. In dem Bericht „Krebs in Deutschland 2019/2020“ des Robert-Koch-Instituts war das UICC-Stadium bei ungefähr 43 % der Melanom-Diagnosen und bei 24 % der Brustkrebs-Diagnosen fehlend (1). Um möglichen Verzerrungen durch den großen Anteil an fehlenden Daten entgegenzuwirken, wurden diese bei den Analysen zum malignen Melanom mittels multipler Imputation ersetzt.

Bei der Betrachtung von längeren Zeiträumen ist eine weitere Herausforderung, dass mehrere Auflagen der TNM-Klassifikation verwendet wurden. Eine Neubestimmung des UICC-Stadiums nach einer aktuellen Auflage (z. B. TNM-8) ist theoretisch möglich, jedoch wurden beispielsweise in TNM-5 Tumore mit einem Durchmesser bis 0,75 cm zur Kategorie T1 gezählt, während in späteren Auflagen die Kategorie T1 Tumore mit bis zu 1 cm Durchmesser enthält. So ist eine korrekte Anpassung an neue Klassifikationen zum Teil nicht direkt durchzuführen. Wie in dem oben genannten Beispiel muss dann in der Diskussion der Ergebnisse beachtet werden, dass in TNM-5 kleinere Melanome in UICC I und II zu erwarten sind als in den späteren Auflagen.

## 5.2 Chancen bei der Nutzung von Krebsregisterdaten

Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen das Potential der deutschen Krebsregisterdaten auf. Ein ganz wesentlicher Vorteil der Krebsregisterdaten ist der Bezug zur Gesamtbevölkerung. Mit Hilfe von Krebsregisterdaten kann untersucht werden, ob Effekte, die in Studien mit hochselektierten Personengruppen nachgewiesen wurden, auch auf Bevölkerungsebene sichtbar sind. Hier zeigt sich die Verbindung zur Versorgungsforschung, die sich mit der Frage beschäftigt, ob eingeführte gesundheitspolitischen Maßnahmen (z. B. Früherkennung und Einführung neuer Therapien) zu sichtbaren und relevanten Effekten auf Bevölkerungsebene führen.

Außerdem ist hervorzuheben, dass in Deutschland seit 2009 von einer flächendeckenden (epidemiologischen) Krebsregistrierung auszugehen ist. Im Vergleich hierzu umfasst z. B. das Programm aus den Vereinigten Staaten SEER („The Surveillance, Epidemiology, and End Results“) zwar ungefähr 165 Millionen Menschen, deckt aber nur ungefähr 48 % der Bevölkerung ab (23). Die flächendeckende Krebsregistrierung in Deutschland eröffnet die Möglichkeit präzise Schätzungen zu bestimmen oder auch seltene Krankheiten zu untersuchen.

Eine große Stärke der aktuell verfügbaren Krebsregisterdaten liegt in dem langen Zeitraum, der inzwischen durch die Daten abgedeckt wird. So konnten in den Analysen 15-Jahres-Überleben bei Brustkrebs und relatives Überleben über 20 Jahren bei Hautkrebs betrachtet werden. Somit heben sich die Analysen durch den längeren Untersuchungszeitraum deutlich von einer Vielzahl bisheriger Studien ab, die

teilweise nur 5- oder 10-Jahres-Überleben bei Brustkrebs berichten konnten (z. B. (18)).

Epidemiologische Krebsregisterdaten können mögliche Auswirkungen der Einführung neuer Therapien auf das Überleben auf Bevölkerungsebene abbilden, ohne dass explizit Angaben zu Therapien vorhanden sind, wie in der Analyse zum Melanom-Überleben. In Zukunft werden die klinischen Krebsregister explizite Therapieangaben bereitstellen können, aber die Datenbasis der epidemiologischen Krebsregister bietet einen längeren Beobachtungszeitraum und aktuell eine bessere (vollzählige) Datenqualität.

### 5.3 *Ausblick*

Die Studien der vorliegenden Dissertation zeigen das große Potential und die Vielfältigkeit der Nutzung von Krebsregisterdaten auf. Durch die schnelle Verfügbarkeit und den langen Beobachtungszeitraum sind sie eine gute Möglichkeit, gesundheitspolitische Maßnahmen wie Früherkennungsmaßnahmen bei Krebs und die Einführung von neuen Therapien zu evaluieren und somit Effekte auf Bevölkerungsebene sichtbar zu machen.

Mit der Zusammenfassung von epidemiologischen und klinischen Krebsregistern und dem Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten von 2021 erfolgt eine Erweiterung des Datensatzes, die in der Zukunft noch umfangreichere Analysen ermöglichen wird. Durch die ständige Weiterentwicklung und Verbesserung der Datenqualität wird die Nutzung von Krebsregisterdaten auch in Zukunft eine entscheidende Rolle für die Sicherung und Evaluierung der Versorgungsqualität in Deutschland spielen.

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD). Krebs in Deutschland für 2019/2020 [Internet]. 2023 [zitiert 11. Januar 2024] S. 78–81. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2023/kid\\_2023\\_c50\\_brust.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2023/kid_2023_c50_brust.pdf?__blob=publicationFile)
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Brustkrebs-Früherkennung – Mammographie-Screening-Programm [Internet]. [zitiert 4. September 2024]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/erwachsene/krebs-frueherkennung/mammographie-screening/>
3. BQS-Institut. Evaluation der Screeninguntersuchungen auf Hautkrebs gemäß Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses - Abschlussbericht der Jahre 2014 - 2018 [Internet]. 2020 [zitiert 16. April 2021]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5065/2020-10-14\\_BQS-HKS-Abschlussbericht\\_2014-2018.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5065/2020-10-14_BQS-HKS-Abschlussbericht_2014-2018.pdf)
4. Wörmann B, Lüftner D. Vor- und Nachteile des Mammographie-Screenings. Onkol. Dezember 2021;27(12):1191–7.
5. Zaremba A, Zimmer L, Griewank KG, Ugurel S, Roesch A, Schadendorf D, u. a. Immuntherapie beim malignen Melanom. Internist. Juli 2020;61(7):669–75.
6. hamburg.de. Hamburgisches Krebsregister - Krebsregistrierung [Internet]. [zitiert 5. September 2024]. Verfügbar unter: <https://www.hamburg.de/politik-und-verwaltung/behoerden/behoerde-fuer-wissenschaft-forschung-gleichstellung-und-bezirke/einrichtungen/hamburgisches-krebsregister>
7. Jachertz N. Krebsregister: Ostdeutscher Sonderweg. Deutsches Ärzteblatt [Internet]. April 2012 [zitiert 5. September 2024];109(15). Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/124908/Krebsregister-Ostdeutscher-Sonderweg>
8. Krebsregister Saarland. Über uns [Internet]. [zitiert 5. September 2024]. Verfügbar unter: <https://krebsregister.saarland.de/ueber-uns/>
9. Deutsches Krebsregister e.V. Deutsche Krebsregister e.V. (DKR) - Entstehung [Internet]. [zitiert 5. September 2024]. Verfügbar unter: <https://www.dkr.de/entstehung>
10. Bundesministerium für Gesundheit. Nationaler Krebsplan [Internet]. 2008 [zitiert 22. Juli 2024]. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Praevention/Broschueren/Broschuere\\_Nationaler\\_Krebsplan.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Broschueren/Broschuere_Nationaler_Krebsplan.pdf)

11. Bundesministerium für Gesundheit. Krebsregister [Internet]. [zitiert 23. Juli 2024]. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/k/krebsregister>
12. Robert Koch-Institut. Das ZfKD [Internet]. [zitiert 23. Juli 2024]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/zfkd\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/zfkd_node.html)
13. Mariotto AB, Noone AM, Howlader N, Cho H, Keel GE, Garshell J, u. a. Cancer Survival: An Overview of Measures, Uses, and Interpretation. *J Natl Cancer Inst Monogr.* November 2014;2014(49):145–86.
14. Hammer GP, du Prel JB, Blettner M. Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arzteblatt Int.* Oktober 2009;106(41):664–8.
15. Duffy SW, Nagtegaal ID, Wallis M, Cafferty FH, Houssami N, Warwick J, u. a. Correcting for lead time and length bias in estimating the effect of screen detection on cancer survival. *Am J Epidemiol.* Juli 2008;168(1):98–104.
16. Raffle AE, Muir Gray JA. Measuring what screening does. In: Raffle AE, Gray JAM, Herausgeber. *Screening: Evidence and practice* [Internet]. Oxford University Press; 2007 [zitiert 9. Mai 2024]. S. 85–126. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199214495.003.0004>
17. Dibden A, Offman J, Duffy SW, Gabe R. Worldwide Review and Meta-Analysis of Cohort Studies Measuring the Effect of Mammography Screening Programmes on Incidence-Based Breast Cancer Mortality. *Cancers.* April 2020;12(4):976.
18. Hofvind S, Holen Å, Román M, Sebuødegård S, Puig-Vives M, Akslen L. Mode of detection: an independent prognostic factor for women with breast cancer. *J Med Screen.* Juni 2016;23(2):89–97.
19. Reyn B, Van Eycken E, Louwman M, Henau K, Schreuder K, Brochez L, u. a. Incidence and survival of cutaneous melanoma in Belgium and the Netherlands from 2004 to 2016: striking differences and similarities of two neighbouring countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* Juli 2021;35(7):1528–35.
20. Tichanek F, Försti A, Hemminki A, Hemminki O, Hemminki K. Survival in melanoma in the nordic countries into the era of targeted and immunological therapies. *Eur J Cancer.* Juni 2023;186:133–41.
21. Hübner J, Baltus H, Eisemann N, Rohr M, Schumann L, Augustin J, u. a. Evaluation der Hautkrebsfrüherkennung in Deutschland mit Krebsregisterdaten - Herausforderungen, Lösungen und aktuelle Trends. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* Dezember 2023;21 Suppl 5:13–21.

22. Bertz J, Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, Robert Koch-Institut, Herausgeber. Krebs in Deutschland: Häufigkeiten und Trends. 4., überarb., aktualisierte Ausg. Saarbrücken: Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland; 2004. 104 S.
23. Che WQ, Li YJ, Tsang CK, Wang YJ, Chen Z, Wang XY, u. a. How to use the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data: research design and methodology. Mil Med Res. Oktober 2023;10(1):50.

## Anhang

### Publikation 1: Lead-Time Corrected Effect on Breast Cancer Survival in Germany by Mode of Detection

Schumann L, Hadwiger M, Eisemann N, Katalinic A. Lead-Time Corrected Effect on Breast Cancer Survival in Germany by Mode of Detection. *Cancers*. März 2024;16(7):1326.

DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16071326>

#### Abstract:

**Background:** Screen-detected breast cancer patients tend to have better survival than patients diagnosed with symptomatic cancer. The main driver of improved survival in screen-detected cancer is detection at earlier stage. An important bias is introduced by lead time, i.e., the time span by which the diagnosis has been advanced by screening. We examine whether there is a remaining survival difference that could be attributable to mode of detection, for example, because of higher quality of care.

**Methods:** Women with a breast cancer (BC) diagnosis in 2000-2022 were included from a population-based cancer registry from Schleswig-Holstein, Germany, which also registers the mode of cancer detection. Mammography screening was available from 2005 onwards. We compared the survival for BC detected by screening with symptomatic BC detection using Kaplan-Meier, unadjusted Cox regressions, and Cox regressions adjusted for age, grading, and UICC stage. Correction for lead time bias was carried out by assuming an exponential distribution of the period during which the tumor is asymptomatic but screen-detectable (sojourn time). We used a common estimate and two recently published estimates of sojourn times.

**Results:** The analysis included 32,169 women. Survival for symptomatic BC was lower than for screen-detected BC (hazard ratio (HR): 0.23, 95% confidence interval (CI): 0.21-0.25). Adjustment for prognostic factors and lead time bias with the commonly used sojourn time resulted in an HR of 0.84 (CI: 0.75-0.94). Using different sojourn times resulted in an HR of 0.73 to 0.90.

**Conclusions:** Survival for symptomatic BC was only one quarter of screen-detected tumors, which is obviously biased. After adjustment for lead-time bias and prognostic variables, including UICC stage, survival was 27% to 10% better for screen-detected BC, which might be attributed to BC screening. Although this result fits quite well with published results for other countries with BC screening, further sources for residual confounding (e.g., self-selection) cannot be ruled out.



## **Publikation 2: Association of early-stage incidence and mortality in malignant melanoma - a population-based ecological study**

Schumann L, Eisemann N, Augustin J, Kieschke J, Meyer M, Kajüter H, Katalinic A. Association of early-stage incidence and mortality in malignant melanoma - a population-based ecological study. *J Dtsch Dermatol Ges.* Dezember 2023;21 Suppl 5:33–40.

DOI: <https://doi.org/10.1111/ddg.15218>

Abstract:

**Background:** Germany-wide skin cancer screening was introduced in 2008 to reduce skin cancer mortality and morbidity. However, the effectiveness of the program is still unclear. We explore the relationship between early-stage melanoma incidence and melanoma mortality in subsequent years, using early-stage melanoma incidence as surrogate for screening participation and early detection.

**Patients and methods:** Data on melanoma incidence for 2005-2016 and melanoma mortality for 2005-2018 were obtained for 244 German counties. We investigated the correlation between several measures of incidence and mortality with correlation analyses and linear regressions.

**Results:** Melanoma incidence of early stages (in situ and T1) rose by 69% between pre-screening (2005-2007) and screening period (2008-2010). In contrast, there was no temporal trend in mortality over time. Correlation coefficients between incidence and mortality variables ranged between -0.14 and 0.10 (not significant). Linear regression indicated that mortality 6 years after screening introduction decreases with increasing change in early-stage incidence ( $b = -0.0029$ , 95% confidence interval [-0.0066, 0.0007]).

**Conclusions:** The estimated population-based effects of skin cancer screening on melanoma mortality were minimal and not significant. A potential effectiveness cannot be demonstrated.

### **Publikation 3: Longer Survival From Melanoma in Germany**

Eisemann N, Schumann L, Baltus H, Labohm L, Kraywinkel K, Katalinic A. Longer Survival From Melanoma in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* Januar 2024;121(2):45–51.

DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0242>

#### **Abstract:**

**Background:** New treatment options for cutaneous melanomas with a poor prognosis have been available since 2011, including immune therapies and targeted drugs. Randomized controlled trials have demonstrated that these treatments improve survival, but no population-level studies have been available to date.

**Methods:** All patients in the database of the Center for Cancer Registry Data (Zentrum für Krebsregisterdaten) who had a diagnosis of melanoma (ICD10: C43) in the years 2000 to 2019 were included in the study. The relative five-year survival (5YRS) was calculated for four 5-year periods (2000–04, 2005–09, 2010–14, 2015–19). The data were standardized/stratified according to sex, age group, and UICC stage to correct for differences between regions and over time. Regression models were used to detect statistically significant secular trends.

**Results:** 301 486 individuals were included in the study. The overall 5YRS rose from 93% (2000–04) to 95% (2015–19). The 5YRS in 2015–19 was similar to or greater than that in 2000–04 for all subgroups. The largest rises in 5YRS were between 2010–14 and 2015–19, and specifically in advanced stages: for UICC stage IV tumors, the 5YRS rose from 31% to 36%. There was a significant rising trend across the four time periods ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The survival of melanoma patients has improved over the past 20 years. From 2010–14 to the most recent period, the largest changes were seen in advanced tumor stages. This favorable development coincided with the introduction of new therapies.

## Danksagung

Ich möchte meinen aufrichtigen Dank an alle aussprechen, die mich während des gesamten Prozesses der Erstellung meiner Dissertation unterstützt haben. Besonders hervorheben möchte ich Herrn Prof. Dr. Alexander Katalinic für seine hervorragende Betreuung, das angenehme Arbeitsumfeld und die wertvolle Hilfe, die er mir während meiner Arbeit geleistet hat. Seine Leidenschaft für Forschung und wissenschaftliche Fragestellungen ist wirklich inspirierend.

Darüber hinaus gilt mein Dank auch meinen Kolleg\*innen für die angenehme und respektvolle Zusammenarbeit. Ein besonderer Dank geht an Dr. Moritz Hadwiger, Dr. Nina Hartmann, Louisa Labohm, Dr. Nora Eisemann und Prof. Dr. Annika Waldmann für die anregenden Gespräche und die hilfreichen Rückmeldungen.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern und meinem Freund für ihre unermüdliche Unterstützung und Begleitung während meines Studiums und in meinem Leben danken.