

Aus dem Institut/der Klinik für Dermatologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleichende Untersuchung der Tumorlokalisation zur  
Invasivität und Rezidivwahrscheinlichkeit unter besonderer  
Berücksichtigung der Rechts-/Linksseitigkeit  
beim malignen Melanom

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr med. dent.

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Franziska Elisa Mamak

aus Herrenberg

Datum der Promotion: 04.06.2021

## Inhaltsverzeichnis

<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>4</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRAKT</b>	<b>7</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>8</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>9</b>
<b>1.1 EPIDEMIOLOGIE DES MALIGNEN MELANOMS</b>	<b>9</b>
<b>1.2. ÄTIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN</b>	<b>10</b>
<b>1.3. DIAGNOSTIK UND KLINIK DES MALIGNEN MELANOMS</b>	<b>11</b>
<b>1.4. KLASSIFIKATION</b>	<b>15</b>
<b>1.4.1. HISTOLOGIE UND KLINIK DES MELANOMS</b>	<b>15</b>
<b>1.4.2. HISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION</b>	<b>16</b>
<b>1.4.3. ANATOMISCHE LOKALISATION</b>	<b>16</b>
<b>1.5. METASTASIERUNG UND PROGNOSE</b>	<b>16</b>
<b>1.6. THERAPIE</b>	<b>17</b>
<b>2. PATIENTEN UND METHODIK</b>	<b>21</b>
<b>2.1. PATIENTEN</b>	<b>21</b>
<b>2.2. METHODIK</b>	<b>22</b>
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>23</b>
<b>3.1. CHARAKTERISIERUNG DES KOLLEKTIVS</b>	<b>23</b>
<b>3.2. ALTERSVERTEILUNG UND GESCHLECHT</b>	<b>23</b>
<b>3.3 HISTOLOGIE DER EXZIDIERTEN MELANOME</b>	<b>24</b>
<b>3.4. ANATOMISCHE LOKALISATION DES PRIMÄRTUMORS</b>	<b>26</b>
<b>3.5 LOKALISATION NACH GESCHLECHT</b>	<b>27</b>
<b>3.6 LYMPHKNOTENBETEILIGUNG</b>	<b>28</b>
<b>4. ÜBERLEBENSZEITANALYSEN</b>	<b>28</b>
<b>4.1 ÜBERLEBENSZEIT GESAMTKOLLEKTIV</b>	<b>28</b>
<b>4.2 UNIVARIANZANALYSE FÜR DAS REZIDIVFREIE ÜBERLEBEN NACH FNAC-RESULTAT</b>	<b>29</b>

<b>4.3. UNIVARIANZANALYSE FÜR DAS REZIDIVFREIE ÜBERLEBEN NACH HISTOLOGISCHEM SUBTYP</b>	<b>30</b>
<b>5. ERGEBNISSE DER SEITIGKEIT</b>	<b>31</b>
<b>5.1 VERGLEICH DER SEITIGKEIT NACH ALTER UND GESCHLECHT</b>	<b>32</b>
<b>5.2 VERGLEICH DER HISTOLOGIE UND SEITIGKEIT</b>	<b>33</b>
<b>5.3 VERGLEICH DES LYMPHKNOTENBEFALLS UND SEITIGKEIT</b>	<b>34</b>
<b>5.4 RECHTS/-LINKSVERGLEICH ZUR ÜBERLEBENSZEIT</b>	<b>35</b>
<b>6. DISKUSSION</b>	<b>37</b>
<b>6.1. ANATOMISCHE LOKALISATION DES PRIMÄRTUMORS</b>	<b>41</b>
<b>6.2 SEITIGKEIT DES PRIMÄRTUMORS</b>	<b>43</b>
<b>7. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>47</b>
<b>9. EIDESTÄTTLICHE VERSICHERUNG</b>	<b>57</b>
<b>10. LEBENSLAUF</b>	<b>58</b>
<b>11. DANKSAGUNG</b>	<b>59</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: AJCC-Klassifikation von 2009 .....	14
Tabelle 2: Altersgruppenverteilung .....	23
Tabelle 3: Breslowtiefe des Gesamtkollektivs .....	25
Tabelle 4 Histologie der Melanome und Verteilung nach anatomischer Lokalisation ....	26
Tabelle 5: Histologie an anatomischer Lokalisation .....	27
Tabelle 5: Prozentuale Darstellung als Kreuztabelle der Lokalisation nach Geschlecht und Seitigkeit, sowie Berechnung der Signifikanz nach Chi-Quadrat .....	32
Tabelle 6: Anatomische Verteilung Melanome nach Alter und Geschlecht.....	33
Tabelle 7: Anatomische Verteilung der Melanome nach histologischem Subtyp .....	34
Tabelle 8: Kreuztabelle zur Seitigkeit und dem Lymphknotenbefall .....	35
Tabelle 9: Vorhandensein von Ulzerationen in Abhängigkeit der anatomischen Lokalisation (Seitigkeit) der Melanome .....	36

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung nach Geschlecht.....	24
Abbildung 2: Anzahl der Melanome (n)nach histologischem Subtyp .....	24
Abbildung 3 Clark-Level der Melanome des Gesamtkollektivs .....	25
Abbildung 4: Anzahl der Patienten nach Einteilung in AJCC Klassifikation .....	26
Abbildung 6: Anzahl der Melanome (n) an anatomischen Regionen .....	27
Abbildung 7: Lymphknoten Ultraschallbefund und histologischer Befund nach FNAC ..	28
Abbildung 8: Rezidivfreies Überleben des Gesamtkollektivs nach Kaplan-Meier. ....	29
Abbildung 9: Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier aufgegliedert nach FNAC-Ergebnis .....	30
Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier aufgegliedert nach Histologien .....	31
Abbildung 11: Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier nach anatomischer Lokalisation (Seitigkeit) .....	35

## Abkürzungsverzeichnis

ALM	Akral-lentiginöses Melanom
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CDK	cyclin dependent kinase
CLND	complete lymph node dissection
DFS	disease free survival
FNAC	Feinnadelaspirationscytologie
LMM	Lentigo maligna Melanom
LND	lymph nodes dissection
MM	Malignes Melanom
NM	Noduläres Melanom
RFS	Relapse free survival
SA	Sicherheitsabstand
SLND	sentinel lymph node dissection
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNM	Tumor Nodus Metastasen (Klassifikation)
UV	Ultraviolett
OS	overall survival
WLK	Wächterlymphknoten

## **In Dankbarkeit meinen Eltern**

## Abstrakt

Einige epidemiologische Studien berichten seit Jahren über ein, in klinischen Studien, vermehrtes Auftreten maligner Melanome auf der linken Körperhälfte. Zahlen hierzu kommen aus Ländern wie Frankreich, Großbritannien, den USA oder Australien.

Das asymmetrische Auftreten wird versucht mit einer in Freizeit und oder Beruf unterschiedlichen UV-Belastung zu erklären. Vor allem die unterschiedliche UV-Belastung während des Fahrens eines Automobils wird als Risikofaktor gesehen.

Ziel unserer Studie war es festzustellen, ob es auch bei deutschen Patienten eine höhere Häufigkeit von linksseitigen Melanomen gibt. Insgesamt wurden 1.188 Patienten, die im Zeitraum 2001 bis 2011 mit primären malignen Melanomen in der Abteilung für Dermatologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin diagnostiziert worden waren, retrospektiv analysiert. Die meisten Melanome (47,6%) waren am Stamm lokalisiert, 24,7% an den Beinen, 16,1% an den Armen und 11,2% an Kopf und Hals. Insgesamt befanden sich 42,7% auf der rechten Seite und 47,3% auf der linken Körperseite, 10% waren nicht eindeutig einer Seite zugeordnet.

Hinsichtlich der anatomischen Seite wurde ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,011$ ) in der Geschlechterverteilung festgestellt. Bei weiblichen Patienten waren 44,4% der Melanome auf der rechten Seite und 48,5% auf der linken Seite zu finden; bei den männlichen Patienten waren 41,4% der Melanome rechts, 46,2% links und 12,4% in der Mitte lokalisiert. Darüber hinaus konnten Trends für eine höhere Inzidenz von Melanomen auf der linken Seite in älteren Altersgruppen (40-59) gefunden werden. Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Lokalisation und des Zeitpunkts der Melanomdiagnose (vor und nach 2006), der Histologie des Melanoms, der Ulzeration, des Lymphknotenbefalls und des rezidivfreien Überlebens.

Insgesamt fanden wir geschlechtsassoziierte Unterschiede bezüglich der Melanomlokalisierung auf der rechten oder linken Seite. Diese Differenzen führten jedoch nicht zu signifikant unterschiedlichen Überlebenszeiten.

## **Abstract**

Previous research in countries such as France, Great Britain, USA or Australia have reported differences in anatomical side of malignant melanoma with a predominance on the left side of the body. The side differences of melanoma have been explained on the one hand in differences in occupational and leisure time of ultraviolet exposure, by clothing, hairstyle, and on the other hand of the UV- exposure in cars.

Aim of our study was to determine whether there is a higher frequency of left-sided melanoma in German patients. The study was a retrospective analysis of 1189 patients diagnosed with primary malignant melanoma during a time period of 2001-2011 in the department of dermatology, Charité Berlin, Germany. Most of the melanomas (47.6 %) were localized on the trunk, 24.7 % on the legs, 16.1 % on the arms and 11.2 % on the head and neck. In total, 42.7 % were located on the right side and 47.3 % on the left side of the body, 10 % were not clearly assigned to one side.

Regarding the anatomical side a significant difference ( $p=0.011$ ) was seen in the gender distribution. In female patients, 44.4 % of the melanomas were on the right side and 48.5 % on the left side; in the male patients, 41.4 % of the melanomas were localized on the right, 46.2 % on the left side and 12.4 % in the middle. Furthermore, trends for a higher incidence of melanoma on the left sides could be found in older age groups (40-59). There were no significant differences regarding localization and the time of melanoma diagnosis (before and after 2006), histology of melanoma, ulceration, lymph node metastasis and relapse free survival.

In total, we found gender associated differences regarding the melanoma localization on the right or left side. But these differences didn't result in differences regarding survival times.

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie des malignen Melanoms

Die Melanominzidenz steigt in der weißen Hautbevölkerung weltweit weiterhin an<sup>1</sup> und macht das maligne Melanom nach dem sogenannten „weißen Hautkrebsformen“ (Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom, Merkelzellkarzinom) zu einer der häufigsten hochmalignen Erkrankungen der Haut. Das maligne Melanom ist ein bösartiger Hauttumor ausgehend von den Melanozyten der epidermalen Basalzellschicht der Epidermis. Im Verhältnis zur Tumormasse neigt das Melanom zur frühen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung und besitzt eine ungünstige Prognose. Die Inzidenz in Deutschland ist weiterhin steigend, 2016 wurde sie auf 21,4 für Männer und auf 22,2 für Frauen pro 10.000 Einwohner in Deutschland geschätzt mit einem jährlichen Zuwachs von 4-8 %<sup>2</sup>. Höhere Inzidenzzahlen zeigen sich in Ländern mit erhöhter Sonneneinstrahlung wie den USA und Australien. Die höchsten Inzidenzzahlen mit 50-60 Fällen pro 100.000 Einwohner verzeichnet Australien. In den letzten 30 Jahren ist das Melanom die am stärksten zunehmende maligne Erkrankung der weißen Hautbevölkerung<sup>3</sup>.

Im Jahre 2012 erkrankten in Deutschland 10.400 Männer und 10.420 Frauen an einem malignen Melanom. Die Mortalitätsrate des malignen Melanoms verdoppelte sich bei den Männern im Zeitraum von 1970 (1,7) bis 2008 (3,4) und stieg bei den Frauen in der gleichen Zeit von 1,6 auf 2,7 Fälle pro 100.000 Einwohner in Deutschland. In 2012 starben in Deutschland 1.627 männliche und 1.248 weibliche Patienten an einem malignen Melanom. Heute scheinen sich die Mortalitätsraten zu stabilisieren, was sich auf bessere Aufklärung sowie Vorsorgemodelle und somit eine frühere Diagnose der Melanome bei geringerer Breslowtiefe zurückzuführen lässt. So konnte eine Reduzierung der Tumordicke nach Breslow bei Erstdiagnose von den Jahren 1977-1982 und dem späteren Beobachtungszeitraum 1995-2000 bei Männern von 1,56 auf 0,75 mm und 1,10 auf 0,70 mm bei Frauen nachgewiesen werden<sup>4</sup>. Trotzdem sterben noch immer 25 % aller Melanompatienten<sup>5-7</sup>.

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose liegt bei beiden Geschlechtern zwischen 50 und 60 Jahren, jedoch erkranken zu ca. 23 % auch immer mehr junge Patienten vor ihrem 40. Lebensjahr<sup>8</sup>.

Zu 95% manifestiert sich das maligne Melanom auf der äußeren Haut, nur eine Anzahl von 4-5% entsteht extrakutan wie z.B. in Form von mukosalen, vaginalen, urogenitalen, orbitalen oder bereits metastasierten Melanomen<sup>9</sup>. Die anatomische Lokalisation variiert nach Geschlecht; so finden sich bei den Männern die meisten Tumoren am Stamm mit 56 % (davon 38 % am Rücken), bei den Frauen hingegen eher an der unteren Extremität mit 42 %, wovon 24 % an den Unterschenkeln lokalisiert sind<sup>10</sup>. Seit den 1970er Jahren wird von einem Trend berichtet, dass sich maligne Erkrankungen der Haut eher auf der linken Körperhälfte manifestieren. So fanden Paulson et al.<sup>11</sup> bei einer Studie in den USA ein erhöhtes Vorkommen maligner Melanome sowie Merkelzellkarzinome auf der linken Seite des Körpers. Brewster et al.<sup>12</sup> verglichen dieses Phänomen für das maligne Melanom anhand von Krebsregisterdaten aus 6 verschiedenen Ländern wie Australien, England, USA, Niederlande, Schottland und Finnland. Es konnte gezeigt werden, dass in allen Ländern eine höhere Anzahl an Melanomen auf der linken Körperhälfte diagnostiziert werden<sup>11-16</sup>.

## **1.2. Ätiologie und Risikofaktoren**

In der Embryonalphase wandern Melanozyten, ausgehend vom Neuralrohr, zur Haut und anderen peripheren Organen. Dort sitzen sie in der Basalzellschicht der Epidermis und produzieren das Pigment Melanin, welches für die Pigmentierung der Haut verantwortlich ist. Das Melanin besteht aus zwei unterschiedlichen Formen, dem Eumelanin und dem Phäomelanin. Bei Patienten mit heller Hautfarbe dominiert das Phäomelanin, welches im Vergleich zum Eumelanin nur einen geringen Schutz gegen UV-Strahlung bietet<sup>17</sup>. Durch neoplastische Umwandlung der Melanozyten entsteht ein Melanom. Das Wachstum wird in zwei Phasen eingeteilt: Zunächst proliferieren atypische Melanozyten radial, begrenzt auf die Epidermis; daran schließt sich eine vertikale Wachstumsphase an, in der eine Ausdehnung in tiefere Hautschichten erfolgt<sup>18</sup>. Auslöser dieser neoplastischen Umwandlung von Melanozyten zu einem malignen Melanom sind multifaktoriell, was bedeutet, dass exogene sowie endogene Faktoren das Risiko für eine Erkrankung steigern können. Bei exogenen Einflüssen spielt vor allem die UV-Strahlung, Sonnenbrände in jungen Jahren sowie häufiges Sonnenbaden und die Benutzung von Solarien eine große Rolle<sup>19</sup>. Sonnenbaden und eine erhöhte Anzahl von Sonnenbränden vor dem 15. Lebensjahr können das Melanomrisiko sogar verdoppeln<sup>20</sup>. Auch die Benutzung von Solarien steht im direkten Zusammenhang mit einem erhöhten

Melanomrisiko. So konnten Boniol et al.<sup>21</sup> ein um 20 % höheres Melanomrisiko bei Solariumbesuchern feststellen. Bei regelmäßigen Solarienbesuchen vor dem 35. Lebensjahr zeigte sich sogar ein verdoppeltes Risiko<sup>21</sup>. Auch endogene Ursachen steigern das Risiko, an einem Melanom zu erkranken. Beispielsweise besitzen Patienten mit hellerem Hautlichttyp I und II ein 10-100fach höheres Risiko als diejenigen mit dunklem oder schwarzhäutig pigmentiertem Hautlichttyp V und VI (nach Fitzpatrick)<sup>22, 23</sup>. Patienten mit positiver Familienanamnese besitzen ein um 2,2fach erhöhtes Risiko. Grund hierfür können erbliche Genmutationen im CDKN2A-Gen sein. Dieses Gen codiert das Protein p16, welches für die Regulation des Zellzyklus verantwortlich ist und spezifisch die Zyklin-abhängigen Kinasen CDK4 und CDK6 inhibiert. Diese wiederum reagieren mit dem Kofaktor Cyclin D und erlauben somit das Fortschreiten des Zellzyklus von G1-Phase zur S-Phase, in welcher die Zellteilung stattfindet. Damit wird ersichtlich, dass das CDKN2A durch seine Interaktion mit den CDKs ein wichtiger negativer Inhibitor des Zellzyklus ist<sup>24</sup>. Mechanismen der CDKN2A-Inaktivierung sind angeborene Mutationen im Gen bei familiären Melanomen, erworbene inaktivierende Mutationen und Deletionen. Diese führen zu einer fehlenden Bindungsfähigkeit zu den CDKs und somit zu einer unkontrollierten Zellproliferation<sup>25</sup>.

Die meisten Melanome entstehen „de novo“, also auf blander, normal pigmentierter Haut, etwa ein Drittel jedoch auf bereits vorbestehenden Nävi. So ist also auch die Anzahl der Nävi, hier insbesondere der atypischen, ein wichtiger zu berücksichtigender Risikofaktor. Eine Anzahl von über 50 melanozytären Nävi und eine Anzahl von über 5 atypischen melanozytären Nävi ist bereits mit einem um 4-5fach höheren Risiko assoziiert, an einem malignen Melanom zu erkranken<sup>26, 27</sup>. Auch ein Zusammenhang zwischen Melanomen und dem Aufkommen elektromagnetischer Strahlung oder Radiowellen wird diskutiert. Eine höhere Prävalenz des malignen Melanoms bei Patienten in einer Gegend mit dichter Anzahl von TV/FM-Transmittern wurde berichtet, den kausalen Zusammenhang gilt es indes noch aufzuzeigen<sup>28</sup>.

### **1.3. Diagnostik und Klinik des malignen Melanoms**

Eine frühe Diagnostik und Exzision des malignen Melanoms spielt eine große Rolle im Therapieerfolg. Vor allem die Breslowtiefe bestimmt hier maßgeblich die Prognose des Patienten. Eine Breslowtiefe von bis zu 1 mm besitzt eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (JÜR) von 93 %, bis 4 mm sinkt sie auf 68 % und bei über 4 mm kann

nur noch mit 42 % gerechnet werden<sup>29–31</sup>.

Um eine frühe Diagnostik für Ärzte und Laien zu vereinfachen, hat sich die ABCD-Regel von Friedmann et al. etabliert<sup>30</sup>:

- A: Asymmetrie = asymmetrische Form
- B: Begrenzung = irreguläre Begrenzung, polyzyklischer Rand
- C: Color = mehrfarbiges Erscheinungsbild
- D: Durchmesser = von über 6 mm

In neueren Untersuchungen wurde die Regel um den Buchstaben „E“ für Evolving, also die Veränderlichkeit der Läsion über die Zeit, zu ABCDE erweitert. Dabei soll die Größenzunahme, Farbveränderung oder Änderung der Symptome wie beispielsweise Jucken oder Bluten erfasst werden. Vor allem beim nodulären Melanom, dem häufig die Kriterien wie irreguläre Begrenzung, das mehrfarbige Erscheinungsbild sowie eine entsprechende Größe fehlt, kann durch diese Erweiterung gegebenenfalls eine frühere Diagnose erreicht werden. Im klinischen Alltag wird jedoch das E-Kriterium nur von einigen Zentren miteinbezogen<sup>32</sup>.

Einen weiteren Fortschritt in der Diagnostik des malignen Melanoms brachte das Verfahren der Dermatoskopie. Hierbei handelt es sich um ein nicht-invasives, optisches Hilfsmittel mit einer achromatischen Linse mit 10-facher Vergrößerung. An der Medizinischen Universität Wien konnte beispielsweise eine starke Verbesserung der Differentialdiagnose zwischen dem malignen Melanom und einem melanozytären Nävi nachgewiesen werden: Hier wurde die Zahl der exziierten Nävi im Vergleich zum malignen Melanom im Jahre 1998 von 7:1 auf 4:1 im Jahre 2008 gesenkt<sup>33</sup>. Die endgültige Diagnose kann jedoch nur nach einer histologischen Untersuchung gestellt werden, welche stets und weiterhin als der „Goldstandard“ angesehen wird<sup>34</sup>.

Die weitere Diagnostik richtet sich nach Größe des Primärtumors und seiner Einteilung in die AJCC-Klassifikation (siehe Tabelle 1: AJCC Klassifikation von 2009). Ab Stadium IB werden die lokoregionären Lymphstationen sonographisch beurteilt<sup>35</sup>. Bei Erreichen einer Tumordicke von 1mm sowie bei kleineren Tumoren mit Ulzeration oder einer Mitoserate  $> 1 \text{ mm}^2$  sollte eine Wächterlymphknotenbiopsie stattfinden<sup>36</sup>. Patienten ab Stadium IIC haben ein erhöhtes Rezidivrisiko sowie ein erhöhtes Risiko von Metastasen, weshalb an diesem Punkt zu einer weiteren bildgebenden Diagnostik geraten wird. Hier ist die PET/CT anderen Verfahren überlegen<sup>37</sup>.

Es gibt zwei prognostisch relevante Tumormarker: das S100-Protein, welches in allen Stadien zu bestimmen ist, und die Laktatdehydrogenase, die ab Stadium IV in der AJCC-Klassifikation zu berücksichtigen ist<sup>36</sup>. Nach einer sauberen Diagnostik und Einteilung des Tumors in seine Klassifikation sowie sein Stadium wird die weitere Therapie anhand der aktuellen AJCC-Klassifikation (Tabelle 1) festgelegt.

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknoten-metastasen (N)	Fernmetastasen (M)
<b>0</b>	In-situ-Tumoren	keine	keine
<b>IA</b>	1,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
<b>IB</b>	1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate 1/mm <sup>2</sup>	keine	keine
	1,01–2,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
<b>IIA</b>	1,01–2,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
	2,01–4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
<b>IIB</b>	2,01–4,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
	>4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
<b>IIC</b>	>4,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
<b>IIIA</b>	jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikrometastasen	keine
<b>IIIB</b>	jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikrometastasen	keine
	jede Tumordicke, keine Ulzeration	bis zu 3 Makrometastasen	keine
	jede Tumordicke ± Ulzeration	keine aber Satelliten- und/oder In-Transit-Metastasen	keine
<b>IIIC</b>	jede Tumordicke mit Ulzeration	bis zu 3 Makrometastasen	keine
	jede Tumordicke ± Ulzeration	4 oder mehr Makrometastasen oder kapselüberschreitender Lymphknotenbefall oder Satelliten und/oder In-Transit-Metastasen mit Lymphknotenbefall	keine
<b>IV</b>			Fernmetastasen

Tabelle 1: AJCC-Klassifikation von 2009 (Balch et al.) (Balch, Charles M., et al. „Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification.“ *Journal of Clinical Oncology* 27.36 (2009): 6199-6206.)

## 1.4. Klassifikation

### 1.4.1. Histologie und Klinik des Melanoms

Das maligne Melanom wird anhand morphologischer und histologischer Kriterien in 4 Haupttypen eingeteilt:

1. Das superfiziell spreitende Melanom (SSM) ist mit ca. 55% die häufigste Form und beginnt mit einer intraepithelialen horizontalen Ausbreitungsphase zunächst als Fleck, entwickelt sich dann flach invasiv erhaben, häufig mit farbiger Vielfalt, hellen Regressionszonen und später möglicherweise sekundär knotigen Anteilen, was dann zu einer schlechteren Prognose führt. Meist erstreckt sich die Entwicklung über Jahre.
2. Das noduläre Melanom (NM) ist mit ca. 20% am zweithäufigsten und charakterisiert durch eine primär vertikale Wachstumsform, welche es zu einer ungünstigen Prognose und frühen Metastasierung führt. Es tritt exophytisch wachsend, knotig schwarz/braun pigmentiert und häufig erosiv blutend in Erscheinung. Die Entwicklung erstreckt sich meist nur über wenige Monate bis ein Jahr. Histologisch zeigen sich spindelförmige, epitheloide und polymorphe Melanomzellen in der Epidermis und Dermis, ausstrahlend bis ins subkutane Fettgewebe.
3. Das Lentigo maligna Melanom (LMM) tritt in ca. 10% der Fälle auf und nahezu ausschließlich im hohen Lebensalter an sonnenexponierten Körperstellen wie Kopf, Gesicht, Hals und Unterarme. Klinisch zeigt sich eine braun-schwarze, irregulär begrenzte Plaque. Das LMM entsteht langsam schleichend über Jahre hinweg, meist aus einem Vorläufer dem Lentigo maligna.
4. Das akral-lentiginöse Melanom (ALM) findet sich vorwiegend palmoplantar, aber auch sub- oder periungual. Es ist mit ca. 4% eine seltene Melanomform und kommt bei dunkelhäutigen- oder asiatischen Völkern am häufigsten vor<sup>10</sup>.

Weitere Melanomformen oder auch nicht klassifizierbare Melanome sind beispielsweise das Uvea-Melanom, das desmoplastische Melanom oder das Schleimhautmelanom. Sie sind als sehr selten anzusehen, haben aber eine hohe Aggressivität und eine oftmals noch geringere Heilungschance.

### **1.4.2. Histologische Klassifikation**

Die histologische Einteilung des malignen Melanoms wird nach der TNM-Regel der AJCC (American Joint Committee on Cancer) von 2009 vorgenommen (siehe Tabelle 1). Diese ist Grundlage für Entscheidungen zur Diagnostik und vor allem der Therapie maligner Erkrankungen. Beim malignen Melanom sind die Beschaffenheit des Primärtumors, vor allem die Tumordicke, Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen und das Vorliegen von Ulzerationen von Interesse. Anders als in der Einteilung von 2001 wird heute ebenfalls die Mitoserate bei besonders dünnen Melanomen von unter 1 mm erfasst. Diese kann einen hohen Vorhersagewert für die Prognose des Patienten im Hinblick auf das rezidivfreie sowie das Gesamtüberleben bieten. Gerade bei sehr dünnen Melanomen können prognostisch ungünstige Tumore identifiziert werden<sup>36</sup>. Das Clark-Level spielt heute hingegen keine Rolle mehr.

### **1.4.3. Anatomische Lokalisation**

In dieser Arbeit soll auch auf die Tendenz des Melanoms zur Linksseitigkeit eingegangen werden, welche in Studien beschrieben wurde<sup>12,13,38-43</sup>. Zahlen hierzu kommen bereits aus den USA, den Niederlanden, Finnland, England, Schottland und Australien<sup>12</sup>. Es wird versucht, dieses Phänomen mit den unterschiedlichen Fahrgewohnheiten zu erklären, da man annimmt, dass der Fahrer eines Automobils auf der linken Körperhälfte einer höheren UV-Belastung ausgesetzt ist. So konnte eine Studie aus der Türkei ein erhöhtes Auftreten von linksseitigen UV-Licht-assoziierten Hautschäden bei Lastwagenfahrern feststellen<sup>44</sup>.

Des Weiteren werden unterschiedliche Schlafgewohnheiten mit Belastungen durch FM/TV-Transmitter oder molekulare Gründe diskutiert<sup>28</sup>.

## **1.5. Metastasierung und Prognose**

Derzeit werden ca. 90% aller malignen Melanome in einem Stadium ohne Metastasierung diagnostiziert<sup>45</sup>. Dennoch liegt die tumorspezifische Überlebensrate des Gesamtkollektivs bei nur ca. 75-80 % innerhalb der ersten 10 Jahre<sup>46</sup>. Gründe für die relativ schlechte Prognose ist die sehr frühe lymphogene und hämatogene Metastasierung, wobei die lymphogene mit bis zu zwei Drittel überwiegt. Diese liegt in einem fehlenden festen Zellverband der Melanozyten durch Interzellularbrücken

begründet. Außerdem besitzt das maligne Melanom die Eigenschaft, bereits bei sehr kleinem Tumolvolumen Metastasen zu setzen<sup>47</sup>. Zu den wichtigsten prognostischen Faktoren bei nicht metastasierten Melanomen zählen die vertikale Tumordicke nach Breslow, eine histologisch nachweisbare Ulzeration und die Anzahl der Mitosen auf 1 mm<sup>2</sup>. Bei bereits metastasierten Melanomen spielen die Anzahl der befallenen Knoten, die Größe der Metastasen und das Vorhandensein einer Ulzeration des Primärtumors die wichtigsten prognostischen Rollen.

## 1.6. Therapie

Der wichtigste therapeutische Ansatz ist die frühzeitige Exzision des Primärtumors mit genügend großem Sicherheitsabstand. Ein entferntes In-situ-Melanom kann nicht metastasieren. Die derzeitige Leitlinie zur chirurgischen Therapie bei Primärmelanomen sieht eine Totalexzision mit einem definierten Sicherheitsabstand (SA) je nach Eindringtiefe des Primärtumors (nach Breslow) nach allen Richtungen (zur Tiefe ggf. bis zur Muskelfaszie) vor<sup>48</sup>:

- In-situ-Melanom = SA 5 mm
- bis ≤1 mm = SA 1 cm
- 1,01-2,0 mm = SA 1 cm
- 2,01 mm-4,0 mm = SA 2 cm
- >4,0 mm = SA 2 cm

Größere Sicherheitsabstände haben in Bezug auf Lokalrezidive, Relapse-free- (RFS) und Overall-survival (OS) keinen Vorteil gezeigt und werden daher heute nicht mehr empfohlen<sup>49</sup>. Die histologische Beurteilung des Primärtumors, des Nachresektates und des Wächterlymphknotens (WLK) erfolgt durch einen versierten Dermatohistopathologen. Beim WLK handelt es sich um den als erstes angeströmten Lymphknoten im Lymphabstrom des Primärtumorgebietes<sup>50</sup>. Bei einer Tumordicke über 1 mm oder anderen Risikofaktoren erfolgt erst die Lymphabstromszintigraphie zur Markierung des WLK und im Anschluss nach Möglichkeit eine sonographische Beurteilung desselben. Bei Verdacht auf Malignität kann in spezialisierten Zentren eine sogenannte Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) erfolgen, um einen eventuellen Befall minimal-invasiv vorwegzunehmen. Bei negativem FNAC-Ergebnis wird der

Wächterlymphknoten dermatochirurgisch leitliniengerecht entfernt. Bei positiver FNAC, also dem Nachweis einer Metastasierung vor OP, wird direkt eine komplette Ausräumung aller in der Lymphabstromregion befindlichen Lymphknoten (lymph node dissection = LND) anstelle der Wächterlymphknotenentfernung (sentinel lymph node dissection = SLND) der entsprechenden Lymphknotenstationen empfohlen. Somit kann dem Patienten bei sicherer Positivität ein chirurgischer Eingriff erspart bleiben. Sollte die FNAC negativ sein und eine regulär erfolgende SLND dann den Befall des WLK ergibt, so erfolgt die spätere Indikationsstellung zur Ausräumung. Bei Mikrometastasen im Sentinel-Lymphknoten von unter 0,1 mm oder Nachweis von einzelnen Zellen kann, nach Abwägung, auf eine SLND verzichtet werden<sup>51</sup>.

Bei Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko wird eine adjuvante Therapie mit Interferon-alpha-Therapie angeboten, welche in einigen prospektiven, randomisierten Studien einen geringen, aber signifikanten Vorteil in Bezug auf Verlängerung der rezidivfreien sowie Gesamtüberlebenszeit besitzt<sup>52</sup>.

Eine adjuvante Radiotherapie wird bei positivem LAD-Befund von 3 Lymphknoten, einem Kapseldurchbruch oder einer vorliegenden Lymphknotenmetastase von über 3 cm empfohlen. Ebenso werden inoperable primäre Melanome, unvollständig resezierte Lymphknotenmetastasen oder Knochenmetastasen bestrahlt<sup>53, 54</sup>.

Im metastasierten Stadium des Melanoms kommen palliative Therapieansätze zur Anwendung. Chemo- und Immuntherapie stehen als palliative Maßnahme bei irresektablen Metastasen der Haut, Weichteilen, Lymphknoten und der Lunge im Stadium III und vor allem IV zur Verfügung. Durch die Entwicklungen in den letzten Jahren können heute durch neue Immuntherapien das rezidivfreie sowie das Gesamtüberleben deutlich verlängert werden.

Dacarbacin galt lange als Mittel der Wahl bei einer Chemotherapie der malignen Melanome. Mit Zulassung von BRAF-Kinase-Inhibitoren in Kombination mit MEK-Inhibitoren sowie von CTLA4-Antikörpern und PD-1-Inhibitoren gibt es nun vielversprechendere Therapien: Vemurafenib und Dabrafenib beispielsweise zielen auf die in 50% der Melanomen vorliegende BRAF-Mutation ab. Diese Mutation hat eine Aktivierung des RAF-MEK-ERK-Signaltransduktionsweges zur Folge, die wiederum zu einer Proliferation des Tumors führt. Diese Kaskade kann dann durch den Signaltransduktionsinhibitor Vemurafenib und Dabrafenib unterbrochen werden. Vemurafenib zeigt im Gegensatz zu Dacarbacin eine deutlich höhere Ansprechrate von 48% im Vergleich zu 5% bei Dacarbacin; in Kombination mit MEK-Inhibitoren können noch

höhere Ansprechraten erzielt werden. Gen-gezielte Therapien müssen initial molekularpathologisch abgeklärt werden.

Ipilimumab hingegen besitzt einen anderen Wirkmechanismus: Der CTLA-4-Antikörper unterstützt die Aktivität der zytotoxischen T-Zellen und kann somit Antitumorimmunität verstärken. Langanhaltende komplette Remissionen sowie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnten bereits bewiesen werden<sup>55</sup>.

Neben CTLA4-Antikörpern sind mittlerweile auch PD1-Inhibitoren (Nivolumab, Pembrolizumab) zur Therapie des metastasierten Melanoms zugelassen.

In neueren Studien konnte gezeigt werden, dass die Kombination von CTLA4-Antikörpern mit PD-1-Inhibitoren (Nivolumab) die Überlebensrate nochmals deutlich steigern konnte, jedoch können bei dieser Therapie auch erhebliche Nebenwirkungen auftreten<sup>56</sup>.

## **1.7 Zielsetzung der Arbeit / Hypothesen**

Unbeachtet zahlreicher Aufklärungskampagnen, verbessertem Sonnenschutz und Vorsorgemodellen steigt die Inzidenz der malignen Melanome weiterhin an. Gründe für diesen Anstieg in den westlichen Ländern werden in zunehmender UV-Belastung, nicht zuletzt durch zügelloses Sonnenbaden oder Solariumbesuche (Tanorexie), gesehen<sup>57</sup>.

Ziel dieser Arbeit ist es, mehr über die Bedeutung verschiedener anatomischer Lokalisationen von Melanomen der Haut und ihrem Metastasierungsverhalten am Beispiel eines Patientenkollektivs der Klinik für Dermatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin herauszufinden.

Ziel dieser retrospektiven Studie soll sein, die anatomische Lokalisation anhand der Melanom-Datenbank der Charité Berlin darzustellen. Im Besonderen soll die Rechts-/Linksseitigkeit der Melanome untersucht und in Bezug auf die unterschiedlichen Körperareale dargestellt werden. Im Weiteren sollen die Metastasierungstendenz sowie die weiteren Unterschiede im Seitenvergleich untersucht werden, um eventuelle Unterschiede in den Prognosen der Patienten im Hinblick auf die Seitigkeit zu geben.

Folgende Fragen galt es zu beantworten:

1. Gibt es generell Unterschiede in der Lokalisation und der Seitigkeit der Melanome in unserem Gesamtkollektiv?
2. Zeigen sich Unterschiede in der Seitigkeit in Hinblick auf die

Geschlechterverteilung?

3. Können Verschiebungen der Seitigkeit in unterschiedlichen Altersgruppen gefunden werden? Gibt es Einflüsse bezüglich des Diagnosezeitpunktes?
4. Wie ist die Verteilung der Lokalisation bei den histologischen Subtypen? Gibt es Unterschiede bei ulzerierten Melanomen?

## 2. Patienten und Methodik

### 2.1. Patienten

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden Daten einer prospektiv geführten Datenbank der Klinik für Dermatologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin herangezogen. Insgesamt umfasst die Datenbank 1.188 Melanompatienten, bei denen in den Jahren 2000-2011 an der Berliner Charité ein malignes Melanom diagnostiziert worden war und eine SLND stattfand.

Die genaue Lokalisation des Melanoms wurde für die Arbeit aus der jeweiligen Patientenakte sowie den OP-Büchern recherchiert und in Excel®-Tabellen zusammengefasst. Nicht eingeschlossen wurden Patienten, deren genaue Tumorlokalisierung nicht nachzuvollziehen war. Die Stadieneinteilung erfolgte zunächst nach der American Joint Committee on Cancer (AJCC) von 2001, nach der Modifikation nach der neuen Klassifikation von 2009.

Die weitere Verarbeitung der Daten erfolgte über den Export aus Excel in SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences, Version 15.0, Chicago, IL) zur statistischen Auswertung.

Folgende Daten wurden erfasst:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Datum der Erstdiagnose
- Histologische Klassifikation nach SSM, NM, LMM, ALM und Unbekannt
- Breslowtiefe
- Clark-Level
- Vorhandene Ulzeration
- Lokalisation am Körper nach Kopf/Hals, Stamm, Arm, Bein, Unbekannt
- Einteilung nach Körperhälfte rechts, links oder Mittellinie
- pT-Stadium
- AJCC-Klassifikation
- Lokalisation der Ultraschalluntersuchung
- Validation des Lymphknotenbefunds unauffällig, suspekt, maligne
- FNAC durchgeführt ja/nein

- Lokalisation des FNAC
- Ergebnis der FNAC Untersuchung maligne, benigne
- Ergebnis des Sentinelnodes
- CLND ja/nein
- Anzahl befallener Lymphknoten
- Datum des Rezidivs
- Datum der letzten Untersuchung

## **2.2. Methodik**

Die Erfassung der Daten erfolgte im Rahmen des Untersuchungs- und Behandlungsablaufs der vorstelligen Melanompatienten an der Charité Berlin.

Zunächst wurden Tumore mit Malignitätsverdacht exzidiert und histologisch begutachtet. Es erfolgte eine Lymphabstromszintigraphie mit Ultraschalluntersuchung des regionalen Lymphbeckens und der Gegenseite, mit Diagnostik des Wächterlymphknotens nach sonographischen Kriterien. Zur weiteren Beurteilung des Wächterlymphknotens folgte eine sonographiegesteuerte Feinnadelpunktion FNAC (Feinnadelaspirationszytologie). Nach positivem histologischem Befund des Primärtumors wurde eine SLND durchgeführt und dieser histologisch befundet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Charakterisierung des Kollektivs

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 1.188 Patienten einbezogen, die sich in den Jahren 2001-2011 in der Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universitätsmedizin Charité – Berlin zur Exzision eines kutanen malignen Melanoms vorstellten.

#### 3.2. Altersverteilung und Geschlecht

Von 1.188 Patienten waren 43,9% (N=522) weiblichen und 56,1% (N=666) männlichen Geschlechts.

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose lag bei 58,79 Jahren im Mittelwert und Median bei 62, der jüngste Patient war 14 und der älteste 94 Jahre alt. Die Gruppe der Frauen erkrankte früher mit durchschnittlich 57 Jahren, Männer durchschnittlich 3 Jahre später mit 60 Jahren. Dies konnte im Levene-Test der Varianzgleichheit als statistisch signifikant gewertet werden (p-Wert = 0,001).

In der Altersgruppenverteilung waren die 60-79jährigen Patienten mit 51 % am häufigsten vertreten (siehe Tabelle 2).

Altersgruppe	Häufigkeit N	Prozent %
0-19	6	0,5
20-39	140	11,8
40-59	387	32,6
60-79	606	51,1
>80	48	4,0
<b>Gesamt</b>	<b>1188</b>	<b>100</b>

*Tabelle 2: Altersgruppenverteilung*

Besonders auffallend ist die in jüngeren Jahren (zwischen 20 und 39 Jahren) zunächst höhere Anzahl an Melanomen bei Frauen mit 57,9% verglichen zu 42,1% bei Männern. Im höheren Alter kehrt sich dies um und es zeigt sich eine fast doppelt so hohe Anzahl an Melanomen bei den männlichen Patienten zwischen 60 und 79 Jahren mit 62,5%. Beim weiblichen Kollektiv sind es 37,5% (Abbildung 1).

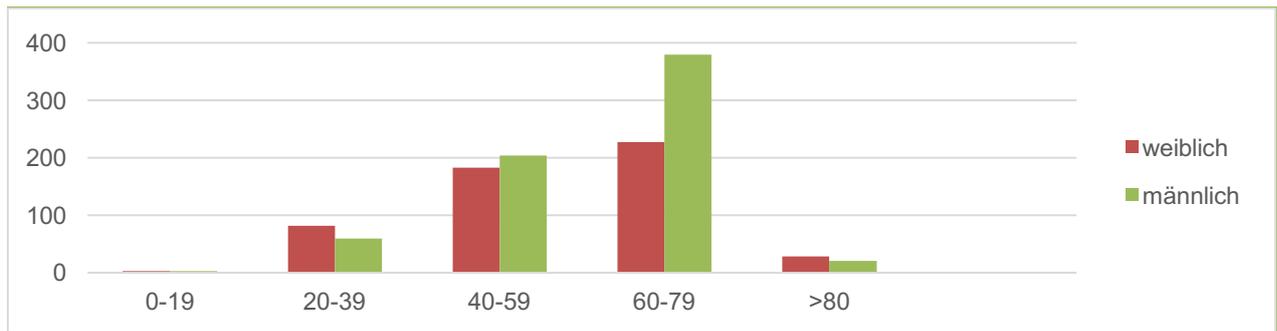


Abbildung 1: Altersverteilung nach Geschlecht

### 3.3 Histologie der exzidierten Melanome

Die Verteilung der histologischen Subtypen stellte sich wie folgt dar (Abbildung 2): Das SSM war mit 59,4 % (n=706) am häufigsten vertreten, gefolgt vom NM mit 23,7 % (n=281) und dem ALM mit 4,5 % (n=54). Das LMM war mit 3,5 % (n=41) am geringsten vertreten. Bei 8,8 % (n=104) der Patienten war die Histologie unbekannt oder nicht mehr nachzuvollziehen.

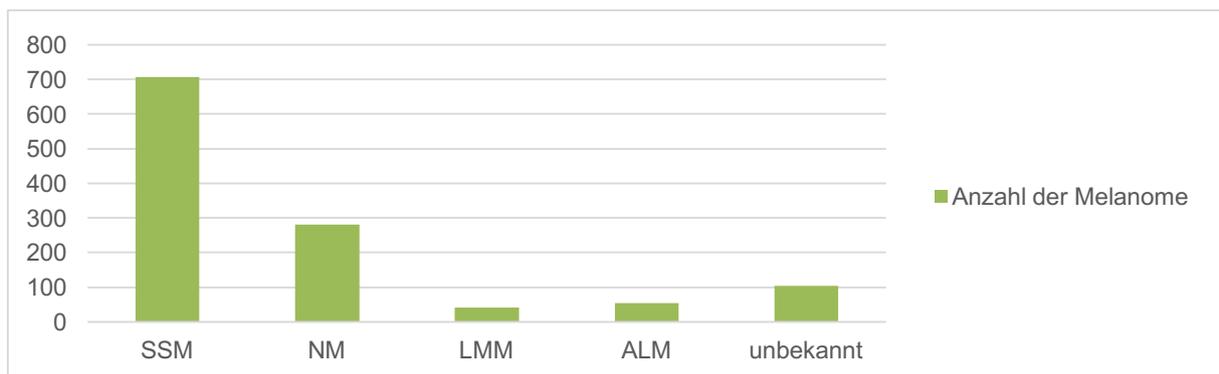


Abbildung 2: Anzahl der Melanome (n) nach histologischem Subtyp

Die Mehrheit der Patienten wurde mit einer Breslowtiefe von unter 2 mm diagnostiziert: 28,8 % unter 1 mm, 30,5 % zwischen 1 und 2 mm. Bei 21,8 % der Patienten war eine Breslowtiefe von über 2 bis 4 mm zu diagnostizieren, bei 16 % der Patienten über 4 mm (Tabelle 3).

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	<=1 mm	342	28,8	29,6	29,6
	1,01-2 mm	362	30,5	31,3	61,0
	2,01-4 mm	259	21,8	22,4	83,4
	>4 mm	192	16,2	16,6	100,0
	Gesamt	1155	97,2	100,0	
Fehlend	System	33	2,8		
Gesamt		1188	100,0		

Tabelle 3: Breslowtiefe des Gesamtkollektivs

Das Clark-Level bemisst die Eindringtiefe des Tumors in Relation zu den einzelnen anatomischen Hautschichten.

Am häufigsten wurden Melanome im Level 4 mit 55,6 % (N=644) und im Level 3 mit 34,5 % (N=399) diagnostiziert (Abbildung 4).

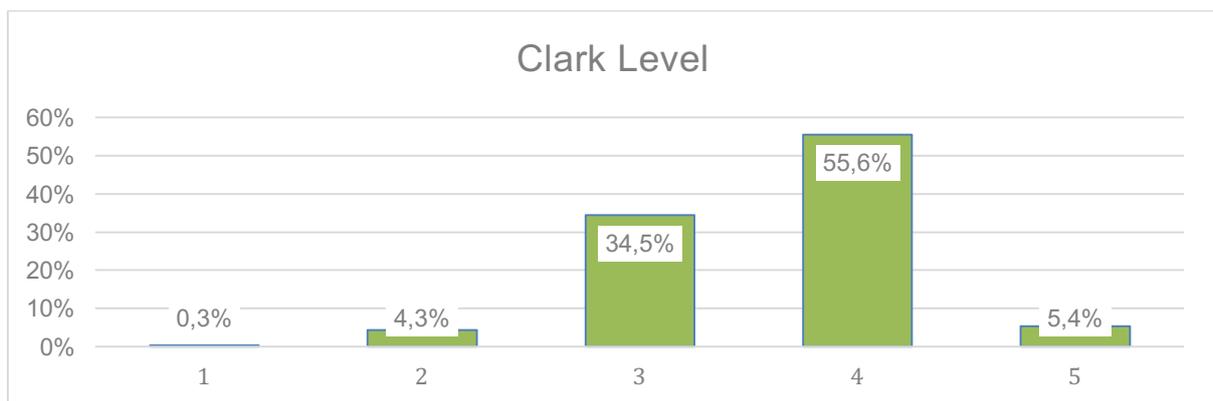


Abbildung 3 Clark-Level der Melanome des Gesamtkollektivs

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wiesen 270 von 1.155 Patienten eine Ulzeration der Neoplasie auf, dies entsprach 23 %. Bei 872 Patienten war keine Ulzeration nachzuweisen, 33 Patienten konnten weder Ulzeration noch keiner Ulzeration zugeteilt werden und wurden mit „unbekannt“ betitelt.

Die Patienten mit diagnostiziertem Melanom werden bei Erstdiagnose in AJCC-Stadien eingeteilt (Abbildung 4). Die überwiegende Anzahl der Patienten wurde in Stadium IA mit 24,4 % (N=290) oder in Stadium IB mit 27,1 % (N=322) diagnostiziert.

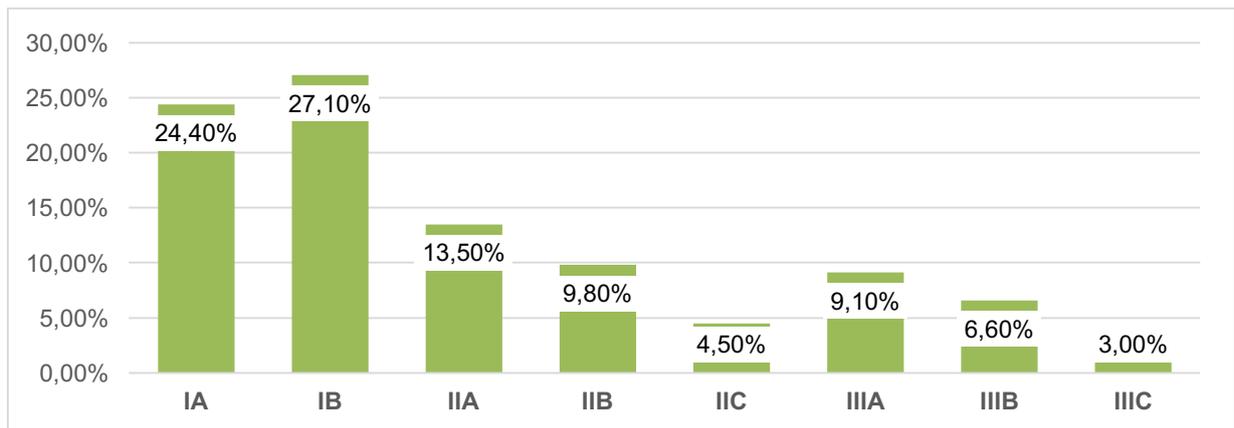


Abbildung 4: Anzahl der Patienten nach Einteilung in AJCC Klassifikation

### 3.4. Anatomische Lokalisation des Primärtumors

Mit 47,6 % waren die meisten Melanome am Rumpf lokalisiert, 24,7 % an den Beinen, 16,1 % an den Armen und 11,2 % in der Kopf-Hals Region (Tabelle 4, Abbildung 5).

Bei allen Lokalisationen überwog beim histologischen Subtyp das superfiziell spreitende Melanom mit 59,5 %, am Rumpf war das SSM mit 69,7 % am präsentesten. Am zweithäufigsten stellte sich das noduläre Melanom mit 23,8 % dar, lediglich an der Kopf-Hals Region überwog das LMM mit 27,1 %. Für die histologische Verteilung konnte im Chi-Quadrat-Test nach Pearson eine Signifikanz errechnet werden ( $p < 0,001$ ).

Region		Histologie					Gesamt
		SSM	NM	LMM	ALM	unbekannt	
Arm	Anzahl	108	53	2	11	16	190
	%	56,8%	27,9%	1,1%	5,8%	8,4%	100,0%
Bein	Anzahl	150	81	1	37	24	293
	%	51,2%	27,6%	0,3%	12,6%	8,2%	100,0%
Stamm	Anzahl	394	115	2	0	54	565
	%	69,7%	20,4%	0,4%	0,0%	9,6%	100,0%
Kopf Hals	Anzahl	50	32	36	0	15	133
	%	37,6%	24,1%	27,1%	0,0%	11,3%	100,0%
andere	Anzahl	1	0	0	0	0	1
	%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	703	281	41	54	103	1182
	%	59,5%	23,8%	3,5%	4,6%	8,7%	100,0%

Tabelle 4 Histologie der Melanome und Verteilung nach anatomischer Lokalisation

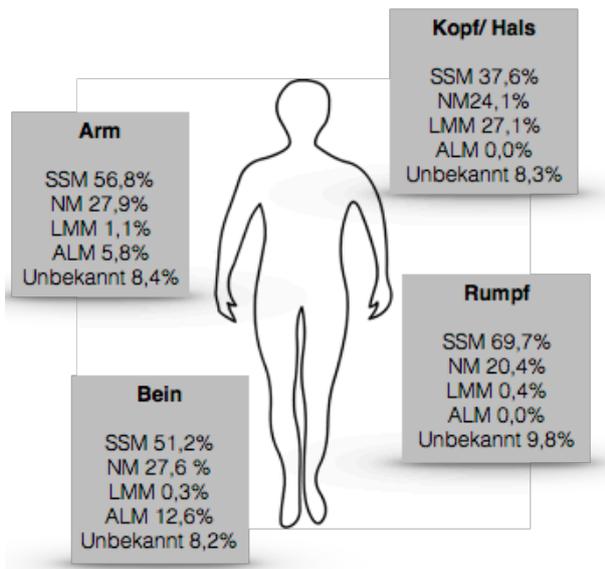


Tabelle 5: Histologie an anatomischer Lokalisation

### 3.5 Lokalisation nach Geschlecht

Die Verteilung der Melanome stellte sich unter den Geschlechtern unterschiedlich dar (Abbildung 6): Bei den weiblichen Patienten traten vermehrt Melanome an den Beinen auf, am zweithäufigsten am Stamm. Bei den männlichen Patienten wurde dies umgekehrt beobachtet, die Mehrzahl der Melanome traten hier am Stamm auf, weniger an den Beinen. Am Kopf-Hals-Bereich sowie den Armen war die Verteilung in etwa gleich.

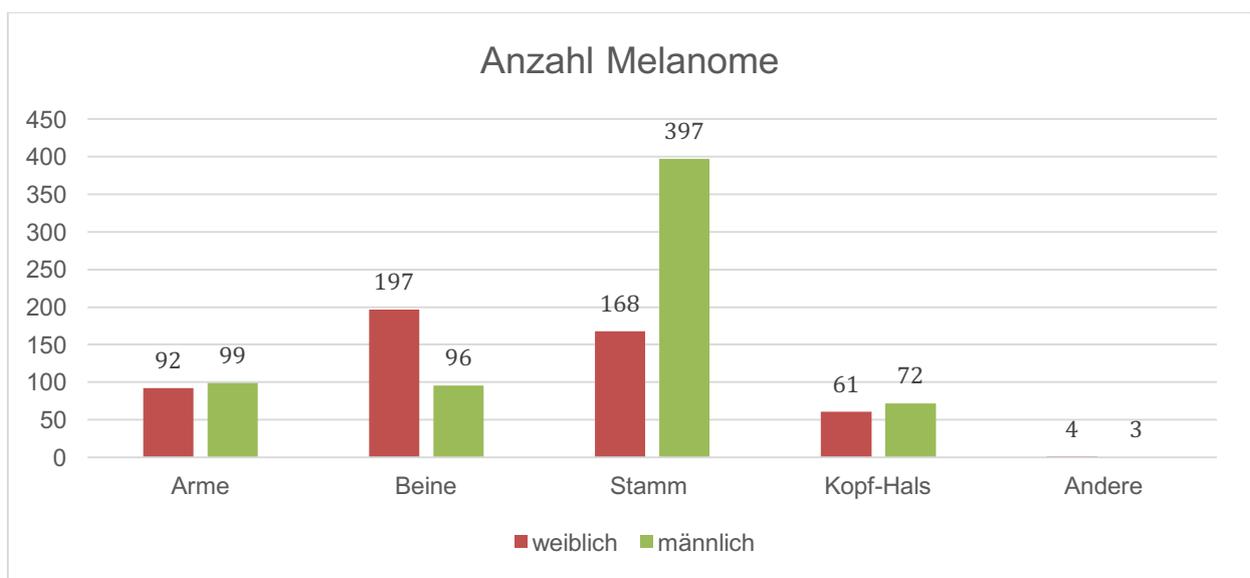


Abbildung 5: Anzahl der Melanome (n) an anatomischen Regionen

### 3.6 Lymphknotenbeteiligung

Insgesamt wurde bei allen 1.176 Patienten eine Ultraschalluntersuchung der regionalen Lymphknoten zum Primärstaging durchgeführt (Abbildung 7), bei den untersuchten Patienten fanden sich 65,6 % (N=779) der Lymphknoten als unauffällig, 26,2 % (N=311) zeigten ein suspektes Bild und bei 7,2 % (N=86) wurde bereits bei der Ultraschalluntersuchung der Lymphknoten als maligne eingestuft. Von 12 Patienten fehlte das Ergebnis der Ultraschalluntersuchung.

Bei 368 Patienten wurde im Anschluss an die Ultraschalluntersuchung eine FNAC durchgeführt, deren Ergebnis in 63,9 % als benigne eingestuft wurde, 24,7 % waren maligne und in 10 % der Fälle war kein diagnostisch zu verwertendes Material zu untersuchen (Abbildung 7). Bei allen Patienten wurde eine Entfernung des Wächterlymphknotens durchgeführt, 79,2 % der Lymphknoten waren dabei tumornegativ, 19,0 % positiv und 1,7 % wurden als floating cells bewertet.

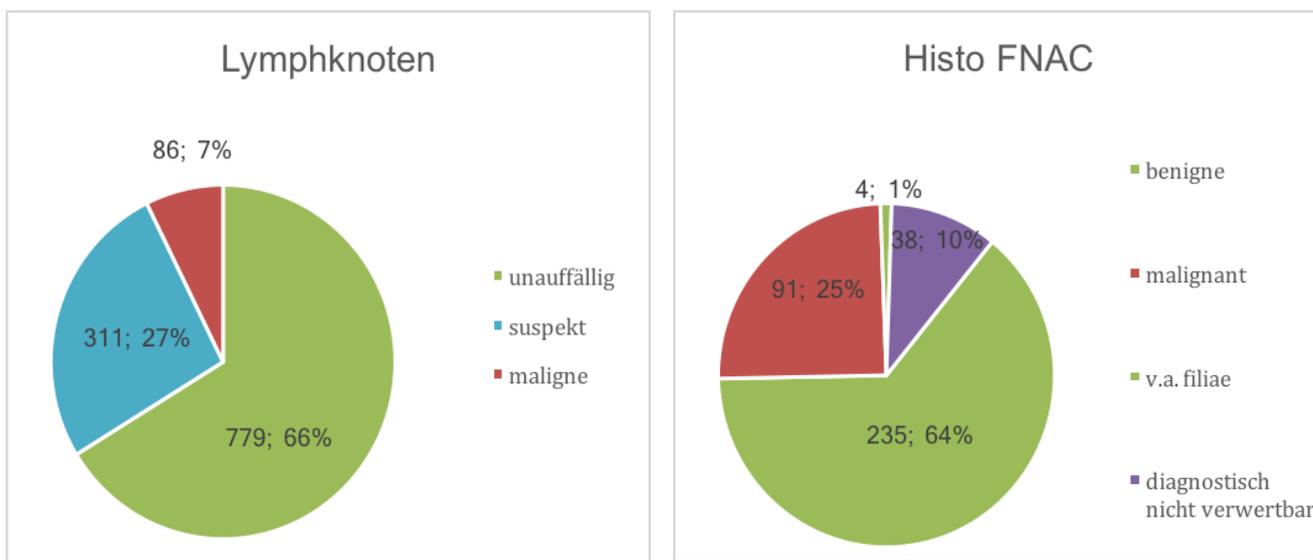


Abbildung 6: Lymphknoten Ultraschallbefund und histologischer Befund nach FNAC

## 4. Überlebenszeitanalysen

### 4.1 Überlebenszeit Gesamtkollektiv

In den folgenden Berechnungen wurde das rezidivfreie Überleben ermittelt, d.h. die Zeit von Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs. Das rezidivfreie Überleben für das Gesamtkollektiv ist in Abbildung 8 dargestellt.

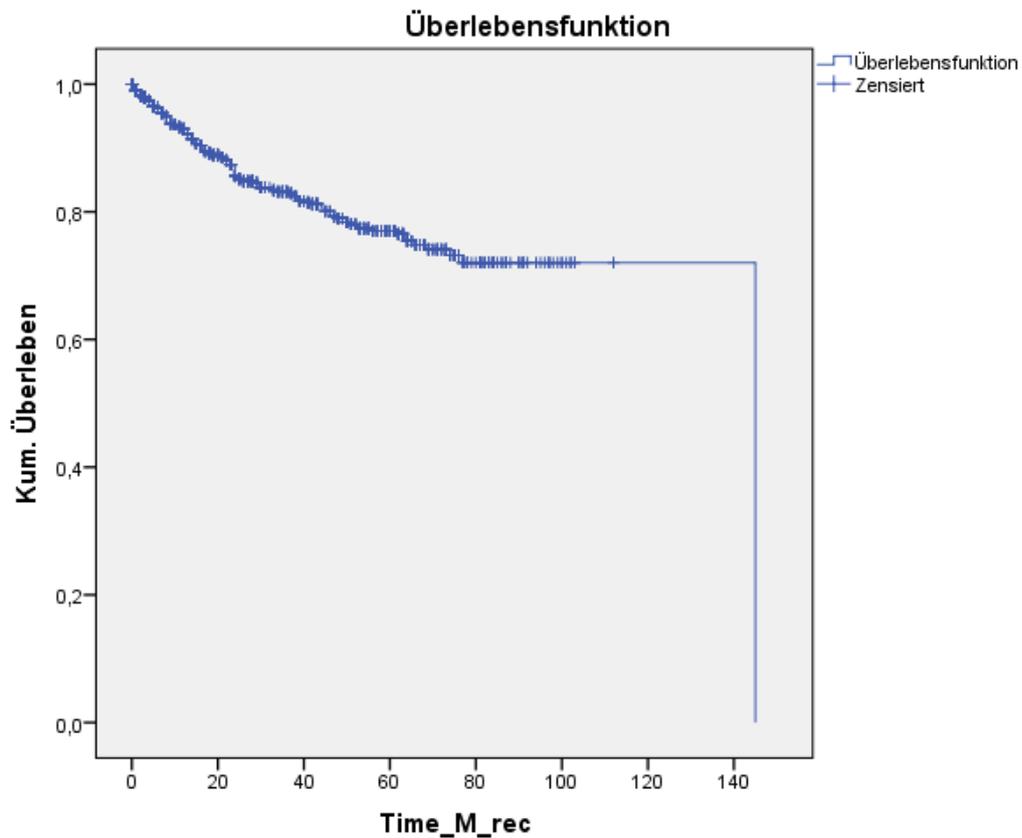


Abbildung 7: Rezidivfreies Überleben des Gesamtkollektivs nach Kaplan-Meier.

#### 4.2 Univarianzanalyse für das rezidivfreie Überleben nach FNAC-Resultat

Die Ergebnisse der Analyse des rezidivfreien Überlebens nach FNAC-Ergebnis ist in Abbildung 9 dargestellt; hier zeigten sich signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ). Bei negativem Lymphknotenbefund betrug das Disease-free survival (DFS) geschätzt 79,6 Monate. Bei positivem Wächterlymphknotenbefund stellte sich eine deutliche Verschlechterung des rezidivfreien Überlebens dar mit einer medianen rezidivfreien Zeit von 32,3 Monaten. In der Analyse mit dem Log-rank-Test konnte eine Signifikanz zwischen dem Ergebnis der FNAC und dem DFS gezeigt werden ( $p < 0,001$ ).

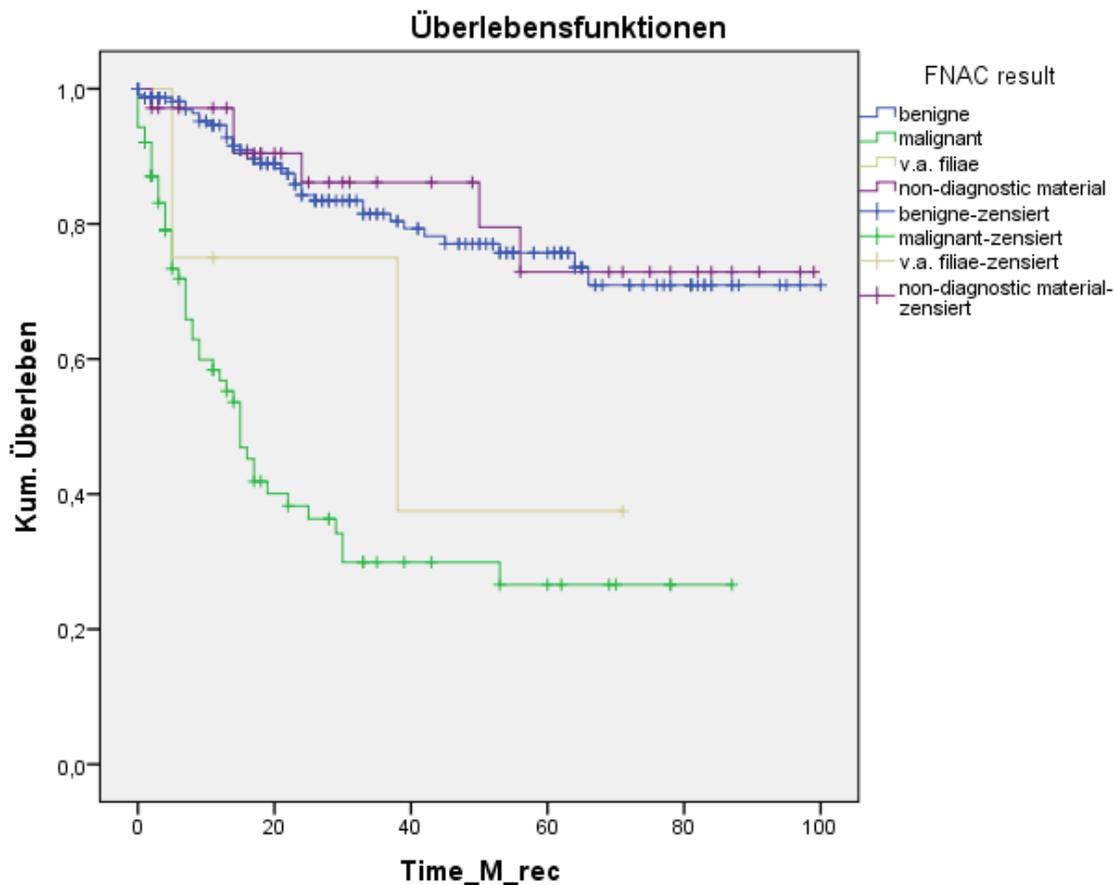


Abbildung 8: Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier aufgegliedert nach FNAC-Ergebnis

### 4.3. Univarianzanalyse für das rezidivfreie Überleben nach histologischem Subtyp

Die DFS-Analyse nach Kaplan-Meier des histologischen Subtyps ergab ein signifikantes Ergebnis  $p < 0,001$ . Das LMM zeichnete sich mit der besten Prognose aus, gefolgt vom SSM. Patienten mit ALM zeigten die schlechteste prognostische Subgruppe (Abbildung 10).

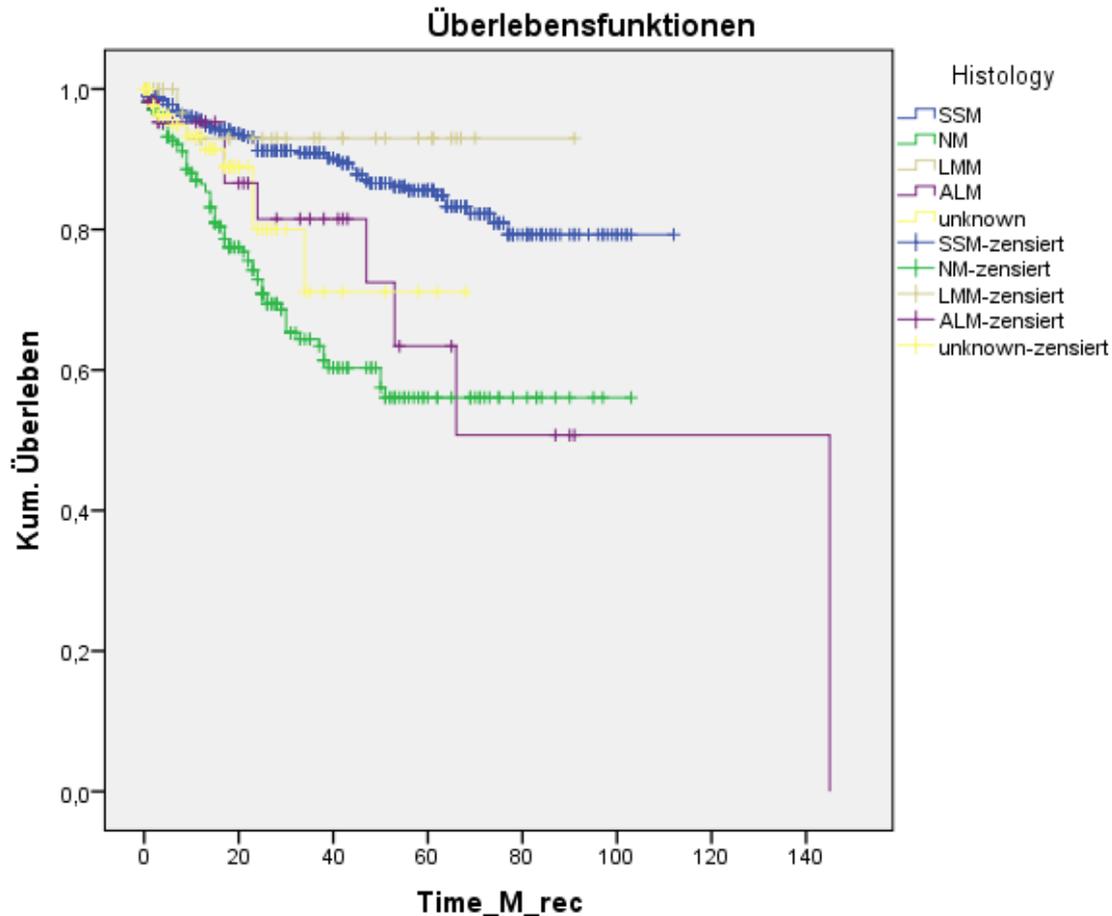


Abbildung 9: Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier aufgegliedert nach Histologien

## 5. Ergebnisse der Seitigkeit

In den Akten der Melanompatienten wurde die Lokalisation der Körperseite mit rechts, links oder mittig angegeben. Konnte die Seitigkeit so nicht nachvollzogen werden, wurden die OP-Berichte konsultiert.

Insgesamt konnte die Lokalisation bei 1.149 Melanomen bestimmt werden. Hiervon lagen 42,7 % auf der rechten und 47,3 % auf der linken Körperhälfte, 10% waren nicht eindeutig einer Seite zuzuordnen und wurden als „mittig“ betitelt.

Im Vergleich der Rechts-/Linkswerte in Bezug auf das Geschlecht zeigten sich folgende Ergebnisse (Tabelle 5): Bei den weiblichen Patienten lagen 44,4 % der Melanome auf der anatomisch rechten und 48,5 % auf der linken Seite, 7,0 % wurden mittig diagnostiziert. Bei der Verteilung bei den männlichen Patienten zeigten sich 41,4 % der

Melanome rechts, 46,2 % links und 12,4 % mittig. Die mit dem Chi-Quadrat-Test errechnete Signifikanz betrug  $p=0,011$ .

		Lokalisation			Gesamt	
		Mitte	links	rechts		
Geschlecht	weiblich	Anzahl	36	248	227	511
		% innerhalb des Geschlechts	7,0	48,5	44,4	100,0
	männlich	Anzahl	79	295	264	638
		% innerhalb des Geschlechts	12,4	46,2	41,4	100,0
Gesamt		Anzahl	115	543	491	1149
		% innerhalb des Geschlechts	10,0	47,3	42,7	100,0

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	9,007 <sup>a</sup>	2	,011
Likelihood-Quotient	9,274	2	,010
Zusammenhang linear-mit-linear	4,737	1	,030
Anzahl der gültigen Fälle	1149		

*Tabelle 6: Prozentuale Darstellung als Kreuztabelle der Lokalisation nach Geschlecht und Seitigkeit, sowie Berechnung der Signifikanz nach Chi-Quadrat*

## 5.1 Vergleich der Seitigkeit nach Alter und Geschlecht

Im Weiteren wurde die Seitigkeit in den unterschiedlichen Altersgruppen ausgewertet (Tabelle 6). Es sollte untersucht werden, ob es in den verschiedenen Altersgruppen eine Tendenz zu einer Körperseite gibt. Die Werte für die Patienten zwischen 0-19 Jahren sind statistisch zu vernachlässigen, da es sich um wenige Patienten handelt.

Bei verschiedenen Altersklassen zeigt sich eine Tendenz zur linken Seite mit dem höchsten Wert in der Altersgruppe zwischen 40-59 Jahren; hier waren 48,2 % der malignen Melanome auf der linken und 40,4 % auf der rechten Körperhälfte diagnostiziert worden. In der Auswertung der Daten mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests ließ sich allerdings keine Signifikanz darstellen  $p=0,360$ .

Gender				Lokalisation			Gesamt	
				Mitte	links	rechts		
weiblich	Age	0-19	Anzahl	0	3	0	3	
			% innerhalb Alter	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	
	20-39	Anzahl	6	39	33	78		
		% innerhalb Alter	7,7%	50,0%	42,3%	100,0%		
	40-59	Anzahl	14	88	76	178		
		% innerhalb Alter	7,9%	49,4%	42,7%	100,0%		
	60-79	Anzahl	16	101	107	224		
		% innerhalb Alter	7,1%	45,1%	47,8%	100,0%		
	über 80	Anzahl	0	17	11	28		
		% innerhalb Alter	0,0%	60,7%	39,3%	100,0%		
	Gesamt	Anzahl	36	248	227	511		
		% innerhalb Alter	7,0%	48,5%	44,4%	100,0%		
	männlich	Alter	0-19	Anzahl	1	1	1	3
				% innerhalb Alter	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
20-39		Anzahl	13	21	22	56		
		% innerhalb Alter	23,2%	37,5%	39,3%	100,0%		
40-59		Anzahl	28	91	74	193		
		% innerhalb Alter	14,5%	47,2%	38,3%	100,0%		
60-79		Anzahl	35	175	155	365		
		% innerhalb Alter	9,6%	47,9%	42,5%	100,0%		
über 80		Anzahl	2	7	11	20		
		% innerhalb Alter	10,0%	35,0%	55,0%	100,0%		
Gesamt		Anzahl	79	295	263	637		
		% innerhalb Alter	12,4%	46,3%	41,3%	100,0%		

Tabelle 7: Anatomische Verteilung Melanome nach Alter und Geschlecht

Bei der Geschlechteraufteilung zeigten sich folgende Ergebnisse: Auffällig war ein erhöhtes Vorkommen rechter Melanome bei den Frauen im Alter von 60-79 Jahren; hier zeigten sich 47,8 % der Melanome rechts und 45,1 % auf der linken Körperhälfte. Bei Frauen über 80 Jahren lagen 60,7 % der Melanome links und nur 39,3 % rechts, jedoch konnten hier nur n=28 Patienten berücksichtigt werden.

In einer weiteren Analyse sollte eine mögliche zeitliche Veränderung des Rechts-/Links-Phänomens gezeigt werden. Hierfür wurden die 12 Jahre des Untersuchungszeitraums in 2 Dekaden aufgeteilt. Zunächst wurde das Kollektiv bei Erstdiagnose von 2001-2005 auf die Verteilung hin untersucht. Hier lagen 48,3 % der Melanome links, 42,7 % rechts und 9,0 % mittig. Im weiteren Diagnosefenster zwischen 2006-2011 lagen 46,5 % der Melanome links, 42,8 % rechts und 10,8 % mittig. Hier war also kein signifikanter Unterschied erkennbar ( $p=0,574$ ), die Verteilung war in allen Jahren nahezu gleich.

## 5.2 Vergleich der Histologie und Seitigkeit

Die Analyse der histologischen Befunde in Bezug auf ihre Lokalisation war ein weiterer Punkt unserer Auswertungen (Tabelle 7).

Das SSM war zu 48,7 % auf der linken, zu 41,1 % auf der rechten und zu 10,2 % mittig lokalisiert. Das NM war ebenfalls häufiger auf der linken (46,7 %) als auf der rechten Seite (43 %) zu finden. Das ALM war mit 50 % der Fälle dagegen häufiger rechts lokalisiert verglichen mit links (46,3 %). Melanome ohne histologischen Befund lagen zu 44,9 % rechts, zu 41,8 % links und 13,3 % mittig.

Für die Verteilung der histologischen Subtypen auf die Körperseiten ergab sich im Chi-Quadrat-Test keine Signifikanz ( $p=0,642$ ).

Das LMM weicht von den anderen histologischen Subtypen ab und manifestiert sich häufiger rechts mit 48,8 %; 41,5 % der Melanome lagen hier auf der linken Seite, 9,8 % auf der Mittellinie.

			Lokalisation			Gesamt
			Mitte	links	rechts	
Histologie	SSM	Anzahl	69	331	279	679
		% innerhalb der Histologie	10,2%	48,7%	41,1%	100,0%
	NM	Anzahl	27	129	120	276
		% innerhalb der Histologie	9,8%	46,7%	43,5%	100,0%
	LMM	Anzahl	4	17	20	41
		% innerhalb der Histologie	9,8%	41,5%	48,8%	100,0%
	ALM	Anzahl	2	25	27	54
		% innerhalb der Histologie	3,7%	46,3%	50,0%	100,0%
	unbekannt	Anzahl	13	41	44	98
		% innerhalb der Histologie	13,3%	41,8%	44,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	115	543	490	1148
		% innerhalb der Histologie	10,0%	47,3%	42,7%	100,0%

*Tabelle 8: Anatomische Verteilung der Melanome nach histologischem Subtyp*

### 5.3 Vergleich des Lymphknotenbefalls und Seitigkeit

Für die Analyse des Lymphknotenbefalls und der Seitigkeit der Melanome konnten insgesamt 368 Patienten ausgewertet werden (siehe Tabelle 8). Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich keine Signifikanz bezüglich des FNAC-Resultats ( $p=0,451$ ).

		FNAC result 0=benigne; 1=malignant, 2=v.a. filiae, 9=non-diagnostic material				Gesamt
		0	1	2	9	
Lokalisation mitte=0 links=1 rechts=2 unbekannt=3	0	31	6	0	3	40
	1	115	40	2	16	173
	2	82	42	2	16	142
	3	7	3	0	3	13
Gesamt		235	91	4	38	368

Tabelle 9: Kreuztabelle zur Seitigkeit und dem Lymphknotenbefall

## 5.4 Rechts-/Linksvergleich zur Überlebenszeit

Für eine weitere Analyse wurde die rezidivfreie Überlebenszeit des Patienten mit Melanomen auf der linken bzw. der rechten Körperhälfte verglichen. Ziel war es, zu zeigen, ob die Lokalisation mit einer veränderten rezidivfreien Überlebenszeit einhergeht. Die Überlebenskurven der rezidivfreien Zeit für rechts- und linksseitige Melanome waren beinahe identisch (Abbildung 11). Im Log-Rank-Test ergab sich für diese Analyse keine Signifikanz ( $p=0,743$ ).

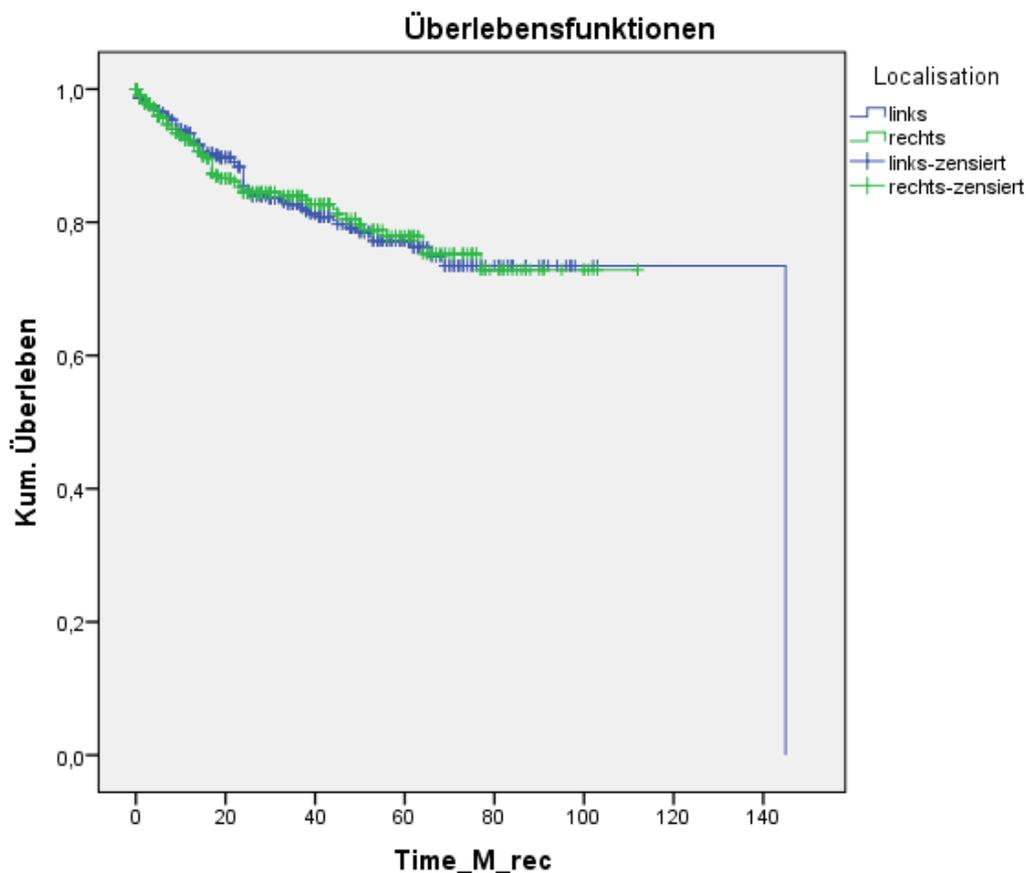


Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier nach anatomischer Lokalisation (Seitigkeit)

Da eine vorhandene Ulzeration des malignen Melanoms zu einer deutlich schlechteren Prognose führt, wurde auch der Einfluss der Ulzeration in Bezug zu der anatomischen Lokalisation (Seitigkeit) analysiert.

In der Körpermitte waren 88 Melanome zum Diagnosezeitpunkt nicht ulzeriert, 25 zeigten eine Ulzeration. Die Melanome der linken Körperhälfte waren in 404 Fällen nicht ulzeriert, 120 Fälle waren ulzeriert und bei 13 war es nicht nachvollziehbar. Die rechtsseitigen Melanome waren in 350 Fällen nicht ulzeriert, 119 Melanome waren ulzeriert und bei 16 Fällen ließ es sich nicht nachvollziehen (Tabelle 10).

In der Berechnung des Chi-Quadrat-Tests ergab sich keine Signifikanz für das Auftreten einer Ulzeration an beiden Körperhälften ( $p$ -Wert=0,667).

Lokalisation	nicht ulzeriert	ulzeriert	unbekannt	Gesamt
Mitte	88	25	2	115
Links	404	120	13	537
Rechts	350	119	16	485
unbekannt	30	6	2	38
Gesamt	872	270	33	1175

*Tabelle 10: Vorhandensein von Ulzerationen in Abhängigkeit der anatomischen Lokalisation (Seitigkeit) der Melanome*

## 6. Diskussion

Das maligne Melanom stellt einen bösartigen, metastasierenden Tumor dar, der unbehandelt zum Tode führen würde. Das maligne Melanom ist dabei für 90% der Todesfälle unter den kutanen Tumoren verantwortlich. Die Inzidenz von malignen Melanomen in der weißen Weltbevölkerung ist kontinuierlich gestiegen<sup>58</sup>. Lag sie zu Beginn der 1970er Jahre in den USA noch bei 6 Fällen pro 100.000 Einwohner, stieg sie bis zum Jahr 2000 auf 18 Fälle pro 100.000 Einwohner. In Zentraleuropa zeigte sich ein ähnlicher Trend. Im Jahre 2008 lag die standardisierte Erkrankungsrate in Deutschland bei 17,1 pro 100.000 Einwohner. Um die Inzidenz zu senken, gibt es mittlerweile Früherkennungsprogramme in Deutschland; gesetzlich Versicherte haben demnach alle 2 Jahre Anspruch auf ein Hautkrebsscreening durch einen Dermatologen oder einen entsprechend fortgebildeten Hausarzt. Gründe für das Programm waren u.a. die Häufigkeit von Hautkrebs, die Mortalitätsrate bei Melanomen und die Erwartung, dass Diagnosen früher gestellt und so die Prognose verbessert würde.

Weiterhin sind die Risikofaktoren, an einem malignen Melanom zu erkranken, nicht eindeutig identifiziert. Als Risikofaktoren werden der helle Hauttyp, die Anzahl der Naevuszellnaevi und die UV-Exposition weiter diskutiert.

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten eines Patientenkollektivs von 1.188 Melanom-Patienten analysiert und ausgewertet. Die Patienten wurden in den Jahren 2001-2011 an der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Charité Universitätsmedizin – Berlin zur Exzision eines malignen Melanoms vorgestellt.

Der größte Risikofaktor, ein malignes Melanom zu entwickeln, bleibt die intermittierende UV-Belastung mit einer erhöhten Anzahl an Sonnenbränden. 65% der Melanome werden durch eine zu hohe UV Belastung verursacht<sup>59</sup>. Trotz zahlreicher Aufklärungskampagnen und verbessertem Sonnenschutz steigt die Inzidenz weiter an.

Gründe für den stetigen Anstieg, trotz Sensibilisierung der Patienten auf UV-Schutz und Vorsichtsmaßnahmen, werden weiterhin in epidemiologischen Studien zu evaluieren versucht.

Unsere Analyse beschäftigte sich mit der anatomischen Lokalisation der exzidierten Melanome, dem Einfluss auf den Lymphknotenbefall, der Invasivität der Melanome und dem rezidivfreien Überleben. Im Besonderen wurden die Auswertungen in Bezug auf die Seitigkeit der Melanome durchgeführt, um hieraus weitere Schlüsse auf Risikofaktoren ziehen zu können.

Im vorliegenden Kollektiv von 1.188 Patienten waren die männlichen Patienten mit 56,1 % deutlich höher vertreten als die weiblichen Patienten mit 43,9 %, insbesondere in der Altersgruppe der 60-79-Jährigen. Hier lag der Anteil mit 62,5 % an männlichen Patienten besonders hoch (37,5 % weibliche Patienten). Im jüngeren Kollektiv der 20-39-Jährigen liegt der Anteil an weiblichen Patienten mit 57,9 % höher als das männliche Kollektiv. Auch Liu et al. zeigten, dass die Inzidenz bei jungen Frauen im Vergleich am höchsten lag, und sich diese Verteilung erst im Alter verschob<sup>60</sup>.

Auch weitere epidemiologischen Studien aus Deutschland bestätigen den Anstieg der Melanompatienten in beiden Geschlechtern<sup>61</sup>. Der höhere Anteil an männlichen Melanompatienten im Gesamtkollektiv in der vorliegenden Studie scheint eher außergewöhnlich, bestätigt jedoch einen allgemeinen Trend, welcher derzeit beobachtet wird. So konnte eine Studie aus Tübingen einen bis 2007 höheren Anteil an weiblichen Patienten (52,4 %) mit einem diagnostizierten Melanom feststellen, nur 47,6 % waren männlich. Nach 2007 verschob sich dieser Anteil in Richtung der männlichen Patienten<sup>62</sup>. Dieser allgemeine Trend lässt sich auch in Studien aus anderen Ländern verzeichnen<sup>63-65</sup>.

Der beschriebene Trend zur höheren Anzahl an männlichen Melanom-Patienten kann durch eine gestiegene Aufmerksamkeit von Frauen auf Prävention und Vorsorge hindeuten.

Gründe für den stetigen Anstieg bei beiden Geschlechtern, trotz Sensibilisierung der Patienten auf UV-Schutz und Vorsichtsmaßnahmen, werden weiterhin in epidemiologischen Studien zu evaluieren versucht.

In unserem Kollektiv konnten wir sehen, dass bei jüngeren Frauen mehr Melanome diagnostiziert werden. Dies, so kann man vermuten, liegt an einem anderen Sonnenverhalten oder auch an der Tatsache, dass sich jüngere Frauen häufiger bei einem Dermatologen vorstellen. Auch Rastrelli et al.<sup>66</sup> kamen zu dem Ergebnis, dass bis zum Alter von 40 Jahren die weiblichen Melanompatienten überwiegen, über 40 jedoch

die Zahl der Männer deutlich steigt und diese teilweise eine zweifach höhere Inzidenz aufweisen<sup>66</sup>.

Gründe hierfür könnten in einem Trendwechsel in den Lebensabschnitten bei Frauen liegen: In frühen Jahren überwiegt das Verlangen nach maximaler Bräune und damit verbundenes besseres und gesünderes Aussehen, hin zu späterem Bewusstsein für die Schädlichkeit der UV-Strahlung und deren Potenz, mehr Falten im Alter hervorzurufen.

Das unterschiedliche Sonnenverhalten als Begründung für die höhere Inzidenz bei Frauen wurde schon in anderen Studien diskutiert. Jedoch konnte in einer groß angelegten Analyse aus Registerdaten von Nordeuropa, den USA und Australien gezeigt werden, dass in jüngeren Altersgruppen das weibliche Geschlecht ein unabhängiger Risikofaktor für die Melanomentstehung ist, welche nicht durch die UV-Bestrahlung beeinflusst wird. In höheren Altersgruppen hat das weibliche Geschlecht eher einen protektiven Faktor bezüglich der UV-induzierten Melanome. Bei den Männern konnte dieser interessante Zusammenhang nicht gefunden werden<sup>67</sup>.

Sicherlich könnten hier auch hormonelle Faktoren eine Rolle spielen, da sich der Hormonhaushalt bei Frauen ab dem 40. Lebensjahr verändert.

Dass die UV-Belastung jedoch eine entscheidende Rolle bei der Melanomgenese spielt, zeigt sich in Studien, die bei Solarienbenutzern durchgeführt wurden. Gerade junge Frauen unter 30 besuchen deutlich häufiger ein Solarium als ihre männlichen Altersgenossen. Unter den Solarienbenutzern, so konnte eine Dänische Studie unter 64.000 Studenten zeigen, lag der Anteil der Frauen deutlich höher mit 59,5 % zu 40,5 %<sup>68</sup>. Dass eine regelmäßige Solariumbenutzung das Risiko für ein malignes Melanom erhöht, zeigten Berwick et al.<sup>69</sup>, die unter den Melanompatienten eine um 2,2 Jahre früher erfolgte Melanomdiagnose unter Solarienbenutzern im Vergleich zu ‚Noch-Nie-Solarienbenutzern‘<sup>69</sup> fand.

Das mediane Erkrankungsalter lag in unserem Gesamtkollektiv bei 62 Jahren. Die Frauen erkrankten hierbei früher (57 Jahre) als die Männer (60 Jahre). Der größte Anteil der Patienten erkrankte zwischen 60-79 Jahren (51,1 %). Dass Frauen im Schnitt früher als Männer erkranken, deckt sich auch mit den aktuellen Zahlen des Robert-Koch-Instituts, welches das mediane Alter bei Männern auf 67 und auf 59 bei Frauen bestimmte. Im Allgemeinen erkranken Männer später als Frauen mit einem Anstieg im

Alter zwischen 60-79. Sicherlich wird es in der Zukunft interessante Ansätze in Hinblick auf die UV-Belastung und der Melanomgenese in unterschiedlichen Altersgruppen geben, um die Pathophysiologie besser zu verstehen.

Bei der histologischen Verteilung der Melanome war das SSM mit 59,4 % das am häufigsten diagnostizierte Melanom, gefolgt vom nodulären Melanom mit 23,7 %. Die Verteilung in die Subtypen deckte sich mit der derzeitigen Erkenntnis zur Häufigkeit<sup>70</sup>.

Die Breslowtiefe bei Diagnose der Patienten im vorliegenden Kollektiv lag zu 30,5 % zwischen 1,01 und 2 mm, 28,8 % lagen noch unter 1 mm. Im späteren Stadium zwischen 2 und 4 mm wurden noch 21,8 % diagnostiziert. Bei 16,2 % wurde das Melanom erst über 4 mm erkannt.

Die Erkenntnisse decken sich mit dem derzeitigen Trend, dass Melanome bereits in früheren Stadien einhergehend mit geringerer Breslowtiefe diagnostiziert werden. Dies liegt unter anderem an dem gestiegenen Risikobewusstsein der Menschen für maligne Erkrankungen der Haut und die damit höhere Aufmerksamkeit der Menschen ihrem eigenen Körper gegenüber, um eventuelle Veränderungen von Nävi oder neu auftretende Male zu bemerken und zu untersuchen.

Hilfreich ist auch die Vereinfachung der Diagnose für den Laien durch die ABCD(E)-Regel, die mit einfachen Regeln sichtbare Veränderungen wie Asymmetrie, die irreguläre Begrenzung und die unterschiedliche Färbung von Nävi sehr leicht auf eventuell maligne Transformation aufmerksam macht.

Ein weiterer günstiger Faktor für eine frühere Diagnose bei geringerer Breslowtiefe ist die Einführung des Hautkrebs-Screening-Programms. Auf Grundlage des SCREEN-Programms in Schleswig-Holstein wurde 2008 ein Früherkennungsprogramm in ganz Deutschland für alle Formen des Hautkrebses auf den Weg gebracht. Gesetzlich Versicherte haben demnach alle 2 Jahre Anspruch auf ein Hautkrebsscreening (HKS) durch einen Dermatologen oder einen entsprechend fortgebildeten Hausarzt. Gründe für das Programm waren u.a. die Häufigkeit von Hautkrebs, die Mortalitätsrate bei Melanomen und die Erwartung, dass Diagnosen früher gestellt und so die Prognose verbessert würden. Hierbei wird ab dem Alter von 35 einmal jährlich ein Ganzkörper-Screening von den Krankenkassen beim Hausarzt bezahlt. Die hierbei verwendeten Dermatoskope unterstützen das klinische Personal, risikobehaftete Läsionen schneller und genauer zu erkennen<sup>71</sup>. Die sogenannte Dermatoskopie ist eine nicht-invasive In-vivo-Untersuchung mit polarisiertem und nicht-polarisiertem Licht und dient der effektiven

Diagnostik maligner und benigner Hauttumoren. Zwei Studien konnten zeigen, dass die Dermatoskopie die Unterscheidung zwischen benignen und malignen melanozytären Tumoren deutlich verbessert hat<sup>33, 71</sup>. Dadurch können unnötige Probeexzisionen benigner Läsionen verringert werden.

Patienten, die bereits früher schon einmal an einem Melanom erkrankt waren, sind risikobewusster und erkennen ein malignes Melanom bereits früher, also bei geringerer Breslowtiefe<sup>72</sup>. Dies kann auch damit zusammenhängen, dass sich die Patienten in einer regelmäßigen Nachsorge befinden.

Neben der Bestimmung der Tumordicke in mm nach Breslow gibt das Clark-Level den Invasionsgrad des Tumors in Bezug auf die einzelnen Schichten der Dermis an. Im vorliegenden Kollektiv wurden die überwiegende Anzahl der Melanome in Level IV (54,2 %) oder III (33,6 %) diagnostiziert. Wie die Breslowtiefe korreliert auch das Invasionslevel nach Clark mit der Prognose des Tumors. Dennoch ist es nicht mehr Bestandteil der AJCC-Klassifikation 2009, da man festgestellt hat, dass die Mitoserate einen höheren prognostischen Wert besitzt und die individuelle Reproduzierbarkeit den Übereinstimmungswerten des Clark-Levels übersteigt.

Über die Hälfte der Patienten (51,5 %) konnte im AJCC-Klassifikationsstadium von I erkannt werden. Dies belegt weiter die Tendenz zu einer frühen Diagnose der Melanome und einer guten Prognose<sup>73</sup>

## **6.1. Anatomische Lokalisation des Primärtumors**

Die anatomische Lokalisation des malignen Melanoms ist auch von großer Bedeutung für die Prognose des Patienten. Manche Lokalisationen sind besser sichtbar für den Patienten, weshalb ein Melanom am Unterarm, Bauch, Gesicht schneller entdeckt wird als ein Melanom am Rücken oder auf der behaarten Kopfhaut des Patienten<sup>74</sup>. Nicht einsehbare Lokalisationen führen zu einer späteren Diagnose der Melanome und hiermit zu einer höheren Breslowtiefe, welche dann wiederum mit einer Verschlechterung der Prognose einhergeht.

Im vorliegenden Kollektiv waren die meisten Melanome (47,6 %) am Rumpf lokalisiert, 24,7 % an den Beinen, 16,1 % an den Armen und 11,2 % in der Kopf-Hals Region.

Jedoch waren Schleimhautmelanome und oculäre Melanome von unserem Kollektiv ausgeschlossen, da hier die Primärdiagnosestellung häufig auch über andere

Fachrichtungen erfolgt, und die Seitenangabe hier häufig fehlt, bzw. nicht eindeutig klinisch geklärt werden kann.

In allen anatomischen Lokalisationen überwog das SSM gefolgt vom nodulären Melanom. Hier war die Verteilung auf die Lokalisationen ähnlich der Gesamtverteilung. Das LMM war kaum an einer anderen Lokalisation als der Kopf-Hals-Region zu finden; dies lässt sich mit der Genese des LMM erklären. LMM entstehen meist spät (>60 Jahre) und an Arealen, die gehäufiger UV Belastung ausgesetzt waren<sup>75</sup>.

Im Geschlechtervergleich beschreibt das Kollektiv die allgemeine Erkenntnis, dass Männer häufiger an Melanomen am Rumpf erkranken (59 %) und Frauen gehäuft an den Beinen (37 %)<sup>10</sup>.

Das Melanom zeichnet sich durch die primäre lymphogene Metastasierung aus. Daher ist eine frühe und sichere Diagnose von eventuellen Lymphknotenmetastasen von therapeutischem sowie prognostischem Wert. Ein positiver Lymphknotenbefund führt zu einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit von nur 37 % in 5 Jahren<sup>76</sup>.

Alle Patienten in unserem Kollektiv wurden einer Ultraschalluntersuchung der regionalen Lymphknoten unterzogen. Die Ultraschalluntersuchung ist sowohl für das Staging, bei der Nachsorge sowie der therapeutischen Konsequenz beim MM von großer Bedeutung. So kann durch Nachsorgeuntersuchungen der Lymphknotenstationen im Abflussgebiet des primären Melanoms frühzeitig ein Befall der Lymphknotenstationen erkannt werden. In der Ultraschalluntersuchung wurden die regionalen untersuchten Lymphknoten drei möglichen Kategorien zugeordnet: unauffällige Lymphknoten (65,6 %), suspekt (26,2 %) und maligne (7,3 %).

In der Abteilung für Dermatologie und Venerologie der Berliner Charité werden nach auffälligem Lymphknotenbefund die Knoten mit einer Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAC) weiter untersucht. Hierbei werden den im Ultraschall auffälligen Lymphknoten durch eine Feinnadelaspirationsbiopsie Zellen entnommen und diese nach Metastasen untersucht. Kann so schon ein metastatischer Befall eines Lymphknotens festgestellt werden, sollte dem Patienten eine radikale Lymphadenektomie vorgeschlagen werden. Dies erspart dem Patienten eine weitere OP<sup>77</sup>. Aktuell soll der Ultraschall und die FNAC jedoch nicht die Biopsie des WLK ersetzen, sondern der zusätzlichen minimalinvasiven Diagnostik zu Größe, Lokalisation und eventueller Malignität mit der Chance zur direkten Entscheidung zu einer radikalen Lymphadenektomie dienen. Grundsätzlich wurde auch in unserem Kollektiv leitliniengerecht eine Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt. Von

insgesamt 1.171 Biopsien wurden 928 (78,1 %) negativ befundet, 223 (18,8 %) positiv und 20 (1,7 %) als floating cells.

## **6.2 Seitigkeit des Primärtumors**

Die erste Studie, die das Phänomen der asymmetrischen Lichtschädigung der Haut untersuchte, wurde 1993 in Australien publiziert. Foley et al.<sup>43</sup> untersuchten die unterschiedliche anatomische Lokalisation des Lentigo maligna Melanoms bei männlichen und weiblichen Patienten. Bei männlichen Patienten wurde ein erhöhtes Auftreten des LMMs auf der rechten Seite beobachtet (55,7%). Bei weiblichen Patienten hingegen war das LMM häufiger auf der anatomisch linken Seite zu finden (57,2%). Da das LMM die höchste Assoziation mit kumulativer UV-Belastung hat, nahm man an, dass dies das unterschiedliche Fahrverhalten im Automobil und der dadurch asymmetrischen UV-Belastung widerspiegelt. Männer seien häufiger Fahrer und Frauen eher Beifahrer. Da in Australien das Linksfahrgebot herrscht, wurde versucht, Rückschlüsse auf die Seitigkeit zu ziehen<sup>43</sup>.

Insbesondere in Australien, einem Land, in dem zwischen zwei Ballungszentren teilweise mehrere Stunden im Auto verbracht werden, kommt eine erhöhte UV Belastung zutage. Dies trifft gerade bei Menschen mit beruflich erhöhter Belastung wie bei Farmern, deren Traktoren nur mit Plastikfenstern ausgestattet sind, oder Lastwagenfahrern und Außendienstmitarbeitern, die jeden Tag über Stunden einer UV-Belastung beim Fahren ausgesetzt sind, zu. In der Konsequenz sollte dies mit einer Empfehlung zu einem ausreichenden UV-Schutz einhergehen. Die Fensterscheiben der Automobile bilden zwar eine Barriere für UVB-Strahlung (280-320nm), aber erlauben eine beträchtliche Anzahl an UVA-Strahlung<sup>78</sup>. Dies wäre ein Hinweis, dass neben UVB auch UVA eine karzinogene Wirkung hat.

Die meisten Patienten sind sich dieser UV-Belastung im Automobil oft nicht bewusst, weshalb dort selten ein adäquater UV-Schutz wie Sonnencreme, lange Kleidung oder eine Kopfbedeckung getragen wird. Die UV-Belastung beim Fahren eines Automobils wurde über die australischen Studie<sup>43</sup> hinaus weiter untersucht; so konnte auch in einer Studie in der Türkei an Lastwagenfahrern ein erhöhtes Auftreten von aktinischer Keratose sowie maligner Melanome an der Fahrerseite beobachtet werden<sup>44</sup>.

Weitere Studien zur asymmetrischen Lichtschädigung und Verteilung maligner und nicht-maligner Hauttumoren wurden später ergänzt. So fanden auch Singer et al.<sup>79</sup> eine höhere Lichtschädigung wie aktinische Keratosen auf der linken Seite der Gesichter der Patienten.

Butler und Fosko et al.<sup>16</sup> fanden 2010 an einer amerikanischen Kohorte eine signifikant höhere Zahl an NMSCs auf der linken Körperseite, vor allem in der Kopf-Hals-Region. Eine Signifikanz hierfür ließ sich in dieser Kohorte bei Männern insbesondere an Kopf und Hals zeigen.

Eine größere Studie von Brewster et al.<sup>12</sup> fasste 6 Studien aus verschiedenen Ländern mit insgesamt 9.8221 Patienten mit malignem Melanom zusammen. Man kam zu dem Ergebnis, dass sich das maligne Melanom insgesamt häufiger links manifestiert<sup>12</sup>. Hierzu wurden unterschiedlichste Gründe diskutiert. Eine Ursache wurde auch in dieser Kohorte in einer asymmetrischen UV-Belastung durch das Fahren im Auto gesehen.

Eine weitere interessante Erklärung für die stetig steigende Melanominzidenz suchten Hallberg und Johanssen et al.<sup>28</sup> in der Verbreitung von TV-FM-Transmittern. Regionen in Schweden und Norwegen, die bis zu den 60er Jahren keiner Strahlenbelastung durch TV-FM-Transmittern ausgesetzt waren, hatten signifikant weniger Melanome sowie Brustkrebsfälle zu verzeichnen. Dies könnte zum einen auf eine direkte Schädigung der Haut durch die Strahlung zurückzuführen sein oder auch durch die Schädigung des Reparaturmechanismus der Haut. Man nimmt an, dass das Schlafen auf Federkernmatratzen wie eine Art Antenne wirkt und die Haut einer höheren Strahlung ausgesetzt wird. Da die meisten Menschen durch die organische Belastung lieber auf der rechten Seite schlafen, ist die linke Körperseite meist einer höheren Strahlung ausgesetzt<sup>28</sup>.

Um weitere Rückschlüsse auf die Genese des malignen Melanoms zu ziehen und die Daten aus anderen Ländern anhand unseres deutschen Kollektivs zu überprüfen, wurden in dieser Arbeit die bereits gesammelten Daten aus der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Charité Universitätsmedizin – Berlin genommen und die Daten zur anatomischen Lokalisation ausgewertet.

In unserem Kollektiv konnten wir zwei interessante Aspekte analysieren: Zum einen konnten wir feststellen, dass insgesamt die Melanominzidenz auf der linken Seite beider Geschlechter erhöht war.

Die größten Unterschiede zeigten sich in der Altersgruppe zwischen 40 und 59, hier waren sehr häufig Melanome auf der linken Seite lokalisiert. Hier bestünde die Möglichkeit, Rückschlüsse auf die UV-Genese zu schließen, jedoch wurde in unserer Datenbank nicht berücksichtigt, wie das Lichtverhalten der einzelnen Patienten im Verlauf deren Lebens gewesen war. Zudem wäre für diese Art des kausalen Zusammenhangs auch interessant, wie stark die Lichtschädigung der Haut insgesamt war. Auch dieser Aspekt fehlte in unserer Untersuchung, wäre aber für weitere Auswertungen sicherlich ein interessanter Ansatzpunkt.

Eine Studie aus den USA beschäftigte sich mit diesem Aspekt: Paulson et al.<sup>11</sup> fanden ebenfalls einen Unterschied bei der anatomischen Lokalisation maligner Melanome sowie Merkelzellkarzinomen an einem Kollektiv in den USA. An 82.587 analysierten Melanomen konnte eine signifikant höhere Anzahl auf der linken Körperseite gefunden werden (52,3 %). Dies ließ sich vor allem auf den Kopf-Hals-Bereich sowie den linken Arm spezifizieren.

In unserem vorliegenden deutschen Kollektiv von 1.188 Patienten waren 47,3 % der Melanome links zu finden, 42,7 % auf der rechten Seite. 10 % befanden sich auf der anatomischen Mittellinie; hierfür konnte in den Berechnungen jedoch keine Signifikanz dargestellt werden.

Bei den weiblichen Patienten lagen 44,4 % der Melanome auf der rechten und 48,5 % auf der anatomisch linken Seite, 7,0 % wurden mittig diagnostiziert. Bei der Verteilung bei den männlichen Patienten zeigten sich 41,4 % der Melanome rechts, 46,2 % links und 12,4 % mittig. Bei dieser Verteilung zeigte sich ein signifikanter Unterschied.

Eine interessante Beobachtung in unserem Patientenkollektiv deckt sich jedoch mit den Daten von Butler et al.<sup>80</sup>. Auch bei uns zeigte sich im weiblichen Geschlecht eine Bevorzugung der linken Seite in der Altersgruppe 40-59, eine Rechtsseitigkeit in der Gruppe >70 und wieder eine Prädominanz linksseitig in der Altersgruppe >80.

Eine mögliche Erklärung wäre die Umkehr im Fahrverhalten, d.h. in der jüngeren Altersgruppe finden sich mehr Fahrerinnen, während in der Altersgruppe 40-59 mehr Patientinnen als Beifahrerinnen fungieren. Sicherlich ist dies ein Erklärungsansatz, der in unserem Datenkollektiv nicht endgültig geklärt werden kann.

In unserem Kollektiv konnte kein direkter Zusammenhang zwischen der Linksseitigkeit und der UV-induzierten Melanome gefunden werden. Gerade bei den lichtinduzierten

Lentigo maligna Melanomen zeigte sich keine signifikante Häufung der Melanome auf der linken Seite. Im Gegenteil, in unserem Kollektiv waren mehr LMMs auf der rechten Körperseite zu finden. Jedoch zeigte sich im Gesamtkollektiv, dass das NM, welches nicht als lichtinduziertes Melanom gilt, vermehrt auf der linken Seite aufgetreten war. Das SSM zeigt in unserem Datenkollektiv eine klare Linksseitigkeit. Vielleicht spielt hier die intermittierende UV-Belastung eine Rolle, die vor allem beim SSM immer wieder diskutiert wird.

Ein Grund für die nicht nachgewiesene Linksseitigkeit speziell bei den LMMs könnte im deutschen Kollektiv die deutlich geringere UV-Belastung im Automobil sein, im Vergleich zu einem amerikanischen oder australischen. Die abgeleisteten Fahrstrecken in Deutschland sind deutlich geringer und auch die UV-Belastung verglichen mit Australien ist signifikant niedriger.

Des Weiteren weisen die Fensterscheiben der Fahrzeuge heute einen hohen Schutz gegen UV-Strahlung auf<sup>78, 81, 82</sup>. Ein weiterer wichtiger Punkt ist sicherlich auch die zunehmende Ausstattung mit Klimaanlage. Dies führt dazu, dass nur wenige Menschen mit geöffnetem Fenster bei starker Sonneneinstrahlung fahren. Zusätzlich nimmt die Landwirtschaft in Deutschland auch nur einen geringen Prozentsatz ein verglichen mit anderen Ländern wie den USA oder Australien.

Den Einfluss der verschiedenen Zeiträume auf die Seitigkeit konnten wir durch unsere Analyse ausschließen; es gab keine signifikanten Veränderungen der Seitigkeit in der Melanomdiagnose in den Jahren 2000-2005 und 2006-2011.

Unsere Analyse zeigt insgesamt natürlich einige Schwächen auf; so wurde im vorliegenden Kollektiv keine Analyse zu den tatsächlichen Fahrgewohnheiten durchgeführt, wie die Überprüfung, ob ein Führerschein vorhanden ist, oder die Aufzeichnung der verbrachten Zeit im Auto. Auch die Sonnenschutzgewohnheiten wurden nicht in unseren Daten analysiert. Interessant wäre auch eine Auswertung nach Berufsgruppen, d.h. Berufe mit einem höheren Anteil an Tätigkeiten im Freien zu differenzieren.

## 7. Zusammenfassung

Unbeachtet zahlreicher Aufklärungskampagnen steigen die Inzidenzzahlen des malignen Melanoms weiter an. Das Ziel dieser Arbeit war, den Einfluss der anatomischen Faktoren beim malignen Melanom auf die Inzidenz, Rezidivwahrscheinlichkeit und das Überleben zu untersuchen. Insbesondere sollte auf den Unterschied der rechts- und linksseitig lokalisierten Melanome eingegangen werden. Es handelt sich um eine retrospektive Studie, in denen Daten von 1.188 Melanompatienten aus dem Zeitraum 2000-2011 der Klinik für Dermatologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin analysiert wurden.

In unserem Gesamtkollektiv lag die Zahl der männlichen Patienten höher (56,1 %) als die der weiblichen Patienten (43,9 %). Allerdings sind in jungen Jahren (zwischen 20-39) mehr weibliche Patienten betroffen (57,9 %), hingegen gibt es im Alter zwischen 60-79 Jahren deutlich mehr männliche Patienten (62,5 %), bei denen ein Melanom diagnostiziert wurde. Gründe hierfür werden in einer gestiegenen Aufmerksamkeit der Frauen für Prävention und Vorsorge gesucht. Bei der histologischen Verteilung der Melanome war das SSM mit 59,4 % das am häufigsten diagnostizierte Melanom, gefolgt vom nodulären Melanom mit 23,7 %. Die Verteilung in die Subtypen deckt sich mit der derzeitigen Erkenntnis zur Häufigkeit.

Zu 30,5 % lag die Breslowtiefe der diagnostizierten Melanome zwischen 1,01 und 2 mm, zu 28,8% unter 1 mm. Dies bestätigt den aktuellen Trend, dass Melanome bereits in früheren Stadien entdeckt werden. Eine Erklärung hierfür könnten in einem gesteigerten Risikobewusstsein und dem Früherkennungsprogramms SCREENs liegen, welches ein Ganzkörperscreening beim Dermatologen für Patienten ab dem 35ten Lebensjahr alle 2 Jahre vorsieht.

Die anatomische Lokalisation des Tumors war ein Hauptfokus dieser Arbeit, da es hier Publikationen aus dem australischen und amerikanischen Raum gibt, die einen Einfluss der Tumorkonlokalisierung und der Seitigkeit aufzeigen konnten.

Im vorliegenden Kollektiv waren die meisten Melanome (47,6 %) am Rumpf lokalisiert, 24,7 % an den Beinen, 16,1 % an den Armen und 11,2 % in der Kopf-Hals Region. Hiervon lagen 42,7 % auf der rechten und 47,3 % auf der linken Körperhälfte, 10 % waren nicht eindeutig einer Seite zuzuordnen.

Bezüglich der anatomischen Seitigkeit zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Geschlechterverteilung. Bei den weiblichen Patienten lagen 44,4 % der Melanome auf

der rechten und 48,5 % auf der anatomisch linken Seite; in der Verteilung bei den männlichen Patienten zeigten sich 41,4 % der Melanome rechts, 46,2 % links und 12,4 % mittig. Dies war ein interessanter Aspekt, der unter anderem auf die UV-Bestrahlung beim Autofahren hindeuten könnte, da Frauen häufiger als Beifahrerinnen fungieren.

Bei den höheren Altersklassen zeigt sich eine Tendenz ohne Signifikanz zur linken Seite mit dem höchsten Wert in der Altersgruppe zwischen 40-59 Jahren; hier waren 48,2 % der malignen Melanome auf der linken und 40,4 % auf der rechten Körperhälfte diagnostiziert worden. Auffällige Werte waren ein erhöhtes Vorkommen rechter Melanome bei den Frauen im Alter von 60-79 Jahren; hier zeigten sich 47,8 % der Melanome rechts und 45,1 % auf der linken Körperhälfte. Bei Frauen über 80 lag der Großteil der Melanome mit 60,7 % links und nur 39,3 % rechts.

In einer weiteren Analyse sollte die Frage geklärt werden, ob es einen zeitlichen Einfluss auf die Rechts-/Links-Verteilung gibt. Hier wurde der Analysezeitraum von 12 Jahren in 2 Blöcke aufgeteilt. Zunächst wurde das Kollektiv der Erstdiagnose im Zeitraum 2001-2005 auf die Verteilung der Seitigkeit hin untersucht. Hier lagen 48,3 % der Melanome links, 42,7 % rechts und 9,0 % mittig. Im weiteren Diagnosefenster zwischen 2006-2011 lagen 46,5 % der Melanome links, 42,8 % rechts und 10,8 % mittig. Hier war kein signifikanter Unterschied erkennbar ( $p=0,574$ ), die Verteilung war in allen Jahren nahezu gleich. In Hinblick auf die Verteilung der histologischen Subtypen konnten wir keine signifikanten Veränderungen feststellen. Das SSM und das NM waren häufiger links lokalisiert, während das LMM und das ALM zu größeren Anteilen rechtsseitig zu finden waren. Auch bei der Verteilung der ulzerierten Melanome bestätigte sich keine Signifikanz im Verteilungsmuster.

Insgesamt zeigte sich in unserem Kollektiv kein signifikanter Unterschied bezüglich des rezidivfreien Überlebens in Bezug auf die Seitigkeit des primären Melanoms.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es geschlechterbezogene Unterschiede in Hinblick auf die Seitigkeit gibt, die aber keinen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben zeigen. Inwieweit die UV-Schädigung beim Autofahren wie in vorherigen Studien vermutet eine Rolle spielt, kann abschließend nicht beurteilt werden; in Deutschland scheint es aber ein eher nicht entscheidender Faktor zu sein. Hier wären weiterführende prospektive Studien sicherlich hilfreich. Bezüglich der Invasivität und der Rezidivwahrscheinlichkeit konnte in unserem Patientenkollektiv kein Unterschied bezüglich der Seitigkeit gefunden werden.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schütz J, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008-are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer*. 2013;132(2):385-400. doi:10.1002/ijc.27616.
2. Waldmann A, Nolte S, Weinstock MA, et al. Skin cancer screening participation and impact on melanoma incidence in Germany-an observational study on incidence trends in regions with and without population-based screening. *Br J Cancer*. 2012;106(5):970-974. doi:10.1038/bjc.2012.22.
3. Mackie RM, Hauschild a., Eggermont a. MM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2009;20(Supplement 6):1-7. doi:10.1093/annonc/mdp252.
4. Baumert J, Schmidt M, Giehl K a, et al. Time trends in tumour thickness vary in subgroups: analysis of 6475 patients by age, tumour site and melanoma subtype. *Melanoma Res*. 2009;19(1):24-30. doi:10.1097/CMR.0b013e32831c6fe7.
5. Garbe C. [Increased survival in distant melanoma metastasis and the effect of treatments. Analysis of the disease course of patients with a survival of 2 years or more]. *Hautarzt*. 1996;47(1):35-43. doi:10.1007/S001050050372.
6. Kochs DC, Pflugfelder A, Garbe C, Schadendorf D. Die neue S3-Leitlinie "melanom." *Best Pract Onkol*. 2013;8(2):40-48. doi:10.1007/s11654-013-0044-2.
7. Garbe C, Eigentler TK, Bauer J, et al. Histopathological diagnostics of malignant melanoma in accordance with the recent AJCC classification 2009: Review of the literature and recommendations for general practice. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*. 2011;9(9):690-699. doi:10.1111/j.1610-0387.2011.07714.x.
8. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001;14(5):280-290. doi:10.1159/000056358.
9. Hussein MR. Extracutaneous malignant melanomas. *Cancer Invest*. 2008;26(5):516-534. doi:10.1080/07357900701781762.
10. Eigentler T, Garbe C. Malignes Melanom. In: *Die Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010:1406-1435. doi:10.1007/978-3-540-79725-8\_70.
11. Paulson K, Iyer J, Nghiem P. Left-sided skin cancers on the arm from driving? Past and future lessons from Australia. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(6):1229. doi:10.1016/j.jaad.2011.08.012.

12. Brewster DH, Horner MJD, Rowan S, Jelfs P, de Vries E, Pukkala E. Left-sided excess of invasive cutaneous melanoma in six countries. *Eur J Cancer*. 2007;43(18):2634-2637. doi:10.1016/j.ejca.2007.09.021.
13. Gorman M, Hart A, Mathew B. A left-sided prevalence of lentigo maligna: A UK based observational study and review of the evidence. *Dermatol Res Pract*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/310270.
14. Bulliard JL, Levi F. Left-sided excess of melanoma occurrence but not of other skin cancers: Additional evidence. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):206-207. doi:10.1016/j.jaad.2011.01.034.
15. Fosko SW, Butler ST, Armbrecht ES. Left-sided skin cancer: Importance of age, gender, body site, and tumor subtype in studying skin cancer laterality and implications for future research and public health interventions. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):208-210. doi:10.1016/j.jaad.2011.03.029.
16. Butler ST, Fosko SW. Increased prevalence of left-sided skin cancers. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(6):1006-1010. doi:10.1016/j.jaad.2009.11.032.
17. RAWLES ME. Origin of melanophores and their role in development of color patterns in vertebrates. *Physiol Rev*. 1948;28(4):383-408. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18894955>. Accessed November 26, 2017.
18. Barnhill RL, Mihm MC. The histopathology of cutaneous malignant melanoma. *Semin Diagn Pathol*. 1993;10(1):47-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8506417>. Accessed November 26, 2017.
19. Whiteman D, Green A. Melanoma and sunburn. *Cancer Causes Control*. 1994;5(6):564-572. doi:10.1007/BF01831385.
20. Osterlind A, Tucker MA, Hou-Jensen K, Stone BJ, Engholm G, Jensen OM. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. I. Importance of host factors. *Int J Cancer*. 1988;42(2):200-206.
21. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4757. doi:10.1136/BMJ.E4757.
22. Abdulla FR, Feldman SR, Williford PM, Krowchuk D, Kaur M. Tanning and Skin Cancer. *Pediatr Dermatol*. 2005;22(6):501-512. doi:10.1111/j.1525-1470.2005.00129.x.
23. Rivers JK. Is there more than one road to melanoma? *Lancet (London, England)*. 2004;363(9410):728-730. doi:10.1016/S0140-6736(04)15649-3.

24. Guan KL, Jenkins CW, Li Y, et al. Growth suppression by p18, a p16INK4/MTS1- and p14INK4B/MTS2-related CDK6 inhibitor, correlates with wild-type pRb function. *Genes Dev.* 1994;8(24):2939-2952. doi:10.1101/GAD.8.24.2939.
25. Kamb A, Gruis NA, Weaver-Feldhaus J, et al. A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types. *Science (80- )*. 1994;264(5157):436-441.
26. Garbe C. Melanozytäre Nävi und Melanomrisiko: Leitlinien für die Betreuung und Therapie. In: *Dermatologische Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1997:215-230. doi:10.1007/978-3-642-60622-9\_23.
27. Bauer J, Garbe C. Acquired Melanocytic Nevi as Risk Factor for Melanoma Development. A Comprehensive Review of Epidemiological Data. *Pigment Cell Res.* 2003;16(3):297-306. doi:10.1034/j.1600-0749.2003.00047.x.
28. Hallberg Ö, Johansson O. Increasing melanoma-too many skin cell damages or too few repairs? *Cancers (Basel)*. 2013;5(1):184-204. doi:10.3390/cancers5010184.
29. Clark WH, Elder DE, Guerry D, et al. Model Predicting Survival in Stage I Melanoma Based on Tumor Progression. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1989;81(24):1893-1904. doi:10.1093/jnci/81.24.1893.
30. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW, Polsky D. ABCDE—An Evolving Concept in the Early Detection of Melanoma. *Arch Dermatol.* 2005;141(8):1032-1034. doi:10.1001/archderm.141.8.1032.
31. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001;19(16):3622-3634. doi:10.1200/JCO.2001.19.16.3622.
32. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, et al. Early Diagnosis of Cutaneous Melanoma. *JAMA.* 2004;292(22):2771. doi:10.1001/jama.292.22.2771.
33. Tschandl P, Pehamberger H, Kittler H. Trends in the diagnosis of melanoma at a university center over time. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft.* 2013;11(3):251-256. doi:10.1111/j.1610-0387.2012.08043.x.
34. Ackerman AB, Cerroni L, Kerl H. *Pitfalls in Histopathologic Diagnosis of Malignant Melanoma*. Lea & Febiger; 1994.
35. Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: A meta-analysis. *Lancet Oncol.*

- 2004;5(11):673-680. doi:10.1016/S1470-2045(04)01609-2.
36. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199-6206. doi:10.1200/JCO.2009.23.4799.
  37. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, et al. Contemporary Diagnostic Imaging Modalities for the Staging and Surveillance of Melanoma Patients: a Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2011;103(2):129-142. doi:10.1093/jnci/djq455.
  38. De Blacam C, Ho WL, Acton C, Murphy G, Kneafsey B, Hill ADK. Prevalence of left-sided melanomas in an Irish population. *Ir J Med Sci*. 2011;180(3):727-730. doi:10.1007/s11845-011-0713-5.
  39. Hallberg, Ö., & Johansson, O. (2010). Sleep on the right side—Get cancer on the left?. *Pathophysiology*, 17(3), 157-160.
  40. Bulliard JL, Levi F. Left-sided excess of melanoma occurrence but not of other skin cancers: Additional evidence. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):206-207. doi:10.1016/j.jaad.2011.01.034.
  41. Lesage C, Barbe C, Le Clainche A, Lesage FX, Bernard P, Grange F. Sex-related location of head and neck melanoma strongly argues for a major role of sun exposure in cars and photoprotection by hair. *J Invest Dermatol*. 2013;133(5):1205-1211. doi:10.1038/jid.2012.405.
  42. Kim DP, Chabra I, Chabra P, Jones EC. Sunscreen use while driving. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(6):952-956. doi:10.1016/j.jaad.2012.12.964.
  43. Foley PA, Marks R, Dorevitch AP. Lentigo Maligna Is More Common on the Driver's Side. *Arch Dermatol*. 1993;129(9):1211. doi:10.1001/archderm.1993.01680300141032.
  44. KAVAK A, PARLAK AH, YESILDAL N, AYDOGAN I, ANUL H. Preliminary study among truck drivers in Turkey: Effects of ultraviolet light on some skin entities. *J Dermatol*. 2008;35(3):146-150. doi:10.1111/j.1346-8138.2008.00434.x.
  45. Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C. [Malignant melanoma. Quality Assurance Committee of the German Society of Dermatology and the Professional Organization of German Dermatologists e. V]. *Hautarzt*. 1998;48 Suppl 1:S30-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9866046>. Accessed December 8, 2017.
  46. Garbe C. [Increased survival in distant melanoma metastasis and the effect of treatments. Analysis of the disease course of patients with a survival of 2 years or more]. *Hautarzt*. 1996;47(1):35-43. doi:10.1007/S001050050372.

47. Wingo PA, Ries LA G., Rosenberg HM, Miller DS, Edwards BK. Cancer incidence and mortality, 1973-1995. *Cancer*. 1998;82(6):1197-1207.  
doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19980315)82:6<1197::AID-CNCR26>3.0.CO;2-0.
48. Roberts DLL, Anstey A V, Barlow RJ, et al. UK guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 2002;146(1):7-17.
49. Olhoffer IH, Bolognia JL. What's new in the treatment of cutaneous melanoma? In: *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. Vol 17. WB Saunders; 1998:96-107.
50. Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg*. 1991;214(4):491-9-501.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1953101>. Accessed December 27, 2017.
51. Balch C, Gershenwald J, ... SS-J of C, 2010 undefined. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *ncbi.nlm.nih.gov*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2982783/>. Accessed May 1, 2018.
52. Davar D, Tarhini A, Kirkwood JM. Adjuvant therapy: melanoma. *J Skin Cancer*. 2011;2011:274382. doi:10.1155/2011/274382.
53. Burmeister B, Henderson M, Ainslie J, oncology RF-T lancet, 2012 undefined. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Elsevier*.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204512701389>. Accessed May 1, 2018.
54. Creagan E, Cupps R, Ivins J, Cancer DP-, 1978 undefined. Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma. A randomized, prospective study. *Wiley Online Libr*.  
[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142\(197811\)42:5%3C2206::AID-CNCR2820420518%3E3.0.CO;2-S](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142(197811)42:5%3C2206::AID-CNCR2820420518%3E3.0.CO;2-S). Accessed May 1, 2018.
55. Hodi FS, O'day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;2010(363):711-723.
56. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and

- Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34. doi:10.1056/NEJMoa1504030.
57. Green A, Autier P, Boniol M, et al. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: a systematic review. *Int J Cancer*. 2007;120(5):1116-1122.
  58. Marks R. Epidemiology of melanoma. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(6):459-463.
  59. Bald T, Quast T, Landsberg J, et al. Ultraviolet-radiation-induced inflammation promotes angiotropism and metastasis in melanoma. *Nature*. 2014;507(7490):109-113. doi:10.1038/nature13111.
  60. Liu F, Bessonova L, Taylor TH, Ziogas A, Meyskens FL, Anton-Culver H. A unique gender difference in early onset melanoma implies that in addition to ultraviolet light exposure other causative factors are important. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2013;26(1):128-135. doi:10.1111/pcmr.12035.
  61. Troyanova-Slavkova S. Epidemiologie des Malignen Melanoms in den neuen Bundesländern in Deutschland und in Bulgarien für den Zeitraum 1999 bis 2005. 2016.
  62. Lehmann D. Das maligne Melanom an der Universitäts-Hautklinik Tübingen: klinische Epidemiologie und operative Therapie 1980 bis 2010. 2016.
  63. Duschek N, Skvara H, Kittler H, et al. Melanoma epidemiology of Austria reveals gender-related differences. *Eur J Dermatology*. 2013;23(6):872-878. doi:10.1684/ejd.2013.2192.
  64. Whiteman DC, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green AC. Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3172-3177. doi:10.1200/JCO.2006.06.1325.
  65. Liu F, Bessonova L, Taylor TH, Ziogas A, Meyskens FL, Anton-Culver H. A unique gender difference in early onset melanoma implies that in addition to ultraviolet light exposure other causative factors are important. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2013;26(1):128-135. doi:10.1111/pcmr.12035.
  66. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*. 28(6):1005-1011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25398793>. Accessed December 2, 2017.
  67. Liu-Smith F, Ziogas A. An age-dependent interaction between sex and geographical UV index in melanoma risk. *J Am Acad Dermatol*. December 2017. doi:10.1016/j.jaad.2017.11.049.

68. Guy GP, Berkowitz Z, Everett Jones S, Holman DM, Garnett E, Watson M. Trends in indoor tanning among US high school students, 2009-2013. *JAMA dermatology*. 2015;151(4):448-450. doi:10.1001/jamadermatol.2014.4677.
69. Berwick M, Doré J-F. Invited Commentary: Indoor Tanning-A Melanoma Accelerator? *Am J Epidemiol*. 2017;185(3):157-159. doi:10.1093/aje/kww149.
70. Garbe C, McLeod GRC, Buettner PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer*. 2000;89(6):1269-1278.
71. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2008;159(3):669-676. doi:10.1111/J.1365-2133.2008.08713.X.
72. Haenssle HA, Hoffmann S, Holzkamp R, et al. Melanoma thickness: the role of patients' characteristics, risk indicators and patterns of diagnosis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(1):102-108. doi:10.1111/jdv.12471.
73. Zalaudek I, Moscarella E, Longo C, Lallas A, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R. No one should die of melanoma: a vision or impossible mission? *Melanoma Manag*. 2014;1(1):41-46. doi:10.2217/mmt.14.12.
74. Desmond RA, Soong S. Epidemiology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am*. 2003;83(1):1-29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12691448>. Accessed December 2, 2017.
75. Higgins HW, Weinstock MA. Epidemiology and Natural History. In: *Lentigo Maligna Melanoma*. Cham: Springer International Publishing; 2017:5-11. doi:10.1007/978-3-319-43787-3\_2.
76. Buzzell RA, Zitelli JA. Favorable prognostic factors in recurrent and metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(5):798-803. doi:10.1016/S0190-9622(96)90017-1.
77. Voit C. Neue Strategien und Konzepte in Diagnostik und Nachsorge des malignen Melanoms Inhaltsverzeichnis 2 . Ziele der Arbeit 5 . Drahtmarkierung zur sonographischen Markierung von tiefen Melanommetastasen 6 . Tumormarker in der Melanomnachsorge. 2003:1-106.
78. Parisi A V, Kimlin MG. Estimate of Annual Ultraviolet-a Exposures in Cars in Australia. *Radiat Prot Dosimetry*. 2000;90(4):409-416.
79. Singer RS, Hamilton TA, Voorhees JJ, Griffiths CEM. Association of asymmetrical facial photodamage with automobile driving. *Arch Dermatol*. 1994;130(1):121-

123.

80. Fosko SW, Butler ST, Ambrecht ES. Left-sided skin cancer: Importance of age, gender, body site, and tumor subtype in studying skin cancer laterality and implications for future research and public health interventions. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):208-210. doi:10.1016/j.jaad.2011.03.029.
81. Moehrle M, Soballa M, Korn M. UV exposure in cars. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2003;19(4):175-181. doi:10.1034/j.1600-0781.2003.00031.x.
82. Kimlin MG, Parisi A V. Ultraviolet radiation penetrating vehicle glass: a field based comparative study. *Phys Med Biol*. 1999;44(4):917-926. doi:10.1088/0031-9155/44/4/008.

## 9. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Franziska Elisa Mamak, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleichende Untersuchung der Tumorlokalisation zur Invasivität und Rezidivwahrscheinlichkeit unter besonderer Berücksichtigung der Rechts-/Linksseitigkeit beim malignen Melanom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## **10. Lebenslauf**

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

## 11. Danksagung

Zunächst möchte ich Frau Prof. Dr. Christiane Voit für die Überlassung des Themas dieser Dissertation danken. Tragischer Weise und zu meinem tiefsten Bedauern erlag sie am 26.05.2015 den Folgen einer schweren Krankheit.

Ein großer Dank geht an Prof. Dr. med. Dr. h. c. Torsten Zuberbier, der sich bereit erklärte das Thema zu übernehmen und mir immer mit voller Unterstützung und fachlichen Rat beiseite stand.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau PD Dr. Maja Hofmann. Ohne ihre Unterstützung wäre ich an meinen Promotionsvorhaben wahrscheinlich gescheitert. Vielen Dank für ihre jederzeit gewährte Unterstützung, ihre unverzüglichen Antworten, für die konstruktive Kritik, die Impulsgaben und vor allem für die Deadlines. Eine bessere Betreuung hätte ich mir nicht wünschen können.

Für die statistische Aufarbeitung meiner Daten möchte ich PD Nils Lahmann danken. Er hatte jederzeit ein offenes Ohr für Fragen und war nie müde Fragen über statistische Auswertungen zu klären.

Zuletzt möchte ich noch meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich immer motiviert und unterstützt haben.

