

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Matthias Goebeler

**Retrospektive Analyse von prognostischen Parametern und Faktoren
der Lebensqualität bei Patienten mit Nagelmelanomen unter
Berücksichtigung des Operationsverfahrens**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sabrina Marshall

aus Aachen

Würzburg, November 2017

Referent: Prof. Dr. med. Henning Hamm

Korreferent: Prof. Dr. med. Rafael Jakubietz

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Mai 2018

Die Promovendin ist Ärztin

**Meinem Vater, Burkhard Engel, meiner lieben Mutter, Barbara Engel, meinen
Geschwistern und meinem geliebten Ehemann, Ben.**

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	1
1.1	Das unguale Melanom	1
1.1.1	Epidemiologie und Ätiologie.....	1
1.1.2	Klinik.....	2
1.1.3	Differentialdiagnosen	3
1.1.4	Diagnostik.....	5
1.1.5	Therapie.....	10
1.1.6	Prognose	12
1.2	Operationsmethoden.....	13
1.3	Fragestellung	16
2	Material und Methoden	18
2.1	Studienbeschreibung.....	18
2.1.1	Studienhypothese.....	18
2.1.2	Studiendesign.....	18
2.1.3	Einschlusskriterien.....	18
2.1.4	Ausschlusskriterien.....	19
2.2	Patientenkollektiv.....	19
2.3	Datenerhebung	19
2.4	Datenschutz und Ethik	21
2.5	Der Fragebogen als Messinstrument.....	22
2.6	Erhebungsbogen dieser Studie.....	22
2.7	Verfahren zur Datenanalyse	24
3	Ergebnisse	25
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	25
3.1.1	Alter, Geschlecht und Ethnie.....	25
3.1.2	Lokalisation	26
3.1.3	Erste Auffälligkeiten.....	27
3.1.4	Eigen- und Familienanamnese.....	28

3.1.5	Diagnoseverzögerung	28
3.1.6	Klinischer Befund.....	30
3.1.7	Histologischer Befund	35
3.1.1	Operationsmethode	38
3.1.2	Auftreten von Rezidiven und Metastasen.....	39
3.1.3	Follow-up und Überleben.....	40
3.2	Auswertung des Fragebogens	43
3.2.1	Patientenkollektiv der Befragung	43
3.2.2	Kosmetisches Ergebnis der Operation (Frage 17)	45
3.2.3	Funktionseinschränkung und Belastbarkeit der Hand / des Fußes und des Fingers / der Zehe nach der Operation (Fragen 13/18/19/20)	45
3.2.4	Sensibilität (Berührungsempfindlichkeit, Tasten, Fühlen) im betroffenen Finger / der betroffenen Zehe bzw. im Stumpf (Fragen 21/22).....	47
3.2.5	Auftreten von Schmerzen, Wundheilungsstörungen und weiteren Beschwerden im betroffenen Finger / in der betroffenen Zehe (Frage 23/24)	49
3.2.6	Alltagseinschränkungen in Folge der Operation (Frage 25–30).....	52
4	Diskussion.....	59
4.1	Vergleich des Würzburger Patientenkollektivs ungualer Melanome mit den Patientenkollektiven anderer Studien	59
4.2	Vergleich von endgliederhaltender Operation und radikaler Operation hinsichtlich des Rezidiv- und Metastasierungsverhaltens des Melanoms und des Gesamtüberlebens der Patienten.....	66
4.3	Vergleich von endgliederhaltender Operation und radikaler Operation in funktioneller und ästhetischer Hinsicht	74
5	Zusammenfassung	77
6	Anhang.....	80
6.1	TNM-Klassifikation des Melanoms	80
6.2	Anschreiben	82
6.3	Patienteninformation	83
6.4	Einwilligungserklärung	85
6.5	Fragebogen	86

7	Abbildungsverzeichnis	91
8	Tabellenverzeichnis	93
9	Literaturverzeichnis	95
	Abkürzungsverzeichnis	1
	Danksagung.....	3
	Lebenslauf	Error! Bookmark not defined.

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Das unguale Melanom

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Melanom ist ein bösartiger Tumor des melanozytären Zellsystems, welches in mittleren Breiten etwa 3% aller Krebsfälle ausmacht [1]. Es hat eine frühzeitige Tendenz zur lymphogenen und hämatogenen Metastasierung und damit eine ungünstige Prognose [2, 3]. Das Melanom ist für etwa 90% der Todesfälle durch Hautkrebs verantwortlich [1, 3, 4]. Da sich die Prognose des Melanoms mit zunehmender Tumordicke verschlechtert, sollte zur Senkung der Mortalitätsrate eine frühzeitige Diagnosestellung angestrebt werden [5]. Die Klassifikation des Melanoms erfolgt laut aktueller S3-Leitlinie aus dem Jahr 2016 mittels TNM-Klassifikation (Anhang) [6].

Bei ca. 90% aller primären Melanome handelt es sich um Melanome der Haut [1]. Melanome der Schleimhäute, des zentralen Nervensystems, des Auges und der inneren Organe machen die restlichen 10% aus [1]. Klinisch und histologisch werden vier Haupttypen des Melanoms unterschieden: Das superfiziell spreitende Melanom (65%), das noduläre Melanom (15%), das Lentigo-maligna-Melanom (5%) und das akral-lentiginöse Melanom (5%) [1, 4, 7]. Das unguale Melanom, welches 1854 von **Boyer** erstmals klinisch und 1886 durch **Hutchinson** histopathologisch als „melanotic whitlow“ beschrieben wurde, ist eine Unterform des akral-lentiginösen Melanoms [5, 8]. Meist entsteht es in der Nagelmatrix aus veränderten Melanozyten, es kann aber auch in anderen Komponenten des Nagelorgans, nämlich im proximalen Nagelfalz, im Nagelbett oder im Hyponychium entstehen [9-11]. Das unguale Melanom macht 20% aller Melanome bei dunkelhäutigen und orientalischen Populationen aus, wohingegen es bei Kaukasiern nur in 1–3% aller Hautmelanome vorliegt [12-14]. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen [7, 15]. Das durchschnittliche Alter der Patienten liegt bei 55–65 Jahren [16-20]. Der Daumen und die Großzehe sind die bevorzugten Lokalisationen [12, 18, 21, 22]. Der wichtigste exogene Risikofaktor des Melanoms, die UV-Strahlung, scheint beim ungualen Melanom keine Rolle zu spielen [7]. Konstitutionelle Risikofaktoren des ungualen Melanoms sind wie auch beim kutanen

Melanom ein „Syndrom der dysplastischen Nävi“ sowie ein Melanom in der Eigen- oder Familienanamnese [1, 7, 23]. Die Rolle von Traumen in der Pathogenese des ungualen Melanoms ist umstritten [7, 15, 24, 25]. Das Spektrum an Differentialdiagnosen des ungualen Melanoms ist sehr groß [26, 27]. Dies führt häufig zu einer initialen Fehldiagnose und Fehlbehandlung [18, 24, 28]. Als Folge wird die Diagnose „unguales Melanom“ oft erst verspätet gestellt [12, 13, 17, 29].

1.1.2 Klinik

Das unguale Melanom kann sich durch verschiedene, unspezifische Symptome präsentieren, sodass die Diagnosestellung häufig schwer fällt [12, 16, 27]. Die klinische Einteilung des ungualen Melanoms erfolgt abhängig vom Entstehungsort in eine lentiginös-fleckig-streifenförmige und in eine primär entzündlich-proliferative Variante [2, 17]. Drei Viertel aller Melanome des Nagelorgans werden auffällig durch eine streifenförmige Hyperpigmentierung der Nagelplatte (longitudinale Melanonychie), welche Ausdruck einer lokal vermehrten Produktion von Melanin in der Nagelmatrix und dessen Abgabe in die Nagelplatte ist (Abbildung 1) [7, 16, 22, 30]. Streifige Melanonychien können funktionell ohne Vermehrung der Pigmentzellen entstehen und haben damit eine große differentialdiagnostische Breite [26, 31]. Wenn jedoch Pigmentzellaggregate in der Nagelmatrix die Ursache der Hyperpigmentierung sind, dann liegt der Verdacht eines melanozytären Nävus oder eines Melanoms nahe [1, 15]. Die Abgabe des in den Melanozyten produzierten Pigments an die Korneozyten der Nagelplatte führt zu einer hell- bis dunkelbraunen, manchmal auch schwarzen, streifenförmigen Pigmentierung der Nagelplatte, die sich je nach Lokalisation der Melanozyten in der Nagelmatrix (proximal oder distal) weiter oben oder weiter unten in der Nagelplattenschicht befindet [7, 26]. Im späteren Verlauf kommt es häufig zu einer periungualen Pigmentierung entlang der proximalen und/ oder der lateralen Nagelfalten (Hutchinson-Zeichen) (Abbildung 1) [26, 32].

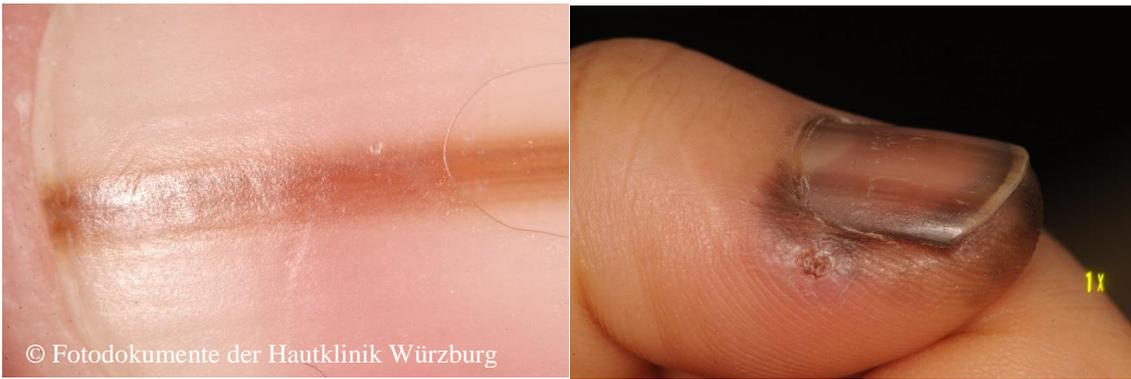


Abbildung 1: Von der Nagelmatrix ausgehende unguale Melanome, unter dem Bild einer longitudinalen Melanonychie (links) und einer Nagelpigmentierung mit Hutchinson-Zeichen (rechts).

Bei Melanomen, die im Nagelbett oder im Nagelrand entstehen, kommt es eher zu amelanotischen Knoten, einem proliferativen Wachstum und einer Verdrängung der Nagelplatte, die als dystrophischer Nagelrest imponiert [7]. Ulzerierende, zur Blutung neigende, exophytische Tumoren sind Zeichen eines fortgeschrittenen Wachstums (Abbildung 2) [2, 27].



Abbildung 2: Vom Nagelbett ausgehende unguale Melanome, unter dem Bild eines ulzerierten Tumors (links) und einer Nageldystruktion (rechts).

1.1.3 Differentialdiagnosen

In der Differentialdiagnose des ungualen Melanoms müssen pigmentierte und nicht pigmentierte ungualen Veränderungen voneinander abgegrenzt werden [23].

Viele unguale Melanome zeigen sich unter dem Bild einer longitudinalen Melanonychie [33]. Ist ein von der Nagelmatrix ausgehendes unguales Melanom Ursache der longitudinalen Melanonychie, ist meist nur ein Nagel betroffen [33]. Neben dem ungualen Melanom kommen differentialdiagnostisch auch benigne Prozesse als Ursache von melanozytären Pigmentierungen eines einzelnen Nagels in Betracht. Hierzu gehören eine Lentigo simplex, ein kongenitaler oder erworbener melanozytärer Nävus und eine atypische melanozytäre Proliferation [23, 33].

Durch Aktivierung der Nagelmatrixmelanozyten kann es zu einer longitudinalen Pigmentierung mehrerer Nägel gleichzeitig kommen [26]. Bei multiplen streifenförmigen Nagelpigmentierungen müssen folgende Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden: Mukokutane Lentiginosen (z.B. Peutz-Jeghers-Syndrom), entzündliche Dermatosen (z.B. Psoriasis und Lichen planus) oder endokrine Erkrankungen. Farbveränderungen mehrerer Nägel können auch durch Medikamente (z.B. Zidovudin, Hydroxyurea und Zytostatika), eine chronische, mechanische Traumatisierung der Nagelmatrix oder eine Radiatio hervorgerufen werden [7, 26, 31, 33]. In ethnischen Gruppen mit dunkler Hautpigmentierung kommt es häufig zu gutartigen Pigmentstreifen der Nägel [34, 35]. Für eine benigne melanozytäre Hyperplasie sprechen das gleichzeitige Auftreten von Pigmentstreifen an mehreren Fingern oder Zehen, sowie eine homogene Braunpigmentierung mit einer Breite unter 5 mm und das Auftreten der Pigmentierung im Kindesalter [7, 31, 33].

Eine longitudinale Melanonychie kann auch aufgrund nicht-melanozytärer Ursachen entstehen. Laut **Haneke und Baran** [31] zählen hierzu die Onychomykose, die subunguale Hämorrhagie, exogenes Pigment (z.B. Schmutz, Tabak oder Haarfärbemittel), welches sich oft mechanisch entfernen lässt, sowie die bakteriell verursachte Pigmentierung durch gramnegative Bakterienstämme (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* und *Proteus*), welche zumeist in der proximalen oder lateralen Nageltasche beginnt und sich über den gesamten Nagel ausbreitet. Durch Abstriche können die Bakterien kulturell nachgewiesen werden. Vor allem die Onychomykose und die subunguale Hämorrhagie führen häufig zu einer initialen Fehldiagnose und Fehlbehandlung [7, 16, 18, 28, 31].

Wenn *Aspergillus nigrans*, *Trychophyton rubrum* oder *Scytalidium dimidiatum* als Infektionsursache einer Onychomykose vorliegt, kann es ebenfalls zu einer bräunlich-

schwarzen oder einer unregelmäßigen, gelblichen Pigmentierung der Nagelplatte kommen [18, 26, 31]. Häufig bestehen zusätzlich eine Dys- oder eine Hypertrophie der Nagelplatte [7, 31].

Die subunguale Hämorrhagie ist die häufigste Ursache von Nagelpigmentierungen und somit die häufigste Differentialdiagnose [31, 36]. Hämatome können Folge eines Traumas, wie zum Beispiel eines Hammerschlags oder eines Anstoßtraumas sein [7]. Die Pigmentierung ist meist homogen rot bis schwarz und unregelmäßig begrenzt [26]. Dermatoskopisch können häufig kleine, getrocknete Blutklumpen erkannt werden [7, 31].

Unguale Melanome, die im Nagelbett oder im Nagelrand entstehen, zeigen sich meist durch nichtpigmentierte Läsionen [7]. Differentialdiagnostisch muss am häufigsten an ein Granuloma pyogenicum, andere vaskuläre Tumoren (z.B. Hämangiosarkom), einen Clavus, eine Verruca vulgaris, eine chronische Paronychie, eine subunguale Exostose und an benigne oder maligne epitheliale Tumoren (z.B. Plattenepithelkarzinom und Morbus Bowen) gedacht werden [4, 23].

1.1.4 Diagnostik

Wichtig zur klinischen Diagnosestellung ist die Kombination aus Anamnese, klinischem Befund, Dermatoskopie und der Durchführung einer Biopsie [26]. Verschiedene Autoren präsentieren eine Übersicht zu den wichtigsten anamnestischen und klinischen Diagnosekriterien, welche unter anderem das Alter der Patienten, das Auftreten einer Nagelpigmentierung sowie deren Veränderung, eine periunguale Pigmentierung, den betroffenen Phalanx und das Auftreten von Melanomen in der Eigen- bzw. Familienanamnese berücksichtigen [26, 31, 37]. Neben *Braun et al.* [26] (Tabelle 2) beschrieben auch *Levit et al.* [37] (Tabelle 1) die Diagnosekriterien des ungualen Melanoms. Letztere entwickelten im Jahr 2000 die ABCD-Regel, welche zur klinischen Diagnostik von Melanomen eingeführt wurde, zur ABCDEF-Regel ungualer Melanome weiter.

Tabelle 1: ABCDEF-Regel des ungualen Melanoms nach *Levit et al.* [37].
 (Aus *Hamm, H.*, Nagelerkrankungen, in Braun-Falcos Dermatologie, Venerologie und Allergologie, 6. Auflage, 2011)

ABCDEF-Regel	
A	Alter: 5.–7. Lebensdekade, Afro-Amerikaner und Asiaten
B	Brauner oder schwarzer Pigmentstreifen im Nagel von verschiedenartiger, unscharfer B egrenzung; B reite ≥ 3 mm
C	Veränderung (change) der Größe, Pigmentierung oder Nagelstruktur; Ausbleiben einer Veränderung trotz vermeintlich adäquater Therapie
D	Lokalisation an einem einzelnen Finger oder einer einzelnen Zehe (d igit), vor allem Daumen, Großzehe oder Zeigefinger
E	Ausbreitung (extension) der Pigmentierung auf Nagelfalz oder periunguale Haut (Hutchinson-Zeichen)
F	Melanome und dysplastische Nävi in der Eigen- und Familienanamnese
Je mehr Kriterien erfüllt sind, desto wahrscheinlicher handelt es sich um ein unguales Melanom.	

Tabelle 2: Diagnosekriterien des ungualen Melanoms nach *Braun et al.* [26].

Diagnosekriterien	
1	Auftreten eines isolierten Pigmentstreifens an einem einzelnen Nagel
2	Auftreten einer Nagelpigmentierung an einem zuvor unauffälligen Nagel
3	Zunahme der Pigmentierung an Größe und / oder Intensität
4	Lokalisation der erworbenen Nagelpigmentierung am Daumen, am Zeigefinger oder an der Großzehe
5	Entwicklung der Nagelpigmentierung nach einem Trauma bei Ausschluss eines ungualen Hämatoms
6	Vorliegen eines Melanoms in der Anamnese
7	Auftreten der Nagelpigmentierung in Verbindung mit einer Nageldystrophie, einer partiellen Zerstörung oder völligem Fehlen der Nagelplatte
8	Vorhandensein des Hutchinson-Zeichens (Pigmentierung der periungualen Haut)

Zum Ausschluss einer Onychomykose kann ein Nativpräparat zur mykologischen Diagnostik wegweisend sein [7, 31, 33]. Die Dermatoskopie ist eine nicht invasive, einfach und schnell durchzuführende Methode, die dabei hilft, gutartige von malignen Pigmenttumoren zu unterscheiden [38, 39]. Gutartige melanozytäre Veränderungen präsentieren sich durch regelmäßige, braune Streifen vor einem braunen Hintergrund, wohingegen unguale Melanome sich als irreguläre Streifen zeigen, welche in Breite und Farbe variieren und abbrechen können [7, 26, 30]. Manchmal zeigt sich ein Mikro-Hutchinson-Zeichen (nur dermatoskopisch sichtbare periunguale Pigmentierung) [7, 26]. Durch Betrachtung der Nagelplatte von distal kann man aufgrund der Lage der Pigmentierung in der Nagelplattenschicht Rückschlüsse auf den Ursprung der Pigmentierung ziehen. Je proximaler das Melanin in der Nagelmatrix produziert wird, desto weiter oben zeigt es sich in der Nagelplattenschicht [26, 33]. Bei Verdacht auf ein

Melanom sollte zur Diagnosesicherung, in Abhängigkeit von der Lokalisation und der Breite des Pigmentstreifens, schnellstmöglich eine aussagekräftige Biopsie zur histologischen Untersuchung durchgeführt werden [12, 40]. Ein Melanom präsentiert sich histopathologisch durch das Vorhandensein von atypischen Melanozyten mit teilweise hyperchromatischen Zellkernen, welche in Größe und Form variieren [41]. Die Tumorzellen zeigen häufig eine gesteigerte Anzahl von Mitosen [6]. Die Biopsie wird an der Stelle durchgeführt, an welcher der Ursprung der Pigmentierung in der Matrix zu sehen ist [33]. Die Wahl des Biopsieverfahrens ist abhängig von dem vermuteten Ausmaß und der sichtbaren Breite der Pigmentierung, dem Vorhandensein eines Hutchinson-Zeichens, der Lage der Pigmentierung in der Nagelplattenschicht und dem Ursprung der Pigmentierung in der Nagelmatrix [26, 42]. Mögliche Biopsieverfahren umfassen die Stanzbiopsie der Nagelmatrix, die transverse distale Matrixbiopsie, die mediane oder laterale longitudinale Nagelbiopsie und die tangentielle Matrixexzision (Abbildung 3) [26, 31, 33].

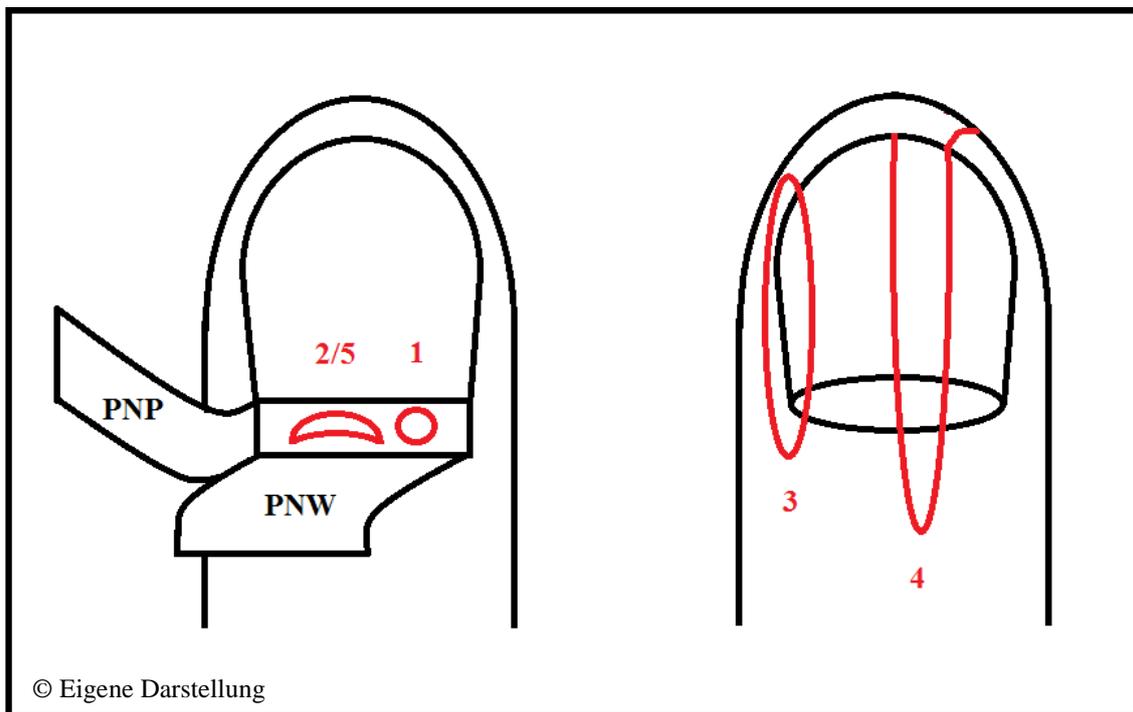


Abbildung 3: Verschiedene Biopsieverfahren.
 1: Stanzbiopsie der Nagelmatrix; 2: Transverse distale Matrixbiopsie;
 3: Laterale longitudinale Nagelbiopsie; 4: Mediane longitudinale
 Nagelbiopsie; 5: Tangentielle Matrixexzision; PNW = Proximaler
 Nagelwall; PNP = Proximale Nagelplatte.

Die **Stanzbiopsie der Nagelmatrix** findet Anwendung bei Pigmentstreifen unter 3 mm Breite. Zur Probenentnahme am Ursprung der Pigmentierung muss die Nagelmatrix zunächst durch Lösung der Cuticula und Zurückklappen des proximalen Nagelwalls freigelegt werden. Der Vorteil dieser Methode ist, dass sie schnell und einfach durchzuführen ist und dass die Wunde nicht vernäht werden muss [31, 43, 44].

Bei Pigmentstreifen über 3 mm Breite muss die Biopsie mit einem Skalpell durchgeführt werden. Bevor die **transverse distale Matrixbiopsie** erfolgen kann, muss das proximale Drittel der Nagelplatte vom Nagelbett gelöst werden. Danach wird ein spindelförmiger oder sichelförmiger Keil entnommen, der bis zum Periost reichen sollte. Die Operationswunde wird mit wenigen Nähten adaptiert. Im Gegensatz zur medianen longitudinalen Nagelbiopsie kommt es nicht zu einem permanenten Spalt in der Nagelplatte, sondern lediglich zu einer Verdünnung der betroffenen Nagelplatte. Das Auftreten einer postoperativen Nageldystrophie ist abhängig von der Größe der Exzision sowie davon, ob die ventrale oder dorsale Matrix biopsiert werden muss [31, 43, 45].

Die **tangentiale Matrixexzision** ist heutzutage das wichtigste Biopsieverfahren, da das Risiko für postoperative Nageldystrophien hierdurch verringert wird. Bei der tangentialen Matrixexzision wird eine ähnliche Biopsietechnik verwendet wie bei der transversen Matrixbiopsie. Zunächst werden tangentielle Schnitte an der Stelle durchgeführt, an der die proximale und die laterale Nagelfalte aufeinandertreffen und der proximale Nagelwall wird gelöst und vorsichtig angehoben. Daraufhin wird das proximale Drittel der nun vollständig sichtbaren Nagelplatte von der Nagelmatrix gelöst und seitlich aufgeklappt, woraufhin das Nagelbett und die Nagelmatrix vollständig freigelegt werden. Nun wird der Ursprung des Pigmentstreifens aufgesucht und mit dem Skalpell eine Probiopsie mit Resektionsrändern von 1 bis 2 mm zum Pigmentstreifen entnommen. Im Anschluss wird die proximale Nagelplatte seitlich um ca. 2 bis 3 mm getrimmt und zurück in ihre ursprüngliche Position gebracht. Die Schnitte im proximalen Nagelwall werden mit wenigen Nähten adaptiert. Der Unterschied zur transversen Matrixbiopsie besteht darin, dass bei der tangentialen Matrixexzision eine Probe von einer Dicke unter 1 mm entnommen wird, sodass es postoperativ meist nicht zu einer Nageldystrophie kommt [26, 31, 44].

Wenn sich der Pigmentstreifen im lateralen Drittel der Nagelplatte befindet, nutzt man die **laterale longitudinale Nagelbiopsie**. Mit dem Skalpell wird eine en-bloc-Resektion

des gesamten pigmentierten Areals durchgeführt, sodass ein vollständiges histologisches Präparat mit Nagelfalz, -matrix und -bett entsteht. Die Operationswunde wird mit Nähten durch den lateralen Nagelwall verschlossen. Durch dieses Verfahren kommt es zu einer Verschmälerung des Nagelorgans [26, 31, 33, 45].

Die **mediane longitudinale Nagelbiopsie** wird vom Ablauf wie die laterale longitudinale Nagelbiopsie durchgeführt, wenn sich der Pigmentstreifen in der Nagelmitte befindet [43, 45].

1.1.5 Therapie

Zur Festlegung eines Therapiekonzepts nach Diagnosestellung ist, neben exaktem Tumorstaging und der Erfassung von Begleiterkrankungen, der Nachweis der Operationsfähigkeit Voraussetzung, da operative Maßnahmen in der Therapie des primären Melanoms eine entscheidende Rolle spielen [1]. Laut aktueller S3-Leitlinie zum Melanom [6] soll unter kurativer Intention eine weite Exzision mit Sicherheitsabstand zum Tumorrand erfolgen, um lokale Rezidive des Tumors zu verhindern. Hierbei sollten Sicherheitsränder nach allen Seiten von 0,5 cm bei In-situ-Melanomen, von 1 cm bei invasiven Melanomen mit einer Tumordicke unter 2 mm und von 2 cm bei Melanomen mit einer Tumordicke von 2 mm oder größer eingehalten werden. Zur Sicherstellung der vollständigen Entfernung des Melanoms erfolgt die Exzision histologisch kontrolliert, sodass gegebenenfalls bei unvollständiger Entfernung der Tumorzellen eine Nachexzision durchgeführt werden kann. Bei Melanomen an speziellen anatomischen Lokalisationen wie zum Beispiel der Phalanx können reduzierte Sicherheitsabstände verwendet werden. Bei fortgeschrittenen ungleichmäßigen Melanomen ist eine Teilamputation oder Amputation der Phalanx häufig jedoch unvermeidbar. Über einen langen Zeitraum hinweg war die Amputation oder Teilamputation des Fingers bzw. der Zehe die Operationsmethode der Wahl [18, 22, 46]. Neuere Studien haben jedoch gezeigt, dass ein weniger aggressives chirurgisches Vorgehen mit vollständiger Entfernung des Nagelorgans und anschließender Defektdeckung mittels Hauttransplantat bei In-situ- oder frühinvasiven Melanomen angewendet werden kann. Die Prognose soll sich dadurch nicht verschlechtern und das funktionelle sowie kosmetische Ergebnis scheint vergleichsweise besser zu sein [13, 14].

Wenn der Tumor R1- oder R2-reseziert wurde, sollte immer eine Nachresektion erfolgen, um hierdurch eine R0-Situation zu erreichen [6]. Bei Primärtumoren, die eine Tumordicke von 1 mm überschreiten, sollte eine Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt werden [47]. Zur Detektion des Wächterlymphknotens wird präoperativ eine radioaktive Tracersubstanz, zum Beispiel Technetium-markiertes Nanokolloid (^{99m}Tc) intradermal um das Melanom bzw. die nach knapper Exzision resultierende Wunde oder Narbe injiziert und die Position mittels statischer Aufnahmen in zwei Ebenen bestimmt. Bei einem negativen Ergebnis der Wächterlymphknotenbiopsie sind die verbliebenen regionalen Lymphknoten zu 99% tumorfrei. Werden in dem Wächterlymphknoten jedoch Melanomzellen festgestellt, sollte das Ausmaß des Lymphknotenbefalls untersucht werden und gegebenenfalls eine regionale Lymphknotendisektion erfolgen [6, 7, 40, 48]. Patienten im Tumorstadium IIB/C und IIIA-C soll eine adjuvante Therapie mit Interferon- α angeboten werden, um die körpereigene Tumorabwehr zu unterstützen und das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben zu verbessern. Liegt das Tumorstadium IIA vor, kann eine niedrig dosierte adjuvante Interferontherapie angeboten werden [6]. Beim Vorliegen von Fernmetastasen im Stadium IV können Signaltransduktionsinhibitoren, Immuntherapeutika sowie verschiedene Chemotherapeutika verwendet werden [49]. Bei 40–50% der Melanome liegen Mutationen in BRAF vor, sodass beim Vorliegen einer BRAF-Inhibitor-sensitiven Mutation eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor (z.B. Vemurafenib o. Dabrafenib) durchgeführt werden kann, welcher eine durchschnittliche Verlängerung des Gesamtüberlebens um ca. acht Monate bewirkt [49, 50]. Die BRAF-Inhibitoren erreichen in Kombination mit einem MEK-Inhibitor (z.B. Trametinib und Cobimetinib) Ansprechraten von 70% sowie ein medianes Gesamtüberleben von über zwei Jahren, da die Entwicklung einer Therapieresistenz verzögert wird [49]. Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen führt eine Immuntherapie mit Ipilimumab (anti-CTLA-4-Antikörper) zu einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens [51]. Seit 2015 stehen die neuen Immuntherapeutika Nivolumab und Pembrolizumab zur Verfügung, welche über die Hemmung der PD-1-Proteine auf Zellen, die das Immunsystem von einem Angriff gegen Melanomantigene zurückhalten, wirken [52]. Imatinib ist ein weiterer Signaltransduktionsinhibitor, welcher beim Vorliegen einer seltenen c-KIT-Inhibitor-sensitiven Mutation angewendet wird [49]. Für Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen, für die überlegene

Therapieschemata mit Signaltransduktionsinhibitoren oder Immuntherapeutika nicht in Frage kommen, gilt die Monochemotherapie mit Decarbazin (DITC) oder eine Polychemotherapie als etablierte Systemtherapie [6, 49]. Zu den Schemata der Polychemotherapie gehören zum Beispiel das CarboTax-Schema (Carboplatin und Paclitaxel), das GemTreo-Schema (Gemcitabin und Treosulfan) und das DVP-Schema (Decarbazin, Vindesin und Cisplatin) [6]. Nach der Behandlung des Melanoms ist eine Nachsorge, in Abhängigkeit vom TNM-Stadium, von mindestens zehn Jahren erforderlich, um Metastasen sowie Zweitmelanome frühzeitig zu entdecken [1, 7].

1.1.6 Prognose

Im Laufe der letzten Jahrzehnte konnte eine deutliche Verbesserung der Prognose des Melanoms erzielt werden, welche vor allem auf die verbesserte Früherkennung des Melanoms zurückzuführen ist. Viele Melanome werden heutzutage oft in prognostisch günstigeren Stadien entdeckt, sodass die 5-Jahres-Überlebensrate des Melanoms innerhalb der letzten 50 Jahre von 20% auf 90% angestiegen ist [1]. Beim ungleichmäßigen Melanom kommt es jedoch wegen häufig gestellter Fehldiagnosen und einer Zurückhaltung bei der bioptischen Klärung immer noch häufig zur Diagnoseverzögerung, sodass die Prognose insgesamt schlechter ist [13, 53]. Eine Fehldiagnose wird oft nicht nur auf klinischer Ebene gestellt, sondern auch auf histopathologischer Ebene, wenn die oft nicht spezifischen Befunde als z.B. melanozytäre Nävi missinterpretiert werden [9, 54]. Ein weiterer Grund für die schlechte Prognose besteht darin, dass viele Patienten sich erst verspätet mit bereits fortgeschrittenem Melanom vorstellen [55, 56]. Die Prognose von Melanomen des Fingernagels ist besser als die von Melanomen des Zehennagels, da Fingernagelmelanome in der Regel früher diagnostiziert und behandelt werden [53, 57]. Melanome des Zehennagels werden durchschnittlich mit einer Verzögerung von 18 bis 30 Monaten nach dem Auftreten erster Symptome diagnostiziert [31].

Die entscheidenden Prognosefaktoren sind das klinische Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und die Tumordicke [40, 58]. Die Tumordicke korreliert mit der Eindringtiefe des Tumors und beeinflusst somit das Risiko der Metastasierung. Weitere prognostisch signifikante Faktoren sind Ulzeration, mitotische Aktivität und Gefäßinvasion des Primärtumors [58]. Im Stadium der Lymphknotenmetastasierung ist die Prognose abhängig von der Anzahl betroffener Lymphknoten, während im Stadium

der Fernmetastasierung die Anzahl der Metastasen, ihre Lokalisation und das Vorhandensein von Begleiterkrankungen (z.B. Immunsuppression) entscheidend sind [1, 31].

1.2 Operationsmethoden

Die Radikalität der Operation richtet sich nach den histologischen Tumorparametern. Primär wird eine Exzisionsbiopsie angestrebt, um die Eindringtiefe des Melanoms zu bestimmen. Der Sicherheitsabstand, der in der Nachresektion eingehalten werden muss, ist abhängig von der Eindringtiefe des Melanoms nach Breslow [59].

Bei der „**funktionellen**“ **Operation** wird eine lokale Exzision des Tumors einschließlich des gesamten Nagelapparates bis zum Periost der Endphalanx durchgeführt. Dabei wird ein Sicherheitsabstand von 5 mm eingehalten. Das Endglied kann, wenn notwendig, partiell reseziert werden. Hierbei wird der Processus unguicularis entfernt. Der Defekt wird mit einem Vollhauttransplantat gedeckt. Die Operation kann in örtlicher Betäubung mit einer Blutsperre durchgeführt werden [13]. Eine histographisch kontrollierte Operation mit einer Defektdeckung mittels Vollhauttransplantat zu einem späteren Zeitpunkt kann durch eine Nachexzision das Risiko einer unvollständigen Tumorsektion reduzieren und das kosmetische Outcome verbessern [60].

Auch bei einer **Amputation** müssen funktionelle Gesichtspunkte beachtet werden [61]. Der Stumpf muss schmerzfrei sein, da Schmerzen dazu führen, dass der Stumpf im täglichen Leben geschont wird [59]. Die Schmerzlosigkeit des Stumpfes kann mit Hilfe einer proximalen Resektion der Kollateralnerven und der Herstellung einer optimalen Gefäßversorgung von Haut und Knochen erreicht werden [62]. Zur weiteren korrekten Benutzung des Digitus muss der Stumpf eine ausreichende Hautdeckung besitzen [61]. Sowohl ein Überschuss an weichen Gewebeteilen als auch eine ungenügende Polsterung führen zur Funktionseinschränkung des Stumpfes [62]. Auch der Erhalt der Sensibilität und der Mobilität des Stumpfes spielt eine wichtige Rolle für die Funktionserhaltung [59]. Zur Bewahrung der Sensibilität muss zwischen der Amputationshöhe und einem einfachen Verschluss der Wunde, durch Aneinanderlegen der zwei Hautareale von palmar und dorsal, abgewogen werden [62].

Die Amputation der Finger kann, je nach Tumorstadium und Eindringtiefe des Tumors, auf Höhe der Endphalanx, der Mittelphalanx, der Grundphalanx oder des Metakarpophalangealgelenks durchgeführt werden (Abbildung 4) [62].

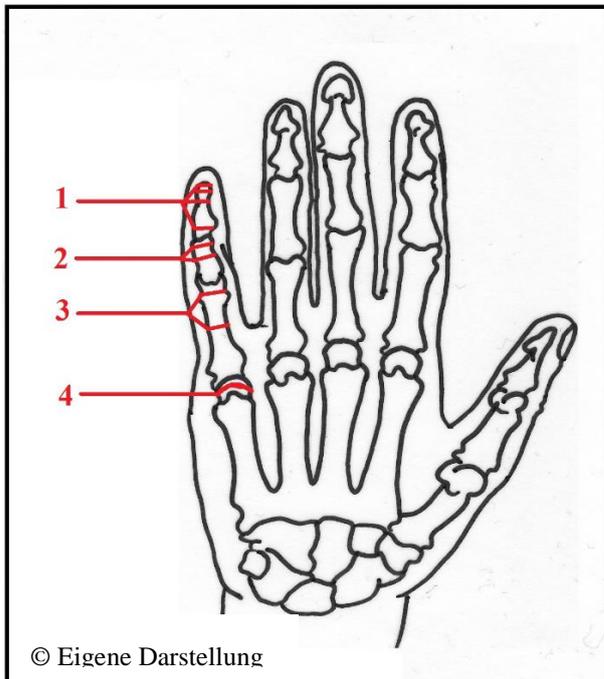


Abbildung 4: Amputationshöhen für isolierte Fingeramputationen.
1: Amputation der Endphalanx.
2: Amputation der Mittelphalanx.
3: Amputation der Grundphalanx.
4: Amputation auf Höhe des Metakarpophalangealgelenks.

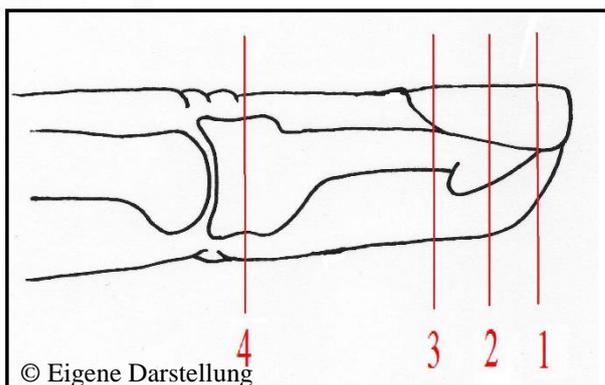


Abbildung 5: Topographie der distalen Amputationen der Endphalanx; (Zone 1–4).

Die distale **Amputation der Endphalanx** kann in vier unterschiedlichen Höhen vorgenommen werden, wobei ein Erhalt des Nagelbettes von ausreichender Länge nur in

den Zonen 1 und 2 möglich ist (Abbildung 5). Falls bei einer Amputation durch die Basis der Endphalanx in Zone 4 nur wenige Millimeter der Basis der Endphalanx erhalten bleiben können, ist es funktionell sinnvoller, die Amputation auf Höhe des Köpfchens der Mittelphalanx durchzuführen [62].

Die **Amputation an der Mittelphalanx** kann entweder am Köpfchen der Mittelphalanx oder durch den diaphysären Anteil der Mittelphalanx erfolgen. Bei der Amputation am Köpfchen der Mittelphalanx handelt es sich um die Idealhöhe für Amputationen, da die gesamte diaphysäre Länge der Mittelphalanx erhalten bleibt und einen guten funktionellen Nutzen bei Extensions- und Flexionsbewegungen des proximalen Interphalangealgelenks sichert. Die asymmetrische Formung der Hautlappen trägt dazu bei, dass der Stumpf mit palmarer Haut, welche dicker und besser an den Greifvorgang adaptiert ist, gedeckt werden kann. Wenn die Amputation durch den diaphysären Anteil der Mittelphalanx, unter Erhalt der Ansatzstelle der Superficialissehne an der Basis der Mittelphalanx, durchgeführt wird, ermöglicht die verbliebene Mobilität des Stumpfes die Teilnahme an den meisten Greifvorgängen [62].

Auch die **Amputation an der Grundphalanx** kann entweder auf Höhe des Köpfchens oder durch den diaphysären Anteil der Grundphalanx erfolgen. Durch eine Amputation auf Höhe des Köpfchens bleibt der Stumpf unter der Wirkung der intrinsischen Muskulatur beweglich und kann sich nicht nur an Grobgriffbewegungen beteiligen, sondern es bleibt auch ein wichtiger Faktor für die Muskelkraft während des Faustschlusses erhalten. Bei Amputationen durch den diaphysären Anteil der Grundphalanx vermindert die geringere Länge des Hebelarms den funktionellen Nutzen des Stumpfes [62].

Bei der **Amputation auf Höhe der Metakarpophalangealgelenke** wird sich üblicherweise auf das Abtragen der Knorpeloberflächen der Köpfchen der Metakarpalia beschränkt, um die gesamte Länge des Knochens erhalten zu können [59]. Auf diese Weise kann die vollständige und ästhetische Größe der Handfläche bewahrt werden [59]. Das Verbleiben des Metakarpalköpfchens ist für den optimalen Erhalt der Muskelkraft essentiell. Auch eine proximale Strahlenresektion kann, wenn nötig, durchgeführt werden [62].

Die Amputation bzw. Teilamputation von Zehen erfolgt analog zu den Amputationsmethoden der Finger unter Berücksichtigung der eingeschränkteren

ursprünglichen Funktion. Da der Erhalt der Funktion von der Amputationshöhe abhängt, spielt die ursprüngliche Funktion der betroffenen Phalanx eine wichtige Rolle für die Wahl der Amputationshöhe. Ziel ist es, die Funktionen der Großzehe und des Daumens weitestgehend zu erhalten, da diese besonders wichtig für Handlungen des täglichen Lebens sind [26, 59, 62].

1.3 Fragestellung

Bei Melanomen des Nagelorgans gilt die operative Entfernung als Therapie der Wahl. Der standardmäßige Eingriff besteht in der Amputation der Phalanx im Interphalangealgelenk oder im Metakarpo- bzw. Metatarsophalangealgelenk in Abhängigkeit davon, ob der vorgegebene Sicherheitsabstand eingehalten werden kann [18, 22, 46]. Immer mehr Autoren schlagen jedoch ein konservativeres Verfahren in Form einer lokalen Exzision des Tumors mit vollständiger Entfernung des Nagelorgans, aber mit Erhalt des Endglieds vor [13, 14, 16, 63-65]. Seit etwa einem Jahrzehnt wird zunehmend auch bei invasiven Melanomen endgliederhaltenden Operationen der Vorzug vor der Amputation oder Teilamputation der betroffenen Phalanx gegeben [13, 14]. Dabei wird als gegeben angenommen, dass das konservativere Verfahren mit besseren funktionellen und kosmetischen Endergebnissen einhergeht. In der Fachliteratur ist jedoch weder diese Annahme noch die Behauptung einer unbeeinträchtigten Prognose bei endgliederhaltendem Vorgehen hinreichend belegt. In Anbetracht der vorliegenden, kleineren Studien und Fallsammlungen zu diesem Thema kann bislang nur vermutet werden, aber nicht als gesichert gelten, dass ein endgliederhaltendes Vorgehen nicht mit einer erhöhten Gefahr von Lokalrezidiven oder Metastasen verbunden ist. In nur wenigen Studien wurde eine statistische Datenerhebung zum Gesamtüberleben und zum rezidivfreien Überleben von Patienten mit ungalen Melanomen unter Beachtung der verschiedenen Operationsverfahren durchgeführt.

Aufgrund der geringen Anzahl an größeren Studien und Fallsammlungen zum ungalen Melanom verfolgt diese Arbeit das primäre Ziel das Kollektiv der Würzburger Patienten mit Nagelmelanomen hinsichtlich demographischer Daten, genauer Anamnese, diagnostischer Verzögerung, betroffener Phalangen, klinischer Präsentation, histologischer Befunde, der Operationsmethode, des Rezidiv- und Metastasierungsverhaltens und des Gesamtüberlebens genauer zu untersuchen.

Sekundäres Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, besser beurteilen zu können, ob eine endgliederhaltende Operation bei Patienten mit ungualem Melanom der Amputation der Phalanx hinsichtlich des Rezidiv- und Metastasierungsverhaltens des Melanoms und des Gesamtüberlebens der Patienten ebenbürtig ist. Ausgehend von der Hypothese, dass bei Vorliegen eines ungualem Melanoms die Prognose des Patienten durch ein endgliederhaltendes Operationsverfahren nicht signifikant verschlechtert wird, wurde im Rahmen dieser Arbeit der Krankheitsverlauf der am Universitätsklinikum Würzburg behandelten Patienten untersucht. Das Outcome von Patienten mit ungualem Melanomen, die endgliederhaltend operiert wurden, wurde mit demjenigen von Melanompatienten verglichen, bei denen eine Teil- oder vollständige Amputation der Phalanx durchgeführt wurde. Erfasst wurden v.a. Lokalrezidive, regionale Metastasen und Fernmetastasen, rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben.

Das tertiäre Ziel der Arbeit verfolgt die Frage, ob bei Patienten mit ungualem Melanom eine endgliederhaltende Operation der radikalen Operation in funktioneller und ästhetischer Hinsicht überlegen ist. Hierzu wurde die Einschätzung der Patienten zu subjektiven Beschwerden, verbliebenen Funktionen der Phalanx bzw. des Fußes / der Hand und die Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses der Operation mit Hilfe eines Fragebogens erhoben.

2 Material und Methoden

2.1 Studienbeschreibung

2.1.1 Studienhypothese

Als erste Studienhypothese wurde formuliert, dass Patienten mit ungualem Melanom, die endgliederhaltend operiert wurden, keine schlechtere Prognose haben als Patienten, deren Endglied oder deren Phalanx amputiert wurde.

Die zweite Studienhypothese besagte, dass Patienten mit ungualem Melanom, die endgliederhaltend operiert wurden, im Vergleich zu Patienten, deren Endglied amputiert wurde, ein besseres funktionelles und kosmetisches Ergebnis der Phalanx bzw. der Hand / des Fußes aufwiesen.

2.1.2 Studiendesign

Es handelte sich um eine zum Teil retrospektive Untersuchung, in der Daten zur Anamnese, zum klinischen Befund, zur histologischen Diagnose und zum Krankheitsverlauf von Patienten mit ungualem Melanomen erfasst wurden, um Charakteristika dieser seltenen Melanomart zu finden und mögliche Unterschiede zwischen den angewandten Operationsmethoden darzustellen. Außerdem wurde mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens das subjektive Empfinden der Patienten hinsichtlich der Funktion und der Ästhetik der betroffenen Phalanx bzw. der Hand / des Fußes erfragt.

2.1.3 Einschlusskriterien

Der Patient / die Patientin musste im Zeitraum von 1988 bis 2012 (25 Jahre) mit einem ungualem Melanom in der Universitätsklinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie in Würzburg vorstellig gewesen sein. Eine operative Therapie in Form einer Amputation, Teilamputation oder endgliederhaltenden Operation musste in der Hautklinik oder in einer chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums durchgeführt worden sein. Außerdem musste der Patient / die Patientin zum Zeitpunkt der Befragung mittels Fragebogen mindestens 18 Jahre alt gewesen sein.

2.1.4 Ausschlusskriterien

Patienten, zu denen keine Akten mehr vorhanden waren und es auch noch keine elektronischen Einträge gab, mussten aufgrund zu geringer Informationen von der Studie ausgeschlossen werden. Des Weiteren wurden Patienten, die keine operative Therapie des ungualen Melanoms erhielten, ausgeschlossen. Die Bewertung der Fragebögen konnte nicht durchgeführt werden, wenn keine unterschriebene Einwilligungserklärung vorlag.

2.2 Patientenkollektiv

Im Tumorregister wurden 71 Patienten mit der Diagnose „unguales Melanom“ gefunden, die im Zeitraum von 1988 bis 2012 in der Hautklinik betreut wurden. Sieben Patienten mussten von der Studie ausgeschlossen werden, da über sie keine Akten oder Daten anderer Art mehr vorlagen. Eine Patientin, die zum Diagnosezeitpunkt bereits multiple Metastasen eines malignen Zweittumors aufwies, musste ebenfalls aus der Studie herausgenommen werden. Ein weiterer Patient wurde ausgeschlossen, da er nach der Diagnosestellung jede weitere operative Therapie ablehnte. Somit verblieb ein Gesamtkollektiv von 62 Patienten. Bei diesen wurde eine retrospektive Datenerhebung durchgeführt. Die Erhebung neuer Daten per Fragebogen konnte nur bei den noch lebenden 38 Patienten durchgeführt werden. Alle Patienten, die einen Fragebogen erhielten, waren älter als 18 Jahre.

2.3 Datenerhebung

Es wurden möglichst vollständige Angaben über die Tumorparameter, das Operationsverfahren und den Krankheitsverlauf von Patienten mit ungualen Melanomen gesammelt, die im besagten 25-jährigen Zeitraum in der Hautklinik betreut wurden. Hierfür wurden sowohl Informationen aus den Patientenakten der Hautklinik Würzburg und aus dem ansässigen Tumorregister, als auch Informationen aus den Fragebögen herangezogen. Die Erhebung der Daten erfolgte im Zeitraum von Juni 2012 bis November 2013. Die Fragebögen wurden im Mai 2013 versandt, bis Juni 2013 von den Patienten ausgefüllt und zurückgeschickt. Im Januar 2016 wurden Informationen zu denjenigen Patienten nachverfolgt, welche zwischen November 2013 und Januar 2016 erneut in der Hautklinik Würzburg vorstellig waren.

Aus den Ambulanzkarten und den stationären Akten der Hautklinik wurden folgende Details entnommen:

- Geschlecht,
- Alter bei Melanomdiagnose,
- spezielle Anamnese (z.B. vorausgegangenes Trauma),
- Verzögerung der korrekten Diagnose durch Patient und Arzt,
- relevante Vorerkrankungen,
- Familienanamnese,
- Lokalisation des Primärtumors,
- klinischer Befund (Reevaluiert bei Vorliegen eines fotografischen Dokuments),
- histologischer Befund (Clark-Level, Tumordicke nach Breslow, R0-Exzision),
- Datum der Erstdiagnose,
- Informationen zu diagnostischen Biopsien und Operationen,
- Auftreten von Lokalrezidiven und Metastasen,
- Dauer der Nachsorge.

Das Tumorregister steuerte Informationen über das Tumorstadium, Rezidive, Metastasen und das Überleben nach Diagnosestellung bei. Für den Fall, dass keine Angabe zum Überleben der Patienten aus dem Tumorregister entnommen werden konnte, wurde diese Information bei den entsprechenden Einwohnermeldeämtern erfragt.

Darüber hinaus wurden bei den lebenden Patienten mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens der Krankheitsverlauf (zur Überprüfung und Aktualisierung der aus den Akten entnommenen Informationen) sowie langfristige funktionelle und kosmetische Beeinträchtigungen und Beschwerden in Abhängigkeit von der Operationsmethode erfragt (Anhang). Hierzu wurden die Fragebögen auf postalischem Weg versandt. Gemeinsam mit dem Fragebogen erhielten die Patienten ein Anschreiben, eine Einverständniserklärung und eine Patienteninformation (Anhang). Im Anschreiben wurden die Patienten gebeten, zunächst die Patienteninformation und die Einverständniserklärung durchzulesen, bevor sie sich aus freien Stücken dazu entscheiden konnten, an der Studie teilzunehmen. Der Patienteninformation konnten die Angeschriebenen entnehmen, welchen medizinischen Hintergrund die Studie hatte, welche Ziele sie verfolgte und wie genau der Ablauf der Studie aussah. Außerdem wurden sie ausführlich darüber informiert, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig war,

jederzeit widerrufen werden konnte und dass sich dadurch keine Risiken oder Nachteile für sie ergaben. Auch die Datenschutzbedingungen wurden hinreichend erläutert. Die Patienten wurden gebeten, die Einverständniserklärung zu unterschreiben und den Fragebogen auszufüllen, falls sie an der Studie teilnehmen wollten und beides mit einem beiliegendem frankierten Briefumschlag kostenfrei an die Hautklinik zurückzusenden. Die zurückgesandten Fragebögen wurden hausintern pseudonymisiert ausgewertet.

Die Ergebnisse der Fragebögen wurden mit den Informationen aus den Akten zusammengeführt und statistisch ausgewertet.

2.4 Datenschutz und Ethik

Das Vorhaben wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg vorgelegt (Aktenzeichen: 322/12), welche keine Einwände gegen die Durchführung erhob. Die Studie wurde nach Erteilung des positiven Votums der Ethikkommission begonnen.

Im Verlauf der Studie erhobene Daten wurden auf elektronische Datenträger gespeichert und streng vertraulich behandelt. Alle Daten wurden in pseudonymisierter Form verarbeitet, d.h. die Personaldaten wurden bei der Auswertung durch einen Zahlencode ersetzt. Die auf den ausgefüllten Fragebögen beruhenden Informationen wurden erst nach Aufklärung des jeweiligen Patienten und Einholung seines Einverständnisses verwendet. Die Teilnahme an der Befragung war freiwillig. Bei Widerruf wurde der Befragungsbogen vernichtet, und eine bereits stattgefundenene Auswertung anonymisiert (d.h., dass kein Bezug zu der entsprechenden Person mehr hergestellt werden konnte). Alle geltenden Datenschutzbestimmungen wurden beachtet; die an der Befragung beteiligten Personen unterlagen der Schweigepflicht. Alle an der Durchführung der Studie beteiligten Personen verpflichteten sich, die Deklaration von Helsinki und ihre Ergänzungen zu beachten.

Da es sich um eine reine Befragung und hausinterne Auswertung einer Therapie handelte, ergaben sich keine Risiken oder Nachteile für die Studienteilnehmer. Auch die Nichtteilnahme an der Studie führte zu keinen Nachteilen.

2.5 Der Fragebogen als Messinstrument

Zur Darstellung von Unterschieden des subjektiven Empfindens der postoperativen Lebensqualität zwischen den beiden Operationsmethoden wurde auf die Fragebogenmethode zurückgegriffen. Die hohe Sensibilität von Fragebogenresultaten gegenüber subjektiven und situativen Einflüssen macht den Fragebogen zu einem wertvollen, universell einsetzbaren Forschungsinstrument [66]. Bei der Erstellung des Fragebogens wurde darauf geachtet, den Fragebogen kurz zu halten, damit die Befragten den Bogen nicht aufgrund von Zeitmangel und fehlender Motivation unbearbeitet ließen. Die Fragen wurden klar und leicht verständlich formuliert, sodass jede befragte Person die Frage eindeutig und in gleicher Weise verstehen konnte. Fragen wurden so neutral wie möglich gestellt, um eine suggestive Wirkung auf den Befragten zu verhindern. Außerdem wurden überwiegend geschlossene Fragen verwendet. Die wenigen offenen Fragen, die dem Befragten ausführlichere Aussagen ermöglichten, wurden im Wechsel mit den geschlossenen Fragen gestellt [67, 68]. Die Fragen wurden in einer sinnvollen Reihenfolge gestellt, sodass ein roter Faden im Fragebogen erkennbar war [69].

2.6 Erhebungsbogen dieser Studie

In Anlehnung an die Fragebögen DASH (Disabilities of Arm, Shoulder and Hand), SF-36 und den Michigan Hand Outcome Questionnaire wurde ein Fragebogen entwickelt, der speziell auf die Lebensqualität von Patienten mit einem ungualem Melanom nach einem operativen Eingriff am Finger bzw. an der Zehe ausgerichtet war [70-72]. Außerdem wurden Fragen zur Vorgeschichte des Melanoms und zum Krankheitsverlauf im Fragebogen mit aufgenommen, um Daten zu ergänzen, die in den Krankenakten nicht vorhanden waren.

Der Fragebogen war in drei Teile aufgeteilt. Der erste Teil enthielt Fragen zur Vorgeschichte des Melanoms. Es wurde hinterfragt:

- wem als Erstes Veränderungen des Nagels auffielen,
- wann zum ersten Mal ein Arzt aufgesucht wurde,
- wie viele Ärzte bis zur Diagnosestellung konsultiert wurden,
- ob Melanome in der Eigen- oder Familienanamnese bekannt waren,
- ob maligne Vorerkrankungen bestanden,
- wann das Melanom mit welcher Operationsmethode operiert wurde,
- ob weitere Pigmentmale operativ entfernt wurden.

Im zweiten Teil wurden Fragen zum Krankheitsverlauf gestellt, speziell Fragen nach der Wundheilung, der Wiedererlangung der Funktionsfähigkeit des Fingers / der Zehe bzw. der Hand / des Fußes, dem Auftreten von Rezidiven oder Metastasen und dem Zeitpunkt der letzten Nachsorge. Der letzte Teil des Fragebogens bestand aus Fragen zur Lebensqualität nach dem operativen Eingriff. Der Fragebogen ging in diesem Teil auf die folgenden Punkte ein:

- Zufriedenheit der Patienten mit dem kosmetischen Ergebnis der Operation,
- Stärke der Funktionseinschränkung der betroffenen Phalanx und der betroffenen Hand bzw. des Fußes,
- Beurteilung der Belastbarkeit,
- Schmerzempfinden,
- Fein- und Taubheitsgefühl,
- Auftreten von Problemen beim Ausführen einfacher, täglicher Tätigkeiten, wie zum Beispiel Einkaufstaschen tragen, Knöpfe schließen, längerem Laufen oder Tragen von geschlossenen Schuhen,
- Alltagseinschränkungen durch die Folgen der Operation,
- Auswirkungen auf die Berufstätigkeit,
- Auswirkungen auf die Ausübung von Hobbies,
- Auswirkungen auf das Privatleben.

Im Fragebogen kamen verschiedene Arten der Fragestellung zum Einsatz. In erster Linie wurden jedoch geschlossene Fragen gestellt. Offene Fragen wurden nur in Form von Zusatzfragen gestellt, um positiv beantwortete Fragen zu präzisieren und somit zusätzliche Informationen zu erhalten. In den ersten beiden Teilen des Fragebogens

wurden überwiegend dichotome Antwortformate geboten. Dieses Format bot den Vorteil, dass Informationen zur Vorgeschichte und zum Krankheitsverlauf durch die Einfachheit der Anweisung und die kurze Bearbeitungszeit rasch erhoben werden konnten [69]. Im dritten Teil des Fragebogens wurden vor allem Ratingskalen genutzt, um auf die Zufriedenheit der Patienten, die Schmerzintensität und Weiteres einzugehen. Hierbei wurden sowohl unipolare, numerische Skalen als auch verbale Skalenbezeichnungen genutzt.

2.7 Verfahren zur Datenanalyse

In Anbetracht der beschränkten Fallzahl wurden vor allem Methoden der deskriptiven Statistik angewandt. Zur Auswertung der Daten wurde das Programm IBM SPSS (Statistical Package of the Social Science) Statistics 20 verwendet.

Daten zum rezidivfreien Überleben, zum 5-Jahres-Überleben und zum Gesamtüberleben wurden unter Berücksichtigung des Operationsverfahrens mit der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Überlebenszeiten wurden ausgehend von dem Tag berechnet, an dem die definitive chirurgische Behandlung stattfand.

Der Vergleich der beiden Operationsverfahren bezüglich der Funktionalität der Phalanx bzw. der Hand / des Fußes sowie der Beschwerden und der Zufriedenheit der Patienten mit dem kosmetischen Ergebnis wurde, falls die Daten normalverteilt waren, mit dem t-Test durchgeführt, ansonsten mit dem Mann-Whitney-U-Test. Zur Berechnung der Abhängigkeit zweier Variablen voneinander, wie zum Beispiel die Abhängigkeit der Wundheilung oder der Metastasen- und Rezidivneigung von der Operationsmethode, diente der Exakte Fisher-Test.

Das Signifikanzniveau wurde bei $p \leq 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

3.1.1 Alter, Geschlecht und Ethnie

Das Kollektiv von 62 Personen setzte sich aus 22 Männern (35,5%) und 40 Frauen (64,5%) zusammen, welche zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 14 und 92 Jahren alt waren (Mittelwert = $59,7 \pm 18,9$ Jahre) (Tabelle 3). Bei 32 Patienten (51,6%) wurde die Diagnose „unguales Melanom“ zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr gestellt (Abbildung 6). Die Frauen (Mittelwert = $58,0 \pm 20,1$ Jahre) waren im Durchschnitt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vier Jahre jünger als die Männer (Mittelwert = $62,9 \pm 16,6$ Jahre). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,346$). Das Kollektiv bestand ausschließlich aus Kaukasiern mit einem weißen Hauttyp.

Tabelle 3: Durchschnittliches Alter der 62 Patienten bei Melanomdiagnose in Abhängigkeit vom Geschlecht.
SA = Standardabweichung.

Alter bei Melanomdiagnose					
Geschlecht	Anzahl	Minimum (Jahre)	Maximum (Jahre)	Mittelwert (Jahre)	SA
Männlich	22	19	85	62,9	16,6
Weiblich	40	14	92	58,0	20,1
Gesamt	62	14	92	59,7	18,9

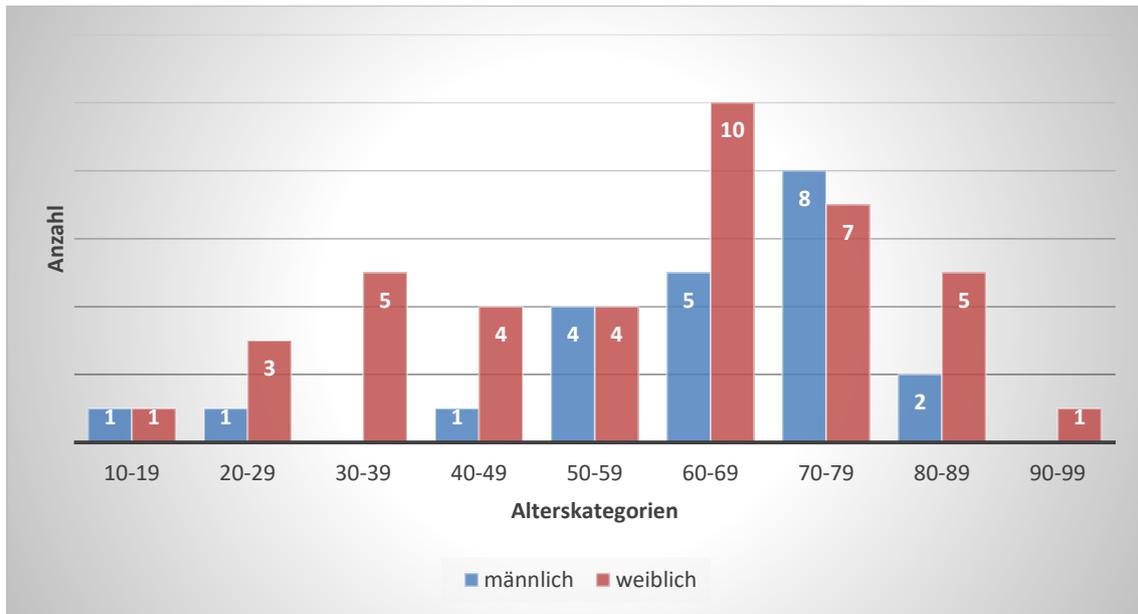


Abbildung 6: Vergleich des Alters bei Diagnosestellung zwischen den Geschlechtern bei 62 Patienten mit ungualem Melanom.

3.1.2 Lokalisation

In 39 von 62 Fällen (62,9%) war das unguale Melanom an den Händen und in 23 von 62 Fällen (37,0%) an den Füßen lokalisiert (Tabelle 4). Am Daumen kam das unguale Melanom 20 mal (32,3%) und an der Großzehe 16 mal (25,8%) vor. Von allen Melanomen der Finger waren der Daumen (51,3%), der Zeigefinger (15,4%) und der Mittelfinger (17,8%) am häufigsten betroffen (Abbildung 7). Am Fuß war das Melanom am häufigsten an der Großzehe (70,0%) lokalisiert. Insgesamt befanden sich 36 (58,1%) der 62 ungualen Melanome am Daumen bzw. an der Großzehe. Das unguale Melanom kam genauso häufig auf der rechten Seite (50,0%) wie auf der linken Seite (50,0%) vor.

Tabelle 4: Verteilung der 62 ungalen Melanome auf die einzelnen Extremitäten. Insgesamt waren 39 Melanome (62,9%) an den Händen und 23 Melanome (37,0%) an den Füßen lokalisiert.

Betroffene Extremität					
	Rechte Hand	Linke Hand	Rechter Fuß	Linker Fuß	Gesamt
Anzahl	21	18	10	13	62
Prozent	33,9%	29,0%	16,1%	21,0%	100%
Summe	39 (62,9%)		23 (37,1%)		100%

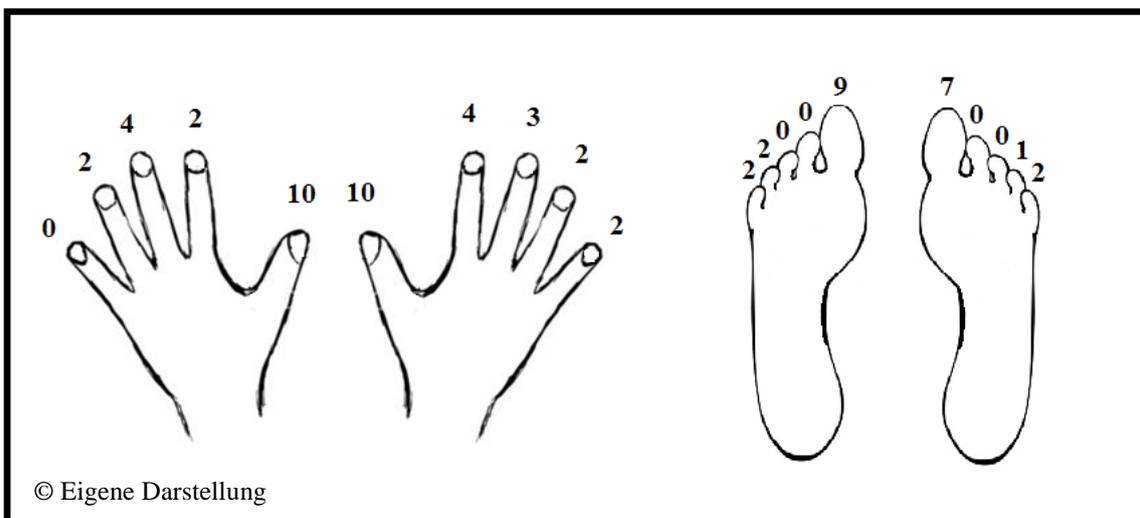


Abbildung 7: Verteilung der 62 ungalen Melanome auf die einzelnen Phalangen, mit deutlicher Bevorzugung von Daumen (20 mal = 51,3%) und Großzehen (16 mal = 70,0%).

3.1.3 Erste Auffälligkeiten

Der Großteil der Patienten, nämlich 45 von 62 (72,6%), bemerkte selbst erste Auffälligkeiten am Nagelorgan. Drei Patienten wurden von der Familie, eine Patientin von der Fußpflegerin und ein Patient vom Arzt erstmals auf eine Nagelveränderung aufmerksam gemacht. Zu zwölf Patienten (19,4%) lagen hierzu keine Daten vor.

Bei 42 Patienten (67,7%) fiel eine braune bzw. schwarze Pigmentierung der Nagelplatte auf. Ein Patient bemerkte eine gelb-grünliche Verfärbung des Nagels, zwei Patienten ein „Hämatom“ am Nagelorgan. Zur Ausbildung einer Wucherung bzw. eines Tumors als

erste Veränderung kam es bei neun Patienten (14,5%). Drei Patienten (4,8%) suchten aufgrund einer Wundheilungsstörung des Nagelbetts und weitere drei Patienten (4,8%) wegen einer Nagelwachstumstörung erstmals einen Arzt auf. In einem Fall bestand eine nässende, rot-braune Veränderung am Nagelbett. Wiederkehrende Blutungen traten bei sechs Patienten (9,6%) auf. Bei drei Patienten (4,8%) konnten keine Daten hinsichtlich der ersten Auffälligkeiten erhoben werden.

Achtzehn Patienten (29,0%) berichteten von einem vorangegangenen Trauma wie zum Beispiel ein Anstoßtrauma, einer Manipulation des Nagels oder einer Verletzung bei Handarbeiten durch Hammer, Fliesen oder Stricknadeln.

3.1.4 Eigen- und Familienanamnese

Bei Diagnosestellung des ungualen Melanoms lagen bei zwei von 62 Patienten (3,2%) weitere maligne Hauttumoren vor. Eine Patientin wies neben dem ungualen Melanom an der rechten Großzehe ein Melanom in der Leiste auf, die andere Patientin neben dem ungualem Melanom des linken Daumens ein Basalzellkarzinom an der rechten Wange. Bei den anderen Patienten kamen keine weiteren malignen Hauttumoren in der Eigenanamnese vor. Vier der 62 Patienten (6,5%) hatten jedoch eine andere maligne Tumorerkrankung in der Vorgeschichte (z.B. ein Adenokarzinom des Sigmas, ein hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom und ein Mammakarzinom bei zwei Patientinnen).

Bei drei von 62 Patienten (4,8%) war ein Melanom in der Familienanamnese bekannt. In einem Fall hatte die Schwester des Patienten ein Melanom und in einem anderen Fall die Tante der Patientin. Bei der dritten Patientin lagen multiple Melanome in der Familienhistorie vor. Sowohl die Mutter, die Großmutter, die Urgroßmutter, der Onkel, als auch die Tante der Patientin waren betroffen.

3.1.5 Diagnoseverzögerung

Bei 39 von 62 Patienten (63,0%) kam es zu einer Diagnoseverzögerung des ungualen Melanoms von sechs Monaten oder mehr durch den Patienten oder den primär aufgesuchten Arzt. Zu 15 Patienten (24,2%) lagen hierzu keine Daten vor.

Bei vielen Patienten kam es zu einer Verzögerung der Diagnose durch den Patienten selbst, aufgrund einer verspäteten Vorstellung beim Arzt (Tabelle 5). Die Begründung einer oft erst späten Vorstellung beim Arzt lag häufig darin, dass Patienten der dunklen

Nagelpigmentierung keine große Beachtung hatten zukommen lassen, da sie bereits über einen Zeitraum von mehreren Monaten oder sogar Jahren vorhanden war und somit als „normal“ empfunden wurde. Die Zeitspanne zwischen dem Tag, an welchem die Patienten erstmals Auffälligkeiten bemerkt hatten, und der ersten Vorstellung beim Arzt lag zwischen zwei Tagen und 25 Jahren (Mittelwert = $28,9 \pm 59,3$ Monate). Insgesamt warteten 32 Patienten (51,6%) länger als sechs Monate und 24 Patienten (38,7%) länger als ein Jahr bis zum ersten Arztbesuch.

Tabelle 5: Zeitspanne zwischen den ersten Auffälligkeiten der 62 Patienten mit ungualem Melanom und der Erstvorstellung bei einem Arzt in Monaten.

Zeitspanne in Monaten							
	0–2 Monate	3–5 Monate	6–11 Monate	12–59 Monate	≥ 60 Monate	Fehlende Angabe	Gesamt
Anzahl	7	8	8	18	6	15	62
Prozent	11,3%	12,9%	12,9%	29,0%	9,7%	24,2%	100%

Bei 18 von 62 Patienten (29,0%) wurde die Diagnose des ungualen Melanoms erst drei Monate oder länger nach der Erstvorstellung beim Facharzt für Dermatologie gestellt (Tabelle 6). Insgesamt lag die Zeitspanne zwischen der Erstvorstellung beim Dermatologen und der Diagnosestellung zwischen drei Tagen und fünf Jahren (Mittelwert = $9,2 \pm 15,2$ Monate). Bei 15 Patienten (24,2%) wurde die Diagnose mit einer Verzögerung von über sechs Monaten gestellt. Gründe für die verzögerte Diagnosestellung durch den Arzt waren vor allem eine primäre Fehldiagnose, eine Fehlbehandlung und eine nicht zeitnah durchgeführte Probiopsie. Sieben Patienten (11,3%) wurden zunächst mit Verdacht auf Vorliegen einer Nagelmykose mit einer antimykotischen Salbe behandelt. Bei fünf Patienten (8,1%) wurde der Nagel zwar entfernt, aber zunächst keine Gewebeentnahme durchgeführt. Bei einer Patientin wurde über mehrere Monate hinweg eine Warzenbehandlung durchgeführt sowie mehrere antimykotische Externa angewandt. Eine weitere Patientin wurde primär mit der Verdachtsdiagnose einer Nagelbettentzündung behandelt.

Tabelle 6: Zeitspanne zwischen der Erstvorstellung beim Hautarzt und der Diagnosestellung in Monaten bei 62 Patienten mit ungualem Melanom.

Zeitspanne in Monaten							
	0–2 Monate	3–5 Monate	6–11 Monate	12–59 Monate	≥ 60 Monate	Fehlende Angabe	Gesamt
Anzahl	29	3	3	10	2	15	62
Prozent	46,8%	4,8%	4,8%	16,1%	3,2%	24,2%	100%

3.1.6 Klinischer Befund

Aufgrund der zum Teil erst späten Vorstellung beim Arzt lagen bei vielen Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bereits fortgeschrittene Veränderungen vor. Zu drei von 62 Patienten (4,8%) konnten keine Daten zum genauen klinischen Befund erhoben werden.

Ein vom Nagelbett ausgehendes unguales Melanom (Abbildung 17–19) konnte bei 23 von 62 Patienten (37,1%) festgestellt werden. Bei 20 Patienten (32,3%) bestand eine Wucherung bzw. ein Tumor im Bereich des Nagelorgans, bei drei Patienten zusätzlich (4,8%) eine Ulzeration und bei einem Patienten eine erosive, gerötete Wunde. In einem anderen Fall lag eine schwarze Verfärbung des Zeigefingerendglieds in Kombination mit einer hypergranulierenden Ulzeration vor. Zwölf Patienten (19,4%) wiesen eine Nageldystrophie auf.

Während der Erstvorstellung präsentierten insgesamt 44 von 62 Patienten (71,0%) eine braun-schwarze Pigmentierung des Nagelorgans bzw. des Tumors. Hierunter waren acht Patienten (18,2%), bei denen eine braun-schwarze Pigmentierung eines Tumors vorlag und 36 Patienten (81,9%), deren Nagelplatte von der Pigmentierung betroffen war.

Bei 36 von 62 Patienten (58,1%) entsprang das unguale Melanom der Nagelmatrix (Abbildung 8–16). Fünfzehn dieser Patienten (41,7%) wiesen eine diffuse, nicht eindeutig streifenförmige, braun-schwarze Pigmentierung der Nagelplatte auf. Bei 21 der 36 Patienten (58,3%) handelte es sich um eine streifenförmige Pigmentierung des Nagelorgans (longitudinale Melanonychie). Der Pigmentstreifen wies bei neun Patienten

eine Breite von 5 mm oder mehr und bei sieben Patienten eine Breite von weniger als 5 mm auf. Angaben zur genauen Breite des Pigmentstreifens lagen bei den restlichen fünf von 21 (23,8%) Patienten nicht vor.

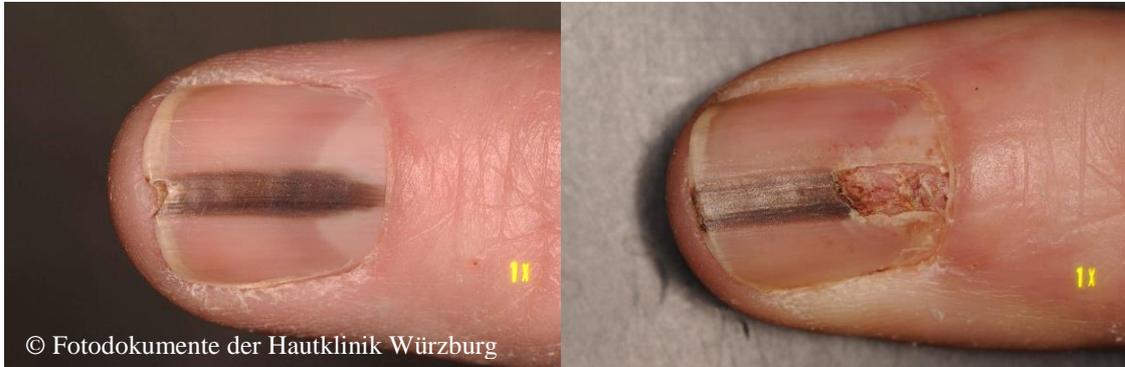


Abbildung 8: Von der Nagelmatrix ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild einer 2,5 mm breiten longitudinalen Melanonychie.
Histologischer Befund: akral-lentiginöses Melanom des linken Daumens; Clark-Level III; Tumordicke nach Breslow: 0,65 mm.
Links: Vor der Biopsie; Rechts: Nach der Biopsie.



Abbildung 9: Von der Nagelmatrix ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild einer inhomogenen, dunkelbraunen Melanonychie.
Histologischer Befund: akral-lentiginöses Melanom der vierten linken Zehe; Clark-Level IV; Tumordicke nach Breslow: 0,3 mm.

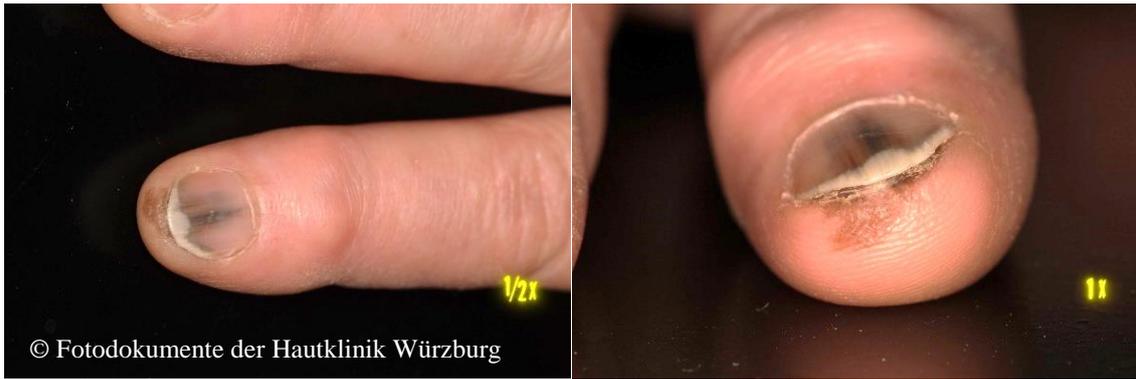


Abbildung 10: Von der Nagelmatrix ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild einer Melanonychie mit positiven Hutchinson-Zeichen.
 Histologischer Befund: akral-lentiginöses Melanom des rechten Zeigefingers; Clark-Level IV; Tumordicke nach Breslow: 1,3 mm.



Abbildung 11: Von der Nagelmatrix ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild einer 6 mm breiten streifenförmigen Melanonychie.
 Histologischer Befund: akral-lentiginöses In-situ-Melanom des rechten Daumens.

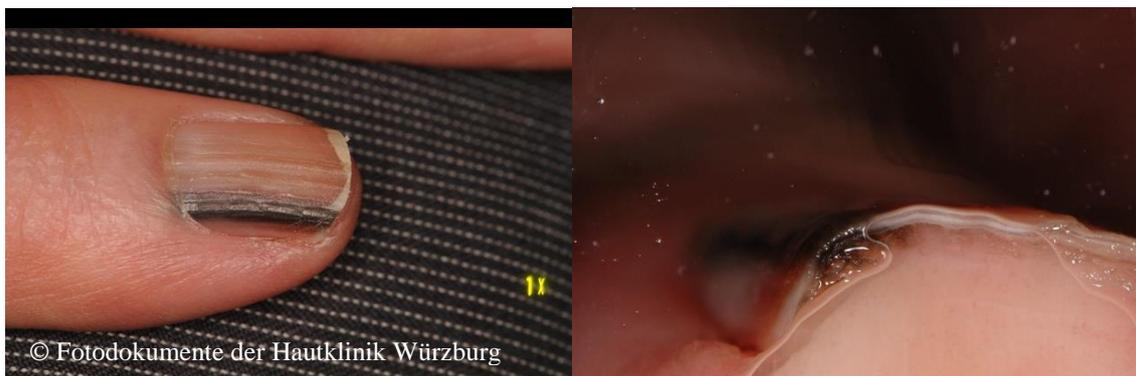


Abbildung 12: Von der Nagelmatrix ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild einer 2 mm breiten longitudinalen Melanonychie.
 Histologischer Befund: akral-lentiginöses In-situ-Melanom des rechten Kleinfingers.



Abbildung 13: Von der Nagelmatrix ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild einer inhomogenen, braun-schwarzen, streifenförmigen Melanonychie des gesamten Nagels.
 Histologischer Befund: akral-lentiginöses In-situ-Melanom des rechten Daumens.



Abbildung 14: Von der Nagelmatrix ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild einer 3 mm breiten longitudinalen Melanonychie.
 Histologischer Befund: akral-lentiginöses In-situ-Melanom des rechten Kleinfingers.



Abbildung 15: Von der Nagelmatrix ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild einer breitflächigen homogenen Melanonychie des gesamten Nagels.
 Histologischer Befund: Akral-lentiginöses In-situ-Melanom des rechten Daumens.
 Links: präoperativer Befund; Rechts: postoperativer Befund nach Exzision des Nagelorgans und Deckung mittels Vollhauttransplantat.



Abbildung 16: Unguales Melanom unter dem Bild einer inhomogenen longitudinalen Melanonychie mit positivem Hutchinson-Zeichen.
 Histologischer Befund: akral-lentiginöses In-situ-Melanom der rechten Kleinzehe.



Abbildung 17: Vom Nagelbett ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild eines ulzerierten, unpigmentierten Tumors.
 Histologischer Befund: akral-lentiginöses Melanom der rechten Großzehe; Clark-Level IV; Tumordicke nach Breslow: 1,5 mm.



Abbildung 18: Von der Nagelfalz ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild eines ulzerierten, gering pigmentierten Tumors.
 Histologischer Befund: akral-lentiginöses Melanom des rechten Daumens; Clark-Level III; Tumordicke nach Breslow: 1,5 mm.



Abbildung 19: Vom Nagelbett ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild eines gering pigmentierten Tumors mit positivem Hutchinson-Zeichen.
 Histologischer Befund: akral-lentiginöses Melanom der linken Groß-
 zehe; Clark-Level III; Tumordicke nach Breslow: 0,55 mm.

3.1.7 Histologischer Befund

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wiesen 17 Patienten (27,4%) ein In-situ-Melanom (Clark-Level I) auf. Bei zwei Patienten (3,2%) fand sich ein minimal invasives Melanom mit dem Clark-Level II, bei sieben Patienten (11,3%) ein Clark-Level III, bei 26 Patienten (41,9%) ein Clark-Level IV und bei sieben Patienten (11,3%) ein Clark-Level V (Tabelle 7). Bei drei Patienten (4,8%) waren keine Daten zum Clark-Level verfügbar. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,0001$) zwischen dem vorliegenden Clark-Level und der Operationsmethode erhoben werden. Bei Patienten, welche eine Amputation bzw. Teilamputation der Phalanx erhielten, lag ein höherer Clark-Level vor als bei Patienten, die endgliederhaltend operiert wurden. Insgesamt fand sich bei 33 Patienten (53,2%) ein Tumor im fortgeschrittenen Stadium mit Clark-Leveln von IV oder V. Bei 93,9% dieser Patienten wurde eine Amputation bzw. Teilamputation der Phalanx durchgeführt. Im Gegensatz dazu wiesen 15 der Patienten, die endgliederhaltend operiert wurden (83,3%), ein In-situ-Melanom (Clark-Level I) auf. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass eine endgliederhaltende Operation nur bei In-situ-Melanomen und frühinvasiven Melanomen durchgeführt wurde.

Tabelle 7: Clark-Level der 62 ungualen Melanome bezogen auf das Gesamtkollektiv.

Eine geringe Eindringtiefe nach Clark (I und II) lag bei 19 Melanomen (30,6%) vor, wohingegen 33 Melanome (53,2%) bereits einen Clark-Level von IV oder V aufwiesen. Bei Patienten, welche eine Amputation bzw. Teilamputation der Phalanx erhielten, lag ein höherer Clark-Level vor als bei Patienten, die endgliederhaltend operiert wurden.

A = Amputation bzw. Teilamputation; E = Endgliederhaltende Operation.

Clark-Level							
	I	II	III	IV	V	Fehlende Angabe	Gesamt
A	2	2	7	24	7	2	44
E	15	0	0	2	0	1	18
Anzahl	17	2	7	26	7	3	62
Prozent	27,4%	3,2%	11,3%	41,9%	11,3%	4,8%	100%

Bei den 45 invasiven Melanomen des Kollektivs zeigte sich bezüglich der Tumordicke nach Breslow eine Spannbreite von 0,2–11 mm (Mittelwert = $3,6 \pm 2,7$ mm; Median = 2,9 mm) (Tabelle 8). Bei acht Patienten (13,0%) lag eine Tumordicke von unter 1,0 mm vor, bei zehn Patienten (16,1%) eine Tumordicke zwischen 1,01 und 2,0 mm, bei zehn Patienten (16,1%) eine Tumordicke zwischen 2,01 und 4,0 mm und bei 12 Patienten (19,4%) eine Tumordicke von mehr als 4,0 mm. Bei fünf Patienten (8,1%) lagen keine genauen Daten zur Tumordicke vor (Tabelle 8). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,354$) zwischen der vorliegenden Tumordicke und der Operationsmethode gezeigt werden. Da jedoch bei 15 Patienten (83,3%), die endgliederhaltend operiert wurden, ein In-situ-Melanom vorlag und hierbei keine Angaben zur Tumordicke nach Breslow gemacht werden, ist die statistische Interpretation der Tumordicke bezogen auf die Operationsmethode nur unzureichend möglich. Insgesamt lagen in der Patientengruppe, die eine Amputation bzw. Teilamputation der Phalanx erhielt, deutlich dickere Tumoren vor als bei den Patienten, die endgliederhaltend operiert wurden.

Tabelle 8: Tumordicke nach Breslow in mm bei 62 ungalen Melanomen.

Tumordicke nach Breslow in mm		
	Anzahl	Prozent
In-situ-Melanom	17	27,4%
≤ 1,0 mm	8	13,0%
1,01–2,0 mm	10	16,1%
2,01–4,0 mm	10	16,1%
> 4,0 mm	12	19,4%
Fehlend	5	8,1%
Gesamt	62	100%

Informationen zum Tumorstadium lagen zu 61 von 62 Patienten (98,3%) vor (Tabelle 9). In der Gruppe der endgliederhaltend operierten Patienten fand sich bei 15 von 18 Patienten (83,3%) ein In-situ-Melanom, zwei Patienten (11,1%) wiesen das Tumorstadium IIB auf, und bei einem Patienten (5,6%) lagen keine Daten bezüglich des genauen Tumorstadiums vor.

Von den 44 Patienten, deren Phalanx amputiert bzw. teilamputiert wurde, befanden sich zum Diagnosezeitpunkt 31 Patienten (70,5%) bereits in weiter fortgeschrittenen Tumorstadien (II, III oder IV). Nur zwei von diesen 44 Patienten (4,5%) wiesen ein In-situ-Melanom auf. Elf Patienten (25,0%) wurden dem Tumorstadium I zugeordnet und 17 Patienten (38,6%) dem Tumorstadium II. Bei zehn Patienten (22,7%) lagen Lymphknotenmetastasen vor und bei vier Patienten (9,1%) Fernmetastasen.

Tabelle 9: Tumorstadium der 62 unguenen Melanome nach der S3-Leitlinie „malignes Melanom“ aus dem Jahr 2016.
A = Amputation bzw. Teilamputation; E = Endgliederhaltende Operation.

Tumorstadium				
Tumorstadium	A	E	Anzahl	Prozent
0	2	15	17	27,4%
IA	7	0	7	11,3%
IB	4	0	4	6,5%
IIA	6	0	6	9,7%
IIB	7	2	9	14,5%
IIC	4	0	4	6,5%
IIIA	3	0	3	4,8%
IIIB	6	0	6	9,7%
IIIC	1	0	1	1,6%
IV	4	0	4	6,5%
Fehlend	0	1	1	1,6%
Gesamt	44	18	62	100%

3.1.1 Operationsmethode

Bei 44 von 62 Patienten (71,0%) wurde als endgültige Operationsmethode eine Amputation bzw. Teilamputation der Phalanx durchgeführt, und 18 von 62 Patienten (29,0%) wurden endgliederhaltend operiert. Die Amputation wurde etwa genauso häufig auf Höhe der Endphalanx (22,7%) durchgeführt wie auf Höhe der Mittelphalanx (18,3%) oder der Grundphalanx (20,5%) (Tabelle 10). Nur bei vier der 44 Patienten (9,1%) fand die Amputation auf Höhe des Metakarpo- bzw. Metatarsophalangealgelenks statt. Bei 13 von 44 Patienten (29,5%) war die genaue Amputationshöhe nicht angegeben.

Tabelle 10: Häufigkeitsdarstellung der angewandten Amputationshöhen bei 44 Patienten mit ungualem Melanom.
MCP-Gelenk = Metakarpophalangealgelenk.

Amputationshöhe						
	End- phalanx	Mittel- phalanx	Grund- phalanx	MCP- Gelenk	Fehlende Angabe	Gesamt
Anzahl	10	8	9	4	13	44
Prozent	22,7%	18,2%	20,5%	9,1%	29,5%	100%

3.1.2 Auftreten von Rezidiven und Metastasen

Insgesamt kam es bei fünf Patienten (8,1%) zu einem Tumorrezidiv an der betroffenen Phalanx. Bei zwei dieser Patienten trat das Rezidiv nach fünf Monaten auf, bei den anderen Patienten erst nach zwölf, 15 bzw. 217 Monaten. In der Gruppe der endgliederhaltend operierten Patienten kam es bei vier Patienten zu einem Rezidiv, wohingegen nur ein Patient, welcher eine Amputation erhielt, ein Rezidiv entwickelte. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Tumorrezidivs und der Operationsmethode war statistisch signifikant ($p = 0,031$); bei endgliederhaltend operierten Patienten trat ein Lokalrezidiv häufiger auf.

Im Krankheitsverlauf entwickelten insgesamt 22 von 62 Patienten (35,5%) Tumormetastasen. Bei einem Großteil der Patienten (63,6%) metastasierte der Tumor innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Operation (Tabelle 11). Nur drei Patienten (13,6%) entwickelten nach fünf Jahren oder mehr noch Tumormetastasen. Es lagen bei zehn Patienten (16,1%) keine genauen Daten bezüglich des Auftretens von Rezidiven bzw. Metastasen vor. Von den Patienten, die Tumormetastasen aufwiesen, erhielt nur einer eine endgliederhaltende Operation, die anderen 21 Patienten erhielten eine Amputation bzw. Teilamputation der Phalanx. Der Zusammenhang ($p = 0,001$) zwischen dem Auftreten von Tumormetastasen und der Operationsmethode war signifikant. Da Patienten, welche eine Amputation erhielten, jedoch bereits bei Diagnosestellung oft ein fortgeschrittenes Tumorstadium aufwiesen, ist die Metastasierungsneigung in dieser Gruppe nicht verwunderlich. Das Ergebnis ist eher dahingehend zu interpretieren, dass es

bei Patienten, die endgliederhaltend operiert wurden, nicht häufiger zu Metastasen kam, als bei denjenigen, die eine Amputation der Phalanx erhielten.

Tabelle 11: Zeitspanne bis zum Auftreten einer Metastase in Monaten bei 22 Patienten mit ungualem Melanom.

Zeitspanne bis zum Auftreten einer Metastase in Monaten							
	≤ 3	4–12	13–24	25–36	37–59	≥ 60	Gesamt
Anzahl	6	4	4	1	4	3	22
Prozent	27,2%	18,2%	18,2%	4,5%	18,2%	13,6%	100%

3.1.3 Follow-up und Überleben

Die Nachbeobachtungszeit der 62 Patienten betrug zwischen zwei Wochen und 27,2 Jahren (Tabelle 12). Sie wurde ausgehend von dem Tag berechnet, an dem die definitive chirurgische Behandlung stattfand bis zum letzten Nachsorgetermin in der Hautklinik Würzburg. Die mediane Zeit der Nachsorge betrug 36,5 Monate. Bei 38 Patienten (61,3%) war das Follow-up länger als 24 Monate.

Tabelle 12: Nachbeobachtungszeit der 62 Patienten mit ungualem Melanom in Monaten.
Insgesamt betrug das Follow-up, berechnet vom Tag der endgültigen Operation bis zum letzten Nachsorgetermin, bei 38 Patienten (61,3%) 24 Monate oder länger.

Follow-up in Monaten								
	≤ 3	4–12	13–24	25–36	37–59	60–119	≥ 120	Gesamt
Anzahl	9	8	7	7	13	11	7	62
Prozent	14,5%	12,9%	11,3%	11,3%	21,0%	17,7%	11,3%	100%

Insgesamt verstarben 25 Patienten des Gesamtkollektivs (40,3%) innerhalb des Beobachtungszeitraums bis Januar 2016. Das Überleben der Patienten wurde ausgehend von dem Tag berechnet, an dem die definitive chirurgische Behandlung stattfand. Die mediane Überlebenszeit, zu der die Hälfte des Kollektivs noch lebte, betrug 105 Monate. Das Gesamtkollektiv wies eine 1-Jahres-Überlebensrate von 93,5%, eine 3-Jahres-Überlebensrate von 79,2% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 61,8% auf (Abbildung 20).

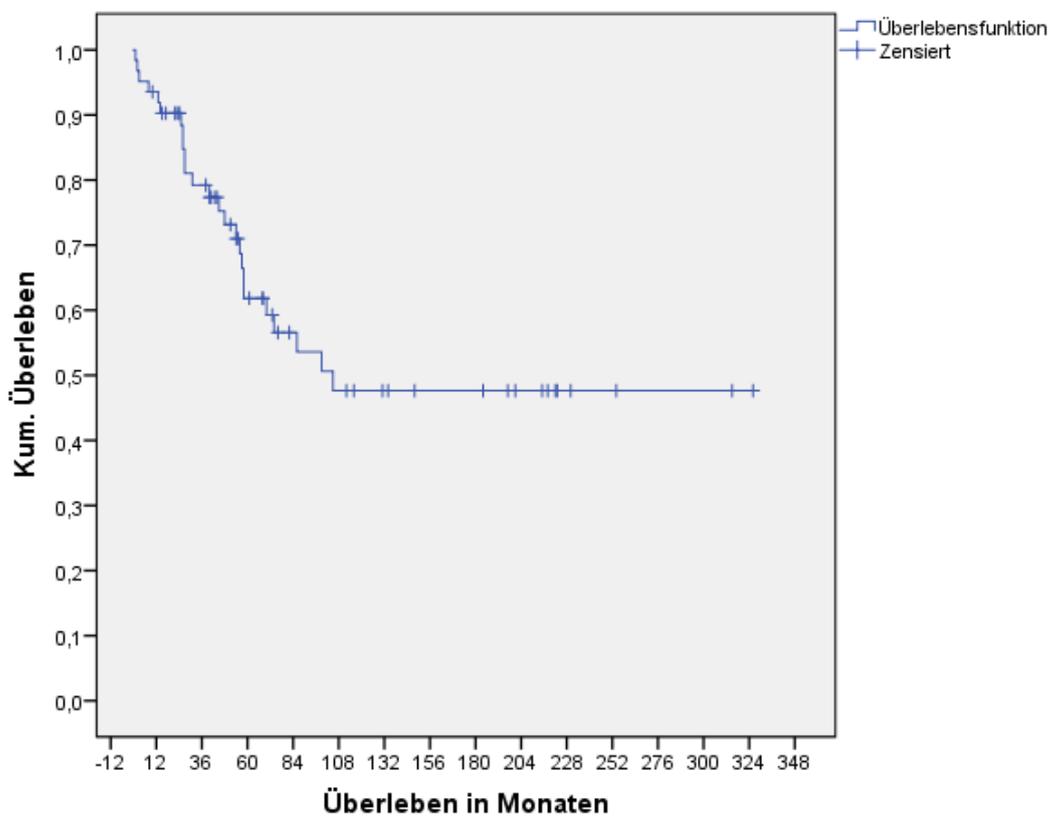


Abbildung 20: Gesamtüberleben des Patientenkollektivs bei 62 Patienten mit ungleichem Melanom.

Im Kollektiv der Patienten, die eine Amputation bzw. eine Teilamputation der Phalanx erhielten, betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 90,9%, die 3-Jahres-Überlebensrate 70,1% und die 5-Jahres-Überlebensrate 46,9%. Im Gegensatz dazu fand sich bei den endgliederhaltend operierten Patienten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 100%, eine

3-Jahres-Überlebensrate von 100% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 94,1% (Abbildung 21). Beim Vergleich der beiden Operationsmethoden bezüglich des Überlebens konnte ein signifikanter Unterschied ($p = 0,001$) festgestellt werden. Während nur zwei der 18 Patienten (11,1%), die endgliederhaltend operiert wurden, verstarben, waren es in der Gruppe der Patienten, die eine Amputation bzw. Teilamputation der Phalanx erhielten, 23 von 44 Patienten (52,3%). Da die Operationsmethode jedoch nicht der Grund des Versterbens war, sondern Faktoren wie das zum Diagnosezeitpunkt vorliegende Tumorstadium, der Clark-Level, die Tumordicke nach Breslow und das Auftreten von Rezidiven und Metastasen, kann dieses Ergebnis nur dahingehend interpretiert werden, dass eine endgliederhaltende Operation in bestimmten Fällen bezüglich des Gesamtüberlebens kein schlechteres Outcome aufweist als eine Amputation bzw. Teilamputation der Phalanx.

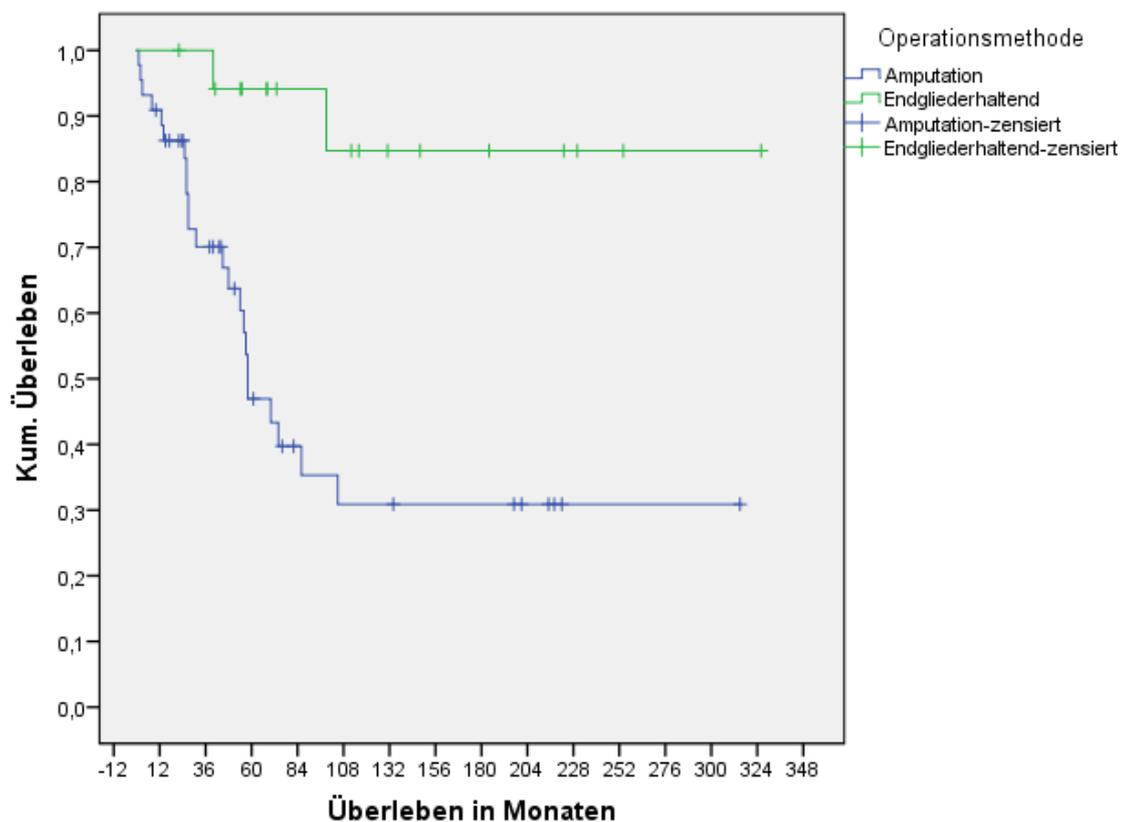


Abbildung 21: Gesamtüberleben des Patientenkollektivs im Vergleich zwischen den beiden Operationsmethoden.

3.2 Auswertung des Fragebogens

3.2.1 Patientenkollektiv der Befragung

Da 24 der 62 Patienten des Gesamtkollektivs (38,7%) zum Zeitpunkt der Befragung bereits verstorben waren, wurden Fragebögen an 38 Patienten verschickt, von denen 25 Patienten (65,8%) an der Befragung teilnahmen. Dabei handelte es sich um 16 Frauen (64,0%) und neun Männer (36,0%), die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 14 und 77 Jahren alt waren (Mittelwert = $51,5 \pm 17,2$ Jahre).

Neun dieser 25 Patienten (36,0%) wurden endgliederhaltend operiert und 16 von 25 Patienten (64,0%) erhielten eine Teilamputation der Phalanx. Die Amputation wurde bei zehn von 16 Patienten (62,5%) auf Höhe der Endphalanx durchgeführt, bei drei Patienten (18,8%) auf Höhe der Mittelphalanx und bei drei Patienten (18,8%) auf Höhe der Grundphalanx knapp unterhalb des proximalen Interphalangealgelenks bzw. im Interphalangealgelenk der Großzehe (Tabelle 13).

In der Gruppe der endgliederhaltend operierten Patienten war das unguale Melanom in fünf von neun Fällen (55,6%) an den Händen und in vier von neun Fällen (44,4%) an den Füßen lokalisiert. Bei den Patienten, die eine Teilamputation der Phalanx erhielten, befand sich das unguale Melanom ebenso häufig an den Händen wie an den Füßen, nämlich jeweils acht Mal (50,0%) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Operationsmethode und Amputationshöhe der teilamputierten Phalangen bei 25 befragten Patienten mit ungalen Melanomen.
P = Patient; OPM = Operationsmethode; A = Amputation bzw. Teilamputation; E = Endgliederhaltende Operation.

P	OPM	Amputationshöhe	Extremität	Phalanx	Seite
8	E	-	Hand	Zeigefinger	rechts
10	E	-	Hand	Mittelfinger	links
2	E	-	Hand	Ringfinger	rechts
11	E	-	Hand	Kleinfinger	rechts
5	E	-	Hand	Kleinfinger	rechts
24	E	-	Fuß	Großzehe	links
9	E	-	Fuß	Großzehe	rechts
16	E	-	Fuß	Großzehe	rechts
4	E	-	Fuß	Kleinzehe	rechts
3	A	Endphalanx	Hand	Daumen	links
18	A	Endphalanx	Hand	Daumen	links
1	A	Endphalanx	Hand	Daumen	rechts
12	A	Endphalanx	Hand	Daumen	rechts
13	A	Endphalanx	Hand	Zeigefinger	links
25	A	Endphalanx	Fuß	Großzehe	rechts
14	A	Endphalanx	Fuß	Großzehe	links
17	A	Endphalanx	Fuß	Großzehe	links
21	A	Endphalanx	Fuß	Großzehe	links
20	A	Endphalanx	Hand	Zeigefinger	rechts
19	A	Mittelphalanx	Hand	Ringfinger	rechts
22	A	Mittelphalanx	Fuß	Großzehe	links
23	A	Mittelphalanx	Fuß	Vierte Zehe	rechts
7	A	Grundphalanx	Hand	Zeigefinger	rechts
15	A	Grundphalanx	Fuß	Großzehe	rechts
6	A	Grundphalanx	Fuß	Vierte Zehe	links

3.2.2 Kosmetisches Ergebnis der Operation (Frage 17)

Beide Patientengruppen gaben auf einer Skala von 0–10 (wobei 0 einer völligen Unzufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis der Operation entspricht und 10 einer vollen Zufriedenheit) eine identische Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis der Operation an (Mittelwert = $6,33 \pm 3,16$ bzw. $\pm 2,69$) (Abbildung 22); ein signifikanter Unterschied ($p = 1,000$) lag nicht vor (Tabelle 15).

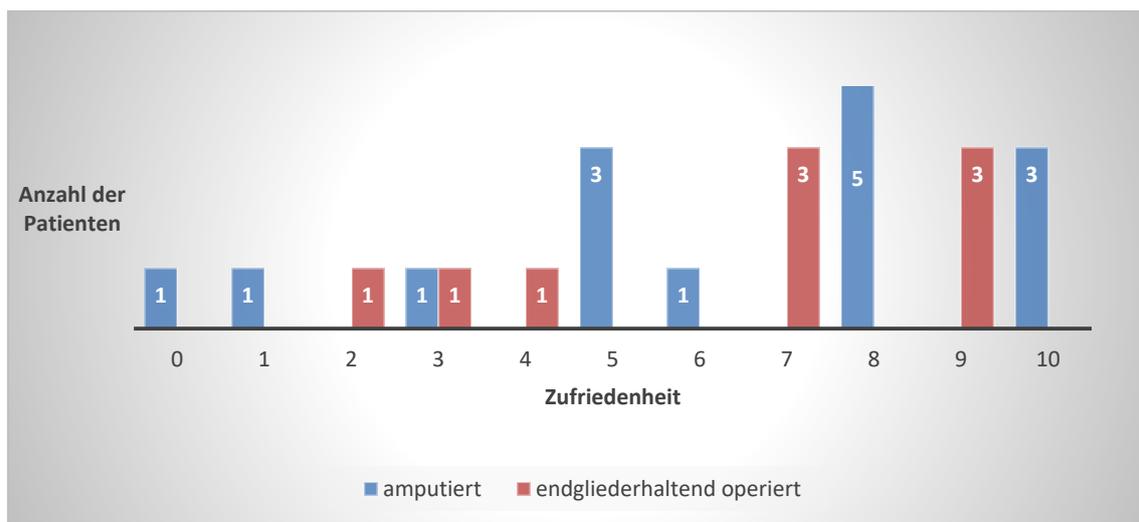


Abbildung 22: Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis der Operation im Vergleich der beiden Operationsmethoden bei 24 Patienten mit ungleichem Melanom (Frage 17). (Skala von 0–10: 0 = gar nicht zufrieden; 10 = sehr zufrieden).

3.2.3 Funktionseinschränkung und Belastbarkeit der Hand / des Fußes und des Fingers / der Zehe nach der Operation (Fragen 13/18/19/20)

Insgesamt erlitten zwölf von 22 Patienten (54,5%) nach der Operation einen Funktionsverlust der Phalanx bzw. der Hand / des Fußes. Die Patientengruppe, bei der eine Teilamputation der Phalanx durchgeführt wurde, zeigte mit acht von 13 Patienten (61,5%) eine etwas höhere Tendenz zur Funktionsminderung der Phalanx bzw. der Hand / des Fußes durch die Operation im Vergleich zu vier von neun Patienten (44,4%), die endgliederhaltend operiert wurden; der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,666$) (Tabelle 15). Auch wenn aufgrund der geringen Fallzahlen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden hinsichtlich der Stärke der aktuellen Funktionseinschränkung der Hand bzw. des Fußes ($p = 0,153$) und des Fingers

bzw. der Zehe ($p = 0,114$) gegeben war, fand sich eine deutliche Tendenz (Tabelle 15). Die Patienten, welche eine Teilamputation der Phalanx erhielten, gaben auf einer Skala von 0–10 (wobei 0 keiner Funktionseinschränkung der Hand / des Fußes bzw. der Phalanx entspricht und 10 einer sehr starken Funktionseinschränkung) eine stärker eingeschränkte aktuelle Funktion der Hand / des Fußes (Mittelwert = $3,64 \pm 3,00$) bzw. der Phalanx an (Mittelwert = $5,25 \pm 3,49$) als die endgliederhaltend operierten Patienten (Mittelwert = $1,89 \pm 1,97$ und $3,00 \pm 2,40$) (Abbildung 23 und 24). Insgesamt beschrieben beide Gruppen nur eine geringe bis mäßige Funktionseinschränkung der Hand bzw. des Fußes. Die Funktionseinschränkung der operierten Phalanx wurde in beiden Gruppen etwas höher angegeben als die Funktionseinschränkung der Hand bzw. des Fußes.

Beide Gruppen beschrieben auf einer Skala von 0–10 (wobei 0 einer fehlenden und 10 einer vollen Belastbarkeit der Phalanx entspricht) eine mittelmäßige bis gute Belastbarkeit des Fingers bzw. der Zehe (Abbildung 25). Patienten, die endgliederhaltend operiert wurden, gaben jedoch tendenziell eine etwas bessere Belastbarkeit der Phalanx (Mittelwert = $7,11 \pm 2,62$) an als Patienten, deren Phalanx teilamputiert wurde (Mittelwert = $6,08 \pm 2,91$); es lag kein signifikanter Unterschied ($p = 0,347$) vor (Tabelle 15).

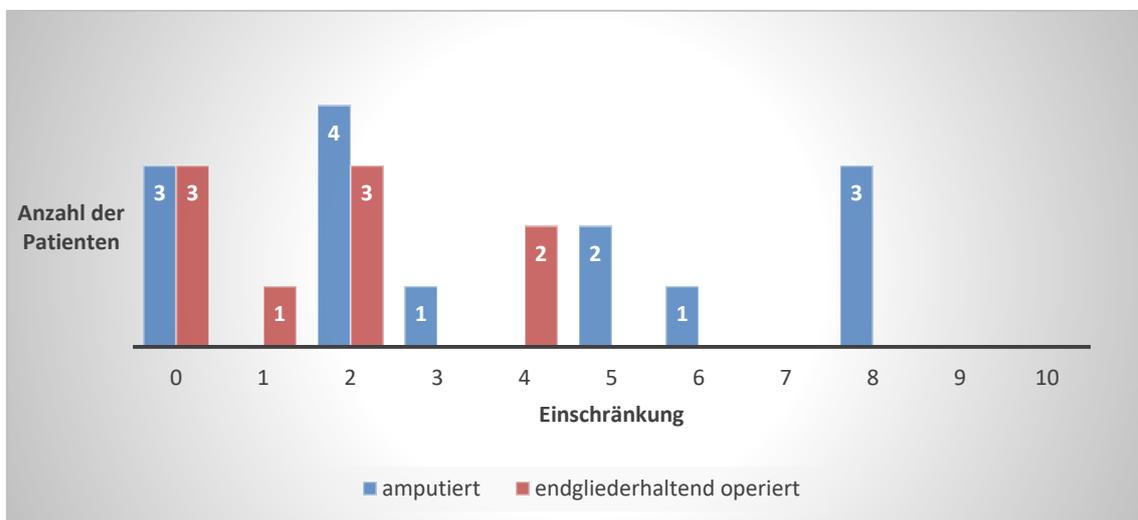


Abbildung 23: Ausmaß der Funktionseinschränkung der Hand bzw. des Fußes im Vergleich der beiden Operationsmethoden bei 23 Patienten mit ungleichem Melanom (Frage 18). (Skala von 0–10: 0 = gar nicht eingeschränkt; 10 = sehr stark eingeschränkt)

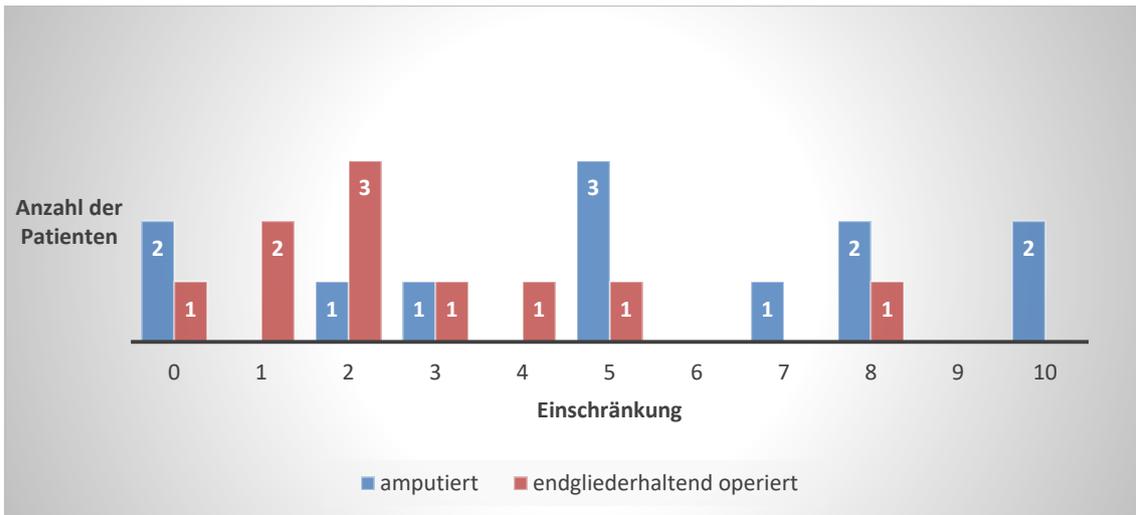


Abbildung 24: Ausmaß der Funktionseinschränkung des Fingers bzw. der Zehe im Vergleich der beiden Operationsmethoden bei 22 Patienten mit ungleichem Melanom (Frage 19).
(Skala 0–10: 0 = gar nicht eingeschränkt; 10 = sehr stark eingeschränkt).

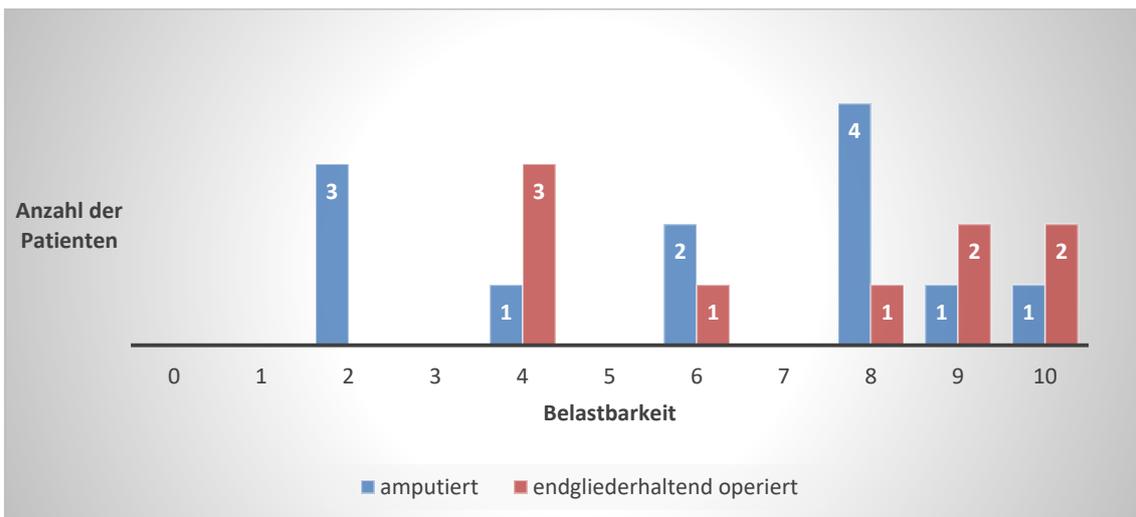


Abbildung 25: Belastbarkeit des betroffenen Fingers bzw. der betroffenen Zehe im Vergleich der beiden Operationsmethoden bei 21 Patienten mit ungleichem Melanom (Frage 20).
(Skala von 0–10: 0 = gar nicht belastbar; 10 = voll belastbar).

3.2.4 Sensibilität (Berührungsempfindlichkeit, Tasten, Fühlen) im betroffenen Finger / der betroffenen Zehe bzw. im Stumpf (Fragen 21/22)

Die endgliederhaltend operierten Patienten gaben tendenziell eine bessere Sensibilität (Mittelwert = $6,56 \pm 3,47$) an als die Patienten, die eine Teilamputation der Phalanx

erhielten (Mittelwert = $5,67 \pm 2,64$) (Abbildung 26); der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,512$) (Tabelle 15).

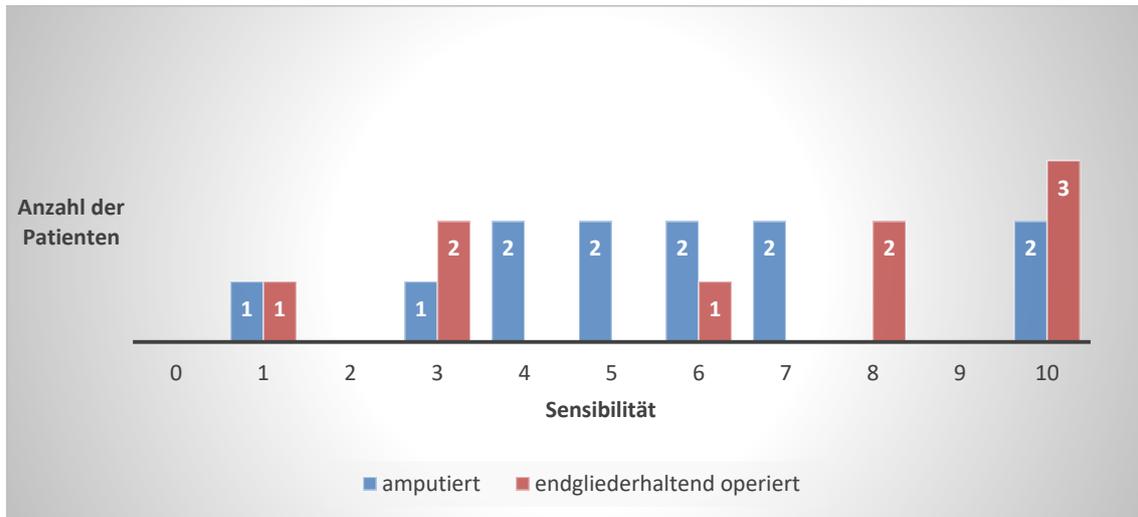


Abbildung 26: Sensibilität (Berührungsempfindlichkeit, Tasten, Fühlen) des betroffenen Fingers / der betroffenen Zehe bzw. des Stumpfes im Vergleich der beiden Operationsmethoden bei 21 Patienten mit ungleichem Melanom (Frage 21).

(Skala von 0–10: 0 = gar nicht vorhanden; 10 = völlig normal).

Sieben von elf Patienten (63,6%) aus der Gruppe der mittels Teilamputation Operierten und fünf von neun Patienten (55,6%), die eine endgliederhaltende Operierten erhielten, somit insgesamt zwölf von 20 Patienten (60,0%) beschrieben ein Taubheitsgefühl in der betroffenen Phalanx; der Unterschied war nicht signifikant ($p = 1,000$).

In beiden Patientengruppen lag eine geringe bis mittelmäßige Empfindungseinschränkung des betroffenen Fingers bzw. der betroffenen Zehe vor (Abbildung 27). Der Mittelwert der Stärke der Empfindungseinschränkung der mittels Teilamputation operierten Patienten betrug $4,43 \pm 2,07$ Standardabweichungen und der Mittelwert der endgliederhaltend operierten Patienten $4,60 \pm 2,70$ Standardabweichungen (1 entspricht einer sehr geringen und 10 einer sehr starken Empfindungseinschränkung); es konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,903$) zwischen den beiden Operationsmethoden erhoben werden (Tabelle 15).

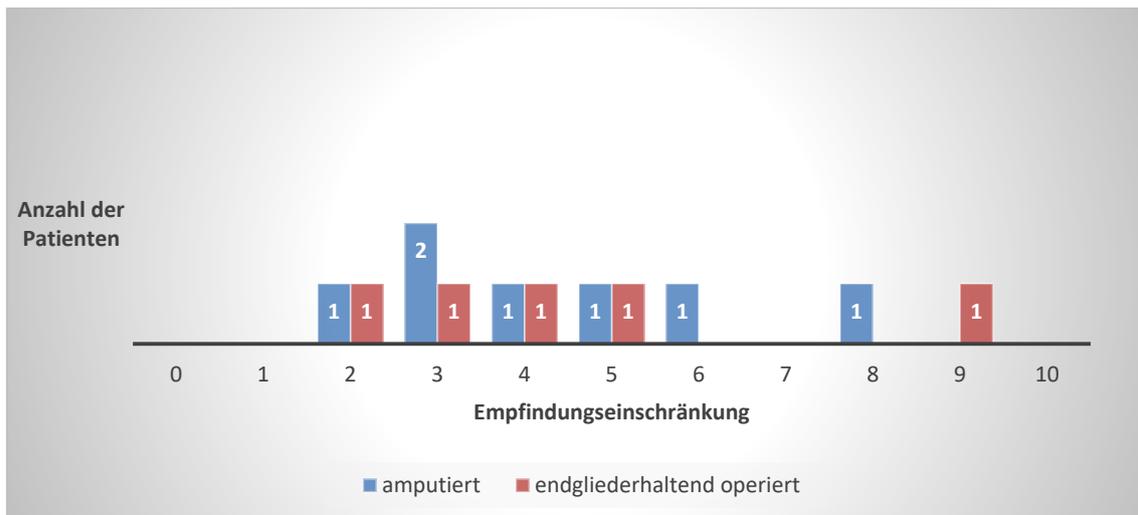


Abbildung 27: Stärke der Empfindungseinschränkung im Vergleich zwischen den beiden Operationsmethoden bei 12 Patienten mit ungleichem Melanom (Frage 22 b). (Skala von 1–10: 1 = sehr gering; 10 = sehr stark).

3.2.5 Auftreten von Schmerzen, Wundheilungsstörungen und weiteren Beschwerden im betroffenen Finger / in der betroffenen Zehe (Frage 23/24)

In der Gruppe der Patienten, die eine Teilamputation der Phalanx erhielten, litten fünf von sieben Patienten (71,4%) dauerhaft unter Schmerzen in der betroffenen Phalanx und in der Gruppe der endgliederhaltend Operierten vier von fünf Patienten (80,0%); insgesamt neun von 21 Patienten (42,9%). Bezüglich des Auftretens von Schmerzen in der betroffenen Phalanx und der Operationsmethode ergab sich kein signifikanter Zusammenhang ($p = 1,000$). Schmerzen traten in beiden Gruppen mit unterschiedlicher Häufigkeit, von seltener als einmal pro Woche bis zu mehrmals täglich auf (Tabelle 14). Patienten, die eine funktionelle Operation erhielten, klagten über tendenziell stärkere Schmerzen im Finger bzw. in der Zehe (Mittelwert = $5,25 \pm 2,63$), als Patienten, deren Phalanx teilamputiert wurde (Mittelwert = $3,67 \pm 1,63$) (Abbildung 28); der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,269$).

Tabelle 14: Auftreten von Schmerzen im Vergleich der beiden Operationsmethoden bei 10 Patienten mit ungleichem Melanom (Frage 23b).
 OPM = Operationsmethode; A = Amputation bzw. Teilamputation; E = endgliederhaltende Operation.

Häufigkeit des Auftretens von Schmerzen						
	OPM	seltener	1 x wöchentlich	Mehrmals wöchentlich	1 x täglich	Mehrmals täglich
Patienten	A	4	0	0	0	2
Anzahl	E	1	1	1	0	1
	A+E	5	1	1	0	3

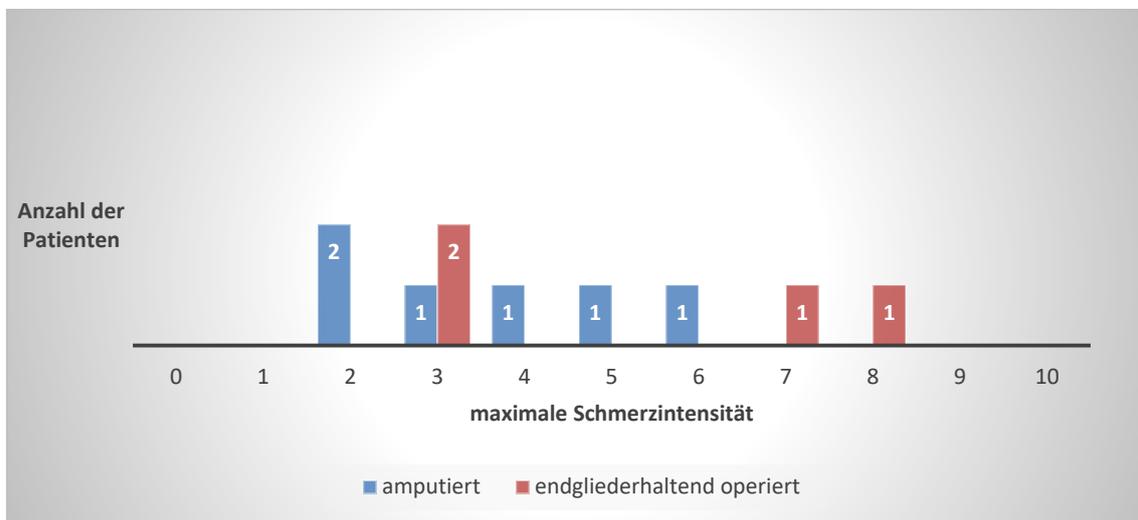


Abbildung 28: Maximale Schmerzintensität im Vergleich zwischen den beiden Operationsmethoden bei 10 Patienten mit ungleichem Melanom (Frage 23 c).
 (Skala von 0–10: 0 = kein Schmerz; 10 = sehr starker Schmerz).

Bezüglich dem Auftreten von Wundheilungsstörungen und der Operationsmethode konnte ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,042$) festgestellt werden. Bei drei von neun endgliederhaltend operierten Patienten (33,3%) ließen sich Probleme bei der Wundheilung erfragen, wohingegen bei keinem Patienten, bei dem eine Teilamputation durchgeführt wurde, Wundheilungsstörungen auftraten. Ein Patient beschrieb einen Wundheilungsprozess von mehr als drei Monaten. Zwei Patienten gaben an, dass Reste des Nagels nachwuchsen.

Sieben von insgesamt 22 Patienten (31,8%) beklagten andere Beschwerden als Taubheit und Schmerzen am Finger bzw. an der Zehe. Von den endgliederhaltend Operierten äußerten vier von neun Patienten (44,4%) weitere Beschwerden, wohingegen nur drei von 23 Patienten (13,1%), die eine Teilamputation der Phalanx erhielten, weitere Beschwerden angaben. Patienten, die eine Teilamputation der Phalanx erhielten, berichteten über Phantomschmerzen und ein unangenehmes Kribbeln im Stumpf. In der Gruppe der endgliederhaltend Operierten zeigten sich Probleme durch nachwachsende Nagelanteile, durch das Einreißen des Transplantats, sowie Druckschmerzen und Brennen am Finger bzw. an der Zehe. In beiden Patientengruppen wurde eine Überempfindlichkeit des Stumpfes bzw. der Phalanx angegeben.

Tabelle 15: Statistischer Vergleich zwischen den Mittelwerten der beiden Operationsmethoden bezüglich der Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis der Operation, der Funktionseinschränkung, der Belastbarkeit, des Feingefühls, der Empfindungseinschränkung und der Schmerzintensität der Phalanx bzw. der Hand / des Fußes.

OPM = Operationsmethode; MW = Mittelwert; SA = Standardabweichung; Min. = Minimum; Max. = Maximum; A = Amputation bzw. Teilamputation; E = Endgliederhaltende Operation.

¹ 0 = gar nicht zufrieden; 10 = sehr zufrieden.

² 0 = gar nicht eingeschränkt; 10 = sehr stark eingeschränkt.

³ 0 = gar nicht belastbar; 10 = voll belastbar.

⁴ 0 = gar nicht vorhanden; 10 = völlig normal.

⁵ 0 = sehr schwach; 10 = sehr stark.

	OPM	MW	SA	Min.-Max.	p-Wert
Wie zufrieden sind Sie mit dem kosmetischen Ergebnis der Operation? ¹	A	6,33	3,16	0–10	1,000
	E	6,33	2,69	2–9	
Wie stark ist die Funktion der Hand bzw. des Fußes aktuell eingeschränkt? ²	A	3,64	3,00	0–8	0,153
	E	1,89	1,97	0–5	
Wie stark ist die Funktion des Fingers / der Zehe aktuell eingeschränkt? ²	A	5,25	3,49	0–10	0,114
	E	3,00	2,40	0–8	
Wie beurteilen Sie die Belastbarkeit des Fingers / der Zehe? ³	A	6,08	2,91	2–10	0,347
	E	7,11	2,62	4–10	
Wie beurteilen Sie das Feingefühl des Fingers / der Zehe? ⁴	A	5,67	2,64	1–10	0,512
	E	6,56	3,47	1–10	
Wie stark ist die Empfindung eingeschränkt? ²	A	4,43	2,07	2–8	0,903
	E	4,60	2,70	2–9	
Wie würden Sie die maximale Schmerz-Intensität beschreiben? ⁵	A	3,67	1,63	2–6	0,269
	E	5,25	2,63	3–8	

3.2.6 Alltagseinschränkungen in Folge der Operation (Frage 25–30)

Durch die Folgen der Operation traten bei acht von 15 Patienten (53,3%), die eine Teilamputation der Phalanx erhielten, Alltagseinschränkungen auf, jedoch nur bei einem von acht Patienten (12,5%), die endgliederhaltend operiert wurden. Insgesamt gaben neun

von 23 Patienten (39,1%) Alltagseinschränkungen an. Obwohl eine deutliche Tendenz sichtbar war, konnte kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,086$) zwischen der Operationsmethode und dem Auftreten von Alltagseinschränkungen durch die Folgen der Operation erhoben werden.

Patienten, die eine Teilamputation eines Fingers erhielten, berichteten über Schwierigkeiten bei der Ausübung von feinmotorischen Tätigkeiten oder beim Arbeiten mit beiden Händen. Zehen-amputierte Patienten gaben Schmerzen beim Knien, Joggen und längerem Gehen an. Eine Frau, die am rechten Zeigefinger endgliederhaltend operiert wurde, hatte nach der Operation Probleme beim Backen und Kochen.

Bei Patienten mit ungualem Melanom an der Zehe wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Operationsmethoden bei folgenden Tätigkeiten eruiert: tragen geschlossener Schuhe ($p = 0,895$), längeres Laufen/Gehen ($p = 0,538$), längeres Stehen ($p = 0,714$) und Tanzens/Sport/Gymnastik ($p = 0,696$) (Tabelle 17). Bei diesen Tätigkeiten kam es in beiden Patientengruppen durchschnittlich nur selten bis manchmal zu Problemen (Tabelle 16).

Patienten, deren Finger teilamputiert wurde, hatten häufiger Probleme bei der Ausführung von feinmotorischen Tätigkeiten als Patienten, die eine endgliederhaltende Operation erhielten (Tabelle 16). Es traten signifikante Unterschiede beim Greifen einer Flasche ($p = 0,013$), beim Halten von Besteck ($p = 0,011$) und beim Schließen von Knöpfen ($p = 0,026$) auf (Tabelle 17). Bei der Ausübung von grobmotorischen Tätigkeiten, wie zum Beispiel dem Tragen einer Einkaufstasche, konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,899$) zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Tabelle 17). Beide Gruppen hatten im Mittel nur selten bis manchmal Probleme hierbei. Auch im Hinblick auf das Schreiben mit der Hand unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant ($p = 0,321$) voneinander, obwohl zwei Patienten, deren Zeigefinger bzw. Ringfinger auf Höhe des Mittelphalanx amputiert wurde, angaben hierbei immer Probleme zu haben, wohingegen es bei Patienten der anderen Gruppe hierbei nur selten bis nie zu Problemen kam (Tabelle 16).

Tabelle 16: Häufigkeit des Auftretens von Problemen bei der Ausführung von verschiedenen Alltagstätigkeiten bei 24 Patienten mit ungleichem Melanom der Zehe bzw. des Fingers im Vergleich zwischen den beiden Operationsmethoden (Frage 25/26).
 OPM = Operationsmethode; A = Amputation bzw. Teilamputation;
 E = Endgliederhaltende Operation

Häufigkeit des Auftretens von Problemen							
	OPM	nie	selten	manchmal	häufig	sehr häufig	immer
Tragen geschlossener Schuhe	A	1	1	2	1	-	1
	E	1	1	1	-	-	1
Längeres Laufen/ Gehen	A	1	-	1	4	-	-
	E	1	-	1	-	1	-
Längeres Stehen	A	3	-	1	1	-	-
	E	1	1	-	1	-	-
Tanzen/Sport/ Gymnastik	A	-	2	2	-	1	-
	E	1	-	2	-	-	-
Längeres Sitzen	A	3	2	-	-	-	-
	E	4	-	-	-	-	-
Tragen von z.B. Einkaufstaschen	A	3	-	-	1	3	0
	E	2	2	-	-	-	1
Schreiben mit der operierten Hand	A	2	-	-	1	-	2
	E	2	1	-	-	-	-
Greifen einer Flasche	A	1	1	2	1	1	2
	E	4	1	-	-	-	-
Halten von Besteck	A	1	-	2	1	2	2
	E	4	1	-	-	-	-
Schließen von Knöpfen	A	1	-	-	2	1	4
	E	3	-	1	1	-	-

Tabelle 17: Statistischer Vergleich der Mittelwerte der beiden Operationsmethoden im Hinblick auf das Auftreten von Problemen bei der Ausführung verschiedener Alltagstätigkeiten bei 24 Patienten mit ungleichem Melanom der Zehe bzw. des Fingers (Frage 25/26).

OPM = Operationsmethode; MW = Mittelwert; SA = Standardabweichung; Min. = Minimum; Max. = Maximum; A = Amputation bzw. Teilamputation; E = Endgliederhaltende Operation; *Mittelwert: 0 = nie, 1 = selten, 2 = manchmal, 3 = häufig, 4 = sehr häufig, 5 = immer

	OPM	MW*	SA	Min. - Max.	p-Wert
Tragen geschlossener Schuhe	A	2,17	1,72	0–5	0,895
	E	2,00	2,16	0–5	
Längeres Laufen/Gehen	A	2,33	1,21	0–3	0,538
	E	1,75	1,71	0–4	
Längeres Stehen	A	1,00	1,42	0–3	0,714
	E	1,33	1,53	0–3	
Tanzen/Sport/Gymnastik	A	2,00	1,23	1–4	0,696
	E	1,33	1,16	0–2	
Längeres Sitzen	A	0,40	0,55	0–1	-
	E	-	-	-	
Tragen von z.B. Einkaufstaschen	A	2,14	2,04	0–4	0,899
	E	1,40	2,07	0–5	
Schreiben mit der operierten Hand	A	2,60	2,51	0–5	0,321
	E	0,33	0,58	0–1	
Greifen einer Flasche	A	2,75	1,83	0–5	0,013
	E	0,20	0,45	0–1	
Halten von Besteck	A	3,13	1,73	0–5	0,011
	E	0,20	0,45	0–1	
Schließen von Knöpfen	A	3,75	1,75	0–5	0,036
	E	1,00	1,41	0–3	

Vor der Operation waren 13 von 23 Patienten (56,5%) berufstätig. Nur eine der 13 Personen (7,7%) konnte ihren Beruf nach der Operation nicht mehr ausüben

(Tabelle 18). Es handelte sich um eine Einzelhandelskauffrau, die nach der Amputation des rechten Ringfingers auf Höhe des Mittelglieds Probleme bei Tätigkeiten hatte, bei denen sie mit der Hand schreiben oder Gegenstände greifen bzw. halten musste.

Insgesamt berichteten sechs der 13 berufstätigen Patienten (46,2%), dass es nach der Operation zu Beschwerden bei der Berufsausübung kam (Tabelle 18). Die vier Patienten, welche eine Teilamputation erhielten, waren als Beamter, Verkäuferin, Einzelhandelskauffrau und Reinigungskraft tätig und hatten nach der Operation Probleme im Außendienst, beim längeren Stehen und Gehen, beim Schreiben, beim Knien und beim Stehen auf Zehenspitzen. In der Gruppe der endgliederhaltend Operierten kam es bei zwei Patienten, die an einem Finger operiert wurden, zu Beschwerden bei der Berufsausübung. Eine Bürokraft konnte die Computertastatur nach der Operation nur noch eingeschränkt bedienen und eine Bäckereifachverkäuferin hatte nach der Operation Probleme beim Spülen. Ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,592$) zwischen der Operationsmethode und dem Auftreten von Beschwerden bei der Berufsausübung nach Operation war nicht erkennbar.

Sechs der 15 Patienten, die eine Teilamputation erhielten und drei der acht endgliederhaltend Operierten, somit insgesamt neun von 23 Patienten (39,1%), gaben an, dass die Operation Auswirkungen auf die Ausübung ihrer Hobbies hatte (Tabelle 18). Der Zusammenhang zwischen der Operationsmethode und dem Vorhandensein von Auswirkungen der Operation auf die Ausübung von Hobbies war nicht signifikant ($p = 1,000$). Drei Patienten, die eine Teilamputation des Daumens bzw. des Zeigefingers erhielten, beschrieben, dass sie seit der Operation Probleme beim Halten eines Ruders, beim Heben, Tragen und Bearbeiten von Werkstücken und beim Nähen und Stricken hatten. Schwierigkeiten bei längeren Wanderungen, Gymnastikübungen, beim Joggen und Skifahren traten bei drei Patienten auf, die eine Teilamputation der Großzehe erhielten. Zwei Patienten, deren Ring- bzw. Mittelfinger endgliederhaltend operiert wurde, hatten nach der Operation Einschränkungen bei der Pflege von Pferden bzw. beim Ausführen von Liegestützen. Außerdem beschrieb eine Person eine starke Stoßempfindlichkeit des operierten Fingers. Ein weiterer Patient, welcher eine endgliederhaltende Operation der Großzehe erhielt, berichtete über anfängliche Schwierigkeiten beim Joggen, die sich nach einigen Monaten jedoch legten.

Die Operation hatte bei zwei von 15 Patienten, die eine Amputation bzw. Teilamputation erhielten, und bei einem von acht Patienten, die endgliederhaltend operiert wurden, somit insgesamt bei drei von 23 Patienten (13,0%), Auswirkungen auf das Privatleben (Tabelle 18). Eine Patientin, deren rechter Ringfinger endgliederhaltend operiert wurde, berichtete, dass die Versorgung ihres Säuglings nach der Operation aufgrund einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit für mehrere Monate nur noch mit Hilfe der Familie möglich gewesen sei. Die beiden Patienten, deren Ringfinger bzw. Großzehe teilamputiert wurde, gaben an, dass der Stumpf durch die Operation im Alltag nicht mehr belastbar sei, sodass es zu Einschränkungen im täglichen Leben kam. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang ($p = 1,000$) zwischen der Operationsmethode und durch die Operation entstandenen Auswirkungen auf das Privatleben erhoben werden.

Tabelle 18: Auswirkungen der Operation auf die Berufsausübung, das Ausüben von Hobbies und das Privatleben im Vergleich zwischen den beiden Operationsmethoden.
 OPM=Operationsmethode; H = Häufigkeit; P = Prozent; A = Amputation bzw. Teilamputation; E = Endgliederhaltende Operation

	ja			nein		Gesamt	
	OPM	H	P	H	P	H	P
Berufstätigkeit vor der Operation	A	7	46,7%	8	53,3 %	15	100%
	E	6	75,0%	2	25,0%	8	100%
	A+E	13	56,5%	10	43,5%	23	100%
Wiedereinstieg in den Beruf nach der OP	A	6	85,7%	1	14,3%	7	100%
	E	6	100%	0	0%	6	100%
	A+E	12	92,3%	1	7,7%	13	100%
Auftreten von Problemen bei der Berufsausübung	A	4	57,1%	3	42,9%	7	100%
	E	2	33,3%	4	66,7%	6	100%
	A+E	6	46,2%	7	53,8%	13	100%
Auswirkungen der Operation auf Hobbies	A	6	40,0%	9	60,0%	15	100%
	E	3	37,5%	5	62,5%	8	100%
	A+E	9	39,1%	14	60,9%	23	100%
Auswirkungen der Operation auf das Privatleben	A	2	13,3%	13	86,7%	15	100%
	E	1	12,5%	7	87,5%	8	100%
	A+E	3	13,0%	20	87,0%	23	100%

4 Diskussion

4.1 Vergleich des Würzburger Patientenkollektivs ungualer Melanome mit den Patientenkollektiven anderer Studien

Das unguale Melanom macht 20% aller Melanome bei dunkelhäutigen und orientalischen Populationen aus, wohingegen es bei Kaukasiern nur in 1–3% aller Hautmelanome vorliegt [10, 13]. Aufgrund der Seltenheit dieser Diagnose liegen nur wenige größere Fallstudien zu ungualen Melanomen vor. Hierzu gehören die Studien von *Pack und Oropeza* [18] mit 72 Patienten aus dem Jahr 1967, *Patterson und Helwig* [19] mit 66 Patienten aus dem Jahr 1980, *Papachristou und Fortner* [22] mit 52 Patienten aus dem Jahr 1982, *Miura und Jimbow* [73] mit 108 Patienten aus dem Jahr 1985, *Park et al.* [65] mit 100 Patienten aus dem Jahr 1991, *O’Leary et al.* [17] mit 93 Patienten aus dem Jahr 2000 und *Moehrle et al.* [13] mit 62 Patienten aus dem Jahr 2003. Weitere Studien und Fallsammlungen zu Nagelmelanomen befassten sich mit einem bis 49 Patienten [12, 16, 20, 21, 46].

Das primäre Ziel der vorliegenden Studie bestand in der Untersuchung des Kollektivs der 62 Würzburger Patienten, die in einer Zeitspanne von 25 Jahren mit der Diagnose eines ungualen Melanoms in der Hautklinik Würzburg vorstellig waren und im Vergleich mit bereits veröffentlichten Kollektiven dieses Krankheitsbildes. Genauer betrachtet wurden demographische Daten, die Lokalisation der ungualen Melanome, das Vorhandensein eines Traumas oder Hauttumors in der Anamnese, die Diagnoseverzögerung, das klinische und histologische Erscheinungsbild des ungualen Melanoms, das Auftreten von Tumorrezidiven und Metastasen sowie das Gesamtüberleben.

Alter: Das durchschnittliche Alter bei der Melanomdiagnose betrug bei den 62 Patienten dieser Studie 59,7 Jahre mit einer Spannbreite zwischen 14 und 92 Jahren. *Pack und Oropeza* [18] berichteten über unguale Melanome bei 72 Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt zwischen 27 und 79 Jahren alt waren; der Mittelwert betrug 57,0 Jahre. *Patterson und Helwig* [19] fanden bei ihrem Patientenkollektiv von 66 Personen ein Durchschnittsalter von 61 Jahren mit einer Spannbreite von 23 bis 95 Jahren und *O’Leary et al.* [17] ermittelten ein mittleres Alter von 55,4 Jahren bei 93 Patienten mit ungualem Melanom, die zwischen 10 und 84 Jahren alt waren. *Rigby und Briggs* [20] untersuchten 24 Patienten mit ungualem Melanom, die zum Zeitpunkt der Diagnose

zwischen 16 und 96 Jahren alt waren; das Durchschnittsalter betrug 61,6 Jahre. Bei 100 Patienten fanden *Park et al.* [65] ein Durchschnittsalter von 67 Jahren mit einer Spannbreite von 33 bis 93 Jahren. Insgesamt wurde ein Durchschnittsalter zwischen 55,4 Jahren und 67 Jahren beschrieben, wobei die meisten ungualen Melanome, wie auch im Würzburger Kollektiv, zwischen dem 50ten und 80ten Lebensjahr auftraten [18, 19, 21, 74].

Geschlecht: Das Würzburger Patientenkollektiv mit 40 Frauen (64,5%) und 22 Männern (35,5%) war, wie in vielen anderen Studien, stärker weiblich gewichtet, so auch die Patientenkollektive von *Das Gupta und Brasfield* [21] mit 20 Frauen (58,8%) und 14 Männern (41,2%), von *Pack und Oropeza* [18] mit 40 Frauen (55,5%) und 32 Männern (44,4%), von *Blessing et al.* [74] mit 62 Frauen (62,0%) und 38 Männern (38,0%), von *Papachristou und Fortner* [22] mit 27 Frauen (51,9%) und 25 Männern (48,1%), von *Cohen et al.* [12] mit 31 Frauen (63,3%) und 18 Männern (36,7%) und von *Moehrle et al.* [13] mit 37 Frauen (59,7%) und 25 Männern (40,3%). *Patterson und Helwig* [19] berichteten von 44 Männern (66,7%) und 22 Frauen (33,3%), vermuteten jedoch einen Bias aufgrund des Auswahlverfahrens der Patienten aus Angehörigen des Militärs und Veteranen. Die Resultate dieser Geschlechtsverteilung stehen im Einklang mit der Tatsache, dass Frauen früher generell etwa 1,5 Mal häufiger von Melanomen betroffen waren als Männer [1]. Neuere epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass sich ab dem Jahr 2004 die Geschlechterverteilung unter den Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland immer mehr ausgeglichen hat und Männer seit dem Jahr 2008 genauso häufig erkranken wie Frauen [6].

Ethnie: Obwohl das unguale Melanom bei dunkelhäutigen und orientalischen Populationen häufiger auftritt als bei Kaukasiern, bestand das Würzburger Patientenkollektiv ebenso wie das Kollektiv von *Quinn et al.* [16] ausschließlich aus Kaukasiern mit weißem Hauttyp. Auch in den Patientenkollektiven von *Patterson und Helwig* [19], *O'Leary et al.* [17] und *Cohen et al.* [12] wies ein Großteil der Patienten, nämlich 84,8%, 88,0% und 79,6%, einen weißen Hauttyp auf. *Takematsu et al.* [46] untersuchten ein Kollektiv, welches ausschließlich aus Asiaten bestand.

Lokalisation: Bei den Würzburger Patienten war das unguale Melanom in 39 Fällen (62,9%) an den Händen und in 23 Fällen (37,0%) an den Füßen lokalisiert. Eine ähnliche Verteilung der ungualen Melanome mit einer leichten Tendenz zum häufigeren

Befall der Fingernägel konnte auch in anderen Studien gefunden werden. Bei **Pack und Oropeza** [18] waren 40 von 72 Melanomen (55,5%) an den Händen lokalisiert, bei **Das Gupta und Brasfield** [21] 20 von 34 Melanomen (58,8%) und bei **O’Leary et al.** [17] 51 von 93 Melanomen (54,8%). **Patterson und Helwig** [19] fanden in ihrem Patientenkollektiv jedoch 35 Melanome an den Nagelorganen der Zehen (53%) und „nur“ 31 Melanome an den Fingern (47%). Auch bei **Papachristou und Fortner** [22] war die untere Extremität mit 34 von 52 ungualen Melanomen (65,4%) häufiger betroffen als die obere Extremität mit 18 ungualen Melanomen (34,6%). Im Würzburger Patientenkollektiv waren der Daumen und die Großzehe mit 58,1% die am häufigsten befallenen Phalangen. Von den 39 Melanomen der Finger waren 20 (51,3%) am Daumen lokalisiert, und von den 23 Melanomen der Zehen befanden sich 16 (69,6%) an der Großzehe. In anderen Studien waren Daumen und Großzehe ebenfalls häufiger befallen als andere Phalangen. Bei **Pack und Oropeza** [18] waren 18 der 40 Melanome (45%) der Finger am Daumen und 29 von 32 Melanomen (90,6%) der Zehen an der Großzehe lokalisiert, bei **Das Gupta und Brasfield** [21] zehn von 20 (50%) am Daumen und acht von 14 (57,1%) an der Großzehe, bei **Park et al.** [65] 31 von 52 (59,6%) am Daumen und 37 von 48 (77,1%) an der Großzehe, bei **Patterson und Helwig** [19] 17 von 31 (54,9%) am Daumen und 33 von 35 (94,3%) an der Großzehe, bei **Cohen et al.** [12] 15 von 23 (65,2%) am Daumen und 21 von 26 (80,8%) an der Großzehe und bei **Papachristou und Fortner** [22] acht von 18 (44,4%) am Daumen und 24 von 34 (70,6%) an der Großzehe. Zusammenfassend kann anhand der vorliegenden Studien festgehalten werden, dass die Großzehe mit 57-94% aller ungualer Melanome des Fußes und der Daumen mit 44-65% aller ungualer Melanome der Hände am häufigsten betroffen sind und dass die Finger häufiger betroffen zu sein scheinen als die Zehen.

Trauma: Achtzehn der 62 Würzburger Patienten (29,0%) berichteten von einem vorangegangenen Trauma. Dieses Ergebnis ähnelt den Angaben anderer Studien. Ein Trauma gaben 38,5 % der 52 Patienten von **Papachristou und Fortner** [22], 44,2% der 66 Patienten von **Patterson und Helwig** [19], 26,5% der 34 Patienten von **Das Gupta und Brasfield** [21], 41,7% der Patienten von **Pack und Oropeza** [18], 29,2% der Patienten von **Rigby und Briggs** [20] und 43,8% der 16 Patienten von **Takematsu et al.** [46] in der Vorgeschichte an. Eine sehr geringe Quote findet sich jedoch im Kollektiv von **Cohen et al.** [12]; bei nur 10% der 49 Patienten war ein Trauma anamnestisch zu erheben. Die höchste Quote findet sich im Kollektiv von **Quinn et al.** [16]; hier lag bei 81,6% der 38

Patienten ein Trauma in der Anamnese vor. Obwohl viele Studien bei 26–81% der Patienten mit ungleichmäßigen Melanomen ein Trauma in der Anamnese schildern, ist zu vermuten, dass ein Trauma in der Anamnese oft nur Auslöser dafür war, der Phalanx größere Aufmerksamkeit zu schenken, da häufig kein definitives Zeitintervall zwischen dem erlebten Trauma und der sichtbaren Veränderung durch das ungleiche Melanom erhoben werden konnte [18, 21, 22]. Auch *Miura und Jimbow* [73] berichten in ihrer Studie – mit 108 Patienten die größte Zahl einer Studie zu Patienten mit ungleichem Melanom –, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Traumas in der Anamnese und der Entstehung eines Nagelmelanoms gab. Eine klare Aussage zu dem Zusammenhang zwischen einem Trauma und dem Auftreten eines ungleichmäßigen Melanoms kann nicht getroffen werden, da ein Trauma eines Nagelorgans generell häufig auftritt und die Diagnose des ungleichmäßigen Melanoms sehr selten ist. Somit handelt es sich beim Vorliegen eines anamnestischen Traumas bei Melanompatienten am wahrscheinlichsten um eine Koinzidenz [75].

Eigen- und Familienanamnese: Weitere maligne Hauttumoren (Basalzellkarzinom und Melanom) lagen bei lediglich zwei der 62 Würzburger Patienten (3,2%) in der Eigenanamnese vor. Bei drei von 62 Patienten (4,8%) war ein Melanom in der Familienanamnese unter den Angehörigen ersten Grades bekannt. Angaben zu malignen Hauttumoren in der Eigen- und Familienanamnese von Patienten mit ungleichmäßigen Melanomen sind in den veröffentlichten Studien und Fallsammlungen rar, obwohl ein Melanom in der Eigen- oder Familienanamnese als konstitutioneller Risikofaktor des ungleichmäßigen Melanoms gilt [7]. *Patterson und Helwig* [19] fanden keine positive Familienanamnese bei ihren 66 Patienten.

Diagnoseverzögerung: Bei 39 der Würzburger Patienten (63,0%) kam es zu einer Diagnoseverzögerung, definiert als Zeitraum zwischen dem Auftreten erster Symptome und Diagnosestellung, von sechs Monaten oder mehr durch den Patienten, den primär aufgesuchten Arzt oder beide. Insgesamt warteten 32 Patienten (51,6%) länger als sechs Monate bis sie sich erstmals einem Arzt vorstellten, 24 Patienten (38,7%) des Gesamtkollektivs warteten sogar länger als ein Jahr bis zum ersten Arztbesuch. Bei 18 von 62 Patienten (29,0%) wurde die Diagnose des ungleichmäßigen Melanoms erst drei Monate oder länger nach der Erstvorstellung beim Facharzt für Dermatologie gestellt. Daten zu genauen Intervallen wurden von den meisten Autoren oft nur unvollständig dargestellt,

so dass ein Vergleich nicht möglich ist. Es wurden jedoch Diagnoseverzögerungen von durchschnittlich ein bis zwei Jahren von verschiedenen Autoren beschrieben [12, 16, 17, 20, 76]. Von besonderer Bedeutung ist vor allem die Diagnoseverzögerung durch den Arzt, basierend auf primären Fehldiagnosen und Fehlbehandlungen. Der durchschnittliche Zeitraum der Diagnoseverzögerung zwischen Erstvorstellung beim Dermatologen und Diagnosestellung lag im Würzburger Patientenkollektiv bei 9,2 Monaten. Auch *Pack und Oropeza* [18] berichteten, dass ca. 60% der 72 Patienten für zwei Monate bis zu vier Jahren zunächst unter dem Verdacht auf einen eingewachsenen Zehennagel, eine Onychomykose, ein Granuloma pyogenicum oder eine chronische Paronychie behandelt wurden, bevor die Diagnose des ungualen Melanoms gestellt wurde. Ein weiterer Grund, welcher oft zur Diagnoseverzögerung führt, scheint die Schwierigkeit der histologischen Diagnose eines ungualen In-situ-Melanoms bzw. eines frühinvasiven Melanoms zu sein, welches oft nur eine geringe Zahl atypischer melanozytärer Zellen und nur selten Mitosen zeigt [77]. Das histologische Präparat wird häufig als „benigne Melanonychia striata“ oder als ein „atypischer melanozytärer Nävus“ fehlinterpretiert [58].

Klinischer Befund: Im Würzburger Patientenkollektiv wiesen 36 von 62 Patienten (58,1%) ein von der Nagelmatrix ausgehendes unguales Melanom auf, welches sich in Form einer braun-schwarzen, teilweise streifenförmigen Pigmentierung der Nagelplatte manifestierte. Bei 23 von 62 Patienten (37,1%) entsprang das unguale Melanom dem Nagelbett oder dem Nagelfalz und präsentierte sich in Form eines Tumors, einer Wucherung, einer Ulzeration, bzw. erosiven Wunde oder einer Nageldystrophie. Insgesamt fand sich bei 44 von 62 Patienten (71,0%) eine braun-schwarze Pigmentierung des Nagelorgans bzw. des Tumors. Bei acht der 44 Patienten (18,2%) lag ein pigmentierter Tumor vor und bei 36 der 44 Patienten (81,9%) war die Nagelplatte von der Pigmentierung betroffen. Eine longitudinale Melanonychie wiesen 21 Patienten des Gesamtkollektivs (33,9%) auf. Zu drei Patienten (4,8%) lagen keine genauen Informationen zum primären klinischen Befund vor.

Auch in anderen Fallsammlungen konnte gezeigt werden, dass sich das unguale Melanom bei einem Großteil der Patienten in Form einer dunklen Pigmentierung des Nagels zeigte. Bei *Takematsu et al.* [46] fand sich bei 31% der Patienten eine longitudinale Melanonychie. *Quinn et al.* [16] beschrieben bei 63% der 38 ungualen Melanome ihres

Kollektivs eine „melanotic variety“ und *Papachristou und Fortner* [22] sogar bei 77% der 52 ungualen Melanome. Auch bei *Das Gupta und Brasfield* [21] waren 88% der ungualen Melanome in irgendeiner Weise dunkel pigmentiert. Im Gegensatz hierzu wies im Kollektiv von *Patterson und Helwig* [19] die Hälfte der Patienten einen Tumor im Nagelbett und nur ein Drittel eine Verfärbung der Nagelplatte auf. Insgesamt scheint sich das unguale Melanom in 31–88% der Fälle mit einer dunklen Pigmentierung des Nagelorgans zu äußern.

Histologischer Befund: Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wiesen 17 der Würzburger Patienten (27,4%) In-situ-Melanome, zwei Patienten (3,2%) den Clark-Level II, sieben Patienten (11,3%) den Clark-Level III, 26 Patienten (41,9%) den Clark-Level IV und sieben Patienten (11,3%) den Clark-Level V auf. Insgesamt lag bei 33 von 62 Patienten (53,2%) ein fortgeschrittener Clark-Level von IV oder V vor. In anderen Studien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die ungualen Melanome bei der Mehrheit der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits fortgeschritten (Clark-Level IV oder V) waren. *Blessing et al.* [74] fanden einen Clark-Level von IV oder V bei 80 von 100 Patienten (80,0%), *Patterson und Helwig* [19] bei 61 von 66 Patienten (92,4%), *Hudson et al.* [76] bei neun von 13 Patienten (69,2%), *Cohen et al.* [12] bei 33 von 49 Patienten (67,3%) und *Takematsu et al.* bei acht von 16 Patienten (50%). Das Würzburger Patientenkollektiv zeigte bei den invasiven Melanomen eine mittlere Tumordicke nach Breslow von 3,6 mm mit einer Standardabweichung von 2,7 und eine mediane Tumordicke von 2,9 mm (0,2–11 mm). Bei 12 von 62 Patienten (19,4 %) lag eine Tumordicke von mehr als 4,0 mm vor. Auch *Hudson et al.* [76] und *Blessing et al.* [74] fanden in ihren Patientenkollektiven überwiegend dicke Tumoren mit einer mittleren Tumordicke von 6,1 mm (0,76–17 mm) bzw. 4,7 mm (0,4–17 mm). Bei *Cohen et al.* [12] wiesen die ungualen Tumoren, ähnlich dem Würzburger Kollektiv, eine mediane Tumordicke von 2,1 mm (0,2–11 mm) auf. Die Spannbreiten der Tumordicke betragen bei *Takematsu et al.* [46] 0,3–12 mm und bei *Patterson und Helwig* [19] 0,3–14,3 mm und ähnelten somit der des Würzburger Patientenkollektivs. Somit waren ein Großteil der ungualen Melanome in vielen Studien und Fallsammlungen zum Diagnosezeitpunkt bereits fortgeschritten. Ein Clark Level von IV oder V lag insgesamt bei 50-92,4% der Patienten vor und die mittlere Tumordicke nach Breslow betrug 3,5-6,1 mm.

Rezidive und Metastasen: Im Würzburger Patientenkollektiv traten bei fünf von 62 Patienten (8,1%) Lokalrezidive an der betroffenen Phalanx und bei 22 von 62 Patienten (35,5%) Tumormetastasen auf. Ein ähnliches Rezidiv- und Metastasierungsverhalten des ungualen Melanoms konnte auch in anderen Studien und Fallsammlungen beobachtet werden. *Finley et al.* [78] berichteten, dass es in ihrem Kollektiv von 22 Patienten mit ungualen Melanomen bei fünf Patienten (22,7%) zu einem Lokalrezidiv kam und dass acht Patienten (36,4%) Tumormetastasen entwickelten. Bei *Das Gupta und Brasfield* [21] entstanden bei vier von 34 Patienten (11,8%) Lokalrezidive und bei 16 Patienten (47,1%) Lymphknotenmetastasen. Von 52 Patienten entwickelten acht Patienten (15,4%) aus dem Kollektiv von *Papachristou und Fortner* [22] ein Lokalrezidiv des ungualen Melanoms und 18 Patienten (34,6%) Lymphknotenmetastasen. Bei *Heaton et al.* [63] traten bei vier von 46 Patienten (8,6%) Lokalrezidive des ungualen Melanoms auf und bei 20 Patienten (43,5%) Lokal- und Fernmetastasen. Zusammenfassend lag die Rate der Lokalrezidive bei ca. 8–22% und die Rate metastasierender Tumoren bei ca. 34–47%.

Follow-up und Überleben: Die Nachbeobachtungszeit der 62 Würzburger Patienten betrug zwischen zwei Wochen und 27,2 Jahren, das mediane Follow-up lag bei 36,5 Monaten. Ähnliche Beobachtungszeiträume lagen in den Kollektiven von *Cohen et al.* [12], *Moehrle et al.* [13] und *Quinn et al.* [16] mit einem medianen Follow-up von 38 Monaten, 54 Monaten bzw. 53 Monaten vor. Besonders lange Nachbeobachtungszeiträume wiesen die Studien von *O’Leary et al.* [17] und *Heaton et al.* [63] mit einem medianen Follow-up von 5,2 bzw. 9,5 Jahren auf. Insgesamt fanden sich mediane Nachbeobachtungszeiträume von 36,5 Monaten bis zu 9,5 Jahren.

Die 5-Jahres-Überlebensrate des Würzburger Patientenkollektivs betrug 62%. Vergleichbare 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit ungualen Melanomen fanden sich mit 59% und 55% in den Kollektiven von *Heaton et al.* [63] und *Quinn et al.* [16]. In den Kollektiven von *Pack und Oropeza* [18], *Takematsu et al.* [46], *Das Gupta und Brasfield* [21], und *Patterson und Helwig* [19] lebten nur noch 48%, 40%, 38% bzw. 34% nach fünf Jahren, also weniger als die Hälfte der Patienten. Zusammengefasst fanden sich bei Patienten mit ungualen Melanomen 5-Jahres-Überlebensraten von 34–62%

4.2 Vergleich von endgliederhaltender Operation und radikaler Operation hinsichtlich des Rezidiv- und Metastasierungsverhaltens des Melanoms und des Gesamtüberlebens der Patienten

Lange Zeit galt die möglichst proximale Amputation der Phalanx als Therapie der Wahl bei ungualen Melanomen. In den letzten 25 Jahren wurde eine weniger radikale oder sogar endgliederhaltende Operation immer häufiger angewandt und gab Anlass, die traditionelle Therapie des ungualen Melanoms zu überdenken.

Ursächlich für die Festigung der traditionellen Meinung, dass eine möglichst proximal durchgeführte Amputation die beste Therapie für ungle Melanome sei, sind vermutlich die frühe Beschreibung des ungualen Melanoms durch *Jonathan Hutchinson* (1886), und die ersten Fallsammlungen zu diesem Krankheitsbild von *Das Gupta und Brasfield* (1965) und *Pack und Oropeza* (1967), welche eine radikale operative Therapie der betroffenen Phalanx empfahlen [18, 21].

Das ungle Melanom wurde erstmals im Jahre 1886 von *Jonathan Hutchinson* [8] als seltene maligne Nagelerkrankung unter dem Begriff „melanotic whitlow“ beschrieben. Er postulierte die Notwendigkeit einer möglichst frühen und radikalen Amputation der betroffenen Phalanx.

Das Gupta und Brasfield [21] untersuchten 1965 die Lokalrezidivrate und das 5-Jahres-Überleben von 34 Patienten mit ungualem Melanom, welche eine Amputation an verschiedenen Stellen der Phalanx erhielten. Bei drei Patienten wurde die Amputation im Interphalangealgelenk, bei 26 Patienten im Metakarpo- bzw. Metatarsophalangealgelenk durchgeführt, und bei fünf Patienten wurde die Phalanx vollständig amputiert. Alle drei Patienten, bei denen lediglich eine distale Amputation erfolgte, entwickelten innerhalb von 18 Monaten ein Lokalrezidiv, sodass eine weitere Amputation durchgeführt werden musste. Keiner dieser drei Patienten überlebte die nächsten fünf Jahre. Das 5-Jahres-Überleben des Gesamtkollektivs betrug 38,2%. Zwölf von den insgesamt 13 überlebenden Patienten gehörten der Patientengruppe an, bei denen die Amputation im Metakarpo- bzw. Metatarsophalangealgelenk vorgenommen wurde. Die Untersuchung des Tumorstadiums in Bezug zum 5-Jahres-Überleben zeigte erwartungsgemäß, dass deutlich mehr Patienten im Stadium I als im Stadium II überlebten (52,3% vs. 15,3%). Aufgrund der bereits fortgeschrittenen Tumorstadien mit

Vorliegen von Lymphknotenmetastasen bei 13 der ursprünglichen 34 Patienten (38,2%) und fehlender Angaben zur Histologie der ungualen Melanome ist es schwierig, eine Schlussfolgerung des schlechten Outcomes der Patienten bezüglich der Amputationshöhe zu ziehen.

Pack und Oropeza [18] analysierten 1967 in einem retrospektiven Zeitraum von 35 Jahren 72 Patienten mit ungualem Melanom und veröffentlichten somit das viertgrößte Patientenkollektiv. Zum Diagnosezeitpunkt befanden sich 40 Patienten im Stadium I, 19 Patienten im Stadium II und 13 Patienten im Stadium III der Erkrankung. Insgesamt entwickelten zwölf Patienten ein Lokalrezidiv; zehn dieser Patienten erhielten eine weniger radikale Amputation. Pack und Oropeza kamen zu dem Schluss, dass die beste Möglichkeit zur Verbesserung der Heilungsrate eines ungualen Melanoms die Amputation der Phalanx auf Höhe des Metakarpo- bzw. Metatarsophalangealgelenks bereits im frühen Stadium I sei.

Diesen ersten Publikationen zum ungualem Melanom folgten weitere Veröffentlichungen, die wegen einer geringeren Lokalrezidivrate und einem längeren Gesamtüberleben der Patienten eine Teilamputation der Phalanx oder sogar eine möglichst proximal durchgeführte Amputation favorisierten [19, 22].

Patterson und Helwig (1980) [19] untersuchten ein Kollektiv von 66 Patienten mit invasiven ungualen Melanomen und fanden eine 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 16%. Bei nahezu allen Patienten wurde die betroffene Phalanx auf unterschiedlicher Höhe amputiert; nur drei Patienten erhielten keine Amputation. Obwohl die Ebene der Absetzung keinen Einfluss auf die Überlebensprognose zu haben schien, empfahlen die Autoren wegen der Aggressivität dieses Krankheitsbildes, eine Amputation anstatt einer lokalen Exzision der Läsion durchzuführen. Aufgrund der schlechten Dokumentation der durchgeführten Amputationshöhen – bei 13 Patienten war die definitive Therapie unbekannt – und der vorliegenden Tumorstadien zum Diagnosezeitpunkt war die Evidenz dieser Studie gering.

Papachristou und Fortner (1982) [22] sprachen sich ebenfalls für eine proximal durchgeführte Amputation als Therapie der Wahl bei ungualen Melanomen aus. Sie untersuchten ein Patientenkollektiv von 52 Patienten und fanden ein signifikant besseres Outcome bezüglich Lokalrezidiven und Lymphknotenmetastasen bei Patienten, die eine radikale Amputation auf Höhe des Karpometakarpal- oder Tarsometatarsalgelenks

erhielten, als bei Patienten, bei denen die Amputation weiter distal durchgeführt wurde. Da die Autoren jedoch keine Informationen bezüglich der Tumordicke lieferten und 27 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Lymphknotenmetastasen aufwiesen, ist es nicht möglich, eine klare Schlussfolgerung aus den Ergebnissen dieser Studie zu ziehen [79].

Seit 1990 kamen jedoch immer mehr Autoren zu dem Ergebnis, dass eine weiter distal durchgeführte Amputation einer proximal durchgeführten Amputation im Hinblick auf das Gesamtüberleben und das Auftreten von Tumorrezidiven bzw. Metastasen nicht nachsteht [16, 63, 64, 78].

Slingluff et al. (1990) [64] untersuchten in einer Studie an 53 Patienten mit ungleichem Melanom das rezidivfreie Überleben und Gesamtüberleben. Fast alle Patienten wurden einer primären Amputation unterzogen, 46% überlebten fünf Jahre rezidivfrei. Das Gesamtüberleben wurde in Bezug auf das Tumorstadium, die Tumordicke, den Clark-Level, das Geschlecht, die Ethnie, die Histologie, die Lokalisation des Tumors und das Vorhandensein einer Ulzeration der Primärläsion betrachtet. Bezüglich des Geschlechts, der Histologie und der Lokalisation des Tumors bezogen auf das Gesamtüberleben konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Nach fünf Jahren lebten noch 81% der Patienten mit einer Tumordicke unter 1,5 mm im Gegensatz zu lediglich 58% der Patienten mit einer Tumordicke über 1,5 mm. Patienten mit einem Clark-Level von II oder III wiesen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 88% auf, wohingegen nur 57% der Patienten mit einem Clark-Level von IV fünf Jahre überlebten. Auch bei Patienten, deren Primärtumor ulzeriert war, zeigte sich mit einem mittleren Überleben von 3,3 Jahren ein deutlicher Unterschied zu denen ohne Ulzeration; hier lag das mittlere Überleben bei 7,2 Jahren. Die 5-Jahres-Überlebensrate war bei Patienten mit Melanomen im Tumorstadium I mit 67% deutlich höher als bei Patienten mit Melanomen im Tumorstadium II (42%). Die Amputationshöhe schien kein Faktor zu sein, der sich auf die Prognose der Patienten hinsichtlich des Überlebens auswirkte.

Finley et al. [78] veröffentlichten 1994 eine Studie, in der sie prognostische Faktoren und das Gesamtüberleben von 22 Patienten mit ungleichem Melanomen der Finger bzw. der Zehen untersuchten. Dreizehn Patienten erhielten eine Amputation proximal des Metakarpophalangeal- bzw. Metatarsophalangealgelenks, drei Patienten mit ungleichem Melanom der Finger auf Höhe des proximalen Interphalangealgelenks und vier Patienten

mit ungualem Melanom der Finger auf Höhe des distalen Interphalangealgelenks. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 54 Monaten (13–116 Monaten) wurde bei keinem der sieben Patienten, die eine weiter distale Amputation der Finger erhielten, ein Lokalrezidiv bzw. Tumormetastasen beobachtet. Die Autoren äußerten zusammenfassend, dass eine weniger radikale Amputation bei ungualem Melanomen der Finger die Funktion der Hand erhalten könne, ohne sich negativ auf das Überleben oder die Rate der Tumorrezidive auszuwirken.

Eine weitere Studie wurde ebenfalls 1994 von *Heaton et al.* [63] publiziert. Die Autoren untersuchten ein Patientenkollektiv von 46 Patienten mit ungualem Melanom, bei denen eine Amputation in verschiedenen Ebenen der Phalanx durchgeführt wurde. Sie beschrieben eine weiter distal durchgeführte Amputation als ausreichend, solange der nötige Sicherheitsabstand bei der Exzision des Tumors eingehalten würde. In ihrer Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Höhe der durchgeführten Amputation (Metakarpophalangealgelenk vs. proximales Interphalangealgelenk) und dem Auftreten von Lokalrezidiven und Tumormetastasen festgestellt werden.

Auch *Quinn et al.* (1995) [16] untersuchten ein Kollektiv von 38 Patienten mit ungualem Melanom der Hände, von denen 30 Patienten eine distale, „funktionelle“ Amputation und acht Patienten eine proximale Amputation erhielten. Zwischen den beiden Gruppen ließ sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rezidivrate und des Gesamtüberlebens der Patienten feststellen.

In den letzten 25 Jahren wurde das konservativere Therapieverfahren einer endgliederhaltenden Exzision unter der Annahme, dass es bessere funktionelle und ästhetische Ergebnisse liefert und der radikalen Operation hinsichtlich der Lokalrezidivrate und der Metastasierungsrate nicht nachsteht, bei In-situ-Melanomen und minimal-invasiven Melanomen immer häufiger durchgeführt [14, 80-82]. Nur wenige Autoren [29, 65] befassten sich jedoch mit einem Vergleich der Amputation der Phalanx und der weniger radikalen, endgliederhaltenden Operation. Nur *Moehrle et al.* [13] führten einen direkten Vergleich zwischen den beiden Operationsmethoden bezüglich des Überlebens und des Rezidiv- und Metastasierungsverhaltens von ungualem Melanomen durch.

Park et al. (1991) [65] folgerten aus den Ergebnissen ihrer Studie, dass es unter der Voraussetzung, dass der vorgesehene Sicherheitsabstand eingehalten wird, keinen

signifikanten Vorteil gebe, unguale Melanome einer radikalen Exzision zu unterziehen. Sie untersuchten 100 Patienten – das zweitgrößte Patientenkollektiv – mit ungualem Melanom, von denen sieben Patienten endgliederhaltend operiert und 69 im Interphalangealgelenk amputiert wurden. Diese Studie war vermutlich die erste, in der unguale Melanome nicht mittels Amputation behandelt wurden, und öffnete die Türen zu einer Veränderung der Therapie des ungualen Melanoms hin zu einer weniger radikalen, endgliederhaltenden Operation [79].

Clarkson et al. [80] stellten 2002 einen Fall vor, in welchem ein Patient mit einem In-situ-Melanom des Daumens eine en-bloc-Exzision des Nagelorgans und eine Defektdeckung mittels Lappenplastik des Mittelfingers erhielt, ohne näher auf das Outcome des Patienten einzugehen.

Moehrle et al. [13] untersuchten 2003 in einer retrospektiven Studie ein größeres Patientenkollektiv hinsichtlich der zwei verschiedenen Operationsmethoden. Von insgesamt 73 Tübinger Patienten, bei denen in einem Zeitraum von 20 Jahren ein unguales Melanom diagnostiziert wurde, wurden elf Patienten von der Studie ausgeschlossen, da sie zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in-transit-Metastasen oder regionale Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Von den restlichen 62 Patienten mit ungualem Melanom des Stadiums I und II wurde die Hälfte endgliederhaltend operiert, bei der anderen Hälfte wurde eine Amputation der Phalanx vorgenommen. Die beiden Patientengruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Altersverteilung, der Geschlechterverteilung, der Lokalisation des Tumors (Finger vs. Zehe) und des Tumorstadiums. Allerdings war die mittlere Tumordicke der Patientengruppe, deren Phalanx amputiert bzw. teilamputiert wurde, größer als bei den Patienten, die endgliederhaltend operiert wurden (2,65 mm vs. 1,68 mm). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine histologisch schnittrandkontrollierte R0-Exzision des ungualen Melanoms mit Erhalt oder allenfalls Teilresektion der distalen Phalanx zu besseren kosmetischen und funktionellen Ergebnissen führt als eine Amputation, ohne dass hierdurch die Prognose der Patienten signifikant verschlechtert wird.

Im Jahr 2004 präsentierten **High et al.** [29] eine Fallsammlung mit sieben Patienten mit In-situ-Melanomen des Nagelorgans. Vier dieser Patienten erhielten eine endgliederhaltende en-bloc-Exzision des Nagelorgans mit anschließender Deckung des Defekts durch ein Hauttransplantat oder eine Lappenplastik, während bei den anderen

drei Patienten eine Amputation der Phalanx auf Höhe des distalen Interphalangealgelenks durchgeführt wurde. Während einer mittleren Beobachtungszeit von 24 Monaten (10–28 Monate) trat nur bei einer Patientin, die endgliederhaltend operiert wurde, ein Lokalrezidiv auf, sodass eine Teilamputation des Fingers erfolgen musste. Keiner der anderen Patienten entwickelte ein Lokalrezidiv oder Tumormetastasen. Die Autoren sprachen sich folglich für eine mikroskopisch kontrollierte Exzision des Nagelorgans als erste Therapie der Wahl bei In-situ-Melanomen aus.

Im Jahr 2006 veröffentlichten **Rayatt et al.** [81] eine Fallsammlung von vier Patienten mit ungualem Melanomen des Daumens mit einer Tumordicke nach Breslow von 0,9 bis 4 mm, bei denen eine en-bloc-Exzision des Nagelorgans und eine Defektdeckung mittels lokaler Lappenplastik durchgeführt wurde. Während einer Nachbeobachtungszeit von jeweils mindestens sechs Jahren kam es nur bei einem Patienten zu einem Lokalrezidiv nach 36 Monaten, welches eine Amputation der Phalanx auf Höhe der Mittelphalanx notwendig machte; keiner der Patienten verstarb. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine lokale Tumorexzision unter Erhaltung der vollen Länge des Daumens in ausgewählten Fällen ausreichend sei.

In einer retrospektiven Studie von **Cohen et al.** [12] aus dem Jahr 2008 wurden 49 Patienten mit ungualem Melanom untersucht, wobei sechs Patienten initial mit einer weiten, lokalen Exzision des Nagelorgans behandelt wurden und 43 Patienten eine Amputation der Phalanx auf verschiedenen Höhen erhielten. Bei vier der sechs Patienten mit ungualem In-situ-Melanomen, die zunächst durch lokale Exzision behandelt wurden, war am Ende doch eine Endgliedamputation nötig: Dreimal, weil die Exzisionsränder histologisch nicht tumorfrei waren und einmal wegen eines Lokalrezidivs. Die Autoren verwiesen darauf, dass die distale Amputation der Phalanx die optimale Therapieoption für Patienten mit ungualem Melanom sei, da Patienten, die mit einer weniger radikalen Operation behandelt wurden, ein hohes Risiko für eine nicht vollständige Entfernung der Tumorzellen und das Auftreten von Lokalrezidiven hatten.

Duarte et al. [82] präsentierten im Jahr 2009 einen Fallbericht einer 61-jährigen Patientin mit einem In-situ-Melanom des rechten Daumens mit Ausgang von der Nagelmatrix, welches durch eine en-bloc-Exzision des Nagelorgans und eine Defektdeckung mittels Hauttransplantat vom rechten Arm behandelt wurde. Die Patientin zeigte nach einer Beobachtungszeit von einem Jahr keine Anzeichen für ein Lokalrezidiv oder

Tumormetastasen, sodass die Autoren eine konservative Therapie als erste therapeutische Maßnahme bei ungalen In-situ-Melanomen vorschlugen.

Im Jahr 2011 wurde von *Sureda et al.* [14] eine Fallsammlung zu sieben Patienten mit ungalen Melanomen veröffentlicht, darunter fünf In-situ-Melanome und zwei minimalinvasive Melanome, welche mit einer en-bloc-Exzision des gesamten Nagelorgans unter Einschluss des proximalen und der seitlichen Nagelfalze behandelt wurden; der Defekt wurde anschließend mit einem Vollhauttransplantat vom Oberarm gedeckt. Präoperativ bestand bei allen Fällen lediglich eine longitudinale Melanonychie; das Hutchinson-Zeichen war negativ. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 45 Monaten (24–84 Monaten) blieben alle Patienten rezidivfrei. Die Ergebnisse bestärkten die Autoren in der Empfehlung einer endgliederhaltenden Operation bei In-situ- und frühinvasiven Melanomen, die sich klinisch ausschließlich in Form einer longitudinalen Melanonychie manifestieren.

Nakamura et al. [83] beschrieben in ihrer Studie aus dem Jahr 2015 ebenfalls, dass eine weite lokale Exzision von ungalen In-situ-Melanomen bzw. frühinvasiven Melanomen des Nagelorgans unter Entfernung des gesamten Nagelorgans gute Ergebnisse liefert, ohne die Prognose der Patienten zu verschlechtern. Die untersuchten 62 Patienten mit Nagelmelanomen, von denen 50 Patienten zum Diagnosezeitpunkt In-situ-Melanome bzw. frühinvasive Melanome mit einer Tumordicke unter 0,5 mm aufwiesen und 12 Patienten invasive Melanome mit einer Tumordicke über 0,5 mm, wurden sämtlich primär endgliederhaltend operiert und mindestens 24 Monate nachverfolgt. Aus der Gruppe der Patienten mit In-situ- oder frühinvasivem Melanom entwickelten vier Patienten ein Lokalrezidiv, so dass in drei Fällen eine Nachexzision und in einem Fall eine Amputation der Phalanx durchgeführt werden musste. Keiner der 50 Patienten aus dieser Gruppe entwickelte Tumormetastasen. Von den zwölf Patienten mit invasivem Melanom zeigte sich bei keinem Patienten ein Lokalrezidiv im Verlauf. Nur ein Patient wies Lymphknotenmetastasen auf, woraufhin eine axilläre Lymphknotendissektion durchgeführt wurde und der Patient im weiteren Verlauf tumorfrei blieb.

Dika et al. [57] veröffentlichten im Jahr 2016 eine Studie zur Prognose von Patienten mit Nagelmelanomen. Von 39 Patienten erhielten 30 Patienten eine endgliederhaltende Operation, acht Patienten eine Amputation auf Höhe der Endphalanx und ein Patient, bei Ausbreitung des Melanoms über zwei Zehen, eine Amputation auf Höhe des

Tarsometatarsalgelenks. Von den 30 Patienten, welche eine endgliederhaltende Operation erhielten, entwickelten zwei Patienten ein Lokalrezidiv und drei Patienten Tumormetastasen. Von den neun Patienten, welche mittels Amputation bzw. Teilamputation behandelt wurden, entwickelten drei Patienten Tumormetastasen. Insgesamt starben sechs Patienten an den Folgen der Erkrankung, jeweils drei Patienten aus jeder Gruppe. In der Studie konnte gezeigt werden, dass eine endgliederhaltende Operation bei In-situ-Melanomen bzw. frühinvasiven Melanomen des Nagelorgans nicht zu einem schlechteren Outcome führte als eine Amputation bzw. Teilamputation der Phalanx. Als negative prognostische Faktoren wurden in dieser Studie die Tumordicke nach Breslow und das Vorhandensein von Ulzerationen genannt.

Im Würzburger Patientenkollektiv wurde bei 44 von 62 Patienten (71,0%) aufgrund der fortgeschrittenen Tumordicke eine Amputation bzw. Teilamputation der Phalanx durchgeführt, während 18 von 62 Patienten (29,0%) mit In-situ-Melanomen bzw. frühinvasiven Melanomen endgliederhaltend operiert wurden. Der mediane Follow-up der Patienten, die endgliederhaltend operiert wurden, betrug 28,5 Monate, und der Patienten, die eine Amputation bzw. Teilamputation der Phalanx erhielten, 38,5 Monate. Im Vergleich der beiden Operationsmethoden trat bei den 18 Patienten, die endgliederhaltend operiert wurden, vier Mal (22,2%) ein Lokalrezidiv auf und bei den 44 Patienten, die eine Amputation bzw. Teilamputation der Phalanx erhielten, nur einmal (2,3%). Im Gegensatz dazu zeigten Patienten, deren Phalanx amputiert bzw. teilamputiert wurde, eine höhere Tendenz zum Auftreten von Tumormetastasen. In dieser Gruppe entwickelten 21 von 44 Patienten (47,7%) im Krankheitsverlauf Metastasen, wohingegen nur bei einem von 18 Patienten (5,5%), die endgliederhaltend operiert wurden, Metastasen auftraten. Bei Patienten, die eine endgliederhaltende Operation erhielten, betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 94,1%, wohingegen die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten, deren Phalanx amputiert bzw. teilamputiert wurde, nur 46,9% betrug. Die schlechteren Ergebnisse bezüglich der Metastasierungsneigung und des Gesamtüberlebens in der Gruppe der Patienten, die eine Amputation bzw. Teilamputation der Phalanx erhielten, sind dadurch zu erklären, dass bei 31 dieser Patienten (70,5%) bei Diagnosestellung bereits ein Clark-Level von IV oder V und bei 15 von 44 Patienten (34,1%) eine Tumordicke von Breslow über 4 mm vorlag. Die Ergebnisse können dahingehend interpretiert werden, dass eine endgliederhaltende Operation bei ungalen In-situ- bzw. frühinvasiven Melanomen kein schlechteres Outcome bezüglich des

Gesamtüberlebens und der Metastasierungsneigung des Tumors nach sich zieht als eine Amputation bzw. Teilamputation der Phalanx. Dennoch kommt es hierunter häufiger zu Lokalrezidiven, welche eine engmaschige Nachsorge erfordern und gegebenenfalls eine Nachexzision oder Teilamputation der Phalanx im Verlauf notwendig machen können.

4.3 Vergleich von endgliederhaltender Operation und radikaler Operation in funktioneller und ästhetischer Hinsicht

In den letzten Jahren wurde die weniger radikale, endgliederhaltende Operation bei Nagelmelanomen in frühen Stadien immer häufiger angewandt, da die Operateure sich durch den Erhalt der vollen Länge der Phalanx bessere funktionelle und ästhetische Ergebnisse erhofften [13, 14, 29, 65, 81, 82]. Der Daumen, welcher besonders häufig vom Nagelmelanom betroffen ist, trägt von allen Fingern am meisten zur Funktion der Hand bei, sodass eine Amputation des Daumens im Interphalangealgelenk einen Funktionsverlust der Hand von mindestens 10% nach sich zieht und eine Amputation auf Höhe des Metakarpophalangealgelenks einen Verlust von 40% [84, 85]. Die Amputation einer Phalanx, speziell des Daumens, führt nicht nur zu funktionellen, sondern auch zu ästhetischen und psychologischen Beeinträchtigungen [86]. Bis heute existieren speziell zu diesem Krankheitsbild keine Studien, die die Funktionalität der Hand / des Fußes bzw. des Fingers / der Zehe nach einer Amputation bzw. Teilamputation und nach einer endgliederhaltenden Operation anhand eines standardisierten Fragebogens miteinander vergleichen. Basierend auf den Fragebögen DASH (Disabilities of Arm, Shoulder and Hand), SF-36 und Michigan Hand Outcome Questionnaire wurde in dieser Arbeit ein Fragebogen entwickelt, der einen solchen Vergleich ermöglichen soll. Aufgrund der Seltenheit der Diagnose eines ungualen Melanoms ließen sich in der Hautklinik Würzburg in einem 25-jährigen Zeitraum lediglich 62 Patienten ausfindig machen. Wegen der hohen Mortalität des ungualen Melanoms und des bevorzugten Auftretens der Erkrankung im höheren Lebensalter waren zum Zeitpunkt der Befragung 24 Patienten bereits verstorben. Außerdem nahmen nicht alle Patienten an der Befragung teil, so dass von den 62 Patienten des Studienkollektivs nur 25 Patienten die Fragebögen ausfüllten. Auf diese geringe Fallzahl ist zurückzuführen, dass viele Ergebnisse der statistischen Berechnungen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den untersuchten Faktoren

und der jeweiligen Operationsmethode zeigten, obwohl häufig eine deutliche Tendenz erkennbar war.

Eine deutliche Tendenz zeigte sich bei den Ergebnissen zur generellen Funktionseinschränkung der Hand / des Fußes bzw. des Fingers / der Zehe, zum Feingefühl der Phalanx und zum Vorhandensein eines Taubheitsgefühls. Die endgliederhaltend operierten Patienten, gaben eine geringer eingeschränkte Funktion der Hand / des Fußes bzw. des Fingers / der Zehe und tendenziell ein besseres Feingefühl an als die Patienten, deren Phalanx teillamputiert wurde.

Dieser stärkere Funktionsverlust der Phalanx durch eine Amputation bzw. Teillamputation wird auch von *Park et al.* [65] beschrieben. *Moehrle et al.* [13] kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass die Funktion des Fingers / der Zehe bei der weniger radikalen, endgliederhaltenden Operation im Gegensatz zu einer Amputation bzw. Teillamputation besser erhalten bleibt.

Auch im Hinblick auf Alltagseinschränkungen konnte eine deutliche Tendenz zwischen den beiden Operationsmethoden gezeigt werden. Nur 12,5% der Patienten, die endgliederhaltend operiert wurden, gaben Probleme an, wohingegen 53,3% der Patienten, die eine Teillamputation erhielten, Probleme im Alltag hatten. Bei der Ausübung von feinmotorischen Tätigkeiten mit der Hand konnte beim Greifen einer Flasche, beim Halten von Besteck und beim Schließen von Knöpfen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden erhoben werden. Patienten, deren Finger teillamputiert wurde, hatten häufiger Probleme bei der Ausführung dieser Tätigkeiten als Patienten, die eine endgliederhaltende Operation erhielten. Die Belastbarkeit der betroffenen Phalanx bzw. der Hand / des Fußes war in beiden Gruppen gleich gut.

Sureda et al. [14] beschrieben in ihrer Fallstudie an sieben Patienten mit Nagelmelanomen, deren Phalanx endgliederhaltend operiert wurde, ebenfalls gute funktionelle Ergebnisse, welche vor allem bei Patienten, deren unguales Melanom am Daumen lokalisiert war, von großer Bedeutung waren.

Auch *Haddock et al.* [87] zeigten in ihrer Untersuchung an neun Patienten mit In-situ-Nagelmelanomen des Daumens und des Zeigefingers, dass eine weite lokale Exzision des Nagelorgans mit Defektdeckung durch ein Hauttransplantat zu besseren funktionellen und ästhetischen Ergebnissen führt.

Zwischen dem Auftreten von Schmerzen in der betroffenen Phalanx und der Operationsmethode wurde kein signifikanter Zusammenhang gefunden; insgesamt litten neun von 21 Patienten (42,9%) unter Schmerzen. Patienten, die eine funktionelle Operation erhielten, klagten jedoch tendenziell über stärkere Schmerzen im Finger bzw. in der Zehe als Patienten, deren Phalanx teilamputiert wurde. Außerdem zeigten sich bei einem Drittel der endgliederhaltend operierten Patienten Probleme bei der Wundheilung für länger als drei Monate, wohingegen bei keinem der Patienten, bei denen eine Teilamputation durchgeführt wurde, Wundheilungsstörungen auftraten; dieser Unterschied war signifikant. Im Gegensatz dazu berichteten *Sureda et. al* [14], dass es bei keinem ihrer Patienten zu Wundheilungsstörungen oder Problemen durch das Hauttransplantat kam.

Auch wenn kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Operationsmethode und dem Auftreten postoperativer Beschwerden bei der Berufsausübung, der Ausübung von Hobbies oder im Privatleben gezeigt werden konnte, fand sich dennoch eine deutliche Tendenz. Bei zwei Drittel der Patienten, die eine Teilamputation erhielten, kam es zu Beschwerden bei der Berufsausübung, dagegen nur bei einem Drittel der endgliederhaltend operierten Patienten.

Obwohl einige Autoren, hierunter *Moehrle et al.* [13] und *Duarte et al.* [82], bessere kosmetische Ergebnisse bei der Durchführung einer endgliederhaltenden Operation beschrieben, waren in dieser Arbeit beide Patientengruppen mit dem kosmetischen Ergebnis der Operation gleich zufrieden.

Zusammenfassend konnten bei endgliederhaltend operierten Patienten bessere funktionelle Ergebnisse und ein besseres Feingefühl beschrieben werden. Dies zeigte sich vor allem bei feinmotorischen Tätigkeiten; die endgliederhaltende Operation war der radikalen Operation in diesem Punkt deutlich überlegen. Auch konnte die bessere Funktion der Phalangen bei der Berufsausübung, der Ausübung von Hobbies und im Privatleben beobachtet werden, da es hierbei bei endgliederhaltend Operierten deutlich seltener zu Beschwerden kam. Das kosmetische Ergebnis einer endgliederhaltenden Operation wird von vielen Autoren als besser beschrieben als nach radikaler Operation. Jedoch schien die Schmerzempfindlichkeit der Phalangen bei der endgliederhaltenden Operation stärker zu sein. Außerdem zeigten sich häufiger postoperative Wundheilungsstörungen.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden 62 Patienten mit der Diagnose „unguales Melanom“, die im Zeitraum von 1988 bis 2012 (25 Jahre) in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie des Universitätsklinikums Würzburg behandelt wurden, hinsichtlich demographischer Daten, Anamnese, diagnostischer Verzögerung, betroffener Phalangen, klinischem Erscheinungsbild, histologischer Befunde, Operationsmethode, Rezidiv- und Metastasierungsverhalten sowie Gesamtüberleben retrospektiv untersucht. Das durchschnittliche Alter der 62 Patienten betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 59,7 Jahre, die Mehrheit der Patienten war weiblich (64,5%). Alle Patienten waren Kaukasier. Das unguale Melanom war in 39 Fällen (62,9%) an den Fingern und in 23 Fällen (37,0%) an den Zehen lokalisiert. Von 18 der 62 Patienten (29,0%) wurde ein Trauma in der Vorgeschichte angegeben. Bei zwei der 62 Patienten (3,2%) lagen weitere maligne Hauttumoren in der Eigenanamnese vor, und bei drei von ihnen (4,8%) war ein Melanom bei Familienmitgliedern ersten Grades zu erfragen. Eine Diagnoseverzögerung von mehr als sechs Monaten durch den Patienten oder den primär aufgesuchten Arzt wurde von 39 der 62 Patienten (63,0%) angegeben. Insgesamt wiesen 36 Patienten (58,1%) ein von der Nagelmatrix ausgehendes unguales Melanom auf, welches sich in Form einer braunschwarzen, meist streifenförmigen Pigmentierung der Nagelplatte äußerte. Bei 23 Patienten (37,1%) entsprang das unguale Melanom dem Nagelbett oder dem Nagelfalz und wurde durch einen Tumor, eine Wucherung, eine Ulzeration bzw. erosive Wunde oder durch eine Nageldystrophie auffällig. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wiesen 17 Patienten (27,4%) In-situ-Melanome und 45 Patienten (72,6%) invasive Melanome auf. Die mittlere Tumordicke nach Breslow der invasiven Melanome betrug 3,6 mm bei einer Spannbreite von 0,2–11 mm. Bei acht Patienten (13,0%) fand sich eine Tumordicke von unter 1,0 mm, bei zwanzig Patienten (32,1%) eine Tumordicke zwischen 1,01 und 4,0 mm und bei 12 Patienten (19,4%) eine Tumordicke von mehr als 4,0 mm. Bei elf Patienten (17,7%) lag bei Erstdiagnose das Tumorstadium I, bei 19 Patienten (30,6%) das Tumorstadium II, bei zehn Patienten (16,1%) das Tumorstadium III (mit nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen) und bei vier Patienten (6,5%) das Tumorstadium IV (mit nachgewiesenen Fernmetastasen) vor. Das mediane Follow-up lag bei 36,5 Monaten. Bei fünf von 62 Patienten (8,1%) trat nach fünf (bei zwei Patienten), zwölf, 15 bzw. 217 Monaten ein Lokalrezidiv der betroffenen Phalanx auf, und bei 22 der 62 Patienten

(35,5%) kam es zu Tumormetastasen. Die 5-Jahres-Überlebensrate des Patientenkollektivs betrug 62%.

Bei 44 von 62 Patienten (71,0%) wurde eine Amputation bzw. Teilamputation der Phalanx durchgeführt, 18 von 62 Patienten (29,0%) wurden endgliederhaltend operiert. Die Ergebnisse zum 5-Jahres-Überleben und zum Metastasierungsverhalten der Tumoren lassen darauf schließen, dass die endgliederhaltende Operation einer Amputation bzw. Teilamputation bei In-situ- bzw. frühinvasiven Melanomen im Hinblick auf das Gesamtüberleben ebenbürtig ist. Bei Patienten, die eine endgliederhaltende Operation erhielten, konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 94,1% und eine Metastasierungsrate von 5,5% beobachtet werden. Patienten, deren Phalanx amputiert bzw. teillamputiert wurde, wiesen zum Diagnosezeitpunkt weiter fortgeschrittene Melanome auf als Patienten, die eine endgliederhaltende Operation erhielten. Bei 31,8% der Patienten, die eine Amputation bzw. Teilamputation der Phalanx erhielten, fand sich das Tumorstadium III oder IV und bei 38,6% das Tumorstadium II, wohingegen 83,3% der endgliederhaltend operierten Patienten In-situ-Melanome aufwiesen. Dies erklärt auch das schlechtere Outcome bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate von 46,9% und der Metastasierungsrate von 50,0% bei Patienten, die eine Amputation bzw. Teilamputation erhielten. Nach endgliederhaltender Operation kam es deutlich häufiger zum Auftreten eines Lokalrezidivs (22,2%) als bei Patienten, deren Phalanx amputiert bzw. teillamputiert wurde (2,3%). Aufgrund des gehäuften Auftretens von Lokalrezidiven nach Durchführung der endgliederhaltenden Operation sollte die Tumornachsorge genauso engmaschig wie beim Vorliegen von dickeren Melanomen durchgeführt werden.

Die Befragung zu ästhetischen und funktionellen Aspekten im Vergleich der beiden Operationsmethoden zeigte bei Patienten, die eine endgliederhaltende Operation erhielten, zwar deutliche Vorteile, jedoch nicht in allen Bereichen. Bei Patienten, die eine endgliederhaltende Operation erhielten, konnte eine geringere Funktionseinschränkung der Phalanx mit besser erhaltenem Feingefühl erfragt werden. Vor allem bei feinmotorischen Tätigkeiten war diese Operationsmethode einer Amputation bzw. Teilamputation überlegen. Allerdings litten Patienten dieser Gruppe häufiger an postoperativen Wundheilungsstörungen und tendenziell stärkeren und rezidivierenden Schmerzen in den Phalangen. Hinsichtlich des ästhetischen Ergebnisses konnte in dieser Arbeit kein Unterschied bezüglich der Zufriedenheit der Patienten festgestellt werden.

Die Daten dieser Arbeit stärken die Auffassung, dass eine Amputation bzw. Teilamputation der Phalanx bei ungualen Melanomen als primäre Therapiemaßnahme nicht mehr generell empfohlen werden kann. Dieses radikale Vorgehen sollte auf fortgeschrittene Primärtumoren beschränkt werden. Vieles spricht dafür, dass bei ungualen In-situ-Melanomen bzw. frühinvasiven Melanomen unter weitgehender Funktionserhaltung und mit guten kosmetischen Ergebnissen primär eine endgliederhaltende Resektion des Tumors durchgeführt werden kann, ohne dass eine Verschlechterung des Gesamtüberlebens oder der Metastasierungsrate zu befürchten ist. Aufgrund des erhöhten Risikos von Lokalrezidiven nach einer endgliederhaltenden Operation sollte die Tumornachsorge jedoch auch bei dünnen Tumoren engmaschig erfolgen.

6 Anhang

6.1 TNM-Klassifikation des Melanoms

Tabelle 19: Stadieneinteilung des Melanoms nach der S3- Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms aus dem Jahr 2016 [6].

Stadieneinteilung des malignen Melanoms			
Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In-situ-Tumoren	Keine	Keine
IA	< 1,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IB	< 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥ 1	Keine	Keine
	1,01–2,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
II A	1,01–2,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	2,01–4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIB	2,01–4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen	Keine
III C	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	Keine
IV			Fernmetastasen

Tabelle 20: TNM-Klassifikation des Melanoms nach der S3- Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms aus dem Jahr 2016 [6].
 LDH = Laktatdehydrogenase; LK = Lymphknoten; *Der Nachweis einer Mikrometastasierung ist in der neuen AJCC-Klassifikation jetzt auch das Auffinden einer einzelnen Zelle, die immunhistochemisch positiv reagiert. Diese Fälle sollten extra gekennzeichnet werden.

TNM-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom		
T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom		
T	Tumordicke	Ulzeration/Mitose
Tis		Melanoma in situ, keine Tumorinvasion
Tx	Keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar.
T1	≤ 1.00 mm	a: ohne Ulzeration und Mitosen < 1/mm ² b: mit Ulzeration oder Mitoserate ≥ 1/mm ²
T2	1.01–2.00 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2.01–4.00 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4.00 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom		
N	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten	Art der Metastase
N1	1 Lymphknoten	a: nur mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult)* b: nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)
N2	2–3 Lymphknoten	a: nur mikroskopisch nodale Metastase(n)* b: nur makroskopische nodale Metastase(n) c: Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N3	> 4 Lymphknoten oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten oder In-transit-Metastasen mit regionärer Lymphknotenbeteiligung	
M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom		
M	Art der Fernmetastasierung	LDH
M0	Keine Fernmetastasen	Normal
M1a	Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten	Normal
M1b	Lungenmetastase(n)	Normal
M1c	Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der Lactatdehydrogenase (LDH)	Normal Erhöht

6.3 Patienteninformation

Universitätsklinikum Würzburg

Anstalt des öffentlichen Rechts



Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Hautkrebszentrum
Direktor: Prof. Dr. Matthias Goebeler

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Josef-Schneider-Str. 2 - 97080 Würzburg

1 / 2

Retrospektive Analyse von prognostischen, funktionellen und ästhetischen Faktoren bei Patienten mit Nagelmelanomen unter Berücksichtigung des Operationsverfahrens

Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Wir möchten Ihnen vorschlagen an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen. Die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse können für künftige Patienten hilfreich sein. Dieses Informationsblatt beschreibt die Untersuchung.

1. Hintergrund

Für Patienten mit Melanomen des Nagelorgans gilt die Operation als Therapie der Wahl. Die früher standardmäßig durchgeführte Operation bestand in der Amputation oder Teilamputation des betroffenen Fingers bzw. der Zehe. Seit etwa einem Jahrzehnt wird jedoch immer häufiger endgliedhaltend operiert. Hierbei wird nur das Nagelorgan entfernt und nicht das gesamte Glied oder Endglied, unter der Voraussetzung, dass damit das Melanom vollständig beseitigt ist. Nach Entfernung des Nagelorgans wird die Wunde mit einem Hauttransplantat gedeckt. Man nimmt an, dass das konservativere Verfahren mit besseren funktionellen und kosmetischen Ergebnissen einhergeht. In der vorhandenen Fachliteratur ist diese Annahme jedoch noch nicht hinreichend belegt. Wir möchten dies nun bei den in Würzburg behandelten Patienten überprüfen. Darüber hinaus wollen wir uns bei den Würzburger Patienten vergewissern, dass ein endgliedhaltendes Vorgehen nicht mit einer erhöhten Gefahr des Wiederauftretens des Melanoms verbunden ist.

2. Zweck und Ablauf der Studie

Im Rahmen dieser Studie soll geprüft werden, ob sich der Verlauf der Erkrankung bei den beiden Operationsmethoden unterscheidet und ob die Funktion der Hand / des Fingers bzw. des Fußes / der Zehe nach der Operation schlechter ist, wenn eine Amputation durchgeführt wurde.

In einer retrospektiven Untersuchung, d.h. einer Studie, in der man von der Gegenwart ausgehend die Vorgeschichte untersucht, sollen daher Daten über das Operationsverfahren und den Krankheitsverlauf von Patienten mit Nagelmelanomen gesammelt werden. Hierzu sollen die ambulanten und die stationären Krankenakten von Patienten genutzt werden, die im Zeitraum von 1988 bis 2012 in der Hautklinik betreut wurden, ebenso wie Daten aus dem Tumorregister.

Außerdem sollen mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens funktionelle und kosmetische

DKG  **Zertifiziertes
Hautkrebszentrum**

CCC 
Comprehensive Cancer Center
Mainfranken


Zertifiziert nach:
DIN EN ISO 9001: 2008

Das Klinikum ist mit der Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Richtung Grombühl), Haltestelle Uniklinikum Bereich D, zu erreichen.

Beeinträchtigungen sowie subjektive Beschwerden in Abhängigkeit von der Operationsmethode erfragt werden. Hierzu werden die Fragebögen auf postalischem Weg versandt und hausintern ausgewertet. Die Ergebnisse, die sich aus den Fragebögen ergeben, werden mit den Informationen, welche aus den Akten herausgeschrieben wurden, verglichen, zusammengefasst und bewertet. Hieraus gewonnene Erkenntnisse werden mit bereits zu diesem Thema veröffentlichten Studien verglichen und beurteilt.

3. Teilnahme, Widerruf der Studie

Die Teilnahme an der Befragung ist **freiwillig**. Die Teilnahme kann **jederzeit** und **ohne Angabe von Gründen** widerrufen werden, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen. Ihre Daten werden in pseudonymisierter Form verarbeitet, d.h. Ihre Personaldaten werden bei der Auswertung durch einen Zahlencode ersetzt. Bei Widerruf wird Ihr Befragungsbogen vernichtet und eine bereits stattgefundene Auswertung anonymisiert, d.h. dass keine Beziehung zu Ihrer Person mehr möglich ist. Alle geltenden Datenschutzbestimmungen werden beachtet, die an der Befragung beteiligten Personen unterliegen der Schweigepflicht.

4. Welche Risiken und Nachteile sind mit der Teilnahme verbunden?

Da es sich um eine reine Befragung und hausinterne Auswertung handelt, ergeben sich **keine Risiken oder Nachteile** durch die Studienteilnahme. Auch die Nichtteilnahme an der Studie führt zu keinen Nachteilen.

5. Wofür werden die Ergebnisse der Studie verwendet?

Die Ergebnisse der Studie werden in einer Doktorarbeit zusammengeschrieben und gegebenenfalls in einer Fachzeitschrift veröffentlicht.

6. Wer hat die Studie begutachtet?

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission an der Universität Würzburg begutachtet. Es bestanden keine Bedenken gegen die Studie.

7. Kontakte

Ansprechpartner sind der leitende Oberarzt Prof. Dr. Henning Hamm (0931/201-26353) und Oberarzt PD Dr. Gerhard Weyandt (0931/201-26710) der Hautklinik.

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Es steht Ihnen jederzeit frei, Ihre Einwilligung ohne Angabe von Gründen zu widerrufen. Wenn Sie sich entscheiden, nicht an der Studie teilzunehmen oder Ihre Teilnahme zurückzuziehen, entstehen Ihnen dadurch keine Nachteile.

6.4 Einwilligungserklärung

Retrospektive Analyse von prognostischen, funktionellen und ästhetischen Faktoren bei Patienten mit Nagelmelanomen unter Berücksichtigung des Operationsverfahrens

Einwilligungserklärung

- Ich habe die Patienteninformation aufmerksam gelesen und fühle mich ausreichend über Inhalte und die Bedeutung der Studie aufgeklärt.
- Ich bin damit einverstanden, dass meine Krankheitsdaten (Krankengeschichte, Untersuchungsbefunde, Operationen), die im Rahmen dieser Studie rückblickend gesammelt werden, und der von mir ausgefüllte Fragebogen in pseudonymisierter Form ausgewertet werden.
- Ich weiß, dass ein Widerruf jederzeit, ohne Angaben von Gründen und ohne persönliche Nachteile erfolgen kann. Mir ist bekannt, dass der Fragebogen bei Widerruf vernichtet wird und eine bereits stattgefundenene Auswertung nur in anonymer Form erfolgt.

Ich erkläre mich bereit, an der oben genannten Studie freiwillig teilzunehmen.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....

Datum

Unterschrift des Patienten

Die jeweils aktuellen gesetzlichen und datenschutzrechtlichen Vorschriften werden bei allen oben ausgeführten Punkten in vollem Umfang berücksichtigt.

6.5 Fragebogen

Fragebogen zu prognostischen, funktionellen und ästhetischen Faktoren bei Patienten mit Nagelmelanom

Wir bitten Sie, alle Fragen genau durchzulesen, nacheinander zu bearbeiten und keine Fragen auszu-lassen. Bitte achten Sie darauf, alle Fragen vollständig und so aufrichtig wie möglich zu beantworten. Setzen Sie in den Fragen mit Ankreuzmöglichkeit bitte **nur ein Kreuz**. Bestimmen Sie in den Fragen mit Skalen von 0-10 bitte denjenigen Punktwert, der für Sie am ehesten zutrifft und kreuzen Sie diesen an. Einige Fragen beziehen sich auf die Fähigkeit, bestimmte Aufgaben durchzuführen. Wenn Sie die entsprechende Tätigkeit nicht durchführen, schätzen Sie bitte, welche Schwierigkeiten Sie haben würden, wenn Sie diese Tätigkeit durchführen würden.

Name: _____

Geschlecht: männlich weiblich

Geburtsdatum: _____ Alter: _____

Händigkeit: Rechtshänder Linkshänder beidhändig

Hauttyp:

<input type="checkbox"/>	Typ 1:	Sehr helle und empfindliche Haut, Sommersprossen, rotblondes Haar, helle Augen. Reaktion auf 30 Minuten Sonnenlicht: immer Rötung, niemals Bräunung; Sonnenbrand ab 10 Minuten.
<input type="checkbox"/>	Typ 2:	Helle und empfindliche Haut, oft Sommersprossen, helles Haar, helle Augen. Reaktion auf 30 Minuten Sonnenlicht: immer Rötung, manchmal Bräunung. Sonnenbrand ab 10 bis 20 Minuten.
<input type="checkbox"/>	Typ 3:	Mittlerer Teint, brünettes/ braunes Haar, helle oder dunkle Augen. Reaktion auf 30 Minuten Sonnenlicht: manchmal Rötung, immer Bräunung. Sonnenbrand ab etwa 30 Minuten.
<input type="checkbox"/>	Typ 4:	Bräunliche und wenig empfindliche Haut, dunkelbraunes/ schwarzes Haar, dunkle Augen. Reaktion auf 30 Minuten Sonnenlicht: niemals Rötung, immer Bräunung. Sonnenbrand ab etwa 45 Minuten.
<input type="checkbox"/>	Typ 5:	Dunkle und wenig empfindliche Haut, schwarzes Haar, dunkle Augen.
<input type="checkbox"/>	Typ 6:	Sehr dunkle und wenig empfindliche Haut, schwarzes Haar, dunkle Augen.

Fragebogen zur Vorgeschichte des Melanoms:

1. Wem sind als erstem Veränderungen am Nagel aufgefallen?

mir selber einem nahen Angehörigen dem Hausarzt dem Hautfacharzt
 dem/ der Fußpfleger/ in dem/ der Kosmetiker/ in anderen: _____

2. Wie lange haben Sie gewartet, bis Sie deswegen erstmals einen Arzt aufgesucht haben?

_____ Jahr/e, _____ Monat/e, _____ Tag/e

3. Bei welchem Arzt haben Sie sich zuerst vorgestellt?

beim Hausarzt beim niedergelassenen Hautfacharzt in der Hautklinik

4. **Bei wie vielen Ärzten sind Sie gewesen, bis die Diagnose gestellt wurde**
_____ Arzt/ Ärzte
5. **Wie lange nach Ihrer ersten Vorstellung bei einem Arzt wurde die Diagnose gestellt?**
_____ Jahr/e, _____ Monat/e, _____ Tag/e nach der Erstvorstellung
6. **Sind bei Ihren Familienmitgliedern Melanome vorgekommen?**
 nein ja
▪ Falls ja, wer leidet/ litt daran? (Eltern, Geschwister, Kinder, Großeltern, Onkel, Tante)

7. **Haben oder hatten Sie andere bösartige Erkrankungen?**
 nein ja
▪ Falls ja, welche?

8. **Sind bei Ihnen noch weitere Melanome diagnostiziert worden?**
 nein ja
▪ Falls ja, an welchen Stellen der Haut und in welchem Jahr?

9. **Wie und wann wurde das Melanom an Ihrem Finger / Ihrer Zehe operiert?**
 Amputation endgliederhaltende Entfernung des Nagelorgans anders: _____
Jahr: _____ Monat: _____
10. **In welcher Klinik wurde die Operation durchgeführt?**
 Hautklinik Chirurgische Klinik
11. **Sind bei Ihnen andere, gutartige Pigmentmale operativ entfernt wurden?**
 nein ja
▪ Falls ja, wie viele? _____

Fragen zum Krankheitsverlauf:

12. **Gab es Probleme bei der Wundheilung?**

nein ja

▪ Falls ja, welche?

13. **(Diese Frage gilt nur für Patienten, bei denen keine vollständige Amputation des Glieds durchgeführt wurde.)**

Hat der Finger / die Zehe die Funktionsfähigkeit wieder voll zurückerlangt?

nein ja

▪ Falls ja, wie lange hat es gedauert, bis die Funktion wieder voll vorhanden war?

_____ Jahr/e, _____ Monat/e, _____ Tag/e

14. **Ist das Melanom am operierten Finger / an der operierten Zehe erneut aufgetreten?**

nein ja

15. **Kam es zu Metastasen des Melanoms?**

nein ja

16. **Wann sind Sie zum letzten Mal zur Nachsorge gegangen?**

Jahr: _____ Monat: _____

▪ Falls Sie zur Nachsorge gegangen sind / gehen, wohin sind Sie zur Nachsorge gegangen / gehen Sie zur Nachsorge?

zum Hausarzt zum Hautfacharzt in die Hautklinik zu einem anderen Arzt

Fragen zu Beeinträchtigungen des Fingers / der Zehe nach der operativen Behandlung:

17. **Wie zufrieden sind Sie mit dem kosmetischen Ergebnis der Operation?**

sehr zufrieden

10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

 gar nicht zufrieden

18. **Wie stark ist die Funktion der Hand bzw. des Fußes aktuell eingeschränkt?**

sehr stark eingeschränkt

10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

 gar nicht eingeschränkt

19. **Wie stark ist die Funktion des Fingers bzw. der Zehe aktuell eingeschränkt?**

sehr stark eingeschränkt

10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

 gar nicht eingeschränkt

20. **Wie beurteilen Sie die Belastbarkeit des betroffenen Fingers / der betroffenen Zehe?**

voll belastbar gar nicht belastbar

21. **Wie beurteilen Sie das Feingefühl (Berührungsempfindlichkeit, Tasten, Fühlen) des betroffenen Fingers / der betroffenen Zehe?**

Völlig normal gar nicht vorhanden

22. **Verspüren Sie ein Taubheitsgefühl im betroffenen Finger / in der betroffenen Zehe?**

nein ja

▪ Falls ja, wie stark ist die Empfindung eingeschränkt?

sehr stark sehr wenig

23. **Haben Sie Schmerzen im betroffenen Finger / in der betroffenen Zehe?**

nein ja

▪ Falls Sie Schmerzen haben, wie häufig tritt der Schmerz auf?

mehrmals täglich 1 x täglich mehrmals wöchentlich 1 x wöchentlich seltener

▪ Falls Sie Schmerzen haben, wie würden Sie die maximale Schmerzintensität beurteilen?

sehr stark sehr schwach

▪ Falls Sie Schmerzen haben, wann tritt der Schmerz auf?

in Ruhe ohne Auslöser bei folgender Tätigkeit: _____

24. **Haben Sie außer Taubheit und Schmerzen andere Beschwerden am Finger / an der Zehe?**

nein ja

▪ Falls ja, welche Beschwerden sind das?

25. **(Diese Frage gilt nur für Patienten mit Zustand nach Melanom an einer Zehe.)
Wie häufig haben Sie Probleme bei folgenden Tätigkeiten in Ihrem Alltag?**

	immer	sehr häufig	häufig	manchmal	selten	nie
Tragen geschlossener Schuhe:	<input type="checkbox"/>					
Längeres Laufen / Gehen:	<input type="checkbox"/>					
Längeres Stehen:	<input type="checkbox"/>					
Tanzen, Sport, Gymnastik:	<input type="checkbox"/>					
Längeres Sitzen:	<input type="checkbox"/>					

(immer = mehrmals täglich, sehr häufig = 1 x täglich, häufig = mehrmals wöchentlich, manchmal = 1 x wöchentlich, selten = weniger als 4 x im Monat)

26. **(Diese Frage gilt nur für Patienten mit Zustand nach Melanom an einem Finger.)**
Wie häufig haben Sie Probleme mit der betroffenen Hand bei folgenden Tätigkeiten in Ihrem Alltag?

	immer	sehr häufig	häufig	manchmal	selten	nie
Tragen von z.B. Einkaufstaschen:	<input type="checkbox"/>					
Schreiben mit der operierten Hand*:	<input type="checkbox"/>					
Greifen einer Flasche:	<input type="checkbox"/>					
Halten von Besteck:	<input type="checkbox"/>					
Schließen von Knöpfen:	<input type="checkbox"/>					

(immer = mehrmals täglich, sehr häufig = 1 x täglich, häufig = mehrmals wöchentlich, manchmal = 1 x wöchentlich, selten = weniger als 4 x im Monat)
 *falls es sich um die Schreibhand handelt

27. **Fühlen Sie sich durch die Folgen der Operation in Ihrem Alltag eingeschränkt?**

nein ja

▪ Falls ja, bei welchen Tätigkeiten genau fühlen sie sich eingeschränkt?

28. **Waren Sie vor der Operation berufstätig?**

nein ja, ich war / bin tätig als (Beruf): _____

▪ Falls ja, konnten Sie nach der Operation in Ihrem Beruf weiterarbeiten?

nein ja

▪ Falls ja, ist es durch die Operation zu Beschwerden bei der Berufsausübung gekommen?

nein ja, und zwar bei folgenden Tätigkeiten: _____

29. **Hatte die Operation Auswirkungen auf die Ausübung Ihrer Hobbies?**

nein ja

▪ Falls ja, inwiefern? _____

30. **Hatte die Operation Auswirkungen auf Ihr Privatleben?**

nein ja

▪ Falls ja, inwiefern? _____

Falls Sie noch Anmerkungen oder Kommentare haben, schreiben Sie diese bitte auf die Rückseite!

Vielen Dank!

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Von der Nagelmatrix ausgehende unguale Melanome, unter dem Bild einer longitudinalen Melanonychie (links) und einer Nagelpigmentierung mit Hutchinson-Zeichen (rechts).	3
Abbildung 2:	Vom Nagelbett ausgehende unguale Melanome, unter dem Bild eines ulzerierten Tumors (links) und einer Nageldystruktion (rechts).	3
Abbildung 3:	Verschiedene Biopsieverfahren.	8
Abbildung 4:	Amputationshöhen für isolierte Fingeramputationen.	14
Abbildung 5:	Topographie der distalen Amputationen der Endphalanx.	14
Abbildung 6:	Vergleich des Alters bei Diagnosestellung zwischen den Geschlechtern bei 62 Patienten mit ungualem Melanom.	26
Abbildung 7:	Verteilung der 62 ungualen Melanome auf die einzelnen Phalangen.	27
Abbildung 8:	Von der Nagelmatrix ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild einer 2,5 mm breiten longitudinalen Melanonychie.	31
Abbildung 9:	Von der Nagelmatrix ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild einer inhomogenen, dunkelbraunen Melanonychie.	31
Abbildung 10:	Von der Nagelmatrix ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild einer Melanonychie mit positiven Hutchinson-Zeichen.	32
Abbildung 11:	Von der Nagelmatrix ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild einer 6 mm breiten streifenförmigen Melanonychie.	32
Abbildung 12:	Von der Nagelmatrix ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild einer 2 mm breiten longitudinalen Melanonychie.	32
Abbildung 13:	Von der Nagelmatrix ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild einer inhomogenen, braun-schwarzen, streifenförmigen Melanonychie des gesamten Nagels.	33
Abbildung 14:	Von der Nagelmatrix ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild einer 3 mm breiten longitudinalen Melanonychie.	33
Abbildung 15:	Von der Nagelmatrix ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild einer breitflächigen homogenen Melanonychie des gesamten Nagels.	33

Abbildung 16:	Von der Nagelmatrix ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild einer inhomogenen longitudinalen Melanonychie mit positivem Hutchinson-Zeichen.	34
Abbildung 17:	Vom Nagelbett ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild eines ulzerierten, unpigmentierten Tumors.	34
Abbildung 18:	Vom Nagelbett ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild eines ulzerierten, gering pigmentierten Tumors.	34
Abbildung 19:	Vom Nagelbett ausgehendes unguales Melanom unter dem Bild eines gering pigmentierten Tumors mit positivem Hutchinson-Zeichen.	35
Abbildung 20:	Gesamtüberleben des Patientenkollektivs bei 62 Patienten mit ungualem Melanom.	41
Abbildung 21:	Gesamtüberleben des Patientenkollektivs im Vergleich zwischen den beiden Operationsmethoden.	42
Abbildung 22:	Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis der Operation im Vergleich der beiden Operationsmethoden bei 24 Patienten mit ungualem Melanom (Frage 17).	45
Abbildung 23:	Ausmaß der Funktionseinschränkung der Hand bzw. des Fußes im Vergleich der beiden Operationsmethoden bei 23 Patienten mit ungualem Melanom (Frage 18).	46
Abbildung 24:	Ausmaß der Funktionseinschränkung des Fingers bzw. der Zehe im Vergleich der beiden Operationsmethoden bei 22 Patienten mit ungualem Melanom (Frage 19).	47
Abbildung 25:	Darstellung der Belastbarkeit des betroffenen Fingers bzw. der betroffenen Zehe im Vergleich der beiden Operationsmethoden bei 21 Patienten mit ungualem Melanom (Frage 20).	47
Abbildung 26:	Darstellung der Sensibilität (Berührungsempfindlichkeit, Tasten, Fühlen) des betroffenen Fingers / der betroffenen Zehe bzw. des Stumpfes im Vergleich der beiden Operationsmethoden bei 21 Patienten mit ungualem Melanom (Frage 21).....	48
Abbildung 27:	Darstellung der Stärke der Empfindungseinschränkung im Vergleich zwischen den beiden Operationsmethoden bei 12 Patienten mit ungualem Melanom (Frage 22 b).	49
Abbildung 28:	Darstellung der maximalen Schmerzintensität im Vergleich zwischen den beiden Operationsmethoden bei 10 Patienten mit ungualem Melanom (Frage 23 c).	50

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	ABCDEF-Regel des ungualen Melanoms nach <i>Levit et al.</i>	6
Tabelle 2:	Diagnosekriterien des ungualen Melanoms nach <i>Braun et al.</i>	7
Tabelle 3:	Durchschnittliches Alter der 62 Patienten bei Melanomdiagnose in Abhängigkeit vom Geschlecht.	25
Tabelle 4:	Verteilung der 62 ungualen Melanome auf die einzelnen Extremitäten.	27
Tabelle 5:	Zeitspanne zwischen den ersten Auffälligkeiten der 62 Patienten mit ungualem Melanom und der Erstvorstellung bei einem Arzt in Monaten.	29
Tabelle 6:	Zeitspanne zwischen der Erstvorstellung beim Hautarzt und der Diagnosestellung in Monaten bei 62 Patienten mit ungualem Melanom.	30
Tabelle 7:	Clark-Level bezogen auf das Gesamtkollektiv.	36
Tabelle 8:	Tumordicke nach Breslow in mm bezogen auf das Gesamtkollektiv.	37
Tabelle 9:	Tumorstadium der 62 ungualen Melanome nach der S3-Leitlinie „malignes Melanom“ aus dem Jahr 2016.	38
Tabelle 10:	Häufigkeitsdarstellung der angewandten Amputationshöhen.	39
Tabelle 11:	Zeitspanne bis zum Auftreten einer Metastase in Monaten.	40
Tabelle 12:	Nachbeobachtungszeit der 62 Patienten in Monaten.	40
Tabelle 13:	Operationsmethode und Amputationshöhe der teilamputierten Phalangen bei 25 befragten Patienten mit ungualen Melanomen.	44
Tabelle 14:	Darstellung der Häufigkeit des Auftretens von Schmerzen im Vergleich der beiden Operationsmethoden bei 10 Patienten mit ungualem Melanom (Frage 23b).	50
Tabelle 15:	Statistischer Vergleich zwischen den Mittelwerten der beiden Operationsmethoden bezüglich der Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis der Operation, der Funktionseinschränkung, der Belastbarkeit, des Feingefühls, der Empfindungseinschränkung und der Schmerzintensität der Phalanx bzw. der Hand / des Fußes.	52

Tabelle 16:	Häufigkeit des Auftretens von Problemen bei der Ausführung von verschiedenen Alltagstätigkeiten bei 24 Patienten mit ungualem Melanom der Zehe bzw. des Fingers im Vergleich zwischen den beiden Operationsmethoden (Frage 25/26).	54
Tabelle 17:	Statistischer Vergleich der Mittelwerte der beiden Operationsmethoden im Hinblick auf das Auftreten von Problemen bei der Ausführung verschiedener Alltagstätigkeiten bei 24 Patienten mit ungualem Melanom der Zehe bzw. des Fingers (Frage 25/26).	55
Tabelle 18:	Auswirkungen der Operation auf die Berufsausübung, das Ausüben von Hobbies und das Privatleben im Vergleich zwischen den beiden Operationsmethoden.	58
Tabelle 19:	Stadieneinteilung des Melanoms nach der S3- Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms aus dem Jahr 2016.	80
Tabelle 20:	TNM-Klassifikation des Melanoms nach der S3- Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms aus dem Jahr 2016.	81

9 Literaturverzeichnis

1. Fritsch, P., *Tumoren der Haut*, in *Dermatologie, Venerologie Grundlagen, Klinik, Atlas ; mit 268 Tabellen*, P. Fritsch, Editor. 2004, Springer: Berlin u.a. p. 585-697.
2. Garbe, C., *Management des Melanoms*. 2006, Heidelberg: Springer.
3. de Vries, E., et al., *Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia*. *Int J Cancer*, 2003. **107**(1): p. 119-26.
4. Roesch, A. and C. Berking, *Melanom*, in *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*, G. Plewig, et al., Editors. 2012, Springer: Berlin u.a. p. 1710-26.
5. Porras, B.H. and C.J. Cockerell, *Cutaneous malignant melanoma: classification and clinical diagnosis*. *Semin Cutan Med Surg*, 1997. **16**(2): p. 88-96.
6. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Register Nummer: 032-024OL. Version 2.0 v. Juli 2016; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom_2016-08.pdf.*
7. Gauwerky, K.J. and C. Berking, *[Melanoma of the nail apparatus]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2010. **135**(28-29): p. 1431-4.
8. Hutchinson, J., *Melanosis not often black: melanotic whitlow*. *British Medical Journal*, 1886. **1**(491).
9. Tan, K.B., et al., *Subungual melanoma: a study of 124 cases highlighting features of early lesions, potential pitfalls in diagnosis, and guidelines for histologic reporting*. *Am J Surg Pathol*, 2007. **31**(12): p. 1902-12.
10. Daly, J.M., R. Berlin, and C. Urmacher, *Subungual melanoma: a 25-year review of cases*. *J Surg Oncol*, 1987. **35**(2): p. 107-12.
11. Saida, T., *Heterogeneity of the site of origin of malignant melanoma in ungual areas: 'subungual' malignant melanoma may be a misnomer*. *Br J Dermatol*, 1992. **126**(5): p. 529.
12. Cohen, T., et al., *Subungual melanoma: management considerations*. *Am J Surg*, 2008. **195**(2): p. 244-8.
13. Moehrle, M., et al., *"Functional" surgery in subungual melanoma*. *Dermatol Surg*, 2003. **29**(4): p. 366-74.
14. Sureda, N., et al., *Conservative surgical management of subungual (matrix derived) melanoma: report of seven cases and literature review*. *Br J Dermatol*, 2011. **165**(4): p. 852-8.
15. Hamm, H., *Nagelerkrankungen*, in *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*, G. Plewig, et al., Editors. 2012: Berlin, Heidelberg. p. 1277-1301.

16. Quinn, M.J., et al., *Subungual melanoma of the hand*. J Hand Surg Am, 1996. **21**(3): p. 506-11.
17. O'Leary, J.A., et al., *Subungual melanoma. A review of 93 cases with identification of prognostic variables*. Clin Orthop Relat Res, 2000(378): p. 206-12.
18. Pack, G.T. and R. Oropeza, *Subungual melanoma*. Surg Gynecol Obstet, 1967. **124**(3): p. 571-82.
19. Patterson, R.H. and E.B. Helwig, *Subungual malignant melanoma: a clinical-pathologic study*. Cancer, 1980. **46**(9): p. 2074-87.
20. Rigby, H.S. and J.C. Briggs, *Subungual melanoma: a clinico-pathological study of 24 cases*. Br J Plast Surg, 1992. **45**(4): p. 275-8.
21. Dasgupta, T. and R. Brasfield, *Subungual Melanoma: 25-Year Review of Cases*. Ann Surg, 1965. **161**: p. 545-52.
22. Papachristou, D.N. and J.G. Fortner, *Melanoma arising under the nail*. J Surg Oncol, 1982. **21**(4): p. 219-22.
23. Hein, R., A. Gauger, and J. Ring, *Das akrolentiginöse Melanom*. Deutsches Ärzteblatt, 2001. **3**: p. 111-115.
24. Leppard, B., K.V. Sanderson, and F. Behan, *Subungual malignant melanoma: difficulty in diagnosis*. Br Med J, 1974. **1**(5903): p. 310-2.
25. Ghariani, N., et al., *Post traumatic amelanotic subungual melanoma*. Dermatol Online J, 2008. **14**(1): p. 13.
26. Braun, R.P., et al., *Diagnosis and management of nail pigmentations*. J Am Acad Dermatol, 2007. **56**(5): p. 835-47.
27. Dooley, T.P., K.E. Kindt, and M.E. Baratz, *Subungual tumors*. Hand (N Y), 2012. **7**(3): p. 252-8.
28. Grant-Kels, J.M., E.T. Bason, and C.M. Grin, *The misdiagnosis of malignant melanoma*. J Am Acad Dermatol, 1999. **40**(4): p. 539-48.
29. High, W.A., et al., *Presentation, histopathologic findings, and clinical outcomes in 7 cases of melanoma in situ of the nail unit*. Arch Dermatol, 2004. **140**(9): p. 1102-6.
30. Phan, A., et al., *Dermoscopic features of acral lentiginous melanoma in a large series of 110 cases in a white population*. Br J Dermatol, 2010. **162**(4): p. 765-71.
31. Haneke, E. and R. Baran, *Longitudinal melanonychia*. Dermatol Surg, 2001. **27**(6): p. 580-4.
32. Baran, R. and P. Kechijian, *Hutchinson's sign: a reappraisal*. J Am Acad Dermatol, 1996. **34**(1): p. 87-90.
33. Haufs, M.G., et al., *[Longitudinal melanonychia. Diagnosis, differential diagnosis and therapy]*. Dtsch Med Wochenschr, 2001. **126**(19): p. 561-4.
34. Leyden, J.J., D.A. Spott, and H. Goldschmidt, *Diffuse and banded melanin pigmentation in nails*. Arch Dermatol, 1972. **105**(4): p. 548-50.

35. Monash, S., *Normal pigmentation in the nails of the Negro*. Arch of Dermatol., 1932. **12**: p. 876-881.
36. Krementz, E.T., et al., *Acral lentiginous melanoma. A clinicopathologic entity*. Ann Surg, 1982. **195**(5): p. 632-45.
37. Levit, E.K., et al., *The ABC rule for clinical detection of subungual melanoma*. J Am Acad Dermatol, 2000. **42**(2 Pt 1): p. 269-74.
38. Braun, R.P., et al., *Dermoscopy of pigmented skin lesions*. J Am Acad Dermatol, 2005. **52**(1): p. 109-21.
39. Bafounta, M.L., et al., *Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests*. Arch Dermatol, 2001. **137**(10): p. 1343-50.
40. Harmelin, E.S., et al., *Acral lentiginous melanoma*. J Foot Ankle Surg, 1998. **37**(6): p. 540-5.
41. Park, S.W., et al., *Scattered atypical melanocytes with hyperchromatic nuclei in the nail matrix: diagnostic clue for early subungual melanoma in situ*. J Cutan Pathol, 2015.
42. Baran, R. and P. Kechijian, *Longitudinal melanonychia (melanonychia striata): diagnosis and management*. J Am Acad Dermatol, 1989. **21**(6): p. 1165-75.
43. Aad, G., et al., *ATLAS Run 1 searches for direct pair production of third-generation squarks at the Large Hadron Collider*. Eur Phys J C Part Fields, 2015. **75**(10): p. 510.
44. Jellinek, N., *Nail matrix biopsy of longitudinal melanonychia: diagnostic algorithm including the matrix shave biopsy*. J Am Acad Dermatol, 2007. **56**(5): p. 803-10.
45. Kaufmann, R., M. Podda, and E. Landes, *Dermatologische Operationen Farbatlas und Lehrbuch der Hautchirurgie ; 26 Tabellen*. 4., aktualisierte und erw. Aufl. ed. 2011, Stuttgart u.a.: Thieme. 31-78.
46. Takematsu, H., et al., *Subungual melanoma. A clinicopathologic study of 16 Japanese cases*. Cancer, 1985. **55**(11): p. 2725-31.
47. Martin, D.E., J.C. English, and R.J. Goitz, *Subungual malignant melanoma*. J Hand Surg Am, 2011. **36**(4): p. 704-7.
48. Karakousis, C.P., *Surgical treatment of malignant melanoma*. Surg Clin North Am, 1996. **76**(6): p. 1299-312.
49. Rauschenberg, R., et al., *Systemtherapie des metastasierten malignen Melanoms*. J Dtsch Dermatol Ges, 2015. **13**(12): p. 1223-38.
50. Guadarrama-Orozco, J.A., et al., *Braf V600E mutation in melanoma: translational current scenario*. Clin Transl Oncol, 2016.
51. Suzuki, S., et al., *Current status of immunotherapy*. Jpn J Clin Oncol, 2016.
52. Ivashko, I.N. and J.M. Kolesar, *Pembrolizumab and nivolumab: PD-1 inhibitors for advanced melanoma*. Am J Health Syst Pharm, 2016. **73**(4): p. 193-201.

53. Paul, E., H. Kleiner, and R.H. Bodeker, [*Epidemiology and prognosis of subungual melanoma*]. *Hautarzt*, 1992. **43**(5): p. 286-90.
54. Amin, B., et al., *Histologic distinction between subungual lentigo and melanoma*. *Am J Surg Pathol*, 2008. **32**(6): p. 835-43.
55. Banfield, C.C., J.C. Redburn, and R.P. Dawber, *The incidence and prognosis of nail apparatus melanoma. A retrospective study of 105 patients in four English regions*. *Br J Dermatol*, 1998. **139**(2): p. 276-9.
56. Glat, P.M., et al., *The management of pigmented lesions of the nail bed*. *Ann Plast Surg*, 1996. **37**(2): p. 125-34.
57. Dika, E., et al., *The Prognosis of Nail Apparatus Melanoma: 20 Years of Experience from a Single Institute*. *Dermatology*, 2016. **232**(2): p. 177-84.
58. Sahin, M.T., et al., *Early diagnosed but late treated subungual melanoma*. *Acta Derm Venereol*, 2006. **86**(3): p. 262-3.
59. Hoffmann, R., *Checkliste Handchirurgie*. 3. Aufl. ed. Checklisten der aktuellen Medizin. 2009, Stuttgart u.a.: Thieme. p. 30-31.
60. Oh, B.H., et al., *Delayed Reconstruction for the Non-Amputative Treatment of Subungual Melanoma*. *Ann Dermatol*, 2015. **27**(4): p. 417-22.
61. Brückner, H., *Amputationen und Exartikulationen an den Extremitäten*, in *Chirurgische Operationslehre*, E. Derra, P. Huber, and W. Schmitt, Editors. 1975, Georg Thieme Verlag: Leipzig. p. 18-21.
62. Dautel, G., *Vorläufige und endgültige Amputationen*, in *Chirurgie der Hand; Band 1: Der Notfall*, M. Merle, G. Dautel, and S. Rehart, Editors. 1997, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. p. 209-213.
63. Heaton, K.M., et al., *Surgical management and prognostic factors in patients with subungual melanoma*. *Ann Surg*, 1994. **219**(2): p. 197-204.
64. Slingluff, C.L., Jr., R. Vollmer, and H.F. Seigler, *Acral melanoma: a review of 185 patients with identification of prognostic variables*. *J Surg Oncol*, 1990. **45**(2): p. 91-8.
65. Park, K.G., K. Blessing, and N.M. Kernohan, *Surgical aspects of subungual malignant melanomas. The Scottish Melanoma Group*. *Ann Surg*, 1992. **216**(6): p. 692-5.
66. Mummendey, H.D., *Die Fragebogen-Methode Grundlagen und Anwendung in Persönlichkeits-, Einstellungs- und Selbstkonzeptforschung*. 3. Aufl. ed. 1999, Göttingen u.a.: Hogrefe. 240 S.
67. Friedrichs, J., *Methoden empirischer Sozialforschung*. 14. Aufl. ed. WV-Studium. 1990, Opladen: Westdt. Verl. 429 S.
68. Kromrey, H. and J. Ströbing, *Empirische Sozialforschung Modelle und Methoden der standardisierten Datenerhebung und Datenauswertung*. 12., überarb. und erg. Aufl. ed. Utb. 2009, Stuttgart: Lucius & Lucius. IX, 552 S.
69. Raab-Steiner, E. and M. Benesch, *Der Fragebogen von der Forschungsidee zur SPSS-Auswertung*. 3., aktualisierte und überarb. Aufl. ed. Utb. 2012, Wien: facultas wuv Verl. 192 S.

70. Kirchberger, I., *Der SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand: Anwendung, Auswertung, Interpretation*. Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin: Konzepte, Methoden, Anwendung, ed. U. Ravens-Sieberer, Ciezy, A. 2000, Landsberg.
71. Germann, G.e.a. *Der DASH-Fragebogen*. 2006; Available from: http://dash.iwh.on.ca/system/files/translations/DASH_German_2012.pdf.
72. *Michigan Hand Outcome Questionnaire (MHQ)*. 1998; Available from: http://download.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/PermaLink/PRS/A/PRS_128_1_2011_05_11_CHUNG_203363_SDC1.pdf.
73. Miura, S. and K. Jimbow, *Clinical characteristics of subungual melanomas in Japan: case report and a questionnaire survey of 108 cases*. J Dermatol, 1985. **12**(5): p. 393-402.
74. Blessing, K., N.M. Kernohan, and K.G. Park, *Subungual malignant melanoma: clinicopathological features of 100 cases*. Histopathology, 1991. **19**(5): p. 425-9.
75. Briggs, J.C., *Subungual malignant melanoma: a review article*. Br J Plast Surg, 1985. **38**(2): p. 174-6.
76. Hudson, D.A., et al., *Subungual melanoma of the hand*. J Hand Surg Br, 1990. **15**(3): p. 288-90.
77. Izumi, M., et al., *Subungual melanoma: histological examination of 50 cases from early stage to bone invasion*. J Dermatol, 2008. **35**(11): p. 695-703.
78. Finley, R.K., 3rd, et al., *Subungual melanoma: an eighteen-year review*. Surgery, 1994. **116**(1): p. 96-100.
79. Cochran, A.M., et al., *Subungual melanoma: a review of current treatment*. Plast Reconstr Surg, 2014. **134**(2): p. 259-73.
80. Clarkson, J.H., et al., *Subungual melanoma in situ: two independent streaks in one nail bed*. Br J Plast Surg, 2002. **55**(2): p. 165-7.
81. Rayatt, S.S., A.L. Dancey, and P.M. Davison, *Thumb subungual melanoma: is amputation necessary?* J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2007. **60**(6): p. 635-8.
82. Duarte, A.F., et al., *Nail matrix melanoma in situ: conservative surgical management*. Dermatology, 2010. **220**(2): p. 173-5.
83. Nakamura, Y., et al., *Effects of non-amputative wide local excision on the local control and prognosis of in situ and invasive subungual melanoma*. J Dermatol, 2015. **42**(9): p. 861-6.
84. Smock, E.D., A.G. Barabas, and J.L. Geh, *Reconstruction of a thumb defect with Integra following wide local excision of a subungual melanoma*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010. **63**(1): p. e36-7.
85. Chung, K.C. and F.C. Wei, *An outcome study of thumb reconstruction using microvascular toe transfer*. J Hand Surg Am, 2000. **25**(4): p. 651-8.
86. Merle, M., *[Reconstruction of amputated thumb: 20 years of development of techniques and indications]*. Bull Acad Natl Med, 1996. **180**(1): p. 195-210; discussion 211-4.

87. Haddock, N.T., et al., *Wide local en bloc excision of subungual melanoma in situ*. *Ann Plast Surg*, 2014. **73**(6): p. 640-4.

Abkürzungsverzeichnis

A	Amputation bzw. Teilamputation
BRAF	B-rapidly accelerated fibrosarcoma
bzw.	beziehungsweise
c-KIT	Tyrosinkinase, die als Rezeptor für einen Wachstumsfaktor dient
CL	Clark-Level
cm	Zentimeter
CTLA-4-AK	cytotoxic T-lymphocyte-associated-protein-4-Antikörper
DASH	Disabilities of Arm, Shoulder and Hand
DITC	Dacarbacin
E	Endgliederhaltende Operation
En-bloc-Resektion	Entfernung mit benachbarten Organen
H	Häufigkeit
HLA-A2	human leukocyte antigen A2
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
Max.	Maximum
MCP-Gelenk	Metakarpophalangealgelenk
MEK = MAP2K1	mitogen-activated protein kinase kinase
Min.	Minimum
mm	Millimeter
MW	Mittelwert
OPM	Operationsmethode
P	Prozent
PD1-Proteine	programmed cell death-1-Proteine
PNP	Proximale Nagelplatte
PNW	Proximaler Nagelwall
R0-Resektion	Entfernung des Tumors im Gesunden

R1-Resektion	makroskopische Entfernung des Tumors
R2-Resektion	größere, makroskopisch sichtbare Teile des Tumors konnten nicht entfernt werden
S3-Leitlinie	Die Leitlinie hat alle Elemente einer systematischen Entwicklung durchlaufen.
SA	Standardabweichung
SF-36	Short-Form-36-Questionnaire
TD	Tumordicke nach Breslow
TNM-Klassifikation	International einheitliche Tumorklassifikation (T = Tumor, N = Nodus, M = Metastasen)
UV-Strahlung	Ultraviolette-Strahlung
z.B.	zum Beispiel

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz besonders bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Henning Hamm für die Überlassung meines Themas, die wohlwollende Betreuung meiner Arbeit und die vielen Anregungen, Ideen und Vorschläge bedanken.

Großer Dank geht auch an die Mitarbeiter der Hautklinik Würzburg für die Bereitstellung von Akten und Bildmaterial und vor allem an die Oberarztsekretärin Frau Ute Düchs für die hervorragende Organisation und stete Hilfsbereitschaft.

Ich danke auch den Mitarbeitern des Tumorregisters in Würzburg für die Bereitstellung der benötigten Daten und der studentischen statistischen Beratung der Universität Würzburg für die wichtige Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Vor allem danke ich auch meinen Eltern, dass sie mir mein Studium und damit auch diese Arbeit ermöglicht haben und meinen Freunden und meiner Familie für die Unterstützung, die Beratung und das Korrekturlesen.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Ehemann, Ben, der mich während des Studiums und dem Verfassen dieser Arbeit immer wieder unterstützt, aufgemuntert und vor allem, hin und wieder, zum Einlegen einer Pause aufgefordert hat.