

DISSERTATION

Inzidenzen von Hautkrebs und deren Präkanzerosen bei
Angehörigen der deutschen Streitkräfte – eine monozentrische
Erhebung

Incidence of skin cancer and its precancerous lesions among Military
Personnel of the Bundeswehr - a monocentric survey

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maria Conrad

Erstbetreuung: PD Dr.med. Staffan Vandersee

Datum der Promotion: 20. Juni 2025

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Zusammenfassung	1
1 Einleitung	3
1.1 Hintergrund	3
1.2 Epidemiologie kutaner Neoplasien	4
1.2.1 Krebsregister	4
1.2.2 Malignes Melanom	5
1.2.3 Nicht-melanozytärer Hautkrebs	7
1.2.4 Auswirkungen von Screening-Untersuchungen auf epidemiologische Daten	10
1.3 UV-Strahlung als Risikofaktor bei der Entstehung von Hautkrebs.....	13
1.3.1 Physiologische Grundlagen	13
1.3.2 UV-Strahlung und nicht-melanozytärer Hautkrebs	14
1.3.3 UV-Strahlung und malignes Melanom	15
1.4 Ätiologie von Hautkrebs	16
1.4.1 Nicht-melanozytärer Hautkrebs	16
1.4.2 Malignes Melanom	19
1.5 Risikofaktoren kutaner Neoplasien- Zusammenfassung	20
1.5.1 Angeborene Risikofaktoren kutaner Neoplasien	20
1.5.2 Erworbene Risikofaktoren kutaner Neoplasien	21
1.6 Prognosefaktoren des malignen Melanoms	24
1.6.1 Tumordicke nach Breslow	24
1.6.2 Ulzeration und Mitoserate	25
1.7 Status Quo Berufskrankheit	26
1.7.1 Historisches aus der Berufsdermatologie	26
1.7.2 Hautkrebs als Berufskrankheit	27
1.7.3 Voraussetzungen	28
1.7.4 Anerkennung der BK-Nr. 5103	28
1.7.5 BCC und MSC als Berufskrankheit?	29

1.8 Status Quo Hautkrebs bei Soldat:innen ?	30
1.8.1 Bundeswehr: Zahlen und Fakten	30
1.8.2 Dienstliche UV-Belastung innerhalb der Streitkräfte.....	31
1.8.3 AVU-IGF-Regelbegutachtung bei der Bundeswehr.....	32
1.9 Fragestellung und Zielsetzung	33
2 Methodik	35
2.1 Studienplanung	35
2.2 Patientenkollektiv	36
2.3 Datenerhebung	37
2.4 Methoden zur statistischen Auswertung	38
2.4.1 Quantitative Merkmale	39
2.4.2 Qualitative Merkmale	40
2.4.3 Univariate Analysen	40
3 Ergebnisse	42
3.1 Gesamtkollektiv	42
3.2. Ergebnisse des Hautkrebscreenings	45
3.3 Patientencharakteristika	48
3.4 Nicht-melanozytäre Hauttumore	54
3.5 Melanozytäre Hauttumore	57
3.6 Univariate Analyse	63
4 Diskussion	68
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	68
4.2 Interpretation und Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand	69
4.2.1 Gesamtkollektiv	69
4.2.2 Ergebnisse des Hautkrebscreenings.....	71
4.2.3 Patientencharakteristika.....	79
4.2.4 Hautkrebs bei Militärangehörigen in Deutschland und International.....	82
4.3 Effektivität von Hautkrebscreening-Untersuchungen	93
4.3.1 Erkennungsraten von malignen Melanomen und NMSC.....	94
3.3.2 Tumordicke bei Melanom-Diagnose.....	96

4.4 Stärken und Limitation der Studie	100
4.5 Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung.....	102
4.5.1 Targeted Screening und Zielgruppenansprache für Soldat:innen	102
5 <i>Schlussfolgerungen</i>	104
6 <i>Literaturverzeichnis</i>	106
7 <i>Eidesstattliche Versicherung</i>	124
8 <i>Lebenslauf</i>	125
9 <i>Danksagung</i>	126

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Deutschland: Epidemiologische Daten zu NMSC und MSC (2020)	9
Tabelle 2 Gesamtkollektiv: Geschlecht und Altersstruktur	43
Tabelle 3 Gesamtkollektiv: Altersklassen n (% von Geschlecht)	44
Tabelle 4: Kennzahlen der dermatologischen Untersuchungen n (%).....	46
Tabelle 5 Hauttumorentitäten und Altersklassen n (% der Hauttumorentitäten).....	50
Tabelle 6 Hauttumorentitäten und Geschlechterverteilung der Erkrankten n (% von Geschlecht)	52
Tabelle 7 Verteilung der Hauttypen der Erkrankten n (% der Hauttumorentitäten)	52
Tabelle 8 Hauttumorentitäten und Dienstgradgruppen der Erkrankten n (% der Hauttumor-Entitäten)	53
Tabelle 9 Prävalenzen der NMSC n (%)	55
Tabelle 10 Prävalenzen der NMSC-Vorstufen n (%)	55
Tabelle 11 Prävalenzen der Melanom-Subtypen n (in % der 53 MSC-Erkrankten)	58
Tabelle 12 Histopathologische Prognosefaktoren n (in %)	63
Tabelle 13 Univariate Analyse Tumordicke nach Breslow über das Alter bei Diagnosestellung	64
Tabelle 14 Univariate Analyse Tumordicke nach Breslow über die Melanom Subtypen.....	65
Tabelle 15 Univariate Analyse Tumordicke nach Breslow bezogen auf die Diagnoseumstände.....	66
Tabelle 16 Univariate Analyse der Variablen bezogen auf die Tumordicke nach Breslow (in mm).....	66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Pathogenese des BCC: Aktivierung des Hedgehog-Signalwegs, SHH=Sonic Hedgehog; PTCH1=Patched1; SMO=Smoothened; CI=Cubitus interruptus; EZR=Extrazellularraum; IZR=Intrazellularraum. Eigene Darstellung, aus Hafner et al. (2010): Targeted therapy of basal cell carcinoma through inhibition of the hedgehog signaling pathway (90)	16
Abbildung 2 Selektionsprozess der Studienpopulation	37
Abbildung 3 Altersstruktur der Männer und Frauen bei Erstvorstellung, * Mann-Whitney-U-Test.....	43
Abbildung 4 Gesamtkollektiv: Altersklassen und Geschlechterverteilung	44
Abbildung 5 Ergebnisse der klinisch-dermatoskopischen Untersuchung	45
Abbildung 6 Ergebnisse der Verdachtsmomente	47
Abbildung 7 Anzahl der MSC-/NMSC-Erkrankten	48
Abbildung 8 Alter der Männer und Frauen bei der ersten Hautkrebsdiagnose;.....	49
Abbildung 9 Hauttumor-Prävalenz nach Altersklassen, * Exakter Test nach Fisher	51
Abbildung 10 Dienstgradgruppen der Erkrankten, * Exakter Test nach Fisher	54
Abbildung 11 Prävalenzen der NMSC-Entitäten im	56
Abbildung 12 Lokalisation der NMSC.....	57
Abbildung 13 Prävalenzen der Melanom-Subtypen im Hautkrebscreening vs. anlassbezogener Vorstellung; * Exakter Test nach Fisher	59
Abbildung 14 Lokalisation der malignen Melanome, 1 n. n. bez.: nicht näher bezeichnet.....	60
Abbildung 15 Tumordicke nach Breslow (in mm)	61
Abbildung 16 Häufigkeit invasiv vs. nicht- invasiv wachsender maligner Melanome.....	62

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AK	aktinische Keratose
BCC	<i>basal cell carcinoma</i> , Basalzellkarzinom
BK	Berufskrankheit
BwKrhs	Bundeswehrkrankenhaus
bzw.	beziehungsweise
HKS	Hautkrebsscreening
IARC	International Academy for Research on Cancer
KI	Konfidenzintervall
LM	Lentigo maligna Melanom
MiS	Melanoma In-situ
MSC	<i>melanoma skin cancer</i> , melanozytäre Hauttumore
MuP	Melanom mit unklarem Primarius
n.a.	nicht angegeben
NM	Noduläres malignes Melanom
NMSC	<i>non-melanoma skin cancer</i> , nicht-melanozytärer Hautkrebs
OR	Odds Ratio
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SCC	<i>squamous cell carcinoma</i> , Plattenepithelkarzinom
SM	Spitzoides malignes Melanom
SSM	Superfiziell spreitendes malignes Melanom
TD	Tumordicke
u.a.	unter anderem
UCM	nicht klassifizierbares malignes Melanom
US	United States
UV	ultraviolett
Vgl.	vergleiche
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

Zusammenfassung

Hintergrund: Chronische Sonnenexposition ist ein gut untersuchter Risikofaktor für die Entstehung von berufsbedingtem Hautkrebs. Zahlreiche internationale Studien deuten darauf hin, dass Militärangehörige im Dienst ein erhöhtes Risiko aufzeigen, an melanozytären und nicht-melanozytären Hauttumoren zu erkranken.

Methoden: Im Zeitraum vom 1. Januar 2017 bis 31. Dezember 2022 wurden retrospektiv Daten von Soldatinnen und Soldaten, welche in der dermatologischen Fachuntersuchungsstelle im Bundeswehrkrankenhaus Berlin ein Hautkrebsscreening (HKS) als Präventivmaßnahme erhielten, mit identifizierten kutanen Malignomen korreliert. Erhoben wurden demografische Basisdaten sowie histopathologische Befunde der Patient:innen.

Ergebnisse: In den Jahren 2017-2022 wurden bei 5,0 % des Gesamtkollektivs neue Fälle von melanozytärem (MSC) und nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) sowie deren Vorstufen registriert (n = 338/6915, NMSC: 4,2 % vs. MSC: 0,8 %). 90,2 % der kutanen Neoplasien wurde während eines HKS detektiert (n = 305/388). Der Anteil erkrankter Männer lag bei 5,4 % (n = 313/5925), der der Frauen bei 2,5 % (n = 25/990) mit einem Medianalter bei Diagnosestellung von 38 Jahren bei beiden Geschlechtern. Männliche Soldaten waren bei Diagnosestellung signifikant älter als weibliche (50,1 vs. 38,9 Jahre). Männer litten mehrheitlich an NMSC (MSC: 12,8 % vs. NSMC 87,2 %), Frauen hingegen zu gleichen Anteilen an MSC und NMSC (MSC: 48,0 % vs. NMSC: 52,0 %). Dieser Zusammenhang war statistisch signifikant (Exakter Test nach Fisher= 21,766, p < 0.001 *). MSC-Patient:innen waren überwiegend ≤ 35 Jahre alt (34,4 %). Dabei handelte es sich vorrangig um superfiziell spreitende maligne Melanome (SSM, 54,7 %, n = 29/54) und MiS (32,1 %, n = 17/54). Die durchschnittliche Tumordicke nach Breslow der malignen Melanome lag bei 0,92 mm (± 0,82 mm). 44,4 % aller MSC zeigten eine Tumordicke nach Breslow ≤ 1mm, 18,5 % waren > 1mm dick. Weitere 37,0 % wurden als Melanoma In-situ detektiert. Dünne Melanome (≤ 1mm) wurden signifikant häufiger durch ein HKS im Vergleich zur anlassbezogenen Vorstellung diagnostiziert.

Schlussfolgerungen: Die Prävalenz von 5 % in dieser Kohorte ist alarmierend. Es sind zukünftig prospektive Studien notwendig, um genauere Daten zu kutanen Malignomen bei Soldatinnen und Soldaten der Bundeswehr und nachfolgend ein potenzielles Risiko durch chronische UV-Exposition im Dienst zu erfassen.

Abstract

Objectives: Chronic sun exposure is a well-studied risk factor for developing occupational skin cancer. Numerous international studies indicate that military personnel are at increased risk of developing melanocytic and non-melanocytic skin tumors while on duty.

Methods: From January 1, 2017, to December 31, 2022, data from soldiers who received skin cancer screening as a preventive procedure at the dermatological outpatient treatment center at the Military Hospital Berlin were retrospectively correlated with identified cutaneous malignancies. Basic demographic data and histopathological findings of the patients were gathered.

Results: In the years 2017-2022, new cases of melanocytic (MSC) and non-melanocytic skin cancer (NMSC) as well as their precursors were registered in 5,0 % of the total collective (n = 338/6915, NMSC: 4.2 % vs. MSC: 0.8 %). 90.2 % of all cutaneous neoplasms were detected during a skin cancer screening (n = 305/388). The proportion of affected males was 5.4 % (n = 313/5925), while the female proportion was 2.5 % (n = 25/990), with a median age at diagnosis of 38 years for both genders. Male soldiers were significantly older at the time of diagnosis compared to females (50.1 vs. 38.9 years). The majority of males suffered from NMSC (MSC: 12,8 % vs. NSMC 87,2 %), while females had equal proportions of MSC and NMSC (MSC: 48.0 % vs. NMSC: 52.0 %). This association was statistically significant (Fisher's exact test = 21.766, p < 0.001 *). MSC patients were predominantly ≤ 35 years old (34.4 %), mainly consisting of superficial spreading melanoma (SSM: 54.7 %, n = 29/54) and melanoma In-situ (MiS: 32.1 %, n = 17/54). The average Breslow tumor thickness of malignant melanomas was 0.92 mm (± 0.82 mm). 44.4 % of all MSC showed a Breslow tumor thickness ≤ 1mm, and 18.5 % were thicker than 1mm. Another 37.0 % were detected as melanoma in situ.

Thin melanomas (≤ 1mm) were significantly more frequently diagnosed by means of a skin cancer screening compared to symptomatic presentation.

Conclusions: The prevalence of 5 % in this cohort is alarming. Future prospective studies are necessary to collect more precise data on cutaneous malignancies in Bundeswehr military personnel and, subsequently, a potential risk from chronic UV exposure during military service.

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die weltweite Entwicklung deutet in den letzten Jahren auf eine ansteigende Inzidenz von malignen Melanomen und nicht-melanozytären Hauttumoren innerhalb der Allgemeinbevölkerung hin. Obwohl Hautkrebs in der Regel eine niedrige Mortalitätsrate aufweist, kann er dennoch mit erheblicher Morbidität, Krankheitslast sowie hohen Folgekosten für unser Gesundheitssystem einhergehen (1-3). In Deutschland lag die Zahl der Neuerkrankungen im Jahr 2020 bei 23.560 für maligne Melanome und bei knapp 209.000 für NMSC (4).

In Abgrenzung zum malignen Melanom (MSC, *melanoma skin cancer*) umfasst der Terminus nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC, *nonmelanoma skin cancer*) u.a. das Basalzellkarzinom (BCC, *basal cell carcinoma*) und das Plattenepithelkarzinom (SCC, *squamous cell carcinoma*) sowie dessen Präkanzerosen die Aktinische Keratose (AK) und den Morbus Bowen (MB).

Es herrscht wissenschaftlicher Konsens darüber, dass sowohl maligne Melanome als auch NMSC weitgehend auf die Exposition gegenüber natürlicher und künstlicher ultravioletter (UV-) Strahlung zurückzuführen sind, dem bedeutendsten Risikofaktor für Hautkrebs (5, 6). Die steigenden Neuerkrankungsraten der letzten Jahrzehnte können sowohl auf die verbesserte Erfassung durch Krebsregister, insbesondere beim NMSC, als auch auf veränderte Freizeitgewohnheiten, welche mit erhöhter UV-Exposition einhergehen (z.B. durch Nutzung von Solarien und vermehrte Sport- sowie Urlaubsaktivitäten im Freien), und den demographischen Wandel mit immer höher werdenden Lebensaltern zurückgeführt werden (7).

Da die UV-Belastung den entscheidenden Faktor in der Pathogenese kutaner Neoplasien darstellt, ist das Risiko für im Freien Berufstätige zu erkranken, als besonders hoch einzustufen (8). Zahlreiche internationale Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen dienstlicher UV-Exposition bei Militärangehörigen und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von MSC und NMSC hin (9-11). Dies kann u.a. auf militärische Operationen in Gebieten mit einem hohen UV-Index während Auslandsmissionen oder die geleistete Dienstzeit im Inland - abhängig von der Teilstreitkraft und des Dienstgrades - zurückzuführen sein. Es ist anzunehmen, dass die erhöhte UV-Belastung durch die mannigfachen Tätigkeitsfelder der deutschen Soldat:innen, im In- wie im Ausland sowie in

den unterschiedlichsten Klima- und Weltregionen, zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko an malignen Melanomen und NMSC führt.

1.2 Epidemiologie kutaner Neoplasien

In der kaukasischen Bevölkerung sind kutane Neoplasien derzeit die am häufigsten auftretenden Formen solider Krebserkrankungen.

1.2.1 Krebsregister

In Deutschland erfolgt seit 2009 die systematische und flächendeckende Erfassung aller Krebsneuerkrankungen durch die durch Länder- und Bundesgesetze geforderten und aufgestellten Krebsregister (Bundeskrebsregisterdatengesetzes gemäß § 65c SGB V (12)). Berlin, Bayern und die neuen Bundesländer beispielsweise haben eine langjährige Registrierungstradition, wohingegen in Baden-Württemberg erst seit 2011 oder in Hessen seit 2007 Hauttumore in Krebsregistern erfasst werden. Es werden zwei Hauptarten von Krebsregistern unterschieden: epidemiologische Krebsregister erfassen wohnortbezogene Daten zu Neuerkrankungs-/ Sterbefällen, während klinische Krebsregister Daten auf individueller Ebene analysieren. Mit der Einführung des Bundeskrebsregisterdatengesetzes erfolgte die Etablierung einer flächendeckenden Registrierung und Meldung auf Länderebene (12). Seit Ende 2011 übermitteln alle Landeskrebsregister ihre Daten jährlich in einem einheitlichen Format an das Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut (ZfKD). Ein bedeutender Fortschritt in der Weiterentwicklung der Krebsregistrierung in Deutschland war die Verabschiedung des Krebsfrüherkennungs- und -registergesetzes (KFRG) im Jahr 2013. Die Länder waren seither verpflichtet, neben epidemiologischen Krebsregistern, klinische Krebsregistrierungen, insbesondere zur Therapie und zum Verlauf der Krankheit, einzuführen. Durch das "Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten" wurde das Bundeskrebsregisterdatengesetz gemäß § 65c SGB V am 18. August 2021 novelliert. Seither werden zusätzlich Daten aus der bundesweiten klinischen Krebsregistrierung regelmäßig an das ZfKD übermittelt (13). Diese Daten stellen die Basis für die Analysen des ZfKD dar, welche diese gemeinsam mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) jährlich publizieren. Die aktuellste 14. Ausgabe von „Krebs in Deutschland 2019/2020“ beruht auf Registerdaten bis zum Jahr 2020 und der amtlichen Todesursachenstatistik bis 2021 (14). Trotz der o.g. gesetzlichen Regelungen herrschen auf Länderebene weiterhin

unterschiedliche Melderegulungen (z.B. Meldepflicht, Melderecht, von Primärtumoren mit oder ohne Detektion von Metastasen oder Rezidiven).

Beim malignen Melanom werden Verlaufereignisse, wie MSC-Metastasen, MSC-Rezidive und deren Vorstufen (Melanoma In-situ) durch Behandelnde und Pathologen gemeldet. Hingegen werden multiple NMSC (derselben Histologie), NMSC-Rezidive sowie Carcinoma In-situ (ICD-10 D04) seit 03/2021 nicht mehr im ZfKD erfasst (15). So sendet Rheinland-Pfalz als einziges Bundesland 1x/Jahr Verlaufsmeldungen für 5 Jahre nach der Erstdiagnose und bei Änderungen des Erkrankungsstadiums (Progress, Rezidiv). Zudem variieren die einzelnen Meldepflichten beispielsweise für BCC von Bundesland zu Bundesland: BCC werden in Rheinland-Pfalz, Brandenburg und Berlin nicht gemeldet, Baden-Württemberg wiederum registriert BCC (15).

Auf Grund der o.g. unterschiedlichen Melderegulungen auf Länderebene, mangelhafter Qualität sowie Unvollständigkeit einzelner Meldungen, entstehen regionale Unterschiede, was die Aussagekraft der Krebsregisterdaten sowohl national als auch im internationalen Vergleich deutlich vermindert. Zudem kann die vollständige Gesamtlast durch das ZfKD nur geschätzt werden und lässt vermuten, dass die tatsächlichen epidemiologischen Daten zu kutanen Neoplasien in Deutschland unterschätzt werden.

1.2.2 Malignes Melanom

Das maligne Melanom der Haut weist die höchste Metastasierungsrate unter den kutanen Neoplasien auf und ist für über 90 % aller Todesfälle, die mit kutanen Neoplasien in Verbindung stehen, verantwortlich (15).

- *In Deutschland*

Noch vor wenigen Jahrzehnten zählten melanozytäre Hauttumore zu den selteneren Tumordiagnosen. Heutzutage stellt das maligne Melanom bei Frauen die vierthäufigste, bei Männern die fünfhäufigste solide Tumorentität in Deutschland dar (16).

Nach den aktuellsten Angaben des RKI wurde im Jahr 2020 die Zahl der neu diagnostizierten Melanome auf 23.560 geschätzt, die der Sterbefälle lag im Jahr 2021 bei 2.929 (4). Hinzu kommen weitere 12.000 Fälle von Melanoma In-situ (17). Laut Berechnungen des RKI wird erwartet, dass sich die Neuerkrankungsraten bei Männern bis zum Jahr 2040 und bei Frauen bis zum Jahr 2050 verdoppelt haben könnten (18, 19). Die rohe Neuerkrankungsrate belief sich für das Jahr 2020 für Männer auf 29,8 Fälle und für

Frauen auf 26,9 Fälle je 100.000 Einwohner und Jahr. Im Zeitraum von 1975 bis 2019 hat sich die Anzahl der Melanom-Fälle in Deutschland um mehr als das Zehnfache erhöht, während sich die Zahl der Todesfälle von 1975 bis 2016 verdoppelte (18). Ein sprunghafter Peak der Melanom-Inzidenzen ist im Zeitraum 2007-2009 mit der Einführung des Hautkrebsscreenings in Deutschland zu verzeichnen. Interessanterweise lassen sich seit 2012 sinkende Erkrankungsraten beobachten, wenn auch das Niveau von vor 2007 bisher nicht erreicht wurden (4).

In den Jahren von 1999-2020 stieg zudem die rohe Sterberate in Deutschland von 2,6 auf 4,3 Fälle pro 100.000 Einwohner bei Männern und von 2,3 auf 2,8 Fälle pro 100.000 Einwohner bei Frauen (18). Bei Frauen entwickelte sich zuletzt sogar ein rückläufiger Trend, was auf eine Stabilisierung der Mortalitätsraten hindeuten könnte. Leiter et al. (2020) sprach sogar von einem signifikanten Rückgang der Todesfälle zwischen 2016 und 2019 (20). Dies liegt, trotz fortlaufender Zunahme der Inzidenzraten beim malignen Melanom, in der verbesserten Früherkennung von prognostisch günstigeren Tumoren sowie der Wirksamkeit neuer zielgerichteter Therapien und Immuntherapien begründet. Innovative Fortschritte moderner Immuntherapien haben dazu beigetragen, dass bei einem bestimmten Prozentsatz von Patient:innen mit metastasiertem Melanom eine längerfristige Remission möglich ist. Nach 10 Jahren liegt das relative Überleben insgesamt bei etwa 95 %, d.h., nur 5 % der Betroffenen sind 10 Jahre nach Diagnose wegen des Melanoms verstorben. Im Stadium I nach AJCC I/UICC I beträgt das relative Überleben sogar 100 % nach 5 Jahren, während es im Stadium IV auf 20-30 % absinkt (4).

- *Im internationalen Vergleich*

Epidemiologische Daten des malignen Melanoms sind international in den meisten Krebsregistern gut dokumentiert. Die höchsten altersstandardisierten Inzidenzen (Welt Standard) finden sich in den westlichen Industriestaaten. Im Vergleich gehört Deutschland gemeinsam mit den anderen europäischen Ländern, den USA und Australien zu den Ländern mit den höchsten Inzidenzen, hierbei weisen Australien und Neuseeland weltweit die höchsten Inzidenzraten maligner Melanome auf (Australien: 63,4 und Neuseeland: 58,1 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr). Diese Zahlen verdeutlichen, in welchem Ausmaß die Inzidenz von malignen Melanomen in kaukasischen Bevölkerungen ansteigen kann. Die niedrigsten Raten mit < 1 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr zeigen sich in einem Gürtel von Nord-/ Zentralafrika bis Ozeanien. Eine ähnliche räumliche Verteilung zeigt sich bei den Mortalitätsraten: In Australien und Neuseeland beträgt

die Mortalitätsrate 6,2 pro 100.000 Einwohner, während sie in Südafrika bei 0,77 pro 100.000 Einwohner liegt (Daten für 2020, (21)).

In Europa sind ebenfalls steigende Melanom-Inzidenzen über die Zeit zu konstatieren, wobei hier ein Nord-Süd-Gradient durch die im Süden stärker pigmentierten Hauttypen und wahrscheinlich durch unterschiedliche Freizeitgewohnheiten der Menschen zu erklären ist. Die höchsten Inzidenzen in Europa waren laut International Agency of Research on Cancer (IARC) für das Jahr 2020 in Skandinavien (Dänemark, Niederlande, Norwegen, Schweden) und der Schweiz mit > 20 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr zu verzeichnen (21). Schätzungen der IARC zufolge liegt in der EU die Mortalitätsrate für Männer bei 2,0/100.000 bzw. für Frauen 1,3/100.000 (Daten für 2020, jeweils alter Euro-Standard (21)).

Einzelne neueste Analysen der weltweiten Melanom-Inzidenz von Erdmann et al. (2013) konnten aufzeigen, dass während die Zahlen der Melanom-Neuerkrankungen in den meisten europäischen Ländern (v.a. Ost- und Südeuropa) weiter steigen, sich in Australien, Neuseeland, den USA, Kanada, Israel und Norwegen eine Stabilisierung der Inzidenzen v.a. in jüngeren Altersgruppen (25-44 Jahre) abzeichnet (22).

Arnold et al (2014) und de Vries et al. (2003) konnten ähnliche stabilisierende Inzidenztrends in Nord- (und in geringerem Maße West-) Europa nachweisen. Die maßgeblichsten Ursachen für die Abnahme oder das Nachlassen der Trends hinsichtlich der Inzidenz und Sterblichkeit in den jüngsten Jahren sind die zeitnahe Identifizierung sowie häufigere operative Entfernung pigmentierter Läsionen und eine zunehmende Sensibilisierung der Öffentlichkeit bezüglich der Risiken exzessiver Sonnenexposition (23, 24).

1.2.3 Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Die Inzidenz von NMSC übersteigt die des Melanoms um das 18- bis 20-fache (25). Dennoch ist die Erforschung der Epidemiologie von NMSC im Vergleich zum Melanom noch unzureichend. Die Bestimmung der NMSC-Inzidenz ist stark eingeschränkt, hauptsächlich aufgrund erheblicher geografischer Variabilität und der unvollständigen Erfassung oder fehlenden Daten in großen Krebsregistern. Gleichzeitig sind Analysen von Sekundärdaten begrenzt (26). Die niedrige Sterberate und die Schwierigkeiten bei der Erfassung einer großen Anzahl von Fällen könnten mögliche Gründe für diese Lücke in der NMSC-Erfassung darstellen (27). Trotz ihrer vergleichsweise niedrigen Neigung zur

Metastasierung gehen NMSC mit signifikanten Krankheitslasten und beträchtlichen finanziellen Belastungen einher.

- *In Deutschland*

Laut RKI lag in Deutschland die Zahl der Neuerkranken im Jahr 2020 schätzungsweise bei 209.000 Personen, die Anzahl der Sterbefälle im Jahr 2021 bei 1.178 Fällen (4). Hierbei zeigte sich, dass die NMSC-Inzidenz jährlich (etwa 80 % BCC, 20 % SCC) etwa zehnmal höher ist als jene der malignen Melanome (28, 29). Aufgrund der unvollständigen Erfassung von NMSC (vgl. Kapitel 1.2) besteht jedoch Grund zu der Annahme, dass die national beobachteten Inzidenzraten und das Ausmaß der tatsächlichen Krankheitslast für Patient:innen und das Gesundheitssystem in unbekanntem Maße unterschätzt werden. Um Trends abzuschätzen, liegen Daten aus Schleswig-Holstein vor, welche NMSC seit 2013 aussagekräftig im Krebsregister aufführen (30).

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) gab für das Jahr 2020 eine altersstandardisierte Inzidenzrate von NMSC in Deutschland mit 157,6 pro 100.000 pro Jahr für Männer und 123,5 pro 100.000 pro Jahr für Frauen (Europastandard) an (4, 31). NMSC treten vor allem im höheren Lebensalter auf. Das Durchschnittsalter beträgt bei Männern 75 und bei Frauen 74 Jahre. Da die kumulative UV-Exposition als wesentlicher Faktor für die Entstehung des SCC gilt, nimmt die Zahl der Erkrankungen in fortgeschrittenen Altersgruppen folglich zu (7). Männer sind eher betroffen als Frauen (112.300 vs. 96.490) und versterben auch häufiger (617 vs. 431 Todesfälle) (4). Die höheren Fallzahlen bei Männern könnten auf berufsbedingte Ursachen zurückzuführen sein. Berufe wie Straßen- und Brückenbau sowie Schifffahrt werden überwiegend von Männern ausgeübt und beinhalten eine intensive UV-Exposition (7). Das saarländische Krebsregister gab für den Zeitraum von 1970 bis 2016 die höchsten Inzidenzraten bei Personen ab 80 Jahren an, wohingegen die niedrigsten Inzidenzraten in der jüngsten Altersgruppe lagen (< 40 Jahre). Bei Männern in der Altersgruppe ab 80 Jahren wurde ein signifikanter Anstieg der Inzidenzraten beobachtet, von 85,3 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr im Jahr 1970 auf 950,1 Fälle pro 100.000 Einwohner pro anno im Jahr 2016. Bei Frauen in derselben Altersgruppe stieg die Inzidenz von 126,8 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr im Jahr 1970 auf 554,5 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr (32). Rudolph et al. ermittelten innerhalb von 13 Jahren aus insgesamt 11 Krebsregistern in Deutschland einen jährlichen Anstieg von 3,3 bis 11,6 % für BCC und SCC (33). Zwischen 2007 und 2014 betrug die geschätzte prozentuale Zunahme der

altersstandardisierten Inzidenzrate pro Jahr 3,6 % bei Männern und 5,2 % bei Frauen (28, 34).

Die Mortalität von NMSC ist im Vergleich zu anderen Krebsentitäten gering (35) und bezieht sich vor allem auf das SCC, da dieses eher zur Bildung von Metastasen neigt (7, 36). Im Jahr 2021 wurden in Deutschland insgesamt 1.178 NMSC-Todesfälle erfasst. Obwohl die Krankheitslast als hoch einzustufen ist, bleiben die altersstandardisierten Sterblichkeitsraten vergleichen mit etwa 0,3 pro 100.000 für Frauen und 0,7 pro 100.000 für Männer konstant niedrig (4), was auf eine insgesamt frühere Diagnosestellung und eine erfolgreiche Therapie zurückzuführen ist.

Tabelle 1 Deutschland: Epidemiologische Daten zu NMSC und MSC (2020)

Tumorentität	Neuerkrankungen			Sterbefälle			Mittleres Erkrankungsalter	
	M	W	Gesamt	M	W	Gesamt	M	W
NMSC	112.300	96.490	208.790	714	464	1.178	75	74
MSC	12.240	11.320	23.560	1778	1162	2.940	69	63

Eigene Darstellung, aus Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2019/2020 (4)

- *Im internationalen Vergleich*

NMSC sind weltweit bei weitem die am häufigsten diagnostizierten soliden Tumoren, Tendenz steigend (20, 37). Seit den 1960er Jahren verzeichnet man in den USA, Australien und Europa eine jährliche Zunahme der NMSC-Inzidenz um 3-8 %, hauptsächlich bei der hellhäutigen Bevölkerung (38, 39). Obwohl der Trend ansteigt, bleibt die epidemiologische Datenlage mangelhaft, was durch die bereits angeführten Faktoren begründbar ist (7). In dem Review von Apalla et al. (2017) wurden die Prävalenz-Raten von BCC für Australien, Europa und die USA analysiert. Die Autoren geben an, dass die Prävalenz von BCC in Australien bei 2,0 %, in Europa bei 1,4 % und in den USA bei 0,7 % liegt. Im Vergleich zu Deutschland erkranken in den USA schätzungsweise rund 450 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Im internationalen Vergleich ist für Australien mit etwa 1.000 BCC-Fällen pro 100.000 Einwohner die höchste NMSC-Inzidenzrate beschrieben, was mit dem hohen UV-Index und einer hohen Anzahl heller Hauttypen zusammenhängt (27, 40).

In Europa variieren die NMSC-Inzidenzen: Für SCC werden 20 bis 30 Fälle pro 100.000 Einwohner und für BCC eine Spanne von 30 bis 130 Fällen pro 100.000 Einwohner angegeben (41). Im europäischen Vergleich weisen die Schweiz und Irland mit einer altersstandardisierten Inzidenz von 100 Fällen pro 100.000 Einwohner (42) besonders hohe Inzidenzraten für NMSC auf. Das Vereinigte Königreich mit Nordirland weist eine Inzidenzrate von 98,9 Fällen pro 100.000 Einwohner auf, während es in Dänemark 91,2 Fälle pro 100.000 Einwohner sind (37, 43). In Schottland wurde die Rate der jährlichen Steigerung mit 1,4-3,5 % angegeben (44). In Dänemark wurde über 30 Jahre eine jährliche Zunahme der Inzidenz zwischen 3,3 und 4,6 % aufgezeigt (45).

1.2.4 Auswirkungen von Screening-Untersuchungen auf epidemiologische Daten

Das Konzept von Screening-Maßnahmen basiert auf der Annahme, dass die Früherkennung einer Tumorerkrankung in einem frühen Stadium das Morbiditäts-/Mortalitätsrisiko verringert. Weiterhin wird vorausgesetzt, dass unbehandelte Erkrankungen im weiteren Verlauf schlechtere Prognosen aufweisen. Bei Plattenepithelkarzinomen und malignen Melanomen gelten geringere Tumordicken als entscheidende prognostische Faktoren für bessere Überlebenschancen ((46), vgl. Kap. 1.6). Die Früherkennung von Basalzellkarzinomen führt zu einer verbesserten Lebensqualität, da weniger invasive Therapien erforderlich sind (15).

In Deutschland besteht seit 2008 für gesetzlich Krankenversicherte ab dem 35. Lebensjahr der Anspruch auf eine Screening-Untersuchung auf Hautkrebs (alle 2 Jahre) (47).

Im Zeitraum von Juli 2003 bis Juni 2004 wurde in Schleswig-Holstein das populationsbezogene SCREEN-Projekt (*Skin Cancer Research to Provide Evidence for Effectiveness of Screening in Northern Germany*) durchgeführt, welches als Modellprojekt für das deutschlandweit eingeführte HKS diente (48). Die Auswirkungen des HKS auf die bevölkerungsbezogene Hauttumorinzidenz wurden durch den Vergleich der Daten des epidemiologischen Krebsregisters von Schleswig-Holstein mit denen des Saarlandes untersucht. Das Saarland wurde als Vergleichsregion gewählt, da während des betrachteten Zeitraums kein bevölkerungsbezogenes HKS in diesem Bundesland durchgeführt wurde. Das Ziel des SCREEN-Projekts und der anschließenden Untersuchung der Inzidenzraten war es, die Effektivität und den Nutzen des HKS in Bezug auf die frühe Erkennung von Hautkrebs zu bewerten sowie potenzielle Auswirkungen des HKS auf die Inzidenzraten festzustellen: Bereits im ersten Jahr nach Einführung des gesetzlichen

Hautkrebsscreenings waren die Erkrankungsraten um 15–20 % angestiegen (18). Sowohl für Deutschland als auch für das Saarland, für das die längsten Inzidenz-Erfassungen (seit 1970) verfügbar sind, war ein sprunghafter Anstieg der Neuerkrankungsraten für MSC und NMSC zwischen 2006 und 2009/2010 zu verzeichnen. Dies ist durch die Zunahme der Detektion von prognostisch günstigen, z.B. T1-Tumoren und In-Situ-Karzinomen zu erklären (49). Das Screening brachte „Überdiagnosen“ hervor, welche vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen als „Diagnose einer Erkrankung, die sich ohne eine Untersuchung nie bemerkbar gemacht und keine Beschwerden ausgelöst hätte“ definiert ist (50). Dies bedeutet, dass Hauttumoren diagnostiziert wurden, die ohne Früherkennung möglicherweise nie entdeckt worden wären. Während im Saarland nur geringfügige Veränderungen festgestellt wurden, ergab sich nach Abschluss des Modellprojektes für die Melanoma In-situ-Inzidenz ein leichter und für die Inzidenz der invasiven Melanome ein signifikanter Rückgang (49). Die Erkenntnisse aus dem SCREEN-Projekt legten nahe, dass eine systematische Herangehensweise zur Früherkennung von Hautkrebs die Inzidenz und Mortalität dieser Erkrankung günstig beeinflussen könnte (48).

Der Nutzen des weltweit nahezu einzigartigen HKS in Deutschland wurde vielerorts kontrovers diskutiert (34, 51-55): Die *U.S. Preventive Services Task Force* gibt an, dass es bisher keine ausreichende Evidenz gäbe, die für eine Reduktion der Melanom-Mortalität spricht. Gegenteilig äußert sie Bedenken, dass die Folgen durch „Überdiagnosen“ für das Gesundheitssystem besorgniserregend sind (56). Ebenso ist möglich, dass Melanome diagnostiziert werden, welche ohne Screening keine klinische Relevanz für die Patient:innen hätten (z.B. durch spontane Rückbildung oder vorheriges Versterben auf Grund anderer Diagnosen). Aussagen zum Einfluss des HKS auf die bevölkerungsbezogenen Mortalitätsraten von Melanomen sind bisher nur für Schleswig-Holstein oder ganz Deutschland veröffentlicht. Katalinic et al. (2012) detektierten einen signifikanten Rückgang der Melanom-Sterblichkeit bei Screening-Patient:innen in Schleswig-Holstein verglichen mit Regionen, in welchen kein HKS etabliert war (57). In einer retrospektiven Kohortenstudie von 1.431.327 Personen aus Sachsen (2010-2016) wiesen Patient:innen, die am Screening-Programm teilgenommen hatten, eine geringere Sterblichkeitsrate auf als diejenigen, die kein HKS erhielten. Die Autoren deuteten auf die durch das Screening bedingte günstige Auswahl („*healthy screen bias*“) und/oder Überdiagnosen hin, was zu einer verringerten Mortalität geführt haben könnte und nicht auf das Screening selbst

zurückzuführen sei (58). Hübner et al (2019) analysierte Sterbestatistiken zwischen 1998 und 2017 in Deutschland. Ab 2013 konnte hier ein Rückgang der altersstandardisierten Hautkrebsmortalität aufgezeigt werden (jährliche prozentuale Veränderung -2,1 %, 95 % KI: -4,0 bis -0,2 %), während in den Jahren zuvor ein Anstieg von +3,4 % (95 % KI: 1,3 bis 5,4 %) zu beobachten war. Die Entwicklung war vor allem auf eine sinkende Melanom-Sterblichkeit zurückzuführen. Ursächlich für die Trendwende waren laut Autoren das 2008 eingeführte bundesweite HKS und die zunehmende Verfügbarkeit neuer systemischer Therapien ab etwa 2011 (59).

Brunssen et al. (2008) versuchten anhand eines systematischen Reviews das aktuelle Evidenzlevel zum Einfluss von HKS und Präventionsmaßnahmen auf die Melanom-Inzidenz und deren Mortalität einzuschätzen. Insgesamt wurden 15 Analysen aus den USA, Australien, Belgien, Frankreich und Deutschland unterschiedlichster Designs (u.a. Fall-Kontrollstudien, ökologische Studien) betrachtet. Es zeigte sich kongruent zu den bereits erwähnten Arbeiten ein Anstieg der Inzidenz dünner Melanome (+9,0 pro 100.000 Personenjahre) sowie ein Rückgang der Inzidenz dicker Melanome ($> 1,5\text{mm}$ = - 9,8 pro 100.000 Personenjahre). Ebenso kam es zu einem Anstieg der Inzidenz für In-situ Melanome +1,6 bis +24,0 pro 100.000 Personenjahre. In Bezug auf nicht-melanozytäre Hautkrebsarten gab es ebenfalls eine Zunahme der Inzidenzraten mit einem Bereich von +16,5 pro 100.000 bis +50,2 pro 100.000 (bereinigte altersstandardisierte Rate). Interessanterweise wurde bei invasiven Melanomen ein Rückgang der Inzidenz beobachtet, sobald die Screening-Maßnahmen eingestellt wurden und die Inzidenz sank auf ein Niveau unterhalb des ursprünglichen Niveaus, möglicherweise aufgrund der Effizienz des Screenings bei der Erkennung und Behandlung von frühen Stadien des Melanoms (60). Zwei weitere Studien beobachteten nach Einführung des HKS oder Präventionsmaßnahmen (Aufklärungskampagnen, Selbstuntersuchungen) weniger Melanom-Todesfälle als erwartet, jedoch handelte es sich hierbei um ökologische Studiendesigns (61, 62). International liegt bis dato lediglich eine einzige randomisiert kontrollierte Studie zum Screening auf maligne Melanome in Australien vor, die auf Grund fehlender Finanzierung über die Pilotphase nicht hinausging (63).

1.3 UV-Strahlung als Risikofaktor bei der Entstehung von Hautkrebs

Basierend auf den aktuellen Erkenntnissen gilt UV-Strahlung als der maßgeblichste Risikofaktor in Bezug auf die Entstehung von Hautkrebs.

Im Jahr 2009 wurde durch die *International Academy for Research on Cancer (IARC)* solare sowie künstliche UV-Strahlung (bspw. in Solarien eingesetzt), ohne Aufschlüsselung in spezifische Wellenlängenbereiche, als Karzinogen 1. Klasse bewertet (64). Die Wirkung von UV-Strahlung und deren Zusammenhang mit der Entstehung kutaner Neoplasien und deren Vorstufen ist mannigfaltig photobiologisch, molekularbiologisch, klinisch sowie epidemiologisch belegt (65, 66). Neueste Daten zeigen, dass die Exposition gegenüber UV-Strahlung auf molekulargenetischer Ebene zur Entstehung von malignen Melanomen führt, indem sie DNA-Schäden induziert. Durch eine umfassende Analyse des Hauttumorgenoms mittels Genom-Sequenzierung konnten Pleasance et al. (2010) nachweisen, dass bereits Jahre vor der klinischen Manifestation der Erkrankung DNA-Schäden auftreten (67). Dies unterstreicht die langjährige Entwicklung von malignen Melanomen und die Bedeutung früher präventiver Maßnahmen.

1.3.1 Physiologische Grundlagen

Natürliche UV-Strahlung stammt aus verschiedenen Quellen wie Sonnenlicht, Polarlicht und Gewitterblitzen. Die individuelle Exposition gegenüber natürlicher UV-Strahlung variiert abhängig von verschiedenen Faktoren wie der Höhenlage, dem Sonnenstand (Breitengrad, Jahres- und Tageszeit), der Bewölkung und atmosphärischer Bedingungen wie der Ozonschichtdicke. Als künstliche Quellen von UV-Strahlung sind bspw. Quecksilberdampflampen (z.B. in Solarien und Höhensonnen), UV-Laser oder Schweißgeräte zu nennen (66).

UV-Licht besteht aus verschiedenen Wellenlängenspektren, darunter UV-A (315-380 nm), UV-B (280-315 nm) und UV-C (100-280 nm) (68). Unter Berücksichtigung der Einflüsse der Atmosphäre erreichen nur UV-A- und UV-B-Strahlen die Erdoberfläche und können hier schädlich für den Menschen sein (15). Im Gegensatz zu den energiereicheren, kurzwelligeren UV-B-Strahlen dringt UV-A tief in die Dermis ein. Somit kann sie nicht nur mit den epidermalen Zellen, sondern auch mit den Fibroblasten der Dermis interagieren und dort die Bildung von Radikalen anstoßen. UV-A wird hier nicht direkt absorbiert, jedoch wird diesem Spektrum durch die Bildung freier Sauerstoffradikale und über

Photooxidation eine „indirekte kanzerogene“ Eigenschaft zugeschrieben. Durch die UV-Exposition werden mehr freie Radikale und Oxidantien (ROS) in der Haut gebildet, als die antioxidativen Schutzsysteme der Haut kompensieren können. Die überzähligen ROS verändern das Redox-Gleichgewicht der Hautzellen. Dadurch werden Redox-sensitive Signalwege aktiviert, die eine Veränderung der Genexpression auslösen.

Die kurzwelligen UV-B-Strahlen dagegen werden zum großen Teil bereits in der Epidermis absorbiert und verändern hauptsächlich DNA und Proteine in epidermalen Keratinozyten und Langerhans-Zellen. Sie können hier direkt DNA-Schäden verursachen und sowohl kanzerogen als auch immunsuppressiv wirken. Letzteres erfolgt durch UV-induzierte Hemmung der Antigenpräsentation und Förderung der Freisetzung immunsuppressiver Zytokine (69-72). Diese Immunsuppression auf zellulärer Ebene, kann u.a. zu einer permanenten Infektion mit humanen Papillomviren führen, welche ebenfalls potentiell karzinogen wirken können (5, 73, 74).

1.3.2 UV-Strahlung und nicht-melanozytärer Hautkrebs

Chronische UV-Belastung gilt als maßgeblicher Risikofaktor für NMSC, zahlreiche Studien belegen einen eindeutigen Zusammenhang: darunter Armstrong & Krickler (2001), Cleaver & Crowley (2002) und de Gruijl, van Kranen & Mullenders (2001) bestätigen die signifikante Rolle von UV-Exposition bei der Entstehung nicht-melanozytärer Hautkrebserkrankungen (8, 75-77).

Sowohl BCC als auch SCC entwickeln sich vorwiegend an Körperarealen, die kontinuierlich dem Sonnenlicht ausgesetzt sind, jedoch sind für beide Entitäten jeweils unterschiedliche Dosis-Wirkungs-Beziehungen beschrieben:

Das Risiko für die Entwicklung von SCC zeigt eine positive Korrelation mit der kumulativen UV-Dosis, die eine Person über ihr Leben hinweg akkumuliert (78). Dies schließt auch berufliche Expositionen ein (8, 79, 80).

Für das BCC scheint neben der kumulativen auch die intermittierende UV-Belastung entscheidend zu sein. Diese Annahme lag darin begründet, dass BCC überwiegend an den „Sonnterrassen der Haut“ lokalisiert sind und dass bereits eine singuläre Mutation im *Hedgehog-Pathway* zur BCC-Entwicklung führen kann ((81), vgl. Kap. 1.3.2). Auf Grund der beträchtlichen Anzahl von BCC auch an weniger lichtexponierten Arealen der Haut (z.B. dem Rumpf), werden zudem intermittierende, hohe UV-Dosen (z.B. Sonnenbrände in der Kindheit oder Jugend) additiv zur bereits genannten kumulativen UV-Exposition als

kausal bewertet (8, 75, 77, 82-84). Aktuelle Forschungsergebnisse deuten hier wie bei SCC und AK eine berufsbedingte Korrelation an (77, 85, 86).

1.3.3 UV-Strahlung und malignes Melanom

Obwohl die IARC schon im Jahr 1992 (und erneut 2012) die Sonnenexposition als Hauptursache für die Melanom-Entstehung beim Menschen bewertete (66, 87), ist es schwer, retrospektiv eine Differenzierung der UV-Expositionsmuster (intermittierend, chronisch, gesamt, Sonnenbrände) der einzelnen Personen explizit zu ermitteln und zu unterscheiden.

Der Zusammenhang zwischen UV-Exposition und der Entstehung vom malignen Melanom wird immer wieder diskutiert. Es wird häufig argumentiert, dass das Auftreten von Melanomen an Körperstellen, die nur wenig UV-Exposition ausgesetzt sind, Zweifel an dieser Korrelation aufkommen lässt. Bei genauerer Betrachtung der Literatur zeigt sich jedoch, dass lediglich etwa 6 % aller diagnostizierten Melanome in Bereichen wie dem Unterbauch, Gesäß, genito-analer Region, Schleimhäuten oder okkulten Bereichen gefunden werden, die vermeintlich geringer UV-Exposition ausgesetzt sind. Die überwiegende Mehrheit (94 %) der malignen Melanome tritt hingegen an Körperstellen auf, die häufig oder intermittierend UV-Strahlung ausgesetzt sind (Gesicht, Kopf, Hals, Brust, Rücken, Arme, Hände, Beine und Füße) (88).

Aktuelle Forschungsergebnisse liefern einen überzeugenden Beleg für den Zusammenhang zwischen UV-Exposition und der Entstehung von malignen Melanomen. Eine wegweisende Studie von Pleasance und Kolleg:innen im Jahr 2010 dokumentierte erstmals das gesamte Spektrum an somatischen Mutationen im gesamten Genom einer Melanom-Metastase (67, 89). Dabei zeigte sich, dass die Mehrheit (ca. 70 %) der identifizierten Einzelbasen-Substitutionen vom Typ C-T war und etwa 70 % der Dinukleotid-Substitutionen vom Typ CC-TT. Diese spezifischen Mutationssignaturen werden mit der Wirkung von UV-Strahlung in Verbindung gebracht und liefern einen entscheidenden Beleg für die Korrelation zwischen der Entstehung von MSC, nicht-melanozytären Hauttumoren und der UV-Exposition.

1.4 Ätiologie von Hautkrebs

1.4.1 Nicht-melanozytärer Hautkrebs

- *Basalzellkarzinom*

Für die Entstehung von BCC spielt die Molekularpathogenese eine prominente Rolle. Es konnte gezeigt werden, dass der Hedgehog-Pathway hierbei eine Schlüsselrolle einnimmt. Hedgehog-Proteine sind Signalproteine, die eine wesentliche Rolle in der Embryogenese von Säugetieren einnehmen und entsprechend an Zellwachstum und -differenzierung beteiligt sind.

Der Hedgehog-Pathway wird aktiv, wenn der Sonic-Hedgehog-Ligand (SHH) an den Rezeptor Patched (das PTCH1-Protein wirkt als Rezeptor) bindet und hierdurch die physiologische Hemmung des Rezeptors Smoothened (SMO) aufgehoben wird. Unter physiologischen Bedingungen ist der Signalweg also inaktiv, wodurch man postulieren kann, dass PTCH1 als Tumorsuppressor agiert (90).

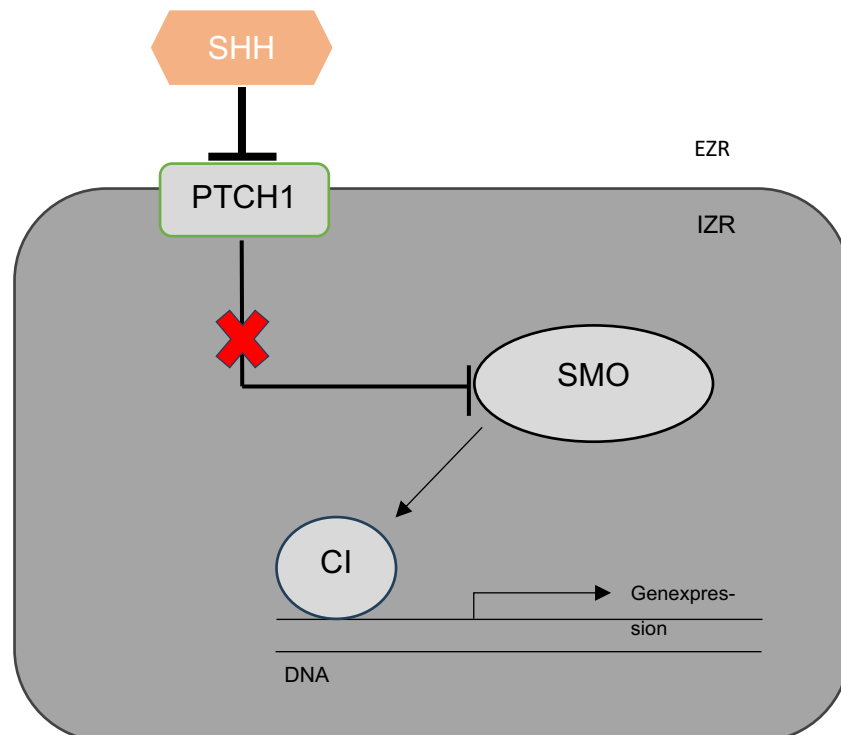


Abbildung 1 Pathogenese des BCC: Aktivierung des Hedgehog-Signalwegs, SHH=Sonic Hedgehog; PTCH1=Patched1; SMO=Smoothened; CI=Cubitus interruptus; EZR=Extrazellularraum; IZR=Intrazellularraum. Eigene Darstellung, aus Hafner et al. (2010): Targeted therapy of basal cell carcinoma through inhibition of the hedgehog signaling pathway (90)

Die Aufhebung der (physiologischen) Hemmung des SMO-Rezeptors hat zur Folge, dass das Protein Ci nicht mehr konstitutiv abgebaut wird, in den Zellkern diffundiert und zur Genexpression führt. Eine Dysregulation des Hedgehog-Patched-Smoothened-Signalwegs kann durch den Funktionsverlust von PTCH oder der erhöhten Expression von SMO verursacht werden. Diese Dysregulationen führen zu einer gesteigerten Aktivität des Transkriptionsfaktors Gli und haben zur damit Folge, dass der Zellzyklusarrest gehemmt wird und konsekutiv Haarfollikel-assoziierte BCC entstehen können (92, 93). So haben Brellier und Mitarbeiter 2004 epigenetische Veränderungen, Mutationen und/oder Variationen im Sonic-Hedgehog-Patched-Smoothened Reaktionsweg (v.a. PTCH und SMO-Mutationen), in nahezu 100 % aller sporadisch auftretender BCC nachweisen können (94). Interessanterweise reicht bereits eine alleinige Mutation im Hedgehog-Pathway aus, um BCC hervorzurufen (81). Diese Forschungserkenntnisse haben zur Entwicklung einer neuen, zielgerichteten Therapiemethode geführt. Eine wegweisende Phase-I-Studie von Von Hoff et al. im New England Journal of Medicine präsentierte im Jahr 2009 vielversprechende Therapieerfolge mit selektiven Hedgehog-Inhibitoren in der Behandlung von BCC (91). Seit 2012 werden diese Inhibitoren in den USA und seit 2013 auch in Europa zur Behandlung von lokal fortgeschrittenen und inoperablen BCC eingesetzt (90). Therapeutisch verwendete Vertreter der Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren sind Vismodegib („first-in-class“) und Sonidegib, welche den Transmembranrezeptor Smoothened (SMO) selektiv hemmen.

- *Plattenepithelkarzinom*

Es wird angenommen, dass UV-spezifische Mutationen im Tumorsuppressorgen p53, der als „Wächter des Genoms“ gilt (95), die Entstehung von NMSC begünstigen (96).

Selbst bei der Entstehung von DNA-Schäden greift typischerweise p53 in den Zellzyklus ein, initiiert die Apoptose der betroffenen Zelle und fungiert somit als Schutzmechanismus, um weitere Zellschäden und eine potenzielle maligne Transformation zu verhindern. Die Vermutung besteht, dass während der Tumorinitiation ein Allel des p53-Gens mutiert, was dazu führt, dass die durch p53 vermittelte Apoptose einzelner UV-geschädigter Hautzellen, auch bekannt als "sunburn cells", ausbleibt. Aufgrund des Selektionsvorteils der Zellen mit p53-Mutationen können diese Zellen anschließend klonal expandieren und zur Bildung von AK führen. Wenn während der Tumorpromotion ein weiteres p53-Allel mutiert, kommt es zu einem unkontrollierten Zellwachstum und es werden weitere mögliche Mutationen, wie beispielsweise im ras-Gen, induziert. Dies führt letztendlich zur

Entwicklung invasiver Plattenepithelkarzinome (96-98). Man nimmt an, dass für die klonale Expansion p53-mutierter Zellen schwer UV geschädigte, persistente, interfollikuläre epidermale Stammzellen verantwortlich sind, welche selten terminal differenzieren, in der Epidermis verweilen und folglich nicht oder selten abschilfern. Dies stellt das geeignete Target für die karzinogene UV-Strahlung dar, da bei diesen Zellen die sonst kontinuierliche Erneuerung und Abschilferung dieser Zellen in der Epidermis ausbleibt (99-101). Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass für die hellhäutige Bevölkerung p53-Mutationen in 75-90 % der aktinischen Keratosen und bei über 90 % der invasiven Plattenepithelkarzinome vorkommen (96, 102).

Das SCC zählt zu den am meisten somatisch mutierten Tumoren des Menschen. Es konnten unter anderem Mutationen im Forkhead Box E1 Gen (FOXE1) identifiziert werden. FOXE1 kodiert für einen Transkriptionsfaktor, der ähnlich wie der Hedgehog-Signalweg eine wichtige Rolle in der Embryogenese spielt und maßgeblich am Zellwachstum und der Zelldifferenzierung beteiligt ist. Es wird vermutet, dass es eine Verbindung zwischen der Aktivierung des Hedgehog-Signalwegs und der Hemmung von FOXE1 gibt (103, 104).

- *Genodermatosen*

Daneben existieren hereditäre Dermatosen, die mit Mutationen im Tumorsuppressor Gen p-53 oder PTCH1-Gen einhergehen (105, 106) und welche die Empfänglichkeit gegenüber UV-induzierten Schäden erhöhen. Letzteres führt zum autosomal-dominant vererbten Basalzellnaevus-Syndrom (Gorlin-Goltz-Syndrom). Eine weitere seltene Genodermatose, welche sich durch stark erhöhte Sonnempfindlichkeit auszeichnet, ist die autosomal rezessive Erbkrankheit Xeroderma pigmentosum. Betroffene sind durch eine Störung des DNA-Reparatursystems, der sogenannten Nukleotid-Exzision-Reparatur (NER), gekennzeichnet. Aufgrund der UV-induzierten DNA-Schäden haben sie ein um mehr als das 1000-fache erhöhtes Risiko, BCC, SCC und MSC zu entwickeln (107). Auch der okulokutane Albinismus, die Epidermodysplasia verruciformis, das Rombo- oder das Batrex-Dupré-Christol-Syndrom zählen u.a. zu den Genodermatosen mit erhöhten Hautkrebsrisiko.

1.4.2 Malignes Melanom

Intermittierende UV-Exposition sowie schwere Sonnenbrände in der Kindheit und Jugend stellen die wichtigsten ursächlichen Faktoren für die Entstehung von malignen Melanomen dar (8). Die MSC-Ätiologie ist zum großen Teil durch die UV-induzierte genomische Instabilität erklärbar, welche im Laufe der MSC-Entstehung bis zur Metastase stetig zunimmt. Diese ist durch den Gewinn oder den Verlust von Chromosomen (oder -abschnitten), Chromosomenabberationen oder Loss of Heterozygosity (LOH) charakterisiert. Der Gewinn an 6p und der Verlust an 6q scheint spezifisch für die Entstehung von kutanen Melanomen zu sein (15, 108). Auch wenn für die Initiation der MSC-Bildung UV-Strahlung ursächlich ist, so sind doch eine Vielzahl von Reaktionswegen hierfür verantwortlich. BRAF-Mutationen treten häufiger in Melanomen auf, welche an intermittierend Sonnenexponierten Körperstellen entstehen (109). Es ist davon auszugehen, dass 50-60 % aller MSC BRAF mutiert sind, unter welchen wiederum 90 % Valin-Glutamat-Mutationen im Codon 600 aufweisen (BRAV600). P53-Gen Mutationen spielen bei der MSC-Ätiologie gegenteilig zum BCC und SCC eine untergeordnete Rolle, wobei laut Zerp et al. (1999) etwa 20 % aller MSC-Veränderungen im Tumorsuppressor p53 Gen Mutationen aufzeigen (110).

Robinson et al. (2010) postulieren in ihrer Arbeit, dass bestimmte Mutationen im Melanocortin-1-Rezeptor das Risiko für die Entwicklung von malignem Melanom erhöhen können (111). Nach einer UV-Exposition werden in Melanozyten verschiedene Arten von Melanin gebildet. Durch die Mutation des Rezeptors entsteht nicht das photoprotektive Eumelanin, sondern das potenziell mutagene Pheomelanin. Es werden zwei mögliche Erklärungen für die Karzinogenität von Pheomelanin beschrieben: Einerseits ist es möglich, dass Pheomelanin reaktive Sauerstoffspezies (ROS) erzeugt, die indirekt oder direkt zu DNA-Schäden führen. Andererseits könnte die Synthese von Pheomelanin die antioxidativen Kapazitäten der Melanozyten belasten, indem sie die Glutathion-Speicher aufbraucht (112). Dies könnte zu einer erhöhten UV-Anfälligkeit der Melanozyten führen und somit das Risiko für die Entwicklung von MSC erhöhen (111).

Zusätzlich zu hellhäutigen Individuen mit roten oder blonden Haaren (Hauttyp I) und einer Neigung zu Sommersprossen, spielt die familiäre Disposition eine entscheidende Rolle. So weisen 5-12 % der Betroffenen einen oder mehrere MSC-Erkrankte Verwandte 1. Grades auf und erkranken deutlich früher (113, 114).

Die Prävalenz UV-induzierter epidermaler Nävi, die in der frühen Kindheit erworben werden, gilt als ein weiterer signifikanter prädiktiver Faktor des malignem Melanoms (115). Auch wenn zudem eine Vielzahl der MSC *de-novo* („Nävus-unabhängig“) entsteht, wird eine hohe Anzahl solcher Nävi, die in dieser sensiblen Periode der kindlichen Entwicklung erworben werden, als bedeutsamer prädiktiver Indikator für das individuelle Risiko der MSC-Entstehung gewertet (116).

1.5 Risikofaktoren kutaner Neoplasien- Zusammenfassung

Zusammenfassend unterscheidet man bei der Entstehung von NMSC und MSC zwischen konstitutionellen, erworbenen und Expositions-Risikofaktoren. Zu den konstitutionellen, d.h. genetisch und phänotypisch determinierten Faktoren, zählt beim NMSC der Hauttyp, beim MSC sind es der Hauttyp sowie große kongenitale Nävi. Erworbene Risikofaktoren stellen für die NMSC (BCC und SCC) folgende dar:

- Aktinische Keratose
- NMSC in der Vorgeschichte
- Immunsuppression
- Röntgenkombinationsschaden

Für das Maligne Melanom sind die wichtigsten erworbenen Risikofaktoren:

- Melanom in der Vorgeschichte und/oder Familienanamnese
- Anzahl erworbener und/oder klinisch atypischer Nävi

Da Inzidenzen für BCC, SCC und MSC im Alter steigen, kann das Alter ebenso als erworbener Risikofaktor erwähnt werden. Im Folgenden werden die wichtigsten Risikofaktoren weiter beleuchtet.

1.5.1 Angeborene Risikofaktoren kutaner Neoplasien

- *Hauttyp*

Die genetische Prädisposition eines Hauttyps ist genetisch determiniert, d.h. „angeboren“. Menschen mit heller und empfindsamer Haut sind besonders gefährdet, an Hautkrebs zu erkranken (117). Wir unterscheiden sechs Hauttypen I bis VI nach Fitzpatrick. Hierbei sind die entscheidenden Differenzierungsmerkmale der Pigmentierungsgrad und die Sonnenempfindlichkeit. In Europa ist vorrangig der Hauttyp I-IV vertreten. In zwei groß angelegten Fall-Kontroll-Studien von Gallagher et al. wurde dargestellt, dass Personen

mit dem Hauttyp I/II gegenüber Personen mit dem Hauttyp IV besonders risikobehaftet sind, NMSC zu entwickeln (15, 82, 118).

Für das maligne Melanom ist der Hauttyp ebenfalls als konstitutioneller Risikofaktor zu nennen. So zeigten Gandini et al. (2005) in einer Metaanalyse, dass die Hauttypen I, II, und III (vgl., mit Hauttyp IV) ein erhöhtes Risiko besitzen, maligne Melanome zu entwickeln (RR von 2,09, 1,87 und 1,77) (119).

- *Kongenitale Nävi*

Es ist belegt, dass besonders große kongenitale Nävi (> 20 cm groß und von Geburt an bestehend), ein hohes Risiko aufweisen, zu malignen Melanomen zu entarten, obgleich sie eine seltene Entität darstellen. Das Entartungsrisiko korreliert hier mit der Größe des Nävus und ist bei allen <20 cm epidemiologisch nicht nachweislich erhöht (120, 121).

1.5.2 Erworbene Risikofaktoren kutaner Neoplasien

- Erworbene Risikofaktoren für NMSC:

- *Aktinische Keratose und vorgeschädigte Haut*

Die aktinische Keratose (auch solare Keratose) stellt für das SCC eine Präkanzerose dar und fungiert parallel als wichtiger Indikator für chronisch lichtgeschädigte Haut (117). Sie entsteht auf chronisch UV-exponierten Körperarealen (z.B. Gesicht, Kopfhaut, Dekolleté, Unterarmen und Handrücken) und tritt bei hellhäutigen Menschen durch die kumulative UV-Dosis und somit im mittleren bis höheren Lebensalter auf. Die AK-Inzidenz nimmt daher mit steigendem Lebensalter kontinuierlich zu (122). Die Übergangswahrscheinlichkeit von einer AK in ein invasives SCC wird in der Literatur stark variierend mit 0,06 % bis 16 % angegeben. 70 % aller SCC bilden sich auf dem Boden einer aktinischen Keratose (123-125). Multiple AK gehen laut Dodson et al. (1991) mit einem Lebenszeitrisiko für ein SCC von 6-10 % einher. Daneben zeigen SCC eine Vielzahl weiterer Ursachen: chronische Entzündungen, Wunden, Narbengewebe, Ulzera (124).

Das Risiko für AK-Patient:innen an einem NMSC oder MSC zu erkranken ist verglichen mit nicht Betroffenen sechs Mal größer, jedoch fehlen zur Abschätzung der Progressionswahrscheinlichkeit noch evidente molekularbiologische und molekulargenetische Ergebnisse (126).

- *NMSC in der Eigenanamnese*

Gemäß vorliegender Studien besteht bei Patient:innen mit einer Vorgeschichte von NMSC ein erhöhtes Risiko, im Verlauf weitere Karzinome zu entwickeln (15, 127). Laut Frankel et al. (1992) liegt das Risiko für SCC-Betroffene nach erfolgreicher Behandlung bei 30 %, innerhalb von fünf Jahren ein weiteres SCC zu entwickeln. Fast die Hälfte der Betroffenen (52 %) entwickelt eine andere Form von NMSC. Patient:innen mit einer Vorgeschichte eines BCC haben sogar bereits nach drei Jahren ein Risiko von 44 %, ein weiteres BCC zu entwickeln (127, 128).

- *Immunsuppression*

Ein erhöhtes Risiko für NMSC besteht bei Patient:innen mit geschwächtem Immunsystem im Rahmen immunsuppressiver Therapien oder Erkrankungen (bspw. HIV). Transplantierte Patient:innen, die aufgrund ihrer immunsuppressiven Medikation ein defizientes geschwächtes Immunsystem besitzen, entwickeln im Vergleich zu Kontrollgruppen etwa 65-mal häufiger ein SCC (129). Zudem wurde festgestellt, dass bei jenen Patient:innen aggressivere Tumorverläufe auftreten als bei nicht immunsupprimierten Betroffenen (130). Eine retrospektive Follow-Up-Studie von Nierentransplantierten Patient:innen in Australien zeigte, dass bei jenen immunsupprimierten Patient:innen, die Cyclosporin, Prednisolon oder Azathioprin einnahmen, im Laufe der Zeit eine zunehmende Inzidenz von NMSC beobachtet wurde. Nach einem Jahr stieg die Inzidenzrate um 7 %, nach elf Jahren um 45 % und nach zwanzig Jahren um 70 % verglichen mit der australischen Allgemeinbevölkerung. Ebenso zeigten die Kolleg:innen, dass SCC unter Immunsuppression deutlich häufiger auftreten als BCC (4:1) (131). Auch die niederländischen Kolleg:innen Hartevelt et al. (1990) wiesen eine um 250-fach erhöhte SCC-Inzidenz und eine 10-fach erhöhte BCC-Inzidenz für posttransplantierte Patient:innen im Vergleich zur Gesamtbevölkerung nach (*mean follow-up period* 8,7 Jahre, (132)).

Neben der immunsuppressiven Therapie kann auch eine krankheitsbedingte abgeschwächte Immunabwehr das Risiko für Hautkrebs erhöhen. Studien an HIV-Patient:innen haben gezeigt, dass diese nicht nur in jüngeren Jahren häufiger an NMSC erkranken, sondern auch aggressivere Formen von Plattenepithelkarzinomen aufweisen. Diese Tumore zeigen ein schnelleres Wachstum, neigen häufiger zur Metastasenbildung und haben ein erhöhtes Risiko für lokale Rezidive in den folgenden Jahren (133).

- Erworbene Risikofaktoren für Maligne Melanome:

- *Melanom in der Vorgeschichte und/oder Familienanamnese*

Für Betroffene mit einem malignen Melanom in der Eigenanamnese ist das Risiko, ein Zweitmelanom zu entwickeln, erhöht: Hübner et al. (2019) geht von einem relativen Risiko von 5,3 (95 % Konfidenzintervall (KI): 3,6-7,6) aus (59). Tucker et al. (1985) ermittelten eine Odds Ratio (OR) von 8,5, an einem weiteren Melanom zu erkranken (134).

Zudem spielt die familiäre Prädisposition eine wesentliche Rolle: 5-12 % der betroffenen MSC-Patient:innen haben einen oder mehrere Verwandte ersten Grades, die ebenfalls an einem MSC erkrankt sind. Bei Individuen mit familiärer Veranlagung tritt das maligne Melanom oft in jüngeren Lebensjahren auf und wird häufig von multiplen anderen (kutanen) Neoplasien begleitet (113, 135). Das relative Risiko für jene kann bis zu 500-fach erhöht sein, sobald zwei Verwandte 1. Grades an malignen Melanomen erkrankt sind und zudem ein dysplastisches Nävuszellensyndrom vorliegt. Es wird in diesem Fall von einem Lebenszeit-Risiko zur MSC-Entwicklung von 50 % ausgegangen (88, 136).

- *Anzahl erworbener und/oder klinisch atypischer Nävi*

Zahlreiche Untersuchungen belegen den Zusammenhang zwischen UV-Exposition und der Entwicklung melanozytärer Nävi. Diese wiederum stellen einen der entscheidendsten erworbenen Risikofaktoren beim malignen Melanom dar (137-140). So konnte eine deutliche Korrelation zwischen intermittierender aber intensiver Sonnenexposition durch bspw. Sonnenbrände während der Kindheit und erworbener gutartiger Nävi aufgezeigt werden (115, 119). Entgegensetzt gibt es wiederum Belege, die für den Einfluss kumulativer Sonnenexposition sprechen (141, 142). Elwood et al. (1997) zeigten in einem großem Review von insgesamt 29 Fall-Kontroll-Studien ein signifikantes, wenn auch geringfügig erhöhtes MSC-Risiko in Korrelation zu chronischer UV-Exposition (OR = 1,18) (142).

Weiterhin sind klinisch atypische Nävi (unscharf begrenzt mit variablen Farbkomponenten) als Risikofaktor für MSC bekannt. In einer multizentrischen Studie konnte im deutschsprachigen Raum eine Melanom-Risikoerhöhung um das 6-fache für Personen mit fünf und mehr atypischen melanozytären Nävi belegt werden. Folglich gelten jene als Risikopersonen (139). Halpern et al. (1991) zeigten, dass bei etwa 40 % der Patient:innen mit sporadisch auftretendem malignem Melanom, v.a. vom SSM-Subtyp, klinisch atypische

Naevi vorliegen. Im Gegensatz dazu beträgt die Prävalenz klinisch atypischer Naevi in der restlichen Bevölkerung normalerweise etwa 10-15 % (143).

1.6 Prognosefaktoren des malignen Melanoms

1.6.1 Tumordicke nach Breslow

Etwa 90 bis 93 % der primären Melanome treten ohne manifeste Metastasen auf (144). Dennoch gibt es Faktoren, die helfen können, die Prognose einzuschätzen, um die bestmögliche Betreuung der Patient:innen zu gewährleisten. Das maligne Melanom ist aufgrund seiner Lage auf der Hautoberfläche prinzipiell gut für Screening-Programme sowie einfache Methoden wie der klinischen Inspektion zugänglich und ermöglicht durch die Anwendung eines Dermatoskops die frühzeitige Erkennung atypischer Läsionen anhand der ABCDE-Regel. Die Aussicht auf eine günstigere Prognose hängt maßgeblich von der frühzeitigen Erkennung der Melanom-Erkrankung ab. Frühere Forschungen legen nahe, dass dermatologische Konsultationen der letzten 6 Monate bzw. 24 Monate vor der Diagnosestellung mit dünneren Melanomen (Tumordicke $\leq 1,0$ mm) assoziiert sind (145, 146).

Für die prognostische Einschätzung des Krankheitsverlaufs sollte die aktuellste neueste Version der AJCC-Klassifikation (AJCC: American Joint Committee on Cancer) herangezogen werden, was derzeit die Ausgabe 2017 in der 8. Auflage ist (147).

Die Breslow-Tumordicke ist der wichtigste prognostische Faktor für Melanome, wobei die Mortalität mit jedem Millimeter Zunahme um das 1,6-fache ansteigt (148). Die Tumordicke nach Breslow bezeichnet die vertikale Tumoreindringtiefe. Untersuchungen von Allen und Spitz im Jahr 1953 zeigten, dass superfiziell spreitende maligne Melanome eine günstigere Prognose im Vergleich zu tief invasive Melanomen aufweisen (149). Breslow konnte später den Zusammenhang zwischen Tumordicke und Prognose bestätigen, wodurch die Namensgebung der nach ihm benannten Stadieneinteilung erfolgte (150). Eine umfangreiche Studie von Balch et al. (2001) mit einer Kohorte von 17.600 Melanom-Patient:innen untermauerte diese Korrelation und zeigte, dass eine zunehmende Tumordicke mit einer verschlechterten Prognose einhergeht: Bei Melanomen mit Tumordicken unter 1,0 mm konnte eine 10-Jahres-Überlebensrate von 88-95 % verzeichnet werden. Bei Tumordicken von 1,01-2,0 mm sank die Überlebensrate auf 79-84 %, während sie

bei Tumoren mit 2,01-4,0 mm auf 64-73 % und bei Tumordicken über 4,0 mm auf 52-54 % absank. (151).

1.6.2 Ulzeration und Mitoserate

Die Ulzeration stellt einen weiteren bedeutenden Prognosefaktor dar: Melanome mit Ulzeration gehen mit einer reduzierten Überlebenserwartung einher. In der Studie von Balch et al. (2001) wurden bei Melanomen mit einer Tumordicke von weniger als 1,0 mm in lediglich 6 % der Fälle Ulzerationen beobachtet, während es bei Melanomen mit einer Tumordicke von über 4,0 mm in 63 % der Fälle zu Ulzerationen kam. Die Überlebensrate bei Patient:innen mit ulzerierten Primärmelanomen ist mit derjenigen bei Patient:innen mit deutlich dickeren Melanomen ohne Ulzeration vergleichbar (151).

Die Mitoserate, definiert als die Anzahl der Mitosen pro Quadratmillimeter im invasiven Teil des Tumors (152), war in der 7. Auflage ein T1-Kategoriekriterium und wurde als dichotome Variable aufgenommen, definiert als < 1 Mitose pro mm^2 versus ≥ 1 Mitose pro mm^2 (153). Basierend auf einer weiteren bedeutenden Publikation von Azzola et al. (2003) von der *Sydney Melanoma Unit* wurde eine generelle Empfehlung für die Messung der Mitoserate gegeben werden (154). Insbesondere bei dünnen Melanomen ≤ 1 mm Tumordicke zeigte die Mitoserate einen starken prognostischen Aussagewert. Diese Erkenntnisse wurden anhand einer großen Stichprobe von 3600 Patient:innen zwischen 1960 und 2000 gewonnen. Mittels multivariater Regressionsanalyse wurde dargelegt, dass die Mitoserate mit dem 10-Jahres-Überleben zusammenhängt (154). Dennoch wird die Mitoserate in der aktuellen TNM-Klassifikation (8.Auflage) des malignen Melanoms nicht weiter aufgeführt. Grund hierfür waren Analysen der *International Melanoma Database and Discovery Platform*: In einer Analyse von 7568 Patientendaten mit T1 N0 Melanomen zeigte eine Tumordicke $\geq 0,8$ mm eine erhöhte Hazard Ratio mit 1,7 im Vergleich zu Melanomen einer geringeren Dicke ($< 0,8$ mm). Maligne Melanome mit Ulzerationen waren ebenfalls mit einer höheren Hazard Ratio von 2,6 gegenüber nicht ulzerierten Melanomen verbunden. Diese Ergebnisse waren jeweils signifikant. Die Mitoserate $> 1 \text{mm}^2$ war hingegen nicht signifikant (147). Tumordicke nach Breslow und Ulzeration waren somit stärkere Prädiktoren für das Melanom-spezifische Überleben als die Mitoserate, woraufhin die T1 Klassifikation entsprechend angepasst wurde (152). Interessanterweise fanden Gershenwald et al. (2017) in der Analyse weiterhin heraus, dass bei Melanom-Patient:innen aller Tumordicken (T1-4) und klinisch negativen Lymphknotenbefund (cN0)

eine zunehmende Mitoserate signifikant mit einem abnehmenden Melanom-spezifischen Überleben assoziiert waren (147). Darüber hinaus wurde die mitotische Aktivität bei T1-Melanomen auch mit einem erhöhten Risiko der SLN-Metastasierung in Verbindung gebracht (155, 156).

Folglich wird trotz fehlender Berücksichtigung in den Staging-Kriterien der T1-Subkategorie nachdrücklich empfohlen, die Mitoserate bei allen primären Melanomen zu bewerten und zu erfassen (152).

1.7 Status Quo Berufskrankheit

1.7.1 Historisches aus der Berufsdermatologie

Das weite Feld der Berufsdermatologie eröffnete sich im 17. Jahrhundert, als der englische Chirurg Percival Pott die „Ruß Warze“ bei Schornsteinfegern auf die berufliche Exposition mit Steinkohleteer zurückführte (157). Als ursächlich für das gehäufte Auftreten von genitalen Plattenepithelkarzinomen identifizierte Pott, entgegen der damaligen Auffassung, dass es sich um eine Geschlechterkrankung handele, die berufliche Exposition gegenüber Steinkohleteer. Die Beobachtung, dass umweltbedingte Faktoren zur Entstehung von Krebserkrankungen beitragen, war – historisch betrachtet – als einer der großen Meilensteine in der Berufsdermatologie zu beurteilen. Neben chemischen Karzinogenen wie Arsen, Teer und Ruß kamen jedoch erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts ionisierende Strahlen (v.a. bei hoher Fraktionierung Alpha-, Beta- und Gamma-Strahlung) als physikalische Karzinogene ursächlich für NMSC hinzu (158).

Trotz der heutzutage unbestrittenen karzinogenen Wirkung natürlicher UV-Strahlung auf die Haut wurde künstliche UV-Strahlung erst im Jahr 2007 als humankanzerogen eingestuft (87, 159-161). Nach Auswertung der bis 2013 vorliegenden epidemiologischen Studien wurde im selben Jahr eine wissenschaftliche Begründung für die BK „Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“ vom deutschen Ärztlichen Sachverständigenrat des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales (BMAS) publiziert (162), woraufhin 2015 schlussendlich die Aufnahme der BK – Nr. 5103, auf die medizinischen Entitäten des Plattenepithelkarzinoms und der multiplen aktinischen Keratosen begrenzt, in die Liste der Berufskrankheiten aufgenommen wurden (163).

1.7.2 Hautkrebs als Berufskrankheit

In Deutschland sind BK nach § 9 Absatz 1 des Sozialgesetzbuches VII (SGB VII) als Krankheiten definiert, die Versicherte ursächlich durch eine im Versicherungsschutz inkludierte Tätigkeit erleiden (164).

Die Bundesregierung kann mit der Zustimmung des Bundesrates in der Berufskrankenverordnung (BKV) solche Erkrankungen als BK bezeichnen. Diese sind an Auslöser geknüpft, denen bestimmte Personengruppen im beruflichen Kontext in einem erheblich höheren Maße ausgesetzt sind oder waren. Das Attribut "in erheblich höherem Maß" bezieht sich nicht ausschließlich auf die Exposition, sondern vielmehr auf das deutlich gesteigerte Risiko für das Auftreten der damit verbundenen Erkrankung. Der Beleg der Kausalität ist dabei stets mit den aktuellsten Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft verbunden. Die BK sind in Deutschland in einem Listensystem, der Anlage 1 zur BKV, aufgezeigt, welche 80 BK erfasst. Nicht erfasste Krankheiten können nicht als BK gemäß den Bestimmungen der gesetzlichen Unfallversicherung anerkannt werden, selbst wenn sie auf eine berufliche Belastung zurückzuführen sind. Eine Ausnahme stellen in solchen Fällen die sog. „Wie-Berufskrankheiten“ nach §9 Abs. 2 SGB VII dar, welche trotz wissenschaftlicher Erkenntnisse durch besondere Einwirkungen verursacht werden, jedoch gegenwärtig noch nicht in der BKV-Liste aufgeführt sind. Diese Ausnahmeregelung ermöglicht es, Lücken zwischen Erkenntnisgewinn und Handeln der Bundesregierung zu überbrücken (164).

Frühere Studien haben wiederholt den Zusammenhang zwischen der langanhaltenden natürlichen UV-Exposition bei Tätigkeiten im Freien und dem Auftreten nicht-melanozytärer Hauttumoren nachgewiesen (158, 165-167). Die Metaanalyse von Schmitt et al. aus dem Jahr 2011 war maßgeblich für die Anerkennung von SCC oder multiplen AK (Präkanzerose des Plattenepithelkarzinoms) als BK (168, 169). Weiterhin wurden UV-Dosis-Messungen durchgeführt, um das Niveau der solaren UV-Exposition in Deutschland sowohl in der Bevölkerung als auch an Arbeitsplätzen im Freien zu bewerten (170-172). Insgesamt zeigt sich die Datenlage konsistent, dass jene mit langjähriger Außentätigkeit im Vergleich zur übrigen Bevölkerung ein etwa verdoppeltes Risiko für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen haben (162). Bei der Bewertung der Kausalität ist es jedoch entscheidend, die Gesamtbelastung durch lebenslange UV-Strahlenexposition bis zum Zeitpunkt des Hautkrebserkrankungsbeginns zu berücksichtigen. Es ist zudem

notwendig, neben der berufsbedingten Exposition gegenüber UV-Strahlung (Art, Umfang, Intensität und Dauer), auch die nicht-berufsbedingte („private“) Exposition, zu erfassen, deren Ermittlung in der Regel leider aufwendig und ungenau ist.

1.7.3 Voraussetzungen

Im zivilen Bereich ist in solchen Fällen die BK-Nr. 5103 (Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung) etabliert, welche mit der Novellierung der BKV zum 1. Januar 2015 in die BKV als Listenerkrankung aufgenommen wurde (163). Voraussetzungen für die Anerkennung einer BK 5103 sind einerseits die „gesicherte Diagnose von multiplen aktinischen Keratosen (mind. 6 einzelne Läsionen pro Jahr oder konfluierend auf einer Fläche von mehr als 4 cm²) oder eines Plattenepithelkarzinoms“ (162) oder andererseits das Vorliegen dieser in Bereichen, welche dem natürlichen UV-Licht arbeitsbedingt ausgesetzt sind oder waren. Außerdem müssen die Betroffenen einer besonders exponierten Berufsgruppe angehören (z.B. Dachdecker, Maurer, Land- & Forstwirt, Gärtner, Bademeister, Straßenbauer, Bergführer etc.). Besonders zu berücksichtigen sind laut BMAS dabei Arbeiten im südlichen Ausland. Zudem muss eine ausreichend intensive arbeitsbedingte UV-Exposition vorliegen, d.h. dass der berufliche (und damit versicherte) UV-Anteil 40 % des privat erworbenen übertrifft (159, 162).

Wenn die BK-Nr. 5103 anerkannt wird, hat die versicherte Personen Anspruch auf verschiedene Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Unfallversicherung. So werden medizinische Behandlungen und Therapiekosten (spezielle Arztbesuche, Medikamente, Therapien und Operationen), Rehabilitationsmaßnahmen und Hilfsmittel von der Berufsgenossenschaft übernommen. Je nach Schwere und Auswirkungen der anerkannten Berufskrankheit kann den Erkrankten oder Versicherten eine finanzielle Entschädigung in Form einer Verletztenrente gewährt werden. Die Höhe der Rente wird anhand des Grades der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) festgelegt.

1.7.4 Anerkennung der BK-Nr. 5103

Die BK-Nr. 5103 („Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“) zählt zahlenmäßig neben der BK 5101 („schwere und/oder wiederholt rückfällige Hauterkrankung“) zu den wichtigsten dermatologischen

BK. Ärztinnen und Ärzte sind in der Pflicht, den Verdacht auf das Vorliegen einer BK an den Unfallversicherungsträger oder an die für den medizinischen Arbeiterschutz Verantwortlichen zu melden (§ 20 Abs. 1 Satz 3 SGB V). Nach den aktuellen Daten der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) erfolgten im Jahr 2021 6.685 Anzeigen einer BK-Nr. 5103. Die Anerkennungsrate lag mit 3.502 Anerkennungen bei über 50 % (173).

1.7.5 BCC und MSC als Berufskrankheit?

In der wissenschaftlichen Diskussion besteht weiterhin Uneinigkeit über die UV-Dosis-Wirkungsbeziehung bei Basalzellkarzinomen: Während AK und SCC mit chronischer kumulativer UV-Exposition assoziiert sind, bleibt die Datenlage bezüglich Basalzellkarzinomen heterogen. Hier wird stattdessen der intermittierenden UV-Belastung, welche als möglicher Auslöser fungiert, besondere Bedeutung beigemessen - ähnlich wie beim malignen Melanom (vgl. Kap. 1.4.4) (20). Diepgen und Drexler von der Universitätsklinik in Heidelberg deuteten erstmals 2004 darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Basalzellkarzinome für Outdoor-Worker bestehe, eine ausreichende Evidenz jedoch weiterhin fehle (158). Bauer et al (2011) führten in einem systematischen Review und Metaanalyse von 24 Studien eine signifikante Assoziation zwischen Außendiensttätigkeit und dem Auftreten von BCC auf (OR von 1,43 (95 % KI: 1,23-1,66, $p = 0,0001$) (166). Jedoch waren die Studienergebnisse weniger einheitlich und der Effekt war weniger deutlich ausgeprägt als beim Plattenepithelkarzinom, wie Untersuchungen von Fartasch et al. (2012) ausführten (167). In den Jahren 2020/21 folgte eine weitere groß angelegte, multizentrische Fall-Kontroll-Studie erneut von den Kolleg:innen Bauer et al. Personen mit hoher beruflicher UV-Exposition wiesen ein signifikant erhöhtes Risiko für BCC an UV-exponierten Körperstellen auf, welches doppelt so hoch wie für Indoor-Worker war (174, 175). Auch internationale Studien verdeutlichten das erhöhte BCC-Risiko. Szewczyk et al. (2016) wiesen retrospektiv bei Landwirten in Polen eine höhere BCC-Wahrscheinlichkeit als bei Nicht-Landwirten (27 vs. 12 % der Fälle; $p < 0,001$; OR 5,94; 95 % KI 2,86-12,33) nach (176). Somit war das sog. „berufliche Verdopplungsrisiko“ nachgewiesen, wonach eine Anerkennung entsprechender BCC-Fälle bei Outdoor-Workern als BK nach § 9 Abs. 2 SGB VII („Wie-BK“) möglich ist (173, 177). Da die intermittierende UV-Belastung die vorrangige Rolle in der BCC-Pathogenese spielt, deuten Studien ferner darauf hin, dass im Vergleich der Landwirte, Förster und Gärtner auch Berufstätige in Innenräumen ein

erhöhtes BCC-Risiko haben könnten. Dies begründeten die Kolleg:innen Lindelöf et al. (2017) beispielsweise durch das veränderte Freizeitverhalten und vermehrte Aktivitäten im Freien (178).

Bis dato werden neben dem BCC auch andere, mit chronischer oder intermittierender UV-Exposition assoziierte Formen des Hautkrebses, insbesondere melanozytäre Neoplasien der Haut in der Liste der BK nicht berücksichtigt. In der Literatur gibt es Einzelfälle zum Lentigo maligna Melanom und das undifferenzierte pleomorphe Sarkom, welche mit beruflicher Sonnenexposition in Verbindung gebracht werden (179, 180). Da es sich bei den genannten Entitäten um eher seltenere Tumore handelt, werden bekräftigende Fall-Kontroll-Studien diesbezüglich mutmaßlich aber ausbleiben.

1.8 Status Quo Hautkrebs bei Soldat:innen ?

1.8.1 Bundeswehr: Zahlen und Fakten

Jeden Monat werden vom Verteidigungsministerium aktuelle Personalzahlen der Bundeswehr veröffentlicht, welche sowohl das militärische Personal als auch das Zivilpersonal beinhalten. Laut BMVg dienen und arbeiten derzeit 260.000 Menschen – darunter 180.907 uniformierte und 81.501 zivile Angehörige bei der Bundeswehr (Stand Oktober 2023) (181). Die Streitkräfte haben die Aufgabe, die Souveränität und territoriale Integrität Deutschlands zu schützen sowie den Frieden und die Sicherheit im In- und Ausland zu wahren. Dazu zählt ebenso die Bündnisverteidigung im Rahmen der Nordatlantischen Vertragsorganisation (NATO) wie auch die Teilnahme an multinationalen Einsätzen und Friedensmissionen. Die Bundeswehr stellt somit eine Einsatzarmee dar, die den Schutz und die Verteidigung Deutschlands gewährleistet, aber auch internationale Verantwortung übernimmt. Sie unterstützt zudem bei humanitären Einsätzen und leistet bei Naturkatastrophen national und international Hilfe.

Die Teilstreitkräfte bzw. Organisationsbereiche der Bundeswehr (Heer, Marine, Luftwaffe, Sanitätsdienst, Streitkräftebasis) repräsentieren verschiedene spezialisierte Einheiten, die jeweils bestimmte Aufgaben und Verantwortlichkeiten haben. Diese unterscheiden sich in Bezug auf ihre Organisationsstruktur, Ausbildung, Einsatzbereiche sowie spezifische Fähigkeiten und Ausrüstungen.

Die einzelnen Truppengattungen innerhalb der Streitkräfte wiederum erfüllen jeweils spezifische Rollen und tragen dazu bei, dass die Bundeswehr in der Lage ist, eine Vielzahl von Aufgaben und Herausforderungen in unterschiedlichsten Einsatzszenarien weltweit

zu bewältigen. So zählen Soldat:innen der Panzergrenadiergruppe beispielsweise zu den infanteristischen Einheiten, welche im offenen Gelände verschiedenster Klimazonen und unter unterschiedlichen Witterungsbedingungen potentiell global tätig sind. Infanteristen wiederum sind Teil der Kampftruppe, welche ihre Operationen in erster Linie abgesessen im In- und Ausland durchführen. Zu ihnen zählen u.a. die Gebirgsjäger, welche für den Einsatz in bergigem Gelände, in großen Höhen und unter extremen klimatischen Bedingungen ausgebildet sind. Demgegenüber führt das Kommando Spezialkräfte eine Vielzahl von Operationen sowohl offen als auch verdeckt in verschiedenen Geländearten wie z.B. im Gebirge, Dschungel, arktischen oder Wüstenregionen durch (182).

1.8.2 Dienstliche UV-Belastung innerhalb der Streitkräfte

Mehrere internationale Studien haben gezeigt, dass die altersstandardisierten Inzidenzraten von malignen Melanomen und NMSC unter Militärangehörigen im Vergleich zu Kontrollpersonen in der Allgemeinbevölkerung erhöht sind (9-11). Es gibt mehrere Faktoren, die zu diesem Unterschied beitragen können: Zum einen werden Soldaten häufig in Gebieten mit hohem UV-Index eingesetzt. Sie verbringen sowohl im In- als auch Ausland viel Zeit im Freien, was sie einer erhöhten UV-Strahlung aussetzt. In einer Studie aus dem Jahr 2015 mit 212 Militärangehörigen, die aus Einsätzen im Irak und in Afghanistan zurückkehrten, gaben 77 % an, mehr als 4 h pro Tag im direkten Sonnenlicht gearbeitet zu haben. Weniger als 30 % der Befragten gaben zudem an, regelmäßigen Zugang zu Sonnenschutzmitteln zu haben, wenn sie mehr als vier Stunden pro Tag direkter Sonneneinstrahlung ausgesetzt waren oder 75 % des Tages in direkter Sonnenexposition arbeiteten (183). Ebenso bedingen bestimmte Aufgabenfelder und Truppengattungen im Inland eine erhöhte UV-Exposition. So gaben 67 % der Befragten eines US Air Force Stützpunktes in Kalifornien an, ungeschützt der direkten Sonneneinstrahlung während ihres Dienstes ausgesetzt zu sein. Weniger als 11 % der Befragten würden Lichtschutzprodukte während der Dienstzeit gebrauchen (184). Lyford et al. (2021) bekräftigten diese Ergebnisse: in einer Erhebung bei US-Marines äußerten lediglich 12,3 % der Befragten routinemäßig im Dienst Sonnenschutzmittel zu verwenden (185). Zink et al. (2016) stellten bei 62 bayrischen Bergführern erhöhte NMSC-Prävalenzen gegenüber der Allgemeinbevölkerung fest: aktinische Keratosen: 34 %, Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome: 8,1 % (186). Diese Situation könnte analog zu den Soldaten des Gebirgsjägerbataillons in Bad Reichenhall betrachtet werden.

Neben der erhöhten UV-Exposition und unzureichender Nutzung von Sonnenschutz scheinen mangelnde Risikoaufklärung unter Soldatinnen und Soldaten wichtige ätiologische Faktoren zu sein (187). Powers et al. (2015) gaben an, dass 13 % der befragten Militärangehörigen regelmäßig Sonnenschutzmittel auftragen, während sie der Sonne im Dienst ausgesetzt sind. Von dieser Gruppe hätte sich wiederum nur jeder Fünfte über sein Hautkrebsrisiko aufgeklärt gefühlt (183). Eine weitere Studie ergab, dass Soldaten den Zusammenhang zwischen UV-Exposition und Hautkrebs nicht kennen. Es ist interessant zu bemerken, dass nach der Hautkrebsdiagnose und der darauffolgenden Aufklärung durch Ärzte eine signifikante Zunahme in der Verwendung von Sonnencreme und sonnenschützender Kleidung auftritt. Gespräche mit den Patient:innen wurden als effektivster Kommunikationsweg identifiziert, um diese über die Risiken aufzuklären (188). Weiterhin gaben weniger als ein Drittel zufällig ausgewählter US-Veteranen (n = 2686) an, jemals während ihrer Dienstzeit eine dermatologische Untersuchung erhalten zu haben (189).

Weiterhin ist anzumerken, dass das Militär möglicherweise nicht die gleichen Präventions- und Schutzmaßnahmen ergreifen kann, wie es Outdoor-Workern in der Zivilbevölkerung möglich ist. Zum Beispiel ist es schwierig, UV-Strahlung auf stark reflektierenden Oberflächen wie Sand zu vermeiden. Soldaten haben oft keine Möglichkeit, die intensivsten Sonnenstunden während ihrer Einsätze zu vermeiden, und sie tragen oft helle Uniformen, die einen geringeren Schutz vor UV-Strahlen bieten (190) Während operativer Aufgaben oder Kampfsituationen im Ausland stehen akute Gefahren und Risiken möglicherweise im Vordergrund, während potenzielle Gefahren durch Sonnenlicht möglicherweise weniger Aufmerksamkeit erhalten. Ebenso ist eine Unterbrechung des Auftrags zum regelmäßigen Erneuern des Sonnenschutzes im 2 h-Intervall in solchen Szenarien kaum denkbar. Die Verfügbarkeit von Sonnenschutzmitteln in Auslandseinsätzen – insbesondere für jene Militärangehörige, die sich auf kleinen, entlegenen Stützpunkten befinden, ist begrenzt, was die Verwendung ergänzend erschwert.

1.8.3 AVU-IGF-Regelbegutachtung bei der Bundeswehr

Die Allgemeine Verwendungsfähigkeitsuntersuchung - Individuelle Grundfertigkeiten (AVU-IGF) ist eine periodische medizinische Bewertung, die alle drei Jahre für Soldatinnen und Soldaten verpflichtend ist. Bei dieser Untersuchung werden individuelle Grundfertigkeiten bewertet, um die allgemeine Einsatzfähigkeit und Leistungsfähigkeit der

Soldatinnen und Soldaten zu beurteilen. Die AVU-IGF dient dazu, potenzielle gesundheitliche Probleme oder Einschränkungen zu erkennen, die die Einsatzfähigkeit beeinflussen könnten. Neben obligatorischen Untersuchungen, wie u.a. einer Ganzkörperuntersuchung, Labor- und Urintests, Lungenfunktionsprüfungen und Sehtest, zählen fakultative präventive Untersuchungen, wie die dermatologische Hautkrebsvorsorge zu den angebotenen Maßnahmen.

1.9 Fragestellung und Zielsetzung

Da UV-Belastung den entscheidenden Faktor in der Pathogenese kutaner Neoplasien darstellt, ist das Risiko für im Freien Berufstätige zu erkranken, als besonders hoch einzustufen (8). Zahlreiche internationale Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen dienstlicher UV-Exposition bei Militärangehörigen und einem erhöhten Risiko zur Entwicklung von MSC und NMSC hin (9-11). Dennoch fehlen hierzulande epidemiologische Daten kutaner Neoplasien (MSC und NMSC) für Militärangehörige der Bundeswehr. Es ist anzunehmen, dass die erhöhte UV-Belastung durch die mannigfachen Tätigkeitsfelder der deutschen Soldat:innen, im In- wie im Ausland sowie in den unterschiedlichsten Klima- und Weltregionen, zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko an Melanomen und NMSC führt.

In der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Bundeswehrkrankenhauses (BwKrhs) Berlin wurde ein Forschungsvorhaben zu Hautkrebs in der dermatologischen Fachuntersuchungsstelle initiiert. Ziel war es, das Auftreten von Malignen Melanomen und NMSC bei Angehörigen der Bundeswehr zu untersuchen. Es sollte somit die Effektivität des HKS als Präventivmaßnahme - entsprechend der Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im zivilen Bereich - in der Bundeswehr abgeschätzt werden.

Somit ergeben sich für die vorliegende Arbeit folgende Ziele und zu beweisende Hypothesen:

1. Erhebung der Punktprävalenz von NMSC und MSC bei Soldaten:innen der Bundeswehr sowie deren epidemiologischen Daten.
2. Erhöhte UV-Expositionen bei Bundeswehrsoldaten, sowohl intermittierend als auch kumulativ, sind mit erhöhten Prävalenzen von nicht-melanozytärem

Hautkrebs (NMSC) und melanozytärem Hautkrebs (MSC) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung assoziiert.

3. Die Tumordicke nach Breslow ist beim Malignen Melanom mit den Umständen der Melanom-Diagnose assoziiert (Z01.5/ Z12.8 vs. GOÄ H750).
4. Maligne Melanome, welche während eines Hautkrebsscreenings detektiert wurden, gehen mit einer geringen Tumordicke nach Breslow ($\leq 1,0$ mm) einher und gehen seltener mit Ulzerationen einher.
5. Je dünner das maligne Melanom bei der Diagnosestellung (Tumordicke nach Breslow $\leq 1,0$ mm), desto effektiver ist die Melanom-Früherkennung. Da die Melanom-Tumordicke nach Breslow je nach Bestandsdauer eines Melanoms zunimmt, kann sie als objektiver Indikator für eine bessere oder schlechtere Melanom-Früherkennung herangezogen werden.

2 Methodik

2.1 Studienplanung

2.1.1 Studiendesign

Es handelte sich um eine monozentrische, retrospektive Datenerhebung. Die Analyse umfasste Patientendaten, welche sich von Januar 2017 bis Dezember 2022 in der dermatologischen Fachuntersuchungsstelle im BwKrhs Berlin zur klinisch-dermatoskopischen Untersuchung vorstellten. Die Konsultation erfolgte einerseits im Rahmen von Hautkrebsvorsorgeuntersuchungen und zum anderen anlassbezogen auf Grund einer für die Patient:innen suspekten Hautveränderung.

2.1.2 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte über den Onlinekatalog der Bibliothek der Medizinischen Fakultät der Charité-Universitätsmedizin Berlin via VPN-Zugang (Primo Charité Berlin). In der Datenbank PubMed wurde nach relevanten Publikationen zum Thema Hautkrebs bei militärischem Personal national und international recherchiert. Für die Literaturrecherche wurden folgende Suchbegriffe verwendet: *military personell, skin cancer, nonmelanoma skin cancer, keratinocyte cancer, skin neoplasm, occupational, occupational disease, outdoor work, sun exposure, actinic keratosis, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, melanoma, skin cancer screening*.

Zur Archivierung, der Verwaltung und dem Zitieren der gesammelten Literatur wurde das Literaturverwaltungsprogramm EndNote™ 20.4 for Macintosh verwendet.

2.1.3 Studiengenehmigung

Das Forschungsvorhaben unterlag einer ethischen und rechtlichen Prüfung der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Charité-Universitätsmedizin Berlin (CCM). Für die retrospektive Datenanalyse wurde ein Ethikantrag mit der Antragsnummer EA1/074/22 gestellt, welcher am 12.05.2022 mit einem positiven Votum durch den Ethikausschuss CCM der Ethikkommission beschieden wurde. Desweiteren erfolgte bezüglich der datenschutzrechtlichen Aspekte die Konsultation und Stellungnahme durch den zuständigen Datenschutzbeauftragten des Bwkrhs Berlin, welcher das Forschungsvorhaben als unbedenklich einstufte.

2.2 Patientenkollektiv

2.2.1 Gesamtpopulation

Für die vorliegende monozentrische, retrospektive Studie wurden alle Patient:innen berücksichtigt, die sich vom 01.01.2017 bis einschließlich 31.12.2022 in der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Bundeswehrkrankenhauses Berlin einer klinisch-dermatoskopischen Untersuchung unterzogen. Es wurden Daten von 8062 Patient:innen aus dem Krankenhausinformationssystem NEXUS/KIS^{NG} erhoben und ausgewertet.

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Hierzu wurden alle Patient:innen des ambulanten, dermatologischen Fachbereiches eingeschlossen, welche im oben genannten Zeitraum das 18. Lebensjahr erreicht hatten sowie ein Hautkrebsscreening mit einer der aufgezeigten Hauptdiagnosen (ICD-10-Codes) aufwiesen:

Untersuchungen:

- Z01.5: Diagnostische Haut- und Sensibilisierungstestung
- Z12.8: Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung sonstiger Lokalisationen: Haut
- GOÄ H750: Anlassbezogene Vorstellung (mit anschließender Ganzkörperinspektion und Dermatoskopie)

Weiterhin wurde nach Hauptdiagnosen für melanozytäre und nicht-melanozytäre Hauttumore sowie deren Präkanzerosen gefiltert, die folgende ICD-10-Codes umfassten:

Diagnosen:

- C43: Bösartiges Melanom der Haut
- C44: Sonstige bösartige Neubildung Haut
- D03: Melanoma In-situ
- D04: Carcinoma In-situ
- L57.0: Aktinische Keratose

Aus dem gewonnenen Datensatz mit Fallnummern ergab sich ein Patientenkollektiv von 8062 Patient:innen, welches sowohl Soldaten:innen der Bundeswehr als auch Zivilpatient:innen beinhaltete. Letztere wurden bei der anknüpfenden Betrachtung und Auswertung nicht weiter berücksichtigt. Zudem wurden Soldat:innen ausgeschlossen, welche sich im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung bei einem bereits diagnostizierten Hauttumor in der dermatologischen Fachambulanz vorstellten. Jene, die keine der o.g. Diagnosen aufwiesen, wurden als „*hautgesund*“ eingestuft.

2.2.3 Selektionsprozess

Unter Berücksichtigung der genannten Ein- und Ausschlussfaktoren ist der sich ergebende Datensatz im nachfolgenden Flussdiagramm zur Veranschaulichung dargestellt.

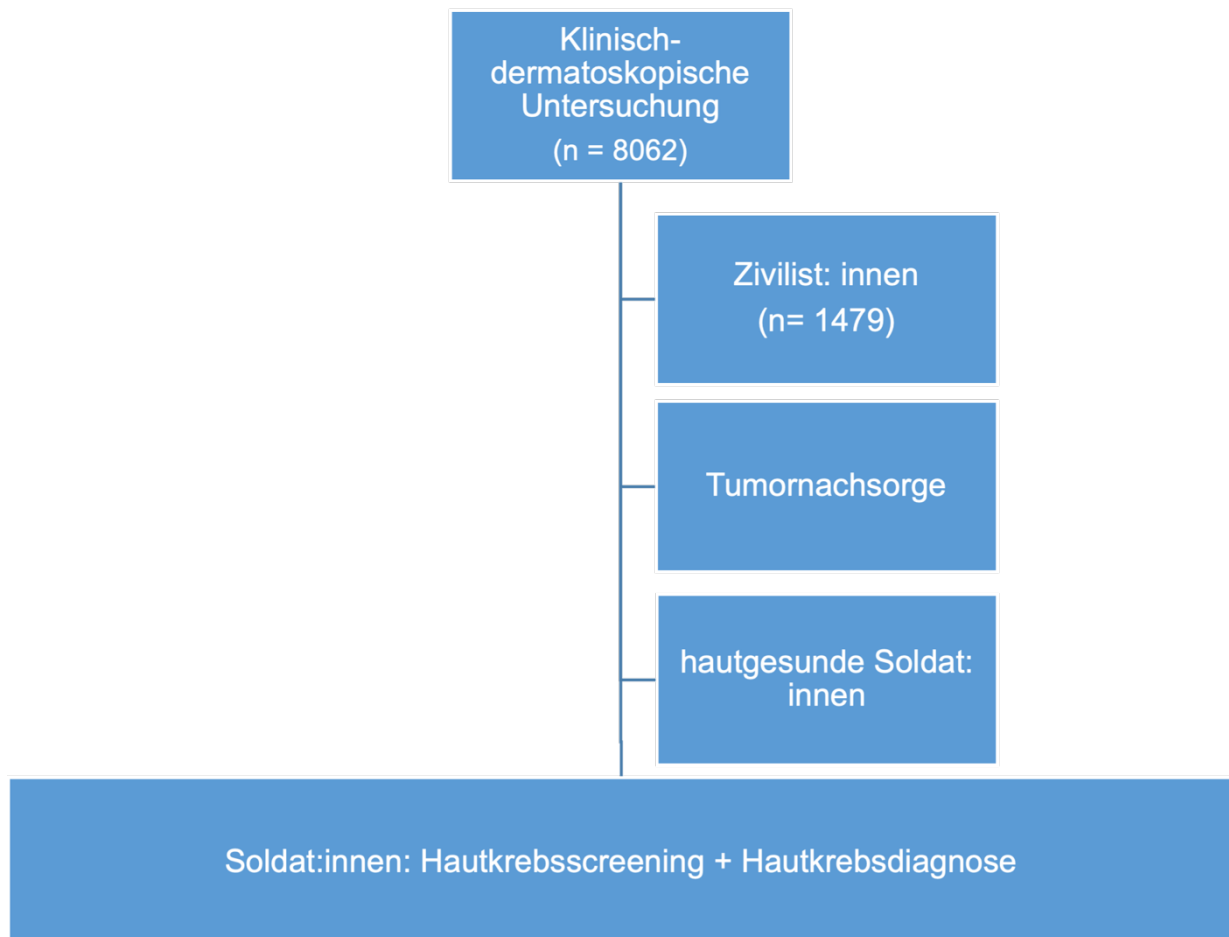


Abbildung 2 Selektionsprozess der Studienpopulation

2.3 Datenerhebung

Zur Erfassung diente das Computerprogramm Microsoft® Excel für Mac V.16.78.3, in welchem eine extra hierzu angelegte, passwortgeschützte Arbeitsdatei in anonymisierter Form mit allen relevanten Parametern des Gesamtkollektivs angelegt wurde.

Mit Hilfe des Krankenhausinformationssystems NEXUS/KIS^{NG} wurden die Patient:innen anhand der Fallnummern einzeln geprüft und in die Analyse ein-/ ausgeschlossen (siehe Kapitel 2.2.1). Duplikate wurden entfernt und die Verschlüsselungscodes (ICD-10-Code) auf ihre Richtigkeit geprüft. Für die Anonymisierung wurden personenbezogene Daten

(Name, Vorname, Patient:innen-Identifikationsnummer, Geburtsdatum) nach Erhebung aller relevanten Parameter gelöscht und fortlaufende Nummern vergeben.

Durch Sichtung der elektronischen Patientenakten konnten zunächst demographische Merkmale (Geschlecht, Alter bei erster Hautkrebsvorsorge, Alter bei Tumordiagnose) sowie der Hauttyp und die Dienstgradgruppe erfasst werden. Es wurde weiterhin differenziert, inwieweit der Hauttumor, welcher nachfolgend als maligne identifiziert wurde durch ein HKS (ICD-10-Code Z01.5 oder Z12.8) diagnostiziert wurde, oder sich die oder der Erkrankte anlassbezogen vorstellte (GOÄ H750). Sowohl melanozytäre (MSC) als auch nicht-melanozytäre Hauttumore (NMSC) und deren Vorstufen (hier: Aktinische Keratosen AK) wurden differenziert betrachtet.

Bei den MSC wurden Angaben zur Lokalisation des Melanoms (obere oder untere Extremität, Stamm ventral/dorsal, Gesicht, behaarte Kopfhaut und Hals, Ohr, Schleimhaut), zum Melanom-Subtyp (Melanoma In-situ, Lentigo maligna, superfiziell spreitendes malignes Melanom, spitzoides Melanom, nicht klassifizierbares malignes Melanom, Schleimhautmelanom, Melanom mit unklarem Primarius), sowie weitere histopathologische Daten wie die Tumordicke nach Breslow (TD) in Millimeter, Mitosen pro Quadratmillimeter und das Vorhandensein/Nichtvorhandensein von Ulzerationen in den Datensatz aufgenommen. Bei den NMSC erfolgte ebenfalls die Einteilung der verschiedenen Entitäten (Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom, sowie Aktinische Keratosen und Morbus Bowen als In-Situ-Carcinome) und die Lokalisation des Tumors (obere oder untere Extremität, Stamm ventral/dorsal, Gesicht, behaarte Kopfhaut und Hals, Ohr, Augenlid).

Die Diagnosesicherung der im Screening erhobenen Verdachtsdiagnosen erfolgte durch die Kolleg:innen der dermatologischen Fachambulanz durch eine Probe- oder Totalexzision der verdächtigten Läsion. Die Diagnose der nicht-melanozytären In-Situ-Karzinome (hier: AK) erfolgte klinisch.

2.4 Methoden zur statistischen Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte nach Konsultation durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE) der Charité-Universitätsklinik Berlin. Hierzu wurden alle o.g. Daten in eine hierfür angelegte Datenmatrix in Microsoft® Excel für Mac V.16.74 übertragen. Fehlende Angaben im Datensatz wurden durch „n. a.“ gekennzeichnet.

Zur statistischen Analyse wurden die Daten mit Hilfe von IBM® SPSS Statistics Version 29.0.0.0 (241) in eine Matrix importiert und deskriptiv ausgewertet.

Alle Berechnungen sowie die Erstellung von Grafiken erfolgte mit Hilfe von SPSS und Excel. Für die Niederschrift der Dissertation wurde Microsoft® Word für Mac V.16.74 verwendet.

Für alle angewendeten Tests wurde jeweils ein Signifikanzniveau von 0,05 angenommen und es erfolgte jeweils eine zweiseitige Überprüfung der Signifikanz. Alle signifikanten p-Werte ($p < 0,05$) wurden in der Arbeit mit * gekennzeichnet.

Die Darstellung der entsprechenden Graphiken erfolgte zur Veranschaulichung durch Balken- und Kreisdiagramme sowie Boxplots. Hierbei werden in den Boxplots als Box der Median als „durchgezogene Linie“, der Mittelwert als „Kreuz“ sowie die 25. und die 75. Perzentile dargestellt. T-Balken markieren den kleinsten und größten Wert. Ausreißer wurden als Punkte dargestellt.

2.4.1 Quantitative Merkmale

In einer statistischen Voruntersuchung wurden kontinuierliche, metrisch stetige Variablen durch den Kolmogorov-Smirnov-Test auf ihre Normalverteilung überprüft. Beschrieben wurden die quantitativen Merkmale unter der Angabe von Mittelwert und Standardabweichung, sowie Median und Interquartilsbereich.

Bei metrischen und normalverteilten Daten kam der t-Test für zwei unabhängige Stichproben unter der Annahme unterschiedlicher Varianzen zur Anwendung. Lag keine Normalverteilung (z.B. beim Alter, Tumordicke nach Breslow) vor, bzw. fehlten die Voraussetzung für einen t-Test, wurde der Mann-Whitney-U-Test (Asymptomatische Signifikanz, da $n > 30$) angewendet. Dieser nicht parametrische Test untersucht die zentrale Tendenz (Median) für zwei unabhängige Stichproben. Für die Effektstärke des Mann-Whitney-U-Tests wurde der Pearson Korrelationskoeffizient r gewählt, welcher gemäß der Formel von Fritz, Morris und Richler berechnet wurde: $r = \frac{|z|}{\sqrt{n}}$ (191). Die Z-Statistik sowie die Stichprobengröße n wurde der Ausgabedatei des Mann-Whitney-U-Tests entnommen. Die Interpretation des Pearson Korrelationskoeffizienten erfolgte wie folgt:

Geringe/schwache Korrelation $|r| = 0,1$

Mittlere/moderate Korrelation $|r| = 0,3$

Große/starke Korrelation $|r| = 0,5$

Bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben wurde der H-Test nach Kruskal und Wallis angewandt (Kruskal-Wallis-Test).

2.4.2 Qualitative Merkmale

Qualitative Merkmale wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Alle prozentualen Angaben im Ergebnisteil wurden nach den Berechnungen auf eine Kommastelle gerundet wodurch es vereinzelt zu geringfügigen Abweichungen des Gesamtprozentsatzes von 100 % kam. Kreuztabellen dienen zur Darstellung von Häufigkeiten bei der Kombination verschiedener Merkmale.

Kategorisierte Daten wurden durch den Pearson Chi-Quadrat-Test und den Exakten Test nach Fisher (bei $n \leq 5$; Stichproben < 20) ausgewertet. Diese dienen zur Analyse von Häufigkeiten in Kategorien (z.B.: Mann, Frau; Ja, Nein; melanozytär, nicht-melanozytär). Sie untersuchen, ob sich die in der Stichprobe vorkommenden Häufigkeiten von jenen Häufigkeiten unterscheiden, die man erwarten würde. Es werden somit die beobachteten Häufigkeiten mit den erwarteten Häufigkeiten verglichen und deren Abweichung wurde untersucht. Beim Pearson Chi-Quadrat Test wurde zur Berechnung der Effektstärke Cramers V und der Kontingenzkoeffizient CC verwendet, welcher durch SPSS ausgegeben wurde. Die Interpretation von Cramers V und des Kontingenzkoeffizienten CC erfolgte wie folgt:

Geringe/schwache Korrelation Cramers V = 0,1

Mittlere/moderate Korrelation Cramers V = 0,3

Große/starke Korrelation Cramers V = 0,5

2.4.3 Univariate Analysen

Zusätzlich wurden die Melanome nach ihrer Tumordicke nach Breslow in zwei Kategorien ($\leq 1,0$ mm vs. $> 1,0$ mm) eingeteilt. Diese Dichotomisierung wurde bei 1,0 mm vorgenommen, da maligne Melanome $\leq 1,0$ mm als dünne Melanome mit einer guten Prognose gelten (151). Durch die Dichotomisierung der Tumordicke nach Breslow entstanden zwei kategoriale Variablen (Tumordicke $\leq 1,0$ mm vs. Tumordicke $> 1,0$ mm), welche mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson bzw. des Exakter Tests nach Fisher auf signifikante

Assoziationen untersucht wurden. Diese univariate Analysen wurden durchgeführt, um Assoziationen zwischen der Tumordicke nach Breslow und den erhobenen Patientencharakteristika, den Umständen der Melanom-Diagnose (Z01.5/ Z12.8 vs. GOÄ H750) und den Charakteristika des Melanoms zu betrachten. Hierdurch wurden Kriterien identifiziert, welche mit prognostisch günstigeren, dünnen Melanomen einhergehen.

3 Ergebnisse

In der monozentrischen Studie wurden retrospektiv Daten von 6915 Patient:innen ausgewertet, welche sich innerhalb eines Zeitraumes von sechs Jahren (01/2017-12/2022) in der dermatologischen Fachuntersuchungsstelle im Bwkrhs Berlin zu einem HKS (ICD-10-Code Z01.5/Z12.8) oder anlassbezogen (GOÄ H750) auf Grund einer suspekten Hautveränderung vorstellten und eine klinisch-dermatoskopische Untersuchung erhielten. Dabei wurden bei 338 Patient:innen (4,9 %) Hautkrebsdiagnosen sowie Diagnosen von deren Vorstufen bzw. In-situ-Varianten gestellt.

3.1 Gesamtkollektiv

3.1.1 Geschlecht und Altersstruktur

Es handelte sich bei den Proband:innen um 5925 (85,7 %) Männer und 990 (14,3 %) Frauen. Das durchschnittliche Alter beider Geschlechter lag bei 39,3 Jahren mit einer Standardabweichung von 10,3 Jahren. Zum Zeitpunkt der ersten dermatologischen Vorsorgeuntersuchung lag das mediane Alter der Männer bei 40 Jahren (Min-Max: 18-69) und das mediane Alter der Frauen bei 32 Jahren (Min-Max: 18-63). Männer waren während der Hautkrebsuntersuchung signifikant älter im Vergleich zu den Frauen, wobei der Effekt nicht sehr stark war ($U = 1644304$, $Z = -22,2$, $p < 0,001$ *, $r = 0,3$). In Tabelle 2 und Abbildungen 3 sind die Ergebnisse jeweils dargestellt.

Tabelle 2 Gesamtkollektiv: Geschlecht und Altersstruktur

	Männer	Frauen	Gesamt	p-Wert *
Anzahl n	5925	990	6915	
Relative Häufigkeit (%)	85,7	14,3	100	
Mittelwert (± SD ¹)	40,4 (± 10,3)	32,7 (± 7,3)	39,3 (± 10,3)	
Alter (Jahren)				< 0,001 *
Median	40	32	38	
IQR ²	17	9	16	
Minimum	18	18	18	
Maximum	69	63	69	

¹ Standardabweichung, ² Interquartile range, * Mann-Whitney-U-Test

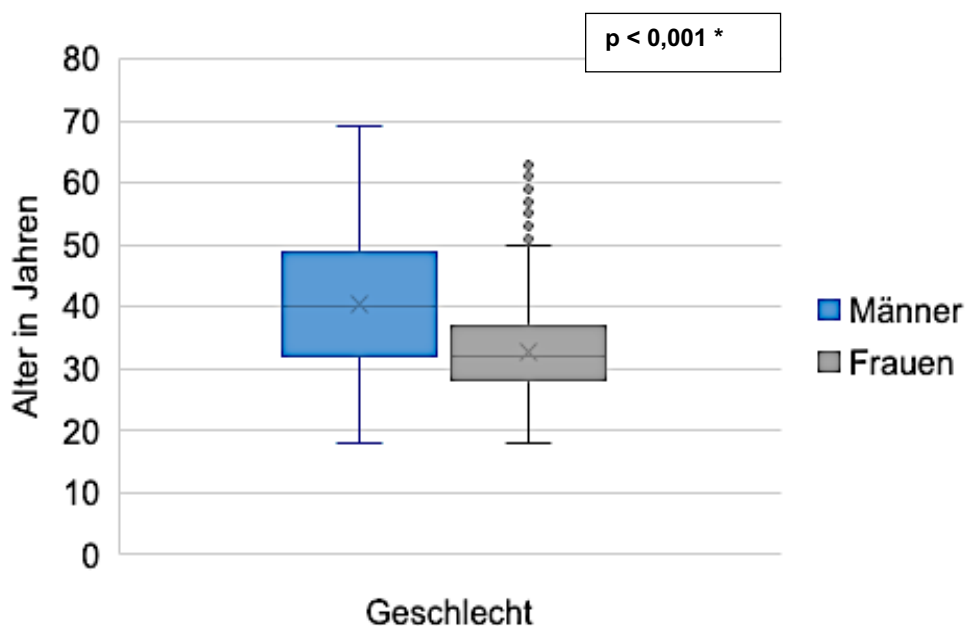


Abbildung 3 Altersstruktur der Männer und Frauen bei Erstvorstellung, * Mann-Whitney-U-Test

In der klinisch-dermatoskopischen Untersuchung war der größte Anteil des Gesamtkollektivs (33,0 %, n = 2283/6915) zwischen 25 und 34 Jahre alt (vgl. Tab. 3/Abb. 4). Etwa ein Drittel der Eingeschlossenen war zwischen 35 und 44 (29,4 %, n = 2030/6915) und knapp ein Viertel zwischen 45 und 54 (23,1 %, n = 1595/6915) Jahre alt. Jede/r 20. Patient:in (5,6 %, n = 386/6915) war zur Erstvorstellung jünger als 25 Jahre und ca. jede/r 5. sogar jünger als 35 Jahre (38,6 %, n = 2669/6915).

Tabelle 3 Gesamtkollektiv: Altersklassen n (% von Geschlecht)

		Geschlecht		
		Männer	Frauen	Gesamt
Alters- klassen (Jahren)	< 25	273 (4,0)	113 (1,6)	386 (5,6)
	25-34	1754 (25,4)	529 (7,7)	2283 (33,0)
	35-44	1739 (25,1)	291 (4,2)	2030 (29,4)
	45-54	1551 (22,4)	44 (0,6)	1595 (23,1)
	55-64	606 (8,8)	13 (0,2)	619 (9,0)
	65-74	2 (0,0)	0 (0)	2 (0,0)
Gesamt		5925 (85,7)	990 (14,3)	6915 (100)

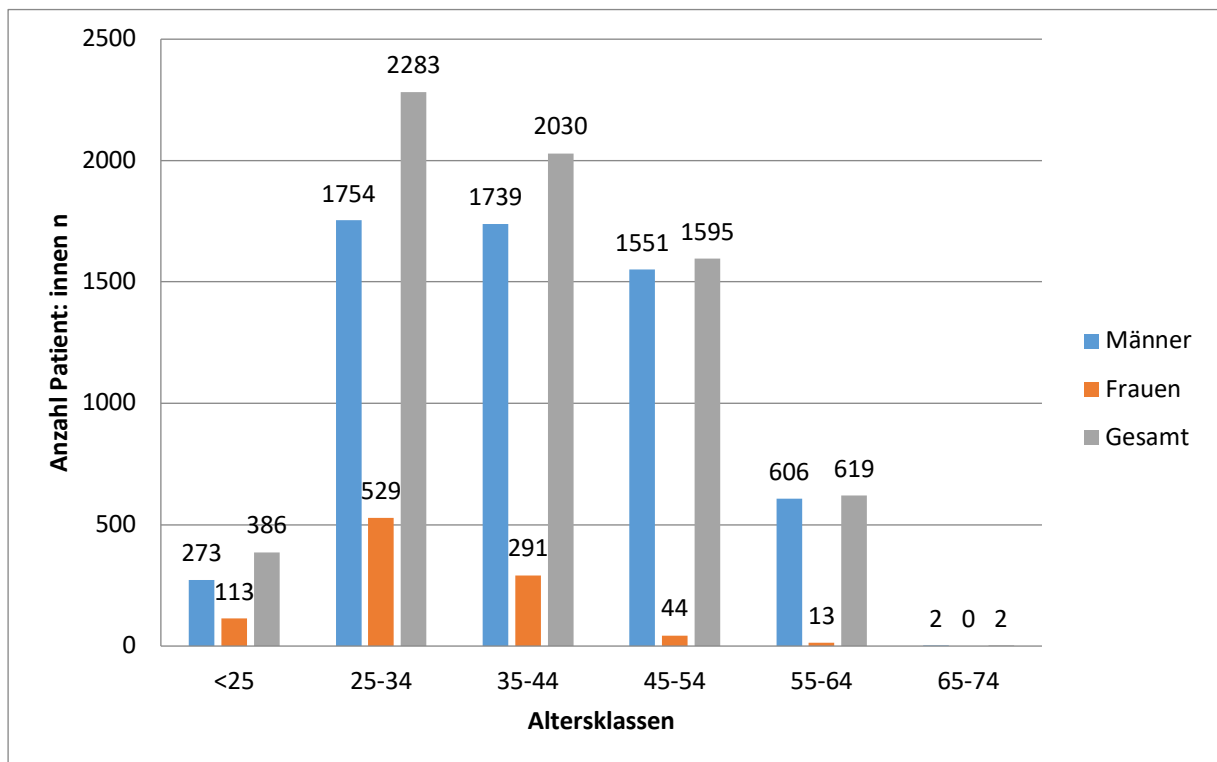


Abbildung 4 Gesamtkollektiv: Altersklassen und Geschlechterverteilung

3.2. Ergebnisse des Hautkrebscreenings

3.2.1 Verdachtsmomente

Von 6915 Patient:innen wurde bei 7 % (n = 483/6915) der Verdacht auf einen malignen Hauttumor oder ein In-Situ-Karzinom als dessen Vorstufe gestellt. 93 % (n = 6432/ 6915) zeigten während der dermatologischen Ganzkörperinspektion keine pathologischen Auffälligkeiten und wurden als „*hautgesund*“ eingestuft. In die Ergebnisse fließen sowohl die Vorstellung zum HKS (ICD-10-Code Z01.5/Z12.8) als auch die anlassbezogene Vorstellung mit nachfolgender klinisch-dermatoskopischer Untersuchung ein. Abbildung 5 verdeutlicht die Ergebnisse graphisch.

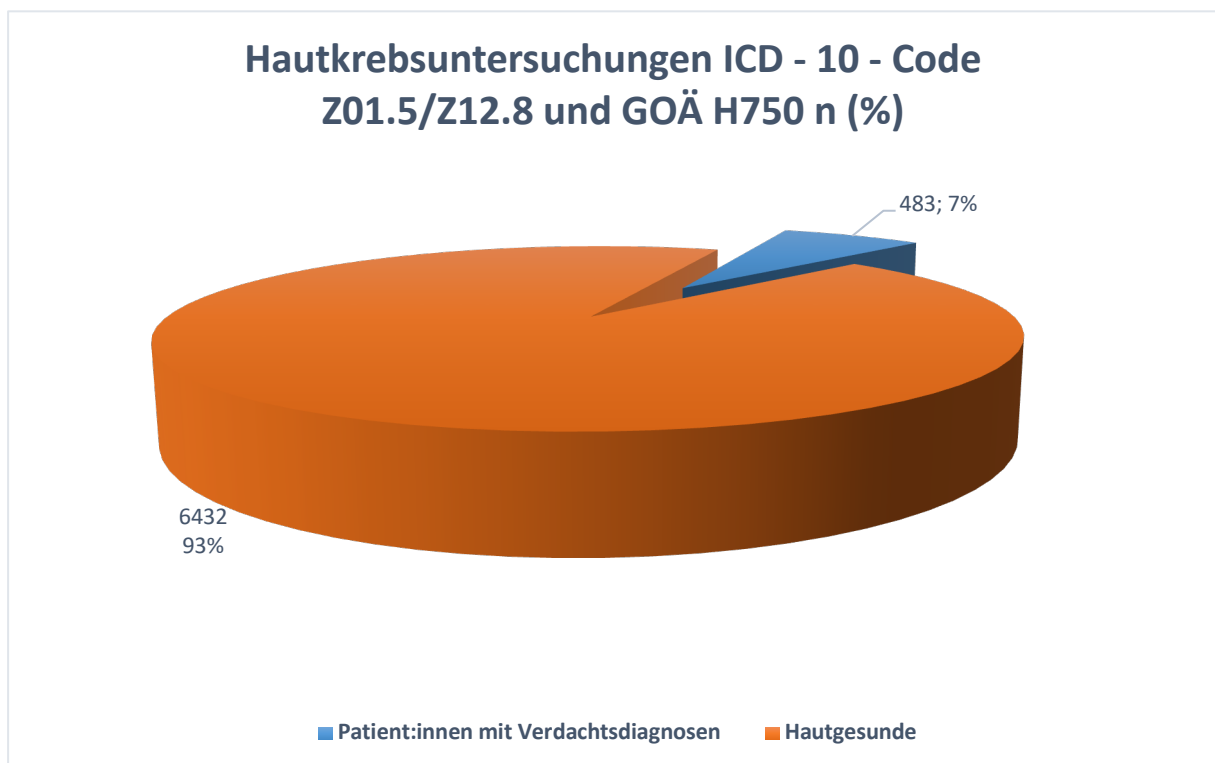


Abbildung 5 Ergebnisse der klinisch-dermatoskopischen Untersuchung

3.2.2 Kennzahlen

Die folgende Tabelle 3 fasst die Kennzahlen der klinisch-dermatoskopische Untersuchungen zusammen. In-situ Karzinome der NMSC (hier: AK) wurden klinisch diagnostiziert (siehe Kapitel 3.2) und sind in der Tabelle 4 nicht mit aufgeführt. Bei 59,2 % der Patient:innen, bei denen eine Verdachtsdiagnose gestellt wurde, wurden Probebiopsien zur Diagnosesicherung durchgeführt (n = 286/483). Die histopathologische Untersuchung

bestätigte bei über der Hälfte der Probeentnahme einen malignen Befund (57,0 %, n = 163/286). 43 % der Biopsien ergab keine pathologischen Auffälligkeiten (n = 123/286).

Tabelle 4: Kennzahlen der dermatologischen Untersuchungen n (%)

	Hautkrebsverdacht (in % aller Untersuchungen)	Biopsien bei Krebsverdacht (in % aller Verdachtsfälle)	Histologisch bestätigter maligner Befund (in % aller Biopsien)	Histologisch nicht bestätigt (in % aller Biopsien)
Gesamt (n = 6915)	483 (7,0)	286 (59,2) ¹	163 (57,0)	123 (43,0)

¹ ausgenommen: In-situ Karzinome (hier: AK)

3.2.3 Klinisch-histologische Ergebnisse der Verdachtsmomente

Unter Einbezug der klinisch diagnostizierten In-situ-Karzinome (hier: AK) konnten maligne Hauttumore oder deren Präkanzerosen bei insgesamt 4,9 % aller Proband:innen diagnostiziert werden (n = 338/6915), was 70,0 % aller Verdachtsmomente entsprach. Ein Viertel aller Verdachtsmomente bestätigte sich nicht (25,5 %, n = 123/483). Für Hautveränderungen, welche von den Kolleg:innen als kontrollbedürftig, jedoch als nicht Biopsie würdig, eingestuft wurden (4,3 %, n = 21/483), erfolgte eine dreimonatige Wiedervorstellung zur erneuten Begutachtung der Läsionen.

Der größte Anteil der kutanen Malignome und deren Vorstufen wurden während eines HKS mit dem Diagnoseschlüssel ICD-10-Code Z01.5/Z12.8 gestellt (90,2 %, n = 305/338). Bei 8,8 % ergaben sich die diese aus einer anlassbezogenen Vorstellung GOÄ H 750-Dermatoskopie (n = 33/338, vgl. Abb. 6).

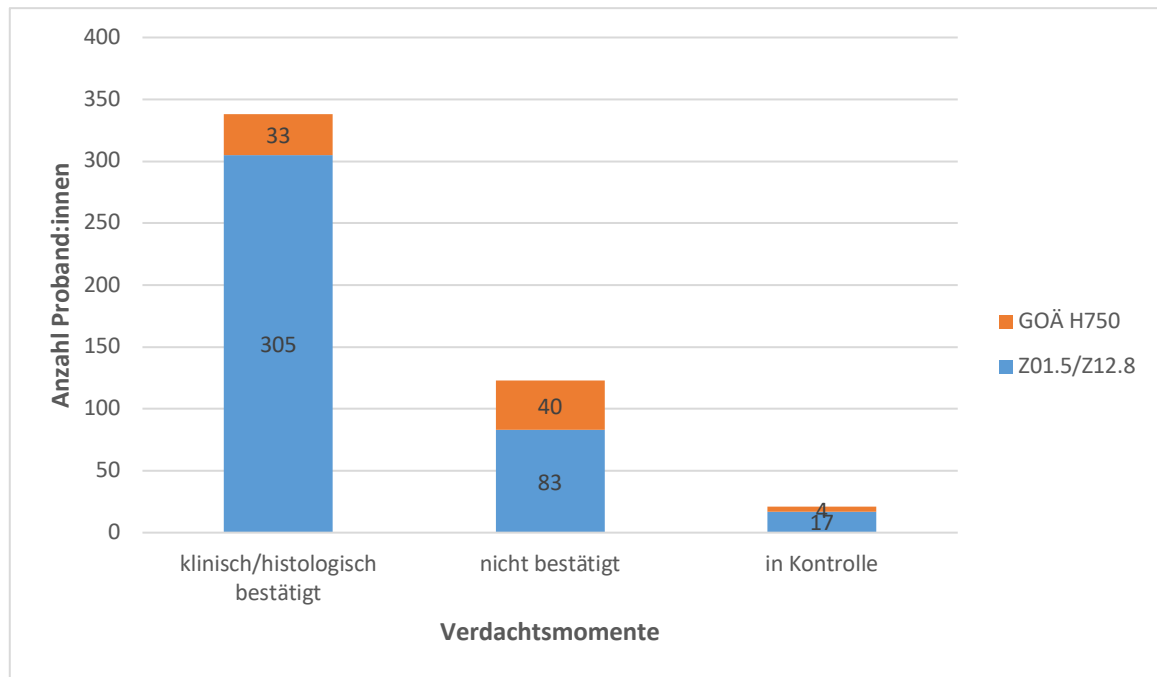


Abbildung 6 Ergebnisse der Verdachtsmomente

Bei Mitberücksichtigung der In-situ-Karzinome ließen sich unter den 338 Patient:innen 15,0 % mit melanozytären ($n = 50/338$) und 84,0 % mit nicht-melanozytären Neoplasien ($n = 285/338$) detektieren. Drei Patient:innen wiesen Hauttumore sowohl von melanozytärer als auch nicht-melanozytärer Dignität auf (1,0 %, $n = 3/338$). Hierbei erfolgte keine Unterscheidung zwischen HKS (Z01.5/Z12.8) und anlassbezogener Diagnosestellung (GOÄ H 750) (vgl. Abb.7).

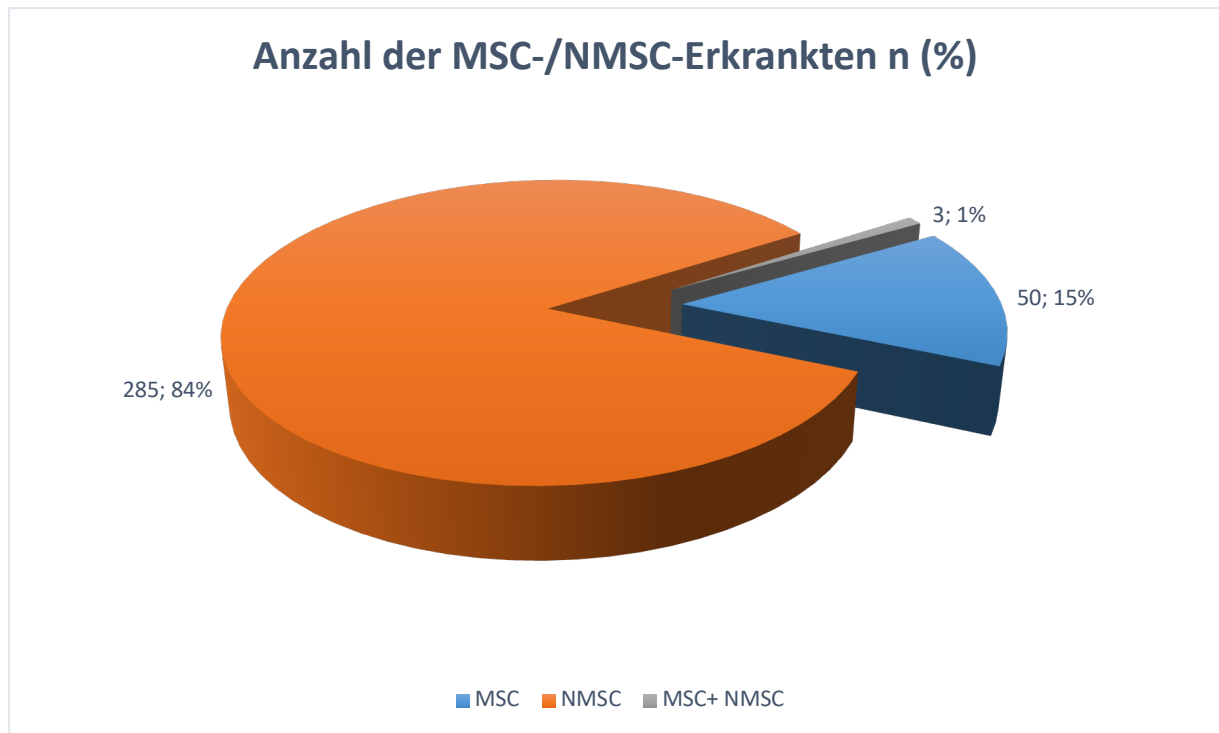


Abbildung 7 Anzahl der MSC-/NMSC-Erkrankten

3.3 Patientencharakteristika

3.3.1 Altersstruktur

Das mittlere Alter für beide Geschlechter betrug bei Diagnosestellung 50,1 Jahre mit einer Standardabweichung von 9,1 Jahren. Der/die jüngste Patient:in war 22 Jahre alt, der/die Älteste 68 Jahre. Die weiblichen Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Diagnose signifikant jünger im Vergleich zu den männlichen Patienten (37 vs. 53 Jahre; $U = 1450$, $Z = -5,2$, $p < 0,001$ *, $r = 0,3$). In Abbildung 8 sind die Ergebnisse graphisch dargestellt.

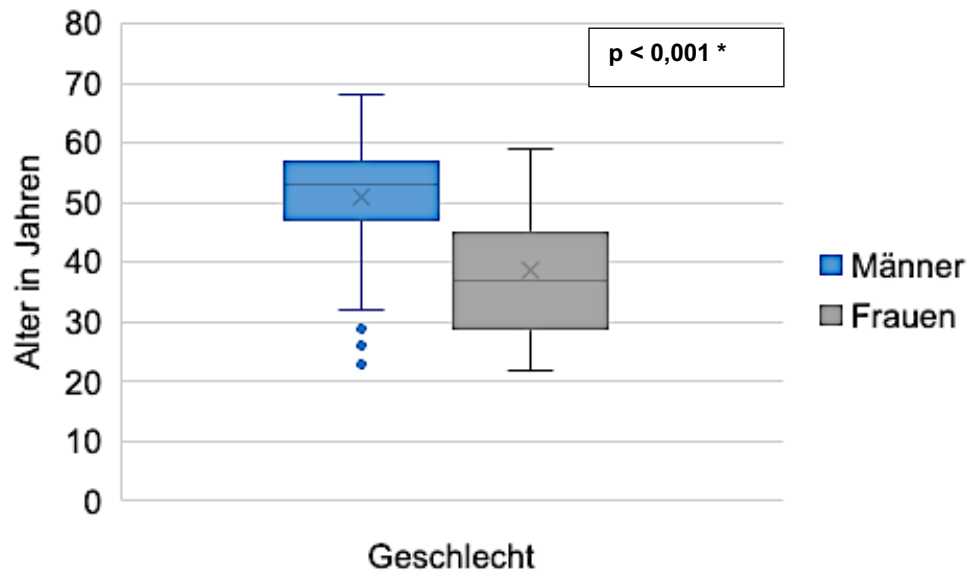


Abbildung 8 Alter der Männer und Frauen bei der ersten Hautkrebsdiagnose;

* Mann-Whitney-U-Test

Das mittlere Alter für MSC-Betroffene bei Diagnosestellung betrug 41,9 Jahre mit einer Standardabweichung von 1,6 Jahren. Das mediane Alter lag bei 39 Jahren (Min-Max: 22-62). NMSC-Erkrankte waren mit 51,6 (SD \pm 0,5, Jahre) und im Median 53 Jahre (Min-Max: 23-68) deutlich älter. Erfolgt die geschlechterspezifische Betrachtung, so waren weibliche MSC-Erkrankte signifikant jünger als männliche (37 vs. 53 Jahre; U = 1450, Z = -5,2, $p < 0,001^*$, $r = 0,3$). Ähnlich verhielt es sich bei den NMSC-Erkrankten der Kohorte: Medianes Alter der NMSC-Frauen 44 Jahre vs. medianes Alter der NMSC-Männer 54 Jahre, entsprechend der Gesamtstichprobe der Erkrankten (n = 338).

3.3.2 Altersklassen

Tabelle 5 und Abbildung 9 stellen die Hauttumor-Prävalenz aufgegliedert nach Altersklassen dar. Der höchste prozentuale Anteil erkrankter Proband:innen fand sich bei den 45-54 Jährigen (39,1 %). Weitere 37,9 % der Erkrankten waren zwischen 55 und 64 Jahre alt. 7,7 % wiesen jedoch auch ein Alter von unter 35 Jahren auf.

Tabelle 5 Hauttumorentitäten und Altersklassen n (% der Hauttumorentitäten)

Hauttumor- Entität		Altersklassen					
		< 25	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74
Hauttumor- Entität	MSC ¹ (n=50)	1 (2,0)	16 (32,0)	12 (24,0)	13 (16,0)	8 (16,0)	0 (0)
	NMSC ² (n=285)	1 (0,4)	7 (2,5)	39 (13,7)	119 (41,8)	118 (41,4)	1 (0,4)
	MSC + NMSC (n=3)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	2 (66,7)	0 (0)
	Gesamt (n= 338)	2 (0,6)	24 (7,1)	51 (15,1)	132 (39,1)	128 (37,9)	1 (0,3)

¹ MSC: melanozytärer Hautkrebs; ² NMSC: nicht-melanozytärer Hautkrebs, * Exakter Test nach Fisher $p < 0,001$

Patient:innen mit melanozytären Hauttumoren waren zum größten Teil jünger als 35 Jahre alt (34,0 %). Jene mit nicht-melanozytären Malignomen waren vor allem älter als 44 Jahre (83,5 %). Statistisch war eine signifikante Assoziation zwischen den Altersklassen und den Hauttumorentitäten nachzuweisen (Exakter Test nach Fisher = 61,819, $p < 0,001$ *, $n = 338$). Diese war sowohl durch die Effektstärke Cramers V (0,421) als auch den Kontingenzkoeffizient CC (0,328) (beide $p < 0,001$ *) als mittelstark zu interpretieren.

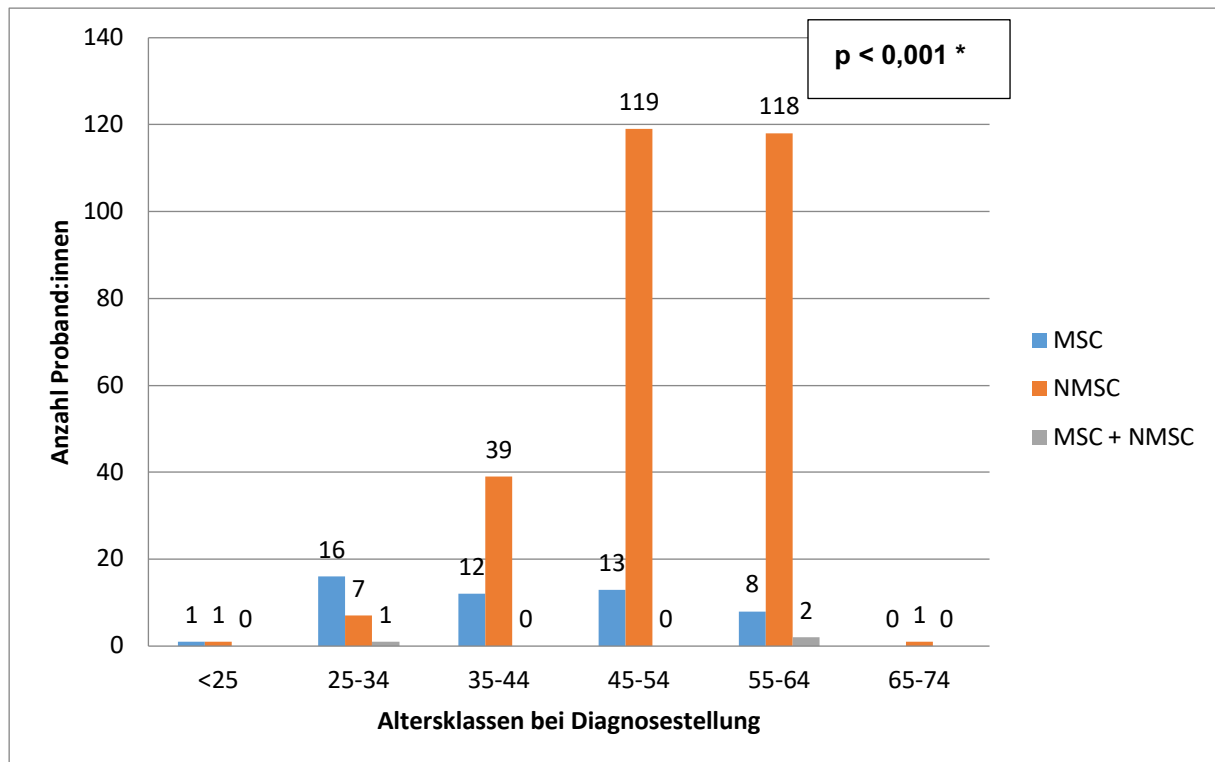


Abbildung 9 Hauttumor-Prävalenz nach Altersklassen, * Exakter Test nach Fisher

3.3.3 Geschlechterverteilung

Betrachtet man anteilig die erkrankten Männer und Frauen in Bezug das Gesamtkollektiv, so war der Anteil erkrankter Männer höher als der der Frauen (Männer: 5,3 % vs. Frauen: 2,5 %). Frauen waren mit 1,3 % ($n = 13/990$) häufiger als Männer mit 0,62 % ($n = 37/5925$) an malignen Melanomen erkrankt. Männer waren mit 4,6 % ($n = 273/5925$) prozentual häufiger an NMSC erkrankt als Frauen (1,2 %, $n = 12/990$).

Es ergab sich diesbezüglich in der statistischen Auswertung ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten von melanozytären/ nicht-melanozytären Hauttumoren, wobei der Zusammenhang sich als nicht stark erwies (Exakter Test nach Fisher= 21,766, $p < 0.001$ *, Cramer V = 0,297, CC = 0,284, $n = 338$, vgl. Tab. 6).

Tabelle 6 Hauttumorentitäten und Geschlechterverteilung der Erkrankten n (% von Geschlecht)

		Geschlecht		
		Männer	Frauen	Gesamt
Hauttumor- Entitäten	MSC ¹	37 (0,62)	13 (1,3)	50 (14,8)
	NMSC ²	273 (4,6)	12 (1,2)	285 (84,3)
	MSC + NMSC	3 (0,1)	0 (0)	3 (0,9)
	Gesamt	5925 (100)	990 (100)	(100)

¹ MSC: melanozytärer Hautkrebs; ² NMSC: nicht-melanozytärer Hautkrebs, * Exakter Test nach Fisher
p < 0,001

3.3.4 Hauttypen

Hellere Hautphänotypen zeigen ein gehäuftes Auftreten von melanozytären und nicht-melanozytären Hauttumoren. Sowohl bei den Patient:innen mit Malignen Melanomen als auch mit NMSC war der Hauttyp II am häufigsten vertreten (MSC: 68 % vs. NMSC: 65,6 %). Eine signifikante Assoziation zwischen Hauttyp und dem Auftreten von melanozytärem bzw. nicht-melanozytärem Hauttumoren war nicht zu identifizieren (Exakter Test nach Fisher = 5,513, p = 0,999, n = 338, vgl. Tab. 7).

Tabelle 7 Verteilung der Hauttypen der Erkrankten n (% der Hauttumorentitäten)

		Hauttyp						Gesamt
		I	I-II	II	II-III	III	III-IV	
Hauttumor- Entitäten	MSC ¹	3 (6)	3 (6)	34 (68)	7 (14)	3 (6)	0	50 (100)
	NMSC ²	19 (6,7)	24 (8,4)	187 (65,6)	31 (10,9)	23 (8,1)	1 (0,4)	285 (100)
	MSC+ NMSC	0	3 (100)	0	0	0	0	3 (100)
	Gesamt	22 (6,5)	30 (8,9)	221 (65,4)	38 (11,2)	26 (7,7)	1 (0,3)	338 (100)

¹ MSC: melanozytärer Hautkrebs; ² NMSC: nicht-melanozytärer Hautkrebs, * Exakter Test nach Fisher
p = 0,999

3.3.5 Dienstgradgruppen

Die Dienstgrade der Soldaten der Bundeswehr sind in sieben Dienstgradgruppen gegliedert. Es wird zwischen Mannschaften, Unteroffizieren ohne/mit Portepee, Leutnante, Hauptleute, Stabsoffiziere und Generale unterschieden. Der größte prozentuale Anteil der Erkrankten war mit 49,8 % der Laufbahngruppe der Stabsoffiziere zugehörig (n = 167/338). Ein Drittel der Hauttumor-Erkrankten gehörte den Unteroffizieren mit Portepee an (33,4 %, n = 113/338). Leutnante, Mannschaften und Unteroffiziere ohne Portepee waren mit neun und weniger am seltensten an malignen Hauttumoren erkrankt ($\leq 2,7$ %). Die absoluten und relativen Häufigkeiten sind in Tabelle 8 aufgezeigt.

Tabelle 8 Hauttumor-Entitäten und Dienstgradgruppen der Erkrankten n (% der Hauttumor-Entitäten)

		Hauttumor-Entitäten			
		MSC ¹	NMSC ²	MSC+NMSC	Gesamt
Dienstgradgruppen	Mannschaften	8 (16,0)	4 (1,4)	0 (0)	9 (2,7)
	Unteroffiziere ohne Portepee	5 (10,0)	0 (0)	0 (0)	5 (1,5)
	Unteroffiziere mit Portepee	20 (40,0)	92 (32,3)	1 (3,3)	113 (33,4)
	Leutnante	1 (2,0)	8 (2,8)	0 (0)	9 (2,7)
	Hauptleute	6 (12,0)	16 (5,6)	1 (3,3)	23 (6,8)
	Stabsoffiziere	10 (20,0)	156 (54,7)	1 (3,3)	167 (49,4)
	Generale	0 (0)	9 (3,2)	0 (0)	9 (2,7)
	Gesamt	50 (100)	285 (100)	3 (100)	338 (100)

¹ MSC: melanozytärer Hautkrebs; ² NMSC: nicht-melanozytärer Hautkrebs, * Exakter Test nach Fisher p < 0,001

In der statistischen Analyse ergab sich ein signifikanter, mittelstarker Zusammenhang zwischen Dienstgradgruppe und dem Auftreten von melanozytärem bzw. nicht-melanozytärem Hautkrebs (Exakter Test nach Fisher = 58,437, p < 0,001 *, Cramer V = 0,329, CC = 0,422, n = 338). Wie Abbildung 10 zeigt, gehörten 54,7 % der NMSC-Betroffenen am häufigsten der Dienstgradgruppe der Stabsoffiziere an (n = 156/285), gefolgt von den Unteroffizieren mit Portepee (UmP) mit 32,3 % (n = 92/285). 40 % der MSC-Erkrankten waren UmP (n = 20/50) und 20 % Stabsoffiziere (n = 10/50). Unteroffiziere ohne Portepee

(UoP) (n = 5) wiesen ausschließlich MSC auf, hier wurden keine nicht-melanozytären kutanen Tumore diagnostiziert. Dem gegenübergestellt wiesen Generäle (n = 9) keine melanozytären Tumore auf.

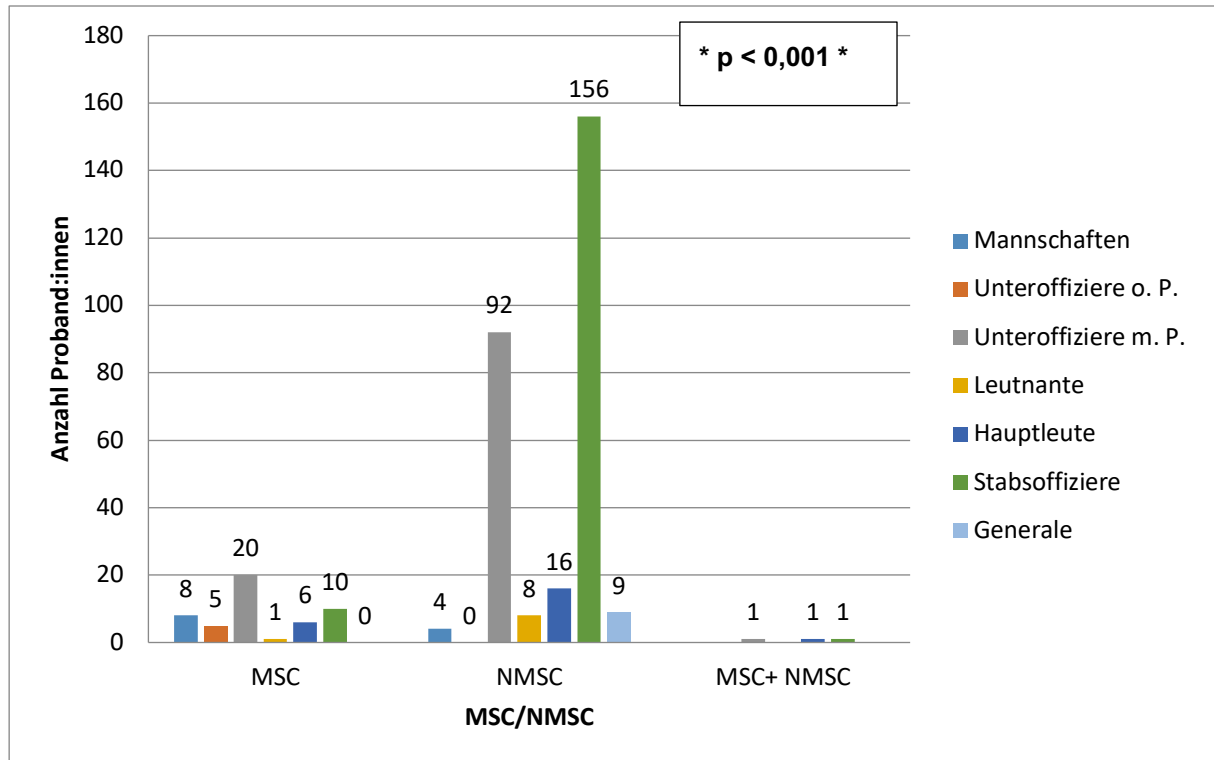


Abbildung 10 Dienstgradgruppen der Erkrankten, * Exakter Test nach Fisher

3.4 Nicht-melanozytäre Hauttumore

3.4.1 Prävalenzen der NMSC und deren Präkanzerosen

Bei den diagnostizierten NMSC-Fällen der vorliegenden Arbeit handelt es sich um Basalzellkarzinome (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC) sowie deren Vorstufen, den In-situ Karzinomen (hier: Aktinische Keratosen und Morbus Bowen (MB)). Im Gesamtkollektiv wurden bei 4,1 % der Untersuchten nicht-melanozytäre Hauttumore und deren Vorstufen, die In-situ Karzinome (hier: AK und MB) diagnostiziert (n = 288/6915). Insgesamt handelte es sich mit 61,1 % bei dem Großteil um aktinische Keratosen (n = 176/288), deren Prävalenz betrug 2,9 % (n = 198/6.915). Die NMSC-Prävalenz (ohne AK und MB) lag bei 1,5 % (n = 106/6.915; BCC, SCC). Tabelle 9 und 10 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten der verschiedenen NMSC-Entitäten sowie deren Vorstufen der untersuchten Patient:innen.

Tabelle 9 Prävalenzen der NMSC n (%)

		Absolute Häufigkeiten n	Relative Häufigkeiten
NMSC ¹ - Entitäten	BCC	104	(98,1)
	SCC	2	(1,9)
	Gesamt	106	(100)

¹ NMSC = nicht-melanozytäre Hauttumore und Vorstufen (hier AK: Aktinische Keratose, BCC: Basalzellkarzinom, MB: Morbus Bowen, SCC: Plattenepithelkarzinom);

Tabelle 10 Prävalenzen der NMSC-Vorstufen n (%)

		Absolute Häufigkeiten n	Relative Häufigkeiten
NMSC ¹ - Vorstufen	BCC + AK	19	(9,6)
	MSC ² + AK	3	(1,6)
	AK	176	(87,6)
	MB	3	(1,5)
	Gesamt	201	(100)

¹ NMSC = nicht-melanozytäre Hauttumore und Vorstufen (hier AK: Aktinische Keratose, BCC: Basalzellkarzinom, MB: Morbus Bowen, SCC: Plattenepithelkarzinom);

² MSC: melanozytärer Hautkrebs

Bei 98,1 % unserer NMSC-Betroffenen handelte es sich um Basalzellkarzinome (n = 104/106), 1,9 % waren SCC (n = 2/106). Insgesamt wurde bei 198 Soldat:innen mindestens eine aktinische Keratose diagnostiziert, wobei 9,6 % zudem ein Basalzellkarzinom und 1,6 % (n = 3/198) zusätzlich einen melanozytären Tumor im Untersuchungszeitraum aufzeigten. 1,5 % der NMSC-Vorstufen waren MB (3/201).

4,2 % der NMSC-Erkrankten (BCC, SCC, MB und AK) waren weiblich (n = 12/288). Der Anteil der männlichen NMSC-Erkrankten lag bei 95,8 % (n = 276/288). So waren männliche NMSC-Erkrankte am häufigsten an AK erkrankt (63,8 %, n = 173/276). Weibliche NMSC-Erkrankte litten vor allem an BCC (58,2 %, n = 7/12). Der Zusammenhang zwischen Geschlecht und den verschiedenen NMSC-Entitäten zeigte sich in der statistischen Analyse signifikant (Exakter Test nach Fisher = 13,281, p = 0,019 *, Cramer V = 0,243, n = 288).

90,63 % der erhobenen NMSC wurden während eines Hautkrebsscreenings entdeckt (n = 261/288; Z01.5/Z12.8), wohingegen 9,38 % NMSC-Patienten:innen sich selbstständig zur klinisch-dermatoskopischen Untersuchung mit einer ihnen suspekten

Hautveränderung vorstellten (n = 27/288; GOÄ H750: anlassbezogene Vorstellung; vgl. Abb.11). Der Zusammenhang zwischen Art der Diagnosestellung (Z01.5/Z12.8 vs. GOÄ H 750) und der verschiedenen NMSC-Entitäten war nicht signifikant (Exakter Test nach Fisher = 13,281, $p = 0,773$ *, n = 288).

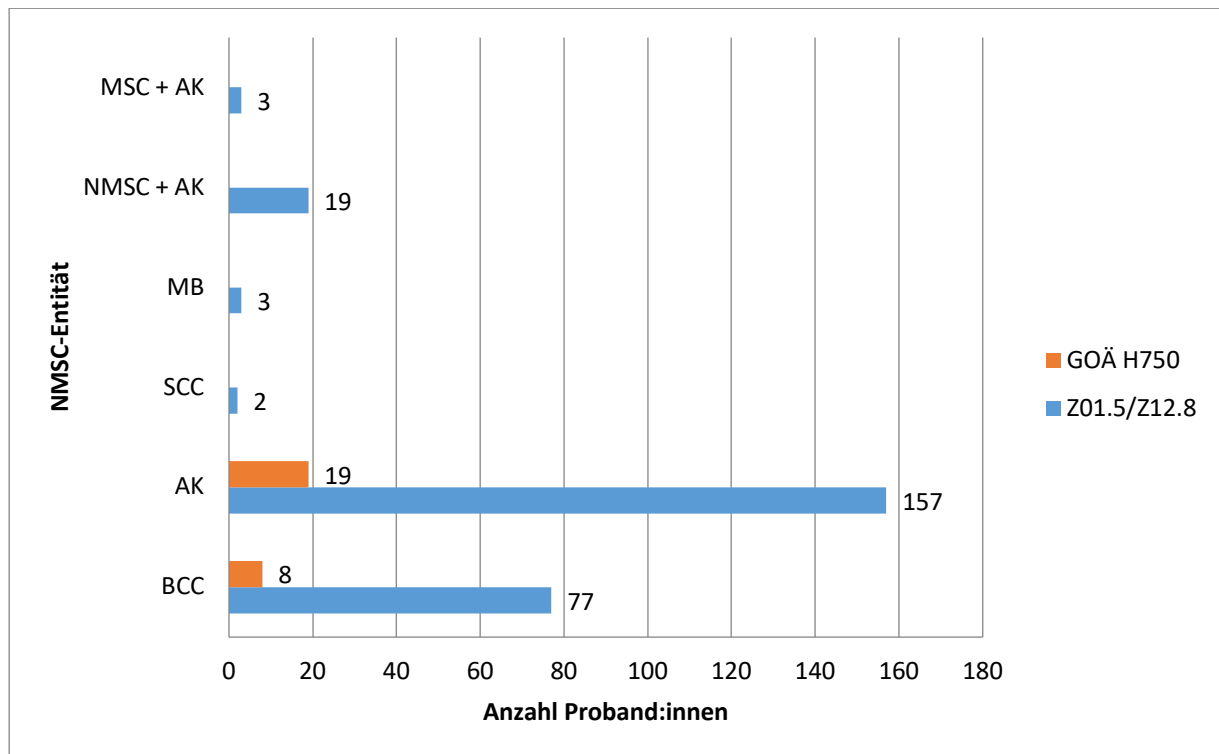


Abbildung 11 Prävalenzen der NMSC-Entitäten im Hautkrebsscreening vs. anlassbezogener Vorstellung

3.4.2 Lokalisation der NMSC

Die genaue Lokalisation der NMSC wurde über die Angaben der Arztdokumentationen, der ICD-10-Codierung sowie der histopathologischen Befundberichte detailliert erfasst. Jene mit multiplen NMSC (AK, BCC, SCC) wurden separat aufgenommen, sodass sich insgesamt 356 Lokalisationen ergaben (Abb. 12).

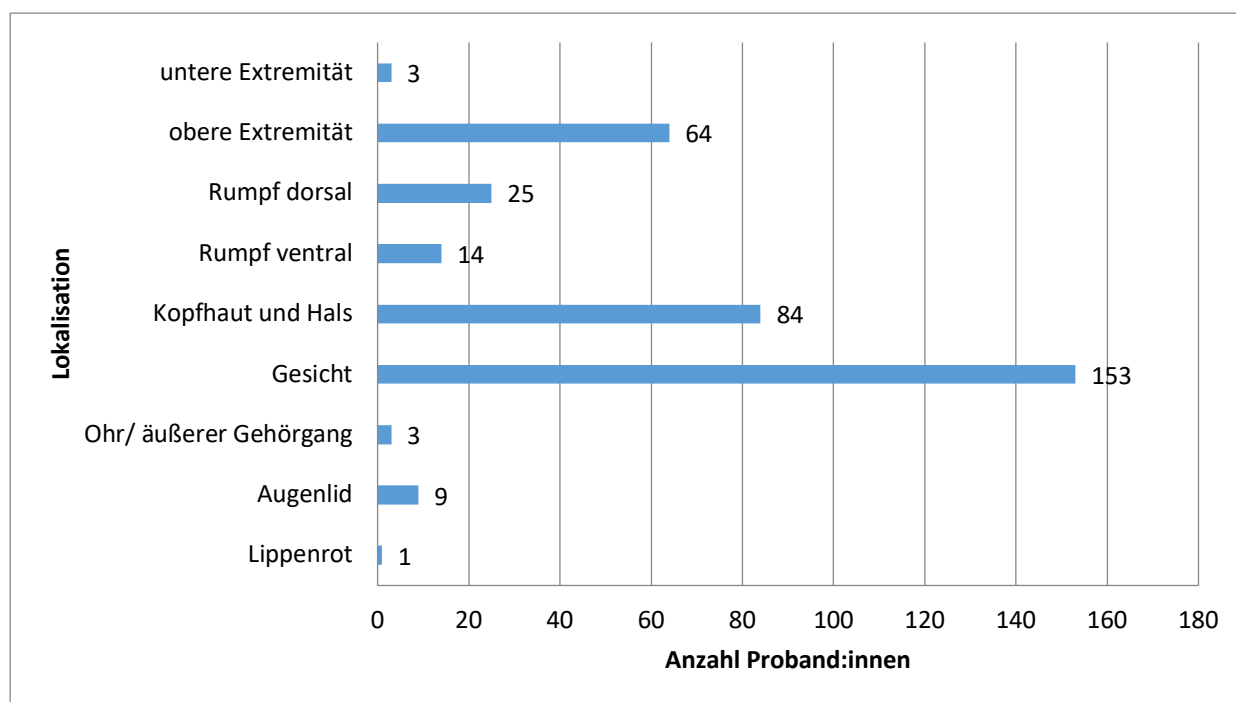


Abbildung 12 Lokalisation der NMSC

Ein großer Anteil der nicht-melanozytären Hauttumoren fand sich bei den Patient:innen im Gesicht (43,0 %, $n = 153/356$), der Kopfhaut (23,6 %, $n = 84/356$) sowie den oberen Extremitäten (18,0 %, $n = 64/356$). An nicht oder wenig sonnenexponierten Arealen wie dem Stamm (7,2 % dorsal mit 25 Patient:innen, 3,9 % ventral mit 14 Patient:innen) oder den unteren Extremitäten (0,6 %, $n = 3/356$) waren NMSC deutlich seltener zu detektieren. Knapp ein Drittel (29,8 %, $n = 31/104$) der Basalzellkarzinome wurde an „sonnengeschützten“ Körperstellen (Rumpf ventral/dorsal: $n = 29$ sowie untere Extremität: $n = 2$) diagnostiziert.

3.5 Melanozytäre Hauttumore

3.5.1 Prävalenzen der Melanom-Subtypen und deren Präkanzerosen

Im Untersuchungszeitraum wurden 54 maligne Melanome und deren Vorstufe MiS bei 53 Patient:innen diagnostiziert, wodurch sich eine Prävalenz von 0,8 % ergab. Werden die In-situ Melanome nicht mit betrachtet, ergibt sich eine Melanom-Prävalenz von 0,5 %. Die melanozytären Hauttumore wurden weiter nach deren klinisch-histologischen Subtypen zusammengefasst. Am häufigsten wurde der Subtyp superfiziell spreitendes malignes Melanom (SSM) detektiert ($n = 29/54$, 54,7%). Das Melanoma In-situ (MiS) wurde bei 17 Patient:innen entdeckt (32,1 %). Bei zwei Patient:innen (3,8 %) konnte der Subtyp

in der histopathologischen Analyse nicht einwandfrei bestimmt werden (UCM). Ebenfalls zwei Melanom-Patienten:innen wiesen ein noduläres malignes Melanom auf (3,8 %). Die Lentigo maligna (LM), das Melanom mit unklarem Primarius (MuP), das spitzoide maligne Melanom sowie das Schleimhautmelanom wurde jeweils zu gleichen Teilen, mit jeweils einer Patientin oder einem Patienten diagnostiziert (1,9 %). Die Tabelle 11 veranschaulicht dazu die Häufigkeitsverteilungen. Hierbei sind die relativen Häufigkeiten in % der MSC-Erkrankten (n = 53) angegeben.

Tabelle 11 Prävalenzen der Melanom-Subtypen n (in % der 53 MSC-Erkrankten)

		Absolute Häufigkeiten n	Relative Häufigkeiten (in %)
Klinisch-Histologische Subtypen	SSM	29	(54,7)
	MiS	17	(32,1)
	LM	1	(1,9)
	UCM	2	(3,8)
	MuP	1	(1,9)
	Schleimhautmelanom	1	(1,9)
	NM	2	(3,8)
	SM	1	(1,9)
	Gesamt	54	(102)

LM: Lentigo maligna; MuP: Melanom mit unklarem Primarius; NM: noduläres malignes Melanom; SM: spitzoides malignes Melanom; SSM: superfiziell spreitendes malignes Melanom; UCM: nicht klassifizierbares Melanom

Es wurde weiterhin differenziert, inwieweit der melanozytäre Hauttumor im Rahmen eines HKS (ICD-10-Code Z01.5/ Z12.8) in der dermatologischen Fachuntersuchungsstelle BwKrhs Berlin detektiert wurde oder die Vorstellung anlassbezogen stattfand (GOÄ H 750- Dermatoskopie, vgl. Abb. 13).

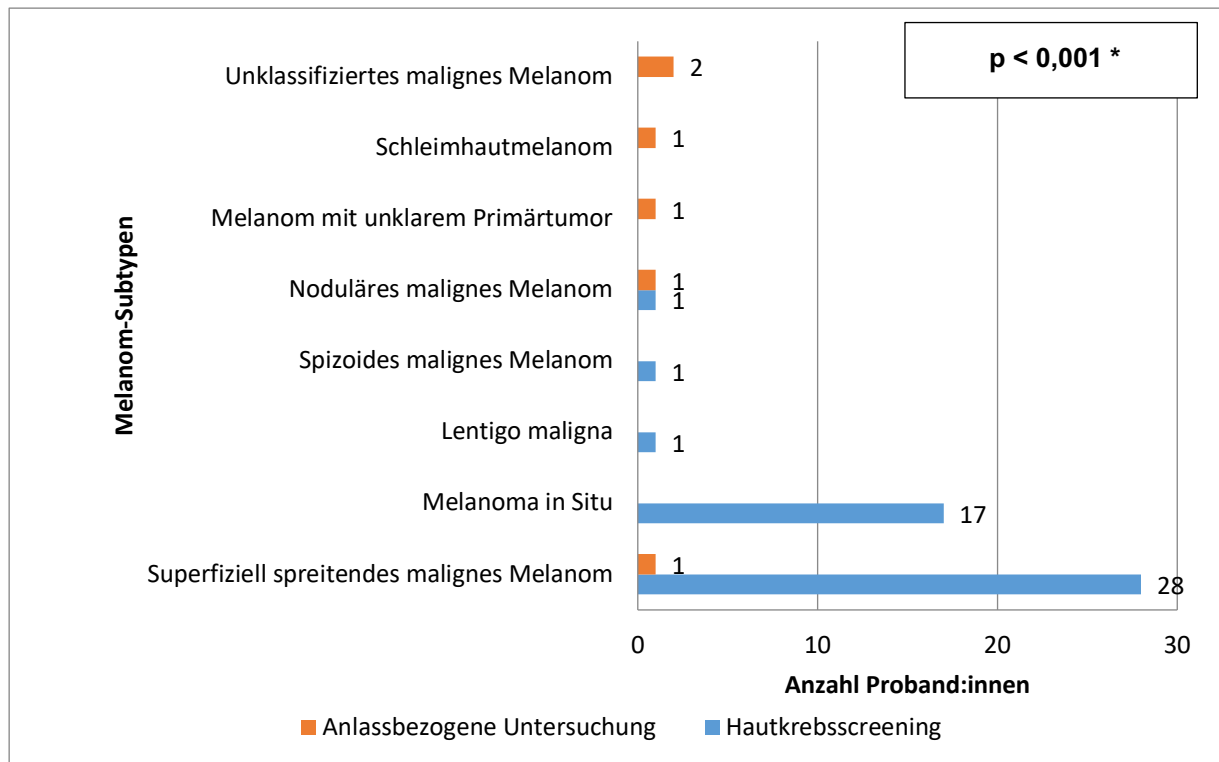


Abbildung 13 Prävalenzen der Melanom-Subtypen im Hautkrebsscreening vs. anlassbezogener Vorstellung; * Exakter Test nach Fisher

87,7 % der Melanom Patient:innen wurden während eines HKS (ICD-10-Code Z01.5/Z12.8) diagnostiziert ($n = 47/53$). Die Rate der HKS-Melanome betrug 0,7 % ($n = 47/6915$). Diese wiesen den Subtyp eines superfiziell spreitenden malignen Melanoms (59,6 %, $n = 28/47$), eines Melanoma In-situ (36,2 %, $n = 17/47$) oder einer Lentigo maligna, eines spitzoiden oder nodulären Melanoms (je 2,1 %, $n = 1/47$) auf. Das Schleimhautmelanom oder UCM trat bei diesen Patient:innen nicht auf.

Entgegen dessen stellten sich 11,3 % der MSC-Patient:innen selbstständig auf Grund eines ihnen suspekten Pigmentmals (GOÄ H750: anlassbezogene Vorstellung) zur dermatologischen Untersuchung vor, woraus sich die Diagnose eines Melanoms ergab ($n = 6/53$). Hierbei handelte sich um zwei nicht klassifizierbare maligne Melanome und je ein Schleimhautmelanom, ein noduläres malignes Melanom, ein Melanom mit unklarem Primarius sowie ein superfiziell spreitendes malignes Melanom. Es stellte sich eine statistisch signifikante und starke Assoziation zwischen Melanom-Subtyp und dem Umstand der Diagnosestellung heraus (Exakter Test nach Fisher = 26,013, $p < 0,001^*$, Cramer V= 0,851, CC = 0,648, $n = 53$).

3.5.3 Lokalisation der malignen Melanome

Die genaue Lokalisation der Melanome konnte über die Angaben der Arztdokumentationen und der histopathologischen Befundberichte genauer erfasst werden (vgl. Abb. 14).

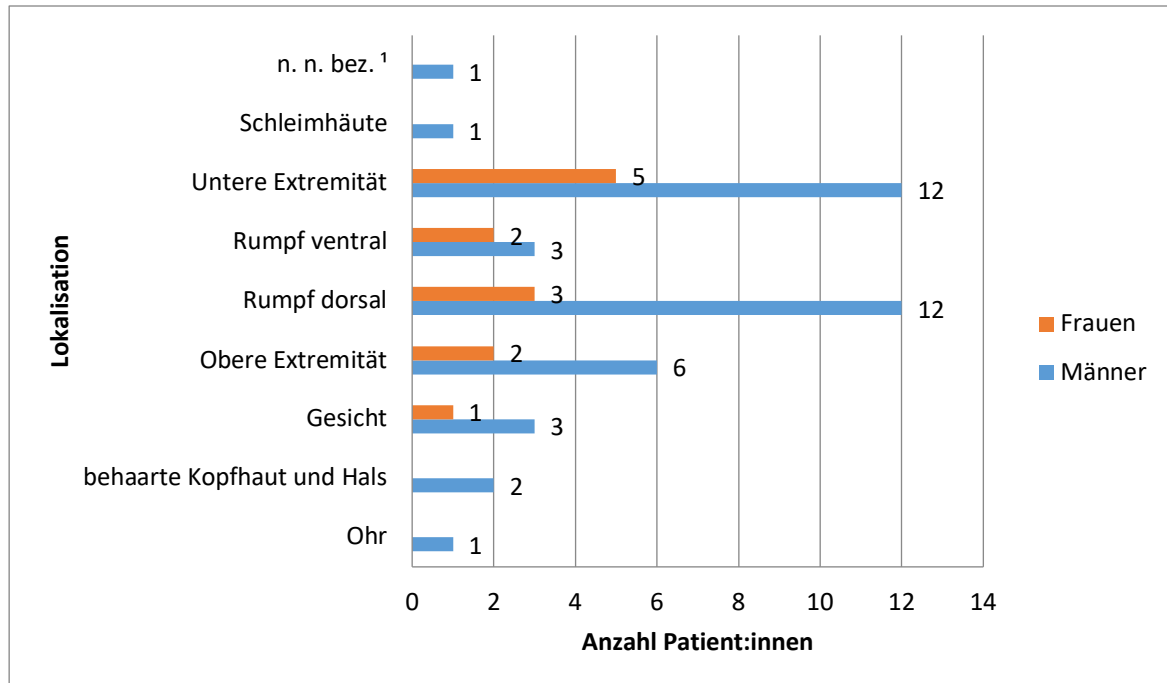


Abbildung 14 Lokalisation der malignen Melanome, 1 n. n. bez.: nicht näher bezeichnet

Ein großer Anteil der malignen Melanome befand sich bei den Patient:innen an den Extremitäten (31,5 % untere Extremität mit 17 Patient:innen vs. obere Extremität mit 14,8 Patient:innen) sowie am Stamm (27,8 %, dorsal mit 15 Patient:innen vs. ventral 9,3 % mit 5 Patient:innen).

Nur wenige Melanome entwickelten sich an nicht oder sehr wenig sonnenexponierten oder zum Teil schwer einsehbaren Körperstellen, wie an den Schleimhäuten (1,9 % mit einem Patient:in) oder der behaarten Kopfhaut (3,7 % mit zwei Patient:innen).

Frauen waren zum größten Anteil im Bereich der unteren Extremitäten betroffen (38,5 %, $n = 5/13$), bei den Männern zeigten sich die malignen Melanome am häufigsten im Bereich des Rumpfes (36,6 %, $n = 15/41$).

3.5.4 Tumordicke nach Breslow

Die Tumordicke (TD) nach Breslow dient der pathohistologischen Klassifikation des malignen Melanoms. Sie gibt die absolute Tiefe des eingedrungenen Tumorgewebes, vom Stratum granulosum der Epidermis bis zum tiefsten noch nachweisbaren Tumorgewebe

an und wird in Millimetern angegeben. Bei malignen Melanomen stellt sie neben der Ulzeration den wichtigsten prognostischen Faktor dar (siehe Kapitel 1.6). Maligne Melanome, welche die Basalmembran nicht infiltrieren, werden als Melanoma In-situ angegeben (hier: MiS). Hier erfolgt keine Bestimmung der TD nach Breslow.

In der untersuchten Patientengruppe lag die durchschnittliche TD nach Breslow der invasiven Melanome bei 0,92 mm mit einer Standardabweichung von 0,82 mm (im Median 0,65 mm). Das dickste Melanom besaß eine TD nach Breslow von 4 mm, das dünnste eine TD nach Breslow von 0,2 mm (vgl. Abb. 15).

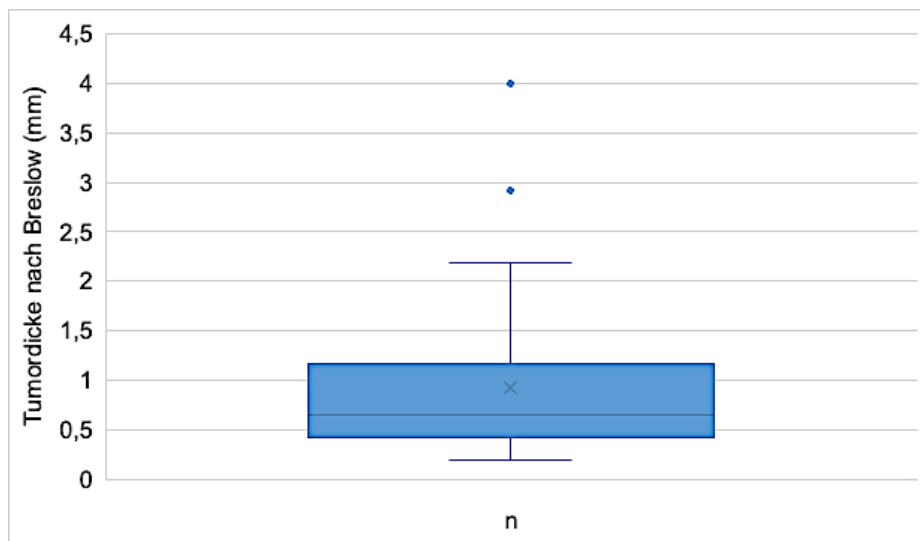


Abbildung 15 Tumordicke nach Breslow (in mm)

Unter den 54 diagnostizierten malignen Melanomen wurden 18 Carcinoma In-situ (hier: MiS und LM, eingeteilt jeweils gemäß der histologischen Angaben) und 34 invasiv-wachsende maligne Melanome identifiziert (33,3 % vs. 63,0 %). Jene wurden zusätzlich in zwei Gruppen unterteilt: maligne Melanome mit einer Tumordicke nach Breslow $\leq 1,0$ mm und jene mit > 1 mm). 44,4 % wiesen eine Tumordicke nach Breslow von 1,0 mm oder weniger auf ($n = 24/54$). 18,5 % der Melanome waren dicker als 1,0 mm ($n = 10/54$). In den uns vorliegenden Unterlagen war die TD bei 3,7 % der malignen Melanome nicht dokumentiert (hier: n. a., $n = 2/54$, vgl. Abb. 16).

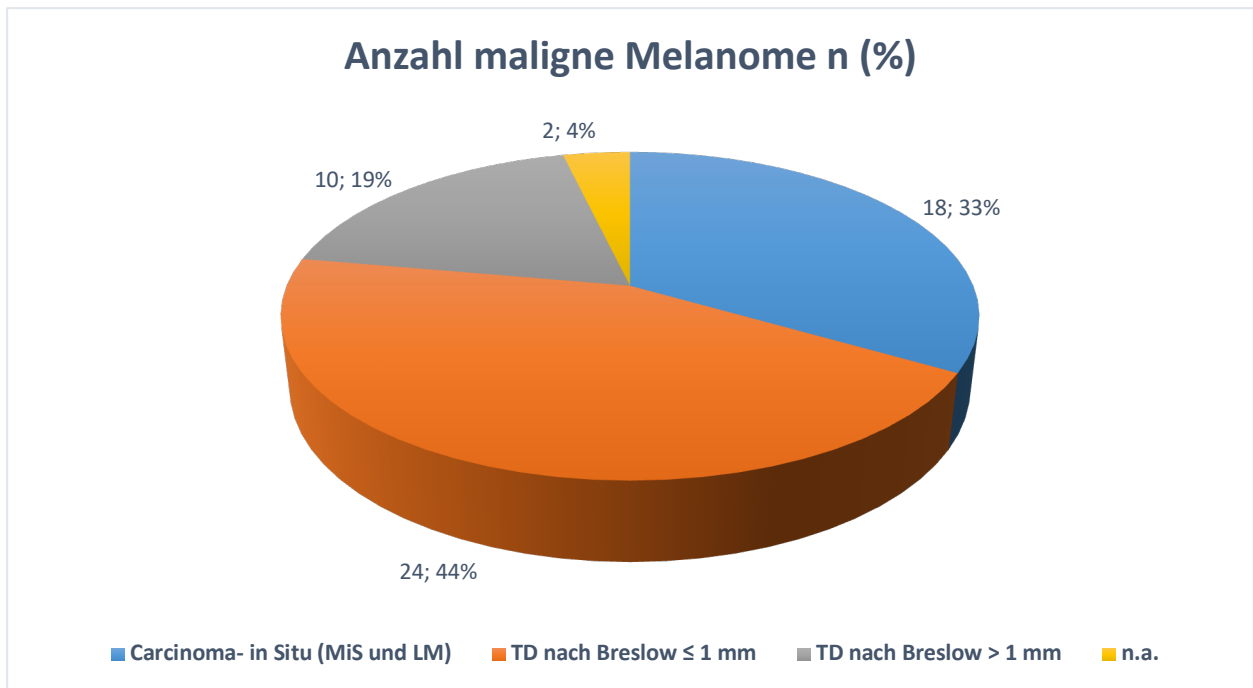


Abbildung 16 Häufigkeit invasiv vs. nicht- invasiv wachsender maligner Melanome

3.5.5 Histopathologische Prognosefaktoren

Anhand der histopathologischen Befundberichte wurden neben der Tumordicke nach Breslow auch weitere Prognosefaktoren des malignen Melanoms erfasst. Wie in Tabelle 12 zu sehen, sind die negativen Prognosefaktoren Mitose und Ulzeration dabei nur bei wenigen Melanomen zu finden. Insgesamt 7,4 % ($n = 4/52$) der malignen Melanome waren ulzeriert. Bei 21,1 % ($n = 4/19$) der Melanome konnte ein erhöhter Mitoseindex ($> 1/ \text{mm}^2$) festgestellt werden. Aufgrund der 2016/2017 geänderten AJCC-Klassifikation des Melanoms mit Hinblick auf die Bestimmung der Mitoserate beim malignen Melanom fehlten entsprechende Angaben bei 35 der 54 Melanome. Bei zwei Melanomen fehlten auch die Angaben zur Ulzeration. Nach genauerem Studium der histopathologischen Befundung war dies mit einer nicht vorhandenen Ulzeration gleichzusetzen. Um der wissenschaftlichen Genauigkeit gerecht zu werden, wurden aber auch diese Befunde mit „n. a.“ zur Ulzeration bewertet.

Tabelle 12 Histopathologische Prognosefaktoren n (in %)

	Ja	Nein	Keine Angaben
Ulzeration	4 (7,7) ¹	48 (92,3) ¹	2
Mitosen >1/mm²	4 (21,1) ²	15 (78,9) ²	35

¹ Prozentangabe bezieht sich auf n = 52, da zu zwei Melanomen Daten zur Ulzeration fehlen

² Prozentangabe bezieht sich auf n = 19, da zu 35 Melanomen Daten für die Mitoserate fehlen

3.6 Univariate Analyse

Die Melanom Tumordicke nach Breslow nimmt je nach Existenzdauer eines Melanoms zu. So kann diese als objektiver Indikator für eine bessere oder schlechtere Melanom Früherkennung herangezogen werden. Die univariate Analyse wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob eine Assoziation zwischen der Tumordicke und den erhobenen Patientencharakteristika, den Umständen der Melanom Diagnose sowie den Charakteristika der Melanome besteht. Obgleich bei In-Situ Melanomen (hier MiS und LM, n= 18) keine Tumordicke angegeben wird, wurden diese in die univariate Analyse als Frühstadium des Malignen Melanoms einbezogen.

Einige der Kriterien waren mit einer statistisch signifikant dünneren Tumordicke assoziiert. Zu diesen Kriterien zählte ein höheres Alter der Patient:innen und ein vorangegangenes Hautkrebsscreening bei Diagnosestellung des Melanoms. Auch der Melanom Subtyp hatte Einfluss auf die Tumordicke nach Breslow zum Zeitpunkt der Diagnose. Im Folgenden werden alle Faktoren detailliert erläutert.

3.6.1 Patientencharakteristika

Bezüglich der Patientencharakteristika zeigte sich, dass jüngere Patient:innen signifikant dickere Melanome hatten als ältere Patient:innen (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,046$ *). Dies konnte vor allem für die Gruppe der ≤ 30 - Jährigen (mittlere Tumordicke: 0,73 mm) gegenüber der Gruppe der > 50 - Jährigen (mittlere Tumordicke: 0,35 mm) festgestellt werden. Wie in Tabelle 13 zu sehen ist, wurden – neben den durchschnittlichen Tumordicken in den verschiedenen Altersklassen - auch die Häufigkeiten des Auftretens von sehr frühen Melanomen in den verschiedenen Altersklassen berechnet (Tumordicke nach Breslow $\leq 1,0$ mm). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den tatsächlichen und erwarteten Häufigkeiten zum Auftreten sehr dünner Melanome beim Vergleich der Altersklassen. Jedoch lässt sich hier sagen, dass der Anteil dünner Melanome in allen

Altersklassen sehr hoch war und somit im Sinne einer besseren Prognose für die Patient:innen dennoch von hoher Relevanz ist. Bei > 50-Jährigen zeigten sogar 92,9 % der Melanome eine Tumordicke $\leq 1,0$ mm, bei Patient:innen zwischen 31 und 50 Jahren hatten 80,0 % eine Melanom-Dicke von $\leq 1,0$ mm und wohingegen bei ≤ 30 -jährigen Patient:innen nur 69,2 % der Melanome eine Tumordicke $\leq 1,0$ mm aufwiesen.

Tabelle 13 Univariate Analyse Tumordicke nach Breslow über das Alter bei Diagnosestellung

		Patient:innen (%) ¹		Tumordicke nach Breslow in mm		Patient:innen mit Tumordicke ≤ 1 mm		
				Mittelwert	p- Werte ²	n/N	(%)	p- Werte ³
Alter bei Diagnose					0,046 *			0,283
	≤ 30 Jahre	13	(25)	0,73		9/13	(69,2)	
	31 - 50 Jahre	25	(48,1)	0,68		20/25	(80,0)	
	> 50 Jahre	14	(26,9)	0,35		13/14	(92,9)	

¹ Prozentangabe bezieht sich auf n = 52, da zu zwei Melanomen Daten zur Tumordicke nach Breslow fehlen, ² Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben, ³ Exakter Test nach Fisher

3.6.2 Melanom-Charakteristika

Tabelle 14 zeigt die mittlere Tumordicke der verschiedenen Melanom Subtypen. Patient:innen mit einem superfiziell spreitenden Melanom (SSM, mittlere Tumordicke: 0,76 mm), oder spitzoide maligne Melanome (SM, mittlere Tumordicke: 0,70 mm) hatten signifikant geringere Tumordicken als Patient:innen mit nodulärem Melanom (NM, mittlere Tumordicke: 1,72 mm) oder nicht klassifizierbarem Melanom (UCM, mittlere Tumordicke: 0,83 mm) (Kruskal-Wallis-Test, $p < 0,001^*$).

Des Weiteren zeigte sich, dass Patient:innen mit den Subtypen SSM oder SM signifikant häufiger Tumordicken $\leq 1,0$ mm (Exakter Test nach Fisher, $p = 0,006^*$) aufwiesen (siehe Tabelle 15). Von den 28 Melanomen des SSM-Subtyps wiesen 13 eine Tumordicke $\leq 1,0$ mm (68,4 %) auf. Bei dem SM-Subtyp traf dies auf 100 % zu. Bei den UCM, NM und Schleimhautmelanom zeigten nur wenige bis keine eine prognostisch günstigere Tumordicke von $\leq 1,0$ mm (50 %, NM 0 %, Schleimhautmelanom 0 %).

Tabelle 14 Univariate Analyse Tumordicke nach Breslow über die Melanom Subtypen

				Tumordicke nach Breslow in mm		Patient:innen mit Tumordicke ≤ 1 mm		
		Patient:innen (%) ¹		Mittelwert	p- Werte ²	n/N	(%)	p- Werte ³
Subtypen					< 0,001			0,006
	MiS + LM	18		0		18/18	(100)	
	SSM	28		0,76		13/28	(68,4)	
	UCM	2		0,83		1/2	(50)	
	NM	2		1,72		0/2	(0)	
	SM	1		0,70		1/1	(100)	
	Schleimhautmelanom	1		4,00		0/1	(0)	

¹ Prozentangabe bezieht sich auf n = 52, da zu zwei Melanomen Daten zur Tumordicke nach Breslow fehlen, ² Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben, ³ Exakter Test nach Fisher Cramer V 0,6, CC 0,515

Wie Tabelle 15 entnommen werden kann, zeigte sich ein statistischer Zusammenhang zwischen der Tumordicke der Melanome und des Umstandes der Diagnosestellung (HKS vs. anlassbezogene Untersuchung). So waren maligne Melanome, welche während eines HKS diagnostiziert wurden, signifikant dünner als jene, welche nicht im Rahmen einer Vorsorge festgestellt wurden (mittlere Tumordicke: 0,50 mm vs. 1,53 mm, Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,016$ *). Zum anderen traten prognostisch günstigere, dünne Melanome (Tumordicke nach Breslow $\leq 1,0$ mm) signifikant häufiger bei den Screening-Melanomen auf (Exakter Test nach Fisher, p-Werte = 0,043*, Cramer V 0,337, CC = 0,320). Von den 47 malignen Melanomen, welche während eines HKS detektiert wurden, wiesen 40 eine Tumordicke $\leq 1,0$ mm (85,1 %) auf. Bei den anlassbezogen diagnostizierten Melanomen zeigten nur 40 % eine prognostisch günstigere Tumordicke nach Breslow von $\leq 1,0$ mm.

Tabelle 15 Univariate Analyse Tumordicke nach Breslow bezogen auf die Diagnoseumstände

		Tumordicke nach Breslow in mm			Patient:innen mit Tumordicke ≤ 1 mm			
		Patient:innen (%) ¹		Mittelwert	p- Werte ²	n/N	(%)	p- Werte ³
Hautkrebsscreening					0,016			0,043
	Ja	47	(90,4)	0,50		40/47	(85,1)	
	Nein	5	(9,6)	1,53		2/5	(40,0)	

¹ Prozentangabe bezieht sich auf n = 52, da zu zwei Melanomen Daten zur Tumordicke nach Breslow fehlen, ² exakte Signifikanz Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben, ³ Exakter Test nach Fisher Cramer V 0,337, CC = 0,320

Kriterien ohne signifikanten Einfluss auf die Tumordicke waren in den univariaten Analysen das Geschlecht, der Hauttyp und die Dienstgradgruppe der Patient:innen sowie die Melanom-Lokalisation, sie sind zusammenfassend in Tabelle 16 aufgelistet.

Tabelle 16 Univariate Analyse der Variablen bezogen auf die Tumordicke nach Breslow (in mm)

		Tumordicke nach Breslow			Patient:innen mit Tumordicke nach Breslow ≤ 1			
		Patient:innen (%) ¹		Mittelwert	p- Werte ^{2/3}	n/ N	(%)	p- Werte ⁴
Geschlecht					0,295			0,244
	männlich	39	(75)	0,59		33/ 39	(84,6)	
	weiblich	13	(25)	0,65		9/ 13	(68,2)	
Hauttypen					0,755			0,308
	I	3	(5,8)	0,55		3/3	(100)	
	I-II	2	(3,8)	0,75		1/2	(50)	
	II	37	(71,2)	0,62		29/37	(78,4)	
	II-III	7	(13,5)	0,43		7/7	(100)	
	III	3	(5,8)	0,94		2/3	(66,7)	
Dienstgradgruppe					0,523			0,204
	Mann	9	(17,3)	0,60		8/9	(88,9)	
	UoP ⁵	5	(9,6)	0,73		3/5	(60)	

			Tumordicke nach Breslow		Patiente:innen mit Tumordicke nach Breslow ≤ 1		
UmP ⁶	19	(36,5)	0,69		13/19	(68,4)	
Leutnante	1	(1,9)	0		1/1	(100)	
Hauptleute	7	(13,5)	0,71		6/7	(85,7)	
Stabsoffiziere	11	(21,2)	0,36		11/11	(100)	
Lokalisation				0,084			0,407
Ohr	1	(1,9)	0,90		1/1	(100)	
Behaarte Kopfhaut	2	(3,8)	0,52		2/2	(100)	
Gesicht	3	(5,8)	0,17		3/3	(100)	
Obere Extremität	8	(15,4)	0,17		8/8	(100)	
Rumpf dorsal	15	(28,8)	0,86		11/15	(73,3)	
Rumpf ventral	5	(9,6)	0,42		4/5	(80,0)	
Untere Extremität	17	(32,7)	0,50		13/17	(76,5)	
Schleimhäute	1	(1,9)	4,00		0/1	(0)	

¹ Prozentangabe bezieht sich auf n = 52, da zu zwei Melanomen Daten zur Tumordicke nach Breslow fehlen, ² exakte Signifikanz Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben, ³ Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben, ⁴ Exakter Test nach Fisher, ⁵ Unteroffiziere ohne Portepe, ⁶ Unteroffiziere mit Portepe

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

- Insgesamt ergab sich für melanozytäre und nicht-melanozytäre Hauttumore sowie deren Vorstufen (hier: AK und MiS) eine Punktprävalenz von 5,0 % (NMSC: 4,2 % vs. MSC: 0,8 %). 90,2 % der kutanen Malignome wurden während eines Hautkrebsscreening detektiert ($n = 305/388$), sodass sich eine Entdeckungs-Rate von 4,4 % ergibt ($n = 305/6915$).

- Das durchschnittliche Alter beider Geschlechter lag bei Diagnosestellung bei 50,1 Jahren. Weibliche Patienten waren signifikant jünger als männliche Patienten (37 vs. 53 Jahre, Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,001$ *). Das mediane Alter der MSC-Betroffenen lag bei 39 Jahren, das der NMSC-Erkrankten bei 53 Jahren bei beiden Geschlechtern.

- Frauen waren mit 1,3 % ($n = 13/990$) häufiger als Männer mit 0,62 % ($n = 37/5925$) an malignen Melanomen erkrankt. Männer waren mit 4,6 % ($n = 273/5925$) prozentual häufiger an NMSC erkrankt als Frauen (1,2 %, $n = 12/990$). Dieser Zusammenhang war statistisch signifikant (Exakter Test nach Fisher= 21,766, $p < 0.001$ *).

- NMSC-Patient:innen waren zum größten Anteil zwischen 45 und 54 Jahre alt (41,8 %). Die häufigsten NMSC und deren diagnostizierte Vorstufen waren AK (61,1 %, $n = 176/288$) und BCC (29,5 %, $n = 85/288$).

- MSC-Patient:innen waren überwiegend ≤ 35 Jahre alt (34,4 %). Dabei handelte es sich vorrangig um SSM (54,7 %, $n = 29/54$) und MiS (32,1 %, $n = 17/54$).

- Die durchschnittliche Tumordicke nach Breslow der malignen Melanome lag bei 0,92 mm ($\pm 0,82$ mm). 44,4 % aller MSC zeigten eine Tumordicke nach Breslow ≤ 1 mm, 18,5 % > 1 mm. 33,3 % waren Melanoma In-situ. 7,7 % der malignen Melanome wiesen Ulzeration auf ($n = 4/52$).

- In der univariaten Analyse waren einige Kriterien mit einer statistisch signifikant dünneren Tumordicke nach Breslow assoziiert:

- Höheres Alter der Patient:innen
- vorangegangenes Hautkrebsscreening bei Diagnosestellung
- Der Melanom-Subtyp hatte Einfluss auf die Tumordicke nach Breslow zum Zeitpunkt der Diagnose (SSM und SM)

4.2 Interpretation und Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Obwohl durch die Anerkennung von multiplen aktinischen Keratosen (AK) und Plattenepithelkarzinomen (SCC) als Berufskrankheit bedeutende Fortschritte in der Berufsdermatologie erzielt wurden, ist die wissenschaftliche Evidenz bezüglich der Prävalenz von NMSC und vor allem MSC in einigen Berufen mit hohem UV-Expositionsrisiko nach wie vor unzureichend (27, 165, 192). Dies ist vor allem für Angehörige der Bundeswehr bedeutsam, da sie mit 180.907 Voll- und Teilzeitbeschäftigten eine nicht zu vernachlässigende Gruppe der Arbeitnehmer in Deutschland ausmachen (181). Ziel der Studie war es zum einen, das Auftreten von malignen Melanomen und nicht-melanozytärem Hauttumoren bei Angehörigen der Bundeswehr zu untersuchen und epidemiologische Daten zu generieren, um diese mit der Allgemeinbevölkerung, *Outdoorworkern* und Militärangehörigen anderer Nationen zu vergleichen. Zudem sollte die Effektivität des Hautkrebsscreenings als Präventivmaßnahme - entsprechend der Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im zivilen Bereich - in der Bundeswehr anhand der Tumordicke nach Breslow bei malignen Melanomen bewertet werden.

4.2.1 Gesamtkollektiv

In einem Erhebungszeitraum von sechs Jahren stellten sich 6915 Soldat:innen in der dermatologischen Fachuntersuchungsstelle zu einem Hautkrebsscreening (ICD-10-Code Z01.5/Z12.8) oder anlassbezogen (GOÄ H750-Dermatoskopie) auf Grund einer suspekten Hautveränderung vor und erhielten eine klinisch-dermatoskopische Untersuchung.

Geschlechter- und Altersspezifische Unterschiede des Gesamtkollektivs

Die Bundeswehr stellt eine nach wie vor männerdominierte Berufsdomäne dar, lediglich 13 % der insgesamt rund 181.000 militärischen Angehörigen sind Frauen (24.000) (193). Eine ähnliche Quote zeigte sich auch in der vorliegenden Studie (14,7 % Frauen-, 86,3 % Männeranteil). Dies könnte darin begründet liegen, dass das Berufsbild „Soldat:in“ traditionell seit Jahrzehnten eine Männerdomäne darstellt und obwohl Frauen seit 2001 uneingeschränkten Zugang zu allen militärischen Laufbahnen haben, diese weiterhin zahlenmäßig unterrepräsentiert sind.

Des Weiteren kann das unterschiedliche präventive Gesundheitsverhalten von Männern und Frauen zur o.g. Verteilung beitragen: 48,8 % der weiblichen und 20,4 % der männlichen Anspruchsberechtigten für Krebsfrüherkennungsuntersuchungen (u.a. Prostata- bei Männern vs. Zervix-/Mamma- bei Frauen sowie Haut- und Darmkrebs beider Geschlechter) ließen nach Hochrechnungen des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung im Jahr 2002 ein entsprechendes Screening durchführen (194). Eine ähnliche Verteilung gilt auch für das gesetzliche Hautkrebsscreening in Deutschland (Frauen 31,9 % vs. Männer 29,7 %) (195). Vor allem außenberufstätige Frauen scheinen laut Literatur im Gegensatz zu ihren männlichen Kolleg:innen ein stärkeres Bewusstsein für ihr berufliches Hautkrebsrisiko zu haben (196).

Das Gesundheitsverhalten der Soldat:innen zeigte neben geschlechter- auch altersspezifische Besonderheiten: Screening-Teilnehmende waren mit einem Anteil von 38,8 % < 35 Jahre alt, obwohl im zivilen Bereich Versicherte erst ab dem 35. Lebensjahr Anspruch auf eine Früherkennungsuntersuchung in Form eines Hautkrebsscreenings als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung haben. Auf Grund der von der Bundeswehr verpflichtenden AVU-IGF Untersuchung alle drei Jahre und der Annahme, dass es sich bei Soldat:innen im Allgemeinen um junge, gesunde Personen handelt, lässt sich vermuten, weshalb der größte Anteil der Untersuchenden so jung (mittleres Alter: 39,3 Jahre) war. Das mediane Alter gescreenter Proband:innen lag bei 38 Jahren (Min-Max: 18-69). Laut Bundesregierung lag das Durchschnittsalter der Soldatinnen und Soldaten der Bundeswehr im Jahr 2018 bei 31,85 Jahren, Tendenz steigend. Der Anteil der < 30-Jährigen wurde mit 57,79 % bemessen (197). Dies verdeutlicht, dass es sich bei der gewählten Untersuchungspopulation um eine junge Stichprobe handelt.

Weiterhin zeigte sich, dass Frauen bei der dermatologischen Hautkrebsuntersuchung signifikant jünger waren als Männer (medianes Alter 32 Jahre vs. 40 Jahre, $p < 0,001$), wobei hier die Stichprobengröße der Männer ($n=5925$) deutlich größer war als die der Frauen ($n= 990$). Angesichts des hohen Männeranteils in der Bundeswehr und der hier vorgestellten Beobachtungen wird der dringende Bedarf, gezielt beide Geschlechter ansprechender Präventionsmaßnahmen, deutlich. Gleichzeitig stellt sich die Frage, inwieweit gerade Risikoberufsgruppen wie Soldat:innen von früheren Screening-Untersuchungen der Haut profitieren könnten, als sie im zivilen Bereich angeboten werden.

4.2.2 Ergebnisse des Hautkrebsscreenings

Ziel der Studie war es, das Auftreten von malignen Melanomen und nicht-melanozytären Hauttumoren bei Angehörigen der deutschen Streitkräfte zu untersuchen, um somit epidemiologische Daten zu generieren.

Berücksichtigung finden muss, dass bei der Gegenüberstellung der Daten mit der vorliegenden Literatur bei einigen Studien AK neben invasiven BCC und SCC sowie die Präkanzerose MiS neben malignen Melanomen in die Prävalenz einkalkuliert wurden, wohingegen andere Studien die Vorstufen separat betrachteten. In dieser Studie wiederum wurden speziell aktinische Keratosen berücksichtigt, da sie in Deutschland als Teil der Berufskrankheit 5103 (Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung) gelten.

Unter Einbezug der klinisch diagnostizierten In-situ Karzinome wurden in dieser Arbeit 338 Patient:innen mit malignen Hauttumoren identifiziert (5,0 %). Die Prävalenz der malignen Hauttumoren und deren Präkanzerosen wurde mit 0,8 % für melanozytäre ($n = 54/6.915$) und mit 4,2 % ($n = 288/6.915$) für epitheliale Neoplasien ermittelt. Da es bislang an epidemiologischen Untersuchungen zu kutanen Neoplasien bei Angehörigen der Bundeswehr mangelt, erfolgt die Gegenüberstellung der gewonnenen Ergebnisse zum einen mit Daten der Allgemeinbevölkerung, mit Studien verschiedener Außenberufstätigen in Deutschland und international sowie bei Militärangehörigen anderer Nationen.

NMSC verglichen mit der Allgemeinbevölkerung und Außenberufstätigen

Die NMSC-Präkanzerosen ausgenommen, beläuft sich die NMSC-Prävalenz in der vorliegenden Kohorte auf 1,5 % ($n = 109/6.915$), was höher ist als die geschätzte alters- und geschlechtsadjustierte NMSC-Prävalenz der Allgemeinbevölkerung für das Jahr 2012 mit 0,47 %. Die gesetzliche Krankenversicherung DAK analysierte hierzu Leistungsdaten von 2,1 Millionen Versicherten (mittleres Alter: 50,6 Jahre) (198). Eine weitere Untersuchung von Augustin et al. (2018) umfasste ebenfalls eine Analyse bundesweiter ambulanter Leistungsabrechnungsdaten von Personen, die in Deutschland in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert sowie an malignem Melanom (ICD-10 C43) und/oder nicht-melanozytärem Hautkrebs (ICD-10 C44) in den Jahren 2009 bis 2015 erkrankt waren. Es ergab sich eine altersstandardisierte NMSC-Prävalenz von 1708,2 pro 100.000 (entsprechend 1,7 %) (199), welche der vorliegenden Arbeit entspricht.

95 % der NMSC-Betroffenen litten unter Basalzellkarzinomen ($n = 104/109$), was die anteilige Schätzung von Katalinic et al. (2003) mit mehr als 80 % aller NMSC in der Allgemeinbevölkerung übersteigt (200). Die Diagnose SCC wurde in unserer Kohorte nur bei 2 Patient:innen (1,8%) gestellt. In der Untersuchung ergab sich somit eine deutlich höhere Prävalenz von BCC gegenüber SCC mit einem Verhältnis von 51:1, welches im Vergleich zur in der Allgemeinbevölkerung angegeben (4:1) deutlich zu Lasten der Basalzellkarzinome ausfällt (201). Entsprechend der steigenden SCC-Inzidenzen mit zunehmendem Alter, könnte das untersuchte Kollektiv mit einem mittleren Durchschnittsalter von 39,3 Jahren möglicherweise zu jung für die Diagnose gewesen sein. Laut RKI liegt das mittlere Erkrankungsalter für Frauen bei 74 Jahren, das der Männer bei 75 Jahren (4).

Im Rahmen einer Metaanalyse durch die Autoren Bauer et al. (2011), die 23 Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien bis 2011 umfasste, wurde festgestellt, dass für Menschen, die im Freien arbeiten, mit einer kombinierten OR von 1,43 (95 % KI: 1,23-1,66) ein signifikant höheres Risiko für BCC besteht. Die Autoren äußerten jedoch Bedenken hinsichtlich der Zuverlässigkeit einiger epidemiologischer Studien, da in einzelnen Fällen Faktoren wie der Hauttyp, die UV-Sensitivität und die UV-Exposition in der Freizeit nicht berücksichtigt wurden (166).

In einer bedeutenden Metaanalyse zur Berufsdermatologie fanden Schmitt et al. (2011) in 12 von 18 Studien ein signifikant höheres SCC-Risiko für Personen, die im Freien arbeiten. Die kombinierte OR betrug 1,77 (95 % KI: 1,40-2,22) (168). Dies war unter anderem für die Anerkennung von SCC oder multiplen AK als BK richtungsweisend (vgl. Kapitel 1.7.2). Ähnlich zu Bauer et al. (2011) (166) fassen die Autoren ebenfalls wesentliche Einschränkungen vergangener Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien zusammen: die mangelnde Berücksichtigung wichtiger Faktoren wie Alter, Geschlecht und individueller UV-Sensitivität/Hauttyp, sowie die nicht-berufliche UV-Exposition (lediglich 3/18 Studien). Zudem bemängeln sie die Auswahl der Kontrollgruppen in den untersuchten Studien, die sich ausschließlich nach dem Berufstyp richteten und mögliche hohe UV-Expositionen außerhalb des Berufs nicht berücksichtigten (14/18 Studien) (168). Diese Einschränkungen sollten auch bei der Interpretation unserer eigenen und anderer bereits vorgestellten Studien beachtet werden.

Basierend auf populationsbezogenen Krebsregister-Daten in Bayern berechneten Radespiel-Tröger et al. (2009) altersspezifische und altersbereinigte Inzidenzraten von BCC

(n = 1.641), SCC (n = 499) und malignen Melanomen (n = 454) bei Außenberufstätigen sowie deren relatives Risiko (RR) verglichen mit Innenberufstätigen. Die Untersuchung ergab, dass Arbeiter im Freien eine signifikant höhere Prävalenz von BCC als auch SCC im Vergleich zu Arbeitern in Gebäuden aufwiesen, unabhängig von Geschlecht, Alter oder Ethnie. Das Risiko für BCC und SCC war sowohl bei männlichen (RR BCC: 2,9; 95 % KI: 2,2-3,9; RR SCC: 2,5; 95 % KI: 1,4-4,7) als auch bei weiblichen (RR SCC: 3,6; 95 % KI: 1,6-8,1) Außenberufstätigen im Vergleich zu männlichen und weiblichen Innenberufstätigen erhöht (202).

Im europäischen Raum untersuchten Trakatelli et al. (2016) das Hautkrebsrisiko bei Personen, die im Freien arbeiten, mithilfe einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie, die auf krankenhausgestützten Patientendaten basierte. Die um die 2,5-fache erhöhte Wahrscheinlichkeit von aktinischen Keratosen und SCC bei Landwirten und Bauarbeitern im Vergleich zu Personen, die überwiegend in Innenräumen tätig waren (OR: 2,58; 95 % KI: 1,93-3,44) sowie das um das 1,8-fache erhöhte Risiko von BCC (OR: 1,83; KI: 1.80–2.96) basierten auf validierten Daten: In dieser Studie waren die entsprechenden Diagnosen histologisch bestätigt und die Daten wurden in einem multivariaten Modell nach Berücksichtigung aller Störfaktoren (darunter Alter, Geschlecht, Nationalität, Hauttyp, Sonnenschutzmittelverwendung, Tabakkonsum und Freizeitaktivitäten im Freien) adjustiert. Zudem konnten Trakatelli und Kolleg:innen die Bedeutung der Gesamtdauer der UV-Exposition verdeutlichen: Arbeit im Freien, welche mit UV-Expositionen ≥ 5 Jahren einherging, zeigte ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für alle Hautkrebsentitäten, am stärksten jedoch für NMSC (OR für AK: 3,45, BCC: 3,32, SCC: 3,67; je $p < 0,05$) (203).

Die Prävalenz aktinischer Keratosen und MB der Soldat:innen der vorliegenden Untersuchung liegt bei 2,9 %. Schaefer et al. (2014) schätzten anhand von Ganzkörperuntersuchungen von 90.800 Arbeitnehmern sowie bundesweiter Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen AK-Prävalenzen. Die standardisierte AK-Prävalenz bei dermatologischen Untersuchungen betrug 2,7 %, welche mit steigendem Alter zunahm (11,5 % in der Gruppe 60-70 Jahre). In der Analyse der GKV-Daten betrug die standardisierte AK-Prävalenz 1,8 %, welche bis zum 60. Lebensjahr interessanterweise unter 1,5 % lag und in der Gruppe der 80-89 Jährigen auf 8,2 % anstieg (204). Angesichts des durchschnittlichen Alters von 39,3 Jahren der untersuchten Soldat:innen in dieser Studie betrachten

wir die ermittelte AK-Prävalenz von 2,9 % aufgrund der jungen Kohorte verglichen mit der Allgemeinbevölkerung als erhöht.

Verglichen mit Studien zu verschiedenen Außenberufsgruppen ergaben sich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in Deutschland sowie den vorliegenden Ergebnissen deutlich höhere Prävalenzen für aktinische Keratosen: In einer kleinen klinischen Querschnittstudie (n = 233) ermittelten die Kolleg:innen Grandahl et al. (2019) bei Außenberufstätigen verglichen mit Innenberufstätigen ebenfalls ein erhöhtes AK-Risiko (OR: 4,272; 95 % KI: 1,045-17,471) und gaben die AK-Prävalenz mit 10,3 % an (205). In einer retrospektiven Studie (n = 3.409, durchschnittliches Alter 50,2 Jahre; 50,2 % Frauen), darunter 2.062 Personen, die im Freien arbeiteten (79,5 % Landwirte und Forstarbeiter, 6,4 % Bergführer und 5,1 % Landschaftsgestalter) und 1.347 Personen, die überwiegend in Innenräumen arbeiteten, betrug die altersstandardisierte Prävalenz von aktinischen Keratosen 19,3 %.(206).

Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass sich die Hautkrebsprävalenzen auch zwischen den einzelnen Berufsgruppen der im Freien Berufstätigen unterscheidet: Bergführer wiesen im Vergleich zu Landwirten eine deutlich höhere NMSC-Prävalenz auf (OR=2,6, 95 % KI:1,2–5,7). Insgesamt fanden Zink et al. (2016, 2017, 2018) bei bayrischen Bergführern folgende Prävalenzen: AK: 34,5 %, BCC und SCC: 8,1 % (186, 207, 208). Zukünftige vergleichende Kohortenstudien zwischen Truppengattungen (bspw. den Gebirgsjägern in Bad Reichenhall) sowie zwischen Soldat:innen im Innen- vs. Außendienst sollten folgen, um entsprechende Kausalitäten bei der Bundeswehr zu untersuchen.

Im Vergleich zu Deutschland fanden Stratigos et al. (2007) auffallend hohe Prävalenzen von AK und NMSC in der griechischen Allgemeinbevölkerung: Während einer landesweiten Hautkrebscreening-Kampagne von 2000-2004 waren die demografischen Daten aller gescreenten Personen (n=9723, durchschnittliches Alter 42 Jahre, Hauttyp II, III: 76 %) vergleichbar mit der in der Studie von Schaefer et al. untersuchten Kohorte in Deutschland. In Griechenland betrug die Prävalenz des nicht-melanozytären Hautkrebses 6,4 % (BCC, SCC) und die Prävalenz von aktinischen Keratosen 14,4 %. Besonders die geografische Lage des Landes sollte bei der Interpretation berücksichtigt werden, da sie mit einer deutlich höheren UV-Strahlungsdosis einhergeht. Laut Bundesamt für Strahlenschutz liegt der UV-Index in Deutschland-Berlin im Jahresverlauf maximal bei 7 und in Iraklio-Kreta bei ca. 10, in Äquatorialnähe sogar bei bis zu 13 (209).

Besonders besorgniserregend ist die Hautkrebsprävalenz in Gebieten mit sehr hoher Sonnenexposition wie tropischen Regionen. So berichteten Miolo et al. (2019) in einer Querschnittsstudie, dass die Prävalenz von NMSC bei Personen, die im Freien arbeiten, zwischen 2011 und 2016 im westlichen Paraná, Brasilien, im Vergleich zu Personen, die überwiegend innen arbeiten, um 210 % ansteigt. Bei 346 Landarbeitern wurden 681 Hautkrebs-Fälle detektiert, wobei das noduläre BCC mit 70,32 %, gefolgt vom SCC mit 23,53 % am häufigsten diagnostiziert wurde (210). Zu bedenken ist hier, dass Confounder wie der Hauttyp, die Dauer der UV-Exposition/Arbeitsjahre und die Verwendung von Sonnenschutzmittel nicht berücksichtigt wurden. Dies lässt schlussfolgern, dass Soldaten auf Grund von Auslandseinsätzen beispielweise am Horn von Afrika (EUNAFOR Somalia/Atalanta), in Mali (EUTM, MINUSMA) oder im Sudan (UNAMID) einer erheblich höheren UV-Strahlung (wenn auch nur intermittierend) im Dienst ausgesetzt sind und waren. Im Jahre 2015 wurde in einer Untersuchung mit 212 zurückgekehrten Militärangehörigen, die an Einsätzen im Irak und in Afghanistan teilgenommen hatten, festgestellt, dass 77 % von ihnen angaben, mehr als 4 Stunden täglich direkter Sonneneinstrahlung ausgesetzt gewesen zu sein. Innerhalb dieser Gruppe berichtete die Mehrheit, mindestens einmal einen Sonnenbrand während ihrer Arbeit erfahren zu haben, während 43 % angaben, mindestens zwei Sonnenbrände erlitten zu haben, und 20 % berichteten von einem Sonnenbrand mit Blasenbildung während ihrer Tätigkeit (183).

Zusammengefasst ergab die vorliegende Studie bei Soldat:innen eine marginal erhöhte Prävalenz von NMSC und aktinischen Keratosen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Die nur geringfügig erhöhten Prävalenzen müssen jedoch im Zusammenhang mit dem jungen Durchschnittsalter der Stichprobe (39,3 Jahre) im Vergleich zur genannten Literatur interpretiert werden. Des Weiteren muss diskutiert werden, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um einen monozentrisch erhobenen Querschnitt der Bundeswehr aller Teilstreitkräfte (Heer, Marine, Luftwaffe, Sanitätsdienst und Streitkräftebasis) und Truppengattungen der Bundeswehr handelt. Diesbezüglich sollten weitere multizentrische Studien folgen. Laut Modenese et al. betragen die gemeldeten NMSC-Fälle in Italien im Vergleich zu den erwarteten Fällen aufgrund von UV-Exposition lediglich 3,5–6,2 % der erwarteten Gesamtsumme (211).

Sowohl BCC als auch SCC entwickeln sich vorwiegend an chronisch UV-vorgeschädigter Haut oder an Körperstellen, die kontinuierlich dem Sonnenlicht ausgesetzt sind. In

unserer Untersuchung waren 84,6 % der NMSC und deren Präkanzerosen an sonnenexponierten Körperstellen lokalisiert (Gesicht, behaarte Kopfhaut und Hals sowie obere Extremität). Dies entspricht Beobachtungen, in der in absteigender Reihenfolge bspw. BCC im Kopf-/Halsbereich, Rumpf und den Extremitäten am häufigsten auftreten (15, 212, 213). Auch in unserer Studie lag ca. ein Drittel (27,8 %, n = 29/104) der Basalzellkarzinome an „sonnengeschützten“ Körperpartien, z. B. dem Oberkörper oder der unteren Extremität, was die Hypothese der intermittierenden UV-Exposition, wie bspw. Sonnenbrände in der Kindheit als ätiologisch relevant untermauert (8, 77, 82-84).

Melanozytäre Hauttumore verglichen mit der Allgemeinbevölkerung und Außenberufstätigen

Betrachten wir die melanozytären Hauttumore der Soldat:innen der vorliegenden Arbeit so ergibt sich eine MSC-Prävalenz von 0,8 % (inklusive Melanoma In-situ) und 0,5 % für invasive maligne Melanome.

Für das Jahr 2012 wurde die alters- und geschlechteradjustierte Melanom-Prävalenz für Deutschland etwas niedriger im Vergleich zu unseren Ergebnissen auf 0,09 % geschätzt, die Inzidenz auf 0,04 % (198). Die bereits erwähnten Kolleg:innen Augustin et al. (2018) gaben für 2015 eine altersstandardisierte Melanom-Prävalenz von 0,4 % an, jeweils ausgenommen der Melanoma In-situ (199). Das Alter der Bundeswehr-Kohorte lag deutlich unter dem der Stichprobe der DAK (39,3 Jahre vs. 50,6 Jahre) (198). Daher deuten die Ergebnisse auf einen potenziellen Trend zur erhöhten Prävalenz invasiver Melanome bei Soldat:innen hin.

Der häufigste diagnostizierte Subtyp unserer Analyse war das superfiziell spreitende maligne Melanom (54,7 %). Ein weiteres Drittel waren Melanome In-situ (32,1 %), welche jeweils mit einer günstigeren Prognose verknüpft sind. Die Ergebnisse sind mit der Krebsregisterstudie von Katalinic et al. (2003) vereinbar, welche das superfiziell spreitende maligne Melanom mit 39,1 % als den häufigsten klinischen Subtyp postulierten (200). Entsprechend wiesen Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts kongruente Ergebnisse auf (4): 2019/2020 wurden 67 % aller malignen Melanome in Deutschland im Stadium I (gemäß UICC 2016) diagnostiziert, vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit von 70 % (n = 24/34) aller invasiven MSC.

Die Datenlage zu melanozytären Hauttumoren bei Außenberufstätigen ist heterogen: Untersuchungen von Radespiel-Tröger et al. (2009) stellten kein signifikant erhöhtes

Melanom-Risiko bei Außenberufstätigen in Bayern fest (202). Ebenso konnte die bereits genannte multizentrische Fall-Kontroll-Studie von Trakatelli et al. (2016) in multivariaten logistischen Regressionsmodellen kein signifikant erhöhtes Melanom-Risiko für Outdoortätige in Europa nachweisen. Jedoch war die Arbeitsdauer ≥ 5 Jahren im Freien signifikant mit einem erhöhten Risiko für melanozytäre Hauttumore assoziiert (Melanoma In-situ: OR: 3,02; Melanom OR: 1,97; $p < 0,05$) (203). Ähnliche Resultate wurden von Alfonso et al. (2021) erzielt, die eine prospektive Kohortenstudie durchführten. Die Nordic Occupational Cancer Study (NOCCA), die über 45 Jahre in fünf skandinavischen Ländern erfolgte, hatte zum Ziel, das berufliche Melanom-Risiko zu untersuchen. Personen, die hauptsächlich im Freien arbeiteten, wiesen im Vergleich zur Gesamtbevölkerung Skandinaviens eine geringere altersstandardisierte Inzidenzrate auf (OR= 0,79, 95 % KI: 0,77-0,81), während Personen, die überwiegend in geschlossenen Räumen arbeiteten, eine erhöhte Rate aufwiesen (OR= 1,09, 95 % KI: 1,07-1,11) (214). Miolo et al. (2018) beobachteten wiederum eine Melanom-Prävalenz von 6,14 % bei Landarbeitern in Brasilien ($n = 346$) (210), verglichen mit 0,0091 % in der brasilianischen Allgemeinbevölkerung (21). Entsprechend der geografischen Lage des Landes mit einer erhöhten UV-Exposition muss dies bei der Interpretation berücksichtigt werden. Daher kann der militärische Dienst in bestimmten Klimazonen, nur wenige Jahre oder zu periodischen Dienstrotationen, durch solche intermittierenden Expositionsphasen signifikant das Risiko für Melanome erhöhen. Dies unterscheidet die Angehörige des Militärs zum Teil von Personen in Berufen, bei denen die Sonnenexposition täglich und kontinuierlich ist.

Unter Berücksichtigung der Assoziation zwischen malignen Melanomen und chronischer UV-Exposition, insbesondere durch Arbeiten im Freien und Outdoorberufe, konnten Untersuchungen das Auftreten von chronischen Lichtschäden (u.a. solarer Elastose) signifikant mit dem Auftreten von malignen Melanomen in Verbindung bringen (66, 119, 215). Das entscheidende UV-Expositionsmuster, das typischerweise mit einem höheren Melanomrisiko verbunden ist, stellt das der intermittierenden Sonnenexposition dar, einschließlich wiederholter Sonnenbrände, insbesondere in jüngeren Jahren und der Kindheit. Trotz der festgestellten Zusammenhänge mit chronisch aktinischen Veränderungen ergaben sich begrenzte Korrelationen in Bezug auf die kumulative UV-Exposition (vgl. Kap. 1.4.2).

In der WHO-Veröffentlichung "Environmental Burden of Disease Series, No. 13 " wurden von 49 überprüften Studien zum Zusammenhang zwischen solaren UV-Strahlen und

Melanomen nur 8 berücksichtigt, die eine berufliche Sonnenexposition bewerteten. Lediglich eine Studie (216) mit 207 Melanom-Betroffenen (295 Kontrollen) fand ein signifikant erhöhtes RR von 6,01 (95 % KI 2,08–17,36) für Außen- verglichen mit Innenberufstätigen (217).

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich in dem von Maduka et al. (2023) veröffentlichten systematischen Review: in den 14 eingeschlossenen Studien (7 retrospektive Fall-Kontrollstudien, 7 Kohortenstudien) konnten keine Unterschiede zur Melanom-Häufigkeit zwischen Innen- und Außenberufstätigen festgestellt werden (218). Auch Modenese et al. (2018) konnten in ihrer Übersichtsarbeit zur UV-Exposition bei Outdoorworkern keine erhöhte Melanom-Inzidenz bei Personen, die im Freien arbeiten, darlegen (211). Gegenteilig wiesen verschiedene Studien sogar ein erhöhtes Melanom-Risiko bei Indoor sowie „mixed Indoor-/Outdoor-“ im Vergleich zu Outdoorworkern nach (219-221). Dies steht im Einklang mit der Hypothese der intermittierenden Exposition - definiert als die Theorie, dass intensive Perioden der Exposition gegenüber UV-Strahlung das Melanomrisiko stärker erhöhen als eine chronische kumulative UV-Strahlungsexposition (NSMC) gerade bei nicht UV-Abgehärteten, wie es Indoorworker in der Regel sind. Es kann ebenso erklären, wie die berufliche v.a. intermittierende Exposition beim Militär zu einer erhöhten Melanom-Inzidenz führen kann.

Ein weiterer Grund, weshalb der Zusammenhang zwischen chronischer UV-Exposition und der Entstehung von malignem Melanom oft in Frage gestellt wird, ist der, dass Melanome auch an Körperstellen auftreten, die normalerweise keiner UV-Exposition ausgesetzt sind. Maligne Melanome unserer Kohorte ($n = 54$) traten zum größten Anteil im Bereich der unteren Extremitäten (31,5 %), des Rückens (27,8 %) und der oberen Extremität (14,8 %) auf. Die in der Literatur dargelegten Daten sind mit denen der vorliegenden Ergebnisse konkordant: lediglich ca. 6 % aller diagnostizierten Melanome treten bei Männern und Frauen an Körperbereichen (Unterbauch, Gesäß, Genital- und Analbereich, Schleimhaut, okkulte Bereiche) auf, die vermeintlich nur geringfügig UV-Strahlung ausgesetzt sind. Gemäß Studienlage sind 94 % der malignen Melanome in Körperregionen lokalisiert, die regelmäßig/intermittierend UV-Strahlung ausgesetzt sind, wie z.B. im Gesicht, am Kopf, Hals, Brust, Rücken und den Oberarmen (88, 200). Auf Grund unterschiedlichen Freizeitverhaltens und Kleidungsstilen, finden sich MSC bei Frauen vor allem im Gesicht und den unteren Extremitäten, bei Männern hingegen an oberen Rumpfpartien (200). Auch dies deckt sich mit unseren Ergebnissen: MSC der Frauen waren zu

38,9 % an den unteren Extremitäten, die der Männer zu 36,6 % im Bereich des Rumpfes lokalisiert.

Zusammenfassend lässt sich anhand des Vergleichs des Durchschnittsalters unserer Stichprobe (39,3 Jahre) mit den in der Literatur durchgeführten Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung ein Trend zu einer erhöhten Melanom-Prävalenz unter den Bundeswehr-Soldat:innen erkennen. Bisher konnte die aktuelle Studienlage keine Belege für eine erhöhte MSC-Prävalenz bei Personen in Außenberufen vorlegen. Dennoch ist das für ein erhöhtes Melanom-Risiko typische Muster der UV-Exposition weiterhin das intermittierende Sonnenlicht, einschließlich wiederholter Sonnenbrände, insbesondere in jungen Jahren und der Kindheit (66, 119, 215), sodass die Annahme besteht, dass junge Soldat:innen durch intermittierend hohe UV-Belastungen ggf. im Auslandseinsatz dieses entsprechende MSC-Risiko aufweisen. Es bedarf weiterer Studien zur Untersuchung dieser potentiellen Korrelation.

4.2.3 Patientencharakteristika

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Im Durchschnitt betrug das Alter bei MSC-/NMSC-Diagnosestellung beider Geschlechter 50,1 Jahre (SD \pm 9,1 Jahre), wobei Frauen signifikant jünger waren als Männer (37 vs. 53 Jahre, $p < 0,001$).

Das mittlere Alter der Militärangehörigen mit malignen Melanomen beider Geschlechter lag mit 41,9 Jahren deutlich unter dem in der Literatur angegeben durchschnittlichem Erkrankungsalter der Allgemeinbevölkerung für Deutschland (Frauen: 74 Jahre, Männer 75 Jahre) (4). Zudem waren weibliche MSC-Betroffene signifikant jünger als die männlichen (29 vs. 45 Jahre, $p < 0,001$), was vorherigen Untersuchungen und epidemiologischen Analysen entspricht: das Zentrum für Krebsregisterdaten des RKI gibt für Frauen ein durchschnittliches Alter von 63 Jahren und für Männer von 69 Jahren an (4). Ebenso erweisen sich die entsprechenden Ergebnisse dieser Arbeit mit denen von Katalinic et al. (2003) kongruent, welche zwischen 1998 und 2001 1.784 Melanom- sowie 12.956 NMSC-Fälle aus dem Krebsregister in Schleswig-Holstein analysierten: das durchschnittliche Alter der weiblichen Melanom-Betroffenen war auch hier signifikant niedriger als jenes der Männer (54,9 gegenüber 56,6 Jahre, $p < 0,05$) (200).

Obwohl das Melanom bei pädiatrischen Patient:innen selten ist (ca. 2 % bei unter 20-Jährigen, 0,3-0,4 % vor Beginn der Pubertät (222)), steigt das Risiko, an einem Melanom zu erkranken, bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen (≤ 39 Jahre) erheblich an (223, 224). Dennoch weist die Literatur nur eine begrenzte Anzahl an speziell auf Jugendliche und junge Erwachsene fokussierten Studien diesbezüglich auf. In den USA ist das maligne Melanom der am dritthäufigsten diagnostizierte Tumor in der Gruppe der 20- bis 39-Jährigen in den USA (223). Vor allem junge Frauen sind wesentlich häufiger als junge Männer betroffen, im Gegensatz zu älteren Erwachsenen, bei denen die Raten bei Männern höher sind. Dies liegt in der Nutzung von Solarien begründet (225). In den 2000er Jahren erreichten die Inzidenzraten ihren Höhepunkt. Seitdem ist bei Jugendlichen und Personen im Alter von 20-29 Jahren ein deutlicher Rückgang zu verzeichnen, während bei Frauen im Alter von 30-39 Jahren die Inzidenz stabil blieb. Dieser Trend wird auf mögliche Aufklärungskampagnen zurückgeführt (226).

Gleichzeitig zeigen Studien und Krebsregisterdaten, dass Männer im Vergleich zu Frauen eine höhere NMSC- und MSC-Prävalenz aufzeigen (4, 27). Auch in unserer Untersuchung erwies sich der Anteil erkrankter Männer in Bezug auf das Gesamtkollektiv höher, als das der Frauen (5,3 % vs. 2,5 %). Für MSC-Erkrankte unserer Untersuchung ergab sich ein Verhältnis erkrankter Frauen und Männer von ca. 1:3. Für NMSC-Erkrankte lag es sogar bei 1:23. Die Ergebnisse sind jedoch auf Grund des hohen Männeranteils unserer Kohorte (85,7 %) nur einschränkend zu bewerten, dennoch bekräftigen sie die Untersuchungen von Apalla et al. (2017).

Zusammenfassend waren Soldat:innen mit einer melanozytären Neoplasie signifikant jünger als jene, bei denen ein NMSC diagnostiziert worden war (39 vs. 53 Jahre, $p < 0,001$). Dies zeigte sich auch nach Aufgliederung der erkrankten Soldat:innen in Altersgruppen: Patient:innen mit melanozytären Hauttumoren waren zum größten Teil ≤ 35 Jahre alt (34,0 %). Zudem wiesen jüngere Soldat:innen im Vergleich zu älteren signifikant dickere Melanome auf ($p = 0,046 *$), insbesondere in der Gruppe der ≤ 30 -Jährigen (mittlere Tumordicke: 0,73 mm) im Vergleich zur Gruppe der > 50 -Jährigen (mittlere Tumordicke: 0,35 mm). Dies impliziert, dass ein Hautkrebsscreening bereits ab einem Alter von unter 35 Jahren sinnvoll sein könnte. Obwohl die Stichprobe klein und monozentrisch ist und diese Schlussfolgerung in der Literatur kontrovers diskutiert wird, könnte sie aus diesen Ergebnissen abgeleitet werden.

Jene Soldat:innen mit NMSC ≥ 44 Jahre (83,5 %) waren deutlich älter. Im Rahmen des EvaSCa-Projekts (Evaluation des Hautkrebscreenings bei AOK-Versicherten) haben Schuldt et al. (2023) versucht, das in Deutschland etablierte Hautkrebscreening mittels AOK-Abrechnungsdaten zu evaluieren. Es handelte sich hierbei um 13.633 Patient:innen mit MSC und 118.168 mit NMSC im Alter von 35-99 Jahren. Auch wenn potentielle Patient:innen < 34 Jahre nicht betrachtet wurden, waren hier die Melanom-Betroffenen ebenfalls jünger als jene mit NMSC (64 vs. 73 Jahre) (227), verglichen mit dem durchschnittlichen Alter der erkrankten Soldat:innen jedoch deutlich älter.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist nochmals zu betonen, dass in die Ergebnisse der vorliegenden Studie Präkanzerosen (hier: AK und Melanoma In-situ) einbezogen wurden. Weder Schuldt et al., noch Apalla et al., Katalinic et al. oder das Zentrum für Krebsregisterdaten des RKI ließen in ihre Untersuchungen aktinische Keratosen und Melanoma In-situ einfließen, sodass unsere Ergebnisse die Trends der genannten Studien unterstreichen, die großen Differenzen jedoch restriktiv zu bewerten sind. Angesichts der Hypothese hinsichtlich der erhöhten UV-Exposition bei Soldat:innen, sowohl intermittierend als auch kumulativ, lässt die vorliegende Studie darauf schließen, dass die Hautkrebsinzidenz und -prävalenz bei jungen Soldat:innen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht sein könnten. Dies würde die Sinnhaftigkeit eines Hautkrebscreenings bei unter 35-Jährigen unterstreichen.

Hauttypen

Retrospektiv war der Hauttyp I/II bei Betroffenen beider Hauttumorentitäten am häufigsten in unserer Datenanalyse vertreten (MSC: 80 %, NMSC 80,7 %).

Es besteht wissenschaftlicher Konsens, dass Personen mit Hauttyp I/II aufgrund der damit verbundenen erhöhten UV-Empfindlichkeit ein erhöhtes Risiko für sowohl MSC als auch NMSC tragen (117). Untersuchungen von Gallagher et al. (1995) zeigten in großen Studien (82), dass BCC-Betroffene mit dem Hauttyp I und II verglichen mit Hauttyp IV eine adjustierte OR von 5,1 (95 % KI: 1,4-11,3) bzw. 5,3 (95 % KI: 1,7-10,6) aufwiesen. Für das Auftreten eines SCC betrug die adjustierte OR zwischen Hauttyp I und II verglichen mit Hauttyp IV eine OR von 1,4 (95 % KI: 0,5-3,0) bzw. 2,2 (95 % KI: 0,7-3,8). Ebenso ergab sich ein signifikant erhöhtes Melanom-Risiko bei Personen mit den Hauttypen I, II, und III gegenüber Hauttyp IV in einer umfassenden Metaanalyse von Gandini et al. (2005), welche 60 Beobachtungsstudien zum malignen Melanom bis 2002

beinhaltete. Verglichen mit dem Hauttyp IV zeigte sich für den Hauttyp I eine OR von 2,09 (95 % KI: 1,67-2,58), für den Hauttyp II eine OR von 1,87 (95 % KI: 1,43-2,36) und den Hauttyp III eine OR von 1,77 (95 % KI: 1,23-2,56) (119).

Um eine Korrelation zwischen Hauttypen und dem MSC-/NMSC-Risiko bei Soldat:innen der Bundeswehr zu erfassen, bedarf es daher weiterer Untersuchungen.

Dienstgradgruppen

Es ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Dienstgradgruppe und dem Auftreten von NMSC- und MSC-Tumoren in der Datenerhebung identifizieren ($p < 0,001$). NMSC-Erkrankte gehörten mit 63,1 % am häufigsten der Dienstgradgruppe der Offiziere und Stabsoffiziere an, während Unteroffiziere mit Mannschaftsdienstgraden lediglich 33,7 % der NMSC-Erkrankten ausmachten. 66 % der Melanom-Betroffenen waren den Unteroffizieren oder Mannschaftsdienstgraden sowie 34 % den Offizieren zugehörig. Bislang lässt sich in der Literatur lediglich eine Studie auffinden, die gleiche Ergebnisse erbrachte: Lee et al. (2016) verzeichneten bei Offizieren und höheren Dienstgraden höhere NMSC-Inzidenzraten als bei Mannschaftsdienstgraden (228). Es ist anzunehmen, dass die erhöhten NMSC-Inzidenzen und -Prävalenzen nicht ausschließlich mit den Dienstgraden, sondern mit dem höheren Durchschnittsalter der Offiziere und Stabsoffiziere im Vergleich zu den Mannschaftssoldat:innen in Verbindung stehen. Ferner haben frühere Studien aufgezeigt, dass regionale sozioökonomische Faktoren wie Bildung und Einkommen mit Hautkrebs in Verbindung stehen (199). Dies wurde auch in Untersuchungen beobachtet, in denen eine höhere Bildung mit einer erhöhten Hautkrebsprävalenz (MSC und NMSC) assoziiert war (229-231), sodass neben dem höheren Lebensalter von Offizieren, ein höheres Einkommen, verbunden mit einer potentiell höheren Bildung als bei z. B. Mannschaftsdienstgraden assoziiert werden kann.

4.2.4 Hautkrebs bei Militärangehörigen in Deutschland und International

Das Maligne Melanom bei Militärangehörigen

Internationale Studien zur Epidemiologie des Malignen Melanoms bei Militärangehörigen gibt es bereits seit Jahrzehnten. In den deutschen Streitkräften fehlen entsprechende Untersuchungen bislang. Im Beobachtungszeitraum 01/2017-12/2022 wurden 54 inzidente Melanome und deren Vorstufen (MiS) identifiziert, was eine Melanom-Prävalenz von 0,8 % in der vorliegenden Studie ergibt.

In der US-Allgemeinbevölkerung stellen maligne Melanome 1 % aller soliden Tumore dar. Multiple Studien weisen im Vergleich dazu eine erhöhte Prävalenz von melanozytären Hauttumoren bei US-Militärveteranen und aktiven Soldat:innen der Vereinten Nationen nach (184, 187, 232, 233). In einem systematischen Review von Lovejoy et al. (2022) wurde das maligne Melanom bei Soldatinnen und Soldaten der US-amerikanischen Armee zwischen 2005 und 2014 als die zweithäufigste Krebsentität beider Geschlechter identifiziert (OR: 1,24) (234), wobei aktive, weibliche Soldaten ein höheres, relatives Melanom-Risiko aufwiesen als ihre männlichen Kameraden (3).

Insgesamt konnten höhere Inzidenzraten für maligne Melanome bei aktiven US-Militärangehörigen verglichen mit der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen werden, die älter als 45 Jahre alt waren (235-239).

Lea et al. (2014) detektierten mit Hilfe der *Automated Central Tumor Registry* (ACTUR), einem Tumorregister für Krankenhäuser der US-Army, und dem *Surveillance, Epidemiology, and End Results- National Cancer Institute* (SEER), welche Krebsinzidenzdaten von ~50 % der US-Bevölkerung enthält, zwischen 01/2000 und 12/2007 erhöhte alters- und geschlechtsadjustierte Inzidenzraten (12,77 pro 100.000 Personenjahre) für das maligne Melanom bei aktiven Militärangehörigen verglichen mit der Allgemeinbevölkerung der USA (OR= 1,62, 95 % KI= 1,40-1,86). Sowohl männliche als auch weibliche Soldaten wiesen höhere Raten auf als die gesamte US-Bevölkerung (Männer: 25,32 im Vergleich zu 16,53 pro 100.000 Personenjahre; Frauen: 30,00 im Vergleich zu 17,55 pro 100.000 Personenjahre). Lea et al. wählten ein vergleichbares Studiendesign, wobei deren Arbeitsgruppe eine deutlich größere Stichprobe hervorbrachte (n = 2.093.157) (235). In-situ Melanome wurden hier nicht betrachtet. Das mittlere Alter der Melanom-Patient:innen der US-Army (36 Jahre) entsprach dem der Melanom-Soldat:innen der hiesigen Untersuchung (41,9 Jahre, ohne Melanoma In-Situ), welches deutlich unter dem der Allgemeinbevölkerung liegt (4). Ebenso zeigte sich entsprechend der vorliegenden Ergebnisse, dass weibliche Melanom-Betroffene der US-Army jünger als männliche Melanom-Erkrankte waren, 43 % Prozent der weiblichen Fälle waren bei der Diagnose ≤ 29 Jahre (235). Eine entscheidende Schwäche der Arbeit von Lea et al. ist, dass obwohl das Verteidigungsministerium die Erfassung von Krebserkrankungen im ACTUR vorschreibt, die Möglichkeit besteht, dass einige kleine militärische Behandlungseinrichtungen möglicherweise keine Informationen über Krebspatient:innen gemeldet haben.

Zhou et al. (2011) stellten in einer retrospektiven Kohortenstudie fest, dass von 1545 aktiven US-Militärangehörigen (kaukasischer Abstammung), bei denen von 1990 bis 2004 maligne Melanome diagnostiziert wurden, ein geringeres Risiko für Personen im Alter von 20–44 Jahren ($OR < 1,0$) und ein erhöhtes Risiko bei Individuen über 45 Jahren ($OR > 1,0$) im Vergleich zur US-Allgemeinbevölkerung bestand (je $p < 0,05$). So zeigten die Analysen, dass die OR altersabhängig war und mit steigendem Alter noch zunehmend anstieg (236). Es gibt mehrere Gründe, warum die Melanom-Inzidenzraten bei jüngeren Militärangehörigen niedriger sein können als in der Allgemeinbevölkerung. Erstens stellen Militärangehörige einen speziellen Teil der Bevölkerung dar, der tendenziell gesünder ist und einen besseren Zugang zur Gesundheitsversorgung hat (237). Zweitens unterziehen sie sich routinemäßigen Gesundheitsuntersuchungen, was zur frühzeitigen Diagnose von Präkanzerosen führen und die Melanom-Inzidenz verringern könnte (240). Drittens erhalten speziell US-Militärangehörige bessere Informationen zur Krebsprävention und Gesundheitsförderung (z.B.: *U.S. Army Center for Health Promotion and Preventive Medicine, Army Medical Department*) bzgl. der Minimierung von Sonneneinstrahlung oder der Anwendung von Sonnenschutzmitteln. Zhou et al. postulierten, dass US-Soldaten durch die etablierten Präventionsmaßnahmen der US-Army (z.B. Aufklärungskampagnen) über die Wirkung erhöhter UV-Exposition besser informiert seien, spezielle Maßnahmen zur Reduktion der UV-Exposition ergreifen (z.B. Tragen von breitkrempigen Hüten anstelle „Baseball-Caps“) und demzufolge die Inzidenz < 45 jährigen US-Soldat:innen niedriger sei als in der Allgemeinbevölkerung (236).

Die *Armed Forces Health Surveillance Division* (AFHSD) veröffentlicht monatlich den *Medical Surveillance Monthly Report*, welcher 2008 einen Bericht bezüglich der Melanom-Inzidenz bei aktiven Militärangehörigen der US-Armed Forces beinhaltete. Von Januar 1998 bis Juni 2008 wurden insgesamt 1.319 US-Soldat:innen mit dem Diagnoseschlüssel ICD-9-CM-Code: 172.0-172.9 (inklusive Melanoma In-situ) mit einer rohen Inzidenzrate von 9,0 pro 100.000 Personenjahren erfasst (239). Vergleichbare Inzidenzen publizierten Brundage et al. (2017) in einer großen Beobachtungsstudie von US-amerikanischen Soldaten zwischen 01/2001-12/2015 mit 10,8 Fällen pro 100.000 Personenjahre (241). Die Melanom-Inzidenzrate stieg interessanterweise in der Untersuchung der AFHSD mit dem Alter stark an und verhielt sich ähnlich zu unseren Ergebnissen: > 70 % waren älter als 30 Jahre verglichen mit 60 % unserer MSC-Erkrankten, welche > 35 Jahre alt waren. So waren bei zwar relativ niedriger Melanom-Inzidenzrate des Gesamtkollektivs die

Diagnoseraten insbesondere bei Militärangehörigen, die älter als 39 Jahre alt waren, höher als die geschätzten Raten der allgemeinen US-Bevölkerung ähnlichen Alters (239). Herauszuheben ist jedoch zusammenfassend der beträchtliche Anteil junger Melanom-Betroffener (AFHSD: ca. 30 % < 30 Jahre; vorliegende Studie: 24 % < 35 Jahre). Entsprechend unserer Ergebnisse, waren Frauen in den untersuchten Kohorten häufiger an Melanomen als Männer erkrankt (239). Zu beachten gilt ebenfalls, dass dies obwohl der Frauenanteil in der US-Armee je nach Teilstreitkraft nur lediglich 7-19 % (je nach Militärzweig) ausmacht (242), ähnlich zu Deutschland und der vorliegenden Studie ist (vgl. Kapitel 4.2.1).

Während weltweit und in der US-Bevölkerung die Inzidenzraten jährlich stiegen, stellten die Kolleg:innen der AFHSD weiterhin während des 10-jährigen Beobachtungszeitraumes einen jährlichen Rückgang der Melanom-Inzidenzraten fest. Die Autoren sahen die regredienten, wenn auch relativ hohen MSC-Raten in der kontinuierlichen Verbesserung der Früherkennung von Hautkrebs und dem "freien" Zugang zu medizinischer Versorgung US-amerikanischer Soldat:innen verglichen mit der Allgemeinbevölkerung begründet (239). Dies würde auch den damit einhergehenden früheren Diagnosezeitpunkt dünner Melanome und Melanoma In-situ erklären.

Eine weitere Beobachtungsstudie von 2233 Melanom-Patient:innen im US-Militär zeigte zwischen 2001 und 2015 einen exponentiellen Anstieg der diagnostizierten malignen Melanome in Bezug auf die aktiven Dienstjahre, mit einem Anstieg um 12,8 % pro zusätzlichem Dienstjahr vom 1. bis 20. Dienstjahr. Jedoch variierten die Ergebnisse je nach Truppengattung: Insbesondere bei Piloten und Flugzeugbesatzungen der US-Air Force sowie Soldaten, die hauptsächlich im Freien arbeiten (Anstieg von 22,0 % für jedes Dienstjahr), waren die höchsten Anstiege zu beobachten. Bei allen anderen Truppengattungen (u.a. US-Army) und Angehörigen der militärischen Gesundheitsversorgung stiegen die Neuerkrankungsraten langsamer an (Anstieg von 9,0 % und 11,8 % für jedes Dienstjahr) (241).

Weitere Untersuchungen beschäftigten sich mit dem Zusammenhang zwischen Auslandsdiensttätigkeiten aktiver Soldat:innen in tropischen und subtropischen Gebieten und dem Auftreten melanozytärer Hauttumoren:

Bereits im Jahr 1984 wurden 89 Melanom-Patient:innen und 65 nicht erkrankte Männer (Kontrollgruppe) befragt. Die Ergebnisse zeigten, dass 83 % (74 von 89) der Melanom-Gruppe und 76 % (49 von 65) der Kontrollgruppe angaben, während des Zweiten

Weltkriegs in den Streitkräften gedient zu haben. Jedoch dienten signifikant mehr Melanom-Patient:innen (34 % in den Tropen stationiert) in den Tropen im Vergleich zu den nicht erkrankten Kontrollpersonen (6 % in den Tropen stationiert) ($p = 0,0002$). Zudem hatten Melanom-Patient:innen, die in den Tropen dienten, im Vergleich zu denen, die in nichttropischen Gebieten dienten, auffallend häufiger maligne Melanome, die von Nävuszellnävi ausgingen (243).

Page et al. (2000) führten eine Follow-Up-Studie an 9.237 männlichen Soldaten der US-Armed Forces durch. Die Kohorte wurde in vier Gruppen unterteilt: Pazifik-Kriegsgefangene, europäische Kriegsgefangene, andere Pazifik-Veteranen und andere europäische Veteranen, basierend auf der Hypothese, dass sowohl der Kriegsschauplatz als auch der Kriegsgefangenen-Status das Risiko der Melanom-Mortalität beeinflussen. Die Studie zeigte, dass Kriegsgefangene des Pazifikkriegs eine erhöhte Mortalitätsrate aufwiesen (OR: 3,35, 95 % KI: 0,39–28,76) verglichen mit Veteranen, die in Europa in Gefangenschaft geraten waren. Während die MM-Mortalitätsrate für nicht gefangene Genommene an beiden Regionen ähnlich war (OR: 1,04, 95 % KI = 0,09–11,94) (244). Limitierend gilt es zu diskutieren, dass der "Kriegsgefangenenstatus" nur als grober Maßstab für die tatsächliche UV-Exposition in der tropischen Umgebung gelten kann. Dennoch gingen die Autoren davon aus, dass Pazifik-Kriegsgefangene, welche größtenteils in den Philippinen festgehalten wurden, einer mehr als dreifach höheren UV-Exposition ausgesetzt waren, als europäische Kriegsgefangene, welche weitgehend in Deutschland inhaftiert waren (244). Wenngleich diese Ergebnisse statistisch nicht signifikant waren, legen sie dennoch nahe, dass der Kriegsgefangenenstatus mit einer höheren UV-Exposition und einem erhöhten Risiko für Melanome in Verbindung stehen könnte. Eine Stärke der Studie ist der lange Beobachtungszeitraum von 50 Jahren. Eine entscheidende Schwäche der Studie zur MM-Mortalitätsrate bei Kriegsgefangenen stellt der Überlebensbias dar, da ein Teil der Kriegsgefangenen bereits in Gefangenschaft verstorben sein könnte.

Eine Befragung aus den 1960er Jahren könnte die Ergebnisse von Page et al. bekräftigen: 15 % der Befragten, welche im Pazifik in Gefangenschaft waren, gaben an, während ihrer Gefangenschaft einen schweren Sonnenbrand erlitten zu haben, im Vergleich zu 2,5 % in Europa in Kriegsgefangenschaft geratenen Soldat:innen der US-Army. Hierbei liegen keine Vergleichsdaten von Kontrollgruppen vor (245), jedoch spiegeln auch diese Erkenntnisse das Risiko, was durch die erhöhte UV-Exposition bei Soldat:innen (hier im Auslandsdienst) ausgeht, wider.

McGraw et al. (2009) untersuchten retrospektiv dermatologische Diagnosen, welche bei Personal des US-Militärs während 01/2003-12/2006 zu einer Repatriierung aus US-amerikanischen Kampfeinsätzen (*Operation Iraqi Freedom* im Irak und die *Operation Enduring Freedom* in Afghanistan) geführt haben. Bösartige Neubildungen der Haut waren mit 8 % die zweithäufigste Diagnose bei 170 repatrierten Militärangehörigen (n=13, medianes Alter 42 Jahre), worunter zwei maligne Melanome diagnostiziert wurden (246). Insgesamt handelte es sich um eine kleine Stichprobe (n = 170), es erfolgte keine Differenzierung nach zugehöriger Teilstreitkraft oder Ethnie, sodass die hohe Prävalenz von 8 % NMSC und MSC begrenzt beurteilbar ist, jedoch einen eindeutigen Trend aufweist.

Eine europäische Studie aus Norwegen untersuchte 21.582 männliche Soldaten, welche zwischen 1978 und 1998 im Libanon stationiert waren. Es handelte sich um eine sehr junge Kohorte mit einem Durchschnittsalter von 22,8 Jahren, die Beobachtungszeit betrug 25,1 Jahre. Die Kolleg:innen Strand et al. (2015) publizierten, dass die alters- und geschlechtsstandardisierte Inzidenz für das maligne Melanom für diese Kohorte im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (OR 1,17; 95 % KI: 0.96–1.40), wenn auch nicht statistisch signifikant, erhöht war (247). Ein ähnlich erhöhtes Melanom-Risiko wurde bei norwegischen Friedenstruppen während des Kosovo-Einsatzes zwischen 1999 und 2011 durch Strand et al. (2014) beobachtet (OR 1,90; 95 % KI: 0.95-3.40) (248).

Entgegen der aufgezeigten Untersuchungen konnte die folgende bevölkerungsbezogene Fall-Kontroll-Studie keine Zusammenhänge zwischen malignen Melanomen und dem früheren Militärdienst in tropischen Gebieten aufzeigen: Die Studie von Whiteman und Green im Jahr 1998 verglich 150 Männer über 50 Jahre aus Queensland, Australien, die zwischen 1993 und 1994 die Erstdiagnose eines kutanen Melanoms erhielten, mit einer ebenso großen Gruppe an altersgleichen Kontrollpersonen. Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl unter den Melanom-Betroffenen als auch unter den Kontrollen ein ähnlich hoher Prozentsatz früher dem Militär angehörte. Von diesen hatten sowohl Betroffene als auch Kontrollen etwa 42 % einen Teil ihres Militärdienstes in tropischen Gebieten absolviert, wobei sich die Dauer des Tropendienstes zwischen den beiden Gruppen nur minimal unterschied. Die Studie ergab jedoch, dass im Vergleich zu Personen ohne tropischen Militärdienst das Melanom-Risiko bei denen, die mehr als 3 Jahre in den Tropen dienten, bei einer OR von 0,9 (95 % KI: 0,3-2,7) lag. Insgesamt lieferten die Untersuchungsergebnisse keine klaren Hinweise darauf, dass der tropische Militärdienst das Melanom-Risiko

wesentlich erhöhte (249). Eine Stärke dieser Studie stellt das Studiendesign dar, jedoch sind die Stichprobengruppen klein ($N = 150$) und gegebenenfalls führten Erinnerungsverzerrungen (*recall bias*) der Befragten zu systematischen Fehlern und Fehlinterpretationen: Bei Befragungen der Teilnehmer:innen zu vergangenen Ereignissen besteht hierbei stets das Risiko von Über- oder Unterschätzungen aufgrund von Erinnerungslücken bei den Teilnehmern (250).

Multiple Studien der US-Army zeigte einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von malignen Melanomen und der zugehörigen Teilstreitkraft, wobei das höchste Risiko bei US-Air Force-Personal besteht (3, 9, 235, 236, 238, 241, 251).

Yamane et al. (2006) veröffentlichten eine Studie zu altersstandardisierten Inzidenzraten solider Tumoren bei aktiven Soldat:innen der US-Air Force im Vergleich zur US-Allgemeinbevölkerung: das maligne Melanom war von 10 untersuchten Krebsentitäten bei Männern die am häufigsten diagnostizierte Krebsentität, noch vor Prostata- und Hodenkarzinomen. Bei Frauen lag das maligne Melanom auf Platz vier (238). Dies wurde durch Zouh et al. (2011) bekräftigt: US-Air Force Angehörige wiesen verglichen mit allen anderen Teilstreitkräften die höchsten altersstandardisierten Inzidenzraten auf (OR = 1,22, 95 % KI: 1,05-1,40) (236). Auch Lea et al. (2014) berichteten Unterschiede ($\chi^2 = 105,9$, $p < 0,001$): die US-Air Force hatte demnach die höchste Melanom-Inzidenzrate (17,80 pro 100.000 Personenjahre), während die US Army die niedrigste Rate (9,53 pro 100.000 Personenjahre) aufwies (235). Die oben bereits erwähnte Beobachtungsstudie (2001-2015) von Brundage et al. (2017) wies ebenfalls die höchsten Inzidenzraten bei Piloten und Besatzungsmitgliedern der US-Air Force (24,5 pro 100.000 Personenjahre) nach, während die niedrigsten Raten bei Infanteristen, Kampfpionieren und Spezialeinheiten (7,7 pro 100.000 Personenjahre) auftraten. Hervorzuheben ist hier, dass die Autoren bei bestimmten Dienstzweigen, die naturgemäß viel Zeit im Freien verbringen, wie etwa Infanterie, Spezialeinsatztruppen und Kampfpionieren, eine generelle Zunahme von Melanom-Diagnosen über die Zeit zeigten. Innerhalb der drei oben genannten Militärzweige blieben die Melanom-Raten in den frühen Dienstjahren vergleichsweise niedrig und stabil, stiegen im Anschluss – insbesondere in den letzten 10 Jahren einer 20-jährigen Dienstzeit – aber exponentiell an. Über einen Zeitraum von 20 Dienstjahren war ein zusätzliches Dienstjahr im Durchschnitt mit einem Anstieg der Malignom-Diagnoseraten um etwa 22,0 % verbunden. Daraus resultierte, dass die Rate der malignen Melanom-

Diagnosen über die 20 Dienstjahre hinweg fast 44-mal höher war als in den ersten Dienstjahren (241). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Militärpersonal, welches zwangsläufig – bedingt durch den Militärzweig - im Inland eine beträchtliche Zeit im Freien verbringt, einem erhöhten Risiko für Hauttumore ausgesetzt ist.

Im Jahr 2022 wurden in einer Studie die Inzidenz und Mortalität von 10 verschiedenen Krebsarten bei männlichen Kampfpiloten der US-Luftwaffe (n=34.976), welche zwischen 1970 und 2004 dienten, untersucht. Diese Ergebnisse wurden mit anderen Offizieren der US-Armee sowie mit der allgemeinen Bevölkerung verglichen. Es wurde eine Melanom-Prävalenz von 1,2 % ermittelt (n = 416). Zudem zeigte sich ein um 24 % erhöhtes Risiko für die männlichen Kampfpiloten gegenüber den Offizieren anderer Streitkräfte, am malignen Melanom zu erkranken. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung war die altersstandardisierte MM-Inzidenz um rund 25 % (vs. 19 %) erhöht (252). Interessanterweise zeigte sich bei der Stichprobe ein verringertes Risiko für andere solide Tumoren (u.a. für Darm- und Sigmakarzinome, Hodenkarzinome). Darüber hinaus wurde eine geringere Sterblichkeit aufgrund von Darm- und Rektumkrebs festgestellt (252). In diesem Zusammenhang muss der „healthy-worker-effect“ Erwähnung finden, welcher „a special type of selection bias, typically seen in observational studies of occupational exposures with improper choice of comparison group“ (253) ist. Dieser Effekt beschreibt die Beobachtung, dass berufstätige Personen, insbesondere in speziellen Berufen, tendenziell gesünder sind und ein geringeres Krankheitsrisiko haben als Nicht-Berufstätige. Dies kann zu einer Unterschätzung der Risiken bestimmter Krankheiten in der Gesamtbevölkerung führen. Die Kombination, in der der „healthy-worker-effect“ die meisten, aber nicht alle Krebsarten der männlichen Kampfpiloten der US-Luftwaffe betrifft, legt nahe, dass für Kampfflugzeugpiloten möglicherweise ein erhöhtes Risiko vorliegt, an Melanomen zu erkranken (252).

Die Untersuchung von Garland et al. (1990) an männlichem US Navy-Personal in den Jahren 1974-1984 ergab, dass obwohl maligne Melanome die zweithäufigste Krebserkrankung nach Hodentumoren bei männlichen Militärangehörigen darstellten, sich die altersbereinigte Inzidenzrate nicht wesentlich von der Gesamtbevölkerung der USA unterschied. Im Vergleich dazu zeigten Soldaten, die hauptsächlich in geschlossenen Räumen arbeiteten, eine höhere altersstandardisierte Inzidenzrate für Melanome (10,6 pro 100.000 Personenjahre) im Vergleich zur Gesamtbevölkerung, während diejenigen, die sowohl Innen- als auch Außenarbeit verrichteten, die niedrigste Rate (7,0 pro 100.000

Personenjahre) aufwies (254). Die Hypothese der Forscher deutete darauf hin, dass intermittierende kurze UV-Expositionen eine schützende Wirkung haben könnten, was sich jedoch in der Folge nicht bestätigte.

Die bereits erwähnte prospektive Kohortenstudie (NOCCA) der skandinavischen Kolleg:innen zeigte auf, dass die Melanom-Inzidenzen für im Freien Berufstätige niedriger waren als für Personen, die in Gebäuden arbeiteten. Als Faktoren, die zu höheren Melanom-Inzidenzraten beitrugen, wurden neben einem höheren sozioökonomischen Status Beschäftigte in Bereichen der Technik, des Verkehrs und dem Militär mit potenzieller UV-Exposition der Haut identifiziert (214).

Insgesamt zeigen die unterschiedlichen Studienergebnisse die Komplexität der Melanom-Inzidenz bei Militärangehörigen auf und unterstreichen die Bedeutung weiterer Forschung auf diesem Gebiet. Zusammenfassend kann eine erhöhte Inzidenz von malignen Melanomen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung aufgezeigt werden. Studien aus den USA zeigen einen Anstieg der diagnostizierten malignen Melanome mit zunehmenden Dienstjahren, insbesondere bei Soldaten in bestimmten Truppengattungen oder im Freien tätigen Soldat:innen. Zudem legen weitere Untersuchungen nahe, dass tropische Einsatzgebiete das Risiko für melanozytäre Hauttumore erhöhen können, insbesondere wenn die Personen während ihres Militärdienstes dort stationiert waren.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs bei Militärangehörigen

Insgesamt ist die internationale epidemiologische Datenlage zu NMSC unter Militärangehörigen verglichen mit der für maligne Melanome deutlich begrenzter. In unserer Untersuchung wurden im Zeitraum insgesamt 288 Soldat:innen mit NMSC- und deren Vorstufen detektiert. Es ergab sich eine NMSC-Prävalenz von 1,5 % und eine AK-Prävalenz von 2,9 %.

Unsere Ergebnisse sind mit denen einer Fall-Kontroll-Studie von Durmishi et al. (2020) vergleichbar, welche eine NMSC-Prävalenz (ohne Präkanzerosen) von 1,5 % für Militärangehörige der USA angab. Jene Soldat:innen mit NMSC wiesen ein medianes Alter von 46 Jahren (21-62 Jahre) auf (232), welches der vorliegenden Stichprobe (Median: 53 Jahre, Spanne von 23-68 Jahre) entspricht. Dies unterstreicht erneut das erhöhte Auftreten von nicht melanozytären Hautkrebs bei jungen Soldat:innen. Die Daten wurden auf

Grundlage von Selbstauskünften der Militärangehörigen ermittelt, sodass hier ein „*recall bias*“ als limitierender Störfaktor zu beachten gilt. Des Weiteren handelte es sich um eine kleine Stichprobe der Militärangehörigen (n = 200).

Eine groß angelegte Beobachtungsstudie (01/2005- 12//2014) ergab unter 6.670 aktiven US-Militärangehörigen 8.819 NMSC-Fälle (81,6 % BCC; 10,3 % SCC; 2,4 % Carcinoma In-situ der Haut, 5,7 % andere NSMC), was einer Inzidenzrate von 64,6 Fällen pro 100.000 Personenjahren entspricht. Männer, ältere Personen und kaukasische Militäranghörige zeigten höhere Raten, kongruent zu den Ergebnissen dieser Arbeit, während die Luftwaffe die höchsten (97,4 pro 100.000 Personenjahre) und das Marine Corps die niedrigsten Raten (38,9 pro 100.000 Personenjahre) aufwies (228).

Eine historisch bedeutsame prospektive Kohortenstudie aus Island, Finnland, Norwegen und Schweden wurde von Alfonso et al. (2016) veröffentlicht: ermittelt wurde das relative Risiko für Militäranghörige verglichen mit der Allgemeinbevölkerung. Dieses lag für 30-49-jährige Militäranghörige bei 1.47 (95 % KI: 0.91-2.25) und für über 50-Jährige bei 1.29 (95 % KI: 1.17-1.41), was wiederum das erhöhte Risiko für junge Soldaten spiegelt. Die zu betonenden Stärken dieser populationsbasierten Studie sind ihr prospektives Design, die große Studienpopulation (12,9 Millionen Menschen) sowie die lange Nachbeobachtungszeit von 45 Jahren (10).

Im Rahmen der italienischen Präventions- und Screening-Kampagne „*Love for the sea is in our skin*“ ermittelten Vimercati et al. (2020) eine AK-Prävalenz, welche nahezu über dem 10-fachen den ermittelten Ergebnisse (AK-Prävalenz 2,9 %) liegt: bei 23,5 % von 921 italienischen Marine-Soldat:innen wurden aktinische Keratosen diagnostiziert. Dabei beruhen die Ergebnisse auf einer validen Datenbasis: Entgegen der vorliegenden Arbeit, wurden alle Diagnosen histologisch bestätigt. Des Weiteren wurden die Daten folgend nach Störfaktoren adjustiert (u.a. Hauttyp, Geschlecht, Alter). Es stellte sich heraus, dass insbesondere ein höheres Alter, eine berufliche Tätigkeit im Freien, eine längere Berufserfahrung sowie die Hauttypen I und II die AK-Entwicklung begünstigen können. Von den 217 Teilnehmern mit AK wiesen wiederum 86,2 % (187/217) Läsionen an chronisch sonnenexponierten Hautbereichen auf (11). Bei der Interpretation ist insbesondere die geographische Lage des Haupthafens der italienischen Marine (Tarent, Apulien) zu berücksichtigen, die mit einem hohem UV-Index einhergeht.

In einer sechsmonatigen Querschnittsstudie in der *Combat Dermatology Clinic*, Ibn Sina, Irak wurden von 2.969 dermatologischen Konsultationen die Diagnosen durch die Kolleg:innen Henning et al. (2010) ausgewertet. 8 % aller dermatologischen Vorstellungen ($n=205/2.969$) standen im Zusammenhang mit Hautkrebs, einschließlich BCC, SCC (hier sowohl Präkanzerosen als auch invasive Tumore), Mycosis fungoides und malignen Melanomen. 4,3 % ($n=129/2.969$) der Besuche erfolgte auf Grund aktinischer Keratosen (255), was fast dem Doppelten unserer Ergebnisse entspricht (2,9 %). Eine wesentliche Stärke der Studie ist wiederum auch hier, dass alle kutanen Neoplasien histopathologisch gesichert wurden. Auf Grund des gewählten Studiendesigns sind die hohen Hauttumoprävalenzen jedoch restriktiv zu bewerten: Querschnittsstudien können keine kausalen Beziehungen zwischen Variablen etablieren, da sie Daten zu einem einzigen Zeitpunkt erfassen. Dies erschwert die Bestimmung der zeitlichen Abfolge von Ereignissen oder die direkte Beeinflussung einer Variablen durch eine andere. Zudem sind sie anfällig für Selektionsverzerrungen.

Bereits vor über 20 Jahren wurde der Einsatz in tropischen Gebieten während des Zweiten Weltkriegs mit einer erhöhten UV-Exposition – ähnlich zum malignen Melanom - und einem erhöhten Risiko für NMSC bei US-Veteranen in Verbindung gebracht. Die Arbeit von Ramani und Bennet (1993) beschäftigte sich mit dem Auftreten von epithelialen Hautumoren bei 370 US-Veteranen, welche während des Zweiten Weltkriegs im Pazifikraum und/oder Europa eingesetzt waren und der damit einhergehenden zusätzlichen hohen UV-Dosis während Auslandsdiensttätigkeiten in den Tropen/Subtropen. Jene Veteranen, welche im Pazifikraum eingesetzt waren, erkrankten signifikant häufiger an epithelialen Hauttumoren: 66 % der BCC- und 68 % der SCC- Erkrankten waren während des Zweiten Weltkrieges im Pazifikraum stationiert gewesen. Diese Ergebnisse waren mit einer höheren Exposition gegenüber intensiver Sonneneinstrahlung während des Pazifikkriegs konsistent (256).

Im Gegensatz zu den aufgeführten Studien zu NMSC bei Militärangehörigen, stellte die oben bereits erwähnte Arbeit von Strand et al. (2015) interessanterweise fest, dass Soldaten aus Norwegen, die zwischen 1978 und 1998 im Libanon stationiert waren, ein verringertes alters- und geschlechtsstandardisiertes Inzidenzrisiko für NMSC aufwiesen (OR= 0,58, 95 % KI: 0,36–0,87). Die Autoren erklärten dies mit dem „*healthy worker effect*“ (247). Da das NMSC-Risiko mit dem Alter steigt, könnte das untersuchte Kollektiv

möglicherweise zu jung gewesen sein und der Nachbeobachtungszeitraum von 25,1 Jahren zu kurz gewählt. Es ist auch wichtig zu diskutieren, dass nicht-melanozytärer Hautkrebs hauptsächlich durch hohe kumulative UV-Strahlungsdosen entsteht, wohingegen während Auslandseinsätzen in den Tropen oder Subtropen vor allem intermittierende UV-Expositionen von Bedeutung sind.

Für die teilweise inkonsistenten Ergebnisse der genannten Studien könnten mehrere Faktoren verantwortlich sein: Unterschiede im Studienzeitraum und Studiendesign, die Einbeziehung nur bestimmter Militärzweige und Truppengattungen sowie mögliche Datenkonsolidierungspraktiken der retrospektiven Studien und „*recall bias*“ entsprechender Befragungen. Zu den genannten Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien lassen sich zudem folgende Limitationen zusammenfassen: Teilweise fehlende Adjustierung nach Alter, Geschlecht, individuelle UV-Sensitivität (Hauttyp), zugehöriger Ethnie und – als weitere entscheidende Störvariable - die nicht-dienstliche UV-Exposition. Zudem ist die Auswahl der Kontrollen in einzelnen Studien zu bemängeln, die ausschließlich nach dem Berufstyp (Nicht-Militärangehöriger) erfolgte, da auch hier Outdoor oder „*mixed Indoor/Outdoor*“-Berufstätige eingeschlossen worden sein können.

Die teilweise inkonsistenten Forschungsergebnisse bezüglich der NMSC-Prävalenz bei Militärangehörigen können durch Unterschiede im Studiendesign, die Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren und potenzielle Störfaktoren wie UV-Exposition, Ethnie und individuelle Risikofaktoren erklärt werden. Weitere wissenschaftliche Untersuchungen sind notwendig, um ein umfassenderes Verständnis für das NMSC-Risiko bei Militärangehörigen zu erlangen. Dies würde dazu beitragen, gezielte präventive Maßnahmen zu entwickeln, um die Gesundheit dieser besonderen Bevölkerungsgruppe effektiv zu schützen und mögliche Gesundheitsrisiken zu minimieren.

4.3 Effektivität von Hautkrebsscreening-Untersuchungen

15 Jahren nach Einführung des HKS mangelt es weiterhin an eindeutiger Evidenz für das Programm. Anlasslose Screening-Untersuchungen asymptomatischer Patient:innen riskieren Überdiagnosen, können zu verunsicherten Patient:innen führen und belasten nicht zuletzt das Gesundheitssystem (ca. 725 Mio. Euro/ Jahr) (257). Demnach wird der

Nutzen des weltweit nahezu einzigartigen Hautkrebscreenings in Deutschland weiterhin vielerorts kontrovers diskutiert (34, 51-55) (vgl. Kapitel 1.2.3).

4.3.1 Erkennungsraten von malignen Melanomen und NMSC

Unter Einbezug der klinisch diagnostizierten Aktinischen Keratosen wurden in unserer Arbeit 338 Patient:innen mit malignen Hauttumore identifiziert (5,0 %). Hierbei wurden die Diagnosen bei 90,2 % der Soldat:innen (n = 305/338) während eines Hautkrebs-screenings (ICD- 10- Code Z01.5/ Z12.8) gestellt, bei 8,8 % (n = 33/338) ergaben sich diese aus einer anlassbezogenen Vorstellung (GOÄ H750-Dermatoskopie).

Schuldt et al. (2023) untersuchte AOK-Versicherte im Alter von 35-99 Jahren, die zwischen 2014 und 2015 entweder mit oder ohne Hautkrebscreening ein malignes Melanom oder NMSC diagnostiziert bekamen. Dabei wurde beobachtet, dass das Verhältnis der durch Screening identifizierten Hautläsionen im Vergleich zu den außerhalb des Screening-Programms identifizierten Hautläsionen nahezu 1:1 für Melanome war (6480 mit HKS im Vergleich zu 7153 ohne HKS), während es für NMSC etwa 1:1,6 betrug (43.308 mit HKS im Vergleich zu 74.860 ohne HKS; es erfolgte keine Unterscheidung zwischen BCC, SCC und AK). Zudem war der Altersschnitt der NMSC-Gruppe höher als die der MSC-Betroffenen, und Patient:innen, bei denen durch das Screening Hautläsionen identifiziert wurden, waren bei der Diagnosestellung im Durchschnitt drei Jahre jünger als diejenigen, bei denen keine Hautkrebs-Früherkennungsuntersuchung durchgeführt wurde (NMSC mit HKS: durchschnittlich 73 Jahre im Vergleich zu ohne HKS 76 Jahre; MSC mit HKS: durchschnittlich 64 Jahre im Vergleich zu ohne HKS 67 Jahre) (227).

In unserer retrospektiven Datenerhebung wurden bei 7 % des Gesamtkollektivs Neoplasie-verdächtige Läsionen entdeckt (n = 483/6915). Ausgenommen der aktinischen Keratosen, welche klinisch diagnostiziert wurden, erfolgten 286 Exzisionen zur Diagnosesicherung. Bei 57 % (n = 163/286) der Biopsien ergab der histopathologische Befund eine kutane Neoplasie.

Die Arbeit von Kingsley-Loso et al. (2015) ist auf Grund des Studiendesigns mit unserer Untersuchung gut vergleichbar, wobei deren gewählte Stichprobe deutlich größer war (n = 17.174). Retrospektiv werteten die Kolleg:innen aus dem *Minneapolis Department of*

Veterans Affairs Medical Center, USA, dermatologische Konsultationen von US-amerikanischen Veteranen aus. Es wurden bei 2.257 (13,1 %) Patient:innen eine oder mehrere suspekte Läsionen biopsiert, welche in der histologischen Untersuchung wiederum zur Hälfte (50,3 %; $n = 1674/3.328$) als bösartig befundet wurden, ähnlich zu unserem Ergebnis (57 %). Die Prävalenz für alle kutanen Neoplasien (ausgenommen Präkanzerosen) betrug 6,9 % ($n = 1.187/17.174$) ähnlich zu unseren Ergebnissen mit 4,9 % ($n = 338/6.915$). Für das maligne Melanom sowie Melanoma In-situ betrug sie 0,5 % ($n = 84/17.174$) verglichen mit unseren 0,8 % ($n = 53/6915$) (258). Inzidentelle Melanome waren am häufigsten auf dem Rücken zu finden (33,3 %), ebenfalls ähnlich zu unseren Ergebnissen mit 37,0 % (258).

In einem systematischen Review untersuchten Henriksen et al. (2023) die Evidenz von Hautkrebsuntersuchungen für die *U.S. Preventive Services Task Force*: die Gesamtmelanom-Erkennungsraten waren in den gescreenten Populationen ähnlich wie in den üblichen Versorgungs- oder anlassbezogenen Untersuchungs-Populationen (259). Hierzu dienten drei europäische und eine US-amerikanische Studie: eine Auswertung basierend auf Daten der AOK PLUS von 2005–2012 ergab, dass die Melanom-Erkennungsrate bei Personen, die regelmäßig gescreent wurden, vergleichbar war mit denen, bei denen dies nicht der Fall war (0,31 % vs. 0,13 %) (260). In einer belgischen Studie unterschieden sich die Melanom-Erkennungsraten zwischen Hautkrebsscreening und anlassbezogener Vorstellung ebenfalls nicht signifikant (0,5 % vs. 0,4 %, $p = 0,87$) (261). Im italienischen Screening-Programm wurde eine Melanom-Erkennungsrate von 0,4 % sowohl in der gescreenten Gruppe (initiales Screening und nach dem Screening im Follow-up) als auch in der nicht gescreenten Gruppe beobachtet (262). In den USA variierte die Melanom-Erkennungsrate in der gescreenten Gruppe und war signifikant höher als in der Gruppe ohne Hautkrebsscreening (0,25 % vs. 0,14 %; $p < 0,001$) (263).

Bezüglich der NMSC ergab sich für unsere Kohorte eine Erkennungsrate von 4,2 % NMSC (inklusive deren Präkanzerosen: AK, $n = 288/6915$). Insgesamt handelte es sich zum Großteil um Aktinische Keratosen (61,1 %, $n = 176/288$). Die NMSC-Erkennungsrate ohne AK lag bei 1,6 % (BCC, SCC, MB), was ein wenig höher ist als die für Deutschland geschätzte NMSC-Prävalenz (alters- und geschlechtsadjustiert) für das Jahr 2012 von 0,65 % (198).

In dem zuvor erwähnten systematischen Review von Henriksen et al. (2023) wurde ebenso auf nicht-melanozytären Hautkrebs und dessen Entdeckungsrate durch

Screening-Maßnahmen eingegangen: Eine der Studien fand eine ähnliche BCC-Erkennungsrate, die leicht höher war in der gescreenten Population im Vergleich zu den nicht Gescreenten (2,5 % vs. 1,2 %) (260). Die belgische Studie berichtete über vergleichbare Nachweisraten sowohl von BCC als auch von SCC in der Untersuchungsgruppe mit Ganzkörper-Hautkrebs-Screening im Vergleich zur Gruppe mit anlassbezogener Untersuchung (BCC: 1,8 % vs. 2,8 %, $p = 0,28$; SCC: 0,1 % vs. 0 %, $p = 0,99$) (261). Die italienische Studie berichtete ausschließlich über BCC (0,3 %) und SCC (0,03 %), die in der gescreenten Bevölkerung identifiziert wurden (262).

Die Studien legen somit insgesamt nahe, dass Hautkrebsscreening-Untersuchungen verglichen mit anlassbezogenen dermatologischen Untersuchungen nicht signifikant mit einer erhöhten Entdeckungsrate kutaner Neoplasien oder einer früheren Diagnose assoziiert sind.

3.3.2 Tumordicke bei Melanom-Diagnose

In unserer Studie stellte sich weiterhin heraus, dass maligne Melanome zum größten Anteil während eines Hautkrebsscreenings detektiert wurden (87,5 %) und signifikant dünner waren als jene, welche nicht im Rahmen einer Vorsorge diagnostiziert wurden (mittlere TD nach Breslow: 0,50 mm vs. 1,53 mm, $p = 0,016$). Des Weiteren traten prognostisch günstigere, dünne Melanome (TD nach Breslow ≤ 1 mm) signifikant häufiger bei den Screening-Melanomen auf als bei der anlassbezogenen Diagnosestellung (Screening-Melanome 85,1 % vs. Anlassbezogene-Melanome: 40,0 %, $p = 0,043$). In der Literatur besteht wissenschaftlicher Konsens darüber, dass es sich bei der Tumordicke nach Breslow um den wichtigsten prognostischen Faktor bei malignen Melanomen handelt (vgl. Kapitel 1.6) und dass das Risiko, an einem Melanom zu sterben, mit zunehmender Tumordicke bei der Diagnose linear ansteigt (264-266). Auch ist eine erhöhte Gesamtmortalität mit dem Stadium zu Melanom-Diagnosezeitpunkt assoziiert (267).

Dies impliziert, dass eine hohe Rate an dünnen Melanomen (TD nach Breslow ≤ 1 mm) ein guter Marker für die Effektivität von Hautkrebsscreening Untersuchungen, gerade bei monozentrischen retrospektiven Arbeiten, sein kann. Neben der Tumordicke ist die Ulzeration ein weiterer bedeutender Prognosefaktor für maligne Melanome. 75 % der ulzerierten Melanome wurden durch den Patient:innen zuerst entdeckt. Gleichzeitig muss hier

jedoch die geringe Stichprobengröße mit Ulzerationen ($n = 4$) berücksichtigt werden, die die Aussagekraft statistischer Testverfahren im Allgemeinen einschränkt.

Auch Avilés-Izquierdo et al. (2016) bekräftigten die Ergebnisse, dass maligne Melanome ($n = 783$), welche von Patient:innen selbst entdeckt wurden und zu einer anlassbezogenen, dermatologischen Vorstellung führten, dicker und häufiger ulzeriert waren, häufiger metastasierten und mit einer erhöhten Melanom-Mortalität assoziiert waren (268).

Pagliarello et al. (2023) konnten ähnliche Ergebnisse in einer retrospektiven Analyse aufzeigen: bei 344 Melanom-Patient:innen war eine Tumordicke nach Breslow > 1 mm signifikant mit Personen assoziiert, welche zuvor niemals ein Hautkrebsscreening erhalten hatten oder bei denen ein Nicht-Dermatologe eine verdächtige Läsion festgestellt hatte und es folglich zu einer (verspäteten) dermatologischen Konsultation kam. Diese beiden Variablen waren mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit verbunden, ein dickes Melanom (TD nach Breslow > 1 mm) zu entwickeln (OR 2,2; 95 % KI: 1,3-3,7; $p < 0,003$ und OR 3,2; 95 % KI: 1,6-6,1; $p < 0,001$) (269). Eine Verzerrung durch „*recall bias*“ wurde durch den Abgleich mit Krankenakten umgangen.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie von Ferris et al. (2017) konnte weiterhin aufgezeigt werden, dass bei gescreenten Patient:innen häufiger ein malignes Melanom diagnostiziert wurde als bei nicht gescreenten Patient:innen (mit einem bereinigten Risikoverhältnis (RR) von 2,4 (95 % KI: 1,7-3,4; $p < 0,001$). Zudem wiesen die gescreenten Patient:innen dünnere invasive Melanome auf (Median 0,37 mm im Vergleich zu 0,65 mm; $p < 0,001$). Die Inzidenz von Melanom-Läsionen mit einer Dicke von 1 mm oder mehr unterschied sich zwischen den gescreenten und nicht-gescreenten Patienten nicht signifikant (bereinigtes RR 0,7; 95 % KI: 0,2-2,2; $p = 0,52$) (270).

Die Kolleg:innen Hansen et al. (2016) verglichen Charakteristika von anlassbezogenen Melanomen (u.a. durch Nicht-Dermatologen oder Selbstentdeckung) mit denen der zufällig während einer dermatologischen Vorstellung diagnostizierten Melanome. Retrospektiv war der Anteil der anlassbezogen entdeckten Melanome ($n = 231$) etwa doppelt so hoch, wie der Melanom-Anteil, welcher während einer dermatologischen Vorstellung zufällig entdeckt wurde (anlassbezogene Diagnose: 62,3 % ($n = 144/231$) vs. Zufallsbefund 37,7 % ($n = 87/231$)). Erwähnenswert ist hierbei, dass es sich bei den zufällig diagnostizierten Melanomen während dermatologischer Vorstellungen nicht ausschließlich

um Hautkrebsfrüherkennungsuntersuchungen handelte und somit die Ergebnisse mit unseren nur eingeschränkt vergleichbar sind. Nichtsdestotrotz betrug die Rate der zufällig entdeckten Melanome 0,5 % ($n = 87/17.174$), welche sich ähnlich zu unserer verhält (0,7 %). Auch war bei den anlassbezogenen Vorstellungen die Wahrscheinlichkeit, dass sie invasiv wuchsen, größer als bei den zufällig detektierten Melanomen (RR 1,51, 95 % KI: 1,23-1,86, $p < 0,0001$) und die Wahrscheinlichkeit, dass sie eine Tumordicke nach Breslow $< 1,0$ mm aufwiesen, geringer (RR 0,73, 95 % KI: 0,61-0,88, $p = 0,0036$), ebenfalls kongruent zu den vorliegenden Ergebnissen. Zufällig diagnostizierte maligne Melanome waren zudem kleiner (mittlerer Durchmesser 0,98 bzw. 1,3 cm) und dünner (mittlere Breslow-Tiefe 0,64 bzw. 1,74 mm) als die anlassbezogen diagnostizierten Melanome (271). Die Ergebnisse von Cheng et al. (2014) bekräftigen dies weiter: maligne Melanome, welche durch einen Dermatologen diagnostiziert wurden, waren signifikant häufiger Melanoma In-situ (103/162 [63,6 %] vs. 69/155 [44,5 %], $p = 0,001$) und signifikant dünner (0,48 [0,30-0,71] mm vs. 0,61 [0,40-1,10] mm, $p = 0,003$) im Vergleich zu Melanomen, welche durch den Patient:innen entdeckt wurden waren (= anlassbezogene Vorstellung) (272). Hierbei wird in der Studie nicht explizit von Hautkrebscreening, sondern lediglich von einer Hautkrebs-Untersuchung durch einen Dermatologen gesprochen.

Die Beobachtungsstudie von Matsumoto et al. (2022) konnte bei gescreenten Patient:innen ($n = 595.799$) häufiger In-situ Melanome (Hazard Ratio 2,1; 95 % KI: 1,7-2,6; $p < 0,001$) und dünnere Intervall-Melanome (TD nach Breslow ≤ 1 mm; Hazard Ratio: 1,3; 95 % KI: 1,0-1,7; $p = 0,03$) nachweisen als bei ungescreenten Proband:innen. Bei Intervall-Melanomen handelte es sich um maligne Melanome bei Screening-Teilnehmer:innen mit unauffälligem HKS, die während des Zeitraums zwischen den Screening-Untersuchungen (24 Monate) außerhalb des Krebsfrüherkennungs-Programms diagnostiziert wurden (263).

Eine weitere Studie aus Queensland, Australien unterstreicht gleichermaßen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit: Bei der Fall-Kontroll-Studie konnten Aitken et al. (2010) in einem multivariat bereinigten Modell für dünne Melanome (TD nach Breslow ≤ 75 mm) eine um 38 % höhere Wahrscheinlichkeit aufzeigen, dass die Melanom-Betroffenen in den letzten drei Jahren eine dermatologische Ganzkörperuntersuchung/ Hautkrebscreening im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten durchführen lassen (35,3 % vs. 28,3 %, OR 1,38; 95 % KI: 1,22 bis 1,56). Darüber hinaus war bei Fällen mit dickeren Läsionen ($>0,75$

mm) die Wahrscheinlichkeit (OR 0,86; 95 % KI: 0,75 bis 0,98) einer kürzlich erfolgten ärztlichen Hautuntersuchung im Vergleich zu den Kontrollen um 14 Prozent geringer (273).

Es liegen parallel Studien vor, welche im Widerspruch zu den genannten Ergebnissen stehen: Ziel eines großen systematischen Reviews war es, Nutzen und Schäden des routinemäßigen Hautkrebsscreenings bei asymptomatischen Patient:innen im Alter von ≥ 15 Jahren zu untersuchen (259). Vier nicht-randomisierte Untersuchungen zu Hautkrebsscreening-Programmen ($n = 2.344.210$) konnten nicht nachweisen, dass eine routinemäßige Untersuchung der Haut durch einen Dermatologen im Vergleich zur üblichen Versorgung oder einer auf bestimmte Läsionen ausgerichteten, dermatologischen Untersuchung (= anlassbezogenen Vorstellung) mit einer erhöhten Erkennung von NMSC, malignen Melanomen oder deren Präkanzerosen korrelierte (260-262, 274). Auch war in den genannten Studien kein Zusammenhang zwischen Screening und Melanom-Stadium (nach AJCC und SEER) oder zwischen Screening und Tumordicke nach Breslow bei Diagnosestellung darstellbar. Lediglich die italienischen Kolleg:innen Cristofolini et al. (2015) stellten fest, dass der diagnostizierte Anteil sehr dünner (TD nach Breslow < 1 mm) und dünner Melanome (TD nach Breslow < 2 mm) im Screening größer war, als jeweils der Melanom-Anteil der anlassbezogenen Versorgung. So waren 92,6 % der Screening-Melanome bei Diagnosestellung < 2 mm, wohingegen nur 75,9 % der anlassbezogenen Melanome bei Diagnosestellung < 2 mm TD nach Breslow aufwiesen ($p=0,043$). Dies impliziert, dass Melanome < 2 mm häufiger durch ein Screening detektiert wurden (262). Die vorliegenden Daten des Reviews deuten insgesamt nicht eindeutig darauf hin, dass Hautkrebsscreening-Untersuchungen mit einer höheren Erkennungsrate von In-situ Melanomen (basierend auf zwei Studien mit $n = 2.530$ Melanom-Fälle) oder mit dünneren Läsionen (< 1 mm oder < 2 mm) bei der Melanom-Erkennung (basierend auf drei Studien ($n = 6.133$ Melanom-Fälle) assoziiert sind. Die Autoren Henriksen et al. äußern zudem einige Bedenken zur Qualität der einzelnen Studien, was u.a. ungenaue Angaben zu demografischen Daten oder begleitende Risikofaktoren der Studiengruppen betrifft (259). Auch sind unterschiedliche Einschlusskriterien der einzelnen Studien zu erwähnen: Cristofolini et al. untersuchten Patient:innen ab einem Alter von 15 Jahren, wohingegen Matsumoto et al. Patient:innen ab dem 65.Lebensjahr einschloss (262, 263). Wei et al. (2019) untersuchten, ob dermatologische oder hausärztliche Konsultationen mit der Diagnose prognostisch günstiger dünner Melanome (TD nach Breslow ≤ 1 mm)

und mit einer geringeren Melanom-Mortalität verbunden waren. Die Kolleg:innen bezogen hier eine kleine Fallzahl von 60 nodulären malignen Melanomen ein. Jene, die vor der Melanom-Diagnose einen Dermatologen oder Hausarzt aufsuchten, hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein dünnes NM (bereinigte OR: 1,26; 95 % KI: 1,12-1,41) und eine niedrigere NM-Mortalität (bereinigte Hazard Ratio 0,66, 95 % Konfidenzintervall, 0,57-0,76) im Vergleich zu denjenigen, die keine Arztkonsultationen wahrnahmen (146). Andererseits ließen frühere Studien aus Italien (275) und Deutschland (276) keinen Unterschied in der Melanom-Dicke zwischen selbst erkannten (=anlassbezogene Dermatologischen Vorstellung) und nicht selbst erkannten Melanom-Fällen feststellen.

Auch wenn die diskutierten Studien teilweise widersprüchliche Ergebnisse erbringen, verdeutlichen sie dennoch, dass Melanome, die bei einer dermatologischen Untersuchung entdeckt werden, tendenziell mit einer dünneren Breslow-Tumordicke einhergehen, was darauf hindeutet, dass sie in einem früheren Krankheitsstadium erkannt werden, die Patient:innen eine günstigere Prognose haben somit das Hautkrebsscreening als effektiv beurteilt werden könnte.

4.4 Stärken und Limitation der Studie

Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine epidemiologische Studie, dessen Stärke vor allem in der schnellen und kostengünstigen Erhebungsmethode liegt. Retrospektive Analysen können jedoch mögliche Kausalzusammenhänge – zum Teil – nahelegen, jedoch nicht endgültig beweisen, sodass die resultierenden Erkenntnisse bzgl. ihrer prädiktiven Aussagekraft limitiert sind (277).

Somit können die ermittelten MSC-/NMSC-Prävalenzen hier lediglich als aussagekräftiger Trend interpretiert werden.

Bei nicht-randomisierten Studien erfolgt die Auswahl der Teilnehmer:innen nicht nach dem Zufallsprinzip, wodurch die Ergebnisse eine verzerrende Tendenz zeigen können (Stichprobenverzerrung) (277). Hierzu zählt u.a. die Anfälligkeit für sogenannte „Zentrum-Bias“ und Confounder der Untersuchenden (u.a. gleiche Beobachtung, Behandlung, medizinische Entscheidungsalgorithmen wie bspw. ABCD-Regel). Zudem handelte es sich um eine monozentrische Datenerhebung, sodass die Daten nur bedingt auf alle Soldat:innen der Bundeswehr übertragbar sind.

Für eindeutige Kausalitätsprüfungen bedarf es in Zukunft prospektiver, randomisierter und kontrollierter Studien.

Patientenkollektiv

Eine wesentliche Stärke stellt die Größe der Stichprobe mit insgesamt 6919 Soldat:innen dar. Als Limitation der Studie muss die Heterogenität der Gesamtpopulation erwähnt werden. Retrospektiv ließen sich keine Daten bezüglich der jeweiligen Verwendung, der zugehörigen Teilstreitkraft oder stattgehabten Auslandseinsätze ausmachen, sodass die Daten der untersuchten Soldat:innen auch nicht auf eine Region oder ein Beschäftigungsfeld bzw. einen ähnlichen UV-Index anzuwenden sind. Somit ist die berufliche UV-Exposition nur bedingt vergleichbar. Ebenso kann eine private hohe UV-Exposition nicht ausgeschlossen werden. Diese wesentlichen Limitationen wurden bereits in vergangenen Arbeiten zu berufsbedingter UV-Exposition und NMSC als Confounder beschrieben (168). Weiterhin kommt folgender Störfaktor in Betracht: Da die Teilnahme an einem Hautkrebsscreening freiwillig ist, kann entsprechend ein höheres Gesundheitsbewusstsein (*healthy screen bias*) und ein allgemein besserer Gesundheitsstatus der jungen Soldat:innen zu einem Selektionsbias geführt haben.

Hinzu kommt, dass das Studienkollektiv sich hinsichtlich des Geschlechts und des Alters im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung unterscheidet (hier: 85,7 % Männer, 14,3 % Frauen, durchschnittliches Alter 39,3 Jahre).

Da ein heller Hauttyp als konstitutioneller Risikofaktor für MSC und NMSC gilt und dieser im Rahmen der UV-Sensitivität neben der freizeitbedingten UV-Belastung als Confounder berücksichtigt werden muss, sollte dieser Aspekt bei der Beurteilung der Punktprävalenzen berücksichtigt werden.

Um mögliche Störfaktoren zu minimieren, sollte bei künftigen Studien eine Alters- und Geschlechtsadjustierung bei der Berechnung der Odd Ratios erfolgen.

Datenerhebung anhand klinisch-dermatologischer Untersuchungen

Die klinisch-dermatologischen Ganzkörperuntersuchungen wurden weiterhin von verschiedenen Dermatologen der dermatologischen Fachuntersuchungsstelle des BwKrhs Berlin durchgeführt und können zu variierende Bewertungen geführt haben, was möglicherweise zu Schwankungen in den erhobenen Prävalenzen geführt hat.

Zudem erfolgte bei den aktinischen Keratosen keine histologische Diagnosesicherung. Diesbezüglich belegen Studien jedoch, dass die Blickdiagnosen bei erfahrenen Dermatologen in Bezug auf NMSC mit 74 % der histologischen Befunde übereinstimmen (278). Der Informationsgewinn mit Hilfe der elektronischen Patientenakten des Krankenhausinformationssystems NEXUS/KIS^{NG} inklusive aller demographischen Merkmale (Geschlecht, Alter bei erster Hautkrebsvorsorge, Alter bei Tumordiagnose) sowie des Hauttyps und der Dienstgradgruppe war für diese Studie hinreichend. Für zukünftige Studien wäre zudem eine präzise Erfassung der individuellen UV-Expositionsgeschichte und bisherigen Verwendungen in der Bundeswehr (u.a. eingesetzte Standorte, dienstliche Auslandseinsätze, dienstliche Auslandsorte und -dauer, Standort-/Dienstwechsel Inland) erstrebenswert. Modenese et al. (2016) haben diesbezüglich einen Fragebogen erprobt, bestehend aus drei Pfeilern (Arbeit, Freizeit, Urlaub) mit jeweils 12 Items. U.a. werden Arbeitszeiten in der Mittagssonne (11-15 Uhr), Jobwechsel, welche mit einem anderen UV-Index einhergehen und detaillierte Informationen zu Freizeitgewohnheiten erhoben. Die Implementierung eines UV-Fragebogens zur Hautkrebsvorsorgeuntersuchung in der dermatologischen Sprechstunde könnte als nützliches Instrument für die Bewertung der kumulativen, aber auch intermittierenden hohen UV-Exposition in zukünftigen epidemiologischen Studien in der Bundeswehr eingesetzt werden (279).

4.5 Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung

4.5.1 Targeted Screening und Zielgruppenansprache für Soldat:innen

Ein "Massenscreening" adressiert die gesamte Bevölkerung, während ein "*targeted screening*" sich auf eine spezifische Zielgruppe mit Risikofaktoren konzentriert. Seit 2015 wird in Deutschland ein Hautkrebsscreening für die gesamte Bevölkerung ab einem Alter von 35 Jahren angeboten, Hautkrebs in frühen Tumorstadien zu erkennen und langfristig die Mortalitätsrate zu reduzieren (15). Wie einleitend erläutert herrscht auf internationaler Ebene Uneinigkeit in Bezug auf die Wirksamkeit dieses Massenscreenings, insbesondere mit Blick auf das Kosten-Nutzen-Verhältnis (vgl. Kapitel 1.2.3, (280)). Eine Arbeitsgruppe aus Florida hat sich unter anderem für gezielte Screening-Untersuchungen bei Risikopersonen mit hohem Risiko ausgesprochen. In einer Querschnittstudie mit 5169 Teilnehmern wurden wesentliche phänotypische und Umweltrisikofaktoren in Bezug auf das maligne Melanom und NMSC ermittelt. Hierzu zählen unter anderem atypische Nävuszellnävi bei < 50-Jährigen (281). Die Forscher Guther et al. (2012) entwickelten in

Deutschland anhand von 100.000 Screening-Untersuchungen ein Risikomodell zur Identifizierung von Screening-Kandidaten, die von einem Screening profitieren könnten (282). Darüber hinaus befürwortet S. Guther bei Risikopersonen kürzere Intervalle für die Screening-Untersuchungen und ein Einstiegsalter ab dem 20. Lebensjahr (283). Zukünftige Forschungsbemühungen in der Folge der hier vorgelegten Arbeit sollten der Identifizierung von Risikogruppen innerhalb der Bundeswehr dienen, welche anhand der UV-Exposition im Dienst - abhängig beispielsweise von entsprechenden Truppengattungen oder stattgehabter Auslandseinsätze in tropischen Gebieten – beurteilt werden könnten. Wie Knuschke et al. (2007) basierend auf UV-Messungen zeigen konnten, ist die UV-Exposition von Außenberufstätigen im Vergleich zu Innenberufstätigen um 300-500 % höher (170). Um die persönliche UV-Exposition von Risikogruppen innerhalb der Bundeswehr zu bewerten, sollten nachfolgende Untersuchungen UV-Dosimeter als objektiven Messparameter einbeziehen, um den Anteil der dienstlich-bedingten im Vergleich zur freizeit-bedingten UV-Belastung zu ermitteln (vergleiche Kapitel 1.7.2). Für Folgestudien und zum Aufbau einer epidemiologischen Datenbank zu NMSC und MSC bei Angehörigen der Bundeswehr wäre zudem langfristig eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie empfehlenswert, in der die dermatologischen Kliniken der Bundeswehrkrankenhäuser und dermatologischen Fachuntersuchungsstellen in Deutschland Hautkrebs-screening- und Follow-Up-Untersuchungen für Soldat:innen durchführen.

Daneben könnten zur Evaluation des Präventionsverhalten der Soldat:innen Fragebögen in der dermatologischen Sprechstunde implementiert werden. Vor und oder nach einem stattgehabten Hautkrebscreening könnten so Aussagen zur Nutzung von Sonnenschutz, dem Tragen von Uniformen und persönlicher Schutzausrüstung, den Einsatzorten sowie der Exposition gegenüber direktem Sonnenlicht während der Arbeitsstunden im Freien getroffen werden.

5 Schlussfolgerungen

Angesichts der Hypothese einer erhöhten UV-Exposition bei Soldat:innen, sowohl intermittierend als auch kumulativ, sowie des jungen Durchschnittsalters der vorliegenden Stichprobe (39,3 Jahre), legt die vorliegende Studie nahe, dass die Inzidenz und Prävalenz von Hautkrebs bei jungen Soldat:innen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht sind. Auf Grund ihres monozentrischen und deskriptiven Studiendesigns sind wir aktuell noch nicht in der Lage, die spezifische Rolle der UV-Exposition in Bezug auf alters- und zeitbezogene Unterschiede in der Inzidenz zwischen Militär und Allgemeinbevölkerung abschließend zu klären. Es sind zukünftige multizentrische prospektive Studien notwendig, um genauere epidemiologische Daten zu kutanen Malignomen zu erfassen, insbesondere im Hinblick auf die unterschiedlichen Verwendungen und Teilstreitkräfte sowie deren Einfluss auf die Entstehung von Hautkrebs. Analysen und Untersuchungen zu Sonnenschutzmaßnahmen, dem Tragen der Uniform und der persönlichen Schutzausrüstung, der Einsatzorte im In- und Ausland und der Stunden, in denen die Soldatinnen und Soldaten im Freien mit direkter Sonneneinstrahlung dienen, sind erforderlich, um ein erhöhtes Risiko für Hautkrebs für Militärangehörigen bei der Bundeswehr einzuschätzen und zu bewerten. Indem wir über das Risiko von solarer UV-Strahlung analog zur existierenden Berufserkrankung BK 5103 aufklären und einen verstärkten UV-Schutz fördern, können wir die Belastung durch Hautkrebs bei unseren Soldaten zukünftig wirksam verringern. Im zivilen Bereich ist die Folge eines solchen Nachweises die Anerkennung als Berufskrankheit durch die Berufsgenossenschaft bzw. das Versorgungsamt mit Konsequenzen für Kostenübernahmen auch spezieller Therapiemaßnahmen, Feststellung einer Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) und in Einzelfällen die Gewährung einer Verletztenrente. Ähnliche Maßstäbe sollten auch für die mögliche Anerkennung einer dienstlich bedingten Hautkrebserkrankung als Wehrdienstbeschädigung gelten.

Unsere Studie ergab, dass die meisten malignen Melanome durch Hautkrebsscreenings entdeckt wurden und im Vergleich zu nicht vorsorglich entdeckten Melanomen signifikant dünner waren (mittlere Tumordicke nach Breslow: 0,50 mm vs. 1,53 mm, $p = 0,016$). Dünne Melanome (Tumordicke nach Breslow ≤ 1 mm) traten bei den Screening-Melanomen signifikant häufiger auf als bei anlassbezogenen Diagnosen (Screening-Melanome 85,1 % vs. Anlassbezogene-Melanome: 40,0 %, $p = 0,043$). Da die Melanom-Tumordicke nach Breslow abhängig von der Dauer des Bestehens des Melanoms ist, kann sie als

objektiver Indikator für die Effektivität der Melanom-Früherkennung dienen. Die Ergebnisse des vorliegenden Forschungsprojektes weisen darauf hin, dass Melanome, die bei einer Hautkrebsscreening entdeckt werden, tendenziell dünnere Breslow-Tumordicken aufweisen, was auf ein früheres Krankheitsstadium hindeutet. Dies impliziert, dass Patienten, bei denen Melanome in einem frühen Stadium entdeckt werden, eine günstigere Prognose haben, was wiederum die Effektivität des Hautkrebsscreenings unterstreicht.

Die vorliegenden Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Melanome bei Militärangehörigen eine signifikante gesundheitliche Herausforderung darstellen, die weitere eingehende Untersuchungen erfordert. Diese Ergebnisse könnten als Grundlage für die Entwicklung spezifischer präventiver Maßnahmen dienen, um das Risiko von Melanomen innerhalb dieser abgegrenzten Bevölkerungsgruppe zu reduzieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Giordano CN, Barker CA, Mori S, Cordova M, Nehal KS, Rossi AM. Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):321-39.
2. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):237-47.
3. Lee T, Williams VF, Clark LL. Incident diagnoses of cancers in the active component and cancer-related deaths in the active and reserve components, U.S. Armed Forces, 2005-2014. *Msmr.* 2016;23(7):23-31.
4. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Krebs in Deutschland für 2019/2020 14 ed. Berlin2023. 64-90 p.
5. Armstrong BK, Kricger A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res.* 1993;3(6):395-401.
6. Armstrong BK, Kricger A, English DR. Sun exposure and skin cancer. *Australas J Dermatol.* 1997;38 Suppl 1:1-6.
7. Breitbart EW, Wende A, Mohr P, Greinert R, Volkmer B. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. *Hautkrebs.* 2004(22):3-20.
8. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B.* 2001;63(1-3):8-18.
9. Riemenschneider K, Liu J, Powers JG. Skin cancer in the military: A systematic review of melanoma and nonmelanoma skin cancer incidence, prevention, and screening among active duty and veteran personnel. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(6):1185-92.
10. Alfonso JH, Martinsen JI, Pukkala E, Weiderpass E, Tryggvadottir L, Nordby KC, Kjærheim K. Occupation and relative risk of cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC): A 45-year follow-up study in 4 Nordic countries. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(3):548-55.
11. Vimercati L, De Maria L, Caputi A, Cannone ESS, Mansi F, Cavone D, Romita P, Argenziano G, Di Stefani A, Parodi A, Peris K, Scalvenzi M, Girolomoni G, Foti C. Non-Melanoma Skin Cancer in Outdoor Workers: A Study on Actinic Keratosis in Italian Navy Personnel. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(7):1-7.
12. Bundesministerium der Justiz. Bundesgesetzblatt-Artikel 5 Bundeskrebsregisterdatengesetz (BKRG). Bonn: Bundesanzeiger Verlag; 2009. 2707-8 p.
13. Bundesministerium der Justiz. Bundesgesetzblatt Teil 1. Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten. 2021 [accessed 24.12.2023]. Available from:
https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl121s3890.pdf#__bgbl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl121s3890.pdf%27%5D__1703405962755.
14. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14 ed. Berlin2023. 9-11 p.
15. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs, Langversion. Version 2.1. September 2021. Leitlinienregisternummer: 032/052OL. 2021 [accessed 14.12.2023]. Available from:
https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hautkrebspraeventationsleitlinie_1.1/Version_2/LL_Praevention_von_Hautkrebs_Langversion_2.1.pdf.

16. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14 ed. Berlin2023. 16-23 p.
17. Katalinic A. Update zu Prognose und Zahlen zu Hautkrebs in Deutschland. 2020 [01.02.2024]. Available from: https://krebsregister-sh.de/wp-content/uploads/2020/05/Zahlen_Hautkrebs_2020.pdf.
18. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13 ed. Berlin2021. 72-5 p.
19. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. 2022 [updated 13.09.2022 accessed 02.05.2023]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/ErgebnisAnsicht/ErgebnisAnsicht_form.html.
20. Leiter U, Keim U, Garbe C. Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1268:123-39.
21. International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organisation. Cancer today. 2020 [accessed 25.01.2024]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
22. 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.* 2013;132(2):385-400.
23. de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer.* 2003;107(1):119-26.
24. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, Coebergh JW, Nijsten T, Pukkala E, Holleczeck B, Tryggvadóttir L, Comber H, Bento MJ, Diba Ch S, Micallef R, Primic-Žakelj M, Izzarugaza 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.* 2014;28(9):1170-8.
25. Eide MJ, Krajenta R, Johnson D, Long JJ, Jacobsen G, Asgari MM, Lim HW, Johnson CC. Identification of patients with nonmelanoma skin cancer using health maintenance organization claims data. *Am J Epidemiol.* 2010;171(1):123-8.
26. Wadhera A, Fazio M, Bricca G, Stanton O. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J.* 2006;12(5):7.
27. Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, Lazaridou E, Ioannides D. Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol Pract Concept.* 2017;7(2):1-6.
28. Garbe C, Keim U, Eigentler T, Amaral T, Katalinic A, Holleczeck B, Martus P, Leiter U. Time trends in incidence and mortality of cutaneous melanoma in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;33(7):1272-80.
29. Leiter U, Keim U, Eigentler T, Katalinic A, Holleczeck B, Martus P, Garbe C. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *J Invest Dermatol.* 2017;137(9):1860-7.
30. Institut für Krebsepidemiologie e.V. (IKE), Schleswig-Holstein K. Interaktiver Bericht des Krebsregisters Schleswig-Holstein. 2023 [updated 18.07.2023 accessed 18.02.2024]. Available from: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>.

31. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. GEKID-Länderatlas. 2020 [updated 06.10.2023 accessed 28.11.2023]. Available from: <https://www.gekid.de>.
32. Saarland K. Interaktive Datenbank zu Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen im Saarland 1970-2021. 2023 [updated 23.10.2023 accessed 28.11.2023]. Available from: <https://krebsregister.saarland.de/>.
33. Rudolph C, Schnoor M, Eisemann N, Katalinic A. Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(8):788-97.
34. Stang A, Jöckel KH, Heidinger O. Skin cancer rates in North Rhine-Westphalia, Germany before and after the introduction of the nationwide skin cancer screening program (2000-2015). *Eur J Epidemiol.* 2018;33(3):303-12.
35. Trakatelli M, Ulrich C, del Marmol V, Euvrard S, Stockfleth E, Abeni D. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *Br J Dermatol.* 2007;156:1-7.
36. Weinstock MA, Bogaars HA, Ashley M, Litle V, Bilodeau E, Kimmell S. Nonmelanoma skin cancer mortality. A population-based study. *Arch Dermatol.* 1991;127(8):1194-7.
37. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1069-80.
38. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol.* 2002;146 Suppl 61:1-6.
39. Green A. Changing patterns in incidence of non-melanoma skin cancer. *Epithelial Cell Biol.* 1992;1(1):47-51.
40. Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2014;810:120-40.
41. Diepgen TL, Fartasch M, Drexler H, Schmitt J. Occupational skin cancer induced by ultraviolet radiation and its prevention. *Br J Dermatol.* 2012;167 Suppl 2:76-84.
42. Parkin M. Cancer incidence in five continents. International Agency for Research on Cancer (IARC), editor. Lyon2002.
43. Zink A. Non-melanoma skin cancer : Pathogenesis, prevalence and prevention. *Hautarzt.* 2017;68(11):919-28.
44. 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.* 2007;156(6):1295-300.
45. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjær SK. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. *Int J Cancer.* 2010;127(9):2190-8.
46. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, Breuninger H. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2008;9(8):713-20.
47. Gemeinsamer Bundesausschluss. Richtlinie über die Früherkennung von Krebserkrankungen. 2009 [updated 29.09.2020 accessed 29.11.2023]. Available from: <https://www.g-ba.de/richtlinien/17/>.
48. Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, Katalinic A. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(2):201-11.
49. 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*. 2012;106(5):970-4.
50. Ernst AS, Wolter B. Auf den Punkt gebracht. Zahlen und Fakten aus dem IQWiG 2017. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2017. 24 p.
 51. Stang A, Garbe C, Autier P, Jöckel KH. The many unanswered questions related to the German skin cancer screening programme. *Eur J Cancer*. 2016;64:83-8.
 52. Stang A, Jöckel KH. Does skin cancer screening save lives? A detailed analysis of mortality time trends in Schleswig-Holstein and Germany. *Cancer*. 2016;122(3):432-7.
 53. Boniol M, Autier P, Gandini S. Melanoma mortality following skin cancer screening in Germany. *BMJ Open*. 2015;5(9):e008158.
 54. Johansson M, Brodersen J, Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for reducing morbidity and mortality in malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):Cd012352.
 55. Jørgensen KJ. Melanoma Screening. *Dermatology*. 2017;233(5):410-1.
 56. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Ebell M, Epling JW, Jr., García FA, Gillman MW, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Phillips WR, Phipps MG, Pignone MP, Siu AL. Screening for Skin Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*. 2016;316(4):429-35.
 57. 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*. 2012;118(21):5395-402.
 58. Datzmann T, Schoffer O, Meier F, Seidler A, Schmitt J. Are patients benefiting from participation in the German skin cancer screening programme? A large cohort study based on administrative data. *Br J Dermatol*. 2022;186(1):69-77.
 59. Hübner J, Hübner F, Terheyden P, Katalinic A. [Turning point in skin cancer mortality : An analysis of the trend in Germany from 1998 to 2017]. *Hautarzt*. 2019;70(12):989-92.
 60. Brunssen A, Waldmann A, Eisemann N, Katalinic A. Impact of skin cancer screening and secondary prevention campaigns on skin cancer incidence and mortality: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):129-39.e10.
 61. Sitas F, Gibberd A, Kahn C, Weber MF, Chiew M, Supramaniam R, Velentzis L, Nickson C, Smith DP, O'Connell D, Smith MA, Armstrong K, Yu XQ, Canfell K, Robotin M, Feletto E, Penman A. Cancer incidence and mortality in people aged less than 75 years: changes in Australia over the period 1987-2007. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(6):780-7.
 62. Schneider JS, Moore DH, 2nd, Mendelsohn ML. Screening program reduced melanoma mortality at the Lawrence Livermore National Laboratory, 1984 to 1996. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):741-9.
 63. Aitken JF, Elwood JM, Lowe JB, Firman DW, Balanda KP, Ring IT. A randomised trial of population screening for melanoma. *J Med Screen*. 2002;9(1):33-7.
 64. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V. A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol*. 2009;10(8):751-2.
 65. Saladi RN, Persaud AN. The causes of skin cancer: a comprehensive review. *Drugs Today (Barc)*. 2005;41(1):37-53.
 66. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of human carcinogens: Radiation. 100D. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012.

67. Pleasance ED, Cheetham RK, Stephens PJ, McBride DJ, Humphray SJ, Greenman CD, Varella I, Lin ML, Ordóñez GR, Bignell GR, Ye K, Alipaz J, Bauer MJ, Beare D, Butler A, Carter RJ, Chen L, Cox AJ, Edkins S, Kokko-Gonzales PI, Gormley NA, Grocock RJ, Haudenschild CD, Hims MM, James T, Jia M, Kingsbury Z, Leroy C, Marshall J, Menzies A, Mudie LJ, Ning Z, Royce T, Schulz-Trieglaff OB, Spiridou A, Stebbings LA, Szajkowski L, Teague J, Williamson D, Chin L, Ross MT, Campbell PJ, Bentley DR, Futreal PA, Stratton MR. A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. *Nature*. 2010;463(7278):191-6.
68. Deutsches Institut für Normung. Strahlungsphysik im optischen Bereich und Lichttechnik; Benennung der Wellenlängenbereiche. DIN 5031 Band 7: Beuth; 1884.
69. Berking C. [Photocarcinogenesis. Molecular mechanisms and preventive strategies]. *Hautarzt*. 2007;58(5):398-405.
70. Krutmann J. New developments in photoprotection of human skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001;14(6):401-7.
71. Diffey BL, Kerwin M, Davis A. The anatomical distribution of sunlight. *Br J Dermatol*. 1977;97(4):407-10.
72. Berking C. [The role of ultraviolet irradiation in malignant melanoma]. *Hautarzt*. 2005;56(7):687-96.
73. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, Carter SL, Stewart C, Mermel CH, Roberts SA, Kiezun A, Hammerman PS, McKenna A, Drier Y, Zou L, Ramos AH, Pugh TJ, Stransky N, Helman E, Kim J, Sougnez C, Ambrogio L, Nickerson E, Shefler E, Cortés ML, Auclair D, Saksena G, Voet D, Noble M, DiCara D, Lin P, Lichtenstein L, Heiman DI, Fennell T, Imielinski M, Hernandez B, Hodis E, Baca S, Dulak AM, Lohr J, Landau DA, Wu CJ, Melendez-Zajgla J, Hidalgo-Miranda A, Koren A, McCarroll SA, Mora J, Crompton B, Onofrio R, Parkin M, Winckler W, Ardlie K, Gabriel SB, Roberts CWM, Biegel JA, Stegmaier K, Bass AJ, Garraway LA, Meyerson M, Golub TR, Gordenin DA, Sunyaev S, Lander ES, Getz G. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 2013;499(7457):214-8.
74. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, Drummond JA, Peng SA, Saade RE, Tsai KY, Curry JL, Tetzlaff MT, Lai SY, Yu J, Muzny DM, Doddapaneni H, Shinbrot E, Covington KR, Zhang J, Seth S, Caulin C, Clayman GL, El-Naggar AK, Gibbs RA, Weber RS, Myers JN, Wheeler DA, Frederick MJ. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(24):6582-92.
75. Cleaver JE, Crowley E. UV damage, DNA repair and skin carcinogenesis. *Front Biosci*. 2002;7:d1024-43.
76. de Grujil FR, van Kranen HJ, Mullenders LH. UV-induced DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer. *J Photochem Photobiol B*. 2001;63(1-3):19-27.
77. Kricke A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia. *Int J Cancer*. 1995;60(4):489-94.
78. Kricke A, Armstrong BK, English DR. Sun exposure and non-melanocytic skin cancer. *Cancer Causes Control*. 1994;5(4):367-92.
79. Schmitt J, Haufe E, Trautmann F, Schulze HJ, Elsner P, Drexler H, Bauer A, Letzel S, John SM, Fartasch M, Brüning T, Seidler A, Dugas-Breit S, Gina M, Weistenhöfer W, Bachmann K, Bruhn I, Lang BM, Bonness S, Allam JP, Grobe W, Stange T, Westerhausen S, Knuschke P, Wittlich M, Diepgen TL. Is ultraviolet exposure acquired at work the most important risk factor for cutaneous squamous cell carcinoma? Results of the population-based case-control study FB-181. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):462-72.

80. Savoye I, Olsen CM, Whiteman DC, Bijon A, Wald L, Dartois L, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Patterns of Ultraviolet Radiation Exposure and Skin Cancer Risk: the E3N-SunExp Study. *J Epidemiol.* 2018;28(1):27-33.
81. Iwasaki JK, Srivastava D, Moy RL, Lin HJ, Kouba DJ. The molecular genetics underlying basal cell carcinoma pathogenesis and links to targeted therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(5):e167-78.
82. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Fincham S, Coldman AJ, McLean DI, Threlfall WJ. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 1995;131(2):157-63.
83. Kricger A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Pigmentary and cutaneous risk factors for non-melanocytic skin cancer—a case-control study. *Int J Cancer.* 1991;48(5):650-62.
84. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H, Franceschi S, Gafà L, Perea E, Navarro C, Laurent R, Schrameck C, Talamini R, Tumino R, Wechsler J. The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer.* 1996;73(11):1447-54.
85. Iannacone MR, Wang W, Stockwell HG, O'Rourke K, Giuliano AR, Sondak VK, Messina JL, Roetzheim RG, Cherpelis BS, Fenske NA, Rollison DE. Patterns and timing of sunlight exposure and risk of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin—a case-control study. *BMC Cancer.* 2012;12:417.
86. Schmitt J, Haufe E, Trautmann F, Schulze HJ, Elsner P, Drexler H, Bauer A, Letzel S, John SM, Fartasch M, Brüning T, Seidler A, Dugas-Breit S, Gina M, Weistenhöfer W, Bachmann K, Bruhn I, Lang BM, Bonness S, Allam JP, Grobe W, Stange T, Westerhausen S, Knuschke P, Wittlich M, Diepgen TL. Occupational UV-Exposure is a Major Risk Factor for Basal Cell Carcinoma: Results of the Population-Based Case-Control Study FB-181. *J Occup Environ Med.* 2018;60(1):36-43.
87. International Agency for Research on Cancer (IARC). Solar and ultraviolet radiation. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 55. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1992. p. 1-316.
88. Blum A, Garbe C, Bauer J. Epidemiologie und Risikofaktoren des malignen Melanoms. *Der Onkologe.* 2004;7(10):688-700.
89. Majidian S, Agostinho DP, Chin CS, Sedlazeck FJ, Mahmoud M. Genomic variant benchmark: if you cannot measure it, you cannot improve it. *Genome Biol.* 2023;24(1):221.
90. Hafner C. [Targeted therapy of basal cell carcinoma through inhibition of the hedgehog signaling pathway]. *Hautarzt.* 2010;61(4):356-8.
91. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, Weiss GJ, Borad MJ, Hann CL, Brahmer JR, Mackey HM, Lum BL, Darbonne WC, Marsters JC, Jr., de Sauvage FJ, Low JA. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1164-72.
92. Aszterbaum M, Beech J, Epstein EH, Jr. Ultraviolet radiation mutagenesis of hedgehog pathway genes in basal cell carcinomas. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1999;4(1):41-5.
93. Fan H, Khavari PA. Sonic hedgehog opposes epithelial cell cycle arrest. *J Cell Biol.* 1999;147(1):71-6.
94. Brellier F, Marionnet C, Chevallier-Lagente O, Toftgard R, Mauviel A, Sarasin A, Magnaldo T. Ultraviolet irradiation represses PATCHED gene transcription in human epidermal keratinocytes through an activator protein-1-dependent process. *Cancer Res.* 2004;64(8):2699-704.

95. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature*. 1992;358(6381):15-6.
96. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, Remington L, Jacks T, Brash DE. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature*. 1994;372(6508):773-6.
97. Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, Simon JA, Kunala S, Leffell DJ. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1996;1(2):136-42.
98. Brash DE. Sunlight and the onset of skin cancer. *Trends Genet*. 1997;13(10):410-4.
99. Boehnke K, Falkowska-Hansen B, Stark HJ, Boukamp P. Stem cells of the human epidermis and their niche: composition and function in epidermal regeneration and carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2012;33(7):1247-58.
100. Cairns J. Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature*. 1975;255(5505):197-200.
101. Cairns J. Somatic stem cells and the kinetics of mutagenesis and carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(16):10567-70.
102. Park WS, Lee HK, Lee JY, Yoo NJ, Kim CS, Kim SH. p53 mutations in solar keratoses. *Hum Pathol*. 1996;27(11):1180-4.
103. Win TS, Tsao H. Keratinocytic skin cancers-Update on the molecular biology. *Cancer*. 2023;129(6):836-44.
104. Venza I, Visalli M, Tripodo B, De Grazia G, Loddo S, Teti D, Venza M. FOXE1 is a target for aberrant methylation in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2010;162(5):1093-7.
105. Bolshakov S, Walker CM, Strom SS, Selvan MS, Clayman GL, El-Naggar A, Lippman SM, Kripke ML, Ananthaswamy HN. p53 mutations in human aggressive and nonaggressive basal and squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2003;9(1):228-34.
106. Athar M, Tang X, Lee JL, Kopelovich L, Kim AL. Hedgehog signalling in skin development and cancer. *Exp Dermatol*. 2006;15(9):667-77.
107. Emmert B, Hallier E, Schön MP, Emmert S. [Xeroderma pigmentosum (XP) : A genetic disease sheds light on UV-induced skin cancer]. *Hautarzt*. 2011;62(2):91-7.
108. Höglund M, Gisselsson D, Hansen GB, White VA, Säll T, Mitelman F, Horsman D. Dissecting karyotypic patterns in malignant melanomas: temporal clustering of losses and gains in melanoma karyotypic evolution. *Int J Cancer*. 2004;108(1):57-65.
109. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T, Ono T, Albertson DG, Pinkel D, Bastian BC. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(24):1878-90.
110. Zerp SF, van Elsas A, Peltenburg LT, Schrier PI. p53 mutations in human cutaneous melanoma correlate with sun exposure but are not always involved in melanomagenesis. *Br J Cancer*. 1999;79(5-6):921-6.
111. Robinson S, Dixon S, August S, Diffey B, Wakamatsu K, Ito S, Friedmann PS, Healy E. Protection against UVR involves MC1R-mediated non-pigmentary and pigmentary mechanisms in vivo. *J Invest Dermatol*. 2010;130(7):1904-13.
112. Morgan AM, Lo J, Fisher DE. How does pheomelanin synthesis contribute to melanomagenesis?: Two distinct mechanisms could explain the carcinogenicity of pheomelanin synthesis. *Bioessays*. 2013;35(8):672-6.
113. Barnhill RL, Roush GC, Titus-Ernstoff L, Ernstoff MS, Duray PH, Kirkwood JM. Comparison of nonfamilial and familial melanoma. *Dermatology*. 1992;184(1):2-7.
114. Hansson J. Familial cutaneous melanoma. *Adv Exp Med Biol*. 2010;685:134-45.

115. Dulon M, Weichenthal M, Blettner M, Breitbart M, Hetzer M, Greinert R, Baumgardt-Elms C, Breitbart EW. Sun exposure and number of nevi in 5- to 6-year-old European children. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(11):1075-81.
116. Rivers JK. Is there more than one road to melanoma? *Lancet.* 2004;363(9410):728-30.
117. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(1):4-7.
118. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Coldman AJ, Fincham S, McLean DI, Threlfall WJ. Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. II. Squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 1995;131(2):164-9.
119. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer.* 2005;41(14):2040-59.
120. Kinsler VA, Birley J, Atherton DJ. Great Ormond Street Hospital for Children Registry for congenital melanocytic naevi: prospective study 1988-2007. Part 1-epidemiology, phenotype and outcomes. *Br J Dermatol.* 2009;160(1):143-50.
121. Price HN, Schaffer JV. Congenital melanocytic nevi-when to worry and how to treat: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(3):293-302.
122. Karagas MR, Zens MS, Nelson HH, Mabuchi K, Perry AE, Stukel TA, Mott LA, Andrew AS, Applebaum KM, Linet M. Measures of cumulative exposure from a standardized sun exposure history questionnaire: a comparison with histologic assessment of solar skin damage. *Am J Epidemiol.* 2007;165(6):719-26.
123. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, Luque C, Eide MJ, Bingham SF. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer.* 2009;115(11):2523-30.
124. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol.* 1991;127(7):1029-31.
125. Czarnecki D, Meehan CJ, Bruce F, Culjak G. The majority of cutaneous squamous cell carcinomas arise in actinic keratoses. *J Cutan Med Surg.* 2002;6(3):207-9.
126. Chen GJ, Feldman SR, Williford PM, Hester EJ, Kiang SH, Gill I, Fleischer AB, Jr. Clinical diagnosis of actinic keratosis identifies an elderly population at high risk of developing skin cancer. *Dermatol Surg.* 2005;31(1):43-7.
127. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol.* 2000;136(12):1524-30.
128. Frankel DH, Hanusa BH, Zitelli JA. New primary nonmelanoma skin cancer in patients with a history of squamous cell carcinoma of the skin. Implications and recommendations for follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(5 Pt 1):720-6.
129. Marshall V. Premalignant and malignant skin tumours in immunosuppressed patients. *Transplantation.* 1974;17(3):272-5.
130. Jemec GB, Holm EA. Nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients. *Transplantation.* 2003;75(3):253-7.
131. Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B, Siskind V, Van Der Woude FJ, Hardie IR. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation.* 1996;61(5):715-21.
132. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation.* 1990;49(3):506-9.

133. Nguyen P, Vin-Christian K, Ming ME, Berger T. Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol.* 2002;138(6):758-63.
134. Tucker MA, Boice JD, Jr., Hoffman DA. Second cancer following cutaneous melanoma and cancers of the brain, thyroid, connective tissue, bone, and eye in Connecticut, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1985;68:161-89.
135. Fountain JW, Bale SJ, Housman DE, Dracopoli NC. Genetics of melanoma. *Cancer Surv.* 1990;9(4):645-71.
136. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res.* 2003;16(3):297-306.
137. Bataille V, Bishop JA, Sasieni P, Swerdlow AJ, Pinney E, Griffiths K, Cuzick J. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study. *Br J Cancer.* 1996;73(12):1605-11.
138. Breitbart M, Garbe C, Büttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, Breitbart EW, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, Tilgen W, Guggenmoos-Holzmann I, Orfanos CE. Ultraviolet light exposure, pigmentary traits and the development of melanocytic naevi and cutaneous melanoma. A case-control study of the German Central Malignant Melanoma Registry. *Acta Derm Venereol.* 1997;77(5):374-8.
139. Garbe C, Büttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, et al. Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentigines: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol.* 1994;102(5):700-5.
140. Garbe C, Büttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol.* 1994;102(5):695-9.
141. Nelemans PJ, Rampen FH, Ruiters DJ, Verbeek AL. An addition to the controversy on sunlight exposure and melanoma risk: a meta-analytical approach. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(11):1331-42.
142. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer.* 1997;73(2):198-203.
143. Halpern AC, Guerry Dt, Elder DE, Clark WH, Jr., Synnestvedt M, Norman S, Ayerle R. Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (nonfamilial) melanoma. A case-control study. *Arch Dermatol.* 1991;127(7):995-9.
144. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2001;14(5):280-90.
145. Roetzheim RG, Lee JH, Ferrante JM, Gonzalez EC, Chen R, Fisher KJ, Love-Jackson K, McCarthy EP. The influence of dermatologist and primary care physician visits on melanoma outcomes among Medicare beneficiaries. *J Am Board Fam Med.* 2013;26(6):637-47.
146. Wei EX, Chen L, Ma F, Keri J, Hu S. Recent dermatology visit is associated with thinner Breslow depth nodular melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1143-4.
147. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472-92.

148. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, Jahkola T, Bowles TL, Testori A, Beitsch PD, Hoekstra HJ, Moncrieff M, Ingvar C, Wouters M, Sabel MS, Levine EA, Agnese D, Henderson M, Dummer R, Rossi CR, Neves RI, Trocha SD, Wright F, Byrd DR, Matter M, Hsueh E, MacKenzie-Ross A, Johnson DB, Terheyden P, Berger AC, Huston TL, Wayne JD, Smithers BM, Neuman HB, Schneebaum S, Gershenwald JE, Ariyan CE, Desai DC, Jacobs L, McMasters KM, Gesierich A, Hersey P, Bines SD, Kane JM, Barth RJ, McKinnon G, Farma JM, Schultz E, Vidal-Sicart S, Hoefler RA, Lewis JM, Scheri R, Kelley MC, Nieweg OE, Noyes RD, Hoon DSB, Wang HJ, Elashoff DA, Elashoff RM. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2211-22.
149. Allen AC, Spitz S. Malignant melanoma; a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer.* 1953;6(1):1-45.
150. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 1970;172(5):902-8.
151. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001;19(16):3622-34.
152. Gershenwald J, Scolyer R, Hess K, Thompson J, Long G, Ross M, Lazar A, Atkins M, Balch C, Barnhill R. *AJCC cancer staging manual.* 8 ed: Springer Cham; 2017. 563-89 p.
153. Edge SB, American Joint Committee on Cancer ACS. *AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual.* 19: Springer; 2010. p. 325-46.
154. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, Colman MH, Zhang Y. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer.* 2003;97(6):1488-98.
155. Andtbacka RH, Gershenwald JE. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7(3):308-17.
156. Mandalà M, Galli F, Cattaneo L, Merelli B, Rulli E, Ribero S, Quaglino P, De Giorgi V, Pigozzo J, Sileni VC, Chirco A, Ferrucci PF, Occelli M, Imberti G, Piazzalunga D, Massi D, Tondini C, Queirolo P. Mitotic rate correlates with sentinel lymph node status and outcome in cutaneous melanoma greater than 1 millimeter in thickness: A multi-institutional study of 1524 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):264-73.e2.
157. Pott P. *Chirurgical observations: relative to the cataract, the polypus of the nose, the cancer of the scrotum, die different kinds of ruptures, and the mortification of the toes and feet.* . London; 1775.
158. Diepgen TL, Drexler H. [Skin cancer and occupational disease]. *Hautarzt.* 2004;55(1):22-7.
159. Diepgen TL, Brandenburg S, Aberer W, Bauer A, Drexler H, Fartasch M, John SM, Krohn S, Palfner S, Römer W, Schuhmacher-Stock U, Elsner P. Skin cancer induced by natural UV-radiation as an occupational disease-requirements for its notification and recognition. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(12):1102-6.
160. *Cancer IAFRo. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Solar and ultraviolet radiation. I.* 1992;55:1-316.
161. International Agency For Research in Cancer (IARC). *Exposure to artificial UV radiation and skin cancer. IARC Working Group on Risk of Skin Cancer and Exposure to Artificial Ultraviolet Light 1.* Lyon, France 2005. p. 1-10.

162. Bundesministerium für Arbeit und Soziales. Wissenschaftliche Begründung für die Berufskrankheit „Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“. In: Soziales BfAu, editor. 2013. p. 671–93.
163. Letzel S, Drexler H. [New occupational diseases in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(22):1688-92.
164. Bundesministerium der Justiz. Berufskrankheiten-Verordnung (BKV). 1997 [updated 29.06.2021 accessed 16.12.2023]. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/bkv/index.html#BJNR262300997BJNE000201308>.
165. Diepgen TL, Drexler H, Elsner P, Schmitt J. [UV-irradiation-induced skin cancer as a new occupational disease]. *Hautarzt.* 2015;66(3):154-9.
166. Bauer A, Diepgen TL, Schmitt J. Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. *Br J Dermatol.* 2011;165(3):612-25.
167. Fartasch M, Diepgen TL, Schmitt J, Drexler H. The relationship between occupational sun exposure and non-melanoma skin cancer: clinical basics, epidemiology, occupational disease evaluation, and prevention. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(43):715-20.
168. Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2011;164(2):291-307.
169. Schmitt J, Diepgen T, Bauer A. Occupational exposure to non-artificial UV-light and non-melanocytic skin cancer - a systematic review concerning a new occupational disease. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(4):250-64.
170. Knuschke P, Unverricht I, Ott G, Janßen M. Personenbezogene Messung der UV-Exposition von Arbeitnehmern im Freien. Dortmund/ Berlin/ Dresden: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin; 2007.
171. Thieden E, Philipsen PA, Heydenreich J, Wulf HC. UV radiation exposure related to age, sex, occupation, and sun behavior based on time-stamped personal dosimeter readings. *Arch Dermatol.* 2004;140(2):197-203.
172. Knuschke P. Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der beruflichen solaren UV-Exposition. *Dermatologie in Beruf und Umwelt.* 2011;59(04):78-83.
173. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. DGUV- Statistiken für die Praxis. 2022 [updated 10/2023 accessed 17.11.2023]. Available from: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/4767>.
174. Bauer A, Haufe E, Heinrich L, Seidler A, Schulze HJ, Elsner P, Drexler H, Letzel S, John SM, Fartasch M, Brüning T, Dugas-Breit S, Gina M, Weistenhöfer W, Bachmann K, Bruhn I, Lang BM, Brans R, Allam JP, Grobe W, Westerhausen S, Knuschke P, Wittlich M, Diepgen TL, Schmitt J. Basal cell carcinoma risk and solar UV exposure in occupationally relevant anatomic sites: do histological subtype, tumor localization and Fitzpatrick phototype play a role? A population-based case-control study. *J Occup Med Toxicol.* 2020;15:28.
175. Bauer A, Haufe E, Heinrich L, Seidler A, Schmitt J. [Update on occupational skin cancer-basal cell carcinoma and solar UV exposure]. *Hautarzt.* 2021;72(6):484-92.
176. Szewczyk M, Pazdrowski J, Golusiński P, Dańczak-Pazdrowska A, Łuczewski Ł, Marszałek S, Majchrzak E, Golusiński W. Basal cell carcinoma in farmers: an occupation group at high risk. *Int Arch Occup Environ Health.* 2016;89(3):497-501.
177. Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA). Technische Information zur Ermittlung in Berufskrankheiten(BK-)fällen vor dem Hintergrund der neuen Berufskrankheit mit der BK-Nr. 5103 „Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche

- UV-Strahlung“. 2021 [accessed 19.12.2023]. Available from: https://www.dguv.de/bk-info/icd-10-kapitel/kapitel_12/bk5103/index.jsp.
178. Lindelöf B, Lapins J, Dal H. Shift in Occupational Risk for Basal Cell Carcinoma from Outdoor to Indoor Workers: A Large Population-based Case-control Register Study from Sweden. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(7):830-3.
179. Elsner P, Diepgen TL, Schliemann S. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma as occupational skin diseases in a forestry worker with long-standing occupational UV-exposure. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(10):915-7.
180. Lukács J, Schliemann S, Elsner P. Undifferentiated pleomorphic sarcoma of the skin - a UV-induced occupational skin disease? *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(3):338-40.
181. Redaktion der Bundeswehr. Personalzahlen der Bundeswehr.: Bundesministerium der Verteidigung; 2023 [accessed 19.12.2023]. Available from: <https://www.bundeswehr.de/de/ueber-die-bundeswehr/zahlen-daten-fakten/personalzahlen-bundeswehr>.
182. Bundeswehr Rd. Die Bundeswehr (Internet). 2023. Zitiert am: 19.12.2023. URL: <https://www.bundeswehr.de/de/>: Bundesministerium der Verteidigung; 2023.
183. Powers JG, Patel NA, Powers EM, Mayer JE, Stricklin GP, Geller AC. Skin Cancer Risk Factors and Preventative Behaviors among United States Military Veterans Deployed to Iraq and Afghanistan. *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2871-3.
184. Parker G, Williams B, Driggers P. Sun exposure knowledge and practices survey of maintenance squadrons at Travis AFB. *Mil Med.* 2015;180(1):26-31.
185. Lyford WH, Crotty A, Logemann NF. Sun Exposure Prevention Practices Within U.S. Naval Aviation. *Mil Med.* 2021;186(11-12):1169-75.
186. Zink A, Koch E, Seifert F, Rotter M, Spinner CD, Biedermann T. Nonmelanoma skin cancer in mountain guides: high prevalence and lack of awareness warrant development of evidence-based prevention tools. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:w14380.
187. Gall R, Bongiorno M, Handfield K. Skin cancer in the US Military. *Cutis.* 2021;107(1):29-33.
188. Fisher V, Lee D, McGrath J, Krejci-Manwaring J. Veterans Speak Up: Current Warnings on Skin Cancer Miss the Target, Suggestions for Improvement. *Mil Med.* 2015;180(8):892-7.
189. Coups EJ, Xu B, Heckman CJ, Manne SL, Stapleton JL. Physician skin cancer screening among U.S. military veterans: Results from the National Health Interview Survey. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251785.
190. Kinney JP, Long CS. The Ultraviolet Index: a useful tool. *Dermatol Online J.* 2000;6(1):2.
191. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen.* 2012;141(1):2-18.
192. Zink A, Wurstbauer D, Rotter M, Wildner M, Biedermann T. Do outdoor workers know their risk of NMSC? Perceptions, beliefs and preventive behaviour among farmers, roofers and gardeners. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(10):1649-54.
193. Redaktion der Bundeswehr. Frauen bei der Bundeswehr.: Bundesministerium der Verteidigung; 2023 [accessed 09.01.2024]. Available from: <https://www.bundeswehr.de/de/ueber-die-bundeswehr/selbstverstaendnis-bundeswehr/chancengerechtigkeit-bundeswehr/frauen-bundeswehr>.
194. Altenhofen L, Brenner G, Reuter P, Stahl V, Topliceanu C. Krankheitsfrüherkennung Krebs—Männer und Frauen. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2003.

195. Anastasiadou Z, Schäfer I, Siebert J, Günther W, Reusch M, Augustin M. Participation and health care provision of statutory skin cancer screening in Germany - a secondary data analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(3):424-7.
196. Hault K, Rönsch H, Beissert S, Knuschke P, Bauer A. Knowledge of outdoor workers on the effects of natural UV radiation and methods of protection against exposure. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:34-7.
197. Dewitz C. Durchschnittsalter der Soldaten steigt weiter.: bundeswehr-journal; 2019 [accessed 15.01.2024]. Available from: <https://www.bundeswehr-journal.de/2019/durchschnittsalter-der-soldaten-steigt-weiter-an/>.
198. Krensel M, Petersen J, Mohr P, Weishaupt C, Augustin J, Schäfer I. Estimating prevalence and incidence of skin cancer in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(12):1239-49.
199. Augustin J, Kis A, Sorbe C, Schäfer I, Augustin M. Epidemiology of skin cancer in the German population: impact of socioeconomic and geographic factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(11):1906-13.
200. 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*. 2003;149(6):1200-6.
201. Chahal HS, Rieger KE, Sarin KY. Incidence ratio of basal cell carcinoma to squamous cell carcinoma equalizes with age. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):353-4.
202. 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*. 2009;82(3):357-63.
203. Trakatelli M, Barkitzi K, Apap C, Majewski S, De Vries E. Skin cancer risk in outdoor workers: a European multicenter case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:5-11.
204. Schaefer I, Augustin M, Spehr C, Reusch M, Kornek T. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany-analysis of multisource data. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):309-13.
205. Grandahl K, Olsen J, Friis KBE, Mortensen OS, Ibler KS. Photoaging and actinic keratosis in Danish outdoor and indoor workers. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019;35(4):201-7.
206. Weber A, Tizek L, Biedermann T, Zink A. High-risk body sites for actinic keratosis in outdoor and indoor workers: A retrospective review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):655-7.
207. Zink A, Hänsel I, Rotter M, Spinner CD, Böhner A, Biedermann T. Impact of Gliding on the Prevalence of Keratinocyte Carcinoma and its Precursors: A Cross-sectional Study Among Male Pilots in Bavaria. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(3):393-4.
208. Zink A, Tizek L, Schielein M, Böhner A, Biedermann T, Wildner M. Different outdoor professions have different risks - a cross-sectional study comparing non-melanoma skin cancer risk among farmers, gardeners and mountain guides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(10):1695-701.
209. Bundesamt für Strahlenschutz. UV-Index weltweit. 2021 [accessed 23.01.2023]. Available from: https://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/uv-index/weltweit/weltweit_node.html.
210. Miolo N, Rodrigues RF, Silva ERD, Piatí PK, Campagnolo OA, Marques LF. Skin cancer incidence in rural workers at a reference hospital in western Paraná. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2):157-63.

211. Modenese A, Korpinen L, Gobba F. Solar Radiation Exposure and Outdoor Work: An Underestimated Occupational Risk. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(10).
212. Lobeck A, Weiss C, Orouji A, Koch PS, Heck M, Utikal J, Koenen W, Faulhaber J, Klemke CD, Felcht M. [Single center analysis of the dermatosurgical patient cohort of a tumor center in Germany]. *Hautarzt*. 2017;68(5):377-84.
213. Asgari MM, Moffet HH, Ray GT, Quesenberry CP. Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence and Identification of High-Risk Subgroups, 1998-2012. *JAMA Dermatol*. 2015;151(9):976-81.
214. Alfonso JH, Martinsen JI, Weiderpass E, Pukkala E, Kjaerheim K, Tryggvadottir L, Lynge E. Occupation and cutaneous melanoma: a 45-year historical cohort study of 14·9 million people in five Nordic countries. *Br J Dermatol*. 2021;184(4):672-80.
215. Armstrong BK, Cust AE. Sun exposure and skin cancer, and the puzzle of cutaneous melanoma: a perspective on Fears et al. Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. *American Journal of Epidemiology* 1977; 105: 420–427. *Cancer epidemiology*. 2017;48:147-56.
216. Grob J, Gouvernet J, Aymar D, Mostaque A, Romano M, Collet A, Noe M, Diconstanzo M, Bonerandi J. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer*. 1990;66(2):387-95.
217. Lucas R, McMichael T, Smith W, Armstrong BK, Prüss-Üstün A. Solar ultraviolet radiation: global burden of disease from solar ultraviolet radiation. *Environmental Burden of Disease Series*. World Health Organization; 2006. Report No.: 9241594403.
218. Maduka RC, Tai K, Gonsai R, DeWalt N, Chetty A, Brackett A, Olino K, Schneider EB, Ahuja V. Indoor Versus Outdoor: Does Occupational Sunlight Exposure Increase Melanoma Risk? A Systematic Review. *J Surg Res*. 2023;283:274-81.
219. Vågero D, Ringbäck G, Kiviranta H. Melanoma and other tumors of the skin among office, other indoor and outdoor workers in Sweden 1961-1979. *Br J Cancer*. 1986;53(4):507-12.
220. Goodman KJ, Bible ML, London S, Mack TM. Proportional melanoma incidence and occupation among white males in Los Angeles County (California, United States). *Cancer Causes Control*. 1995;6(5):451-9.
221. Beral V, Robinson N. The relationship of malignant melanoma, basal and squamous skin cancers to indoor and outdoor work. *Br J Cancer*. 1981;44(6):886-91.
222. Jafarian F, Powell J, Kokta V, Champagne M, Hatami A, McCuaig C, Marcoux D, Savard P. Malignant melanoma in childhood and adolescence: report of 13 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(5):816-22.
223. Bagnoni G, Fidanzi C, D'Erme AM, Viacava P, Leoni M, Strambi S, Calani C, Bertocchini A, Morganti R, Spinelli C. Melanoma in children, adolescents and young adults: anatomico-clinical features and prognostic study on 426 cases. *Pediatr Surg Int*. 2019;35(1):159-65.
224. Miller KD, Fidler-Benaoudia M, Keegan TH, Hipp HS, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(6):443-59.
225. Lazovich D, Isaksson Vogel R, Weinstock MA, Nelson HH, Ahmed RL, Berwick M. Association Between Indoor Tanning and Melanoma in Younger Men and Women. *JAMA Dermatol*. 2016;152(3):268-75.
226. van der Kooij MK, Wetzels M, Aarts MJB, van den Berkmortel F, Blank CU, Boers-Sonderen MJ, Dierselhuis MP, de Groot JWB, Hospers GAP, Piersma D, van Rijn RS, Suijkerbuijk KPM, Ten Tije AJ, van der Veldt AAM, Vreugdenhil G, Wouters M, Haanen J, van den Eertwegh AJM, Bastiaannet E, Kapiteijn E. Age Does Matter in Adolescents

- and Young Adults versus Older Adults with Advanced Melanoma; A National Cohort Study Comparing Tumor Characteristics, Treatment Pattern, Toxicity and Response. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2072.
227. Schuldt K, Trocchi P, Stang A. Skin Cancer Screening and Medical Treatment Intensity in Patients with Malignant Melanoma and Non-Melanocytic Skin Cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(3):33-9.
228. Lee T, Taubman SB, Williams VF. Incident diagnoses of non-melanoma skin cancer, active component, U.S. Armed Forces, 2005-2014. *Msmr*. 2016;23(12):2-6.
229. Singh SD, Ajani UA, Johnson CJ, Roland KB, Eide M, Jemal A, Negoita S, Bayakly RA, Ekwueme DU. Association of cutaneous melanoma incidence with area-based socioeconomic indicators-United States, 2004-2006. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5):58-68.
230. Ray GT, Kuldorff M, Asgari MM. Geographic Clusters of Basal Cell Carcinoma in a Northern California Health Plan Population. *JAMA Dermatol*. 2016;152(11):1218-24.
231. 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*. 2011;164(4):822-9.
232. Durmishi A, Fida M, Hoxha S, Naqo X, Bardhi B, Xhelili M, Vasili E. Are military personnel at a more risk for skin cancers? *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14340.
233. Yong J, Raiciulescu S, Coffman M, Meyerle J. Skin Malignancy in the Military: A Number Needed to Biopsy Analysis. *Mil Med*. 2022;187(5-6):e624-e9.
234. Lovejoy LA, Shriver CD, Ellsworth RE. Cancer Incidence and Etiology in the Active Duty Population of U.S. Military. *Mil Med*. 2022;189(1-2):e58-e65.
235. Lea CS, Efird JT, Toland AE, Lewis DR, Phillips CJ. Melanoma incidence rates in active duty military personnel compared with a population-based registry in the United States, 2000-2007. *Mil Med*. 2014;179(3):247-53.
236. Zhou J, Enewold L, Zahm SH, Devesa SS, Anderson WF, Potter JF, McGlynn KA, Zhu K. Melanoma incidence rates among whites in the U.S. Military. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(2):318-23.
237. Zhu K, Devesa SS, Wu H, Zahm SH, Jatoi I, Anderson WF, Peoples GE, Maxwell LG, Granger E, Potter JF, McGlynn KA. Cancer incidence in the U.S. military population: comparison with rates from the SEER program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(6):1740-5.
238. Yamane GK. Cancer incidence in the U.S. Air Force: 1989-2002. *Aviat Space Environ Med*. 2006;77(8):789-94.
239. Center AFHS. Incident Diagnoses of Malignant Melanoma, Active Components, U.S. Armed Forces, January 1998-June 2008. *Msmr*. 2008;15(9):6-9.
240. Welch ML, Anderson LL, Grabski WJ. Evaluation and management of nonmelanoma skin cancer. The military perspective. *Dermatol Clin*. 1999;17(1):19-28.
241. Brundage JF, Williams VF, Stahlman S, McNellis MG. Incidence rates of malignant melanoma in relation to years of military service, overall and in selected military occupational groups, active component, U.S. Armed Forces, 2001-2015. *Msmr*. 2017;24(2):8-14.
242. Office of the Undersecretary of Defense. Demographics of the U.S. Military. 2020 [accessed 27.01.2024]. Available from: <https://www.cfr.org/backgrounder/demographics-us-military>.
243. Brown J, Kopf AW, Rigel DS, Friedman RJ. Malignant melanoma in World War II veterans. *Int J Dermatol*. 1984;23(10):661-3.
244. Page WF, Whiteman D, Murphy M. A comparison of melanoma mortality among WWII veterans of the Pacific and European theaters. *Ann Epidemiol*. 2000;10(3):192-5.

245. Beebe GW. Follow-up studies of World War II and Korean war prisoners. II. Morbidity, disability, and maladjustments. *Am J Epidemiol.* 1975;101(5):400-22.
246. McGraw TA, Norton SA. Military aeromedical evacuations from central and southwest Asia for ill-defined dermatologic diseases. *Arch Dermatol.* 2009;145(2):165-70.
247. Strand LA, Martinsen JI, Borud EK. Cancer incidence and all-cause mortality in a cohort of 21,582 Norwegian military peacekeepers deployed to Lebanon during 1978-1998. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(4):571-7.
248. Strand LA, Martinsen JI, Borud EK. Cancer risk and all-cause mortality among Norwegian military United Nations peacekeepers deployed to Kosovo between 1999 and 2011. *Cancer Epidemiol.* 2014;38(4):364-8.
249. Whiteman D, Green A. History of tropical military service and risk of primary cutaneous melanoma in Queensland men. *Melanoma Res.* 1998;8(1):63-6.
250. Althubaiti A. Information bias in health research: definition, pitfalls, and adjustment methods. *J Multidiscip Healthc.* 2016;9:211-7.
251. Wilkison BD, Wong EB. Skin cancer in military pilots: a special population with special risk factors. *Cutis.* 2017;100(4):218-20.
252. Webber BJ, Tacke CD, Wolff GG, Rutherford AE, Erwin WJ, Escobar JD, Simon AA, Reed BH, Whitaker JG, Gambino-Shirley KJ, Stuever DM. Cancer Incidence and Mortality Among Fighter Aviators in the United States Air Force. *J Occup Environ Med.* 2022;64(1):71-8.
253. Chowdhury R, Shah D, Payal AR. Healthy Worker Effect Phenomenon: Revisited with Emphasis on Statistical Methods - A Review. *Indian J Occup Environ Med.* 2017;21(1):2-8.
254. Garland FC, White MR, Garland CF, Shaw E, Gorham ED. Occupational sunlight exposure and melanoma in the U.S. Navy. *Arch Environ Health.* 1990;45(5):261-7.
255. Henning JS, Firoz BF. Combat dermatology: the prevalence of skin disease in a deployed dermatology clinic in Iraq. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(3):210-4.
256. Ramani ML, Bennett RG. High prevalence of skin cancer in World War II servicemen stationed in the Pacific theater. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(5):733-7.
257. Stang A, Schuldt K, Nonnenmacher M, P. T. Ergebnisbericht Evaluation des Hautkrebsscreenings bei AOK-Versicherten in Deutschland. 2023 [accessed 12.01.2023]. Available from: <https://innovationsfonds.g-ba.de/beschluesse/evasca-evaluation-des-hautkrebsscreenings-bei-aok-versicherten-in-deutschland>.101.
258. Kingsley-Loso JL, Grey KR, Hanson JL, Raju SI, Parks PR, Bershaw AL, Warshaw EM. Incidental lesions found in veterans referred to dermatology: the value of a dermatologic examination. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(4):651-5.e1.
259. Henrikson NB, Ivlev I, Blasi PR, Nguyen MB, Senger CA, Perdue LA, Lin JS. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Screening for Skin Cancer: An Evidence Update for the US Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2023.
260. Trautmann F, Meier F, Seidler A, Schmitt J. Effects of the German skin cancer screening programme on melanoma incidence and indicators of disease severity. *Br J Dermatol.* 2016;175(5):912-9.
261. Hoorens I, Vossaert K, Pil L, Boone B, De Schepper S, Ongenaes K, Annemans L, Chevolet I, Brochez L. Total-Body Examination vs Lesion-Directed Skin Cancer Screening. *JAMA Dermatol.* 2016;152(1):27-34.
262. Cristofolini M, Boi S, Cattoni D, Sicher MC, Decarli A, Micciolo R. A 10-Year Follow-Up Study of Subjects Recruited in a Health Campaign for the Early Diagnosis of

- Cutaneous Melanoma: Suggestions for the Screening Timetable. *Dermatology*. 2015;231(4):345-52.
263. Matsumoto M, Wack S, Weinstock MA, Geller A, Wang H, Solano FX, Kirkwood JM, Ferris LK. Five-Year Outcomes of a Melanoma Screening Initiative in a Large Health Care System. *JAMA Dermatol*. 2022;158(5):504-12.
264. Owen SA, Sanders LL, Edwards LJ, Seigler HF, Tyler DS, Grichnik JM. Identification of higher risk thin melanomas should be based on Breslow depth not Clark level IV. *Cancer*. 2001;91(5):983-91.
265. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Garbe C. Prognostic factors of thin cutaneous melanoma: an analysis of the central malignant melanoma registry of the german dermatological society. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3660-7.
266. Pollack LA, Li J, Berkowitz Z, Weir HK, Wu XC, Ajani UA, Ekwueme DU, Li C, Pollack BP. Melanoma survival in the United States, 1992 to 2005. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5):78-86.
267. Zell JA, Cinar P, Mobasher M, Ziogas A, Meyskens FL, Jr., Anton-Culver H. Survival for patients with invasive cutaneous melanoma among ethnic groups: the effects of socioeconomic status and treatment. *J Clin Oncol*. 2008;26(1):66-75.
268. Avilés-Izquierdo JA, Molina-López I, Rodríguez-Lomba E, Marquez-Rodas I, Suarez-Fernandez R, Lazaro-Ochaita P. Who detects melanoma? Impact of detection patterns on characteristics and prognosis of patients with melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(5):967-74.
269. Pagliarello C, Girardelli CR. Self-detected Melanomas are Thicker Regardless of Patient's Complexity: A Retrospective Analysis. *Acta Derm Venereol*. 2023;103:adv6488.
270. Ferris LK, Saul MI, Lin Y, Ding F, Weinstock MA, Geller AC, Yuan JM, Neuren E, Maddukuri S, Solano FX, Kirkwood JM. A Large Skin Cancer Screening Quality Initiative: Description and First-Year Outcomes. *JAMA Oncol*. 2017;3(8):1112-5.
271. Hanson JL, Kingsley-Lozo JL, Grey KR, Raju SI, Parks PR, Bershaw AL, Warshaw EM. Incidental melanomas detected in veterans referred to dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):462-9.
272. Cheng MY, Moreau JF, McGuire ST, Ho J, Ferris LK. Melanoma depth in patients with an established dermatologist. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(5):841-6.
273. Aitken JF, Elwood M, Baade PD, Youl P, English D. Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick melanomas. *Int J Cancer*. 2010;126(2):450-8.
274. Krensel M, Andrees V, Mohr N, Hischke S. Costs of routine skin cancer screening in Germany: a claims data analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(5):842-50.
275. Carli P, De Giorgi V, Palli D, Maurichi A, Mulas P, Orlandi C, Imberti G, Stanganelli I, Soma P, Dioguardi D, Catricala C, Betti R, Paoli S, Bottoni U, Lo Scocco G, Scalvenzi M, Giannotti B. Self-detected cutaneous melanomas in Italian patients. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(6):593-6.
276. Baumert J, Plewig G, Volkenandt M, Schmid-Wendtner MH. Factors associated with a high tumour thickness in patients with melanoma. *Br J Dermatol*. 2007;156(5):938-44.
277. Klug SJ, Bender R, Blettner M, Lange S. [Common study designs in epidemiology]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132:e45-7.
278. Venna SS, Lee D, Stadecker MJ, Rogers GS. Clinical recognition of actinic keratoses in a high-risk population: how good are we? *Arch Dermatol*. 2005;141(4):507-9.
279. Modenese A, Farnetani F, Andreoli A, Pellacani G, Gobba F. Questionnaire-based evaluation of occupational and non-occupational solar radiation exposure in a sample of

- Italian patients treated for actinic keratosis and other non-melanoma skin cancers. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:21-6.
280. Freedberg KA, Geller AC, Miller DR, Lew RA, Koh HK. Screening for malignant melanoma: A cost-effectiveness analysis. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(5 Pt 1):738-45.
281. Etzkorn JR, Parikh RP, Marzban SS, Law K, Davis AH, Rawal B, Schell MJ, Sondak VK, Messina JL, Rendina LE, Zager JS, Lien MH. Identifying risk factors using a skin cancer screening program. *Cancer Control.* 2013;20(4):248-54.
282. Guthier S, Ramrath K, Dyll-Smith D, Landthaler M, Stolz W. Development of a targeted risk-group model for skin cancer screening based on more than 100,000 total skin examinations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(1):86-94.
283. Guthier S. Entwicklung eines Risikomodells für das Auftreten von Hauttumoren anhand des bayerischen Hautkrebs-Screeningprogrammes unter Berücksichtigung der Kosten-Nutzen-Relation [Dr.med.thesis]. München: Ludwig-Maximilians-Universität 2011.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, [Maria, Conrad], versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Inzidenzen von Hautkrebs und deren Präkanzerosen bei Angehörigen der deutschen Streitkräfte – eine monozentrische Erhebung. Incidence of skin cancer and its precancerous lesions among Military Personnel of the Bundeswehr - a monocentric survey] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Danksagung

Zum Gelingen dieser Arbeit haben viele Personen beigetragen, von denen ich einige nennen möchte:

Mein Dank gilt zunächst Herrn PD Dr. med. Staffan Vandersee, klinischer Direktor der Klinik für Dermatologie und Venerologie im Bundeswehrkrankenhaus Berlin, und zugleich Betreuer für die Ermöglichung der Durchführung dieser Studie an seiner Klinik. Meinen größten Dank möchte ich ihm aussprechen, für die freundliche Überlassung des Themas und die fabelhafte, engagierte und motivierende Betreuung. Dank der fachlichen Unterstützung und der stets positiven Zusammenarbeit der letzten Jahre war ein Gelingen dieser Arbeit überhaupt möglich. Seine Begeisterung für die Dermatologie und sein reges Forschungsinteresse waren für mich als Doktorandin stets inspirierend und ermutigend.

Mein Dank gilt auch meinen Kolleg:innen, insbesondere Herrn Atakan Jordan, Frau Dr. med. Kim Sophie Ennker, Herrn Dr. med. Jerome Ruhnau, Herrn Dennis Gasiorek, Frau Lavinia Jennigs, Frau Dr. med. Melissa Afshar-Bakshloo, Frau Selina Stage sowie Herrn Alexander Schmidt, welche mir mit kontinuierlicher Unterstützung und Zuverlässigkeit in stressigen Phasen sowie täglicher Ermutigung begegnet sind. Danke für eure Beständigkeit und Integrität.

Ich danke Frau Dr. Nadine Schäfer, Forschungsmanagerin und Sachgebietsleiterin der Abteilung Zentrales klinisches Prozess-, Leistungs- und Ressourcenmanagement für das Interesse an unserer Studie und die Hilfeleistungen in allen Phasen meiner Promotion. Ebenso gilt mein Dank Frau Nathalie Zigann, Mitarbeiterin Zentrales Klinisches Management und KIS Koordinatorin, welche uns mit großer Hilfsbereitschaft bei der Datenerfassung dieser Studie unterstützt hat.

Ich danke den Mitarbeitern vom Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité Berlin, insbesondere Maria Freitag, sowie Herrn Oberstleutnant Dr. Jan Krüger bedanken, mir bei Fragen zur statistischen Auswertung mit Rat und Tat bei Seite standen.

Schließlich möchte ich meiner Familie und engsten Freunden danken, für ihre liebevolle Unterstützung auf meinem bisherigen Lebensweg und ihren starken, immerwährenden Rückhalt.

Besonders bedanken möchte ich mich zum Schluss bei meinem Ehemann Paul, dem ich diese Arbeit widmen möchte. Ich bin dankbar für seine Geduld, den Raum zur Entfaltung sowie die fortwährende mentale Unterstützung und Ermutigung, die ich in den vergangenen Jahren durch ihn erfahren durfte.