

**Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Sektion Dermatologische Onkologie**

**Das akrolentiginöse Melanom der Haut: Klinik,
Prognose, Fehldiagnosen und Überleben**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Pierchalla, Kathrin

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Garbe
2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Möhle

Tag der Disputation: 29.10.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	IV
1 Einleitung.....	1
1.1. Epidemiologie des malignen Melanoms und des akrolentiginösen Melanoms (bei Europäern, Asiaten, Afrikanern)	1
1.2. Klinisch histopathologische Subtypen des Melanoms und Grundlagen der Melanom-Klassifikation	3
1.3. Histologie und klinische Merkmale des ALM	11
1.4. Prognose des akrolentiginösen Melanoms	12
1.5. Wächterlymphknoten-Biopsie	13
1.6. Fehldiagnose bei der Diagnosestellung eines ALM	15
1.7. Fragestellung der Arbeit.....	16
2 Material und Methoden.....	18
2.1. Studiendesign	18
2.2. Klinisch-epidemiologische Analyse des akrolentiginösen Melanoms.....	18
2.2.1. Das gesamte Patientenkollektiv	18
2.2.2. Dokumentation der Patientendaten.....	19
2.3. Auswertung.....	23
2.3.1. Beschreibung der Parameter	23
2.4. Datensammlung und Statistische Auswertung.....	25
3 Ergebnisse	27
3.1. Deskriptive Übersicht über 414 akrolentiginöse Melanome und weitere histologische Subtypen	27
3.1.1. Geschlecht.....	27
3.1.2. Alter	28
3.1.2. Tumordicke nach Breslow und zeitlicher Trend	30

3.1.3. Invasionslevel nach Clark	32
3.1.4. Ulzeration.....	33
3.1.5. Stadium.....	34
3.1.6. Fehldiagnosen	35
3.2. Deskriptive Übersicht der akral lokalisierten Melanome	36
3.2.1. Lokalisation	38
3.2.2. Verteilung der einzelnen Subtypen an akraler Lokalisation	39
3.3. 5-Jahres-Melanomspezifische Überleben	42
3.3.1. Vergleich der akrolentiginösen Melanome mit den anderen histologischen Subtypen in Hinblick auf das Überleben.....	42
3.4. Prognostische Faktoren beim ALM und das Melanom-spezifische Überleben beim ALM	43
3.4.1. Univariate Analyse	43
3.4.2. Multivariate Analyse	48
3.5. Wächterlymphknoten und makroskopische Lymphknotenmetastasierung	50
4 Kasuistiken zu Patienten mit klinischen Fehldiagnosen	53
5 Diskussion.....	57
5.1. Epidemiologische Ergebnisse im Vergleich mit der Literatur	57
5.2. Klinische Charakteristika beim akrolentiginösen Melanom	59
5.2.1. Geschlecht.....	59
5.2.2. Alter im Vergleich zu anderen Subtypen.....	61
5.2.3. Lokalisation	62
5.3. Histopathologische Charakteristika des akrolentiginösen Melanoms im Vergleich zu anderen Subtypen	65
5.3.1. Tumordicke nach Breslow.....	65
5.3.2. Invasionslevel nach Clark	67

5.3.3. Ulzeration.....	68
5.3.4. Befall der Wächterlymphknoten	69
5.4. Prognostische Faktoren beim akrolentiginösen Melanom und Überleben	70
5.4.1. Tumordicke nach Breslow als prognostischer Faktor.....	72
5.4.2. Ulzeration als prognostischer Faktor.....	73
5.4.3. Stadium als prognostischer Faktor.....	74
5.4.4. Wächterlymphknoten-Biopsie als prognostischer Faktor	75
5.5. Fehldiagnosen.....	78
6 Zusammenfassung.....	80
7 Literaturverzeichnis	83
8 Abbildungsverzeichnis.....	92
9 Tabellenverzeichnis.....	93
10 Erklärung zum Eigenanteil.....	94
11 Danksagung	95

Abkürzungen

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Akrolentiginöses Melanom
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
ED	Erstdiagnose
HR	Hazard-Ratio
KI	95%-Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo Maligna Melanom
NM	Noduläres Melanom
SSM	Superfiziell Spreitendes Melanom
Td	Tumordicke
WLK	Wächterlymphknoten
WLKB	Wächterlymphknotenbiopsie
ZMM	Zentralregister Malignes Melanom

1 Einleitung

1.1. Epidemiologie des malignen Melanoms und des akrolentiginösen Melanoms (bei Europäern, Asiaten, Afrikanern)

Das maligne Melanom ist ein hochgradig bösartiger Tumor, der von den Melanozyten ausgeht (Clark et al., 1969) und sich überwiegend an der Haut (kutanes Melanom), seltener auch an den Schleimhäuten manifestiert. Unter den Hauttumoren kommt das maligne Melanom am dritthäufigsten vor. Die Inzidenz vom malignen Melanom ist mit 10-15 Erkrankungen/100.000/Jahr die fünfthäufigste Neoplasie in Europa und den USA (Garbe and Blum, 2001).

Insgesamt werden weltweit jährlich etwa 200.000 Hautkrebsfälle neu dokumentiert und ca. 46.000 Menschen sterben an dieser bösartigen Tumorerkrankung. Am häufigsten sind männliche Patienten betroffen (Ferlay et al., 2010).

Seit mehreren Jahrzehnten zeigt das maligne Melanom in vielen Ländern der Welt eine kontinuierliche Häufigkeitszunahme, vor allem in der weißen Bevölkerung (Garbe and Leiter, 2009).

Das kutane maligne Melanom neigt zu einer frühzeitigen sowohl lymphogenen als auch hämatogenen Metastasierung und ist für 90% der Todesfälle durch Hauttumoren verantwortlich (Rassner, 2009, Brochez and Naeyaert, 2000).

Außerdem weist das maligne Melanom in den letzten Jahrzehnten weltweit eine steigende Inzidenz auf (Rigel and Carucci, 2000).

Die unterschiedliche Häufigkeitsverteilung der Melanome weltweit lässt vermuten, dass bestimmte Personengruppen sensibler auf exogene Faktoren wie zum Beispiel der UV-Strahlung reagieren und daher ein erhöhtes Melanomrisiko haben. Unter den Kaukasiern steigt das Auftreten eines Melanoms mit „zunehmender Nähe zum Äquator“, besonders bei den Hauttypen I und II (Pflugfelder et al., 2013).

Interessant ist hier das Verteilungsmuster der Melanome: Bei Kaukasiern findet sich das kutane Melanom am häufigsten am Stamm. Hier findet sich vor allem das superfiziell-spreitende Melanom (SSM) und das noduläre Melanom (NM).

Hingegen kommen maligne Melanome bei Afroamerikanern am häufigsten an der akralen Lokalisation vor. Zudem zeigen sich bei Afroamerikanern bei Erst-diagnose höhere Tumordicken, ein höheres Tumorstadium, häufiger vorhandene Ulzerationen und häufiger positive Wächterlymphknoten als bei Kaukasiern (Mahendraraj et al., 2017).

In der dunkler pigmentierten Bevölkerung, z.B. bei Afrikanern, Asiaten und teilweise bei der ost- und südeuropäischen Bevölkerung ist die Häufigkeit des malignen Melanoms relativ gering. Diese Population hat eine größere Menge Melanin an der Hautoberfläche, so dass ein höherer natürlicher Schutz vor UV-Strahlung besteht (Garbe and Blum, 2001). Diese Bevölkerung hat eine ca. 10-100-fach geringere Melanom-Inzidenz, wobei bei Afrikanern und Asiaten das Melanom häufig an nicht-pigmentierten Körperstellen vorkommt. Hier insbesondere lokalisiert palmar, plantar, subungual und an den Schleimhäuten (Collins, 1984).

Insgesamt war die Inzidenz am malignen Melanom zu erkranken bei Afrikanern, Afroamerikanern, Chinesen, Asiaten, Hawaiianern in den letzten dreißig Jahren weitestgehend stabil. Ein leichter Anstieg der Inzidenz findet sich bei Japanern, Südamerikanern, Puertorikanern und Lateinamerikanern. Von den Melanom-Subtypen findet sich in der dieser Population am häufigsten das an den Händen und Füßen lokalisierte akrolentiginöse Melanom (ALM) mit einer Tumordicke >2mm bei Erstdiagnose und Ulzeration (Gohara, 2015, Swerdlow, 1990).

Dabei kommt das ALM am häufigsten plantar vor, gefolgt vom NM (Arrington et al., 1977, Coleman et al., 1980).

Die Inzidenz des ALM in der weißen und pigmentierten Population ist weitestgehend gleich, und beträgt etwa 0,4 – 0,8 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr (Teramoto et al., 2017). Insgesamt machen ALM etwa 3% aller Melanome in Deutschland aus, in Asien etwa 60-80% aller Melanome. Bei der weißen Bevölkerung findet sich das ALM deutlich seltener von allen Subtypen der kutanen malignen Melanome (Cress and Holly, 1997, Wang et al., 2016, Teramoto et al., 2017). Im Vergleich hierzu findet sich von den kutanen malignen Melanomen

das ALM deutlich häufiger bei Asiaten und Afrikanern (Coleman et al., 1980, Mahendraraj et al., 2017, Bradford et al., 2009).

In Singapur waren zum Beispiel 50% der diagnostizierten malignen Melanome ein ALM (Lee et al., 2012).

Hudson et al. beschreiben, dass das Erkrankungsalter bei Erstdiagnose bei Patienten mit Hauttyp V und VI etwas niedriger sei als bei der Allgemeinbevölkerung (Hudson and Krige, 1995, Hudson and Krige, 1993).

Die Prädilektionsstellen für das Auftreten eines ALMs sind meistens nicht an sonnenexponierten Arealen, somit scheint der UV-Strahlung keine besondere Rolle bei der Entstehung des ALMs zuzukommen (Kuchelmeister et al., 2000).

Druck, vorausgegangene Traumata, Assoziation mit vorbestehenden Nävi an akraler Lokalisation und Genmutationen wurden als mögliche Ursachen diskutiert, welche die Entstehung eines ALM begünstigen sollen (Phan et al., 2006, Green et al., 1999, Fernandes et al., 2015, Jung et al., 2013). Dass die Entstehung eines ALMs traumatisch bedingt sei, ist wahrscheinlich unbegründet (Kaplan and Youngleson, 1972).

1.2. Klinisch histopathologische Subtypen des Melanoms und Grundlagen der Melanom-Klassifikation

Clark et al beschrieben 1969 histopathologische Kriterien, mit denen das kutane maligne Melanom in drei Subtypen unterteilt werden kann.

Er unterschied in superfiziell-spreitendes Melanom (SSM), noduläres Melanom (NM) und Lentigo-Maligna Melanom (LMM) (Clark et al., 1969).

Das akrolentiginöse Melanom an palmarer und plantarer Lokalisation führte Reed (1976) ein.

Garbe et al. unterteilen in vier verschiedene histologische Subtypen unter Berücksichtigung ihres anfänglichen Wachstumsmusters. Sie unterscheiden ein SSM, NM, LLM und akrolentiginöses Melanom (ALM) (Garbe and Bauer, 2012).

Die Wachstumsphase ist gekennzeichnet von einem zu Beginn langsamen, horizontalen Wachstum, gefolgt von einem schnelleren und vertikalen Wachstum (McGovern et al., 1973, Clark et al., 1986). Vor allem das vertikale Wachstumsmuster ist mit der Entwicklung von Metastasen assoziiert (Clark et al., 1975).

Das maligne Melanom der Haut kann sich klinisch als unregelmäßig bis bizarr konfigurierter Tumor in unterschiedlichen Farbtönen und Größe zeigen.

Das **superfiziell-spreitende Melanom** ist in Deutschland der häufigste Subtyp des kutanen Melanoms und tritt im frühesten Lebensalter auf. Das mediane Alter wird mit 51 Jahren angegeben (Garbe et al., 1995).

Zu etwa 30% entstehen sie aus einem vorbestehenden Nävus. Sie treten bei Männern besonders am Stamm, bei Frauen überwiegend an den Beinen auf.

Klinisch fallen sie häufig als sehr flacher, asymmetrischer, brauner bis braunschwarzer Knoten auf. Es zeigt über Monate bis Jahre ein horizontales Wachstumsmuster, dann eine vertikale Wachstumsphase (Farahmand et al., 2017, Röcken et al., 2010).

Histologisch typisch ist eine pagetoide intraepidermale Durchwanderung mit von der Basalmembran einzeln und in Nestern aufsteigenden, mäßig atypischen, meist epitheloiden Melanozyten (Clark et al., 1969, Meves, 2006).

Das zweithäufigste Melanom ist das **noduläre Melanom**. Hier liegt das mediane Alter bei 56 Jahren (Garbe et al., 1995).

Klinisch manifestiert es sich als brauner bis schwarzer, häufig ulzerierter Tumor. Sie erscheinen auch depigmentiert („amelanotisches Melanom“). Sie treten häufig ohne Vorläuferväus auf gesunder Haut auf (Pan et al., 2017).

Insbesondere das NM fällt durch ein schnelles vertikales Tiefenwachstum in die Dermis und Subkutis auf und zeigt daher häufig bei Erstdiagnose eine größere Tumordicke. Oft zeigen sie sich im fortgeschrittenen Stadium ulzeriert und blutend (McGovern et al., 1973, Rosendahl et al., 2014).

Histopathologisch zeigen sich asymmetrische Knoten aus Melanomzellen, oft epitheloide Zellen und Spindelzellen in unterschiedlichen Tumoranteilen. Es

finden sich Gefäßeinbrüche durch Tumorzellen, allerdings keine oder nur eine geringe laterale Durchwanderung der angrenzenden Epidermis wie beim SSM (Meves, 2006, Garbe and Schaumburg-Lever, 1997).

Das **Lentigo Maligna Melanom** ist selten und betrifft weniger als 10% aller kutanen malignen Melanome. Das mediane Alter beträgt 68 Jahre. Es befindet sich in lichtbelasteter, atropher Haut bei älteren Menschen. Die Hauptlokalisation stellt das Gesicht und der Kopf dar. Es entsteht häufig über Jahre aus einer Lentigo Maligna (Melanoma in situ) an einem lichtexponierten Areal und zeigt sich klinisch als grau, braun und schwarz pigmentierte Macula unterschiedlicher Größe. Es dominiert eine lange horizontale Wachstumsphase. Später, wenn es sich als knotiger Tumor präsentiert, geht es in eine vertikale Wachstumsphase über (Mihm et al., 1971, Koh et al., 1984, Kuchelmeister et al., 2000).

Histopathologisch zeigt das LMM eine atrophe Epidermis, die obere Dermis zeigt eine solare Elastose. Die Melanozyten sind spindelförmig, häufig findet sich eine Ansammlung von Nestern entlang der Basalmembran. Es findet sich ein unterminiertes Wachstum am Rand, welches sich durch eine lentiginöse Melanozytenhyperplasie darstellt (Farahmand et al., 2017, McGovern et al., 1973, Clark et al., 1969).

Auf das **ALM** wird in 1.3. ausführlich eingegangen.

Allgemein wird die Eindringtiefe, beziehungsweise die vertikale Tumorausbreitung in die Haut nach Clark mittels Invasionslevel angegeben und die Tumordicke nach Breslow (Breslow, 1970).

Beides stellen wichtige prognostische Faktoren dar, wobei die Tumordicke den wichtigsten prognostischen Faktor für das Überleben darstellt.

Clark unterscheidet fünf Invasionslevel wie folgt (Clark et al., 1969):

- Invasionslevel I: Tumorzellen reichen intraepidermal (Melanoma in situ)
- Invasionslevel II: Infiltration des Stratum papillare
- Invasionslevel III: Infiltration der papillären Dermis bis an das Stratum reticulare
- Invasionslevel IV: Infiltration des Stratum reticulare

- Invasionslevel V: Invasion in die Subkutis

Das Invasionslevel nach Clark wurde bis 2002 in der TNM-Klassifikation der AJCC insbesondere zur Einteilung der dünnen Melanome verwendet.

Ab 2009 wurde die Mitoserate als ein bedeutender prognostischer Parameter erkannt und trat anstelle des Invasionslevels bei dünnen Melanomen mit einer Tumordicke nach Breslow $<1\text{mm}$ (Balch et al., 2009a). Eine hohe Mitoserate zeigt eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit (Thompson et al., 2011). Die Mitoserate gibt Aussage über das proliferative Potential eines kutanen Melanoms und kann so Hinweis geben über die Wahrscheinlichkeit in tiefere Hautschichten zu infiltrieren und so zu lymphogener oder hämatogener Metastasierung zu führen (Donizy et al., 2014).

Die Mitoserate wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da sie im Zeitraum der Datenerhebung nicht ausreichend dokumentiert wurde.

Zudem ist die Ulzeration von kutanen Melanomen ein wichtiger prognostischer Faktor (Massi et al., 2000). Eine vorhandene Ulzeration zeigt eine verminderte Überlebenswahrscheinlichkeit (Balch et al., 1980).

Diese histopathologischen Kriterien spielen in der Stadieneinteilung des kutanen Melanoms der AJCC eine wichtige Rolle, wobei hier Alter, Geschlecht und Lokalisation nicht berücksichtigt werden (Mervic, 2012).

Als Grundlage der Stadieneinteilung beim Malignen Melanom gilt die nach dem AJCC (American Joint Committee on Cancer) im Jahr 2009 eingeführte TNM-Klassifikation. Sie dient zur einheitlichen Beschreibung der Ausdehnung des Malignen Melanoms (Balch et al., 2009a).

Die folgenden Tabellen wurden entnommen aus dem Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (2016)).

Die T-Klassifikation des Melanoms in Abhängigkeit von der Tumordicke nach Breslow ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: T-Klassifikation des Malignen Melanoms in Abhängigkeit von der Tumordicke

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

Tabelle 2 stellt die N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim Malignen Melanom dar.

Tabelle 2: N-Klassifikation der regionären LK beim Malignen Melanom

N Klassifikation	Zahl metastatisch befallener LK	Ausmaß der LK-Metastasierung
N1	1 LK	a: nur mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult)

		b: nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)
N2	2-3 LK	a: nur mikroskopisch nodale Metastase(n) b: nur makroskopische nodale Metastase(n) c: Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) <i>ohne</i> regionale Lymphknotenmetastasen
N3	> 4 LK, oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten oder In-transit-Metastasen <i>mit</i> regionärer Lymphknotenbeteiligung	

Tabelle 3 stellt die Fernmetastasierung dar.

Tabelle 3: M-Klassifikation beim Malignen Melanom

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

Die auch in unseren Untersuchungen verwendete TNM-Stadieneinteilung des Melanoms beschreibt die Ausdehnung der Tumorerkrankung anhand der Parameter Ausdehnung des Primärtumors, Befall der Lymphknoten sowie Vorhandensein von Fernmetastasen. Anhand der TNM-Klassifikation wird das Melanom in folgende prognostische Stadien eingeteilt (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Stadieneinteilung des Malignen Melanoms anhand der TNM-Klassifikation

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Metastasen (N)	LK-	Fernmeta- stasen (M)
0	In-situ-Tumoren	Keine		Keine
IA	< 1,0 mm, keine Ulzeration	Keine		Keine
IB	< 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥ 1	Keine		Keine
	1,01–2,0 mm, keine Ulzeration	Keine		Keine
IIA	1,01–2,0 mm mit Ulzeration	Keine		Keine
	2,01–4,0 mm, keine Ulzeration	Keine		Keine
IIB	2,01–4,0 mm mit Ulzeration	Keine		Keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	Keine		Keine

Einleitung

IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/ oder In-transit-Metastasen	Keine
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) <i>ohne</i> regionale Lymphknotenmetastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen <i>mit</i> regionalen LK-Metastasen	Keine

IV Fernmetastasen

1.3. Histologie und klinische Merkmale des ALM

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose des ALMs wird um das 6. Lebensjahrzent angegeben und ALMs umfassen je nach Autor 4-8% aller malignen Melanome der Weißen. Bei der dunkelpigmentierten Bevölkerung ist es das häufigste Melanom (Sutherland et al., 1993, Röcken et al., 2010, Lopansri and Mihm, 1979).

Allerdings kommt das ALM insgesamt gleich häufig bei Kaukasiern und bei der pigmentierten Bevölkerung vor und entsteht wohl unabhängig von der Sonnenexposition (Kuchelmeister et al., 2000).

Insgesamt kommt das ALM in der Regel an unbehaarter Haut vor, vor allem palmar, plantar und subungual.

An palmarer und plantarer Lokalisation beschreibt Reed (1976) den Subtyp ALM. Wobei auch schon zuvor z.B. durch Clark et al. (1975) palmoplantare und subunguale Melanome beschrieben wurden.

Häufig ist das Nagelhäutchen mitpigmentiert, wobei sich dieses durch das sogenannte Hutchinson Zeichen zeigt (Thomas et al., 2013).

Am meisten ist bei subungualen Melanomen die Großzehe betroffen (Arrington et al., 1977, Patterson and Helwig, 1980).

Klinisch zeigt sich zu Beginn eine flächige braun-schwarze bis bläuliche Läsion, häufig zum Rand hin unscharf begrenzt.

Das ALM zeigt eine radiale (lentiginöse) Wachstumsphase, die über Monate oder Jahre bestehen kann und dann in ein invasives Wachstum übergeht (Coleman et al., 1980). In der über Monate bis Jahre andauernden horizontalen Wachstumsphase ähnelt das ALM dem LMM, wobei das ALM schon nach Monaten ein aggressives invasives Wachstum zeigen kann (Seiji et al., 1983, Arrington et al., 1977).

Innerhalb flacher Anteile finden sich linsenförmige Knötchen, teils mit höckeriger und hyperkeratotischer Oberfläche, zudem teils auch ulzeriert und krustig belegt. In der vertikalen Wachstumsphase bilden sich in den zentralen Tumorteilen häufig Knötchen, Papeln und Ulzerationen (Seiji et al., 1983).

Histopathologisch dominiert der Spindelzelltyp, sie sind in Nestern entlang der dermoepidermalen Junctionszone angeordnet. Es zeigt sich eine lentiginöse Proliferation von atypischen Melanozyten in der Epidermis. Oft zeigt sich eine Fibrose, hier kann es histologisch zu Verwechslung mit einem blauen Nävus kommen (Reed, 1976). Häufig, aber nicht immer, zeigt sich die Epidermis akanthotisch verändert. Gerade aufgrund der Akanthose wird angenommen, dass das ALM häufig sehr dick ist und die Invasion limitiert (Patterson and Helwig, 1980).

Weyers et al. (1999) beschrieben fünf histopathologische Kriterien, bei denen ein ALM vorliegt:

- Fehlen der Epidermisatrophie
- Fehlen von Melanozyten in der obersten Schicht der Epidermis
- Melanozytennester in der Epidermis
- Spindelförmige Melanozyten in der Dermis
- das Vorliegen von Regression

1.4. Prognose des akrolentiginösen Melanoms

Obwohl das ALM als Subtyp der kutanen Malignen Melanome keine hohe Inzidenz aufweist, hat es klinisch eine große Bedeutung, da es eine schlechte Prognose aufweist. In vielen Studien wurden verschiedene Einflussfaktoren auf die Prognose des ALMs analysiert.

Das ALM kennzeichnet ein aggressives Wachstum und es wird erst in höheren Stadien erstdiagnostiziert (Bello et al., 2013). Zudem beschreiben Phan et al. (2006), dass die Tumordicke nach Breslow und das männliche Geschlecht eine ungünstigere Prognose darstellen.

Es zeigte sich, dass das ALM bei z.B. Asiaten biologisch ein sehr aggressiver Subtyp ist und eine schlechtere Prognose im Vergleich zu anderen Bevölkerungsgruppen oder kutanen Melanomen an anderer Lokalisation aufzeigt. Das 5- und 10-Jahres Melanom-spezifische Überleben lag bei 53,3% und 27,4% (Lv et al., 2016).

Asgari et al. (2017) stellten fest, dass das Melanom-spezifische Überleben bei Patienten mit ALM insbesondere von der Tumordicke nach Breslow, aber auch von dem Tumorstadium bei Erstdiagnose abhängig ist. Außerdem sind Ulzeration und ein positiver Wächterlymphknoten negative prognostische Faktoren in Bezug auf das krankheitsspezifische Überleben.

Slingluff et al. (1990) beschrieben zudem, dass auch die Herkunft ein prognostischer Faktor bzgl. des Überlebens sei. Außerdem stellen sich das Geschlecht, die Lokalisation des ALM (volar/subungual), aber auch die Therapie des ALM zum Beispiel mittels einer Amputation, als unabhängige prognostische Faktoren dar.

In einer weiteren Studie von Tas and Erturk (2017) wurden 142 plantar lokalisierte Melanome bei Kaukasiern untersucht und festgestellt, dass diese ein höheres Invasionslevel nach Clark haben als die anderen kutanen malignen Melanome und zudem bei Erstdiagnose häufiger eine Ulzeration vorlag. Die meisten plantar lokalisierten Melanome waren ein ALM. Außerdem zeigte sich eine höhere Tumordicke nach Breslow bei Erstdiagnose. Die plantar lokalisierten Melanome waren weniger häufig mit vorbestehenden Nävi assoziiert. Es zeigten sich jedoch nicht häufiger Lymphknotenmetastasierung und Fernmetastasierung als bei den anderen histologischen Subtypen.

1.5. Wächterlymphknoten-Biopsie

Nach der S3-Leitlinie malignes Melanom von Juli 2016 wird eine Wächterlymphknotenbiopsie (WLKB) bei einem malignem Melanom mit einer Tumordicke von 1mm und ohne Anhalt für eine lokoregionäre oder Fernmetastasierung angeboten (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft,

2016). Die WLKB wird seit 1992 durchgeführt. Bei zudem bestehenden Risikofaktoren wie Vorliegen von Ulzeration und/oder einer erhöhten Mitoserate und/oder einem jüngeren Alter unter 40 Jahren sollte eine WLKB auch bei dünneren Malignen Melanomen mit einer Td zwischen 0,75 und 1 mm durchgeführt werden.

Es handelt sich primär um einen diagnostischen Eingriff, um Stadium, Prognose und weitere Therapien festzulegen. In Studien zeigte sich, dass es durch eine WLKB und einer ggf. anschließenden radikalen Lymphadenektomie zu einer Verringerung der Rezidivrate in der regionären Lymphknotenstation kommt (Morton et al., 2014, Balch et al., 2009b, Valsecchi et al., 2011).

In der aktuellsten Empfehlung der AJCC von 2018 kann eine WLKB bei dünnen Melanomen mit Stadium T 1b bei Malignen Melanomen mit einer Tumordicke 0,8-1 mm oder < 0,8 mm mit vorliegender Ulzeration angeboten werden. In einem Stadium von T 2 oder T 3 mit einer Td > 1-4 mm ist eine WLKB zu empfehlen und bei dickeren Tumoren > 4 mm, somit T4, sollte eine Biopsie unter Risiko-Nutzen-Aufklärung diskutiert werden.

Bei Vorliegen eines positiven Wächterlymphknotens wird entweder eine radikale Lymphadenektomie oder eine sorgfältige Beobachtung für Patienten mit Mikrometastasen unter Berücksichtigung der klinisch-pathologischen Faktoren angeboten. Bei Patienten mit höherem Risiko sollte ein beobachtendes Verhalten und eine radikale Lymphadenektomie diskutiert werden (Wong et al., 2018, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2016).

Die Wächterlymphknotenbiopsie wird in lokaler Betäubung durchgeführt. Bei etwa 10% der Patienten kommt es zu Komplikationen wie das Auftreten eines Seroms, Hämatoms, Wundinfektes oder Beschädigung angrenzender Nerven (Roaten et al., 2005).

Es wird zum Auffinden des WLK, dem ersten LK im Lymphstromgebiet, der Lymphdrainageweg mittels Lymphszintigraphie lokalisiert. Hierfür wird eine radioaktive Tracersubstanz in die Exzisionsstelle bzw. Narbe appliziert und mit einer Gammasonde detektiert (Alazraki et al., 2002, Cochran et al., 2004).

Durch den Histopathologen wird dann durch Aufarbeitung bestimmt, ob es sich um einen positiven oder negativen WLK handelt. Hierfür wird der LK nach folgenden Kriterien beurteilt, diese wurden entnommen aus der S3-Leitlinie Malignes Melanom (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2016):

- Anzahl der betroffenen Wächterlymphknoten
- maximaler Metastasendurchmesser
- Metastasen„fläche“ im histologischen Schnitt (absolut oder relativ zur Querschnittsfläche des Lymphknotens
- das Vorhandensein von isolierten Melanom-Einzelzellen versus Zellgruppen
- die maximale Eindringtiefe von Melanomzellen in das Lymphknotenparenchym ausgehend von der Lymphknotenkapsel
- Infiltration der Lymphknotenkapsel bzw. der Kapseldurchbruch mit Tumorzellen außerhalb der Lymphknotenkapsel
- die relative Lage der Tumorzellen in den anatomischen Strukturen des Lymphknotenparenchyms
- Ansammlung von Tumorzellen in Lymphgefäßen außerhalb des Wächterlymphknotens, die sogenannte Lymphangiosis

1.6. Fehldiagnose bei der Diagnosestellung eines ALM

Häufig wird die Diagnose eines ALM erst spät gestellt. Viele Patienten bemerken zunächst eine Veränderung z.B. des Nagels, eine Infektion des Nagelbettes, eine Verfärbung oder knotige Veränderung. Häufig zeigen sich Symptome wie Schmerzen erst spät. Etwa die Hälfte der Patienten gibt an ein Trauma sei ursächlich für die Auffälligkeiten. Häufig erfolgte zunächst eine Inzision oder der Nagel wird entfernt. In ein Viertel der Fälle wird die Diagnose der Malignität zu Beginn nicht gestellt (Patterson and Helwig, 1980).

ALM können bei chronischer Wundheilungsstörung unter Annahme eines diabetischen Fußsyndroms, Durchblutungsstörungen oder Druckulzera nicht er-

kannt werden. Bei langanhaltender Wundheilung hat eine diagnostische Biopsie zum Ausschluss von Malignität einen hohen Stellenwert (Gerslova et al., 2016).

Auch können sie zunächst mit einem bakteriellen Infekt, einer Pilzkrankung, Verruca plantaris et palmaris oder einem Ekzem verwechselt werden (Nygard Kristensen and Holmgaard, 2012).

Zudem stellt die Lokalisation zum Beispiel an der Fußsohle eine durch den Patienten schlechter einsehbare und nicht routinemäßig untersuchte Lokalisation dar, so dass Veränderungen oft erst zu spät erkannt werden (Albreski and Sloan, 2009).

Sondermann et al. (2016) beschreiben, dass die Diagnosestellung im Median um neun Monate verzögert war.

Gerade eine frühe Diagnosestellung ist wichtig für die Prognose und Therapie des ALM.

1.7. Fragestellung der Arbeit

Folgende Hypothesen sollen mit der Arbeit überprüft werden:

1. Das akrolentiginöse Melanom weist eine höhere Tumordicke als andere Subtypen auf und es gibt keinen Trend zu einer Abnahme der Tumordicke bei Erstdiagnose.
2. Das akrolentiginöse Melanom weist eine hohe Rate an Fehldiagnosen auf.
3. Unabhängig prognostische Faktoren sind beim ALM die Tumordicke und die Ulzeration
4. Palmoplantar und subungual finden sich ALM, während an Fuß- und Handrücken auch SSM und NM vorkommen
5. Lymphknoten-Befall im Wächterlymphknoten und auch eine makroskopische Lymphknoten-Metastasierung ist häufiger beim ALM als bei anderen Melanomen. Die Prognose des ALM palmoplantar und subungual ist deutlich ungünstiger als die anderen Melanom-Subtypen.

6. Das akrolentiginöse Melanom wurde mit den anderen histologischen Subtypen (NM, LLM, SSM, sonstige Melanome) nach eigener Befundung mit Hilfe des Datensatzes des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen dermatologischen Gesellschaft in Bezug auf das Alter, das Geschlecht und das Überleben verglichen. Hiermit soll untersucht werden, ob sich das ALM hinsichtlich dieser epidemiologischen Merkmale von den anderen histologischen Subtypen unterscheidet.

2 Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Registerstudie mit epidemiologisch-deskriptivem und analytischem Charakter.

Die Forschungsarbeit wurde im Rahmen des Anmeldeverfahrens der Dissertation von der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Tübingen genehmigt.

2.2. Klinisch-epidemiologische Analyse des akrolentiginösen Melanoms

Die statistische Auswertung dieser Arbeit erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statics Version 23.0 und 24.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

2.2.1. Das gesamte Patientenkollektiv

An der Universitätshautklinik werden jährlich ca. 650 invasive Melanome erstdiagnostiziert. Die meisten Patienten stammen aus Baden-Württemberg.

Die Patientenidentifikation und Registerdatenakquise erfolgt aus dem Zentralregister Malignes Melanom (ZMM) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, wobei Patienten des ZMM über die Lokalisationsangabe akrolentiginöses Melanom identifiziert wurden.

Die im ZMM erfassten Daten reichen zurück bis ins Jahr 1976 (erstes akrolentiginöses Melanom 1982 diagnostiziert). Das Zentralregister ist ein 1983 zur zuverlässigen Datengewinnung über das maligne Melanom und damit zu dessen besseren Erforschung gegründetes Register (die Daten aus der Zeit vor 1983 wurden retrospektiv gemeldet). Die in Tübingen erhobenen Daten stammen hauptsächlich aus den zentralen Gebieten Baden-Württembergs.

Insgesamt wurden in dem Zeitraum von 1983 bis Dezember 2015 an der Universität-Hautklinik Tübingen 10686 Melanome diagnostiziert. Alle Patienten wurden über die Dokumentation ihrer Daten und die Verwendung dieser aufgeklärt. Zudem wurde das schriftliche Einverständnis eingeholt, um die Daten dem ZMM der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zu melden. Hierfür wurden Erhebungsbögen verwendet (s. 2.1.2.).

Von den insgesamt 10686 diagnostizierten Melanomen befanden sich 686 Melanome an der akralen Lokalisation und somit an Händen und Füßen. Hiervon waren 414 akrolentiginöse Melanome. Diese Daten bilden das Patientenkollektiv und sind somit die Grundlage der statistischen Auswertung dieser Arbeit. Bei allen Patienten bestand ein Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 3 Monaten.

2.2.2. Dokumentation der Patientendaten

Die auszuwertenden Angaben der vorliegenden Arbeit beruhen auf den standardisierten Erhebungsbögen des Registerdatensatzes des ZMM der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft aus den Jahren 1983 bis 2015. Im Anhang findet sich der Ersterhebungsbogen.

Alle Patienten erhielten bei Erstvorstellung einen Ersterhebungsbogen, in dem Daten zu dem Patienten (Geburtsdatum, Geschlecht, Wohnort, Nationalität), dem Tumor; hier dem Malignem Melanom (Datum der Erstdiagnose, Lokalisation, Tumorgöße, klinische Merkmale), der Histologie (Tumordicke nach Breslow, Invasionslevel nach Clark, histologische Merkmale und Klassifikation, Tumorausbreitung) und zur Therapie (Erstoperation, Zweitoperation, Lymphadenektomie, systemische Therapien) erhoben werden. Im weiteren Verlauf wurde ein Folgerhebungsbogen dokumentiert, welcher Angaben über den Krankheitsverlauf bezüglich Progression, Therapie, regionärer, juxta-regionäre und/oder Fernmetastasierung, das Auftreten eines Zweitmalignoms, Tod und Todesursache des Patienten enthält. Die Bögen wurden mittels EDV aufgearbeitet.

Zusammen mit Arztbriefen, Operations-Berichten, bildgebenden Untersuchungen, Laborparametern liegen die Erhebungsbögen dem Zentralregister vor.

ZENTRALREGISTER MALIGNES MELANOM der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

Registerstelle:
Universitäts-Hautklinik
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Liebermeisterstr. 25 - 72076 Tübingen

Name, Vorname:

Geburtsname: Geburtsdatum:

Adresse:

Meldende Stelle: 1

Roten Kasten bitte nicht ausfüllen I-ZAHL

ERSTERHEBUNG

Patientendaten

Geburtsdatum
Tag Monat Jahr

Geschlecht männlich weiblich

Wohnort
PLZ

Herkunft
Deutschland, Schweiz, Österreich Osteuropa
Mediterrane Länder Sonstige

Staatsangehörigkeit
Deutschland andere
Österreich unbekannt
Schweiz

Histologie

Tumordicke (Breslow) [mm] 21

Level (Clark) 22

Histologische Klassifikation
SSM Schleimhaut-MM
NM MM auf großem kong. Naevus
LMM nicht klassifizierbar
ALM nicht klassifiziert
sonstige 23

Histologische Merkmale
Ulzeration ja nein keine Angabe 24
Regression ja nein keine Angabe 25
MM auf NZN ja nein keine Angabe 26
Wachstumsphase horizontal vertikal keine Angabe 27

Histologie-Nr. 28
Jahr Nummer

Tumordaten

Erste ärztliche Diagnose 7
Monat Jahr

Klinische Merkmale
Multiple, unabhäng. MM ja nein unbekannt 8
MM ist Erstmalignom ja nein unbekannt 9
falls anderes **Erstmalignom**, bitte eintragen: 10

Primäre Fehldiagnose ja nein unbekannt 11
Familiäres Melanom ja nein unbekannt 12
Okuläres MM ja nein unbekannt 13
unbekannter PT ja nein unbekannt 14

(Bei okulärem Melanom oder unbekanntem Primärtumor bitte weiter bei [29, 36])

Körperseite links rechts mittig 15

Lokalisation (bitte einzeichnen)

- Gesicht 1
- Sonstiger Kopf 2
- Hals 3
- Brust/Oberbauch 4
- Rücken 5
- Unterbauch 6
- Gesäß 7
- äußeres Genitale 8
- Oberarm (inkl. Ellenb.) 9
- Unterarm 10
- Hand 11
- O-Schenkel (inkl. Knie) 12
- U-Schenkel 13
- Fuß 14
- Schleimhaut 16

Bei Schleimhaut
Nase Vulva Anus
Mund Vagina Sonstige 17

Bei akraler Lokalisation
Hand-/Fußbrücken palmar/plantar
subungual sonstige 18

Tumorgöße
größter Durchmesser [mm] 19 x
Breite [mm] 20

Therapie

Operative Therapie des Primärtumors

Erstoperation
Datum 29
Tag Monat Jahr

Operation in der Klinik Operation auswärts 30
MM vollständig entfernt MM unvollständig entfernt
unbekannt 31

Letzte Nachoperation
Datum 32
Tag Monat Jahr

Operation in der Klinik Operation auswärts 33
MM vollständig entfernt MM unvollständig entfernt
unbekannt 34

Summe der kleinsten Sicherheitsabstände
vom Primärtumor (klinisch) [cm] 35

Wächter-Lymphknotenoperation ja nein keine Angabe 36

Zahl der entnommenen Lymphknoten 37

Zahl der positiven LK (histologisch oder immunhistologisch) 38

Elektive Lymphadenektomie ja nein keine Angabe 39

Zahl der entnommenen Lymphknoten 40

Zahl der positiven LK (histologisch oder immunhistologisch) 41

Bei Schleimhaut
Nase Vulva Anus
Mund Vagina Sonstige 17

Bei akraler Lokalisation
Hand-/Fußbrücken palmar/plantar
subungual sonstige 18

Tumorgöße
größter Durchmesser [mm] 19 x
Breite [mm] 20

Tumorausbreitung

Mehrfachnennung möglich

- Primärtumor 42
- Satelliten- oder Intransitmetastase 43
- regionäre LK-Mikrometastase 44
- regionäre LK-Makrometastase 45
- Fernmetastasen: Haut/Weichteile 46
- Fernmetastasen: Lymphknoten 47
- Fernmetastasen: Lunge 48
- Fernmetastasen: andere Organe 49
- nicht sicher einzuordnen (z.B. Patient lehnt Untersuchungen ab) 50

Version PJ HKS 17.10.2001

ZENTRALREGISTER MALIGNES MELANOM der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft											
Registerstelle: Universitäts-Hautklinik Eberhard-Karls-Universität Tübingen Liebermeisterstr. 25 - 72076 Tübingen	Name, Vorname Geburtsname Geburtsdatum Adresse Meldende Stelle										
Roten Kasten bitte nicht ausfüllen	I-ZAHL <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> </tr> </table>										
FOLGERHEBUNG											
Datum des letzten Befundes (letzte Patientenvorstellung, bzw. externer Befundbericht, bzw. Tod)											
<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">Tag</td> <td style="font-size: 8px;">Monat</td> <td style="font-size: 8px;">Jahr</td> <td colspan="2"></td> </tr> </table>							Tag	Monat	Jahr		
Tag	Monat	Jahr									
unveränderter Befund <input type="checkbox"/> 3 Progression <input type="checkbox"/> 4 Zweitmalignom <input type="checkbox"/> 5 Tod des Patienten <input type="checkbox"/> 6											
Progression Lokoregionäres Lymphabflußgebiet Lokalrezidiv <input type="checkbox"/> 7 Satelliten-Metastasen <input type="checkbox"/> 8 Intransit-Metastasen <input type="checkbox"/> 9	Datum Diagnosestellung <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">Monat</td> <td style="font-size: 8px;">Jahr</td> <td colspan="3"></td> </tr> </table>						Monat	Jahr			
Monat	Jahr										
Zweites Rezidiv Lokalrezidiv <input type="checkbox"/> 17 Satelliten-Metastasen <input type="checkbox"/> 18 Intransit-Metastasen <input type="checkbox"/> 19	Therapie keine Behandlung <input type="checkbox"/> 11 Systemische Therapie <input type="checkbox"/> 14 Operation <input type="checkbox"/> 12 Hypertherme Perfusionstherapie <input type="checkbox"/> 15 Bestrahlung <input type="checkbox"/> 13 Sonstige <input type="checkbox"/> 16										
Regionäre Lymphknoten regionäre LK- Metastasen <input type="checkbox"/> 27	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">Monat</td> <td style="font-size: 8px;">Jahr</td> <td colspan="3"></td> </tr> </table>						Monat	Jahr			
Monat	Jahr										
Rezidiv regionäre LK- Metastasen <input type="checkbox"/> 34	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">Monat</td> <td style="font-size: 8px;">Jahr</td> <td colspan="3"></td> </tr> </table>						Monat	Jahr			
Monat	Jahr										
Fernmetastasierung Hautfernmetastasen <input type="checkbox"/> 41	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">Monat</td> <td style="font-size: 8px;">Jahr</td> <td colspan="3"></td> </tr> </table>						Monat	Jahr			
Monat	Jahr										
LK-Fernmetastasen <input type="checkbox"/> 48	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">Monat</td> <td style="font-size: 8px;">Jahr</td> <td colspan="3"></td> </tr> </table>						Monat	Jahr			
Monat	Jahr										
Viszerale Fernmetastasen <input type="checkbox"/> 55 Pulmo <input type="checkbox"/> 56 Hepar <input type="checkbox"/> 59 Skelett <input type="checkbox"/> 57 Intestinum <input type="checkbox"/> 60 ZNS <input type="checkbox"/> 58 Sonstige <input type="checkbox"/> 61	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">Monat</td> <td style="font-size: 8px;">Jahr</td> <td colspan="3"></td> </tr> </table>						Monat	Jahr			
Monat	Jahr										
Zweitmalignom/-Melanom	zweites unabhängiges MM <input type="radio"/> 1 anderer Hautkrebs <input type="radio"/> 2 anderes Malignom <input type="radio"/> 3										
Diagnosedatum	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">Monat</td> <td style="font-size: 8px;">Jahr</td> <td colspan="3"></td> </tr> </table>						Monat	Jahr			
Monat	Jahr										
Art des Malignoms	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 100%; height: 20px;"> </td> </tr> </table>										
Lokalisation	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 100%; height: 20px;"> </td> </tr> </table>										
Tod des Patienten	Todesursache (ursächliche Grundkrankheit) Melanom <input type="radio"/> 1 anderes Malignom <input type="radio"/> 2 andere Krankheit, andere Ursache <input type="radio"/> 3 nicht bekannt <input type="radio"/> 4										
Todesdatum	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> <td style="width: 20px; height: 20px;"> </td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">Tag</td> <td style="font-size: 8px;">Monat</td> <td style="font-size: 8px;">Jahr</td> <td colspan="2"></td> </tr> </table>						Tag	Monat	Jahr		
Tag	Monat	Jahr									
Version PJ HKS 17.10.2001											

Abbildung 1: Erhebungsbögen des ZMM

2.3. Auswertung

2.3.1. Beschreibung der Parameter

Die Auswertung der Daten erfolgte einerseits für das Gesamtkollektiv (s.u.), andererseits insbesondere für die Patienten mit akrolentiginösen Melanom.

Für alle untersuchten Patienten liegen Daten hinsichtlich der Variablen Datum der Erstdiagnose, Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose bzw. Datum der letzten Beobachtung bzw. Tod vor. Die Nachbeobachtungszeit beträgt mindestens 3 Monate.

Das Gesamtkollektiv (n=10686) stellt sich aus Patienten mit akrolentiginösen Melanom, nodulären Melanom, Lentigo-Maligna Melanom, superfiziell-spreitendem Melanom und sonstigen Melanomen zusammen. Zu den sonstigen Melanomen zählen Schleimhautmelanome, Aderhautmelanome, amelanotische, desmoplastische Melanome, Melanome auf Nävi, spitzoide, epitheloide, Spindelzell- und gemischt epitheloide/Spindelzellmelanome.

Des Weiteren wurde die Verteilung an akraler Lokalisation, also an Händen und Füßen, sowie subungual lokalisierten Melanome beschrieben, insbesondere hier das Vorkommen der akrolentiginösen Melanome.

Die Verteilung der Geschlechter, des Alters, der Tumordicke, des Invasionslevels, der Ulzeration, der Fehldiagnosen wurde für alle Patientenkollektive beschrieben.

Die Altersverteilung wurde als kontinuierliche Variable ausgewertet und in folgende Gruppen unterteilt:

- (1) jünger als 45 Jahre
- (2) 45-64 Jahre
- (3) älter als 65 Jahre

Die histopathologischen Subtypen wurden wie folgt in 5 Subtypen unterteilt:

- (1) Akrolentiginöses Melanom (ALM)
- (2) Noduläres Melanom (NM)
- (3) Lentigo-Maligna Melanom (LMM)

- (4) Superfiziell-spreitendes Melanom (SMM)
- (5) Sonstige Melanome

Die Tumordicke nach Breslow wurde als kontinuierliche und kategoriale Variable in Anlehnung an die AJCC TNM-Klassifikation von 2009 wie folgt ausgewertet:

pT1: Tumordicke $\leq 1,0$ mm

pT2: Tumordicke 1,01 mm-2,0 mm

pT3: Tumordicke 2,01 mm-4,0 mm

pT4: Tumordicke $> 4,0$ mm

Die Tumordicke stellt den wichtigsten prognostischen Faktor beim primären Melanom dar (Garbe and Schaumburg-Lever, 1997).

Das Invasionslevel nach Clark wird in die Gruppen I-V unterteilt (1969), wobei keine Patienten mit einem Melanoma in situ, also einem Clark Level von I eingeschlossen wurden. Es wurden nur Patienten mit einem invasiven Primärtumor (Invasionslevel nach Clark $> II$) ins Kollektiv aufgenommen.

Bezüglich der Ulzeration wird unterschieden, ob eine Ulzeration vorhanden ist oder nicht. Die Ulzeration besitzt beim Malignen Melanom eine eigenständige prognostische Bedeutung; bei vergleichbarer Tumordicke weisen ulzerierte Tumoren eine deutlich ungünstigere Prognose auf (Garbe and Schaumburg-Lever, 1997).

Seit 1998 wird in dem Datensatz das Kriterium der Fehldiagnose berücksichtigt. Es wird festgestellt, ob es seit diesem Zeitpunkt beim akrolentiginösen Melanom im Vergleich zu den anderen Subtypen zunächst zu einer Fehldiagnose kommt.

Zudem untersuchten wir die Malignen Melanome, insbesondere das ALM, NM, LMM, SSM an akraler Lokalisation. Je nach klinischer Lokalisation wurden die malignen Melanome an akraler Lokalisation wie folgt eingeteilt:

- Handrücken
- Palmar

- Subungual (Hand)
- Fußrücken
- Plantar
- Subungual (Fuß)

Zu den an akraler Lokalisation beschriebenen Melanome zählen Melanome, welche sich an Hand- und Fußrücken, palmar und plantar, sowie subungual befinden. Insgesamt fanden sich in unserer Auswertung 535 Melanome an Händen und Füßen.

Des Weiteren wird seit 1992, eingeführt durch Morton und Kollegen, bei einer Td > 1 mm eine Wächterlymphknoten-Biopsie angeboten und bei positivem Befall eine radikale Lymphknotenausräumung durchgeführt. Nach Einführung der Wächterlymphknoten-Biopsie durch Morton et al. zeigte sich das Eindringen von Mikrometastasen in den sogenannten Wächterlymphknoten als so essentiell, so dass die AJCC-Klassifikation aktualisiert wurde. So wurde das Vorhandensein oder Fehlen von Mikrometastasen in der N-Kategorie als ein prognostisch wichtiger Faktor seither mit angeführt (Balch et al. 2009; Morton et al. 1992).

2.4. Datensammlung und Statistische Auswertung

In die Auswertung gingen Patienten mit komplettierten Datensätzen ein. Zudem betrug der Nachbeobachtungszeitraum mindestens drei Monate.

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statics Version 21.0 für Windows (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Die Datenerfassung und -verarbeitung erfolgt mit Microsoft Excel und Word, Office 2010 (Microsoft, Redmont, USA).

Für die numerischen Variablen, wie Alter bei Erstdiagnose, Tumordicke, Ulzeration, Invasionslevel wird nicht von einer Normalverteilung ausgegangen. Diese werden mittels Angabe des Mittelwertes mit Standardabweichung (standard deviation, SD) und/oder des Medians mit Interquartilsabständen (interquartile range, IQR) angegeben.

Für alle verwendeten statistischen Testverfahren liegt ein signifikanter Unterschied mit einem p -Wert $\leq 0,05$ vor.

Überlebensraten und das Rezidivfreie-Überleben wurden nach Kaplan und Meier (1958) berechnet.

Die statistische Prüfung der Signifikanz von Unterschieden für Überlebensraten wurden mittels Log-Rank-Tests durchgeführt. Es erfolgte die Angabe des 95%-Konfidenzintervall (KI).

Für Häufigkeitsaufzählungen wurde die Funktion „frequencies“ angewendet. Hiermit wurde der Medianwert (Median) angegeben.

Mittels Chi²-Test wurden Signifikanzberechnungen für die Merkmalsverteilung in zwei Gruppen durchgeführt (Programm „crosstabs“). Mit Hilfe des Chi²-Tests werden nominal oder ordinalskalierte Variablen analysiert.

Ergebnisse des Cox-Modells, welches ein multivariantes Regressionsmodell darstellt, wurden durch Angabe von Hazard-Ratio, zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen sowie p -Werten beschrieben.

Die Hazardfunktion beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person, die zu Beginn eines begrenzten Zeitintervalls noch lebt, im Laufe dieses Intervalls verstirbt. Diese Hazardfunktion wird im Cox-Modell in Abhängigkeit der Einflussvariablen betrachtet. Mithilfe der Hazard-Ratio (HR) kann der Einfluss zweier Ausprägungen eines Merkmals quantifiziert werden.

3 Ergebnisse

3.1. Deskriptive Übersicht über 414 akrolentiginöse Melanome und weitere histologische Subtypen

In der Zeit von 1982 bis 2015 wurden an der Universität-Hautklinik Tübingen 10686 maligne Melanome mit mindestens 3 Monaten Nachbeobachtung diagnostiziert. Von den insgesamt 10686 diagnostizierten malignen Melanomen sind 414 ein akrolentiginöses Melanom. Insgesamt befanden sich 535 kutane maligne Melanome an akraler Lokalisation; somit an Händen und Füßen. Hiervon waren 63,4% akrolentiginöse Melanome.

Diese entsprechen 3,87% des Tübinger Gesamtkollektivs von insgesamt 10686 Patienten im oben genannten Zeitraum.

3.1.1. *Geschlecht*

Die Geschlechterverteilung des gesamten Patientenkollektivs (n=414) zeigte, dass mehr Frauen (57,7%, n=239) am akrolentiginösen Melanom erkrankten als Männer (42,3%, n=175).

Auch bei den anderen histologischen Subtypen fiel auf, dass das Melanom am häufigsten bei Frauen auftrat. Wobei hier festzustellen ist, dass kaum ein Unterschied zwischen Männern und Frauen beim Auftreten eines NM und eines LMM zu beobachten war.

Es zeigte sich eine Verteilung von 50,4% (n=687) Frauen zu 49,6% (n=676) Männern beim NM und eine Verteilung von 50,8% (n=533) Frauen zu 49,2% (n=516) Männern beim LMM.

Lediglich beim SMM und den sonstigen Melanomen bestand ein gering überlegenes Verhältnis von Frauen (53%) zu Männern (47% bzw. 46,5%).

Der Unterschied in der Geschlechterverteilung war beim Chi²-Test nicht signifikant (p-Wert = 0,064)

Ergebnisse

Tabelle 5: Geschlechterverteilung beim ALM und den anderen histologischen Subtypen

Geschlecht	Histologischer Subtyp in % (n)					Gesamt
	ALM	NM	LMM	SSM	sonstige	
männlich	42,3% (175)	49,6% (676)	49,2% (516)	47,0% (3488)	46,5% (206)	47,4% (5061)
weiblich	57,7% (239)	50,4% (687)	50,8% (533)	53,0% (3929)	53,5% (237)	52,6% (5625)
Gesamt	100,0% (414)	100,0% (1363)	100,0% (1049)	100,0% (7417)	100,0% (443)	100,0% (10686)

3.1.2. Alter

Im Folgenden wurde die Altersverteilung der 414 Patienten mit akrolentiginösen Melanom in drei Altersgruppen unterteilt aufgezeigt.

Mit höherem Alter waren mehr Patienten an einem akrolentiginösen Melanom erkrankt. Bei Patienten < 45 Jahren waren es 11,1% (n=46), Patienten im Alter zwischen 45 und 64 Jahren 37,7% (n=156) und bei Patienten ≥ 65 Jahren 51,2% (n=212).

Es zeigte sich bezüglich der Unterschiede der Altersverteilung eine hohe Signifikanz mit einem p-Wert von 0,0001.

Im Vergleich hierzu erkrankten 4,4% (n=46) im Alter < 45 an einem Lentigo-Maligna Melanom und 65,1% (n=683) der Patienten waren ≥ 65 Jahre alt.

Bei 33,8% (n=2509) der Patienten < 45 Jahre fand sich ein superfiziell-spreitendes Melanom. Im Alter von ≥ 65 Jahren kam dieses bei 24,4% (n=1810) vor.

Der Median lag für das ALM bei 65 Jahren (54;75), beim NM bei 59 Jahren (46;70), LMM 69 Jahren (60;76), SSM bei 52 Jahren (40;64) und für die sonstigen Melanome bei 48 Jahren (34;64).

Junge Patienten mit ALM waren vergleichsweise selten. Es war der Melanom-Subtyp mit dem zweithöchsten Alter.

Tabelle 6: Altersverteilung beim ALM und den anderen histologischen Subtypen

Alter	Histologischer Subtyp in % (n)					Gesamt
	ALM	NM	LMM	SSM	sonstige	
<45 Jahre	11,1% (46)	23,5% (320)	4,4% (46)	33,8% (2509)	43,1% (191)	29,1% (3112)
45-64 Jahre	37,7% (156)	39,2% (534)	30,5% (320)	41,8% (3098)	32,7% (145)	39,8% (4253)
≥65 Jahre	51,2% (212)	37,3% (509)	65,1% (683)	24,4% (1810)	24,2% (443)	31,1% (3321)
Gesamt	100,0% (414)	100,0% (1363)	100,0% (1049)	100,0% (7417)	100,0% (443)	100,0% (10686)

Altersverteilung bei Diagnosestellung

Die Altersverteilung der 414 ALM zeigt folgende Verteilung:

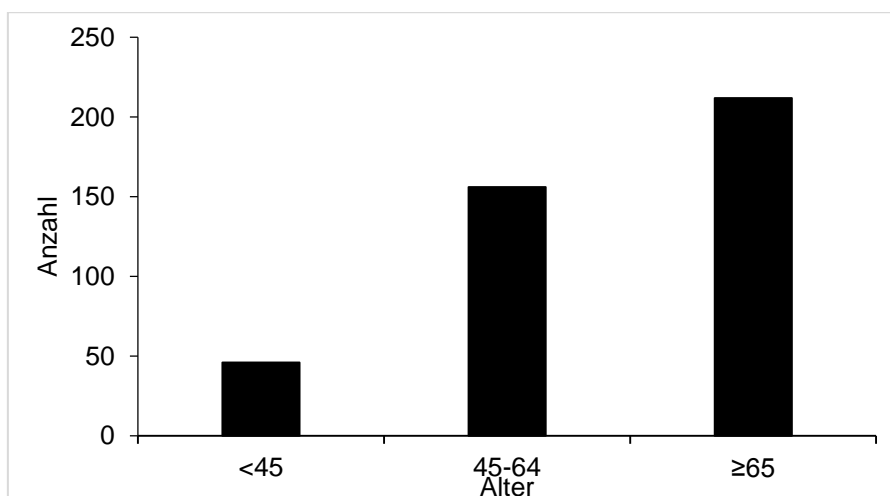


Abbildung 2: Altersverteilung beim ALM

3.1.2. Tumordicke nach Breslow und zeitlicher Trend

Bezüglich der Tumordicke nach Breslow ergab sich bei den 402 akrolentiginösen Melanomen eine Tumordicke zwischen 0,18 mm und 30 mm. Bei 12 Patienten fehlte in den untersuchten Daten die Angabe der Tumordicke nach Breslow.

Hierbei zeigten sich (s. Tabelle 3) 25,1% (n=101) der ALM mit einer Tumordicke bis 1,0 mm, 1,01-2,0 mm bei 26,9% (n=108), 2,01-4 mm bei 26,4% (n=106) und mit einer Tumordicke > 4mm bei 21,6% (n=87).

In Bezug auf das noduläre Melanom zeigten sich 5,9% (n=78) mit einer Tumordicke bis 1,0 mm und 39,9% (n=528) haben eine dicke Tumordicke zwischen 2,01-4 mm.

Das SSM wies am häufigsten im Stadium des Primärtumors eine dünne Td mit bis zu 1,0 mm bei 70,3% (n=5189) der Patienten auf. Dicke Melanome mit einer Td > 4mm fanden sich hier bei 1,7% (n=123) der SSM.

Die Erstdiagnose eines LMM wurde zu 2/3 bei einer sehr niedrigen Tumordicke von bis zu 1 mm bei 68,5% (n=711) gestellt. Höhere Tumordicken von 2,01-4 mm fanden sich bei nur noch 12,2% (n=127) der Patienten mit LMM und sehr dicke LMM fanden sich nur sehr selten bei 3,9% (n=40) der Patienten.

Die Tumordicke zeigte sich mit einem p-Wert von < 0,0001 hoch signifikant.

Angaben der medianen Tumordicke für die einzelnen Subtypen:

- ALM 2,0 mm (1,0;4,0)
- NM 2,7 mm (1,75;4,0)
- LMM 0,6 mm (0,33;1,4)
- SSM 0,7 mm (0,41;1,12)
- sonstigen Subtypen 1,4 mm (0,8;2,5)

Insgesamt zeigte sich, dass das ALM und NM im Vergleich zum SSM, LMM und den anderen histologischen Subtypen eine höhere Tumordicke im Stadium des Primärtumors aufwiesen.

Ergebnisse

Abbildung 3 zeigt die Tumordicke der ALM im Vergleich zu Melanomen in anderer Lokalisation bei Erstdiagnose in Bezug auf den zeitlichen Trend. Hier hatten ALM eine deutlich höhere Tumordicke über die Jahre von 1982-2015. Somit bestand keine Verbesserung der Früherkennung beim ALM.

Tabelle 7: Verteilung der Tumordicke nach Breslow nach histologischem Subtyp

Tumordicke nach Breslow	Histologischer Subtyp in % (n)					Gesamt
	ALM	NM	LMM	SSM	sonstige	
≤1,00 mm	25,1% (101)	5,9% (78)	68,5% (711)	70,3% (5189)	37,8% (166)	59,0% (6245)
1,01 -2,0 mm	26,9% (108)	30,2% (399)	15,4% (160)	20,5% (1515)	30,3% (133)	21,9% (2315)
2,01-4 mm	26,4% (106)	39,9% (528)	12,2% (127)	7,6% (559)	18,5% (81)	13,2% (1401)
>4 mm	21,6% (87)	24,0% (318)	3,9% (40)	1,7% (123)	13,4% (59)	5,9% (627)
Gesamt	100,0% (402)	100,0% (1323)	100,0% (1038)	100,0% (7386)	100,0% (439)	100,0% (10588)

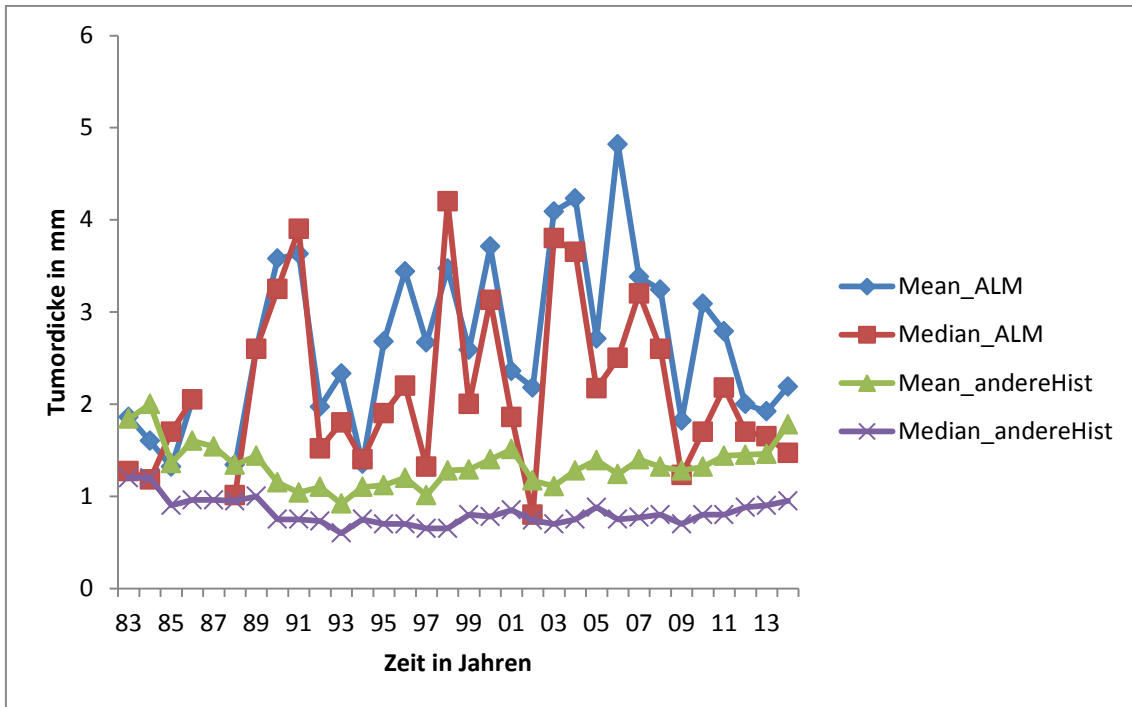


Abbildung 3: Tumordicke nach Breslow bei ALM vs. den anderen Subtypen bei Erstdiagnose und zeitlicher Trend

3.1.3. Invasionslevel nach Clark

Bei 54,8% (n=227) der insgesamt 414 Patienten mit ALM lag ein Invasionslevel nach Clark von IV vor. Ein Invasionslevel von II wiesen 13,3% (n=55) und ein Invasionslevel von V 14% (n=58) der Patienten auf. Am zweithäufigsten zeigte sich ein solch fortgeschrittenes Invasionslevel von V beim NM (10,7%, n=146).

Bei etwa ¼ (25,1%, n= 1862) der Patienten mit einem superfiziell-spreitenden Melanom zeigte sich ein Invasionslevel von II. Ein Invasionslevel von V wiesen nur 0,6% (n= 47) der Patienten mit einem SSM auf. Bei den meisten, nämlich bei 41,6% (n=3086) konnte bei Erstdiagnose ein Invasionslevel nach Clark von III erhoben werden.

Bei den nodulären malignen Melanomen hatten nach unserem Datensatz 73,5% (n=1002) ein Invasionslevel von IV.

Insgesamt wurden ALM und NM in fortgeschrittenen Invasionslevel festgestellt, hier waren 68,8% (n=285) der ALM und 84,2% der NM (n=1148) mit einem Invasionslevel von IV und V.

Das Invasionslevel zeigte sich mit einem p-Wert von 0,0001 hoch signifikant.

Tabelle 8: Invasionslevel nach Clark nach histologischem Subtyp

Invasionslevel	Histologischer Subtyp in % (n)					Gesamt
	ALM	NM	LMM	SSM	sonstige	
II	13,3% (55)	1,8% (24)	35,7% (375)	25,1% (1862)	9,3% (41)	22,1% (2357)
III	17,9% (74)	14,0% (191)	27,4% (287)	41,6% (3086)	22,6% (100)	35,0% (3738)
IV	54,8% (227)	73,5% (1002)	31,7% (333)	32,7% (2422)	59,4% (263)	39,7% (4247)
V	14,0% (58)	10,7% (146)	5,1% (54)	0,6% (47)	8,8% (39)	3,2% (344)
Gesamt	100,0% (414)	100,0% (1363)	100,0% (1049)	100,0% (7417)	100,0% (443)	100,0% (10686)

3.1.4. Ulzeration

Bei 38,1% (n=121) aller akrolentiginösen Melanome bestand eine Ulzeration. Im Vergleich hierzu fanden sich eine Ulzeration beim superfiziell-spreitenden Melanom viel seltener bei nur 6,8% (n=433), beim LMM bei 9,8% (n=66) und bei den sonstigen Melanomen bei 14,6% (n=51). Noch etwas häufiger als beim ALM lag eine Ulzeration beim NM mit 39,7% (n=413) vor. Die Ulzeration zeigte sich mit einem p-Wert von < 0,0001 hoch signifikant.

Ergebnisse

Tabelle 9: Ulzeration bei den histologischen Subtypen

Ulzeration	Histologischer Subtyp in % (n)					Gesamt
	ALM	NM	LMM	SSM	sonstige	
ja	38,1% (121)	39,7% (413)	9,8% (66)	6,8% (433)	14,6% (51)	12,4% (1084)
nein	61,9% (197)	60,3% (626)	90,2% (607)	93,2% (5955)	85,4% (298)	87,6% (7683)
Gesamt	100,0% (318)	100,0% (1039)	100,0% (673)	100,0% (6388)	100,0% (349)	100,0% (8767)

3.1.5. Stadium

Im Folgenden wurde das Tumorstadium der ALM und der anderen histologischen Subtypen untersucht. Das Stadium zeigte sich mit einem p-Wert < 0,0001 hoch signifikant.

Es fiel auf, dass das ALM und NM in höheren Stadien diagnostiziert wurden als SSM und LMM. 20,7% (n=79) der ALM und ähnlich viele NM mit 19,9% (n=248) wurden im Stadium III festgestellt. Eine Fernmetastasierung fand sich bei 0,8% (n=3) der ALM und 1,3% (n=16) der NM.

Insgesamt wurden die meisten kutanen Malignen Melanome in frühen Stadien erstdiagnostiziert. Am häufigsten das SSM und LMM mit 86,5% (n=6187) der SSM in Stadium I und 9,5% (n=677) im Stadium II und für das LMM ähnlich häufig mit 81,1% (n=799) im Stadium I und 16% (n=158) im Stadium II.

Im Vergleich hierzu wurden nur 78,5% (n=299) der ALM und 78,8% (n=980) der NM im Stadium I und II festgestellt. Im Stadium III befanden sich nur 3,8% (n=270) der SSM und 2,6% (n=26) der LMM. Im Stadium IV dann nur noch 0,3% (n=18) der SSM und 0,2% (n=2) der LMM.

Ergebnisse

Tabelle 10: Stadium bei Erstdiagnose der einzelnen histologischen Subtypen

Stadium bei Erstdiagnose	Histologischer Subtyp in % (n)					Gesamt
	ALM	NM	LMM	SSM	sonstige	
Stadium I	40,4% (154)	22,7% (282)	81,1% (799)	86,5% (6187)	57,1% (234)	75,3% (7656)
Stadium II	38,1% (145)	56,1% (698)	16,0% (158)	9,5% (677)	28,0% (115)	17,6% (1793)
Stadium III	20,7% (79)	19,9% (248)	2,6% (26)	3,8% (270)	14,9% (61)	6,7% (684)
Stadium IV	0,8% (3)	1,3% (16)	0,2% (2)	0,3% (18)	0,0% (0)	0,4% (39)
Gesamt	100,0% (381)	100,0% (1244)	100,0% (985)	100,0% (7152)	100,0% (410)	100,0% (10172)

3.1.6. Fehldiagnosen

Insgesamt wurden bei 6411 Patienten mit Malignem Melanom das Kriterium Fehldiagnose dokumentiert. Bei insgesamt 97,3% (n=6241) wurde keine Fehldiagnose im Stadium der Erstdiagnose gestellt, bei insgesamt 2,7% (n=170) der Patienten kam es zunächst zu einer Fehldiagnose.

Die Variable Fehldiagnosen wurde erst im Jahr 1998 verstärkt in unserem Datensatz berücksichtigt.

Es wurde die Fehldiagnose nicht weiter klassifiziert, also ob zunächst von z.B. einem subungualen Hämatom oder einer Mazeration bei Tinea pedis ausgegangen wurde.

Am häufigsten wurde eine Fehldiagnose beim ALM mit 15,4% (n=45) gestellt. Im Vergleich hierzu kam es bei sehr wenigen, nämlich 1,5% (n=66) der SSM,

3,4% (n=25) der NM, 3,2% (n=22) der LMM und 3,1% (n=12) der sonstigen Melanome zu einer Fehldiagnose.

Beim NM, LMM und den sonstigen Melanomen bestand ein sehr ähnliches Verhältnis der Rate an Fehldiagnosen.

Es zeigte sich in Bezug auf die Fehldiagnosen eine hohe Signifikanz mit einem p-Wert von < 0,0001.

Tabelle 11: Fehldiagnose bei den einzelnen histologischen Subtypen

Fehldiagnose	Histologischer Subtyp in % (n)					Gesamt
	ALM	NM	LMM	SSM	sonstige	
ja	15,4% (45)	3,4% (25)	3,2% (22)	1,5% (66)	3,1% (12)	2,7% (170)
nein	84,6% (247)	96,6% (715)	96,8% (658)	98,5% (4246)	96,9% (375)	97,3% (6241)
Gesamt	100,0% (292)	100,0% (740)	100,0% (680)	100,0% (4312)	100,0% (387)	100,0% (6411)

3.2. Deskriptive Übersicht der akral lokalisierten Melanome

Insgesamt fanden sich in unserer Auswertung 535 kutane maligne Melanome an Händen Füßen.

Zu den an akraler Lokalisation beschriebenen Melanome zählten Melanome, welche sich an Hand-und Fußrücken, palmar und plantar, sowie subungual befinden. Insgesamt befanden sich 535 der insgesamt 10532 Melanome in akraler Lokalisation. Für 154 der kutanen Malignen Melanome fehlten die Lokalisationsangaben in unserem Datensatz.

Tabelle 12 zeigt die Verteilung der histologischen Subtypen des malignen Melanoms an Händen und Füßen, jedoch wurde hier nicht eine genauere Lokalisation angegeben.

Die Tabelle zeigt, dass die meisten an akraler Lokalisation beschriebenen Melanome histopathologisch ein ALM waren. Diese machen 63,4% (n=339) der kutanen Malignen Melanome an Händen und Füßen aus.

Das NM kam mit 6,5% (n=35) an Händen und Füßen vor und 26,4% (n=141) der SSM fanden sich an dieser akralen Lokalisation.

Fast kaum war ein LMM mit 0,4% (n=2) an den Händen und Füßen lokalisiert.

Die Lokalisation des histologischen Subtyps zeigte sich mit einem p-Wert < 0,0001 hoch signifikant.

Tabelle 12: Histologischer Subtyp und Lokalisation an Hand und Fuß

Histologischer Subtyp	Lokalisation in % (n)		Gesamt
	Hand/Fuß	sonstige	
ALM	63,4% (339)	0,0% (0)	3,2% (339)
NM	6,5% (35)	13,1% (1305)	12,7% (1340)
LMM	0,4% (2)	10,4% (1043)	9,9% (1045)
SSM	26,4% (141)	72,3% (7228)	70,0% (7369)
sonstige	3,4 (18)	4,2% (421)	4,2% (439)

Ergebnisse

Gesamt	100,0% (535)	100,0% (9997)	100,0% (10532)
--------	-----------------	------------------	-------------------

3.2.1. Lokalisation

Je nach klinischer Lokalisation wurden die malignen Melanome an akraler Lokalisation wie folgt eingeteilt:

- Handrücken/Fußrücken
- Palmar/plantar
- Subungual (Hand/Fuß)

Akral lokalisiert zeigten sich die meisten malignen Melanome am Fuß (433/535) mit 80,9%.

Insbesondere die meisten der akrolentiginösen Melanome befanden sich am Fuß (274/339) mit 80,8%. Hingegen waren nur 19,2% (65/339) an der Hand lokalisiert.

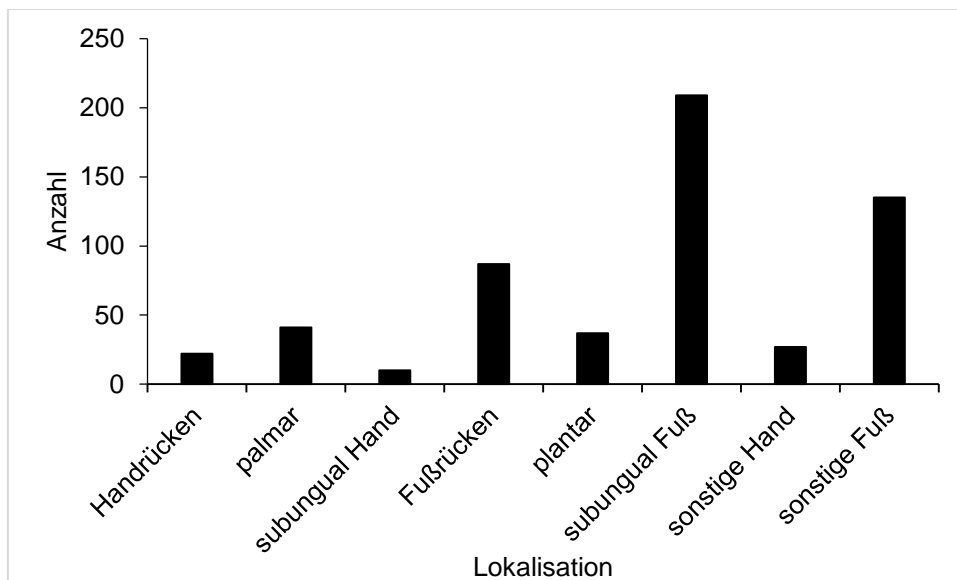


Abbildung 4: Anzahl der akralen Melanome nach Lokalisation

3.2.2. Verteilung der einzelnen Subtypen an akraler Lokalisation

Insgesamt waren an akraler Lokalisation am häufigsten ALM mit 63,4% (n=339) zu finden, 26,4% (n=141) der akral lokalisierten Melanome waren vom histologischen Subtyp ein SSM, 6,5% (n=35) ein NM und nur 0,4% (n=2) dem LMM zuzuordnen.

Palmoplantar und subungual fanden sich am häufigsten akrolentiginöse Melanome, während an Hand-und Fußrücken auch SSM und NM vorkamen.

Palmoplantar waren 20,4% (n=69) der **ALM** lokalisiert. Das machten 86,3% aller histologischer Subtypen an dieser akralen Lokalisation aus.

Am häufigsten fand sich das ALM subungual mit 44,5% (n=151) der ALM. Das waren insgesamt 82,1% aller histologischen Subtypen an dieser akralen Lokalisation. An Hand-und Fußrücken kamen nur 4,4% (n=15) der ALM vor.

An Hand-und Fußrücken zeigte sich an akraler Lokalisation am häufigsten das **SSM** mit 56% (n=79). Subungual waren diese mit 10,6% (n=15) zu finden, palmoplantar nur selten mit 3,5% (n=5).

Das **NM** war an akraler Lokalisation am häufigsten subungual mit 42,9% (n=15) von den insgesamt 35 NM an akraler Lokalisation festzustellen. 20% (n=7) der NM waren an Hand-und Fußrücken lokalisiert.

Palmoplantar kamen nur 11,4% (n=4) der NM an dieser akralen Lokalisation vor.

Das **LMM** war kaum akral lokalisiert. In unserem Datensatz wurden 0,4% (n=2) als LMM dokumentiert.

Tabelle 9: Verteilung der einzelnen histologischen Subtypen an akraler Lokalisation (in Zahlen) mit genauer Lokalisationsangabe Hand/Fuß

Histologischer Typ	Lokalisation akral				Gesamt
	Hand-/Fußrücken	subungual	palmar/plantar	sonstige	

Ergebnisse

ALM	Lokalisation	Hand	3	8	35	19	65
		Fuß	12	143	34	85	274
	Gesamt		15	151	69	104	339
NM	Lokalisation	Hand	0	1	3	0	4
		Fuß	7	14	1	9	31
	Gesamt		7	15	4	9	35
LMM	Lokalisation	Hand	1	1	0	0	2
	Gesamt		1	1	0	0	2
SSM	Lokalisation	Hand	16	0	3	6	25
		Fuß	63	15	2	36	116
	Gesamt		79	15	5	42	141
sonstige	Lokalisation	Hand	2	0	2	2	6
		Fuß	5	2	0	5	12
	gesamt		7	2	2	7	18

Tabelle 13: Verteilung der ALM und anderen histologischen Subtypen an akraler Lokalisation (Anzahl, Prozent)

Histologischer Subtyp		Lokalisation akral				Gesamt
		Hand- /Fußrücken	subungual	palmar/plantar	sonstige	
ALM	Anzahl	15	151	69	104	339
	% in Histo- typ	4,4%	44,5%	20,4%	30,7%	100,0%

Ergebnisse

	% in Lokalisation akral	13,8%	82,1%	86,3%	64,2%	63,4%
NM	Anzahl	7	15	4	9	35
	% in Histotyp	20,0%	42,9%	11,4%	25,7%	100,0%
	% in Lokalisation akral	6,4%	8,2%	5,0%	5,6%	6,5%
LMM	Anzahl	1	1	0	0	2
	% in Histotyp	50,0%	50,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% in Lokalisation akral	0,9%	0,5%	0,0%	0,0%	0,4%
SSM	Anzahl	79	15	5	42	141
	% in Histotyp	56,0%	10,6%	3,5%	29,8%	100,0%
	% in Lokalisation akral	72,5%	8,2%	6,3%	25,9%	26,4%
sonstige	Anzahl	7	2	2	7	18
	% in Histotyp	38,9%	11,1%	11,1%	38,9%	100,0%
	% in Lokalisation akral	6,4%	1,1%	2,5%	4,3%	3,4%
Gesamt	Anzahl	109	184	80	162	535
	% in Histotyp	20,4%	34,4%	15,0%	30,3%	100,0%
	% in Lokalisation akral	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

3.3. 5-Jahres-Melanomspezifische Überleben

3.3.1. Vergleich der akrolentiginösen Melanome mit den anderen histologischen Subtypen in Hinblick auf das Überleben

Das ALM im Stadium des Primärtumors wurde bezüglich des Überlebens mit den anderen histologischen Subtypen verglichen.

Bei den sonstigen histologischen Subtypen lag das 5-Jahres-Melanomspezifische Überleben bei 91,6% (KI 91,0%;92,2%). Das 10-Jahres-Melanomspezifische Überleben war etwas niedriger bei 88,7% (KI 87,2%;89,6%).

Beim ALM lag das 5-Jahres-Melanomspezifische-Überleben niedriger bei 74,5% (KI 69,7%;79,4%) und das 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben war noch niedriger mit 64,7% (KI 63,2%; 65%) anzugeben.

Der p-Wert zeigte sich auch hier mit $< 0,0001$ hoch signifikant.

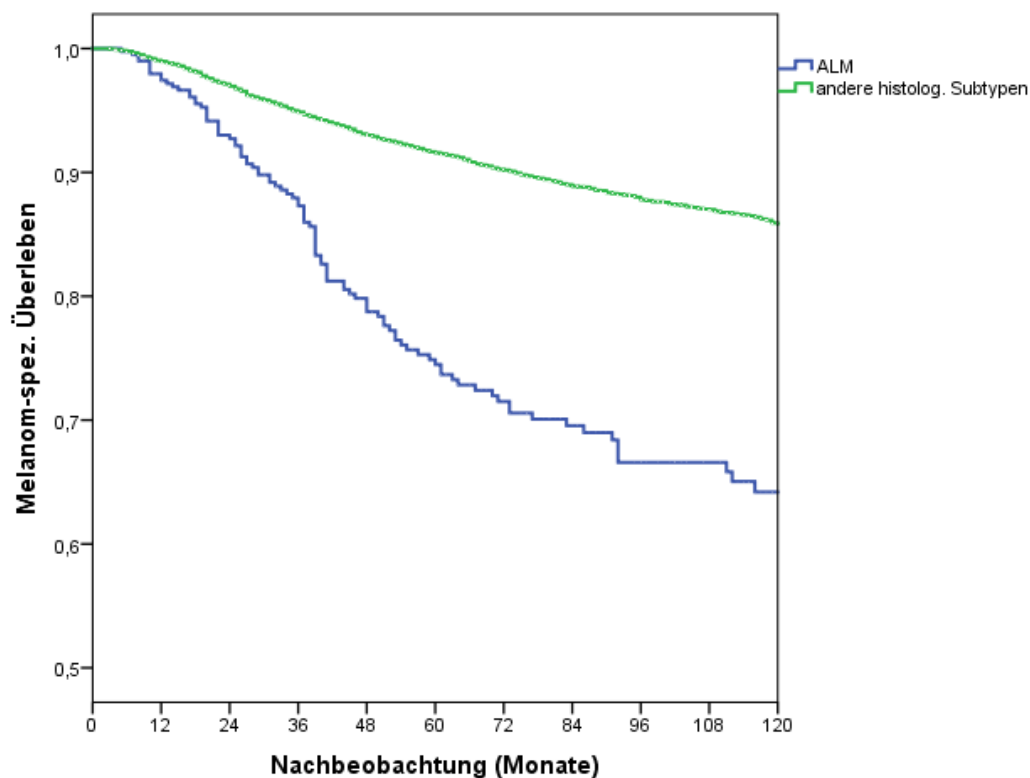


Abbildung 5: Melanomspezifische Überleben für ALM und andere Melanom-Subtypen (Log Rank Test: $p < 0,0001$)

3.4. Prognostische Faktoren beim ALM und das Melanom-spezifische Überleben beim ALM

3.4.1. Univariate Analyse

Es erfolgte eine univariate Analyse mittels Kaplan-Meier der einzelnen Faktoren bei den 414 untersuchten akrolentiginösen Melanomen.

Hier zeigten sich das Alter, die Tumordicke, die Ulzeration, das Invasionslevel, die Wächterlymphknoten-Biopsie, als auch das Tumorstadium bei Erstdiagnose signifikant als prognostischer Faktor ($p < 0,05$).

Lediglich das **Geschlecht** stellte keinen signifikanten prognostischen Faktor dar (p -Wert = 0,09). Hier zeigte sich für das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben bei Männern und Frauen $> 70\%$, das 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben bei Frauen bei 67,4% (KI 59%;75,8%) und bei Männern 59,6% mit einem KI von 50,4% und 68,8%.

Bezüglich des prognostischen Faktors **Alter** lag das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben bei Patienten jünger als 45 Jahren bei denen ein ALM diagnostiziert wurde bei 91,5% (KI 82,3%;100,7%). Annähernd so hoch konnte das 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben mit 87,9% (KI 76,7%;99,1%) festgestellt werden. Für Patienten ≥ 65 Jahren lag das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben mit 72,1% (KI 64,8%;79,4%) deutlich niedriger. Das 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben präsentierte sich zudem mit 62,8% (KI 54%;71,6%) deutlich niedriger.

Das Alter zeigte sich mit einem p -Wert von 0,049 signifikant.

In Bezug auf die **Tumordicke nach Breslow** fiel auf, dass mit steigender Tumordicke das 5- und 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben beim ALM gesunken ist. Das 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben lag bei einer Tumordicke < 1 mm bei 93,4% (KI 85,2%;101,6%), hingegen bei einer Tumordicke > 4 mm sank es auf 28,7% (KI 15,8%;41,6%).

Das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben war bei einer Tumordicke bis 1 mm mit 97,1% (KI 93%;101,2%) anzugeben. Hingegen lag das 5-Jahres-

Melanom-spezifische Überleben bei einer Tumordicke größer als 4 mm deutlich niedriger bei nur 44% (KI 32%;56%).

Bezüglich der medianen Tumordicke ≤ 2 mm zeigte sich das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben bei 88,7% (KI 83,6%;93,8%), das 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben bei 82,6% (KI 75,5%;89,7%).

Mit steigender Tumordicke bei einem Median > 2 mm lag das 5-Jahres Melanom-spezifische Überleben nur noch bei 59% (KI 51%;67%) und das 10 Jahres-Melanom-spezifische Überleben sank weiter auf 46% (KI 36,6%;55,4%).

Die Tumordicke nach Breslow und die mediane Tumordicke zeigten sich mit einem p-Wert $< 0,001$ hoch signifikant.

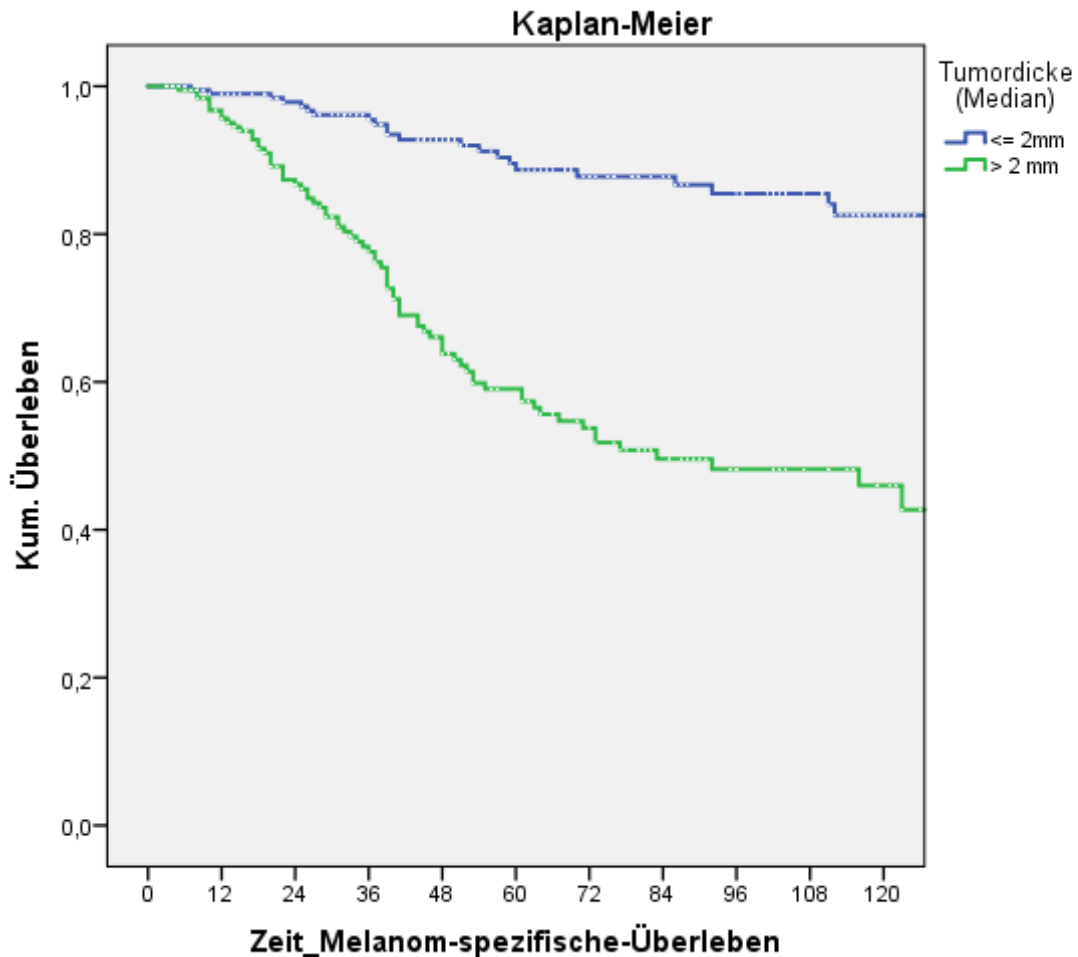


Abbildung 6: Melanom-spezifische Überleben beim ALM in Abhängigkeit von der medianen Tumordicke

Bei vorliegender **Ulzeration** lag das 5- und 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben deutlich niedriger als bei fehlender Ulzeration.

Das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben war bei 53,1% (KI 42,9%;63,9%), etwas niedriger das 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben mit 44,1% (KI 33,3%;54,9%). Deutlich höher lag das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben bei 83,1% (KI 76,6%;89,6%) und das 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben bei 74,5% (KI 65,9%;83,1%) bei fehlender Ulzeration.

Die Ulzeration zeigte sich mit einem p-Wert von $< 0,001$ als prognostischer Faktor hoch signifikant.

Bei der Berechnung des **Invasionslevels nach Clark** wurden Patienten mit einem ALM und einem Invasionslevel von I, also einem Melanoma in situ nicht berücksichtigt.

Bezüglich des Invasionslevels von II zeigte sich sowohl das 5-als auch das 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben sehr hoch mit 92,3% (KI 77,8%;106,8%).

Mit steigendem Invasionslevel ist das 5- und 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben gesunken. Bei einem Invasionslevel von V, also einer Invasion in die Subkutis, stellte sich das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben mit 36,9% (KI 21,2%;52,6) und das 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben mit 23,7% (KI 9,2%;38,2%) deutlich niedriger dar.

Der prognostische Faktor das Invasionslevel war mit einem p-Wert von $< 0,001$ hoch signifikant.

Das Vorliegen von einem oder mehreren positiven Wächterlymphknoten im Vergleich zu einer unauffälligen **Wächterlymphknoten-Biopsie** zeigte zudem eine hohe Signifikanz ($p < 0,001$) in Bezug auf das 5- und 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben.

Das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben war bei positiver Wächterlymphknoten-Biopsie bei 46,2% mit einem KI von 29,9% und 62,5%. Bei negativer

WLKB lag es deutlich höher bei 81,4% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 74,3% und 88,5%.

Beides zeigte sich beim 10-Jahres-Melanom-spezifischen Überleben niedriger mit 32,5% (KI 14,9%;50,1%) bezüglich der positiven WLKB und 71% (KI 61,4%;80,6%) bei negativem Wächterlymphknoten.

Auch bezüglich des **Stadiums** zeigte sich, dass umso höher das Stadium beim ALM war, desto niedriger lag das 5- und 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben.

Das Tumorstadium III (Intransit- und Satellitenmetastasen und regionäre LK-Metastasen) und das Stadium IV (Fernmetastasierung) wurden hier bei niedriger Fallzahl zusammengefasst. Das Stadium 0 (in-situ Tumore) wurde nicht berücksichtigt.

Im Stadium I war das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben sehr hoch bei 92,3% (KI 87%;97,6%). Auch das 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben zeigte sich nur etwas geringer mit 85,2% (KI 76,8%;93,6%).

Im Stadium III und IV lag das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben nur noch bei 44,6% (KI 31,5%;57,7%) und das 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben noch niedriger bei 30,6% (KI 14,9%;46,3%).

Das Tumorstadium war als prognostischer Faktor mit einem p-Wert < 0,001 hoch signifikant.

Tabelle 14: Prognostische Faktoren, 5- und 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben beim ALM

Prognostischer Faktor	5-Jahres-Überleben	10-Jahres-Überleben	p-Wert
Alter			= 0,049
<45J.	91,5%	87,9%	
45-64J.	(82,3%;100,7%)	(76,7%;99,1%)	
≥65J.	72,7%	60,4%	
	(64,7%;80,7%)	(50,6%;70,2%)	
	72,1%	62,8%	

Ergebnisse

	(64,8%;79,4%)	(54%;71,6%)	
Geschlecht m	70,7%	59,6%	= 0,09
w	(62,9%;78,5%)	(50,4%;68,8%)	
	77,4%	67,4%	
	(71,1%;83,7%)	(59%;75,8%)	
Tumordicke ≤1mm	97,1%	93,4%	< 0,001
1,01-2mm	(93%;101,2%)	(85,2%;101,6%)	
2,01-4mm	81,9%	74,3%	
>4mm	(73,5%;90,3%)	(63,7%;84,9%)	
	71,5%	61,9%	
	(61,5%;81,5%)	(50,1%;73,7%)	
	44,0%	28,7%	
	(32%;56%)	(15,8%;41,6%)	
Td Med ≤2mm	88,7%	82,6%	< 0,001
>2mm	(83,6%;93,8%)	(75,5%;89,7%)	
	59%	46%	
	(51%;67%)	(36,6%;55,4%)	
Ulzeration Ja	53,1%	44,1% (33,3%;54,9%)	< 0,001
	(42,9%;63,9%)	74,5%	
Nein	83,1%	(65,9%;83,1%)	
	(76,6%;89,6%)		
Invasionslevel II	92,3%	92,3%	< 0,001
	(77,8%;106,8%)	(77,8%;106,8%)	
III	88,5%	82,6%	
IV	(78,7%;98,3%)	(68,3%;96,9%)	
V	72,3%	63,1%	
	(64,7%;79,9%)	(54,1%;72,1%)	

Ergebnisse

		36,9% (21,2%;52,6%)	23,7% (9,2%;38,2%)	
Wächterlymphknoten- Biopsie	ja	46,2%	32,5%	< 0,001
	nein	(29,9%;62,5%)	(14,9%;50,1%)	
		81,4% (74,3%;88,5%)	71,0% (61,4%;80,6%)	
Stadium	I	92,3%	85,2%	< 0,001
	II	(87%;97,6%)	(76,8%;93,6%)	
	III-IV	70,3% (61,9%;78,7%)	60,4% (50,6%;70,2%)	
		44,6% (31,5%;57,7%)	30,6% (14,9%;46,3%)	

3.4.2. Multivariate Analyse

Die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse bezüglich des ALM wurden hinsichtlich ihrer prognostischen Faktoren untersucht.

Hier wurde das Melanom-spezifische Überleben beim akrolentiginösen Melanom in Bezug auf die Tumordicke, die Ulzeration, das Stadium und die Wächterlymphknotenbiopsie hin untersucht. Eine Auswertung des Kollektivs bezüglich des prognostischen Faktors Invasionslevel und der Td in ihre einzelnen Tumordicken aufgeteilt, war aufgrund der inhomogenen Fallzahlen nicht möglich. Daher wurde in der multivariaten Analyse die mediane Td berücksichtigt.

Tabelle 15 zeigt, dass Tumordicke, Ulzeration, Stadium und ein bzw. mehrere positive Wächterlymphknoten keine signifikanten unabhängig prognostischen Faktoren darstellten. Allerdings zeigten sich eindeutige Tendenzen, dass bezüglich des Melanom-spezifischen Überleben mit steigender **Tumordicke** bei

einer medianen Tumordicke > 2 mm beim ALM, das Risiko am ALM zu versterben um das 1,3-fach anstieg.

Bezüglich der **Ulzeration** zeigte sich, dass ein fast doppelt so hohes Risiko bestand, an einem ulzerierten ALM zu versterben (HR=1,53).

Mit steigendem **Stadium** zeigte sich zudem ein erhöhtes Risiko am ALM zu versterben. Im Stadium II bestand ein 3,64-fach erhöhtes Risiko am ALM zu versterben und bei einem invasiven Stadium von III und IV stieg das Risiko auf das knapp Zehnfache an (HR=10,35).

Zudem zeigte der Nachweis eines oder mehrerer positiver **Wächterlymphknoten** ein 1,16-fach erhöhtes Risiko am ALM zu versterben.

Tabelle 15: Melanom-spezifische Überleben in Bezug auf Tumordicke, Ulzeration, Stadium und Wächterlymphknoten-Biopsie, Cox-Regessionsanalyse

Prognostischer Faktor	Melanom-spezifische Überleben	
	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
Td (ALM)		
Td med ≤2mm	1	= 0,581
Td med >2mm	1,3 (0,52; 3,24)	
Ulzeration		
nein	1	= 0,225
ja	1,53 (0,77; 3,03)	
Stadium		
I	1	= 0,144
II	3,64	
III+IV	10,35	

WLKB		
negativ	1	< 0,896
positiv	1,16 (0,13;10,3)	

3.5. Wächterlymphknoten und makroskopische Lymphknotenmetastasierung

In unserem Datensatz wurden zu 2899 kutanen malignen Melanomen Angaben zur WLKB gemacht. Die WLKB wurde in unserem Datensatz erst seit 1992 dokumentiert.

Der Wächterlymphknoten beim ALM war **insgesamt** bei 24,4% der Patienten positiv. Hingegen fanden sich positive Wächterlymphknoten beim nodulären Melanom bei 20,5% der Patienten. Beim LMM hingegen war der Wächterlymphknoten bei nur 5,5% der Patienten und beim SSM bei 11,6% der Patienten positiv.

Es fanden sich beim ALM und NM annähernd gleich häufig **ein** positiver Wächterlymphknoten (ALM 17,6% und NM 16,8%), gefolgt von den sonstigen Melanomen mit 13% (n=32), den SSM mit 10,5% (n=168) und am Seltensten bei den LMM mit 4,3% (n=7). Insgesamt zeigte sich auch für den histologischen Subtyp ALM zwei oder mehr Wächterlymphknoten am häufigsten positiv mit 6,8% (n=15). Für die sonstigen Melanome wurden zwei oder eine höhere Anzahl an Wächterlymphknoten mit 4,1% (n=10) festgestellt. Fast gleich häufig wie beim NM mit 3,7% (n=25). Nur beim SSM und LMM zeigten sich weniger als 1% mit zwei oder mehr Wächterlymphknoten positiv.

Es zeigt sich bezüglich der Wächterlymphknoten-Biopsie eine hohe Signifikanz mit $p < 0,0001$.

In Tabelle 17 ist die makroskopische Lymphknotenmetastasierung dargestellt.

Ergebnisse

Hier wird mittels Crosstab dargestellt, dass sich bei 35,3% (n=146) der Patienten mit einem ALM eine regionäre Lymphknotenmetastasierung zeigte. Beim NM fand sich eine makroskopische LK-Metastasierung etwa gleich häufig wie beim ALM bei 33,8% (n=461), beim LMM nur selten bei 7,1% (n=74), beim SSM bei 9,6% (n=715) und bei den sonstigen Melanomen bei 18,1% (n=80).

Es zeigte sich bezüglich der makroskopischen Lymphknotenmetastasierung eine hohe Signifikanz mit einem p-Wert von $p < 0,0001$.

Es ist festzustellen, dass beim histologischen Subtyp ALM der Lymphknotenbefall im Wächterlymphknoten und auch die makroskopische Lymphknotenmetastasierung häufiger als bei anderen Melanomen vorkam.

Am zweithäufigsten fanden sich positive Wächterlymphknoten und eine makroskopische Lymphknotenmetastasierung beim NM.

Tabelle 16: Anzahl positiver Wächterlymphknoten (Pearson Chi² Test < 0,0001)

Anzahl Wächterlymphknoten	Histologischer Subtyp in % (n)					Gesamt
	ALM	NM	LMM	SSM	sonstige	
0	75,6% (167)	79,5% (534)	94,5% (154)	88,4% (1411)	82,9% (204)	85,2% (2470)
1	17,6% (39)	16,8% (113)	4,3% (7)	10,5% (168)	13,0% (32)	12,4% (359)
≥2	6,8% (15)	3,7% (25)	1,2% (2)	1,1% (18)	4,1% (10)	2,4% (70)
Gesamt	100,0% (221)	100,0% (672)	100,0% (163)	100,0% (1597)	100,0% (246)	100,0% (2899)

Ergebnisse

Tabelle 17: Anzahl makroskopischer Lymphknotenmetastasen (Pearson Chi²-Test:<0,0001)

makroskopische LK-Metastase	Histologischer Subtyp in % (n)					Gesamt
	ALM	NM	LMM	SSM	sonstige	
nein	64,7% (268)	66,2% (902)	92,9% (975)	90,4% (6702)	81,9% (363)	86,2% (9210)
ja	35,3% (146)	33,8% (461)	7,1% (74)	9,6% (715)	18,1% (80)	13,8% (1476)
Gesamt	100,0% (414)	100,0% (1363)	100,0% (1049)	100,0% (7417)	100,0% (443)	100,0% (10686)

4 Kasuistiken zu Patienten mit klinischen Fehldiagnosen

Die Abbildungen und Angaben zum Alter der Patienten wurden bei Erstdiagnose erfasst. Die Fotos entstammen dem Fotolabor der Hautklinik Tübingen.

Abbildung 7 zeigt die Fehldiagnose einer **Wundheilungsstörung**, differentialdiagnostisch **Onychomykose** des rechten Großzehennagels bei einer 75-jährigen Patientin. Es wurde über ein Jahr eine konservative Wundtherapie durchgeführt. Dann erfolgte bei weiter fehlender Abheilungstendenz eine diagnostische Probebiopsie. Der histopathologische Befund zeigte ein akrales subunguales Melanom. Die Tumordicke nach Breslow betrug 1,25 mm, keine dermalen Mitosen fassbar. Bei Erstdiagnose 2014 fand sich die Patientin in Stadium IB, pT2aN0M0. Die angeschlossene Wächterlymphknoten-Biopsie zeigte sich negativ.

Zwei Jahre nach Erstdiagnose kam es zu einem Lokalrezidiv, es erfolgte eine R0-Resektion. Sonographisch zeigte sich der V.a. eine Lymphknotenmetastase inguinal rechts, welche mittels angeschlossener Lymphadenektomie entfernt werden konnte. Es zeigten sich Lymphknotenmetastasen mit Kapselüberschreitung. Des Weiteren fielen klinisch Intransitfiliae am rechten Bein auf, welche auch exzidiert wurden. Es folgte eine heimatnahe adjuvante Radiatio der rechten Leiste und des rechten Beines. Im Verlauf wurde 2017 bei erneutem Auftreten von Intransitfiliae und pulmonalen Filiae eine Immuntherapie mit Pembrolizumab eingeleitet. Die Patientin befindet sich derzeit im Stadium IIIC. Bezüglich des Mutationsstatus ist sie BRAF, NRAS und C-KIT Wildtyp.



Abbildung 7: Akrolentiginöses subunguales Melanom, Fehldiagnose Wundheilungsstörung DD Onychomykose

Abbildung 8 zeigt die Fehldiagnose einer **Ulzeration nach operativer Entfernung einer Hyperkeratose** plantar rechts bei einem 76-jährigen Patienten. Der Patient wurde im Verlauf nach sechs Monaten erstmalig in der Wundsprechstunde der Hautklinik vorgestellt.

In einer diagnostischen Probebiopsie bestätigte sich im Jahr 2011 ein plantar lokalisiertes akrolentiginöses Melanom. In der Exzision zeigte sich eine Tumordicke nach Breslow von 11mm. Die WLKB verblieb negativ. Sechs Monate nach Diagnosestellung stellte sich der Patient mit einer bräunlich-schwarzen Macula an der rechten Fußsohle in der Melanom-Nachsorge vor. Er gab an, dass ein **Trauma** ursächlich für die Hautveränderung sei. Es erfolgte eine weitere Exzision bei klinischem Verdacht auf ein Lokalrezidiv. Im Verlauf zeigten sich multiple Lymphknotenmetastasen inguinal und ilial, Intransitfiliae, aber auch cerebrale und pulmonale Metastasen. Es bestanden Vortherapien mit vier Zyklen Ipilimumab im Rahmen einer Studie, bei positiver NRAS-Mutation eine Therapie mit einem MEK-Inhibitor im Jahr 2014 über drei Monate im Rahmen einer Studie, zudem eine Polychemotherapie mit zwei Zyklen Carboplatin und

Paclitaxel, als auch eine Elektrochemotherapie mit Bleomycin bei Intransitfiliae. Nach vier Jahren Therapie wurde im Jahr 2015 in der interdisziplinären Hauttumorkonferenz der Beschluss einer Best supportive care entschieden. Der Patient ist im Januar 2016 verstorben.



Abbildung 8: Akrolentiginöses Melanom plantar, Fehldiagnose Ulzeration nach Entfernung einer plantaren Hyperkeratose

Abbildung 9 zeigt die Fehldiagnose eines **Nävus/Melanonychia striata** subungual am linken Zeigefinger bei einer 72-jährigen Patientin.

Sie berichtete, dass sie seit 30 Jahren eine streifige bräunliche Hautveränderung im Bereich des Nagels des linken Zeigefingers habe. Vor 15 und sieben Jahren habe man dort eine Probenbiopsie entnommen, die kein Hinweis für Malignität zeigte.

Sie stellte sich nun im Jahr 2017 zur klinischen Verlaufskontrolle der longitudinalen Melanonychie vor. Eine erneute Probenbiopsie zeigte ein Melanoma in situ. Die anschließende Exzision mit 5 mm Sicherheitsabstand zeigte eine akrolentiginöses Melanom in situ.

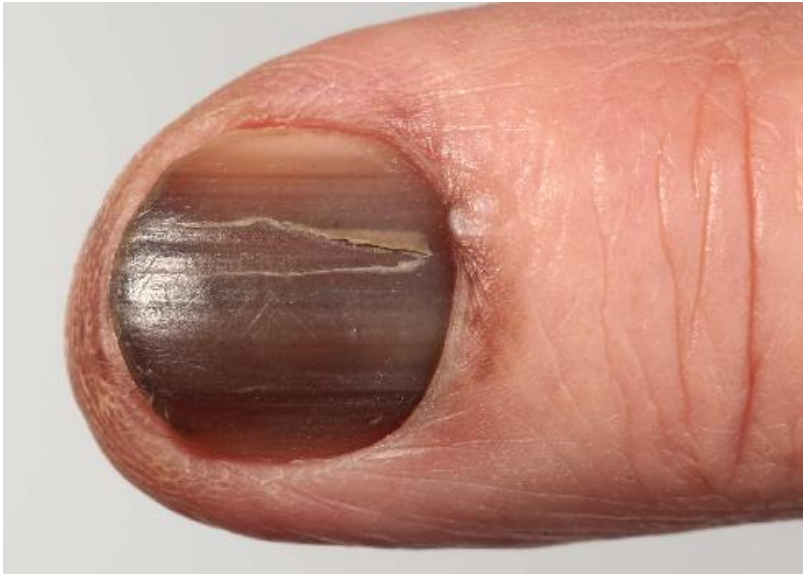


Abbildung 9: Subunguales akrolentiginöses Melanoma in situ, Fehldiagnose Melanonychie/Nävus

5 Diskussion

5.1. Epidemiologische Ergebnisse im Vergleich mit der Literatur

Das Gesamtkollektiv in dieser Arbeit umfasste 10686 Patienten mit einem kutanen malignen Melanom, wobei bei 414 (3,9%) Patienten ein akrolentiginöses Melanom diagnostiziert wurde.

Insgesamt wurde in der Literatur die Häufigkeit des ALM in der weißen Bevölkerung mit 1-7% angegeben (Richard et al., 2000, Cress and Holly, 1997). Hingegen trat das ALM deutlich häufiger bei Asiaten mit 58%-85,9% (Jung et al., 2013, Chang et al., 2004) und in der schwarzen Bevölkerung auf (Bradford et al., 2009). Bradford et al. gaben an, dass das ALM bei der dunkel pigmentierten Bevölkerung 36% aller kutanen Malignen Melanome einnahm. Insgesamt war die Inzidenz vom ALM bei der dunkel- und hellhäutigen Bevölkerung gleich. Sie gaben an, dass das Melanom-spezifische Überleben beim ALM unterschiedlich in den verschiedenen ethnischen Gruppen war. Die 5- und 10-Jahres-Melanom-spezifische Überlebensraten beim ALM waren am höchsten bei den Nord- und Mitteleuropäern (82,6% und 69,4%), gefolgt von der schwarzen Bevölkerung (77,2% und 71,5%) und am niedrigsten bei den Südeuropäern (72,8% und 57,3%) und den Menschen aus dem asiatischen und pazifischen Raum (70,2% und 54,1%). Insgesamt kam das maligne Melanom in der dunklen Bevölkerungsgruppe deutlich seltener vor (Bradford et al., 2009, Garbe and Blum, 2001).

Noch 1993 gingen Sutherland et al. (1993) davon aus, dass das ALM in der dunkel pigmentierten Bevölkerung eine schlechtere Prognose auf das Überleben hätte.

Die Inzidenz des akrolentiginösen Melanoms in der weißen und pigmentierten Population war weitestgehend gleich und entstand wohl unabhängig von der Sonnenexposition (Kuchelmeister et al., 2000).

Insgesamt machten ALM 3% aller Melanome in Deutschland aus, in Asien etwa 60-70% aller Melanome. Bei der weißen Bevölkerung fand sich das ALM deutlich seltener von allen Subtypen der kutanen malignen Melanome (Cress and

Holly, 1997, Wang et al., 2016, Teramoto et al., 2017). Im Vergleich hierzu fand sich das ALM deutlich häufiger bei Asiaten und Afrikanern (Coleman et al., 1980, Mahendraraj et al., 2017, Goydos and Shoen, 2016).

Das ALM hat einige besondere Charakteristika. Die Prädilektionsstellen an denen die meisten ALM lokalisiert waren, sind weitgehend von der UV-Strahlung abgesondert, so dass angenommen wurde, dass dieser Einfluss keine besondere Rolle bei der Entstehung vom ALM einnimmt (Kuchelmeister et al., 2000) .

Es wurden in der Vergangenheit viele Einflussfaktoren zur Entstehung akraler Melanome bzw. ALM untersucht und diskutiert. Es wurden UV-Strahlung, chemische Exposition, Traumata sowie niedrige Vitamin D-Spiegel diskutiert. Jedoch bleibt die Pathogenese weiterhin unklar (Paolino et al., 2015, Bello et al., 2013, O'Leary et al., 2000).

Diskutiert wurden zur Entstehung akraler beziehungsweise ALM biologische Unterschiede. Diese müssen noch weiter untersucht werden. ALM waren nur selten BRAF oder C-KIT mutiert. Zum Beispiel Paolino et al. untersuchte die Korrelation von Vitamin D-Spiegel und BRAF-Mutation (13%) an akral lokalisierten Melanomen gegenüber kutanen Malignen Melanomen an sonnenexponierten Arealen (BRAF 41%). Zudem waren die Vitamin-D-Spiegel bei Patienten mit akral lokalisierten Melanomen niedriger gewesen, so dass Paolino et al. hierdurch sich bestätigt sah, dass es zur Entstehung von ALM durch weitere Signalwege kommt (Paolino et al., 2015). Die molekulargenetischen Besonderheiten müssen weiter erforscht werden und könnten in naher Zukunft zu weiteren zielgerichteten Therapie führen (Durbec et al., 2012).

Bisher hatten molekulargenetische Untersuchungen einige Unterschiede in Bezug auf den Mutationsstatus vom ALM zu den anderen kutanen malignen Melanomen zeigen können. BRAF Mutationen mit 14,8% und NRAS Mutationen mit 13,3% kamen beim ALM deutlich seltener als bei den anderen kutanen malignen Melanomen vor. Diese zeigten zu etwa 50% eine BRAF Mutation, besonders das SSM und zu 20% eine NRAS-Mutation. Es wurden beim ALM häufiger Mutationen des KIT-Gens gefunden als bei den anderen kutanen Malignen Melanomen (Zebary et al., 2013). Die Molekulargenetik ist weiterhin großes The-

ma. Hier führte z.B. Furney et al. eine Ganzgenomsequenzierung von wenigen metastatischen Tumoren beim ALM durch und verglichen ihre Daten mit veröffentlichten Studien, um wiederkehrende mutierte Gene zu identifizieren (Fernandes et al., 2015, Furney et al., 2014, Zebary et al., 2013). In der Literatur wurden z.B. TERT-Gen-Amplifikationen beschrieben, welche mit einer schlechteren Prognose beim ALM assoziiert sein sollten (Teramoto et al., 2017, Diaz et al., 2014). In einer von Xu et al. 2015 veröffentlichten Studie wurden Tumormaterialien von 90 Patienten mit malignen akralen Melanomen mit einem BRAF und NRAS Status Wildtyp durch Immunhistochemie und Western-Blot näher untersucht. Es zeigte sich, dass die erhöhte Expression von β -Catenin, lymphoid-Enhancer-bindenden-Protein-1 und Heparanase-1 signifikant mit einer verminderten Überlebensrate und einer schlechten Prognose korrelierten (Xu et al., 2015).

In einer Studie von Paolino et al. wurde bei 13,8% der ALM eine BRAF Mutation gefunden. Er stellte fest, dass es bei akralen Melanomen an Händen und Füßen gleich häufig zu Rezidiven kam. Es wurde aus der Datenanalyse geschlossen, dass aufgrund des Fehlens von Unterschieden im Gesamtüberleben bei an den Händen lokalisierten akralen Melanomen gegenüber akraler Melanome an den Füßen eine Aggressivität der Tumore mit einer ausgeprägten Mutationsrate und anatomisch ortsspezifischen Charakteristika einhergehen musste und nicht damit, ob die Läsion gut sichtbar und ggf. der UV-Strahlung ausgesetzt war (Paolino et al., 2016).

5.2. Klinische Charakteristika beim akrolentiginösen Melanom

5.2.1. Geschlecht

In dieser Arbeit zeigte sich bezüglich der Geschlechterverteilung bei den 414 untersuchten Patienten mit ALM, dass mehr Frauen an einem akrolentiginösen Melanom erkrankten als Männer. Das Patientenkollektiv bestand zu 42,3% (n=175) aus Männern und zu 57,7% (n=239) aus Frauen. Dies entspricht einem Verhältnis von 1:1,3 (Männer: Frauen).

Bezüglich des Auftretens eines NMs und LMMs fand sich kein ein Unterschied zwischen Männern und Frauen. Es zeigte sich eine Verteilung von 50,4% (n=687) Frauen zu 49,6% (n=676) beim NM und eine Verteilung von 50,8% (n=533) Frauen zu 49,2% (n=516) Männern beim LMM.

Lediglich beim SMM zeigte sich ein gering überlegenes Verhältnis von Frauen (53%) zu Männern (47%).

Der Unterschied in der Geschlechterverteilung war im Chi²-Test nicht signifikant (p-Wert = 0,064).

In der Literatur zeigte sich in Datenanalysen unterschiedliche Daten zur Geschlechterverteilung beim ALM. Paladugu et al. gab in seiner Datenanalyse bei 36 Patienten mit ALM ein Verhältnis von 1:1,4 (Männer: Frauen) an. Hiervon waren 94,4% (n=34) Kaukasier und 5,6% (n=2) Afrikaner (Paladugu et al., 1983). Auch bei Cascinelli et al. zeigte sich das Verhältnis von Frauen zu Männern bei 64 untersuchten Patienten in Italien mit ALM mit einer Ratio von 1,6:1 überlegen (Cascinelli et al., 1994). Bei Phan et al. überwiegt deutlich der Anteil der Frauen mit 1,86:1 (35%, n=44 Männer und 65%, n=82 Frauen).

Hingegen zeigte sich in den Datenanalysen von Sutherland et al., in der zwischen den Jahren 1958 und 1990, 82 Patienten mit ALM (27 weiße Frauen, 29 weiße Männer, 18 schwarze Männer und 8 schwarze Frauen) dokumentiert wurden, dass das ALM etwas häufiger beim männlichen Geschlecht mit einem Verhältnis von 1,2:1 (Männer: Frauen) vorkam (Sutherland et al., 1993).

Auch Ridgeway et al. beschrieben ein Verhältnis von 1,2:1 (Männer: Frauen), genau genommen waren 54% (n=30) männlichen Geschlechtes und 46% (n=26) weiblichen Geschlechtes der insgesamt 56 untersuchten Patienten mit ALM. Wobei auch hier die Patienten unterschiedlicher ethnischer Gruppen angehörten. 61% (n=34) waren Kaukasier und die anderen 22 Patienten (39%) waren afroamerikanischen, lateinamerikanischen und asiatischen Ursprungs (Ridgeway et al., 1995).

Insgesamt waren die Fallzahlen in den o.g. Datenanalysen relativ gering, so dass hier sicherlich nicht eindeutige Rückschlüsse der Geschlechterverteilung

beim ALM gezogen werden können. Insbesondere kann auch keine Zuordnung der Häufigkeit zu einer speziellen Bevölkerungsgruppe erfolgen.

In einer multizentrischen Datenanalyse von Teramoto et al. mit Daten vom Deutschen Zentralen Malignen Melanom Register (ZMMR) mit einem sehr großen Patientenkollektiv mit 2050 Patienten mit ALM zeigte sich ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 1:1,48. Insgesamt waren 40,4% (n=828) Männer und 59,6% (n=1222) Frauen an einem ALM erkrankt (Teramoto et al., 2017).

5.2.2. Alter im Vergleich zu anderen Subtypen

Die Altersverteilung der Subtypen unterschied sich signifikant ($p < 0,0001$). Das Gesamtkollektiv von 414 Melanompatienten wurde zur multivariaten Analyse in drei Altersgruppen aufgeteilt: Patienten jünger als 45 Jahre, Patienten zwischen 45 bis 64 Jahre und Patienten älter als 65 Jahre.

Mit höherem Alter erkrankten signifikant mehr Patienten an einem akrolentiginösen Melanom.

11,1% (n=46) Patienten mit ALM erkrankten im Alter < 45 Jahren, im Alter zwischen 45 und 64 Jahren wurden 37,7% (n=156) dokumentiert und 51,2% (n=212) waren ≥ 65 Jahren bei Erstdiagnose.

Im Vergleich hierzu erkrankten nur 4,4% (n=46) im Alter < 45 an einem Lentigo-Maligna Melanom und 65,1% (n=683) der Patienten waren ≥ 65 Jahre alt.

Bei 33,8% (n=2509) der Patienten < 45 Jahre fand sich ein superfiziell spreitendes Melanom. Im Alter von ≥ 65 Jahren kommt dieses bei 24,4% (n=1810) vor.

Der Median liegt in dieser Datenauswertung für das ALM bei 65 Jahren (54;75), beim NM bei 59 Jahren (46;70), LMM 69 Jahren (60;76), SSM bei 52 Jahren (40;64) und für die weiteren Melanome bei 48 Jahren (34;64).

Junge Patienten mit ALM waren vergleichsweise selten. Es ist in unserer Arbeit der Melanom-Subtyp mit dem zweithöchsten Alter.

In vergleichbaren Datenanalysen mit kleineren Patientenkollektiven mit Fallzahlen von 36-82 Patienten mit ALM, lag der Mittelwert zwischen 58,4 und 63

(Ridgeway et al., 1995, Cascinelli et al., 1994, Paladugu et al., 1983, Phan et al., 2006). Wobei Paladugu et al. auch beschrieben, dass das ALM bei Männern in der siebten Lebensdekade auftritt und bei Frauen früher in der sechsten Lebensdekade.

In der Datenanalyse von 2050 Patienten mit ALM von Teramoto et al. lag das Alter bei Diagnosestellung, genau wie in unserer Arbeit, bei einem Median von 65 und einem Mittelwert von 63,1 (Teramoto et al., 2017). Das LMM wird auch hier bei Patienten mit höherem Alter erstdiagnostiziert. Hier lag der Median bei 69 Jahren (60;77).

5.2.3. Lokalisation

Insgesamt waren in unserer Auswertung 535 (5%) maligne Melanome an Händen und Füßen lokalisiert.

Die meisten an akraler Lokalisation beschriebenen Melanome waren histopathologisch ein ALM. Diese kamen in unserer Datenanalyse mit 63,4% (n=339) von allen histologischen Subtypen am häufigsten an Händen und Füßen vor.

Cascinelli et al. gaben an, dass von den insgesamt dokumentierten 1845 kutanen Malignen Melanomen insgesamt 8,9% akral lokalisiert waren.

Insgesamt waren hier nur 38,8% der akral lokalisierten Melanome ein ALM (Cascinelli et al., 1994).

In der Studie von Jung et al. waren 85,9% ein ALM und 12,8% ein NM an akraler Lokalisation (Jung et al., 2013). Bei Jimbow et al. wurde in einer in Japan durchgeführten Studie gezeigt, dass in Japan 40% der kutanen Melanome an palmoplantarer und subungualer Lokalisation auftraten. Hiervon waren 80% histopathologisch ein ALM, 15% ein NM und 3% ein SSM (Jimbow et al., 1984).

In dieser Arbeit konnte festgestellt werden, dass die meisten der akral lokalisierten Melanome sich am Fuß (433/535) (80,9%) befanden. Hingegen waren nur 19,2% (65/339) an der Hand lokalisiert.

In der genaueren Untersuchung zur Lokalisation des ALM zeigten sich in dieser Arbeit diese wie folgt verteilt: Hand- und Fußrücken 4,4% (n=15), subungual 44,5% (n=151), palmoplantar 20,4% (n=69) und keine weitere genauere Lokalisationsangabe erfolgte für 30,7% (n=104) der ALM.

Dies bestätigt sich auch in der Literatur. Hier befanden sich palmoplantar und subungual am häufigsten akrolentiginöse Melanome, während an Hand- und Fußrücken auch SSM und NM vorkamen (Arrington et al., 1977, Coleman et al., 1980). In unserer Arbeit kamen an den Handrücken am häufigsten SMM vor.

Bei Sondergaard et al. wurden in der Datenanalyse 86 akrale Melanome festgestellt. Hier waren 28% (n=24) ein ALM, 27% (n=23) ein SSM, 21% (n=18) ein NM und 24% (n=21) unklassifizierbare Melanome. Hingegen konnten keine LMM in akraler Lokalisation festgestellt werden (Sondergaard, 1983).

In anderen Datenanalysen mit Patientenkollektiven von 35-185 Patienten wurde die Lokalisation des ALM wie bei uns genauer untersucht.

Diesbezüglich gibt es in der Literatur viele Daten, welche zudem, wie in unserer Arbeit, die plantare Lokalisation am häufigsten beim ALM bestätigen.

Die Daten zeigten eine plantare Lokalisation bei 40-89%. Auf Grundlage der beschriebenen Ergebnisse wurde postuliert, dass mechanische Beanspruchung an der Entstehung von ALM, besonders plantar verantwortlich sei (Jung et al., 2013, Minagawa et al., 2016).

Palmar zeigten sich nur 3-8,3% der ALM lokalisiert. Subungual fanden sich zudem etwas häufiger ALM am Fuß als an der Hand. Hier befanden sich am Fuß subungual 6,1%-30,6% und Subungual an der Hand 8,2%-20,8% (Sutherland et al., 1993, Sondergaard, 1983, Slingluff et al., 1990, Seiji et al., 1983, Paladugu et al., 1983, Coleman et al., 1980, Hudson and Krige, 1995). Bei Phan et al. waren 37% (n=46) subungual und 63% (n=82) an Handflächen und Fußsohlen und nicht-volaren Stellen (Phan et al., 2006). Singal et al. und Patel et al. berichteten, dass subungual lokalisierte Melanome etwa 2% der kutanen nicht sonneninduzierten Melanome in der westlichen Welt ausmache und bei Afrikanern 75%, 10% bei Japanern und 25% bei Chinesen vorkomme (Singal et al.,

2017, Patel et al., 2008). Insgesamt machte das subunguale Melanom etwa 1-3% der kutanen Malignen Melanome aus (Dunphy et al., 2017).

In der Datenanalyse von 2050 Patienten mit ALM von Teramoto et al. wurde am häufigsten ein ALM subungual mit 35,5% (n=729) beobachtet. Hier wurde nicht genauer zwischen einer palmaren und plantaren Lokalisation unterschieden. Insgesamt fanden sich volar 18,9% (n=388) der ALM lokalisiert. Bei weiteren 38% (n=778) konnte ganz allgemein ein ALM an Händen und Füßen festgestellt werden, ohne nähere Angabe der Lokalisation. Insgesamt waren die meisten ALM an den Füßen lokalisiert mit 82,1% (n=1684). An den Händen waren insgesamt 17,9% (n=366) ALM festzustellen (Teramoto et al., 2017).

Es wird immer wieder diskutiert, dass gerade die Lokalisation an Füßen und subungual schlecht einsehbar seien und daher es zu einer verspäteten Diagnosestellung käme (s. 5.5.). Außerdem sei die Dermatoskopie zur Beurteilung an akraler Lokalisation nicht einfach und stelle insbesondere bei der dunkel pigmentierten Bevölkerung eine Herausforderung zur Diagnosestellung dar (s. 5.5.).

In einer Studie von Sheen et al. wurde die Entstehung von plantar lokalisierten Melanomen näher untersucht. Es wurden Untersuchungen durchgeführt, welche zeigten, dass belastungsinduzierte Bereiche für die Bildung von akralen Melanomen förderlich seien. Die Arbeitsgruppe hatte an 153 Patienten in Taiwan zeigen können, dass es an Ferse und Fußspitze durch Belastungen in diesem Areal eher zu einem akralen Melanom käme, als im Bereich des Fußgewölbes. Das Verteilungsmuster war unabhängig von klinischen und histopathologischen Charakteristika (Sheen et al., 2017). Andere Autoren beschrieben, dass die Entstehung eines ALMs traumatisch bedingt sei, unbegründet ist (Kaplan and Youngleson, 1972).

Auch Jung et al. befassten sich in einer Studie mit der Entstehung des akralen Melanoms an plantarer oder druckbelasteten Stellen. Sie stellten fest, dass langfristige körperliche Belastung und Druckstärke das Auftreten und das Ausbreitungsmuster von akralen Melanomen beeinflussen könnten. Hinsichtlich der Überlebensrate zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei volarer und

subungualer Lokalisation oder dem Gewicht und nicht-druckbelasteten Arealen der Fußsohle (Jung et al., 2013). Auch in anderen Studien zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des Überlebens bei palmoplantar und subungual lokalisierten Melanomen (Jimbow et al., 1984).

5.3. Histopathologische Charakteristika des akrolentiginösen Melanoms im Vergleich zu anderen Subtypen

5.3.1. Tumordicke nach Breslow

Dass die Tumordicke nach Breslow prinzipiell eine wichtige Rolle spielt, konnte in vielen Studien über das maligne Melanom gezeigt werden. Insbesondere das ALM wird häufig in höheren Tumordicken erstdiagnostiziert und ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Boriani et al., 2014, Bradford et al., 2009, Phan et al., 2006).

Insgesamt zeigte sich in unserer Arbeit, dass ALM und NM im Vergleich zum SSM, LMM und den anderen histologischen Subtypen eine höhere Tumordicke bei Erstdiagnose aufwiesen.

Mögliche Erklärungen könnten neben dem Wachstumsmuster auch sein, dass das ALM zudem an schlecht einsehbaren Lokalisationen zu finden ist oder es zunächst auch zu Fehldiagnosen kommt. Dies trägt zur verspäteten Diagnosestellung mit hohen Tumordicken bei (Patterson and Helwig, 1980, Albreski and Sloan, 2009).

In dieser Arbeit war die Tumordicke der 414 beschriebenen ALM nach Breslow bei Erstdiagnose sehr gleichmäßig verteilt. Es fanden sich 25,1% (n=101) der ALM mit einer Tumordicke bis 1,0 mm. Eine Tumordicke von 1,01-2,0 mm wiesen 26,9% (n=108) der ALM auf. Eine Tumordicke von 2,01-4 mm bei 26,4% (n=106) und eine hohe Tumordicke > 4 mm zeigten sich bei 21,6% (n=87). Die mediane Tumordicke für das ALM betrug 2,0 mm (1,0;4,0).

Ridgeway et al. gaben sogar an, dass 43% der ALM eine Td > 4mm aufwiesen (Ridgeway et al., 1995).

Unsere Daten bestätigen sich in der Literatur. Hier wurde z.B. bei Teramoto et al. eine mediane Tumordicke von 2,1 mm (1,05-4,00) angegeben (Teramoto et al., 2017). Bei Phan et al. lag sie sogar noch etwas höher mit 2,51 mm (Phan et al., 2006). In weiteren Studien wurde die Tumordicke beim ALM zwischen 0,8-2,1 mm angegeben (Phan et al., 2006, Bello et al., 2013, Paolino et al., 2016).

In Bezug auf das noduläre Melanom wurde dieses bei Erstdiagnose häufig mit einer sehr dicken Tumordicke festgestellt (Kuchelmeister et al., 2000, Moreira et al., 2014). So wie in der Literatur beschrieben, liegt dieses an der für das NM typische Wachstumsmuster mit einem schnellen vertikalen Tiefenwachstum in die Dermis (McGovern et al., 1973, Rosendahl et al., 2014).

In dieser Studie hatten nur 5,9% (n=78) der NM eine Tumordicke bis 1,0 mm. Am häufigsten waren es bei Erstdiagnose dicke Melanome, insgesamt 39,9% (n=528) hatten eine Tumordicke zwischen 2,01-4 mm.

Die mediane Tumordicke für das NM betrug 2,7 mm (1,75;4,0), somit höher als beim ALM.

Auch dieses bestätigt sich in der Literatur. Hier wurde z.B. bei Teramoto et al. eine mediane Tumordicke von 2,8 mm (1,70-4,30) angegeben (Teramoto et al., 2017).

Das SSM wies in unserer Studie am häufigsten bei Erstdiagnose eine dünne Tumordicke mit bis zu 1,0 mm bei 70,3% (n=5189) der Patienten im Stadium des Primärtumors auf.

Dicke Melanome mit einer Tumordicke > 4 mm fanden sich hier sehr selten bei nur 1,7% (n=123) der SSM. Dieses ist durch das typische Wachstumsmuster des SSM begründet. Es zeigt über Monate bis Jahre ein horizontales Wachstumsmuster, dann eine vertikale Wachstumsphase (Farahmand et al., 2017).

Die mediane Tumordicke für das SSM betrug in unserer Arbeit 0,7 mm (0,41;1,12). Auch bei Teramoto et al. (2017) zeigten sich die SSM mit einer eher dünnen Tumordicke in der Datenanalyse mit 0,75 mm (0,45-1,30). Auch in anderen Studien, z.B. bei Moreira et al., wurde das SSM mit sehr niedrigen

Tumordicke angegeben. Hier hatten 62,7% der SMM eine Tumordicke < 1mm (Moreira et al., 2014).

Die Tumordicke zeige sich in unserer Arbeit mit einem p-Wert < 0,0001 hoch signifikant.

Insgesamt 2/3 der LMM wurden mit einer sehr geringen Tumordicke bis zu 1 mm erstdiagnostiziert (68,5%, n=711). Höhere Tumordicken konnten nur bei 3,9% (n=40) der LMM festgestellt werden.

Die mediane Tumordicke lag sehr gering bei 0,6 mm (0,33;1,4).

Auch in der Datenanalyse von Teramoto et al. zeigte sich, dass das LMM mit einer sehr dünnen Tumordicke erstdiagnostiziert wird. Hier mit einer Tumordicke mit 0,56 mm (0,30-1,20) (Teramoto et al., 2017).

5.3.2. Invasionslevel nach Clark

Das Invasionslevel nach Clark zeigte sich in unserer Arbeit hoch signifikant ($p < 0,0001$).

In unserer Datenanalyse zeigte sich ein hohes Invasionslevel beim ALM und NM. SSM und LMM wiesen nur selten ein fortgeschrittenes Invasionslevel auf.

Bei 54,8% (n=227) der Patienten mit ALM zeigte sich ein Invasionslevel nach Clark von IV und bei 73,5% (n=1002) der Patienten mit NM.

Beim ALM konnte ein Invasionslevel von V immer noch bei 14% (n=58) der Patienten festgestellt werden, beim NM am zweithäufigsten mit 10,7% (n=146).

Das SSM hingegen wurde eher mit einem geringeren Invasionslevel im Primärtumor erstdiagnostiziert. 25,1% (n=1862) mit einem Invasionslevel von II, 42,6% (n=3086) mit Invasionslevel III, 32,7% (n=2422) mit Invasionslevel IV und nur noch 0,6% (n=47) mit einem Invasionslevel von V. Ähnlich verhielt es sich für das LMM in unserer Studie. Hier wurden die meisten in einem Invasionslevel von II diagnostiziert (35,7%, n=375).

In der Literatur bestätigt sich auch in der großen Studie von Teramoto et al., dass beim ALM bei Diagnose des Primärtumors ein höheres Invasionslevel vor-

lag. Hier zeigte sich bei 46,3% (n=950) der Patienten ein Invasionslevel von IV und ein Invasionslevel von V bei noch 15,5% (n=317). Niedrigere Invasionslevel von II fanden sich nur bei 11% (n=226) der ALM und von III bei 15,3% (n=313) (Teramoto et al., 2017).

Moreira et al. gab in seiner Studie für alle kutanen maligne Melanome zusammengefasst an, dass etwa die Hälfte der kutanen malignen Melanome mit einem Invasionslevel von II (29,6%) und III (21,8%) festgestellt wurden. Er berücksichtigte auch Melanoma in situ, wobei hier 19% aller kutanen Malignen Melanoma als Melanoma in situ diagnostizieren ließen.

Insgesamt 29,5% der kutanen Malignen Melanome zeigten ein höheres Invasionslevel von III und IV (Moreira et al., 2014).

5.3.3. Ulzeration

In vielen Studien wurde eine vorliegende Ulzeration bei 36- 47,9% der ALM bei Erstdiagnose angegeben (Teramoto et al., 2017, Phan et al., 2006, Bello et al., 2013, Jung et al., 2013).

Dieses bestätigte sich auch in unserer Datenanalyse. Hier zeigte sich bei 38,1% (n=121) aller akrolentiginösen Melanome eine Ulzeration.

Am knapp häufigsten lag eine Ulzeration in unserem Datensatz beim NM mit 39,7% (n=413) vor. Im Vergleich hierzu lag eine Ulzeration beim superfiziell spreitenden Melanom bei nur 6,8% (n=433) und beim LMM bei 9,8% (n=66) vor. Es kann angenommen werden, dass die hohe Rate an Ulzeration an plantar lokalisierten Melanomen aufgrund von früheren mechanischen Traumata zustande kommt (Durbec et al., 2012).

Die Ulzeration zeigte sich mit einem p-Wert von $< 0,0001$ hoch signifikant.

Bei Teramoto et al. bestätigten sich weitestgehend unsere Ergebnisse. Hier fand sich eine Ulzeration am häufigsten beim ALM mit sogar 44,6%, knapp gefolgt vom NM mit 44,3%. Deutlich weniger häufig lag eine Ulzeration beim LMM (8,8%) und beim SSM (9,5%) vor. Insgesamt lag eine Ulzeration insgesamt bei

den kutanen Malignen Melanomen bei 17,6% der Patienten im Zentralen Malignem Melanom Register vor (Teramoto et al., 2017).

In weiteren Studien kam eine Ulzeration bei den weiteren kutanen malignen Melanomen bei 22,3-25,5% vor (Teramoto et al., 2017, Bello et al., 2013, Kuchelmeister et al., 2000, Moreira et al., 2014).

5.3.4. Befall der Wächterlymphknoten

In unserer Datenanalyse wurde eine WLKB bei malignen Melanomen ab einer Tumordicke von 1 mm durchgeführt.

Es zeigte sich, dass der Wächterlymphknoten beim ALM insgesamt bei 24,4% der Patienten positiv war. Am zweithäufigsten zeigten sich Wächterlymphknoten beim Nodulären Melanom bei 20,5% der Patienten positiv. Beim LMM hingegen waren Wächterlymphknoten deutlich weniger häufig bei nur 5,5% der Patienten und beim SSM bei 11,6% der Patienten positiv.

Ein solitärer positiver WLK fand sich beim ALM und NM annähernd gleich häufig (ALM 17,6% und NM 16,8%), gefolgt von den sonstigen Melanomen mit 13% (n=32), den SSM mit 10,5% (n=168) und sehr selten beim LMM mit 4,3% (n=7).

Zwei oder mehr positive WLK zeigten sich zudem am häufigsten beim ALM mit 6,8% (n=15). Für die sonstigen Melanome wurden zwei oder eine höhere Anzahl an Wächterlymphknoten mit 4,1% (n=10) festgestellt, fast gleich häufig wie beim NM mit 3,7% (n=25). Nur beim SSM und LMM zeigten sich nur knapp 1% mit zwei oder mehr Wächterlymphknoten positiv.

Es zeigte sich bezüglich der Wächterlymphknoten-Biopsie eine hohe Signifikanz mit $p < 0,0001$.

In anderen Studien zeigte sich zudem, dass bei NM und ALM häufiger positive WLK zu finden sind als bei den anderen histopathologischen Subtypen (Farahmand et al., 2017). In einer Studie von Pizzichetta et al. war bei 41,5% der NM der WLK positiv vs. bei nur 8,7% der SSM (Pizzichetta et al., 2017) .

5.4. Prognostische Faktoren beim akrolentiginösen Melanom und Überleben

Allgemein gibt es viele Datenanalysen in den letzten Jahren, die sich mit den prognostischen Faktoren beim ALM beschäftigt haben (Phan et al., 2006, Bradford et al., 2009, Chang et al., 2004, Bello et al., 2013). Interessant war die kürzlich veröffentlichte Arbeit von Asgari et al.

Die Arbeitsgruppe stellte in einer Kohorte von 123 Patienten mit ALM im Jahr von 1987 bis 2013 fest, dass die Melanom-spezifische Mortalität mit einer erhöhten Tumordicke und höherem Tumorstadium bei ED zusammenhing, aber nicht von „Rasse“ beziehungsweise Herkunft beeinflusst wurde (Asgari et al., 2017).

Im Vergleich zu anderen kutanen Malignen Melanomen war die Prognose von akral lokalisierten Melanomen vor allem aufgrund ihrer späten Diagnosestellung schlecht (Durbec et al., 2012).

In unserer Arbeit zeigte sich, dass Alter, Tumordicke, Ulzeration, Invasionslevel, Wächterlymphknoten-Biopsie und das Tumorstadium bei Erstdiagnose einen prognostischen Faktor für das ALM darstellten ($p < 0,05$).

Lediglich das Geschlecht war kein signifikant prognostischer Faktor ($p = 0,09$).

Allerdings bestätigten sich in der näheren Untersuchung unserer prognostischen Faktoren mittels Cox-Regressionsanalyse diese nicht signifikant als unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben. Vermutlich aufgrund der inhomogenen und ungleich verteilten Fallzahlen. Allerdings ließen sich eindeutige Tendenzen (s.u.) erkennen.

Viele Studien haben sehr kleine Patientenkohorten. Unser Patientenkollektiv mit 414 Patienten mit ALM zählt zu den größeren Fallanalysen.

Das größte beschriebene Patientenkollektiv mit 2050 Patienten mit ALM wurde erst kürzlich durch Teramoto et al. im Jahr 2017 mit den Daten des Zentralen Malignen Melanom Registers der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft publiziert. Hier stellten Teramoto et al. fest, dass das ALM die gleichen prognostischen Faktoren wie die anderen Melanom-Subtypen hat, jedoch sei die

schlechte Prognose wahrscheinlich auf die Verzögerung der Diagnosestellung im Vergleich zu den anderen Subtypen zurückzuführen (Teramoto et al., 2017). Zudem zeigte sich hier die Prognose allgemein eher schlechter als für SSM und LMM. Es lag eine höhere mediane Tumordicke, ein höherer Prozentsatz an vorhandener Ulzeration und ein höheres Tumorstadium beim ALM im Vergleich zum SSM und LMM vor.

Auf die einzelnen prognostischen Faktoren unserer Datenanalyse wird nun im Einzelnen weiter eingegangen (s. 5.3.1.-5.3.4.).

In vielen Studien zeigte sich, dass das 5- und 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben beim akrolentiginösen Melanom niedriger als bei den anderen kutanen malignen Melanomen ist (Boriani et al., 2014). Dieses wurde auch in unserer Datenanalyse mittels Kaplan-Meier berechnet und wird im Weiteren erläutert (s. 5.4.).

Bradford et al. beschrieben, dass das ALM ein 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben von 80,3% und ein 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben von 67,5% hatte. Im Vergleich hierzu war das 5- und 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben bei den anderen kutanen Malignen Melanomen höher mit 91,3% und 87,5% (Bradford et al., 2009).

In unserer Studie zeigte sich das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben bei den sonstigen histologischen Subtypen sehr ähnlich bei 91,6% (KI 91,0%;92,2%) und das 10-Jahres Melanom-spezifische Überleben bei 88,7% (KI 87,2%;89,6%).

Beim ALM lag das 5-Jahres-Melanomspezifische-Überleben niedriger bei 74,5% (KI 69,7%,79,4%) und das 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben war noch niedriger bei 64,7% (KI 61,2%; 65%).

Der p-Wert zeigte sich auch hier mit $< 0,0001$ hoch signifikant.

Bei Teramoto et al. bestätigten sich unsere Ergebnisse bezüglich des Überlebens. Das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben lag beim ALM bei 79,8% (KI 77,6%;82%), beim SSM zum Beispiel deutlich höher bei 94,7% (Teramoto et al., 2017).

5.4.1. Tumordicke nach Breslow als prognostischer Faktor

In sehr vielen Datenanalysen zeigte sich die Tumordicke nach Breslow beim ALM und akralen Melanomen als unabhängiger und ungünstiger prognostischer Faktor (Paolino et al., 2016). So zeigten sich in den aktuellen Datenanalysen von Teramoto et al. und Asgari et al., dass eine hohe Tumordicke mit einem schlechteren Überleben einherging. Insbesondere eine Tumordicke > 2 mm und Tumorausbreitung wurden als signifikant und mit einem schlechten Melanom-spezifischen Überleben assoziiert (Asgari et al., 2017, Teramoto et al., 2017).

In unserer Arbeit bestätigte sich, dass mit steigender Tumordicke, dass 5- und 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben beim ALM sank und sie zeigte sich hoch signifikant ($p < 0,001$).

Das 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben lag bei einer Tumordicke < 1 mm bei 93,4%, hingegen bei einer Tumordicke größer 4 mm bei nur noch 28,7%.

Das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben war bei einer Tumordicke bis 1mm bei 97,1%. Hingegen lag das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben bei einer Tumordicke größer 4 mm bei lediglich 44%.

Für die Tumordicke ≤ 2 mm zeigte sich das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben bei 88,7%. Das 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben lag kaum unterschiedlich bei 82,6%.

Mit einer medianen Tumordicke > 2 mm lag das 5-Jahres Melanom-spezifische Überleben bei 59% und das 10 Jahres-Melanom-spezifische Überleben sank weiter auf 46%.

Mittels Cox-Regressionsanalyse zeigten sich eindeutige Tendenzen, dass bezüglich des Melanom-spezifischen Überleben mit steigender medianen Tumordicke bei einer medianen Tumordicke > 2 mm das Risiko am ALM zu versterben um ein 1,3-fach anstieg. Allerdings war die mediane Tumordicke kein signifikanter unabhängiger prognostischer Faktor für das Melanom-spezifische Überleben ($p = 0,581$).

5.4.2. Ulzeration als prognostischer Faktor

Bezüglich der Ulzeration ist bekannt, dass diese einen unabhängigen prognostischer Faktor auf das Melanom spezifische Überleben einnimmt (Paolino et al., 2016, Bello et al., 2013).

Die Ulzeration zeigte sich in der vorliegenden Studie mit einem p-Wert von $< 0,001$ als prognostischer Faktor hoch signifikant.

Bei vorliegender Ulzeration lag das 5- und 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben deutlich niedriger als bei fehlender Ulzeration.

Das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben lag bei 53,1% (KI 42,9%;63,9%), etwas niedriger das 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben mit 44,1% (KI 33,3%;54,9%).

Deutlich höher lag das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben bei 83,1% (KI 76,6%;89,6%) und das 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben bei 74,5% (KI 65,9%;83,1%) bei fehlender Ulzeration.

Bezüglich der Ulzeration zeigte sich deutlich die Tendenz, dass ein fast doppelt so hohes Risiko besteht an einem ulzeriertem ALM zu versterben (HR=1,53). Allerdings zeigte die Ulzeration mit einem p-Wert von 0,225, dass sie keinen signifikanten Einfluss auf das Melanom-spezifische Überleben hatte und keinen signifikanten unabhängig prognostischen Faktor darstellt.

Bei Teramoto et al. zeigte sich, dass die Ulzeration einen signifikanten Einfluss auf das Melanom-spezifische Überleben hat ($p= 0,0013$) und dass das Risiko an einem ALM zu versterben bei Vorliegen einer Ulzeration um das 1,44-fache stieg. Das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben lag etwas höher als in unserer Studie bei 65,8% bei vorliegender Ulzeration und bei 85,5% bei fehlender Ulzeration (Teramoto et al., 2017).

5.4.3. Stadium als prognostischer Faktor

In vielen Studien wurde beschrieben, dass das ALM erst spät in höheren Stadien erstdiagnostiziert wird (Jung et al., 2013, Boriani et al., 2014). Zudem sei das Stadium ein wichtiger unabhängiger prognostischer Faktor, denn umso höher das Stadium bei ED sei, umso niedriger sei das Melanom-spezifische Überleben (Goydos and Shoen, 2016).

Bei Teramoto et al. waren drei Viertel der Patienten bei ED des ALM im Stadium I-II (77,6%) und 16,8% in Stadium III. Lediglich 2,8% befanden sich im Stadium IV bei Erstdiagnose.

Sehr ähnlich waren die Verteilungen in unserer Studie. Hier befanden sich 78,5% (n=299) der Patienten mit ALM im Stadium I-II, 20,7% (n=79) in Stadium III und nur 0,8% (n=3) bei Erstdiagnose im Stadium IV.

Sutherland et al. gaben an, dass bei Patienten im Stadium I das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben 65% betrug und nach 10 Jahren nur 44%. Im Stadium IV betrug das 5-Jahres-Überleben nur noch 26% (Sutherland et al., 1993).

Auch in unseren Daten bestätigte sich dieser Zusammenhang weitestgehend.

Umso höher das Stadium beim ALM, desto niedriger zeigten sich das 5- und 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben. Das Tumorstadium war in der vorliegenden Studie als prognostischer Faktor mit einem p-Wert < 0,001 hoch signifikant.

Das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben war im Stadium I sehr hoch mit 92,3% (KI 87%;97,6%). Auch das 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben zeigte sich nur etwas geringer mit 85,2% (KI 76,8%;93,6%). Ähnlich lag in der Studie von Teramoto et al. das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben bei 83,4% (KI 81%;85,1%).

Im Stadium III, in dem sich Intransit- und Satellitenmetastasen und regionäre LK-Metastasen zeigen und das Stadium IV, in dem eine Fernmetastasierung besteht, lag das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben nur noch bei 44,6% (KI 31,5%;57,7%) und das 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben noch

niedriger bei 30,6% (KI 14,9%;46,3%). Aufgrund der niedrigen Fallzahl in den einzelnen Stadien, wurden diese in unserer Datenanalyse in Stadium I und II und in Stadium III und IV zusammengefasst.

Bei Teramoto et al. zeigte sich ein ähnliches Verhältnis. Bei Tumorausbreitung mit Intransit- und Satellitenfiliae lag das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben bei 66,7% (KI 53,8%;79,6%), bei Vorliegen von LK-Metastasen bei 60,8% (KI 53,2%;68,4%) und bei Vorliegen von Fernmetastasen sank das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben auf 39% (KI 20,2%;57,8%) (Teramoto et al., 2017).

Allerdings zeigte sich das Stadium in der vorliegenden Studie mittels Cox-Regressionsanalyse nicht als unabhängiger prognostischer Faktor signifikant für das Überleben ($p=0,059$), aber es waren eindeutig Tendenzen zu erkennen, dass mit höherem Tumorstadium auch die Überlebenschancen sinken.

Bei einem Tumorstadium von II bestand ein knapp vierfach ($HR=3,64$) erhöhtes Risiko am ALM zu versterben und bei einem invasiven Stadium von III und IV stieg das Risiko auf das knapp Zehnfache an ($HR=10,35$).

Auch bei Teramoto et al. war das Risiko am ALM zu versterben mit vermehrter Tumorausbreitung erhöht. Bei Vorliegen von Intransit/ Satellitenfiliae erhöhte sich das Risiko um das 1,71-fache, beim Vorliegen von regionären LK-Metastasen auf mehr als das Doppelte ($HR=2,44$) und bei Fernmetastasierung um das knapp Vierfache ($HR=4,33$). Hier zeigte sich die Tumorausbreitung als unabhängig prognostischer Faktor als signifikant ($p<0,0001$) (Teramoto et al., 2017).

Es zeigte sich dennoch in unserer Datenanalyse, dass die Klassifikation nach AJCC gültig für das ALM ist.

5.4.4. Wächterlymphknoten-Biopsie als prognostischer Faktor

Die Wächterlymphknoten-Biopsie im Allgemeinen ist ein viel diskutiertes Thema. Nach Einführung der Wächterlymphknoten-Biopsie 1992 durch Morton et al. zeigte sich das Eindringen von Mikrometastasen in den sogenannten Wäch-

terlymphknoten als so essentiell, so dass die AJCC-Klassifikation aktualisiert wurde. So wurde das Vorhandensein oder Fehlen von Mikrometastasen in der N-Kategorie als ein prognostisch wichtiger Faktor seither mit angeführt (Balch et al. 2009; Morton et al. 1992).

In vielen Studien wurde die Wächterlymphknoten-Biopsie als prognostischer Faktor, aber auch die Empfehlungen zur Indikationsstellung diskutiert (s.u.) und im Jahr 2018 die Guidelines zur Biopsie und radikalen Lymphknotendisektion von der AJCC überarbeitet (s. 5.3.4.).

In einer großen Studie von Löffler et al. wurden im Jahr 2010 an 999 Patienten Risikofaktoren für eine Metastasierung in den Wächterlymphknoten beim Malignen Melanom untersucht. Der Status des Wächterlymphknotens wird als einer der wichtigsten prognostischen Faktoren im klinischen Stadium I und II angesehen. Eine große Tumordicke, der histologische Subtyp wie z.B. das ALM oder NM, Ulzeration, die Tumorlokalisation zeigten sich in der univariaten Analyse als prognostischer Faktor. Die Tumordicke, Ulzeration und die Lokalisation konnten als unabhängige prognostische Faktoren für einen positive Wächterlymphknoten festgestellt werden (Löffler, 2010).

In der Arbeitsgruppe von Otsuka et al. wurde nach Untersuchung von 102 Patienten mit kutanem Malignen Melanom in Japan bestätigt, dass ein positiver WLK mit einer erhöhten Tumordicke assoziiert ist. Zudem wurde gezeigt, dass Patienten mit einem positiven WLK ein kürzeres Melanom-spezifisches Überleben (94,3% vs. 63,2%) und krankheitsspezifisches Überleben (92,7% vs. 63,4%) hatten. In dieser Datenanalyse war das Überleben von 51 Patienten mit ALM von Patienten mit einem anderen histologischen Subtyp nicht unterlegen (Otsuka et al., 2015).

Ito et al. untersuchten an 116 Patienten mit ALM, wann eine WLKB sinnvoll sei. In ihrer Datenanalyse zeigte sich, dass Patienten mit einer positiven WKLB ein signifikant kürzeres Überleben (5-Jahres Überleben 37,5% vs. 84,3%) und krankheitsfreies Überleben (5-Jahres-Überleben 37,5% vs. 77,9%) hatten. Bei Patienten mit dicken ALM > 1 mm zeigte sich bei positiven WLKB ein Einfluss auf das Melanom spezifische Überleben (5-Jahres Überleben 22,7% vs. 80,8%)

In Bezug auf das ALM wurde hier geschlussfolgert, dass eine WLKB für Patienten mit dicken oder ulzerierten ALM empfohlen werden sollte (Ito et al., 2015).

In unserer Studie lag das 5-Jahres-Melanom-spezifische Überleben bei positiver WLKB ähnlich bei 46,2% vs. 81,4% bei negativer WLKB. Beides zeigte sich beim 10-Jahres-Melanom-spezifischen Überleben niedriger mit 32,5% bezüglich der positiven Wächterlymphknoten-Biopsie und 71% bei negativem Wächterlymphknoten.

In unserer Datenanalyse zeigte das Vorliegen von einem oder mehreren positiven Wächterlymphknoten im Vergleich zu einer unauffälligen WLKB eine hohe Signifikanz ($p < 0,001$) in Bezug auf das 5- und 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben.

In der weiteren Untersuchung mittels multivariater Analyse zeigte sich zwar die WLKB nicht als unabhängig prognostischer Faktor signifikant ($p = 0,896$), aber es zeigte sich eine Tendenz dazu, dass das Risiko bei Vorliegen eines positiven Wächterlymphknotens zu versterben ansteigt ($HR = 1,16$).

In einer Datenanalyse von Cherpelis et al. wurde der Einfluss der WLKB und andere histopathologische Parameter auf das Überleben bei dicken > 3 mm Td kutanen Malignen Melanomen untersucht. Auch bestätigte sich hier ein signifikanter Überlebensvorteil im krankheitsfreien Überleben der WLKB-negativen zu WLKB-positiven Patienten (73% vs. 37%). Auch das Gesamtüberleben war geringer bei WLKB-positiven Patienten (70% vs. 82%). Zudem war das krankheitsfreie Überleben für Patienten mit ulzerierten kutanen Malignen Melanomen geringer als für nicht-ulzerierte Tumore (77% vs. 93%).

Es wurde in der Studie gezeigt, dass bis auf die Ulzeration keines der weiteren histologischen Merkmale zur Vorhersage des Ergebnisses der WLKB hilfreich war. Es konnte festgestellt werden, dass die WLKB bei dicken Melanomen sinnvoll ist (Cherpelis et al., 2001).

Übertragen auf unsere Datenanalyse zeigten sich beim ALM (24,4%) und beim NM (20,5%) am häufigsten die WLKB positiv, vermutlich auch, da die beiden histologischen Subtypen im Vergleich zu SSM, LMM und den anderen histologischen Subtypen eine höhere Tumordicke im Stadium des Primärtumors auf-

weisen. Zudem zeigte unsere Datenanalyse, dass der Status des WKLK eine Aussage über das Melanom-spezifische Überleben zulässt.

5.5. Fehldiagnosen

In Bezug auf das Überleben gaben Bradford et al. und andere Autoren an, dass der Überlebensunterschied beim ALM und den anderen histologischen Subtypen auf der späteren Diagnosestellung beruhe und nicht aufgrund eines aggressiveren Verhaltens des ALM (Bradford et al., 2009, Boriani et al., 2014, Cascinelli et al., 1994). Auch Goydos et al. und andere Autoren bestätigten, dass das ALM bei Diagnosestellung häufig fortgeschritten war, aufgrund einer verzögerten Diagnosestellung (Goydos and Shoen, 2016, Durbec et al., 2012, Boriani et al., 2014). Dieses berichteten O'Leary et al. bezüglich der subungual lokalisierten Melanome (O'Leary et al., 2000).

Es wurde immer wieder diskutiert, dass gerade die Lokalisation an Füßen und subungual schlecht einsehbar seien und daher es zu einer verspäteten Diagnosestellung käme.

Gerade die Lokalisation sei zur frühzeitigen Erkennung von kutanen malignen Melanomen wichtig und so würde eine Lokalisation an gut sichtbaren Stellen zu einer günstigeren Prognose beitragen (Desmond and Soong, 2003). Hingegen wurde in der Studie von Boriani et al. beschrieben, dass beim an den Händen lokalisierten ALM im Vergleich zur Lokalisation an den Füßen kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf das Überleben bestand (Boriani et al., 2014).

Außerdem sei die Dermatoskopie zur Beurteilung von Pigmentmalen wie z.B. einer Melanonychie an ungualer Lokalisation nicht einfach zu beurteilen. Sie stelle insbesondere bei der dunkel pigmentierten Bevölkerung eine Herausforderung bei der Diagnosestellung eines subungualen Melanoms dar und kann zu Fehldiagnosen führen (Marchetti et al., 2015).

Auch hielten Patienten Hautveränderungen zunächst für eine traumatische Ulzeration und verzögerten so die frühzeitige Diagnosestellung. Bei Phan et al.

gaben z.B. 16% der Patienten an, dass ein Trauma erinnerlich sei (Phan et al., 2006).

In unserer Datenanalyse wurden bei 15,4% (n=45) der akrolentiginösen Melanome zunächst Fehldiagnosen gestellt. Im Vergleich hierzu kam es bei sehr wenigen, nämlich nur 1,5% (n=66) der superfiziell spreitenden Melanome zu einer Fehldiagnose.

Es zeigte sich in Bezug auf die Fehldiagnosen eine hohe Signifikanz mit einem p-Wert von $< 0,0001$.

Bei Soon et al. wurde sogar bei 29% der Patienten, nämlich von 53 subungualen Melanomen zunächst bei 18 Patienten eine initiale Fehldiagnose gestellt (Soon et al., 2003).

ALM können zunächst für traumatische Ulzerationen, Wundinfektionen, Mazeration bei Tinea pedis, Onychomykose, Keratoakanthome oder Verrucae plantares gehalten werden und so zu einer Fehldiagnose führen (Gumaste et al., 2015, Albreski and Sloan, 2009, Rosen, 2006, Serarslan et al., 2004, Soon et al., 2003). Zudem besteht das Risiko ein ALM zunächst für eine subunguales Hämatom zu halten und das Risiko dadurch eine frühe Diagnosestellung zu verhindern (Nygard Kristensen and Holmgaard, 2012).

Wichtig ist die Durchführung von diagnostischen Probediagnostik um Fehldiagnosen zu vermeiden. In der Literatur gibt es Daten, dass eine Exzisionsbiopsie einen Vorteil gegenüber Punch- bzw. Shave-Exzisionen beim ALM zur Vermeidung von Fehldiagnosen darstellen kann (Ng et al., 2010).

Bei langanhaltender Wundheilung hat eine diagnostische Biopsie zum Ausschluss von Malignität einen hohen Stellenwert (Gerslova et al., 2016).

6 Zusammenfassung

Im Zeitraum von 1983 bis Dezember 2015 wurden an der Universität-Hautklinik Tübingen 10686 Melanome diagnostiziert. Von diesen wurden 414 akrolentiginöse Melanome (3,8%) nach klinisch-epidemiologischen Merkmalen untersucht. Zudem wurden 535 (5%) kutane maligne Melanome an akraler Lokalisation hinsichtlich ihres Verteilungsmusters untersucht.

Das ALM hat einige besondere Charakteristika. Es sollte mit dieser Arbeit untersucht werden, ob das ALM eine höhere Tumordicke als die anderen histologischen Subtypen aufweist und die Hypothese überprüft werden, dass es keinen Trend zur Abnahme der Tumordicke bei Erstdiagnose gibt. ALM und NM zeigten im Vergleich zu den anderen histologischen Subtypen eine höhere Tumordicke im Stadium des Primärtumors. Das ALM wies über die Jahre 1982-2015 eine deutlich höhere Tumordicke als die anderen kutanen Malignen Melanome auf. Somit bestand keine Verbesserung der Früherkennung beim ALM. Die mediane Tumordicke lag beim ALM bei 2,0 mm (1,0;4,0) und beim NM bei 2,7 mm (1,75;4,0).

Es wurde untersucht, ob sich das ALM hinsichtlich seiner epidemiologischen Merkmale von den anderen histologischen Subtypen unterscheidet.

Mit höherem Alter erkrankten mehr Patienten an einem ALM. Es war der Melanom-Subtyp mit dem zweithöchsten Alter. Junge Patienten mit ALM waren vergleichsweise selten. Der Median lag für das ALM bei 65 Jahren (54;75), beim NM bei 59 Jahren (46;70), LMM 69 Jahren (60;76), SSM bei 52 Jahren (40;64) und für die weiteren Melanome bei 48 Jahren (34;64).

In der Geschlechterverteilung erkrankten mehr Frauen am ALM als Männer (57,7% vs.42,3%). Auch bei den anderen histologischen Subtypen fiel auf, dass das Melanom am häufigsten bei Frauen auftrat.

Eine Ulzeration lag im Vergleich der histologischen Subtypen am häufigsten beim ALM mit 38,1% (n=121) und beim NM mit 39,7% (n=413) vor. Zudem wurden ALM und NM im Vergleich zu den anderen Melanom-Subtypen mit einem höheren Invasionslevel festgestellt. Hier wurden 68,8% (n=285) der ALM

und 84,2% der NM (n=1148) mit einem Invasionslevel von IV und V, im Vergleich hierzu nur 33,3% (n=2469) der SSM diagnostiziert.

Insgesamt wurden die meisten kutanen malignen Melanome in frühen Stadien erstdiagnostiziert. Es fiel auf, dass ALM und NM in höheren Stadien diagnostiziert werden als SSM und LMM. 20,7% (n=79) der ALM und ähnlich viele NM mit 19,9% (n=248) wurden im Stadium III festgestellt. Eine Fernmetastasierung fand sich nur selten.

Es war festzustellen, dass beim histologischen Subtyp ALM, gefolgt vom NM der Lymphknoten-Befall im Wächterlymphknoten und auch die makroskopische Lymphknotenmetastasierung häufiger als bei anderen Melanomen vorkam.

Ein oder mehrere positive WLK fanden sich beim ALM mit insgesamt 24,4%, gefolgt vom NM mit 20,5%. Eine makroskopische LK-Metastasierung fand sich bei 35,3% (n=146) der Patienten mit einem ALM und bei 33,8% (n=461) der Patienten mit NM.

Beim ALM lag das 5-Jahres-Melanomspezifische-Überleben niedriger als bei den anderen histologischen Subtypen (74,5% vs. 91,6%).

Am häufigsten wurde das ALM mit 15,4% (n=45) fehldiagnostiziert. Im Vergleich wurde nur bei 1,5-3,4% der anderen histologischen Subtypen eine Fehldiagnose gestellt.

Bezüglich der Lokalisation wurden in unserem Datensatz bei 535 (5%) der akral lokalisierten Melanome die genaue Lokalisation erfasst, wobei die meisten am Fuß (80,9%) lokalisiert waren. Am häufigsten kamen ALM mit 64,1% (n=339) an Händen und Füßen vor. Das ALM fand sich am häufigsten subungual mit 44,5% (n=151) und palmoplantar mit 20,4% (n=69). Nur sehr selten kam es an Hand- und Fußrücken (4,4%) vor. Hingegen kamen an Hand- und Fußrücken auch SSM (56%) und NM vor (20%).

Als prognostische Faktoren zeigten sich für das ALM das Alter, Tumordicke, Ulzeration, Invasionslevel, Wächterlymphknoten-Biopsie und das Tumorstadium bei Erstdiagnose signifikant ($p < 0,05$). Lediglich das Geschlecht stellt keinen signifikanten prognostischen Faktor dar ($p = 0,09$).

In der näheren Untersuchung mittels Cox-Regressionsanalyse bestätigen sich die mediane Tumordicke, Ulzeration, Stadium und WLK nicht signifikant als unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben. Allerdings ließen sich eindeutige Tendenzen erkennen, dass mit höherer medianer Td > 2mm (HR=1,3) und höherem Stadium, Vorliegen einer Ulzeration (HR=1,53) und positiver WLK (HR=1,16) ein erhöhtes Risiko besteht am ALM zu versterben.

7 Literaturverzeichnis

- ALAZRAKI, N., GLASS, E. C., CASTRONOVO, F., OLMOS, R. A.,
PODOLOFF, D. & SOCIETY OF NUCLEAR, M. 2002. Procedure
guideline for lymphoscintigraphy and the use of intraoperative gamma
probe for sentinel lymph node localization in melanoma of intermediate
thickness 1.0. *J Nucl Med*, 43, 1414-8.
- ALBRESKI, D. & SLOAN, S. B. 2009. Melanoma of the feet: misdiagnosed and
misunderstood. *Clin Dermatol*, 27, 556-63.
- ARRINGTON, J. H., 3RD, REED, R. J., ICHINOSE, H. & KREMENTZ, E. T.
1977. Plantar lentiginous melanoma: a distinctive variant of human
cutaneous malignant melanoma. *Am J Surg Pathol*, 1, 131-43.
- ASGARI, M. M., SHEN, L., SOKIL, M. M., YEH, I. & JORGENSEN, E. 2017.
Prognostic factors and survival in acral lentiginous melanoma. *Br J
Dermatol*, 177, 428-435.
- BALCH, C. M., GERSHENWALD, J. E., SOONG, S. J., THOMPSON, J. F.,
ATKINS, M. B., BYRD, D. R., BUZAID, A. C., COCHRAN, A. J., COIT, D.
G., DING, S., EGGERMONT, A. M., FLAHERTY, K. T., GIMOTTY, P. A.,
KIRKWOOD, J. M., MCMASTERS, K. M., MIHM, M. C., JR., MORTON,
D. L., ROSS, M. I., SOBER, A. J. & SONDAK, V. K. 2009a. Final version
of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 27,
6199-206.
- BALCH, C. M., MORTON, D. L., GERSHENWALD, J. E., MCMASTERS, K. M.,
NIEWEG, O. E., POWELL, B., ROSS, M. I., SONDAK, V. K. &
THOMPSON, J. F. 2009b. Sentinel node biopsy and standard of care for
melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 60, 872-5.
- BALCH, C. M., WILKERSON, J. A., MURAD, T. M., SOONG, S. J., INGALLS,
A. L. & MADDOX, W. A. 1980. The prognostic significance of ulceration
of cutaneous melanoma. *Cancer*, 45, 3012-7.
- BELLO, D. M., CHOU, J. F., PANAGEAS, K. S., BRADY, M. S., COIT, D. G.,
CARVAJAL, R. D. & ARIYAN, C. E. 2013. Prognosis of acral melanoma:
a series of 281 patients. *Ann Surg Oncol*, 20, 3618-25.
- BORIANI, F., O'LEARY, F., TOHILL, M. & ORLANDO, A. 2014. Acral
Lentiginous Melanoma - misdiagnosis, referral delay and 5 years specific
survival according to site. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 18, 1990-6.
- BRADFORD, P. T., GOLDSTEIN, A. M., MCMASTER, M. L. & TUCKER, M. A.
2009. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the
United States, 1986-2005. *Arch Dermatol*, 145, 427-34.
- BRESLOW, A. 1970. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in
the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*, 172, 902-8.
- BROCHEZ, L. & NAEYAERT, J. M. 2000. Understanding the trends in
melanoma incidence and mortality: where do we stand? *Eur J Dermatol*,
10, 71-5; quiz 76.
- CASCINELLI, N., ZURRIDA, S., GALIMBERTI, V., BARTOLI, C., BUFALINO,
R., DEL PRATO, I., MASCHERONI, L., TESTORI, A. & CLEMENTE, C.
1994. Acral lentiginous melanoma. A histological type without prognostic
significance. *J Dermatol Surg Oncol*, 20, 817-22.

- CHANG, J. W., YEY, K. Y., WANG, C. H., YANG, T. S., CHIANG, H. F., WEI, F. C., KUO, T. T. & YANG, C. H. 2004. Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases. *Melanoma Res*, 14, 537-41.
- CHERPELIS, B. S., HADDAD, F., MESSINA, J., CANTOR, A. B., FITZMORRIS, K., REINTGEN, D. S., FENSKE, N. A. & GLASS, L. F. 2001. Sentinel lymph node micrometastasis and other histologic factors that predict outcome in patients with thicker melanomas. *J Am Acad Dermatol*, 44, 762-6.
- CLARK, W. H., JR., AINSWORTH, A. M., BERNARDINO, E. A., YANG, C. H., MIHM, C. M., JR. & REED, R. J. 1975. The developmental biology of primary human malignant melanomas. *Semin Oncol*, 2, 83-103.
- CLARK, W. H., JR., ELDER, D. E. & VAN HORN, M. 1986. The biologic forms of malignant melanoma. *Hum Pathol*, 17, 443-50.
- CLARK, W. H., JR., FROM, L., BERNARDINO, E. A. & MIHM, M. C. 1969. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*, 29, 705-27.
- COCHRAN, A. J., ROBERTS, A., WEN, D. R., HUANG, R. R., ITAKURA, E., LUO, F. & BINDER, S. W. 2004. Update on lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of patients with melanocytic tumours. *Pathology*, 36, 478-84.
- COLEMAN, W. P., 3RD, LORIA, P. R., REED, R. J. & KREMENTZ, E. T. 1980. Acral lentiginous melanoma. *Arch Dermatol*, 116, 773-6.
- COLLINS, R. J. 1984. Melanoma in the Chinese of Hong Kong. Emphasis on volar and subungual sites. *Cancer*, 54, 1482-8.
- CRESS, R. D. & HOLLY, E. A. 1997. Incidence of cutaneous melanoma among non-Hispanic whites, Hispanics, Asians, and blacks: an analysis of california cancer registry data, 1988-93. *Cancer Causes Control*, 8, 246-52.
- DESMOND, R. A. & SOONG, S. J. 2003. Epidemiology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am*, 83, 1-29.
- DIAZ, A., PUIG-BUTILLE, J. A., MUNOZ, C., COSTA, D., DIEZ, A., GARCIA-HERRERA, A., CARRERA, C., BADENAS, C., SOLE, F., MALVEHY, J., PUIG, S. & ALOS, L. 2014. TERT gene amplification is associated with poor outcome in acral lentiginous melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 71, 839-41.
- DONIZY, P., KACZOROWSKI, M., LESKIEWICZ, M., ZIETEK, M., PIENIAZEK, M., KOZYRA, C., HALON, A. & MATKOWSKI, R. 2014. Mitotic rate is a more reliable unfavorable prognosticator than ulceration for early cutaneous melanoma: a 5-year survival analysis. *Oncol Rep*, 32, 2735-43.
- DUNPHY, L., MORHIJ, R., VERMA, Y. & PAY, A. 2017. Missed opportunity to diagnose subungual melanoma: potential pitfalls! *BMJ Case Rep*, 2017.
- DURBEC, F., MARTIN, L., DERANCOURT, C. & GRANGE, F. 2012. Melanoma of the hand and foot: epidemiological, prognostic and genetic features. A systematic review. *Br J Dermatol*, 166, 727-39.
- FARAHMAND, A. M., EHSANI, A. H., MIRZAEI, M., MOHSENIAN, M. & GHANADAN, A. 2017. Patients' Characteristics, Histopathological

- Findings, and Tumor Stage in Different Types of Malignant Melanoma: A Retrospective Multicenter Study. *Acta Med Iran*, 55, 316-323.
- FERLAY, J., SHIN, H. R., BRAY, F., FORMAN, D., MATHERS, C. & PARKIN, D. M. 2010. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 127, 2893-917.
- FERNANDES, J. D., HSIEH, R., DE FREITAS, L. A., BRANDAO, M. A., LOURENCO, S. V., SANGUEZA, M. & NICO, M. M. 2015. MAP Kinase Pathways: Molecular Roads to Primary Acral Lentiginous Melanoma. *Am J Dermatopathol*, 37, 892-7.
- FURNEY, S. J., TURAJLIC, S., STAMP, G., THOMAS, J. M., HAYES, A., STRAUSS, D., GAVRIELIDES, M., XING, W., GORE, M., LARKIN, J. & MARAIS, R. 2014. The mutational burden of acral melanoma revealed by whole-genome sequencing and comparative analysis. *Pigment Cell Melanoma Res*, 27, 835-8.
- GARBE, C. & BAUER, J. 2012. Melanoma. In: BOLOGNIA, J., JORIZZO, J. & SCHAFFER, J. (eds.) *Dematology. Third Edition*. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- GARBE, C. & BLUM, A. 2001. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 14, 280-90.
- GARBE, C., BUTTNER, P., ELLWANGER, U., BROCKER, E. B., JUNG, E. G., ORFANOS, C. E., RASSNER, G. & WOLFF, H. H. 1995. [The Malignant Melanoma Central Register of the German Society of Dermatology 1983-1993. Epidemiologic developments and current therapeutic management of malignant melanoma of the skin]. *Hautarzt*, 46, 683-92.
- GARBE, C. & LEITER, U. 2009. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol*, 27, 3-9.
- GARBE, C. & SCHAUMBURG-LEVER, G. 1997. Klinik und Histologie des Malignen Melanoms. In: GARBE, C., DUMMER, R., KAUFMANN, R. & TILGEN, W. (eds.) *Dermatologische Onkologie*. Berlin: Springer.
- GERSLOVA, A., POKORNA, A., STUKAVCOVA, A. & VEVERKOVA, L. 2016. Rare cause of non-healing foot wound--acral lentiginous melanoma. *Neuro Endocrinol Lett*, 37, 12-7.
- GOHARA, M. 2015. Skin cancer: an African perspective. *Br J Dermatol*, 173 Suppl 2, 17-21.
- GOYDOS, J. S. & SHOEN, S. L. 2016. Acral Lentiginous Melanoma. *Cancer Treat Res*, 167, 321-9.
- GREEN, A., MCCREDIE, M., MACKIE, R., GILES, G., YOUNG, P., MORTON, C., JACKMAN, L. & THURSFIELD, V. 1999. A case-control study of melanomas of the soles and palms (Australia and Scotland). *Cancer Causes Control*, 10, 21-5.
- GUMASTE, P., PENN, L., COHEN, N., BERMAN, R., PAVLICK, A. & POLSKY, D. 2015. Acral lentiginous melanoma of the foot misdiagnosed as a traumatic ulcer. A cautionary case. *J Am Podiatr Med Assoc*, 105, 189-94.
- HUDSON, D. A. & KRIGE, J. E. 1993. Plantar melanoma in black South Africans. *Br J Surg*, 80, 992-4.
- HUDSON, D. A. & KRIGE, J. E. 1995. Melanoma in black South Africans. *J Am Coll Surg*, 180, 65-71.

- ITO, T., WADA, M., NAGAE, K., NAKANO-NAKAMURA, M., NAKAHARA, T., HAGIHARA, A., FURUE, M. & UCHI, H. 2015. Acral lentiginous melanoma: who benefits from sentinel lymph node biopsy? *J Am Acad Dermatol*, 72, 71-7.
- JIMBOW, K., TAKAHASHI, H., MIURA, S., IKEDA, S. & KUKITA, A. 1984. Biological behavior and natural course of acral malignant melanoma. Clinical and histologic features and prognosis of palmoplantar, subungual, and other acral malignant melanomas. *Am J Dermatopathol*, 6 Suppl, 43-53.
- JUNG, H. J., KWEON, S. S., LEE, J. B., LEE, S. C. & YUN, S. J. 2013. A clinicopathologic analysis of 177 acral melanomas in Koreans: relevance of spreading pattern and physical stress. *JAMA Dermatol*, 149, 1281-8.
- KAPLAN, I. & YOUNGLESON, J. 1972. Malignant melanomas in the South African Bantu. *Br J Plast Surg*, 25, 65-8.
- KOH, H. K., MICHALIK, E., SOBER, A. J., LEW, R. A., DAY, C. L., CLARK, W., MIHM, M. C., KOPF, A. W., BLOIS, M. S. & FITZPATRICK, T. B. 1984. Lentigo maligna melanoma has no better prognosis than other types of melanoma. *J Clin Oncol*, 2, 994-1001.
- KUCHELMEISTER, C., SCHAUMBURG-LEVER, G. & GARBE, C. 2000. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. *Br J Dermatol*, 143, 275-80.
- LEE, H. Y., CHAY, W. Y., TANG, M. B., CHIO, M. T. & TAN, S. H. 2012. Melanoma: differences between Asian and Caucasian patients. *Ann Acad Med Singapore*, 41, 17-20.
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE (DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, D. K., AWMF),. 2016. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Kurzversion 2.0. Available: <http://leitlinienprogrammonkologie.de/Melanom.65.0.html> [Accessed 14.11.2017].
- LÖFFLER, J. A. 2010. *Risk Factors for a Positive Sentinel Lymph Node Dissection in Cutaneous Melanoma: Does the Surgeon Play a Role?*
- LOPANSRI, S. & MIHM, M. C., JR. 1979. Clinical and pathological correlation of malignant melanoma. *J Cutan Pathol*, 6, 180-94.
- LV, J., DAI, B., KONG, Y., SHEN, X. & KONG, J. 2016. Acral Melanoma in Chinese: A Clinicopathological and Prognostic Study of 142 cases. *Sci Rep*, 6, 31432.
- MAHENDRARAJ, K., SIDHU, K., LAU, C. S., MCROY, G. J., CHAMBERLAIN, R. S. & SMITH, F. O. 2017. Malignant Melanoma in African-Americans: A Population-Based Clinical Outcomes Study Involving 1106 African-American Patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) Database (1988-2011). *Medicine (Baltimore)*, 96, e6258.
- MARCHETTI, M. A., CHUNG, E. & HALPERN, A. C. 2015. Screening for Acral Lentiginous Melanoma in Dark-Skinned Individuals. *JAMA Dermatol*, 151, 1055-6.
- MASSI, D., BORGOGNONI, L., FRANCHI, A., MARTINI, L., REALI, U. M. & SANTUCCI, M. 2000. Thick cutaneous malignant melanoma: a reappraisal of prognostic factors. *Melanoma Res*, 10, 153-64.

- MCGOVERN, V. J., MIHM, M. C., JR., BAILLY, C., BOOTH, J. C., CLARK, W. H., JR., COCHRAN, A. J., HARDY, E. G., HICKS, J. D., LEVENE, A., LEWIS, M. G., LITTLE, J. H. & MILTON, G. W. 1973. The classification of malignant melanoma and its histologic reporting. *Cancer*, 32, 1446-57.
- MERVIC, L. 2012. Prognostic factors in patients with localized primary cutaneous melanoma. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 21, 27-31.
- MEVES, A. 2006. Malignes Melanom. *Intensivkurs Dermatologie*. München: Urban und Fischer.
- MIHM, M. C., JR., CLARK, W. H., JR. & FROM, L. 1971. The clinical diagnosis, classification and histogenetic concepts of the early stages of cutaneous malignant melanomas. *N Engl J Med*, 284, 1078-82.
- MINAGAWA, A., OMODAKA, T. & OKUYAMA, R. 2016. Melanomas and Mechanical Stress Points on the Plantar Surface of the Foot. *N Engl J Med*, 374, 2404-6.
- MOREIRA, J., MOREIRA, E., AZEVEDO, F. & MOTA, A. 2014. [Cutaneous malignant melanoma: a retrospective study of seven years (2006-2012)]. *Acta Med Port*, 27, 480-8.
- MORTON, D. L., THOMPSON, J. F., COCHRAN, A. J., MOZZILLO, N., NIEWEG, O. E., ROSES, D. F., HOEKSTRA, H. J., KARAKOUSIS, C. P., PULEO, C. A., COVENTRY, B. J., KASHANI-SABET, M., SMITHERS, B. M., PAUL, E., KRAYBILL, W. G., MCKINNON, J. G., WANG, H. J., ELASHOFF, R., FARIES, M. B. & GROUP, M. 2014. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 370, 599-609.
- NG, J. C., SWAIN, S., DOWLING, J. P., WOLFE, R., SIMPSON, P. & KELLY, J. W. 2010. The impact of partial biopsy on histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma: experience of an Australian tertiary referral service. *Arch Dermatol*, 146, 234-9.
- NYGARD KRISTENSEN, R. & HOLMGAARD, R. 2012. [Fatal outcome of belated diagnosis of an acral lentiginous melanoma]. *Ugeskr Laeger*, 174, 3177-8.
- O'LEARY, J. A., BEREND, K. R., JOHNSON, J. L., LEVIN, L. S. & SEIGLER, H. F. 2000. Subungual melanoma. A review of 93 cases with identification of prognostic variables. *Clin Orthop Relat Res*, 206-12.
- OTSUKA, M., YAMASAKI, O., KAJI, T., IWATSUKI, K. & ASAGOE, K. 2015. Sentinel lymph node biopsy for 102 patients with primary cutaneous melanoma at a single Japanese institute. *J Dermatol*, 42, 954-61.
- PALADUGU, R. R., WINBERG, C. D. & YONEMOTO, R. H. 1983. Acral lentiginous melanoma. A clinicopathologic study of 36 patients. *Cancer*, 52, 161-8.
- PAN, Y., ADLER, N. R., WOLFE, R., MCLEAN, C. A. & KELLY, J. W. 2017. Nodular melanoma is less likely than superficial spreading melanoma to be histologically associated with a naevus. *Med J Aust*, 207, 333-338.
- PAOLINO, G., BEKKENK, M. W., DIDONA, D., EIBENSCHUTZ, L., RICHETTA, A. G., CANTISANI, C., VITI, G., CARBONE, A., BUCCINI, P., DE SIMONE, P., FERRARI, A., SCALI, E., CALVIERI, S., SILIPO, V., CIGNA, E., VITI, G. P. & BOTTONI, U. 2016. Is the prognosis and

- course of acral melanoma related to site-specific clinicopathological features? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20, 842-8.
- PAOLINO, G., MOLITERNI, E., DIDONA, D., GARELLI, V., CORSETTI, P., LOPEZ, T., RICHETTA, A. G., CANTISANI, C., BOTTONI, U. & CALVIERI, S. 2015. Clinicopathological features, vitamin D serological levels and prognosis in cutaneous melanoma of shield-sites: an update. *Med Oncol*, 32, 451.
- PATEL, G. A., RAGI, G., KRYSICKI, J. & SCHWARTZ, R. A. 2008. Subungual melanoma: a deceptive disorder. *Acta Dermatovenerol Croat*, 16, 236-42.
- PATTERSON, R. H. & HELWIG, E. B. 1980. Subungual malignant melanoma: a clinical-pathologic study. *Cancer*, 46, 2074-87.
- PFLUGFELDER, A., KOCHS, C., BLUM, A., CAPELLARO, M., CZESCHIK, C., DETTENBORN, T., DILL, D., DIPPEL, E., EIGENTLER, T., FEYER, P., FOLLMANN, M., FRERICH, B., GANTEN, M. K., GARTNER, J., GUTZMER, R., HASSEL, J., HAUSCHILD, A., HOHENBERGER, P., HUBNER, J., KAATZ, M., KLEEBERG, U. R., KOLBL, O., KORTMANN, R. D., KRAUSE-BERGMANN, A., KURSCHAT, P., LEITER, U., LINK, H., LOQUAI, C., LOSER, C., MACKENSEN, A., MEIER, F., MOHR, P., MOHRLE, M., NASHAN, D., RESKE, S., ROSE, C., SANDER, C., SATZGER, I., SCHILLER, M., SCHLEMMER, H. P., STRITTMATTER, G., SUNDERKOTTER, C., SWOBODA, L., TREFZER, U., VOLTZ, R., VORDERMARK, D., WEICHENTHAL, M., WERNER, A., WESSELMANN, S., WEYERGRAF, A. J., WICK, W., GARBE, C., SCHADENDORF, D., GERMAN DERMATOLOGICAL, S. & DERMATOLOGICCOOPERATIVE ONCOLOGY, G. 2013. Malignant melanoma S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma". *J Dtsch Dermatol Ges*, 11 Suppl 6, 1-116, 1-126.
- PHAN, A., TOUZET, S., DALLE, S., RONGER-SAVLE, S., BALME, B. & THOMAS, L. 2006. Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *Br J Dermatol*, 155, 561-9.
- PIZZICHETTA, M. A., MASSI, D., MANDALA, M., QUEIROLO, P., STANGANELLI, I., DE GIORGI, V., GHIGLIOTTI, G., CAVICCHINI, S., QUAGLINO, P., CORRADIN, M. T., RUBEGNI, P., ALAIBAC, M., ASTORINO, S., AYALA, F., MAGI, S., MAZZONI, L., MANGANONI, M. A., TALAMINI, R., SERRAINO, D., PALMIERI, G. & ITALIAN MELANOMA, I. 2017. Clinicopathological predictors of recurrence in nodular and superficial spreading cutaneous melanoma: a multivariate analysis of 214 cases. *J Transl Med*, 15, 227.
- RASSNER, G. 2009. Erkrankungen des Pigmentsystems. *Dermatologie*. 9 ed.
- REED, R. 1976. Acral lentiginous melanoma. In: HARTMANN, W., KAY, S. & REED, R. (eds.) *New Concepts in Surgical Pathology of the Skin*. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- RICHARD, M. A., GROB, J. J., AVRIL, M. F., DELAUNAY, M., GOVERNET, J., WOLKENSTEIN, P., SOUTEYRAND, P., DRENO, B., BONERANDI, J. J., DALAC, S., MACHET, L., GUILLAUME, J. C., CHEVRANT-BRETON, J., VILMER, C., AUBIN, F., GUILLOT, B., BEYLOT-BARRY, M., LOK, C., RAISON-PEYRON, N. & CHEMALY, P. 2000. Delays in

- diagnosis and melanoma prognosis (I): the role of patients. *Int J Cancer*, 89, 271-9.
- RIDGEWAY, C. A., HIEKEN, T. J., RONAN, S. G., KIM, D. K. & DAS GUPTA, T. K. 1995. Acral lentiginous melanoma. *Arch Surg*, 130, 88-92.
- RIGEL, D. S. & CARUCCI, J. A. 2000. Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century. *CA Cancer J Clin*, 50, 215-36; quiz 237-40.
- ROATEN, J. B., PEARLMAN, N., GONZALEZ, R., GONZALEZ, R. & MCCARTER, M. D. 2005. Identifying risk factors for complications following sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Arch Surg*, 140, 85-9.
- RÖCKEN, M., SCHALLER, M., SATTLER, E. & BURGDORF, W. 2010. Maligne Melanome. *Taschenatlas Dermatologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- ROSEN, T. 2006. Acral lentiginous melanoma misdiagnosed as verruca plantaris: a case report. *Dermatol Online J*, 12, 3.
- ROSENDAHL, C., HISHON, M., CAMERON, A., BARKSDALE, S., WEEDON, D. & KITTLER, H. 2014. Nodular melanoma: five consecutive cases in a general practice with polarized and non-polarized dermatoscopy and dermatopathology. *Dermatol Pract Concept*, 4, 69-75.
- SEIJI, M., TAKEMATSU, H., HOSOKAWA, M., OBATA, M., TOMITA, Y., KATO, T., TAKAHASHI, M. & MIHM, M. C., JR. 1983. Acral melanoma in Japan. *J Invest Dermatol*, 80 Suppl, 56s-60s.
- SERARSLAN, G., AKCALY, C. & ATIK, E. 2004. Acral lentiginous melanoma misdiagnosed as tinea pedis: a case report. *Int J Dermatol*, 43, 37-8.
- SHEEN, Y. S., LIAO, Y. H., LIN, M. H., CHEN, J. S., LIAU, J. Y., TSENG, Y. J., LEE, C. H., CHANG, Y. L. & CHU, C. Y. 2017. A clinicopathological analysis of 153 acral melanomas and the relevance of mechanical stress. *Sci Rep*, 7, 5564.
- SINGAL, A., PANDHI, D., GOGOI, P. & GROVER, C. 2017. Subungual Melanoma is Not so Rare: Report of Four Cases from India. *Indian Dermatol Online J*, 8, 471-474.
- SLINGLUFF, C. L., JR., VOLLMER, R. & SEIGLER, H. F. 1990. Acral melanoma: a review of 185 patients with identification of prognostic variables. *J Surg Oncol*, 45, 91-8.
- SONDERGAARD, K. 1983. Histological type and biological behavior of primary cutaneous malignant melanoma. 2. An analysis of 86 cases located on so-called acral regions as plantar, palmar, and sub-/parungual areas. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 401, 333-43.
- SONDERMANN, W., ZIMMER, L., SCHADENDORF, D., ROESCH, A., KLODE, J. & DISSEMOND, J. 2016. Initial misdiagnosis of melanoma located on the foot is associated with poorer prognosis. *Medicine (Baltimore)*, 95, e4332.
- SOON, S. L., SOLOMON, A. R., JR., PAPADOPOULOS, D., MURRAY, D. R., MCALPINE, B. & WASHINGTON, C. V. 2003. Acral lentiginous melanoma mimicking benign disease: the Emory experience. *J Am Acad Dermatol*, 48, 183-8.

- SUTHERLAND, C. M., MATHER, F. J., MUCHMORE, J. H., CARTER, R. D., REED, R. J. & KREMENTZ, E. T. 1993. Acral lentiginous melanoma. *Am J Surg*, 166, 64-7.
- SWERDLOW, A. J. 1990. International trends in cutaneous melanoma. *Ann N Y Acad Sci*, 609, 235-51.
- TAS, F. & ERTURK, K. 2017. Plantar melanoma is associated with certain poor prognostic histopathological factors, but not correlated with nodal involvement, recurrence, and worse survival. *Clin Transl Oncol*.
- TERAMOTO, Y., KEIM, U., GESIERICH, A., SCHULER, G., FIEDLER, E., TUTING, T., ULRICH, C., WOLLINA, U., HASSEL, J. C., GUTZMER, R., GOERDT, S., ZOUBOULIS, C., LEITER, U., EIGENTLER, T. K. & GARBE, C. 2017. Acral lentiginous melanoma: a skin cancer with unfavourable prognostic features. A study of the German central malignant melanoma registry (CMMR) in 2050 patients. *Br J Dermatol*.
- THOMAS, L., PHAN, A., PRALONG, P., POULALHON, N., DEBARBIEUX, S. & DALLE, S. 2013. Special locations dermoscopy: facial, acral, and nail. *Dermatol Clin*, 31, 615-24, ix.
- THOMPSON, J. F., SOONG, S. J., BALCH, C. M., GERSHENWALD, J. E., DING, S., COIT, D. G., FLAHERTY, K. T., GIMOTTY, P. A., JOHNSON, T., JOHNSON, M. M., LEONG, S. P., ROSS, M. I., BYRD, D. R., CASCINELLI, N., COCHRAN, A. J., EGGERMONT, A. M., MCMASTERS, K. M., MIHM, M. C., JR., MORTON, D. L. & SONDAK, V. K. 2011. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol*, 29, 2199-205.
- VALSECCHI, M. E., SILBERMINS, D., DE ROSA, N., WONG, S. L. & LYMAN, G. H. 2011. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol*, 29, 1479-87.
- WANG, Y., ZHAO, Y. & MA, S. 2016. Racial differences in six major subtypes of melanoma: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*, 16, 691.
- WEYERS, W., EULER, M., DIAZ-CASCAJO, C., SCHILL, W. B. & BONCZKOWITZ, M. 1999. Classification of cutaneous malignant melanoma: a reassessment of histopathologic criteria for the distinction of different types. *Cancer*, 86, 288-99.
- WONG, S. L., FARIES, M. B., KENNEDY, E. B., AGARWALA, S. S., AKHURST, T. J., ARIYAN, C., BALCH, C. M., BERMAN, B. S., COCHRAN, A., DELMAN, K. A., GORMAN, M., KIRKWOOD, J. M., MONCRIEFF, M. D., ZAGER, J. S. & LYMAN, G. H. 2018. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 36, 399-413.
- XU, S., YANG, Z., ZHANG, J., JIANG, Y., CHEN, Y., LI, H., LIU, X., XU, D., CHEN, Y., YANG, Y., ZHANG, Y., LI, D. & XIA, J. 2015. Increased levels of beta-catenin, LEF-1, and HPA-1 correlate with poor prognosis for acral melanoma with negative BRAF and NRAS mutation in BRAF exons 11 and 15 and NRAS exons 1 and 2. *DNA Cell Biol*, 34, 69-77.

ZEBARY, A., OMHOLT, K., VASSILAKI, I., HOIOM, V., LINDEN, D., VIBERG, L., KANTER-LEWENSOHN, L., JOHANSSON, C. H. & HANSSON, J. 2013. KIT, NRAS, BRAF and PTEN mutations in a sample of Swedish patients with acral lentiginous melanoma. *J Dermatol Sci*, 72, 284-9.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Erhebungsbögen des ZMM	22
Abbildung 2: Altersverteilung beim ALM.....	29
Abbildung 3: Tumordicke nach Breslow bei ALM vs. den anderen Subtypen bei Erstdiagnose und zeitlicher Trend	32
Abbildung 4: Anzahl der akralen Melanome nach Lokalisation	38
Abbildung 5: Melanomspezifische Überleben für ALM und andere Melanom- Subtypen (Log Rank Test: $p < 0,0001$).....	42
Abbildung 6: Melanom-spezifische Überleben beim ALM in Anhängigkeit von der medianen Tumordicke.....	44
Abbildung 7: Akrolentiginöses subunguales Melanom, Fehldiagnose Wundheilungsstörung DD Onychomykose	54
Abbildung 8: Akrolentiginöses Melanom plantar, Fehldiagnose Ulzeration nach Entfernung einer plantaren Hyperkeratose.....	55
Abbildung 9: Subunguales akrolentiginöses Melanoma in situ, Fehldiagnose Melanonychie/Nävus	56

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Klassifikation des Malignen Melanoms in Abhängigkeit von der Tumordicke.....	7
Tabelle 2: N-Klassifikation der regionären LK beim Malignen Melanom	7
Tabelle 3: M-Klassifikation beim Malignen Melanom.....	8
Tabelle 4: Stadieneinteilung des Malignen Melanoms anhand der TNM-Klassifikation	9
Tabelle 5: Geschlechterverteilung beim ALM und den anderen histologischen Subtypen	28
Tabelle 6: Altersverteilung beim ALM und den anderen histologischen Subtypen	29
Tabelle 7: Verteilung der Tumordicke nach Breslow nach histologischem Subtyp	31
Tabelle 8: Invasionslevel nach Clark nach histologischem Subtyp.....	33
Tabelle 9: Ulzeration bei den histologischen Subtypen	34
Tabelle 10: Stadium bei Erstdiagnose der einzelnen histologischen Subtypen	35
Tabelle 11: Fehldiagnose bei den einzelnen histologischen Subtypen	36
Tabelle 12: Histologischer Subtyp und Lokalisation an Hand und Fuß	37
Tabelle 13: Verteilung der ALM und anderen histologischen Subtypen an akraler Lokalisation (Anzahl, Prozent).....	40
Tabelle 14: Prognostische Faktoren, 5-und 10-Jahres-Melanom-spezifische Überleben beim ALM.....	46
Tabelle 15: Melanom-spezifische Überleben in Bezug auf Tumordicke, Ulzeration , Stadium und Wächterlymphknoten-Biopsie, Cox-Regessionsanalyse	49
Tabelle 16: Anzahl positiver Wächterlymphknoten (Pearson Chi ² Test<0,0001)	51
Tabelle 17: Anzahl makroskopischer Lymphknotenmetastasen (Pearson Chi ² -Test:<0,0001)	52

10 Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Übernommene Quellen wurden im Literaturverzeichnis als solche gekennzeichnet.

Die Konzeption dieser Arbeit erfolgte mit Herrn Prof. Dr. C. Garbe, Sektionsleiter der Dermatologischen Onkologie. Er hat die Arbeit betreut und korrigiert.

Bei der retrospektiven Datenerhebung und statistische Auswertung der vorliegenden Daten war mit Frau Ulrike Keim, wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Sektion Dermatologische Onkologie, behilflich.

11 Danksagung

Ich danke insbesondere Herrn Prof. Dr. C. Garbe für die Möglichkeit der Promotion in der Sektion Dermatologische Onkologie, das Überlassen des interessanten Themas und der durchweg zuverlässigen und stetigen Unterstützung. Er hat mich immer wieder motiviert und mir wertvolle Anregungen gegeben.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau Ulrike Keim, durch deren Hilfe und fachlich-kompetenten Unterstützung die statistische Auswertung gelungen ist.

Zudem möchte ich mich bei meinem Freund, meinen Eltern und meinen Freunden bedanken, die immer für mich da waren. Ohne meine Eltern hätte ich diese Arbeit nicht schreiben können. Sie förderten und unterstützten mich nicht nur über das ganze Studium hinweg, sondern begleiteten mich auch stets zuverlässig und aufmunternd bei der Dissertation.