

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen

**Vergleich zweier histologischer Anfärbungsverfahren beim
Lentigo maligna Melanom und bei der Lentigo maligna**

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

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

vorgelegt von

Behrens, Victoria

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. H.-M. Häfner

2. Berichterstatter: Professorin Dr. F. Ghoreschi

Tag der Disputation: 17.08.2022

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------|
| Abbildungsverzeichnis | V |
| Tabellenverzeichnis | VI |
| Abkürzungsverzeichnis | VIII |
| 1. Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Das Maligne Melanom | 1 |
| 1.2 Lentigo maligna und Lentigo maligna Melanom | 1 |
| 1.3 Risikofaktoren..... | 2 |
| 1.4 Histopathologie..... | 3 |
| 1.5 Differentialdiagnose | 3 |
| 1.6 Tumorparameter | 5 |
| Clark-Level | 5 |
| Tumordicke nach <i>Breslow</i> | 6 |
| TMN-Klassifizierung..... | 6 |
| 1.7 Therapeutische Maßnahmen und Chirurgische Therapie..... | 12 |
| Operative Verfahren (WLE, Staged excision mit 3D Histologie) | 12 |
| 1.8 Immunhistologie | 13 |
| HMB-45 | 14 |
| Tyrosinase | 14 |
| Melan-A/ MART-1 | 14 |
| S-100..... | 15 |
| MITF- microphthalmia transcription factor | 15 |
| 1.9 Subklinisches Ausbreitungsmuster und Rezidivbildung von Lentigo maligna und Lentigo maligna Melanom | 16 |
| 1.10 Zielsetzung und Fragestellung | 17 |
| 2. Material und Methoden | 18 |
| 2.1 Erhebung der Daten | 18 |
| 2.2 Statistische Auswertung..... | 20 |
| 3. Ergebnisse..... | 22 |
| 3.1 Charakterisierung des Gesamtkollektivs | 22 |
| 3.1.1 Alter bei Diagnosestellung in Jahren..... | 22 |
| 3.1.2 Lokalisation | 24 |
| 3.1.3 Verteilung LM und LMM..... | 25 |
| 3.1.4 Häufigkeitsverteilung Clark-Level..... | 25 |
| 3.1.5 Tumordicke..... | 26 |
| 3.1.6 Tumorparameter Länge, Breite und Fläche | 27 |

| | | |
|--------|---|----|
| 3.1.7 | Operationen an Primärtumor und Rezidivtumor | 28 |
| 3.1.8 | Sentinel Lymph node Biopsy (SLNB) | 28 |
| 3.1.9 | Andere Neoplasien (Non-Melanoma Skin Cancer-NMSC) mit Assoziation der aktinischen Schädigung in Anamnese oder Nachsorgezeitraum | 29 |
| 3.1.10 | Lokalrezidive | 30 |
| 3.1.11 | Zeit bis Lokalrezidiv | 31 |
| 3.1.12 | Entstehung von Lokalrezidiven bei Rezidivtumoren | 31 |
| 3.2 | Charakterisierung des Kollektivs nach histologischem Anfärbungsverfahren | 34 |
| 3.2.1 | Verteilung konventioneller Färbung und immunhistochemischer Färbung bei LM und LMM | 34 |
| 3.2.2 | Vergleich Anzahl Nachexzisionen | 35 |
| 3.2.3 | Vergleich Sicherheitsabstände | 39 |
| 3.2.4 | Vergleich der Sicherheitsabstände bei LM und LMM | 42 |
| 3.2.5 | Vergleich Histologische Färbung und Rezidivbildung | 43 |
| 3.2.6 | Gesamtlokalrezidive | 45 |
| 3.2.7 | Rezidivbildung beim Lentigo maligna und dem Lentigo maligna Melanom 46 | |
| 3.2.8 | Erneute Rezidive bei Rezidivtumoren zum Beobachtungsbeginn | 48 |
| 3.3 | Kaplan Meier Darstellung zur Untersuchung von Rezidiventwicklung | 51 |
| 3.4 | Nominal logistische Anpassung zur Rezidiventwicklung | 53 |
| 4. | Diskussion | 55 |
| 4.1. | Diskussion der Methoden: | 55 |
| 4.2. | Diskussion der Unterschiede der Gruppen in Bezug auf klinische Parameter, Sicherheitsabstände und Nachexzisionen | 56 |
| 4.3. | Diskussion des Lokalrezidivauftritts im Gruppenvergleich der konventionell histologischen Färbung und zusätzlicher immunhistochemischer Aufarbeitung | 58 |
| 4.4. | Entstehungszeitpunkt der Lokalrezidive | 59 |
| 4.5. | Unterschiede der Lokalrezidivrate zwischen Primär- und Rezidivtumoren | 60 |
| 4.6. | Diskussion der Risikofaktoren zur Lokalrezidiventstehung | 60 |
| 5. | Zusammenfassung | 62 |
| 6. | Literaturverzeichnis | 64 |
| 7. | Erklärung zum Eigenanteil | 68 |
| 8. | Danksagung | 69 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Unterschiedliche histologische Aufarbeitung bei mikroskopisch kontrollierter Chirurgie[36]..... | 13 |
| Abbildung 2: Boxplot Alter bei Diagnose | 23 |
| Abbildung 3: Histogramm Alter bei Diagnose | 23 |
| Abbildung 4: Balkendiagramm Lokalisation..... | 25 |
| Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung Clark Level | 26 |
| Abbildung 6: Gruppiertes Balkendiagramm-Verteilung von histologischer Färbung auf LM und LMM..... | 35 |
| Abbildung 7: Balkendiagramm zur Häufigkeitsverteilung Anzahl Nachexzisionen bis R0 | 37 |
| Abbildung 8: Balkendiagramm Häufigkeitsverteilung Anzahl Nachexzisionen bis R0 immunhistochemische Färbung | 39 |
| Abbildung 9: Histogramm Sicherheitsabstände bei konventioneller Färbung (HE) | 41 |
| Abbildung 10: Histogramm Sicherheitsabstände bei immunhistochemischer Färbung | 42 |
| Abbildung 11: Gruppiertes Boxplot von Summe Sicherheitsabstände konventionelle Färbung HE und immunhistochemischer Färbung | 42 |
| Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve Lokalrezidiventstehung konventionelle (HE) und immunhistochemische Färbung | 52 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Tumordicke Nach Breslow..... | 6 |
| Tabelle 2: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016)..... | 7 |
| Tabelle 3:N-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016)..... | 8 |
| Tabelle 4: M-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016)..... | 10 |
| Tabelle 5:Stadieneinteilung des malignen Melanoms - pathologisch (AJCC 2016 / UICC 2016)..... | 11 |
| Tabelle 6: Lageparameter Alter bei Diagnose | 22 |
| Tabelle 7: Häufigkeitenverteilung Lokalisation | 24 |
| Tabelle 8: Häufigkeitenverteilung LM und LMM im Kollektiv..... | 25 |
| Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung Clark Level | 26 |
| Tabelle 10: Lageparameter Tumordicke..... | 27 |
| Tabelle 11: Lageparameter zu Tumorlänge,-breite und -fläche | 28 |
| Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung Primär-und Rezidivtumore | 28 |
| Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung SLNB..... | 29 |
| Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung von zusätzlich auftretenden NMCS mit Assoziation der aktinischen Schädigung in Anamnese oder Nachsorgezeitraum..... | 29 |
| Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung erstes Lokalrezidiv (1.LR) | 30 |
| Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung Lokalrezidive gesamt..... | 30 |
| Tabelle 17: Lagemaße zu Zeit bis zur Entstehung 1.LR (Monate)..... | 31 |
| Tabelle 18:Häufigkeitsverteilung von Lokalrezidiventstehung nach Rezidivoperation.. | 32 |
| Tabelle 19: Kreuztabelle Rezidiventstehung nach Rezidivoperation | 32 |
| Tabelle 20: Mann-Whitney- U Test Lokalrezidivbildung nach Rezidivoperation..... | 33 |
| Tabelle 21: Kolmogorov-Smirnov Test Lokalrezidivbildung nach Rezidivoperation | 33 |
| Tabelle 22: Kreuztabelle Verteilung histologische Färbung bei LM und LMM..... | 34 |
| Tabelle 23: Chi-Quadrat-Test zu Verteilung histologische Färbung auf LM und LMM . | 35 |
| Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung Anzahl Nachexzisionen bis R0: Konventionelle Färbung (HE)..... | 36 |
| Tabelle 25: Lagemaße Anzahl Nachexzisionen bis R0: konventionelle Färbung (HE) | 36 |
| Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung Anzahl Nachexzisionen bis R0 immunhistochemische Färbung | 38 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 27: Lagemaße Anzahl Nachexzisionen bis R0 immunhistochemische Färbung | 38 |
| Tabelle 28: Mann-Whitney-U Test Vergleich von Anzahl der Nachexzisionen | 39 |
| Tabelle 29: Sicherheitsabstände gesamt konventionelle Färbung (HE) | 40 |
| Tabelle 30: Sicherheitsabstände gesamt Immunhistologie..... | 40 |
| Tabelle 31: Mann-Whitney-U Test Vergleich der Sicherheitsabstände | 42 |
| Tabelle 32: Vergleich Sicherheitsabstände LM und LMM bei Konventioneller und immunhistochemischer Färbung | 43 |
| Tabelle 33: Kreuztabelle Rezidivbildung und Histologische Färbung | 44 |
| Tabelle 34: Chi-Quadrat-Test zur Rezidivbildung und Histologischer Färbung..... | 44 |
| Tabelle 35: Häufigkeitsverteilung Gesamtzahl Rezidive konventionelle Färbung (HE) 45 | |
| Tabelle 36: Häufigkeitsverteilung Gesamtzahl Rezidive immunhistochemische Färbung | 45 |
| Tabelle 37: Mann-Whitney-U Test Verteilung Gesamtzahl Rezidive | 46 |
| Tabelle 38: Kreuztabelle zur Verteilung der Rezidivbildung bei der Im und dem LMM. 47 | |
| Tabelle 39: Mann-Whitney-U Test Rezidivbildung bei LM und LMM | 48 |
| Tabelle 40: Übersichtstabelle Vergleich konventionelle und immunhistochemische Färbung verschiedener Parameter..... | 48 |
| Tabelle 41: Mittelwerte und Mediane für die rezidivfreie Überlebenszeit | 52 |
| Tabelle 42: Nominal-logistische Anpassung für Lokalrezidivbildung..... | 53 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------|--|
| 3D | 3 dimensional |
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| Abb. | Abbildung |
| bzw. | beziehungsweise |
| cm | Zentimeter |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| et al. | et alii |
| HE | Hämatoxylin und Eosin |
| i.B. | im Bereich |
| IHC | Immunhistochemie |
| KI | Konfidenzintervall |
| LM | Lentigo maligna |
| LMM | Lentigo maligna Melanom |
| LR | Lokalrezidiv |
| MART-1 | (Melanoma Antigen Recognized by T cells) |
| mm | Millimeter |
| mm ² | Quadratmillimeter |
| n | Anzahl |
| p | probalitas/ Wahrscheinlichkeit |
| R0 | Tumorfremie Resektion |
| RR | Rezidivrate |
| Sign. | Signifikanz |
| SSM | Superfiziell Spreitendes Melanom |
| Std | Standardabweichung |
| Tab. | Tabelle |
| TD | Tumordicke |
| UV-A | Ultraviolett A |
| UV-B | Ultraviolett B |
| UV | Ultraviolett |

| | |
|------|---------------------|
| Vgl. | Vergleiche |
| vs. | Versus |
| WLE | Weite Lokalexzision |

1. Einleitung

1.1 Das Maligne Melanom

Das Maligne Melanom, auch als „schwarzer Hautkrebs“ bezeichnet, gehört zur Gruppe der melanozytären Neoplasien. Von Melanozyten ausgehend, können Melanome in jedem Areal der Haut entstehen, seltener sind die Schleimhäute, Leptomeningen oder das Innenohr betroffen. Charakteristisch für das Melanom ist die bräunlich-schwarze Färbung des Tumors, doch auch rötlich gefärbte und amelanotische Varianten sind beschrieben [1].

Mit steigender Inzidenz gehört das Melanom zu den 8 häufigsten soliden Tumoren in Deutschland. Pro 100.00 Einwohner werden jährlich etwa 25 Neuerkrankungen verzeichnet, wobei der Trend in den vergangenen Jahren steigt [2].

Obwohl das Melanom nur 4% der Krebsneuerkrankungen ausmacht, bedingt es 90% der Sterbefälle durch Hautkrebs. Das hohe Metastasierungsrisiko, steigende Inzidenz sowie hohe Sterblichkeitsraten erklären die Dringlichkeit für frühzeitige Diagnose und Behandlung [2, 3].

Basierend auf Wachstumsart und Lokalisation des Tumors wird klinisch und histopathologisch zwischen vier Subtypen unterschieden: Superfiziell Spreitendes Melanom (SSM), Noduläres Melanom (NM), Akolentiginöses Melanom (ALM) und Lentigo maligna Melanom (LMM) [4, 5].

1.2 Lentigo maligna und Lentigo maligna Melanom

Lentigo maligna

Die Lentigo maligna (LM) ist eine Vorstufe des invasiven Subtyps des Lentigo maligna Melanoms. Sie tritt vorläufig in Hautarealen auf, die von chronischer Sonnenexposition gekennzeichnet sind. Zumeist sind daher Kopf - und Halsbereiche betroffen. Klinisch und histopathologisch unterscheidet sich die Lentigo maligna von anderen *in situ* Melanomen als bräunlich-schwarze Makula mit eher langsamem Wachstums und Invasion der dermalen Bereiche.

Die Inzidenz der Lentigo maligna und Lentigo maligna Melanomen ist steigend. Nach *Grevelig et al.* stieg in den Jahren 1989 zu 2013 die Inzidenz der Lentigo maligna von 0,72 auf 3,84 pro 100.000 Einwohner. Hierbei werden neben Sensibilisierung der Bevölkerung, sowie Verbesserung in Vorsorge und Diagnose aber auch eine „echte“ vermehrte Inzidenz beschrieben [6, 7].

Zwischen 0,7 - 5% der Lentigo maligna Läsionen progredient zu einem Lentigo maligna Melanom [4, 8] .

Lentigo maligna Melanom

Etwa 4-15% der Melanome gehen auf das Lentigo maligna Melanom (LMM) zurück. Hauptsächlich auftretend in Arealen mit sonnenexponierter Haut, zeigen sich auch hier Kopf- und Gesichtsbereiche als Prädilektionsstellen. Klinischer Befund ist in der Regel eine bräunliche Makula mit unregelmäßiger Färbung und unscharf begrenzten Rändern [1, 9]. Nachdem die Lentigo maligna als *in situ* Form ausschließlich aus einer epidermalen Komponente besteht, zeigt sich beim manifestierten LMM eine Invasion in die subdermalen Zonen.

Klinisch präsentieren sich die Lentigo maligna und das Lentigo maligna Melanom als langsam wachsende, bräunlich- pigmentierte Makula in chronisch sonnengeschädigter Haut. Vorzugsweise sind Kopf- und Halsbereiche älterer Patienten zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr betroffen [9, 10]. Die meisten Läsionen befinden sich im Bereich der Augen, Wangen, Nasen und Ohren. Sie variieren in Größe und Färbung von braun- schwarz bis amelanotisch [11, 12].

1.3 Risikofaktoren

Die Entstehung der Lentigo maligna und des invasiven Lentigo maligna Melanoms ist multifaktoriell bedingt und beruht auf einem Zusammenspiel von genetischer Prädisposition und exogenen Faktoren.

Die UV-Strahlung der Sonne zählt zu den Hauptfaktoren in der Entstehung von Melanomen und nichtmelanozytärem Hautkrebs. Die ultraviolette (UV) Strahlung der Sonne besteht aus UV-A, UV-B und UV-C Strahlen. Die hautkrebsin-

duzierende Wirkung der UV- Strahlung ist abhängig von ihrer Wellenlänge. UV-C Strahlung ist kurzwellig und penetriert die Haut nicht. 90-95% der Strahlung besteht aus langwelliger UV-A Strahlung. Diese reicht bis in die Dermis und schädigt die DNA durch photosensitivierende Wirkung. Im Gegensatz dazu wird UV-B Strahlung direkt von der DNA absorbiert und kann dort Mutationen und Karzinogenese auslösen [13]. Die Art und Dauer der Sonnenexposition, Sonnenbrände in der Anamnese und UV-schützende Verhaltensweisen spielen eine Rolle in der Entstehung von epitheliale Hautkrebs.

Endogene Risikofaktoren wie genetischer Prädisposition, helle Haut und Augenfarbe und Immunsuppression können Aufschluss über das individuelle Risikoprofil geben [14]. Im Gegensatz zu anderen Melanomtypen scheint die Anzahl dysplastischer Nävi nicht in Relation mit LM/LMM zu stehen. Von größerer Bedeutung allerdings ist die Assoziation mit anderen nicht-melanozytären Hauttumoren [15].

1.4 Histopathologie

Histologisch charakteristisch für die Lentigo maligna und das Lentigo maligna Melanom ist die erhöhte Anzahl atypischer Melanozyten in der Basalregion der Epidermis. Mit prominenten oder multiplen Nuclei sind die abnormalen Melanozyten einzeln oder in typischer Nestung verteilt und können weit über die klinischen Ränder hinausreichen. Wanderung innerhalb der Epidermis ist ein häufiges Merkmal. Weitere Kriterien für eine LM ist eine atrophe Epidermis mit verstrichenen Reteleisten, Assoziation mit solarer Elastose sowie dermales Infiltrat von Lymphozyten und Melanophagen. Besonderes Merkmal der LM ist die Extension der atypischen Melanozyten in die Adnexstrukturen entlang von Haarfollikeln oder Talgdrüsenausgängen [10, 16-18].

1.5 Differentialdiagnose

Die mitunter größte Schwierigkeit in der Therapie stellt die korrekte Diagnose und Bestimmung des Ausmaßes der LM bzw. LMM dar. Differentialdiagnosti-

sche Abgrenzung von seborrhoischer Keratose, superfiziell spreitendem Melanom, melanozytärer Hyperplasie und atypischer lentiginöser Nävi ist dabei nicht immer eindeutig und histologische Kriterien der jeweiligen Form sollten in Betracht gezogen werden.

Seborrhoische Keratose

Die Seborrhoische Keratose ist eine sehr häufig auftretende, benigne Wucherung der Haut älterer Menschen. Zunächst als pigmentierte Makula auftretend, zeigt sich im späteren Verlauf gelegentlich exophytisches Wachstum. Stark pigmentierte seborrhoische Keratosen können klinisch dem Malignen Melanom ähneln, weshalb dies als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden sollte. Die Behandlung seborrhoischer Keratosen ist nicht erforderlich und lediglich aus kosmetischen Gründen indiziert [19].

Superfiziell spreitendes Melanom

Differentialdiagnostisch abzugrenzen vom LM ist das superfiziell spreitende Melanom (SSM). Das SSM kann an jeder Körperstelle auftreten. Typischerweise ist das SSM kleiner im Durchmesser, eleviert und tritt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr deutlich früher auf als das Lentigo maligna und Lentigo maligna Melanom.

Histologische Unterscheidung vom LM kann schwierig sein. Abgrenzend zeigt sich beim SSM eine normale Epidermis und Dermis ohne Atrophie und solare Elastose. Die melanozytäre Dysplasie im SSM ist monomorph und infiltriert nicht die Adnexstrukturen [20].

Atypischer lentiginöser Nävus/ dysplastischer Nävus

Atypische Nävi, auch häufig als dysplastische Nävi bezeichnet, sind in etwa 10% der Bevölkerung zu finden. Ob dysplastische Nävi als eigenständige Variante oder Vorläufer vom Melanom zu betrachten ist, ist Gegenstand der Kontroverse [21, 22].

Sowohl die klinische als auch die histologische Differentialdiagnose von dysplastischen Nävi und LM ist nicht immer eindeutig. Klinische Kriterien für atypische Nävi sind eine makuläre Komponente sowie mindestens drei der folgen-

den Merkmale: unregelmäßige Abgrenzung, Mindestgröße von 5 mm, mehrfarbig, Erythem und Erhabenheit [18, 23].

Dysplastische Nävi zeigen histologisch zytologischer Atypie und Asymmetrie, subepidermale Fibroplasie und melanozytärer Hyperplasie. Charakteristisch ist zudem eine vermehrte melanozytäre Nestung in basalen Anteilen der Epidermis mit Veränderungen im Stroma, Veränderung in eine lentiginöse oder epitheloide Zellstruktur und Verlängerung der Retezapfen. Abhängig vom Ausmaß der Atypie und strukturellen Desorganisation ist die Differenzierung vom Melanoma *in situ* vor allem bei extensiver Atypie schwierig [24-26].

Melanotische Hyperplasie/Sonnengeschädigte Haut

Haut, die über lange Zeit Sonnenstrahlung ausgesetzt war, zeigt häufig eine vermehrte Anzahl von Melanozyten. Eine moderate Häufung von 3-6 Zellen ist dabei nicht ungewöhnlich. Wichtiges Unterscheidungsmerkmal zu LM/LMM ist das Verteilungsmuster der Melanozyten, da diese in sonnengeschädigter Haut nicht in Nestern auftreten. Auch vertikale Anhäufung und Wanderung innerhalb der Epidermis sind Kennzeichen für LM und LMM und nicht in rein sonnengeschädigter Haut zu finden [27].

1.6 Tumorparameter

Clark-Level

Neben dem Subtypen des Melanoms, beeinflusst das Invasionslevel die Prognose maßgeblich. Diesen prognostischen Parameter beschrieben *Clark et al.* in Level I-V, welche durch die Ausbreitung der Tumorzellen in jeweiligen Hautschichten bestimmt wird.

Level I- Melanoma *in situ*: Die Melanomzellen befinden sich oberhalb der Basalmembran.

Level II- Der Tumor durchbricht die Basalmembran und dringt in die papilläre Dermis vor, jedoch nicht in die darunterliegende retikuläre Dermis.

Level III- Infiltration in das Gewebe bis zur *stratum reticulare*

Level IV- Invasion in die retikulären Dermis

Level V- Invasion des Tumors in die Subkutis

Laut *Clark et al.* sinkt die Überlebensrate mit zunehmendem Invasionslevel [28].

Tumordicke nach *Breslow*

Unabhängig vom Invasionslevel der unterschiedlichen Hautschichten bietet die Tumordicke nach *Breslow* einen zusätzlich wichtigen prognostischen Parameter und Faktor in der Stadieneinteilung. Hierbei werden die Tumore in 5 Kategorien eingeteilt:

TABELLE 1: TUMORDICKE NACH BRESLOW

| Stadium | Tumordicke in mm |
|---------|------------------|
| I | <0.76 mm |
| II | 0.76-1.50 mm |
| III | 1.51-2.25 mm |
| IV | 2.26-3.00 mm |
| V | >3.00 mm |

Nach *Breslow* haben Melanome, dessen Tiefe <0,76 mm betragen, den besten Therapieverlauf [29]. Entgegen früheren Irrglaubens ist dabei das Lentigo maligna Melanom anderen Melanomtypen nicht überlegen [30].

TMN-Klassifizierung

Seit dem 1. Juli 2018 gilt die achte AJCC Fassung zur Klassifikation von Melanomen. Diese Klassifikation basiert auf Parametern des Primärtumors (T="tumor"), befallender Lymphknoten (N="nodes") und bestehender Metastasen (M="metastasis"). Die Klassifikation des Tumors beeinflusst Therapieentscheidungen sowie Prognose des Erfolgs.

T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016)

TABELLE 2: T-KLASSIFIKATION DES PRIMÄRTUMORS BEIM MALIGNEN MELANOM (AJCC 2016/UICC 2016)

| T-Klassifikation | Tumordicke | Ulzeration |
|---|--------------|-----------------------------------|
| Tx (Primäre Tumordicke kann nicht bestimmt werden bei kürretiertem Primärtumor) | Keine Angabe | Keine Angabe |
| T0 (kein Anhalt für einen Primärtumor, z.B. bei okkultem Melanom oder komplett regressivem Primärtumor) | Keine Angabe | Keine Angabe |
| Tis (Melanoma In-situ) | Keine Angabe | Keine Angabe |
| T1 | ≤1.0 mm | Unbekannt oder nicht spezifiziert |
| T1a | <0.8 mm | ohne Ulzeration |
| T1b | <0.8 mm | mit Ulzeration |
| | 0.8-1.0 mm | mit/ohne Ulzeration |
| T2 | >1.0-2.0 mm | Unbekannt oder nicht spezifiziert |
| T2a | >1.0-2.0 mm | ohne Ulzeration |
| T2b | >1.0-2.0 mm | mit Ulzeration |
| T3 | >2.0-4.0 mm | Unbekannt oder nicht spezifiziert |
| T3a | >2.0-4.0 mm | ohne Ulzeration |
| T3b | >2.0-4.0 mm | mit Ulzeration |
| T4 | >4.0 mm | Unbekannt oder nicht spezifiziert |
| T4a | >4.0 mm | ohne Ulzeration |
| T4b | >4.0 mm | mit Ulzeration |

N-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016)

TABELLE 3: N-KLASSIFIKATION DES PRIMÄRTUMORS BEIM MALIGNEN MELANOM (AJCC 2016/UICC 2016)

| N-Klassifikation | Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten | Vorhandensein von Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen |
|------------------|---|--|
| Nx | Regionale Lymphknoten wurden nicht beurteilt (z.B. keine Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt, regionale Lymphknoten bereits andersweitig entfernt). Für T1-klassifizierte Melanome ist die pathologische Klassifizierung (pN) nicht obligat; es soll die klinische Klassifizierung (cN) angewandt werden. | Nein |
| N0 | Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar | Nein |
| N1 | Ein metastatisch befallener Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen OHNE einen metastatisch befallenen Lymphknoten | |
| N1a | Ein klinisch "okkult" metastatisch befallener Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie) | Nein |
| N1b | Ein klinisch metastatisch befallener Lymphknoten | Nein |
| N1c | Kein regionärer metastatisch befallener Lymphknoten | Ja |
| N2 | Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten ODER Intransit-, Satelli- | |

| | | |
|------------|--|------|
| | ten., und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit einem metastatisch befallenen Lymphknoten | |
| N2a | Zwei oder drei klinisch "okkulte" metastatisch befallene Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie) | Nein |
| N2b | Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mind. ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde. | Nein |
| N2c | Ein metastatisch befallener Lymphknoten ("okkult" oder klinisch diagnostiziert) | Ja |
| N3 | Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit zwei oder mehr metastatisch befallenen Lymphknoten ODER „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat OHNE Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen | |
| N3a | Vier oder mehr klinisch "okkulte" metastatisch befallene Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie) | Nein |
| N3b | Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mind. ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde. Nein | Nein |
| N3c | Zwei oder mehr "okkulte" oder klinisch metastatisch befallene Lymphknoten und/oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat | Ja |

M-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016)

TABELLE 4: M-KLASSIFIKATION DES PRIMÄRTUMORS BEIM MALIGNEN MELANOM (AJCC 2016/UICC 2016)

| M-Klassifikation | Anatomische Lokalisation | LDH-Wert |
|------------------|---|--|
| M0 | Kein Hinweis auf Fernmetastasen | Normal |
| M1 | Vorhandensein von Fernmetastasen | normal |
| M1a | Fernmetastasen i.B. der Haut, Weichteile inkl. Muskel und /oder nicht regionale Lymphknoten | Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert |
| M1a(0) | | normal |
| M1a(1) | | erhöht |
| M1b | Fernmetastasen i.B. der Lunge; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a codierten Lokalisationen | Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert |
| M1b(0) | | normal |
| M1b(1) | | erhöht |
| M1c | Fernmetastasen i.B. anderer viszeraler Lokalisationen OHNE ZNS-Beteiligung; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a oder M1b codierten Lokalisationen | Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert |
| M1c(0) | | normal |
| M1c(1) | | erhöht |
| M1d | Fernmetastasen i.B. des ZNS; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a, M1b oder M1c codierten Lokalisationen | Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert |
| M1d(0) | | normal |
| M1d(1) | | Erhöht |

Stadieneinteilung des malignen Melanoms - pathologisch (AJCC 2016 / UICC 2016)

TABELLE 5: STADIENEINTEILUNG DES MALIGNEN MELANOMS - PATHOLOGISCH (AJCC 2016 / UICC 2016)

| T-Klassifikation | N-Klassifikation | M-Klassifikation | Stadium |
|------------------|----------------------|------------------|---------|
| Tis | N0 | M0 | 0 |
| T1a | N0 | M0 | IA |
| T1b | N0 | M0 | |
| T2a | N0 | M0 | IB |
| T2b | N0 | M0 | IIA |
| T3a | N0 | M0 | |
| T3b | N0 | M0 | IIB |
| T4a | N0 | M0 | |
| T4b | N0 | M0 | IIC |
| T0 | N1b,N1c | M0 | IIIB |
| T0 | N2b,N2c,N3b oder N3c | M0 | IIIC |
| T1a/b-T2a | N1a oder N2a | M0 | IIIA |
| T1a/b-T2a | N1b/c oder N2b | M0 | IIIB |
| T2b/T3a | N1a-N2b | M0 | |
| T1a-T3a | N2c oder N3a/b/c | M0 | IIIC |
| T3b/T4a | Jedes N \geq N1 | M0 | |
| T4b | N1a-N2c | M0 | |
| T4b | N3a/b/c | M0 | IIID |
| Jedes T, Tis | Jedes N | M1 | IV |

Quelle: [31]

1.7 Therapeutische Maßnahmen und Chirurgische Therapie Operative Verfahren (WLE, Staged excision mit 3D Histologie)

Die Behandlung einer LM und des LMM erfolgt mittels chirurgischer Exzision. Auch wenn alternative Methoden wie topische Applikation von Imiquimod, Lasertherapie, Bestrahlung und intraläsionäre Interferon- α Injektion in der Literatur beschrieben sind, zeigten diese keine hinreichende Evidenz. Die Totalexzision des Tumors mit lateralen Sicherheitsabständen ist die Therapieoption der ersten Wahl [32, 33].

Die chirurgischen Techniken lassen sich in Weite Lokalexzisionen und mikroskopisch-kontrollierte Chirurgie unterteilen.

Bei der Standardtechnik oder auch „wide local excision“ (WLE) wird bei einem Melanoma *in situ* der Tumor mitsamt einem Sicherheitsabstand von 5 mm exziiert. Im Falle eines invasiven Melanoms der Stufe pT1, pT2 beträgt dieser Sicherheitsabstand 10 mm, bei Stufe pT3 und pT4 20 mm zum Tumorrund [2].

Alternativ zu standardisierten Sicherheitsabständen spielt die von *Breuninger et al.* beschriebene mikroskopisch kontrollierte Chirurgie von malignen Hauttumoren insbesondere in akralen und ästhetisch kritischen Lokalisationen eine Rolle. Mit Hilfe dieser Technik können subdermale Tumorausläufer besser dargestellt und Sicherheitsabstände reduziert werden [34, 35].

Die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie, die von *Breuninger et al.* eingeführt wurde, gilt als Alternative zur Mohs Chirurgie. Hierbei wird der Tumor mitsamt den Rändern in horizontalen Schnitten entfernt. Die Ränder werden zunächst markiert, sodass eine Wiederzuordnung ermöglicht wird und anschließend aufgebogen. Sukzessive Paraffinschnitte des Tumors sowie der horizontalen Ränder ermöglichen eine lückenlose 3D-Darstellung der Tumorausläufer. Befinden sich in den Randschnitten noch Tumorausläufer, so erfolgt in diesem Abschnitt eine Reexzision bis vollständige Tumorfreiheit (R0) erreicht ist [Abb. 1][36].

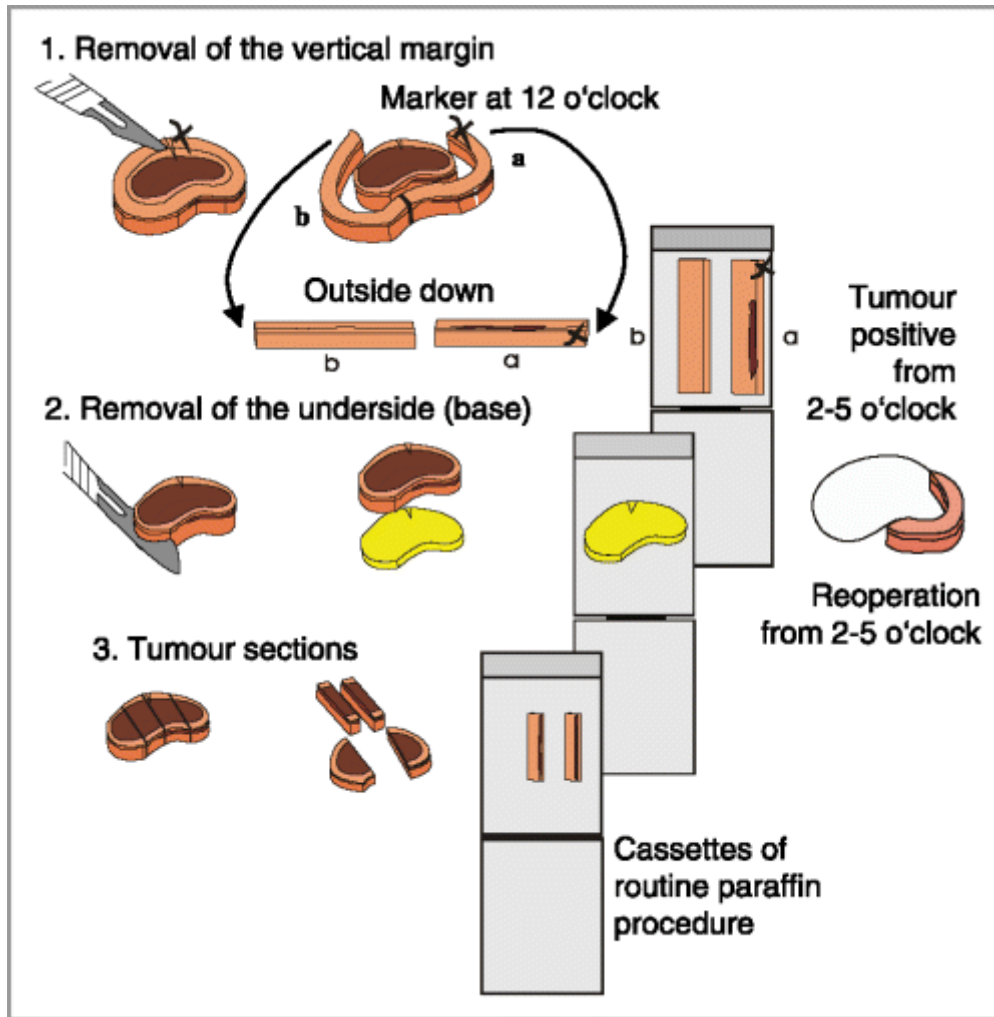


ABBILDUNG 1: UNTERSCHIEDLICHE HISTOLOGISCHE AUFARBEITUNG BEI MIKROSKOPISCH KONTROLLIERTER CHIRURGIE[36].

1.8 Immunhistologie

Die Immunhistologie beschreibt die Untersuchung von Geweben mit immunhistochemischen Methoden und beruht auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Die immunhistochemische Färbung ist eine Methode zur Darstellung von spezifischen Antigenstrukturen in paraffinfixiertem Gewebe. Es wird zwischen mono- oder polyklonalen Antikörpern unterschieden, die an einen Farbstoff gekoppelt sind. Die Affinität der Antikörper auf diese bestimmten Proteinstrukturen ermöglicht eine Visualisierung der Antigenstrukturen [37, 38].

Die genaue histologische Diagnose und Bestimmung zellulärer Anteile im Gewebe stellt eine große Herausforderung dar, wodurch immunhistologische Methoden immer größere Bedeutung finden. Auch als Hilfsmittel zur Unterscheidung neoplastischer maligner Subtypen von benignen Läsionen kann die Immunhistologie in Diagnose und der Therapiewahl eine entscheidende Rolle spielen. Diverse Marker zur Melanomdiagnose werden derzeit verwendet. Dennoch gibt es bisher keinen Marker, der Melanome mit 100-prozentiger Sensitivität und Spezifität erkennt.

HMB-45

Der von *Gown et al.* [39] entwickelte monoklonale Antikörper HMB-45 bindet an das zytoplasmatisch befindliche gp100 Protein der Melanozyten und melanozytärer Tumore. Die Färbung ist Melanosomen-spezifisch und markiert Melanozyten in benignen Läsionen und Melanomen, Melanommetastasen und Melanophagen [39, 40]. HMB-45 hat zwar eine hohe Melanomspezifität von 97% [41]. Durch die variierende Sensitivität von 69-93% und ungleichmäßigen Färbungsmuster wird dieser Marker häufig in Verbindung mit anderen Markern mit höherer Sensitivität verwendet. [42]

Tyrosinase

Tyrosinase ist ein Enzym, das in der Melanogenese gebildet wird. Es ist spezifisch für den Differenzierungsgrad und ähnelt sehr der Expression mit HMB-45 Marker [43].

Melan-A/ MART-1

Das Protein Melan-A wird über das MART-1 (Melanoma Antigen Recognized by T cells) Gen codiert und ist in der Mehrheit der benignen und malignen melanozytären Tumoren exprimiert. A103 (anti-MelanA) als monoklonaler Antikörper bindet das Protein Melan-A/ MART-1 und färbt das Zytoplasma der Melanozyten mit einer Sensitivität von 88%-100% und Spezifität von 97%. Durch die hohe Sensitivität hilft dieser Marker in der Bestimmung von primären und metastasierten melanozytären Tumoren. Die Unterscheidung von benignen und malignen Läsionen ist auch mit Hilfe von Melan-A nicht möglich. Auch bei spindel-

zelligen und desmoplastischen Melanomen ist dieser Marker häufig negativ und scheint in diesen Fällen ungeeignet [41, 44, 45].

Sowohl MART als auch HMB-45 betonen das konfluente Wachstum der Melanozyten in der LM gegenüber vereinzelt verteilten Melanozyten in aktinisch geschädigter Haut [43]. In Bezug auf die Färbung der Melanozyten ist Melan-A dem HMB-45 überlegen. Einige Autoren vertreten den Standpunkt, dass Melan-A die Dichte der Melanozyten in sonnengeschädigter Haut überschätzt, da dieser neben Melanozyten auch Keratinozyten mit Melanineinlagerung färbt [46]. *Etzkorn et al.* hingegen beschreiben niedrige Rezidivraten mit zusätzlicher Färbung mit MART-1 bei in situ und invasiven Melanomen[47].

S-100

S-100 ist eine Gruppe Kalzium-bindender Proteine, die als diagnostische Marker in neuralen Tumoren und kutanem Melanom Einsatz finden. Anti-S-100 ist ein polyklonaler Antikörper mit einer Sensitivität von 70-100% [41, 48], jedoch nur einer Spezifität von 75-87%. Durch die geringe Spezifität ist S-100 anderen Markern in der Melanomdiagnostik unterlegen, in desmoplastischen und spindelzelligen Melanomen findet er durch die hohe Sensitivität große Verwendung [42].

MITF- microphthalmia transcription factor

Der Microphthalmia transcription factor ist ein melanozytenspezifischer Transkriptionsfaktor in der Melanogenese. Als Marker in der immunhistochemischen Diagnostik konnten vielversprechende Ergebnisse erzielt werden. Der Antikörper färbt den Nukleus der Melanozyten, welches die Interpretation vereinfacht. Auch die Spezifität liegt mit 88-100% sehr hoch [42]. Nachweise von MITF in Melanozyten gesunder Haut, Makrophagen, Lymphozyten, Fibroblasten, Schwannzellen und glatten Muskelzellen ist sogar stärker im Vergleich zu Melan-A und limitiert den routinemäßigen Gebrauch [49, 50].

1.9 Subklinisches Ausbreitungsmuster und Rezidivbildung von Lentigo maligna und Lentigo maligna Melanom

Als Rezidiv wird das Wiederauftreten einer Erkrankung nach deren klinischer Abheilung definiert. Nach wie vor stellen Lokalrezidive von LM und LMM in der Behandlung und Nachsorge ein großes Problem dar.

Breuninger et al. konnten das horizontale, subklinische Ausbreitungsmuster des Lentigo maligna Melanoms darstellen. Demnach zeigen 54% der lentiginösen Melanome (LMM und ALM) ein kontinuierliches Auftreten von isolierten Zellnestern entlang der dermo-epidermalen Grenze mit über 5mm Abstand zum klinischen Tumor [51].

Auch *Bolshinsky et al.* und *Shin et al.* konnten in ihren Studien belegen, dass nach standardisierten Sicherheitsabständen am häufigsten Tumorrückstände beim LM Typ gefunden werden [52, 53].

Shin et al. fanden in 32% der in situ Melanome ein subklinisches Wachstum. Ein erhöhtes Risiko besteht bei Lokalisation im Hals- und Kopfbereich, akral oder prätibial, erhöhtes Alter >65 Jahre, sowie eine präoperative Tumorgöße von >1cm und bei Rezidivtumoren [53].

Durch subdermales Wachstum hat der Subtyp des LMM eine hohe Rezidivierungsneigung. Bis zu 20% der Lentigo maligna und Lentigo maligna Melanompatienten entwickeln nach konventioneller Diagnostik ein Rezidiv [54].

1.10 Zielsetzung und Fragestellung

In der histopathologischen Melanomdiagnostik wird konventionell die Anfärbung mit Hämatoxylin und Eosin (HE) durchgeführt. Für die Verwendung von immunhistochemischen Markern gibt es keine Richtlinien, weshalb der Einsatz zusätzlich nach Entscheidung des Histopathologen erfolgt.

Ziel dieser retrospektiven Analyse ist, einen Vergleich zwischen konventioneller Färbung der Schnitttrandkontrolle mit HE und immunhistochemischer Anfärbungsmethode bei der Lentigo maligna und den Lentigo maligna Melanomen zu ziehen. Besondere Achtsamkeit gilt hierbei der Entstehung von Lokalrezidiven.

Eine Hauptfrage dieser Arbeit ist zu prüfen, ob sich das Lokalrezidivaufreten nach operativer Therapie verändert, wenn die Ränder zusätzlich zur Routinefärbung immunhistochemisch aufgearbeitet werden.

Überdies sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie unterscheiden sich die Gruppen in Bezug auf klinische Parameter, Sicherheitsabstände und Nachexzisionen?
2. Wann entstehen die Lokalrezidive?
3. Gibt es Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs abhängig davon, ob ein Primär- oder Rezidivtumor operiert wurde?
4. Beeinflussen die Parameter Alter, Sicherheitsabstände, Anfärbungsverfahren, Clark-Level und Tumorfläche die Entstehung von Lokalrezidiven?

2. Material und Methoden

2.1 Erhebung der Daten

Zur Erhebung der Daten wurden retrospektiv 1.454 Patienten mit der Diagnose eines *Melanoma in situ* (Mis) oder Melanoms im Bereich des Kopfs und Gesicht, einschließlich behaarter Kopfhaut analysiert. Das Patientenkollektiv besteht ausschließlich aus Patienten, die zwischen Januar 2010 und Dezember 2017 an der Universitätshautklinik der Karl-Eberhart Universität Tübingen behandelt wurden.

Um eine langfristige Entwicklung der Lokalrezidive analysieren zu können, wurden frühere Diagnosedaten aufgenommen. Somit geht das frhste Diagnosedatum eines Primärtumors auf den 12.6.2002 zurück.

Nach Festlegung des Kollektivs wurden Patienten- und Tumordaten aus dem Archiv des Universitätsklinikums Tübingen zusammengetragen und tabellarisch dokumentiert. Als Grundlage der Erhebung wurden Operationsberichte, Arztbriefe, histologische Befunde und Nachsorgebgen nach zuvor festgelegten Gesichtspunkten ausgewertet und erhoben.

Das Gewebe der histologischen und immunhistologischen Untersuchungen wurde in der Universitäts-Hautklinik Tübingen zunächst in Paraffin fixiert, gefärbt und von Dermatohistopathologen befundet.

Erhoben wurden ausschließlich Daten der Patienten, bei welchen der *Melanoma in situ* Subtyp LM oder ein LMM diagnostiziert, histologisch bestätigt und anschließend mit 3D-Technik tumorfrei (R0) reseziert wurden. Als weiteres Einschlusskriterium wurde eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 Monaten festgelegt.

Demnach wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen in der histologischen Diagnose andere Subtypen des *Melanoma in situ* oder invasiven Melanoms (Noduläres Melanom, Superfiziell spreitendes Melanom, spizoides Melanom, amelanotisches Melanom, Lentigo solaris, Melanome der Mund- und Nasen-

höhle, Melanomfiliae, okuläre Melanome) sowie Tumore nichtmelanozytärer Herkunft festgestellt wurden.

Aus dem daraus entstandenen Datensatz von 1.128 Patienten mit der Diagnose LM/LMM wurden Patienten, die über keine Nachsorgedaten über mindestens 3 Monate (90Tage) erhoben werden konnten, aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen.

Anhand der genannten Patientenakten wurde eine Erhebung der für die Auswertung relevanter Daten vorgenommen. Für alle Patienten wurden folgende Parameter erfasst:

- Alter des Patienten
- Aufnahme- sowie Entlassungsdatum (bei stationärer Behandlung)
- Primärtumor oder Rezidivtumor bei Beobachtungsbeginn
- Lokalisation
- Tumormaße in Länge und Breite
- Clark-Level
- Tumordicke
- operative Sicherheitsabstände
- Anzahl der notwendigen Nachexzisionen zur R0 histologischen Tumorfreiheit
- Abschluss Länge und Breite des Defekts (Sofern im OP-Bericht angegeben)
- Datum Verschluss und Datum R0
- Histologische Aufarbeitung 3D Histologie in Hematoxylin&Eosin sowie immunhistologische Färbung in Primärexzision, Tumorschnitt, Randschnitt oder letzter Randbefundung
- R0- oder R1- Exzision
- Vorhandensein von Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen
- Durchführung einer Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB)
- Auftreten von Lokalrezidiven (LR)
- Auftreten von Metastasen ohne Lokalrezidiv

- Auftreten von anderen nichtmelanozytären Hauttumoren mit aktinischer Assoziation (NMSC)

Beim Befund eines Lokalrezidivs in der Nachsorge wurden tumorspezifische Parameter erneut für das Lokalrezidiv erhoben.

Patienten, über die bezüglich der Nachsorge und Rezidiventstehung im Hautklinikum Tübingen oder extern keine Daten vorhanden waren, wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen.

Nach Ausschluss der genannten Kriterien besteht das Patientenkollektiv aus 467 Männern und Frauen mit 489 Tumoren.

Das Ethikkommissionsvotum legte dieser Studie keine Einwände ein, die Ethiknummer lautet 153/2018BO2.

2.2 Statistische Auswertung

Zur Auswertung der Daten wurden die Tumore des Patientenkollektivs zunächst als Gesamtheit (n=489) evaluiert und anschließend nach Anfärbungsverfahren in zwei Gruppen unterteilt und analysiert. Eine Gruppe bildeten die Tumore, die allein mit konventioneller Anfärbungsverfahren in Hämatoxylin und Eosin gefärbt wurden (n= 454). Die Vergleichsgruppe bildeten die Fälle, bei denen zusätzlich im letzten Randschnitt (R0) eine immunhistochemische Anfärbung zur Evaluation verwendet wurde (n=35).

Die Rechnungen und Grafiken wurden mit der Verarbeitungssoftware IBM SPSS Statistics 27 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) erstellt.

Zur Darstellung der deskriptiven Daten wurden Mittelwerte, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum, absolute und prozentuale Häufigkeitsverteilung verwendet.

Zunächst erfolgte eine Charakterisierung des Kollektivs nach allgemeinen und tumorspezifischen Parametern. Anschließend wurde das Kollektiv nach histologischen Anfärbungsverfahren charakterisiert.

Für den Vergleich der Anfärbungsverfahren wurde mit Hilfe von Kreuztabellen absolute und relative Häufigkeiten der Einflussfaktoren (Lokalrezidive der LM oder LMM, Rezidivoperation, Sicherheitsabstände, Tumorlevel, Tumorgroße, Sicherheitsabstände, Anzahl der Nachexzisionen, Lokalrezidive und Gesamtlokalrezidive) verglichen und Zusammenhänge mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests und Kolmogorov-Smirnov Test ermittelt. Bei der Verteilung der histologischen Färbungen von LMM und LMM wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt.

Kaplan-Meier Kurven wurden zur Darstellung des zeitlichen Auftretens von Lokalrezidiven nach tumorfreier Resektion verwendet.

Anschließend wurden unter Verwendung einer Nominalen Log-Regression die Zusammenhänge der möglichen Einflussfaktoren auf die Entstehung der Lokalrezidive untersucht.

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Gesamtkollektivs

3.1.1 Alter bei Diagnosestellung in Jahren

Die Erstdiagnose der Patienten erfolgt im Durchschnitt bei 70,78 Jahren mit einer Standardabweichung von 10,8 Jahren. Dabei reicht die Altersspanne von 33 Jahren für den jüngsten Patienten bei Erstdiagnose bis zu 95 Jahren des ältesten Patienten. 72,4% der Erstdiagnosen werden im Alter von 65-85 Jahren gestellt, 90,4% der Patienten sind über 65 Jahre alt (Tab. 6, Abb. 2 und 3).

TABELLE 6: LAGEPARAMETER ALTER BEI DIAGNOSE

Statistiken

Alter bei Diagnose

| | | |
|--------------------------------|---------|---------|
| N | Gültig | 489 |
| | Fehlend | 0 |
| Mittelwert | | 70,78 |
| Standardfehler des Mittelwerts | | 0,489 |
| Median | | 73,00 |
| Std.-Abweichung | | 10,817 |
| Varianz | | 117,007 |
| Schiefe | | -0,736 |
| Standardfehler der Schiefe | | 0,110 |
| Kurtosis | | 0,388 |
| Standardfehler der Kurtosis | | 0,220 |
| Spannweite | | 62 |
| Minimum | | 33 |
| Maximum | | 95 |
| Perzentile | 25 | 65,50 |
| | 50 | 73,00 |
| | 75 | 78,00 |

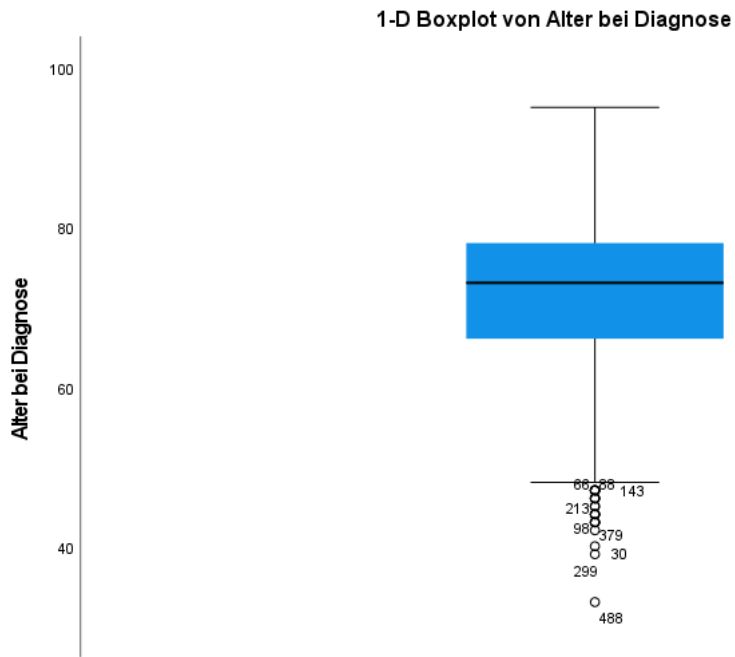


ABBILDUNG 2: BOXPLOT ALTER [JAHRE] BEI DIAGNOSE

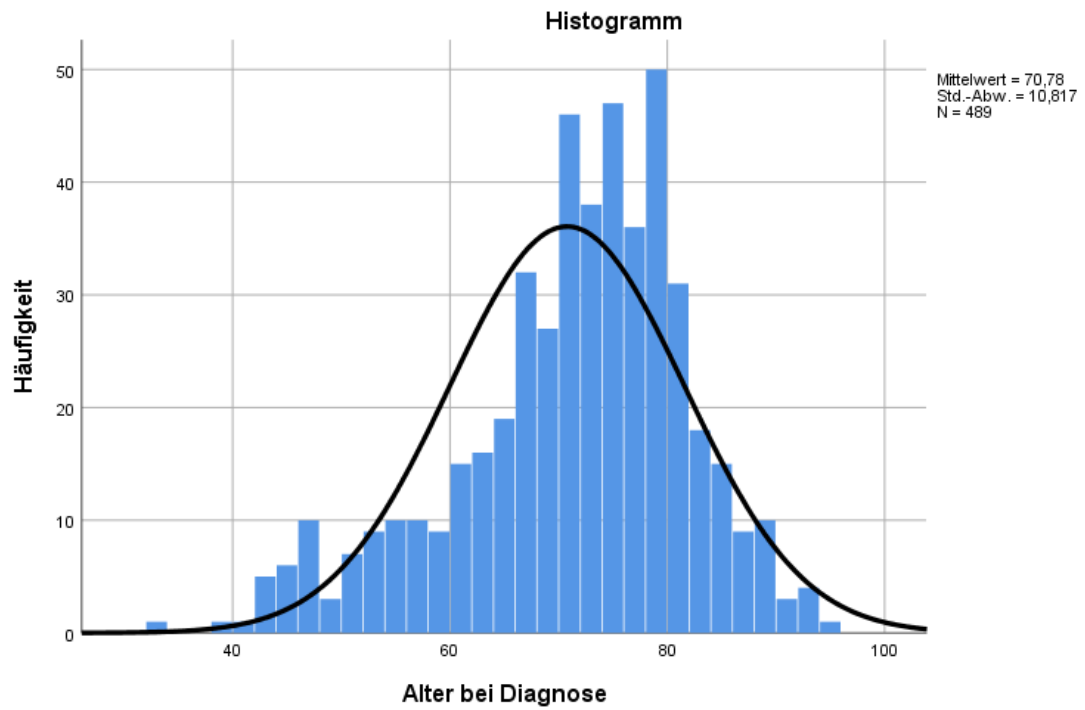


ABBILDUNG 3: HISTOGRAMM DES LEBENSALTERS BEI DIAGNOSE

3.1.2 Lokalisation

Die Tab. 7 und Abb. 4 zeigen die Verteilung der Tumore im Kopf- und Halsbereich. Als häufigste Lokalisation der Tumore befand sich in 40,1 % (n=196) eine Lentigo maligna oder ein Lentigo maligna Melanom an der Wange. Darauf folgend traten 104 (21,3%) Tumore an Stirn oder Schläfe auf; 71 (14,5%) an der Nase; 28 (5,7%) am Ohr; 22 (4,5%) je an Capillitium und präaurikulär, 21 (4,3%) am Unterlid, 8 (1,6%) am Hals, 7 (1,4%) je retroaurikulär und am Kinn; 2 (0,4%) an der Lippe sowie 1 (0,2%) an der Schulter.

TABELLE 7: HÄUFIGKEITENVERTEILUNG LOKALISATION

| | | Häufigkeit | Prozent | Kumulierte Pro- zente |
|--------|----------------|------------|---------|--------------------------|
| Gültig | Capillitium | 22 | 4,5 | 4,5 |
| | Hals | 8 | 1,6 | 6,1 |
| | Kinn | 7 | 1,4 | 7,6 |
| | Lippe | 2 | 0,4 | 8,0 |
| | Nase | 71 | 14,5 | 22,5 |
| | Ohr | 28 | 5,7 | 28,2 |
| | präaurikulär | 22 | 4,5 | 32,7 |
| | retroaurikulär | 7 | 1,4 | 34,2 |
| | Schulter | 1 | 0,2 | 34,4 |
| | Stirn/Schläfe | 104 | 21,3 | 55,6 |
| | Unterlid | 21 | 4,3 | 59,9 |
| | Wange | 196 | 40,1 | 100,0 |
| | Gesamt | 489 | 100,0 | |

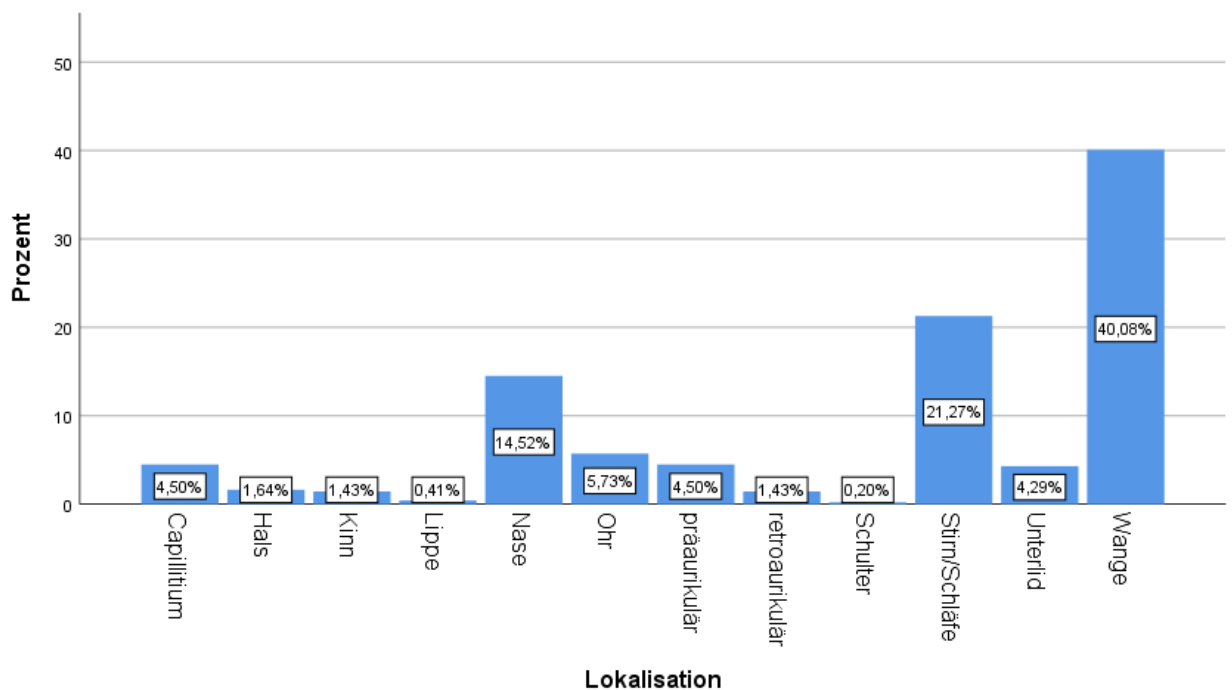


ABBILDUNG 4: BALKENDIAGRAMM LOKALISATION

3.1.3 Verteilung LM und LMM

Von den 489 Tumoren im Gesamtkollektiv sind 199 (40,7%) der Melanoma in situ Form LM zuzuordnen. 290 (59,3%) der Tumore sind LMM, womit die Verteilung etwa 2:3 entspricht (vgl. Tab. 8).

TABELLE 8: HÄUFIGKEITENVERTEILUNG LM UND LMM IM KOLLEKTIV

| | | Häufigkeit | Prozent |
|--------|--------|------------|---------|
| Gültig | LM | 199 | 40,7 |
| | LMM | 290 | 59,3 |
| | Gesamt | 489 | 100,0 |

3.1.4 Häufigkeitsverteilung Clark-Level

In Tab. 9 und Abb. 5 ist die Häufigkeitsverteilung in absoluten Zahlen sowie prozentualer Verteilung dargestellt. Im Gesamtkollektiv war folgende Verteilung zu beobachten: Level I-213 (43,6%); Level II-69 (14,1%); Level II-III-2 (0,4%) Level III-65 (13,3%); Level III-IV-6 (1,2%); Level IV-108 (22,1%); Level IV-V- 4 (0,8%); Level V- 3 (0,6%). In 19 (3,9%) der Tumore wurde kein Clark-Level erfasst.

TABELLE 9: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG CLARK LEVEL

Clark Level

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozen- te | Kumulierte Pro- zente |
|---------|--------|------------|---------|-----------------------|--------------------------|
| Gültig | I | 213 | 43,6 | 45,3 | 45,3 |
| | II | 69 | 14,1 | 14,7 | 60,0 |
| | II-III | 2 | 0,4 | 0,4 | 60,4 |
| | III | 65 | 13,3 | 13,8 | 74,3 |
| | III-IV | 6 | 1,2 | 1,3 | 75,5 |
| | IV | 108 | 22,1 | 23,0 | 98,5 |
| | IV-V | 4 | 0,8 | 0,9 | 99,4 |
| | V | 3 | 0,6 | 0,6 | 100,0 |
| | Gesamt | | 470 | 96,1 | 100,0 |
| Fehlend | System | 19 | 3,9 | | |
| Gesamt | | 489 | 100,0 | | |

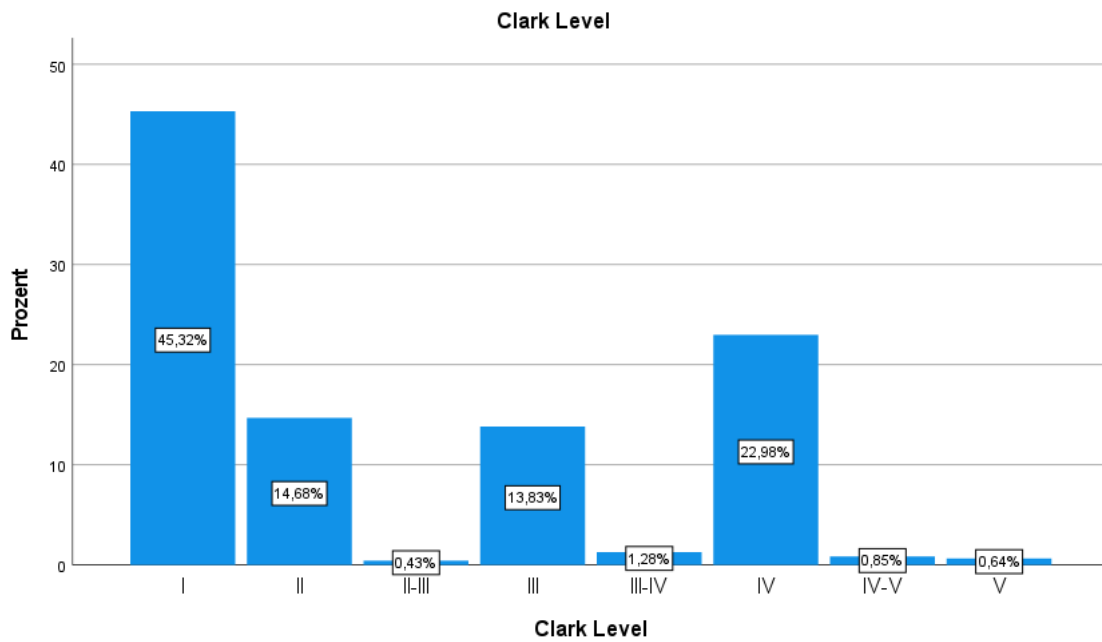


ABBILDUNG 5: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG CLARK LEVEL

3.1.5 Tumordicke

Die durchschnittliche vertikale Tumordicke der LMM liegt bei 1,23 mm Std 1,41 mm (Median 0,65 mm). Dabei misst die geringste Tumordicke 0,1 mm, die

größte 9 mm. Da beim LM keine Tumordicke gemessen wird, sind diese als „fehlend“ ausgewiesen (vgl. Tab. 9).

TABELLE 10: LAGEPARAMETER TUMORDICKE

Statistiken

Tumordicke (mm)

| | | |
|--------------------------------|---------|---------|
| N | Gültig | 287 |
| | Fehlend | 202 |
| Mittelwert | | 1,2276 |
| Standardfehler des Mittelwerts | | 0,08306 |
| Median | | 0,6500 |
| Std.-Abweichung | | 1,40719 |
| Varianz | | 1,980 |
| Schiefe | | 2,627 |
| Standardfehler der Schiefe | | 0,144 |
| Kurtosis | | 9,020 |
| Standardfehler der Kurtosis | | 0,287 |
| Spannweite | | 8,90 |
| Minimum | | 0,10 |
| Maximum | | 9,00 |
| Perzentile | 25 | 0,3500 |
| | 50 | 0,6500 |
| | 75 | 1,5500 |

3.1.6 Tumorparameter Länge, Breite und Fläche

Die Tumormaße liegen im Durchschnitt bei 19,51 mm Länge (Median 17,0 mm) Std 11,64 mm und 11,77 mm Breite (Median 10,0 mm) Std 8,65mm. Die geringste Länge liegt bei 1 mm, das Maximum beträgt 120 mm.

Die geringste Breite beträgt 1 mm, die maximale Breite liegt bei 45 mm. Die Standardabweichung der Länge liegt bei 11,64 mm sowie 8,65 mm bei der Breite.

Die Gesamtgröße des Tumors errechnet sich aus $\frac{1}{2}$ Tumurlänge x $\frac{1}{2}$ Tumorbreite x π (hier $\sim 3,14159$). Die Durchschnittsfläche liegt bei 217,69 mm² (Median 117,81 mm²), Std. 291,87 mm² (vgl. Tab. 11).

TABELLE 11: LAGEPARAMETER ZU TUMORLÄNGE,-BREITE UND -FLÄCHE

Statistiken

| | | Tumorlänge (mm) | Tumorbreite (mm) | Fläche (mm ²) |
|-----------------------------|---------|--------------------|---------------------|------------------------------|
| N | Gültig | 485 | 486 | 485 |
| | Fehlend | 4 | 3 | 4 |
| Mittelwert | | 19,51 | 11,77 | 217,6932 |
| Median | | 17,00 | 10,00 | 117,8096 |
| Std.-Abweichung | | 11,638 | 8,654 | 291,87134 |
| Varianz | | 135,450 | 74,889 | 85188,879 |
| Kurtosis | | 11,737 | 1,259 | 10,968 |
| Standardfehler der Kurtosis | | 0,221 | 0,221 | 0,221 |
| Minimum | | 1 | 1 | 0,20 |
| Maximum | | 120 | 45 | 2120,57 |
| Perzentile | 25 | 12,00 | 5,00 | 38,4845 |
| | 50 | 17,00 | 10,00 | 117,8096 |
| | 75 | 25,00 | 16,00 | 281,5650 |

3.1.7 Operationen an Primärtumor und Rezidivtumor

450 (92,0%) Tumore im Kollektiv waren Primärtumore, 39 Fälle (8,0%) waren Rezidivtumore (vgl. Tab. 12).

TABELLE 12: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG PRIMÄR-UND REZIDIVTUMORE

| | Häufigkeit | Prozent | Kumulierte Pro- zente |
|---------------|------------|---------|--------------------------|
| Primärtumore | 450 | 92,0 | 92,0 |
| Rezidivtumore | 39 | 8,0 | 100,0 |
| Gesamt | 489 | 100,0 | |

3.1.8 Sentinel Lymph node Biopsy (SLNB)

In 16,0 % der Fälle wurde eine Sentinel Lymph Node Biopsy durchgeführt. In 13 Fällen war eine SLNB geplant, wurde jedoch abgebrochen oder konnte aus anderen nicht definierten Gründen nicht durchgeführt werden (vgl. Tab. 13).

TABELLE 13: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG SLNB

Sentinel Lymph Node Biopsy

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozen- te | Kumulierte Pro- zente |
|---------------|------------|---------|-----------------------|--------------------------|
| nein | 398 | 81,4 | 81,4 | 81,4 |
| ja | 78 | 16,0 | 16,0 | 97,3 |
| nicht möglich | 13 | 2,7 | 2,7 | 100,0 |
| Gesamt | 489 | 100,0 | 100,0 | |

3.1.9 Andere Neoplasien (Non-Melanoma Skin Cancer-NMSC) mit Assoziation der aktinischen Schädigung in Anamnese oder Nachsorgezeitraum

24,3% der Patienten hatten zu ihrer LM oder LMM Diagnose zusätzlich die Diagnose eines nichtmelanozytären Hauttumors Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom, dessen Vorstufe Carcinoma in situ oder eine Kombination beider Typen.

Der Hauptanteil entfällt auf das Basalzellkarzinom allein als zusätzlichen Tumor mit 12,3% (n=60), 3,5% (n=17) auf Carcinoma in situ und 3,1% (n=15) Plattenepithelkarzinome allein. In 13 bzw. 14 Fällen traten ein Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom bzw. Carcinoma in situ auf (vgl. Tab 14).

TABELLE 14: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG VON ZUSÄTZLICH AUFTRETENDEN NMCS MIT ASSOZIATION DER AKTINISCHEN SCHÄDIGUNG IN ANAMNESE ODER NACHSORGEZEITRAUM

zusätzliches Auftreten nichtmelanozytärer Hauttumore

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozen- te | Kumulierte Pro- zente |
|--------|---------|------------|---------|-----------------------|--------------------------|
| Gültig | BZK+Cis | 13 | 2,7 | 2,7 | 2,7 |
| | BZK+PEK | 14 | 2,9 | 2,9 | 5,5 |
| | PEK | 15 | 3,1 | 3,1 | 8,6 |
| | Cis | 17 | 3,5 | 3,5 | 12,1 |
| | BZK | 60 | 12,3 | 12,3 | 24,3 |
| | Keine | 370 | 75,7 | 75,7 | 100,0 |
| | Gesamt | 489 | 100,0 | 100,0 | |

- BZK= Basalzellkarzinom; Cis= Carcinoma in situ PEK= Plattenepithelkarzinom

3.1.10 Lokalrezidive

Im Gesamtkollektiv entwickelte sich im Untersuchungszeitraum in 82,6% (n=404) der Tumore kein Lokalrezidiv, 17,4% (n=85) entwickelten ein Lokalrezidiv. Dies entspricht einer Lokalrezidivierungsrate von 17,4% (vgl. Tab. 15).

Betrachtet man die Entstehung der Lokalrezidive im weiteren Verlauf, kam es in 65 Fällen zu einem Lokalrezidiv, in 15 Fällen zu einem zweiten Lokalrezidiv und in 5 Fällen zu einem dritten Lokalrezidiv (vgl. Tab. 16).

TABELLE 15: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG ERSTES LOKALREZIDIV (1.LR)

| | | Häufigkeit | Prozent | Kumulierte Pro- zente |
|--------|--------|------------|---------|--------------------------|
| Gültig | nein | 404 | 82,6 | 82,6 |
| | ja | 85 | 17,4 | 100,0 |
| | Gesamt | 489 | 100,0 | |

TABELLE 16: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG LOKALREZIDIVE GESAMT

Lokalrezidive gesamt

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozen- te | Kumulierte Pro- zente |
|--------|--------|------------|---------|-----------------------|--------------------------|
| Gültig | 0 | 404 | 82,6 | 82,6 | 82,6 |
| | 1 | 65 | 13,3 | 13,3 | 95,9 |
| | 2 | 15 | 3,1 | 3,1 | 99,0 |
| | 3 | 5 | 1,0 | 1,0 | 100,0 |
| | Gesamt | 489 | 100,0 | 100,0 | |

3.1.11 Zeit bis Lokalrezidiv

Durchschnittlich traten die Lokalrezidive nach 48,81 Monaten auf (Median 43 Monate). Die Standardabweichung beträgt 33,27 Monate. Das früheste Rezidiv trat dabei nach 5 Monaten auf, die längste Zeit bis zum erneuten Auftreten betrug 144 Monate (vgl. Tab. 17).

TABELLE 17: LAGEMAßE ZU ZEIT BIS ZUR ENTSTEHUNG 1.LR (MONATE)

Statistiken

Zeit bis 1. Lokalrezidiv

| | | |
|--------------------------------|---------|----------|
| N | Gültig | 85 |
| | Fehlend | 404 |
| Mittelwert | | 48,81 |
| Standardfehler des Mittelwerts | | 3,608 |
| Median | | 43,00 |
| Modus | | 23 |
| Std.-Abweichung | | 33,267 |
| Varianz | | 1106,678 |
| Schiefe | | 0,801 |
| Standardfehler der Schiefe | | 0,261 |
| Kurtosis | | -0,098 |
| Standardfehler der Kurtosis | | 0,517 |
| Spannweite | | 139 |
| Minimum | | 5 |
| Maximum | | 144 |
| Perzentile | 25 | 20,50 |
| | 50 | 43,00 |
| | 75 | 69,00 |

3.1.12 Entstehung von Lokalrezidiven bei Rezidivtumoren

Innerhalb des Gesamtkollektivs von waren 450 (92,0%) Primärtumore und 39 (8%) Rezidivtumore. Von den 85 Lokalrezidiven des Gesamtkollektivs handelt es sich bei 17 (20%) um Rezidivtumore und 68 (80%) Primärtumore, die ein Lokalrezidiv ausbildeten (vgl. Tab 18).

Betrachtet man ausschließlich die Rezidivtumore bei Beobachtungsbeginn, so entstanden bei 43,6% ein LR, 56,4% blieben tumorfrei. In der Gruppe der Primärtumore waren es 15,1% mit LR gegenüber 84,9% ohne LR (vgl. Tab. 19).

Dieser Unterschied ist nach dem Mann-Whitney-U und Kolmogorov-Smirnov-Test signifikant ($p < 0,001 = < 0,005$) (vgl. Tab. 20,21).

TABELLE 18: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG VON LOKALREZIDIVENTSTEHUNG NACH REZIDIVOPERATION

Rezidivgeschehen bei Rezidiven Kreuztabelle

Anzahl

| | | Kam es zum Lokalrezidiv? | | Gesamt |
|----------------------------------|------|--------------------------|----|--------|
| | | nein | ja | |
| RezidivOP bei Beobachtungsbeginn | nein | 382 | 68 | 450 |
| | ja | 22 | 17 | 39 |
| Gesamt | | 404 | 85 | 489 |

TABELLE 19: KREUZTABELLE REZIDIVENTSTEHUNG NACH REZIDIVOPERATION

RezidivOP bei Beobachtungsbeginn und Lokalrezidivbildung? Kreuztabelle

| | | | Lokalrezidiventwicklung | | Gesamt |
|----------------------------------|--|--|-------------------------|--------|--------|
| | | | nein | ja | |
| RezidivOP bei Beobachtungsbeginn | nein | Anzahl | 382 | 68 | 450 |
| | | % innerhalb von RezidivOP bei Beobachtungsbeginn | 84,9% | 15,1% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Lokalrezidivbildung | 94,6% | 80,0% | 92,0% |
| | | % der Gesamtzahl | 78,1% | 13,9% | 92,0% |
| | ja | Anzahl | 22 | 17 | 39 |
| | | % innerhalb von RezidivOP bei Beobachtungsbeginn | 56,4% | 43,6% | 100,0% |
| | | % innerhalb von Lokalrezidivbildung? | 5,4% | 20,0% | 8,0% |
| | | % der Gesamtzahl | 4,5% | 3,5% | 8,0% |
| Gesamt | Anzahl | 404 | 85 | 489 | |
| | % innerhalb von RezidivOP bei Beobachtungsbeginn | 82,6% | 17,4% | 100,0% | |
| | % innerhalb von Lokalrezidivbildung | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |
| | % der Gesamtzahl | 82,6% | 17,4% | 100,0% | |

TABELLE 20: MANN-WHITNEY- U TEST LOKALREZIDIVBILDUNG NACH REZIDIVOPE-
RATION

Statistik für Test^a

| | RezidivOP bei Beobachtungs- beginn |
|---|--|
| Mann-Whitney-U | 14671,000 |
| Wilcoxon-W | 96481,000 |
| Z | -4,497 |
| Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | 0,000 |
| Exakte Signifikanz (2-seitig) | 0,000 |
| Exakte Signifikanz (1-seitig) | 0,000 |
| Punkt-Wahrscheinlichkeit | 0,000 |

a. Gruppenvariable: Lokalrezidivbildung

TABELLE 21: KOLMOGOROV-SMIRNOV TEST LOKALREZIDIVBILDUNG NACH RE-
ZIDIVOPERATION

Statistik für Test^a

| | | RezidivOP bei Beobachtungs- beginn |
|--------------------------------------|---------|--|
| Extremste Differenzen | Absolut | 0,146 |
| | Positiv | 0,146 |
| | Negativ | 0,000 |
| Kolmogorov-Smirnov-Z | | 1,220 |
| Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | | 0,102 |
| Exakte Signifikanz (2-seitig) | | 0,000 |
| Punkt-Wahrscheinlichkeit | | 0,000 |

a. Gruppenvariable: Lokalrezidivbildung

3.2 Charakterisierung des Kollektivs nach histologischem Anfärbungsverfahren

3.2.1 Verteilung konventioneller Färbung und immunhistochemischer Färbung bei LM und LMM

Alle 489 Tumore wurden mit der mikroskopisch kontrollierten 3D Technik exziiert.

Insgesamt wurden 454 (92,8%) Tumore mit konventionell histologischer Färbung (HE) evaluiert. Davon waren 185 (40,7%) *in situ* Melanome und 269 (59,3%) manifestierte LMM.

35 (7,2%) der Tumore wurden zusätzlich mit immunhistochemischen Markern gefärbt und beurteilt. Davon waren 14 (40,0%) LM und 21 (60,0%) LMM (vgl. Tab. 22 und Abb. 6).

Dieser Unterschied im Verteilungsmuster ist nach dem Chi-Quadrat-Test nicht signifikant ($p=0,588$) (vgl. Tab. 23).

TABELLE 22: KREUZTABELLE VERTEILUNG DER HISTOLOGISCHEN FÄRBUNG BEI LM UND LMM

Verteilung der histologischen Färbung bei Lentigo maligna und Lentigo maligna Melanom Kreuztabelle

| | | | Histologische Untersuchung | | Gesamt |
|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------|
| | | | Konventionelle Färbung (HE) | Immunhistochemische Färbung | |
| Verteilung LM und LMM | LM | Anzahl | 185 | 14 | 199 |
| | | % von Letzte Randuntersuchung IHC | 40,7% | 40,0% | 40,7% |
| | | % der Gesamtzahl | 37,8% | 2,9% | 40,7% |
| | LMM | Anzahl | 269 | 21 | 290 |
| | | % von Letzte Randuntersuchung IHC | 59,3% | 60,0% | 59,3% |
| | | % der Gesamtzahl | 55,0% | 4,3% | 59,3% |
| Gesamt | Anzahl | 454 | 35 | 489 | |
| | % von Letzte Randuntersuchung IHC | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |
| | % der Gesamtzahl | 92,8% | 7,2% | 100,0% | |

Gruppiertes Balkendiagramm Anzahl von Lentigo Maligna und Lentigo Maligna Melanom in Histologischer Färbung

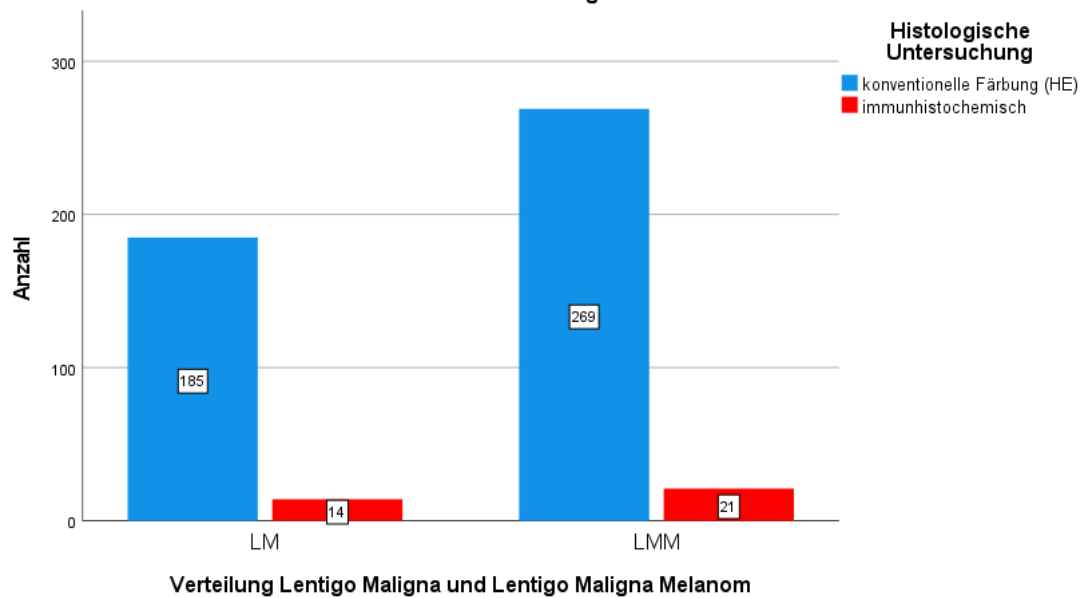


ABBILDUNG 6: GRUPPIERTES BALKENDIAGRAMM-VERTEILUNG VON HISTOLOGISCHER FÄRBUNG AUF LM UND LMM

TABELLE 23: CHI-QUADRAT-TEST ZU VERTEILUNG HISTOLOGISCHE FÄRBUNG AUF LM UND LMM

Chi-Quadrat-Tests

| | Wert | df | Asymptotische Signifikanz (zweiseitig) | Exakte Sig. (zweiseitig) | Exakte Sig. (einseitig) |
|------------------------------------|--------------------|----|--|--------------------------|-------------------------|
| Pearson-Chi-Quadrat | 0,008 ^a | 1 | 0,931 | | |
| Kontinuitätskorrektur ^b | 0,000 | 1 | 1,000 | | |
| Likelihood-Quotient | 0,008 | 1 | 0,931 | | |
| Exakter Test nach Fisher | | | | 1,000 | ,540 |
| Zusammenhang linear-mit-linear | 0,008 | 1 | 0,931 | | |
| Anzahl der gültigen Fälle | 489 | | | | |

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 14,24.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

3.2.2 Vergleich Anzahl Nachexzisionen

Die Anzahl der Nachexzisionen bezieht sich auf zusätzliche Operationen, die nach Erstoperation und histopathologischer Beurteilung durchgeführt wurden, um Tumorfreiheit (R0) zu erzielen.

Gruppe Konventionell

In der Gruppe des konventionell histologischen Anfärbungsverfahrens wurden im Minimum 0 bis zu maximal 6 Nachexzisionen durchgeführt um Tumorfreiheit (R0) zu erreichen. Der Durchschnittswert liegt bei 0,74.

Bei 52,4% der Tumore wurde keine weiteren Nachexzision zur Tumorfreiheit durchgeführt. 31,1% benötigten 1 Nachexzision, 11,2% - 2 Nachexzisionen, 2,2% -3 Nachexzisionen, 1,86% - 4 Nachexzisionen, 0,9%- 5 Nachexzisionen, 0,4%- 6 Nachexzisionen (vgl. Tab. 24 und 25, Abb. 8).

TABELLE 24: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG ANZAHL NACHEXZISIONEN BIS R0: KONVENTIONELLE FÄRBUNG (HE)

| | | Häufigkeit | Prozent | Kumulierte Pro- zente |
|--------|--------|------------|---------|--------------------------|
| Gültig | 0 | 238 | 52,4 | 52,4 |
| | 1 | 141 | 31,1 | 83,5 |
| | 2 | 51 | 11,2 | 94,7 |
| | 3 | 10 | 2,2 | 96,9 |
| | 4 | 8 | 1,8 | 98,7 |
| | 5 | 4 | ,9 | 99,6 |
| | 6 | 2 | ,4 | 100,0 |
| | Gesamt | 454 | 100,0 | |

TABELLE 25: LAGEMAßE ANZAHL NACHEXZISIONEN BIS R0: KONVENTIONELLE FÄRBUNG (HE)

Statistiken

Anzahl Nachexzisionen bis R0 1.
Tumor

| | | |
|-----------------|---------|-------|
| N | Gültig | 454 |
| | Fehlend | 0 |
| Mittelwert | | ,74 |
| Median | | ,00 |
| Std.-Abweichung | | 1,035 |
| Minimum | | 0 |
| Maximum | | 6 |

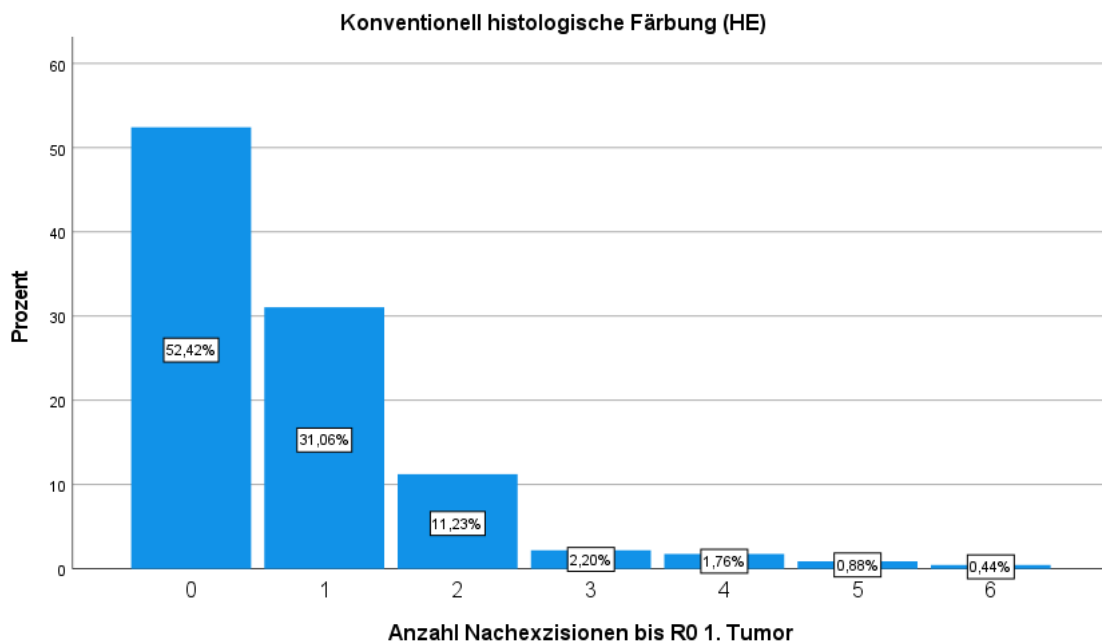


ABBILDUNG 7: BALKENDIAGRAMM ZUR HÄUFIGKEITSVERTEILUNG ANZAHL NACH-EXZISIONEN BIS R0

Gruppe immunhistochemische Färbung

Auch in der Gruppe der immunhistochemisch angefärbten Tumore wurden zwischen 0 als Minimum und maximal 6 Nachexzisionen zur vollständigen Tumorfreiheit (R0) durchgeführt. Der Durchschnittswert liegt bei 0,80.

In 65,7% wurde keine zusätzliche Nachexzision zur Tumorfreiheit durchgeführt. In 20,0% der Tumore wurde 1 Nachexzision durchgeführt, in 2,9% -2 Nachexzisionen, 3 bei keinem Tumor, in 5,7%-4 Nachexzisionen, 2,9% -5 Nachexzisionen und in 2,9% - 6 Nachexzisionen (vgl. Tab. 26, 27 und Abb. 9).

Um die Unterschiede in der Anzahl der Nachexzisionen und somit zusätzlicher Operationen zu vergleichen, wurde ein Mann-Whitney U Test durchgeführt. Demnach gibt es zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Anzahl der durchgeführten Nachexzisionen $p=0,242$ (vgl. Tab. 28).

TABELLE 26: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG ANZAHL NACHEXZISIONEN BIS R0 IMMUNHISTOCHEMISCHE FÄRBUNG

| | | Häufigkeit | Prozent | Kumulierte Pro- zente |
|--------|--------|------------|---------|--------------------------|
| Gültig | 0 | 23 | 65,7 | 65,7 |
| | 1 | 7 | 20,0 | 85,7 |
| | 2 | 1 | 2,9 | 88,6 |
| | 4 | 2 | 5,7 | 94,3 |
| | 5 | 1 | 2,9 | 97,1 |
| | 6 | 1 | 2,9 | 100,0 |
| | Gesamt | 35 | 100,0 | |

TABELLE 27: LAGEMAßE ANZAHL NACHEXZISIONEN BIS R0 IMMUNHISTOCHEMISCHE FÄRBUNG

Statistiken

Anzahl Nachexzisionen bis R0 1.

Tumor

| | | |
|-----------------|---------|-------|
| N | Gültig | 35 |
| | Fehlend | 0 |
| Mittelwert | | 0,80 |
| Median | | 0,00 |
| Std.-Abweichung | | 1,549 |
| Minimum | | 0 |
| Maximum | | 6 |

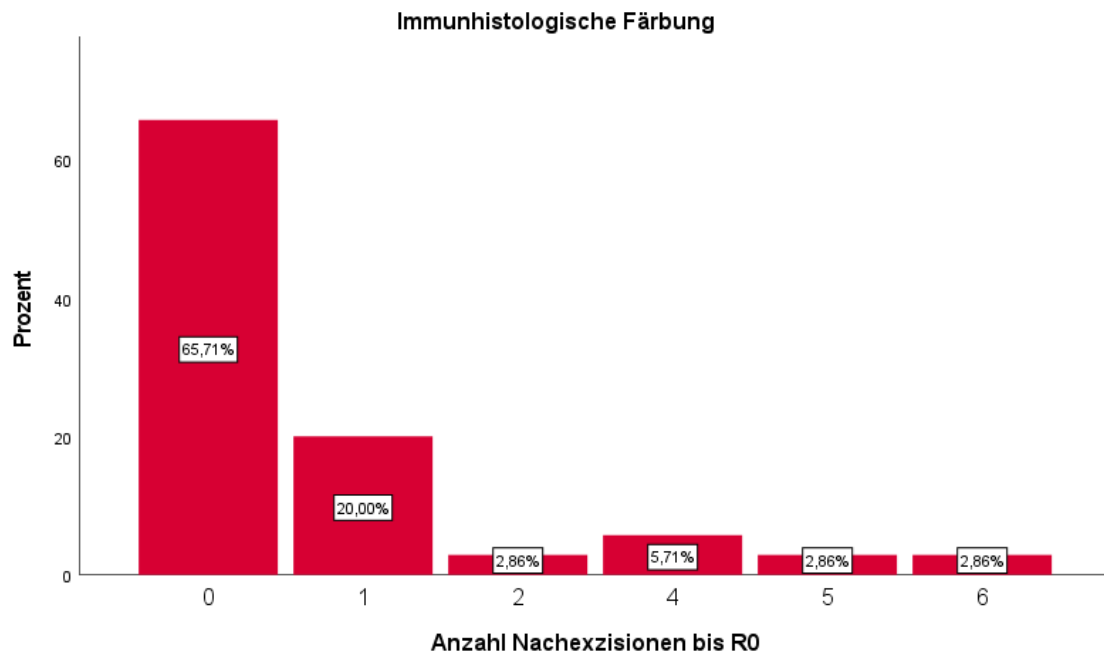


ABBILDUNG 8: BALKENDIAGRAMM HÄUFIGKEITSVERTEILUNG ANZAHL NACHEXZISIONEN BIS R0 IMMUNHISTOCHEMISCHE FÄRBUNG

TABELLE 28: MANN-WHITNEY-U TEST VERGLEICH VON ANZAHL DER NACHEXZISIONEN

Teststatistiken^a

| | Anzahl Nachexzisionen bis R0 1. Tumor |
|--------------------------|---------------------------------------|
| Mann-Whitney-U-Test | 7092,000 |
| Wilcoxon-W | 7722,000 |
| Z | -1,170 |
| Asymp. Sig. (2-seitig) | 0,242 |
| Exakte Sig. (2-seitig) | 0,242 |
| Exakte Sig. (1-seitig) | 0,120 |
| Punkt-Wahrscheinlichkeit | 0,000 |

a. Gruppenvariable: Histologische Untersuchung

3.2.3 Vergleich Sicherheitsabstände

Die Sicherheitsabstände (gesamt) bei konventioneller histologischer Färbung mit HE betragen im Mittel 7,0 mm Std 5,35 mm (Median 5,0 mm). Sicherheits-

abstände lagen im Minimum von 1,0 mm bis zum Maximum von 48,0 mm (vgl. Tab. 29).

In der Gruppe der immunhistochemisch Färbungen liegt der Mittelwert der Sicherheitsabstände etwas höher im Mittel 8,09 mm Std 8,33 mm (Median 5,0 mm). Das Minimum liegt bei 2,0 mm und das Maximum bei 37,0 mm (vgl. Tab. 30 und Abb. 10-12).

Da es sich nicht um normalverteilte Variablen handelt, wird der Mann-Whitney-U-Test verwendet, um die statistische Signifikanz zu ermitteln. Die Sicherheitsabstände der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Exakte Sign. (2-seitig) $p=0,643$) (vgl. Tab. 31).

TABELLE 29: SICHERHEITSABSTÄNDE GESAMT KONVENTIONELLE FÄRBUNG (HE)

Statistiken

Summe Sicherheitsabstände

| | | |
|-----------------|---------|-------|
| N | Gültig | 452 |
| | Fehlend | 2 |
| Mittelwert | | 7,00 |
| Median | | 5,00 |
| Std.-Abweichung | | 5,346 |
| Minimum | | 1 |
| Maximum | | 48 |
| Perzentile | 25 | 4,00 |
| | 50 | 5,00 |
| | 75 | 9,00 |

TABELLE 30: SICHERHEITSABSTÄNDE GESAMT IMMUNHISTOLOGIE

Statistiken

Summe Sicherheitsabstände

| | | |
|-----------------|---------|-------|
| N | Gültig | 35 |
| | Fehlend | 0 |
| Mittelwert | | 8,09 |
| Median | | 5,00 |
| Std.-Abweichung | | 8,333 |
| Minimum | | 2 |
| Maximum | | 37 |

| | | |
|------------|----|-------|
| Perzentile | 25 | 3,00 |
| | 50 | 5,00 |
| | 75 | 10,00 |

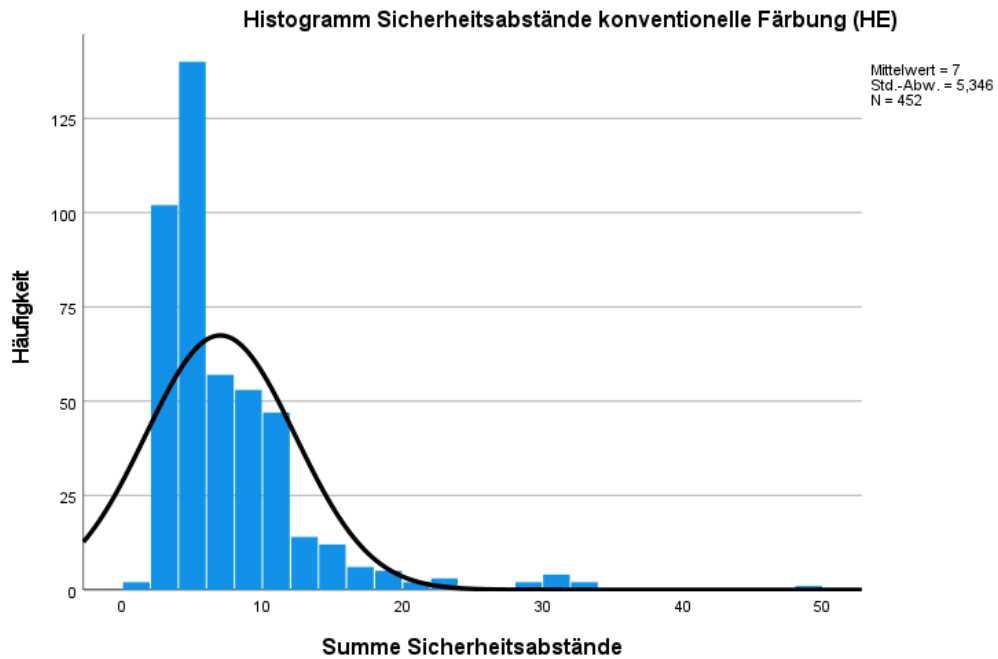


ABBILDUNG 9: HISTOGRAMM SICHERHEITSABSTÄNDE BEI KONVENTIONELLER FÄRBUNG (HE)

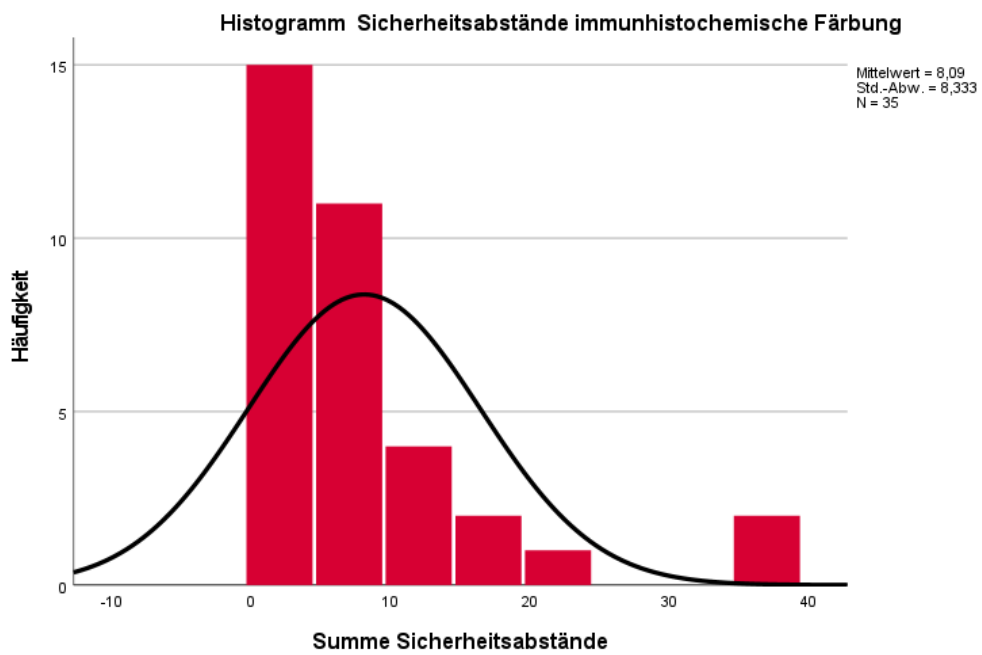


ABBILDUNG 10: HISTOGRAMM SICHERHEITSABSTÄNDE BEI IMMUNHISTOCHEMISCHER FÄRBUNG

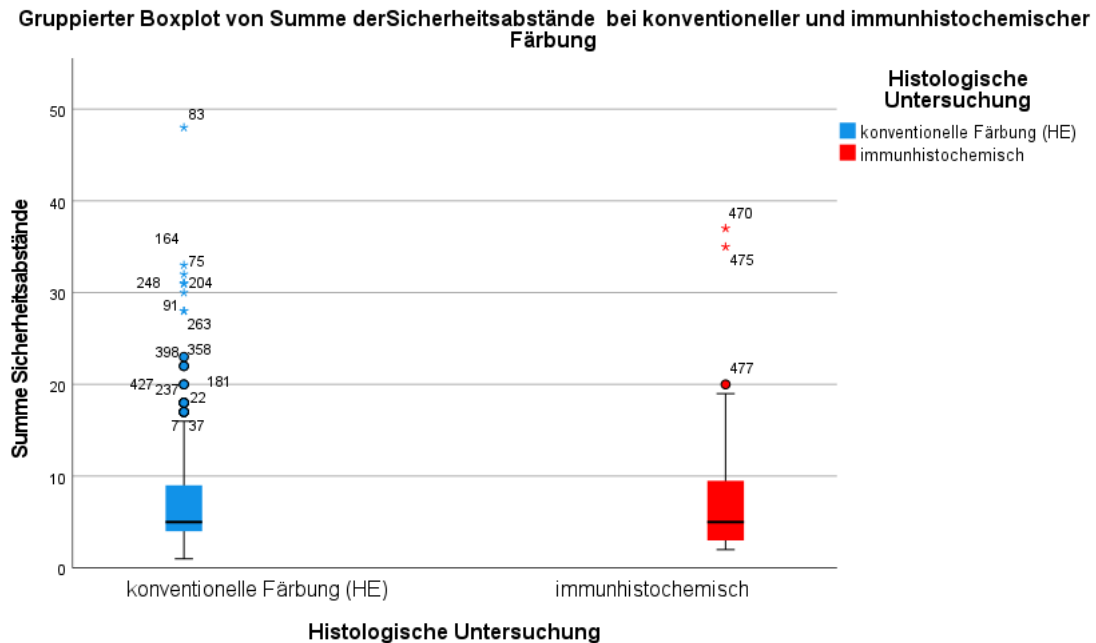


ABBILDUNG 11: GRUPPIERTER BOXPLOT VON SUMME SICHERHEITSABSTÄNDE KONVENTIONELLE FÄRBUNG HE UND IMMUNHISTOCHEMISCHER FÄRBUNG

TABELLE 31: MANN-WHITNEY-U TEST VERGLEICH DER SICHERHEITSABSTÄNDE

Teststatistiken^a

| | Summe Sicherheitsabstände |
|--------------------------|---------------------------|
| Mann-Whitney-U-Test | 7539,500 |
| Wilcoxon-W | 8169,500 |
| Z | -0,466 |
| Asymp. Sig. (2-seitig) | 0,641 |
| Exakte Sig. (2-seitig) | 0,643 |
| Exakte Sig. (1-seitig) | 0,322 |
| Punkt-Wahrscheinlichkeit | 0,000 |

a. Gruppenvariable: Histologische Untersuchung

3.2.4 Vergleich der Sicherheitsabstände bei LM und LMM

Tab. 32 zeigt die Sicherheitsabstände unterteilt auf LM und LMM. Die Sicherheitsabstände der LM, die konventionell mit HE gefärbt wurden, betragen

durchschnittlich 5,84 mm Std 5,52 mm (Median 5,0 mm), der immunhistochemischen Färbung mit 3,64 mm Std 1,45 mm (Median 3,0 mm) geringer. Beim LMM waren die durchschnittlichen Sicherheitsabstände unter konventioneller Färbung von 7,81 mm Std 5,1 mm (Median 6,0 mm) geringer als bei immunhistochemischer Färbung, hier betrug der Mittelwert 11,05 mm Std 9,81 mm (Median 9,0 mm).

Die Sicherheitsabstände im Mittel und Median von beiden Gruppen unterscheiden sich sowohl bei der LM als auch beim LMM nach Kolmogorov-Smirnov-Test nicht signifikant ($p=0,376$ und $p=0,559$, vgl. Tab. 32).

TABELLE 32: VERGLEICH SICHERHEITSABSTÄNDE LM UND LMM BEI KONVENTIONELLER UND IMMUNHISTOCHEMISCHER FÄRBUNG

| Vergleich der Sicherheitsabstände | Konventionelle Färbung | Immunhistochemische Färbung | p-Wert |
|--|-------------------------------|------------------------------------|---------------|
| LM | n= 185 | n=14 | 0,376 |
| <i>Mittelwert[mm]</i> | 5,84 | 3,64 | |
| <i>Median[mm]</i> | 5,0 | 3,0 | |
| <i>Standardabweichung [mm]</i> | 5,52 | 1,45 | |
| <i>Range [mm]</i> | 1-48,0 | 2,0-7,0 | |
| LMM | n=267 | n=21 | 0,559 |
| | 2 fehlend | | |
| <i>Mittelwert [mm]</i> | 7,81 | 11,05 | |
| <i>Median [mm]</i> | 6,0 | 9,0 | |
| <i>Standardabweichung [mm]</i> | 5.1 | 9,68 | |
| <i>Range [mm]</i> | 2,0-31,0 | 3-37,0 | |

3.2.5 Vergleich Histologische Färbung und Rezidivbildung

Von den 489 Tumoren wurden 454 mit konventioneller histologischer Färbung befundet. 404 (82,6%) entwickelten kein Rezidiv, 85 (17,4%) der Gruppen entwickelten ein Lokalrezidiv im Beobachtungszeitraum.

Von den 443 konventionell gefärbten Tumoren blieben 372 (81,9%) Tumore lokalrezidivfrei, 82 (18,1%) entwickelten ein Rezidiv.

35 der Tumore wurde zusätzlich mit immunhistochemischen Markern markiert und befundet. In dieser Gruppe entwickelten 32 (91,4%) der Tumore kein Rezidiv, 3 (8,6%) Tumore entwickelten ein Rezidiv (vgl. Tab. 33).

Nach dem Chi-Quadrat-Test zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Rezidiventstehung (Exakte Sign. 2-seitig. $p=0,173$) (vgl. Tab. 34).

TABELLE 33: KREUZTABELLE REZIDIVBILDUNG UND HISTOLOGISCHE FÄRBUNG

Lokalrezidivbildung und Histologische Untersuchung Kreuztabelle

| | | Histologische Untersuchung | | Gesamt | |
|---------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------|--------|-------|
| | | konventionelle Färbung (HE) | immunhistochemisch | | |
| Lokalrezidivbildung | nein | Anzahl | 372 | 32 | 404 |
| | | % von Histologische Untersuchung | 81,9% | 91,4% | 82,6% |
| | | % der Gesamtzahl | 76,1% | 6,5% | 82,6% |
| | ja | Anzahl | 82 | 3 | 85 |
| | | % von Histologische Untersuchung | 18,1% | 8,6% | 17,4% |
| | | % der Gesamtzahl | 16,8% | 0,6% | 17,4% |
| Gesamt | Anzahl | 454 | 35 | 489 | |
| | % von Histologische Untersuchung | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |
| | % der Gesamtzahl | 92,8% | 7,2% | 100,0% | |

TABELLE 34: CHI-QUADRAT-TEST ZUR REZIDIVBILDUNG UND HISTOLOGISCHER FÄRBUNG

Chi-Quadrat-Tests

| | Wert | df | Asymptotische Signifikanz (zweiseitig) | Exakte Sig. (zweiseitig) | Exakte Sig. (einseitig) | Punkt-Wahrscheinlichkeit |
|------------------------------------|--------------------|----|--|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Pearson-Chi-Quadrat | 2,038 ^a | 1 | 0,153 | 0,173 | 0,111 | |
| Kontinuitätskorrektur ^b | 1,431 | 1 | 0,232 | | | |
| Likelihood-Quotient | 2,388 | 1 | 0,122 | 0,173 | 0,111 | |

| | | | | | | |
|--------------------------------|--------------------|---|-------|-------|-------|-------|
| Exakter Test nach Fisher | | | | 0,244 | 0,111 | |
| Zusammenhang linear-mit-linear | 2,034 ^c | 1 | 0,154 | 0,173 | 0,111 | 0,073 |
| Anzahl der gültigen Fälle | 489 | | | | | |

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 6,08.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

c. Die standardisierte Statistik ist -1,426.

3.2.6 Gesamtlokalrezidive

Wird die Lokalrezidiventwicklung bei rein konventionell gefärbten Tumoren betrachtet, so entwickelten sich in 372 Fällen (81,9%) kein Lokalrezidiv, 64 (14,1%) entwickelten eins, 14 (3,4%) - zwei und 4 (0,9%) - drei Lokalrezidive (vgl. Tab. 35).

Von den Tumoren, die in der Erstuntersuchung immunhistochemisch gefärbt wurden, entwickelten sich bei 32 Tumoren (91,4%) kein Lokalrezidiv, in einem (2,9%) entwickelte sich ein Lokalrezidiv, in einem Fall ein zweites. Lokalrezidiv (2,9%) und in ebenfalls einem Fall ein drittes Lokalrezidiv (2,9%) (vgl. Tab. 36). Nach dem Mann-Whitney-U ist dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Anzahl der Gesamtrezidive nicht signifikant ($p=0,220$) (vgl. Tab. 37).

TABELLE 35: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG GESAMTZAHL REZIDIVE KONVENTIONELLE FÄRBUNG (HE)

| | | Häufigkeit | Prozent | Kumulierte Prozente |
|--------|--------|------------|---------|---------------------|
| Gültig | 0 | 372 | 81,9 | 81,9 |
| | 1 | 64 | 14,1 | 96,0 |
| | 2 | 14 | 3,1 | 99,1 |
| | 3 | 4 | 0,9 | 100,0 |
| | Gesamt | 454 | 100,0 | |

TABELLE 36: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG GESAMTZAHL REZIDIVE IMMUNHISTOCHEMISCHE FÄRBUNG

| | | Häufigkeit | Prozent | Kumulierte Prozente |
|--------|---|------------|---------|---------------------|
| Gültig | 0 | 32 | 91,4 | 91,4 |

| | | | |
|--------|----|-------|-------|
| 1 | 1 | 2,9 | 94,3 |
| 2 | 1 | 2,9 | 97,1 |
| 3 | 1 | 2,9 | 100,0 |
| Gesamt | 35 | 100,0 | |

TABELLE 37: MANN- WHITNEY-U TEST VERTEILUNG GESAMTZAHL REZIDIVE

Teststatistiken^a

| | Alle Rezidive |
|--------------------------|---------------|
| Mann-Whitney-U-Test | 7251,000 |
| Wilcoxon-W | 7881,000 |
| Z | -1,308 |
| Asymp. Sig. (2-seitig) | 0,191 |
| Exakte Sig. (2-seitig) | 0,220 |
| Exakte Sig. (1-seitig) | 0,109 |
| Punkt-Wahrscheinlichkeit | 0,004 |

a. Gruppenvariable: Histologische Untersuchung

3.2.7 Rezidivbildung beim Lentigo maligna und dem Lentigo maligna Melanom

Eine Kreuztabelle mit Chi-Quadrat-Test wurde durchgeführt, um einen Unterschied der Gruppen Lentigo maligna und Lentigo maligna Melanom in Bezug auf die Rezidivbildung zu untersuchen.

93% der LM wurden konventionell gefärbt, 7% mit immunhistochemischen Markern. Mit ähnlichem Verteilungsmuster wurden 92,8% der LMM konventionell gefärbt, 7,2% mit immunhistochemischen Markern.

Bei der LM entstanden mit 21,1% häufiger ein Rezidiv als beim LMM (14,8%). Im Vergleich der histologischen Gruppen kam es wiederum in der konventionell gefärbten Gruppe häufiger zu einem Lokalrezidiv bei LM als LMM (20,6% HE vs. 14,1% IHC). Der Anteil in der immunhistochemisch gefärbten Gruppe liegt

beim LM mit 0,5 %, beim LMM mit einer Lokalrezidivrate von 0,7% (vgl. Tab 38).

Diese Unterschiede zeigten keine statistische Signifikanz, die Lokalrezidiventstehung war demnach bei der LM nicht signifikant höher als beim LMM (p=0,072) (vgl. Tab. 39).

TABELLE 38: KREUZTABELLE ZUR VERTEILUNG DER REZIDIVBILDUNG BEI DER LM UND DEM LMM

Lokalrezidivbildung und Histologische Untersuchung Kreuztabelle

| Verteilung LM und LMM | | | Histologische Untersuchung | | Gesamt | |
|-----------------------|---------------------|------|-----------------------------|--------------------|--------|--------|
| | | | konventionelle Färbung (HE) | immunhistochemisch | | |
| LM | Lokalrezidivbildung | nein | Anzahl | 144 | 13 | 157 |
| | | | % von Lokalrezidivbildung | 91,7% | 8,3% | 100,0% |
| | | | % der Gesamtzahl | 72,4% | 6,5% | 78,9% |
| | | ja | Anzahl | 41 | 1 | 42 |
| | | | % von Lokalrezidivbildung | 97,6% | 2,4% | 100,0% |
| | | | % der Gesamtzahl | 20,6% | 0,5% | 21,1% |
| | Gesamt | | Anzahl | 185 | 14 | 199 |
| | | | % der Gesamtzahl | 93,0% | 7,0% | 100,0% |
| LMM | Lokalrezidivbildung | nein | Anzahl | 228 | 19 | 247 |
| | | | % von Lokalrezidivbildung | 92,3% | 7,7% | 100,0% |
| | | | % der Gesamtzahl | 78,6% | 6,6% | 85,2% |
| | | ja | Anzahl | 41 | 2 | 43 |
| | | | % von Lokalrezidivbildung | 95,3% | 4,7% | 100,0% |
| | | | % der Gesamtzahl | 14,1% | 0,7% | 14,8% |
| | Gesamt | | Anzahl | 269 | 21 | 290 |
| | | | % der Gesamtzahl | 92,8% | 7,2% | 100,0% |

TABELLE 39: MANN-WHITNEY-U TEST REZIDIVBILDUNG BEI LM UND LMM

Teststatistiken^a

| | Lokalrezidivbildung |
|------------------------|---------------------|
| Mann-Whitney-U-Test | 27043,500 |
| Wilcoxon-W | 69238,500 |
| Z | -1,798 |
| Asymp. Sig. (2-seitig) | 0,072 |

a. Gruppenvariable: Verteilung Lentigo Maligna und Lentigo Maligna Melanom

3.2.8 Erneute Rezidive bei Rezidivtumoren zum Beobachtungsbeginn

Lokalrezidive traten bei Tumoren, die bereits zu Beobachtungsbeginn als Lokalrezidiv operiert wurden, in der konventionell histologisch untersuchten Gruppe bei 17 (47,2%) der Tumoren auf. 19 (52,8%) blieben rezidivfrei. In der Gruppe der immunhistologisch gefärbten Gruppe wurden 3 Tumore dieser Art untersucht, kein Tumor entwickelte daraufhin ein Rezidiv. Dieser Unterschied ist nach Mann-Whitney-U-Test signifikant ($p < 0,001$) (vgl. Tab. 40).

Übersichtstabelle Vergleich konventionelle und immunhistochemische Färbung verschiedener Parameter

TABELLE 40: ÜBERSICHTSTABELLE VERGLEICH KONVENTIONELLE UND IMMUNHISTOCHEMISCHE FÄRBUNG VERSCHIEDENER PARAMETER

| | Gesamt (n=489) | Konventionelle Histologie (n=454) | Immunhisto- chemische Histologie (n=35) | p- Wert |
|-------------------------|-------------------|---|--|------------|
| Alter | | | | 0,317 |
| Median | 73 | 73 | 69 | |
| Mittelwert (StD)[Jahre] | 70,78 (10,82) | 70,98 (10,56) | 68,06 (13,44) | |
| Range | 33-95 | 39-95 | 33-93 | |
| Perzentile: | | | | |
| 25 | 65,5 | 62,0 | 62,0 | |
| 50 | 73,0 | 73,0 | 69,0 | |
| 75 | 78,0 | 78,0 | 79,0 | |

| | | | | |
|-----------------------------------|-------------|-------------|--------------|-------|
| Lokalisation | | | | |
| Capillitium | 22 (4,5%) | 20 (4,0%) | 2 (5,8%) | |
| Hals | 8 (1,6%) | 7 (1,4%) | 1 (2,9%) | |
| Kinn | 7 (1,4%) | 7 (1,4%) | 0 | |
| Lippe | 2 (0,4%) | 2 (0,4%) | 0 | |
| Nase | 71 (14,5%) | 67 (13,4%) | 4 (11,6%) | |
| Ohr | 28 (5,7%) | 25 (5,0%) | 3 (8,7%) | |
| präaurikulär | 22 (4,5%) | 21 (4,2%) | 1 (2,9%) | |
| retroaurikulär | 7 (1,4%) | 6 (1,2%) | 1 (2,9%) | |
| Schulter | 1 (0,2%) | 1 (0,2%) | 0 | |
| Stirn/Schläfe | 104 (21,3%) | 99 (19,8%) | 5 (14,5%) | |
| Unterlid | 21 (4,3%) | 20 (4,0%) | 1 (2,9%) | |
| Wange | 196 (40,1%) | 179 (35,8%) | 17 (49,3%) | |
| Verteilung: | | | | 1,00 |
| LM | 199 (40,7%) | 185 (40,7%) | 14 (40,0%) | |
| LMM | 290 (59,3%) | 269 (59,3%) | 21 (60,0%) | |
| Tumordicke | | | | 0,206 |
| | n=287 | n=266 | n=21 | |
| Median[mm] | 0,65 | 0,65 | 0,68 | |
| Mittelwert/StD | 1,22/ 1,41 | 1,19/ 1,37 | 1,71/ 1,74 | |
| Range [mm] | 0,1-9,0 | 0,1-9,0 | 0,20-5,4 | |
| ≤1mm | 179 (63,1%) | 169 (67,6%) | 13 (62,4%) | |
| 1,01-2,0mm | 52 (18,1%) | 51 (20,4%) | 1 (4,8%) | |
| 2,01-4,0mm | 43 (15%) | 38 (15,2%) | 5 (24,0%) | |
| >4mm | 11 (3,8%) | 9 (1,8%) | 2 (9,6%) | |
| Tumorfläche mm² | | | | 0,659 |
| Mittelwert | 217,69 | 220,30 | 184,12 | |
| Median | 117,81 | 113,10 | 133,52 | |
| Std. | 291,87 | 296,62 | 222,56 | |
| Range | 0,2-2120,57 | 0,2-2120,57 | 5,50-1099,56 | |

| | | | | |
|---------------------------------|-------------|-------------|------------|-------|
| Sicherheitsabstände | | | | 0,469 |
| Mittelwert/Median[mm] | 7,08/ 5,0 | 7,0/ 5,0 | 8,09/ 5,0 | |
| StD | 5,608 | 5,35 | 8,33 | |
| Range[mm] | 1,0-48,0 | 1,0-48,0 | 2,0-37,0 | |
| 1-4,9 mm | 163 (33,5%) | 148 (32,6%) | 15 (42,9%) | |
| 5-9,9 mm | 217 (44,5%) | 206 (45,4%) | 11 (31,5%) | |
| 10-15 mm | 77 (15,8%) | 73 (15,7%) | 4 (11,4%) | |
| >15 mm | 30 (5,8%) | 25 (5,3%) | 5 (14,5%) | |
| Fehlend | 2 (0,4%) | 2 (0,4%) | 0 | |
| Anzahl Nachexzisionen | | | | 0,242 |
| Mittelwert/Median | 0,75/ 0,00 | 0,72/ 0,00 | 0,80/ 0,00 | |
| 0 | 261 (53,4%) | 238 (52,4%) | 23 (65,7%) | |
| 1 | 148 (30,3%) | 141 (31,1%) | 7 (20,0%) | |
| 2 | 52 (10,6%) | 51 (11,2%) | 1 (2,9%) | |
| 3 | 10 (2,0%) | 10 (2,2%) | 0 | |
| 4 | 10 (2,0%) | 8 (1,8%) | 2 (2,9%) | |
| 5 | 5 (1,0%) | 4 (0,9%) | 1 (2,9%) | |
| 6 | 3 (0,6%) | 2 (0,4%) | 1 (2,9%) | |
| Lokalrezidive | | | | 0,173 |
| Ja | 85 (17,4%) | 82 (18,9%) | 3 (8,6%) | |
| Nein | 404 (82,6%) | 372 (81,9%) | 32 (91,4%) | |
| Anzahl Lokalrezidive | | | | 0,220 |
| Median; StD | 0,00/0,545 | 0,00/0,540 | 0,00/0,618 | |
| Range | 0-3 | 0-3 | 0-3 | |
| 0 | 404 (82,6%) | 372 (81,9%) | 32 (91,4%) | |
| 1 | 65 (13,3%) | 64 (14,1%) | 1 (2,9%) | |
| 2 | 15 (3,1%) | 14 (3,1%) | 1 (2,9%) | |
| 3 | 5 (1,0%) | 4 (0,7%) | 1 (2,9%) | |
| Zeit bis 1. Lokalrezidiv | | | | 0,528 |
| [Monaten] | | | | |

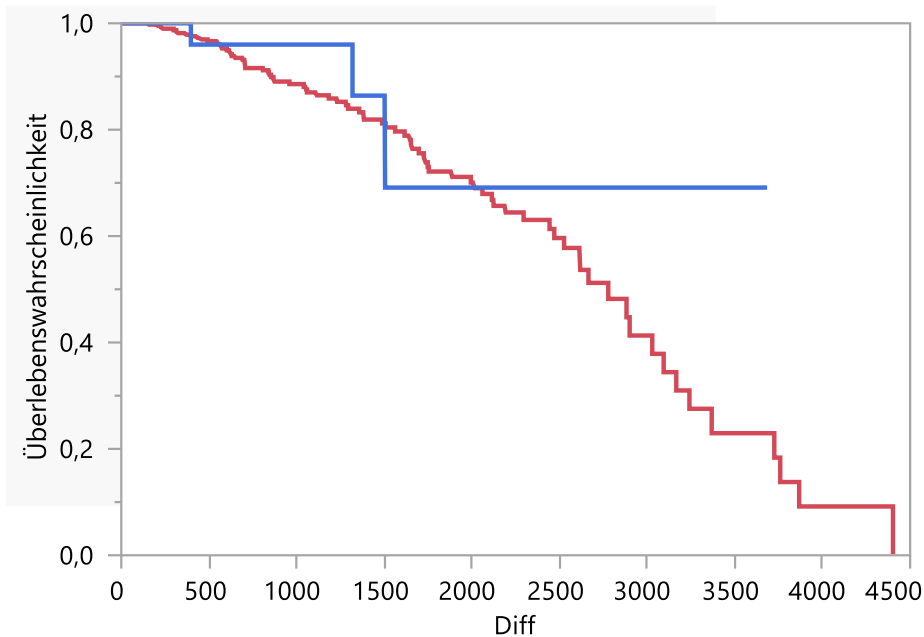
| | | | | |
|--|-------------|-------------|------------|------------------|
| Mittelwert /Median | 48,81/ 43,0 | 49,32/ 43,0 | 35,0/ 43,0 | |
| StD | 33,27 | 33,63 | 19,29 | |
| Range | 5-144 | 5-144 | 13-49 | |
| Rezidivoperation bei Beobachtungsbeginn | | | | <0,001 |
| Lokalrezidive | 39 | 36 | 3 | |
| Ja | 17 (43,6%) | 17 (47,2%) | 0 (0%) | |
| Nein | 22 (56,4%) | 19 (52,8%) | 3(100%) | |

3.3 Kaplan Meier Darstellung zur Untersuchung von Rezidiventwicklung

Da es sich bei der Entstehung von Lokalrezidiven um eine zeitabhängige Variable handelt, wurde zur Berechnung die Kaplan- Meier Kurve verwendet. Die rezidivfreie Überlebenszeit der Patienten mit konventioneller Färbung ist mit durchschnittlich 98,03 Monaten (KI 89,94-106,12) etwas länger als die Gruppe der immunhistochemischen Färbung mit 85,09 Monaten (KI 64,78-105,4) (vgl. Abb. 12 und Tab.41).

Dabei ist der Unterschied zwischen konventionell histologischem Anfärbungsverfahren und immunhistologischer Färbung nach Log- Rank-Test nicht signifikant ($p=0,213$). Demnach gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Entstehungszeit der Lokalrezidive zwischen den beiden Gruppen.

Product-Limit-Lebensdaueranpassung Lebensdauerdiagramm Kaplan-Meier Kurve



— nein
— ja

Zeit bis Ereignis: Diff – Zensiert mit Rez- Zensierungscode 0- Gruppirt nach Letzte Runduntersuchung IHC

ABBILDUNG 12: KAPLAN-MEIER KURVE LOKALREZIDIVENTSTEHUNG KONVENTIONELLE (HE) UND IMMUNHISTOCHEMISCHE FÄRBUNG

TABELLE 41: MITTELWERTE UND MEDIANE FÜR DIE REZIDIVFREIE ÜBERLEBENSZEIT

Übersicht

| Gruppe | Anzahl ausgefallen | Anzahl zensiert | Mittelwert | | Std.-Fehler |
|------------|--------------------|-----------------|------------|--------|-------------|
| nein | 82 | 372 | 2601,37 | | 115,225 |
| ja | 3 | 32 | 1442,82 | Biased | 56,2565 |
| Kombiniert | 85 | 404 | 2625,42 | | 114,919 |

Quantile

| Gruppe | Median-Zeit | 95% KI unten | 95% KI oben | 25% Ausfälle | 75% Ausfälle |
|------------|-------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| nein | 2778 | 2470 | 3094 | 1726 | 3368 |
| ja | . | 1505 | . | 1505 | . |
| Kombiniert | 2778 | 2526 | 3094 | 1726 | 3725 |

Tests zwischen Gruppen

| Test | Chi ² | Freiheitsgrade | Wahrsch. |
|------|------------------|----------------|----------|
|------|------------------|----------------|----------|

| | | | > Chi ² |
|----------|--------|---|--------------------|
| Log-Rang | 0,4962 | 1 | 0,4812 |
| Wilcoxon | 0,2685 | 1 | 0,6043 |

3.4 Nominal logistische Anpassung zur Rezidiventwicklung

Die Nominal logistische Anpassung wurde verwendet, um die Effekte verschiedener Faktoren auf die Rezidiventstehung zu überprüfen. Einbezogen wurden hier die Verwendung von immunhistochemischen Markern, die Summe der Sicherheitsabstände, das Alter bei Diagnose, das Clark-Level sowie die Fläche des Primärtumors.

Bei keinem dieser Faktoren konnte ein signifikanter Effektzusammenhang festgestellt werden, jedoch zeigten sich gewisse Effektstärken auf die Rezidivbildung. Die immunhistochemische Färbung hatte mit einer Log-Wertigkeit von 0,936 den höchsten Effekt ($p=0,115$). Einen geringeren Effekt hatten die Summe der Sicherheitsabstände (Log-Wertigkeit 0,319; $p=0,479$), das Alter bei Diagnosestellung (Log-Wertigkeit 0,287; $p=0,516$), das Clark-Level (Log-Wertigkeit 0,264; $p=0,544$) sowie die Fläche des Primärtumors (Log-Wertigkeit 0,214; $p=0,610$) (vgl. Tab 42).

Nominal-logistische Anpassung für Lokalrezidivbildung Effektzusammenfassung

TABELLE 42: NOMINAL-LOGISTISCHE ANPASSUNG FÜR LOKALREZIDIVBILDUNG

| Quelle | Log-Wertigkeit | P-Wert |
|-----------------------------|----------------|---------|
| Immunhistochemische Färbung | 0,936 | 0,11586 |
| Summe Sicherheitsabstände | 0,319 | 0,47986 |
| Alter bei Diagnose | 0,287 | 0,51649 |
| Clark-Level | 0,264 | 0,54476 |
| Fläche Primärtumor | 0,214 | 0,61092 |

In Gradient konvergiert, 20 Iterationen

Gesamtmodelltest

| Modell | -LogLikelihood | Freiheitsgrade | Chi ² | Wahrsch. > Chi ² |
|-----------|----------------|----------------|------------------|-----------------------------|
| Differenz | 5,33386 | 11 | 10,66772 | 0,4715 |
| Voll | 207,96370 | | | |
| Reduziert | 213,29756 | | | |

r² (U) 0,0250

AICc 440,619
 BIC 489,606
 Beobachtungen (oder Summe Gewichte) 464

Lack of Fit

| Quelle | Freiheitsgrade | -LogLikelihood | Chi ² |
|-------------|----------------|----------------|--|
| Lack of Fit | 450 | 206,57741 | 413,1548 |
| Gesättigt | 461 | 1,38629 | Wahrsch. > Chi² |
| Angepasst | 11 | 207,96370 | 0,8927 |

Parameterschätzer

| Term | Schätzer | Std.-Fehler | Chi ² | Wahrsch. > Chi ² | |
|-----------------------------|----------|-------------|------------------|--------------------------------|--------|
| Achsenabschnitt | Instabil | 6,12802826 | 4544,7578 | 0,00 | 0,9989 |
| Alter bei Diagnose | | 0,00791786 | 0,0121455 | 0,42 | 0,5145 |
| Clark-Level[I] | Instabil | -5,0426049 | 4544,7577 | 0,00 | 0,9991 |
| Clark-Level[II] | Instabil | -4,6524583 | 4544,7577 | 0,00 | 0,9992 |
| Clark-Level[II-III] | Instabil | 14,4010537 | 24669,681 | 0,00 | 0,9995 |
| Clark-Level[III] | Instabil | -4,3930589 | 4544,7577 | 0,00 | 0,9992 |
| Clark-Level[III-IV] | Instabil | -5,0050968 | 4544,7578 | 0,00 | 0,9991 |
| Clark-Level[IV] | Instabil | -4,5437876 | 4544,7577 | 0,00 | 0,9992 |
| Clark-Level[IV-V] | Instabil | -5,530685 | 4544,7578 | 0,00 | 0,9990 |
| Summe Sicherheitsabstände | | 0,0186925 | 0,0274843 | 0,46 | 0,4964 |
| Fläche Primärtumor | | -0,0001718 | 0,0003321 | 0,27 | 0,6049 |
| Immunhistochemische Färbung | | -0,4494429 | 0,3174149 | 2,00 | 0,1568 |

Für Log Chancen von nein/ja

Effekt-Likelihood-Verhältnistests

| Quelle | Anzahl Parameter | Freiheitsgrade | L-R Chi-Quadrat | Wahrsch. > Chi ² |
|-----------------------------|------------------|----------------|-----------------|--------------------------------|
| Alter bei Diagnose | 1 | 1 | 0,42089657 | 0,5165 |
| Clark-Level | 7 | 7 | 5,95719412 | 0,5448 |
| Summe Sicherheitsabstände | 1 | 1 | 0,49918591 | 0,4799 |
| Fläche Primärtumor | 1 | 1 | 0,25884242 | 0,6109 |
| Immunhistochemische Färbung | 1 | 1 | 2,47244036 | 0,1159 |

4. Diskussion

Die Tumorausläufer der LM und LMM sind in mikroskopisch kontrollierter Chirurgie von atypischen Melanozyten nur erschwert abzugrenzen.

Viele Autoren haben die mikroskopisch kontrollierte chirurgische Therapie von LM und LMM mit oder ohne die Verwendung von Antikörpern zur Darstellung von Melanozyten beschrieben [35, 50, 51, 54].

Die LM und das LMM zeichnen sich durch ihr subklinisches Wachstum und hohe Lokalrezidivierungsrate von bis zu 20 % aus. Dazu kommt, dass LM und LMM hauptsächlich in der Kopf- und Halsregion auftreten, die aus funktionellen und ästhetischen Aspekten die Entfernung mit großen Sicherheitsabständen erschwert.

In dieser retrospektiven Datenanalyse sollen die konventionelle und immunhistochemische Antikörperfärbung in der histologischen Untersuchung von Lentigo maligna und Lentigo maligna Melanomen gegenübergestellt und verglichen werden. Insgesamt konnten 489 Tumore verglichen werden, wobei der Fokus der Untersuchungen auf der Entstehung von Lokalrezidiven liegt.

4.1. Diskussion der Methoden:

Das retrospektive Design dieser Studie setzt folgende Einschränkungen voraus. So fand die Verwendung von konventioneller oder zusätzlich immunhistochemischer Anfärbeverfahren nicht randomisiert statt. Die Vergleichsgruppe der immunhistochemisch gefärbten Tumore ist mit $n=35$ relativ klein, welches die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert, da einzelne Ergebnisse zu statistischen Ausreißern führen kann. Auch die Nachkontrollintervalle sind nicht bei allen Patienten einheitlich. Die unterschiedlichen langen Beobachtungszeiträume der beiden Therapiegruppen sind als Limitationen insbesondere in der Kaplan-Meier-Kurve zu betrachten. Dennoch ermöglicht die große Anzahl an Daten sowie teilweise sehr lange Beobachtungszeit von bis zu 144 Monaten eine außergewöhnliche Bandbreite und Ausdrucksfähigkeit der Ergebnisse.

Viele Patienten, die an einem LM oder LMM erkranken gehören zum älteren Teil der Gesellschaft. Dies erschwert Arztbesuche und Nachkontrolltermine, andere Erkrankungen nehmen viel Zeit in Anspruch oder Patienten versterben, ohne dass dies im Register vermerkt ist.

4.2. Diskussion der Unterschiede der Gruppen in Bezug auf klinische Parameter, Sicherheitsabstände und Nachexzisionen

Der Altersdurchschnitt dieser Studie liegt bei 70,78 Jahren, der Median der Gruppen liegt in der immunhistochemisch gefärbten Gruppe etwas niedriger mit 69 Jahren (IHC) im Vergleich zur konventionellen Färbung bei 73 Jahren. Dieses Ergebnis bestätigt andere Studien, die eine Peakinzidenz in der 7. bis 8. Lebensdekade beschreiben [6, 9].

Das LM und LMM treten insgesamt am häufigsten auf der Wange (40,1%), Stirn und Schläfenarealen (21,3%) sowie der Nase (14,5%) auf. Da Sonneneinstrahlung und insbesondere Sonnenbrände als Risikofaktor zur Entstehung von Melanomen bekannt sind [13, 14] zeigt sich auch hier, dass LM und LMM im insbesondere an Arealen, die häufig der Sonne ausgesetzt sind, auftreten. Zwar werden vor UV-A und UV-B Strahlen schützende Cremes und Lotionen in den letzten Jahrzehnten immer beliebter, bieten jedoch keinen 100% Schutz.

Insgesamt hatten in dieser Studie ca. ein Viertel (24,3%) der Gesamtfälle im Verlauf oder Anamnese eine zusätzliche Diagnose eines nichtmelanozytären Hauttumors. Obwohl die kumulative Sonneneinstrahlung, im Gegensatz zu Sonnenbränden in der Anamnese, keinen Risikofaktor in sich darstellt, ist diese Assoziation von LM auch von *Gaudy-Marqueste et al.* thematisiert [15].

Die durchschnittliche Tumordicke der konventionell mit HE gefärbten Tumore liegt bei 1,19 mm, die der immunhistochemisch gefärbten Tumore bei 1,71 mm. Der Großteil (63,1%) der LMM hat eine geringe Tumordicke von ≤ 1 mm. Dies lässt sich dadurch begründen, dass die Lentigo maligna Melanome zuerst in die Breite wachsen, bevor tiefere Schichten infiltriert werden. Dennoch zeigen 18,8% invasive Tumore mit ≥ 2 mm Tumordicke. Dies könnte durch eine späte

Diagnose zu erklären sein. Wie auch von *Kasprzak et al.* postuliert, stellt sich wohlmöglich durch das langsame Wachstum ein gewisser „Gewohnheitseffekt“ bei den Patienten ein, welche die Dringlichkeit einer Therapie erst spät erkennen [9].

Um Tumorfreiheit zu erlangen, wurden in beiden Gruppen bis zu 6 Nachexzisionen durchgeführt. In der konventionell mit HE gefärbten Gruppe lag der Mittelwert bei 0,74 Nachexzisionen, in der immunhistochemischen Gruppe bei durchschnittlichen 0,80 Nachexzisionen. 52,4 % der konventionellen (HE) Gruppe wurden direkt ohne weitere Nachexzision als tumorfrei befundet, in der immunhistochemischen Gruppe lag dieser Wert mit 65,7% sogar etwas höher.

Durchschnittliche Sicherheitsabstände bei der LM unter konventioneller histologischer Färbung mit HE lagen bei 5,84 mm, in der Gruppe der immunhistochemischen Färbung mit 3,64 mm etwas geringer. Beim LMM waren die durchschnittlichen Sicherheitsabstände unter konventioneller Färbung von 7,81 mm wiederum geringer als bei immunhistochemischer Färbung, hier betrug der Mittelwert 11,05 mm. Im Vergleich der Sicherheitsabstände zum Tumor konnten zwar Unterschiede sowohl bei der LM als auch beim LMM unter konventioneller oder immunhistochemischer Färbung festgestellt werden, diese waren jedoch nicht signifikant ($p=0,469$). Da ausschließlich die letzte Randuntersuchung zur R0 Befundung betrachtet wurde, kann kein Zusammenhang zwischen den Sicherheitsabständen und der Art der Färbung gefunden werden.

Zusammenhänge dieser Ergebnisse zur Lokalrezidiventstehung werden in Kapitel 4.3 näher diskutiert.

Joyce et al. beschreiben die Notwendigkeit von >3mm Sicherheitsabstand, um bei der LM niedrige Lokalrezidivraten zu erreichen [55]. Diese Abstände wurden auch in dieser Studie eingehalten.

Generell werden größere Sicherheitsabstände von mindestens 10 mm beim LMM empfohlen. Insbesondere für Melanome der Kopf- und Halsregion gilt die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie als sinnvolle Alternative, wenn kleinere Sicherheitsabstände aus kosmetischen oder funktionellen Gründen erforderlich

sind [35, 56, 57]. Die Indikation der Kopf- und Halstumore war in dieser Studie gegeben, auch die 3D-histologische Technik wurde in allen Tumoren durchgeführt

4.3. Diskussion des Lokalrezidivauftretens im Gruppenvergleich der konventionell histologischen Färbung und zusätzlicher immunhistochemischer Aufarbeitung

Die Lokalrezidivrate im Gesamtkollektiv beträgt 17,4%. Bei einem Großteil der Tumore blieb es bei einem Lokalrezidiv (13,3%), ein Anteil von 3,1% hatten erneut ein zweites Lokalrezidiv, 1% ein drittes. In der Literatur sind Lokalrezidivraten von 2,3% bis 20% beschrieben [36, 55, 58].

Im Gruppenvergleich liegt die Rate der Lokalrezidive bei den konventionell gefärbten Tumoren mit 18,9 % deutlich höher als in der Gruppe der zusätzlich immunhistochemisch gefärbten Tumore, in der nur in 8,6% Lokalrezidive entstanden.

Zudem wurde in dieser Studie festgestellt, dass bei einem diagnostizierten LM bei konventioneller Färbung häufiger Lokalrezidive entstanden als bei LMM (20,6% vs. 14,1%). Unter immunhistochemischer Färbung konnte dies nicht bestätigt werden, nur 0,5% der LM und 0,7% der LMM entwickelten ein Lokalrezidiv.

Es besteht somit die Vermutung, dass eine Färbung mit immunhistochemischen Markern zu einer Verringerung der Lokalrezidivrate führt. Ein signifikanter Unterschied konnte in dieser Studie jedoch nicht nachgewiesen werden ($p=0,220$).

Zwar waren in dieser Studie die Unterschiede im Lokalrezidivaufreten beider Gruppen nicht signifikant, doch mit 18,9% zu 8,7 % mehr als doppelt so hoch in der konventionellen Gruppe.

Unter Betrachtung der Ergebnisse von 3.2.4 und 3.2.7 entwickelten sich bei der LM, obwohl die Sicherheitsabstände unter immunhistochemischer Färbung durchschnittlich geringer waren, seltener ein Lokalrezidiv als unter konventio-

neller Färbung mit HE (20,6% HE vs. 14,1% IHC). Beim LMM waren die Sicherheitsabstände zwar geringer in der immunhistochemisch gefärbten Gruppe, die Lokalrezidivrate unterschied sich jedoch kaum (0,7% HE vs. 0,5% IHC).

Aufgrund der geringeren Lokalrezidivrate nach immunhistochemischer Färbung kann vermutet werden, dass die Verwendung immunhistochemischer Marker in der Diagnostik zur Erkennung subdermaler Tumorstränge sowie Diagnose der Tumorfreiheit der konventionellen Färbung mit HE überlegen ist.

Somit ist die Schlussfolgerung, dass eine zusätzliche immunhistochemische Färbung die Diagnose der Tumorfreiheit (R0) mit resultierender geringerer Rezidivrate verbessert.

Die Autoren *Suchak et al.* sehen ein Risiko von falsch-positiven Ergebnissen und empfehlen Melan-A ausschließlich zur Bestätigung der Diagnose, jedoch nicht um bei LM Mikroinvasion zu diagnostizieren [59]. *de Vries et al.* zeigen wiederum eine niedrige Rezidivrate unter Verwendung von immunhistochemischen Markern. So hatten die Autoren in ihrer Studie 4% Lokalrezidive bei Lentigo maligna unter routinemäßig 100% immunhistochemischer Färbung der Ränder [54]. Die Autoren hatten mit 100 Patienten eine größere Stichprobe und relativ niedrige Rezidivraten, welches die These zur Überlegenheit von immunhistochemischen Makern gegenüber konventioneller Histologie in Bezug auf die Lokalrezidivrate unterstützt.

4.4. Entstehungszeitpunkt der Lokalrezidive

Die Lokalrezidive entstanden in dieser Studie nach durchschnittlich 48,81 Monaten (Median: 43 Monate). Zwischen den beiden Gruppen ist kein signifikanter Unterschied im Zeitpunkt des Eintretens des Lokalrezidivs festzustellen. Daher ist davon auszugehen, dass die Anfärbungsart keinen Einfluss auf den Entstehungszeitpunkt der Lokalrezidive darstellt.

Diese Erkenntnis konnte durch die Kaplan-Meier Kurve bestätigt werden, wonach der Log-Rang Test keinen signifikanten Unterschied zum Eintrittszeitpunkt der Lokalrezidive zwischen den beiden Gruppen feststellen konnte ($p=0,496$).

Zwar zeigen sich insgesamt Unterschiede in Bezug auf das Lokalrezidivgeschehen, diese relativieren sich jedoch im Vergleich im Beobachtungszeitraum. Längere prospektive Studien sind notwendig, um diesen Sachverhalt klären zu können.

Eine Variationsbreite der Eintrittszeitpunkte von Lokalrezidiven von 5-144 Monaten zeigt die Wichtigkeit von engmaschigen und langfristigen Nachkontrollintervallen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch *Connolly et al.*, die eine durchschnittliche Dauer von 57,5 Monaten zum Eintreten von Lokalrezidiven feststellten und ebenfalls langfristige Nachkontrollintervalle empfehlen [60].

4.5. Unterschiede der Lokalrezidivrate zwischen Primär- und Rezidivtumoren

Rezidivtumore zeigen häufig eine erhöhte Neigung, erneut subdermale Tumorstämme und Lokalrezidive auszubilden [53, 61]. Dies konnte auch in dieser Studie bestätigt werden. 39 (43,6%) der Lokalrezidive im Gesamtkollektiv wurden bereits mit einem LM oder LMM an dieser Lokalisation voroperiert. Überdies konnte festgestellt werden, dass die Lokalrezidive ausschließlich in der Gruppe der konventionell gefärbten Tumore auftraten, die immunhistochemisch gefärbten Tumore blieben lokalrezidivfrei. Dieser Unterschied war signifikant ($p > 0,001$). Zu beachten ist jedoch die geringe Größe der Stichprobe der immunhistochemisch gefärbten Tumore ($n=3$), größere Stichproben sind notwendig, um dieses Ergebnis zu bestätigen.

4.6. Diskussion der Risikofaktoren zur Lokalrezidiventstehung

Keiner der Einflussfaktoren kann als alleiniger Faktor für die Lokalrezidivbildung anerkannt werden, jedoch zeigte sich im logistischen Regressionsmodell, dass die Verwendung von immunhistochemischen Markern die größte Effektstärke

aufwies (Log-Wertigkeit =0,936) und somit größten Einfluss auf die Lokalrezidivbildung hatte.

Vergleicht man die beiden Gruppen untereinander, so ist die Tumordicke in der Gruppe der konventionell gefärbten Tumore mit durchschnittlich 1,19 mm etwas geringer als in der Gruppe der immunhistochemisch gefärbten Tumore, die durchschnittlich 1,71 mm beträgt. Obwohl eine erhöhte Tumordicke mit höherer Lokalrezidivrate assoziiert werden kann [62], treten in der IHC Gruppe trotz größerer Tumordicke weniger Lokalrezidive als in der Vergleichsgruppe auf.

Die Tumorfläche hingegen ist etwas größer in der konventionell gefärbten Gruppe als in der immunhistochemisch gefärbten Gruppe (220,30 mm² vs. 184,12 mm²).

Die Sicherheitsabstände zum Tumor sind in der Gruppe der konventionell gefärbten Tumore mit durchschnittlich 7,0 mm etwas geringer als in der immunhistochemischen Gruppe (8,09 mm).

Auch andere Autoren beschreiben die Risikofaktoren Alter, Tumorgröße und -dicke für subklinisches Tumorwachstum und Lokalrezidivbildung bei LM und LMM [53, 61, 62]. Diese Ergebnisse können in dieser Studie nicht bestätigt werden. Die Sicherheitsabstände, Alter, Clark-Level sowie Fläche des Primärtumors konnten in dieser Studie nicht als einzelne Risikofaktoren für Lokalrezidiventstehung bestätigt werden.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war herauszufinden, welchen Einfluss die Verwendung von immunhistochemischen Markern bei der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie auf die Lokalrezidiventstehung bei der Lentigo maligna und dem Lentigo maligna Melanom hat.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigten eine Lokalrezidivrate von 17,4% im Gesamtkollektiv, wobei im Gruppenvergleich die Lokalrezidivrate der konventionell gefärbten Tumore mehr als doppelt so hoch war als die zusätzlich immunhistochemisch gefärbte Gruppe (18,9% vs. 8,6%).

In Bezug auf klinische Parameter wie Tumordicke und -fläche, Clark-Level sowie Anzahl der Nachexzisionen zur Tumorfreiheit unterschieden sich die Gruppen nicht. Auch die Größe der Sicherheitsabstände in der immunhistochemisch gefärbten Gruppe war nicht signifikant größer, sodass diese Parameter nicht für die geringere Lokalrezidivrate entscheidend sind.

So lässt sich anhand dieser Studienergebnisse vermuten, dass die immunhistochemische Färbung eine verlässlichere Kontrollmöglichkeit darstellt subdermale Tumorstränge zu erkennen und auch dementsprechend eine größere Sicherheit in der histologischen Diagnose der Tumorfreiheit (R0) ermöglicht. Eine zusätzliche immunhistochemische Färbung sollte in letzter Randuntersuchung vor R0 Diagnose standardmäßig eingeführt werden, um Lokalrezidive zu verringern.

Weitere Ergebnisse dieser Studie konnten zeigen, dass bereits voroperierte Rezidivtumore häufiger Lokalrezidive ausbildeten. Unter Verwendung von immunhistochemischen Markern entwickelten sich in dieser Studie keine weiteren Lokalrezidive an bereits voroperierten Rezidivtumoren. Da die Fallzahl recht gering war, sollten weitere Studien mit größerer Betrachtungszahl durchgeführt werden, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

Zeitlich traten die Lokalrezidive nach durchschnittlich 48,81 Monaten auf. Die Variationsbreite der Eintrittszeitpunkte von Lokalrezidiven nach 5-144 Monaten

spricht für die Wichtigkeit von engmaschigen und langfristigen Nachkontrollintervallen.

Das retrospektive Design setzt gewisse Einschränkungen voraus, ebenso ist die relativ kleine Vergleichsgruppe ein limitierender Faktor für die Aussagekraft der Ergebnisse. Weitere Studien sind nötig, um eine Überlegenheit der Verwendung immunhistochemischer Makern gegenüber konventioneller HE Färbung zu belegen.

6. Literaturverzeichnis

1. Bologna J., et al., *Dermatology: 2-Volume Set 3rd Edition*, in *Dermatology: 2-Volume Set 3rd Edition*. 2012. p. 1185-1915.
2. Garbe C., Eigentler T., and L. U., *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms*. 2016.
3. Kraywinkel, K., *Hautkrebs – Epidemiologie und Früherkennung*, U. Wolf, Editor. 2012, Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
4. Clark, W.H.J., et al. *The Histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanomas of the Skin*. 1969. 705-726.
5. Bristow, I.R., et al., *Clinical guidelines for the recognition of melanoma of the foot and nail unit*. *J Foot Ankle Res*, 2010. **3**: p. 25.
6. Greveling, K., et al., *Epidemiology of Lentigo Maligna and Lentigo Maligna Melanoma in the Netherlands, 1989-2013*. *J Invest Dermatol*, 2016. **136**(10): p. 1955-1960.
7. Toender, A., S.K. Kjær, and A. Jensen, *Increased incidence of melanoma in situ in Denmark from 1997 to 2011: results from a nationwide population-based study*. *Melanoma Res*, 2014. **24**(5): p. 488-95.
8. Weinstock, M.A. and A.J. Sober, *The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma*. *Br J Dermatol*, 1987. **116**(3): p. 303-10.
9. Kasprzak, J.M. and Y.G. Xu, *Diagnosis and management of lentigo maligna: a review*. *Drugs Context*, 2015. **4**: p. 212281.
10. Cohen, L.M., *Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma*. *J Am Acad Dermatol*, 1995. **33**(6): p. 923-36; quiz 937-40.
11. Wee, E., et al., *Clinically amelanotic or hypomelanotic melanoma: Anatomic distribution, risk factors, and survival*. *J Am Acad Dermatol*, 2018. **79**(4): p. 645-651.e4.
12. Bosbous, M.W., W.W. Dzwierzynski, and M. Neuburg, *Lentigo maligna: diagnosis and treatment*. *Clin Plast Surg*, 2010. **37**(1): p. 35-46.
13. D'Orazio, J., et al., *UV radiation and the skin*. *Int J Mol Sci*, 2013. **14**(6): p. 12222-48.
14. Gordon, R., *Skin cancer: an overview of epidemiology and risk factors*. *Semin Oncol Nurs*, 2013. **29**(3): p. 160-9.
15. Gaudy-Marqueste, C., et al., *Risk factors in elderly people for lentigo maligna compared with other melanomas: a double case-control study*. *Arch Dermatol*, 2009. **145**(4): p. 418-23.
16. Clark, W.H. and M.C. Mihm, *Lentigo maligna and lentigo-maligna melanoma*. *Am J Pathol*, 1969. **55**(1): p. 39-67.
17. Tronnier, M., et al., *[Standards in histopathologic diagnosis of malignant melanomas. Recommendations of the Working Group of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatologic Society]*. *Hautarzt*, 1997. **48**(10): p. 720-9.

18. Farrahi, F., B.M. Egbert, and S.M. Swetter, *Histologic similarities between lentigo maligna and dysplastic nevus: importance of clinicopathologic distinction*. J Cutan Pathol, 2005. **32**(6): p. 405-12.
19. Hafner, C. and T. Vogt, *Seborrheic keratosis*. J Dtsch Dermatol Ges, 2008. **6**(8): p. 664-77.
20. Auslender, S., et al., *Lentigo maligna and superficial spreading melanoma are different in their in situ phase: an immunohistochemical study*. Hum Pathol, 2002. **33**(10): p. 1001-5.
21. Goldstein, A.M. and M.A. Tucker, *Dysplastic nevi and melanoma*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013. **22**(4): p. 528-32.
22. Eliades, P. and H. Tsao, *New Insights into the Molecular Distinction of Dysplastic Nevi and Common Melanocytic Nevi-Highlighting the Keratinocyte-Melanocyte Relationship*. J Invest Dermatol, 2016. **136**(10): p. 1933-1935.
23. Gandini, S., et al., *Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi*. Eur J Cancer, 2005. **41**(1): p. 28-44.
24. *NIH Consensus conference. Diagnosis and treatment of early melanoma*. JAMA, 1992. **268**(10): p. 1314-9.
25. Elder, D.E., *Dysplastic naevi: an update*. Histopathology, 2010. **56**(1): p. 112-20.
26. Rosendahl, C.O., J.M. Grant-Kels, and S.K. Que, *Dysplastic nevus: Fact and fiction*. J Am Acad Dermatol, 2015. **73**(3): p. 507-12.
27. Hendi, A., D.G. Brodland, and J.A. Zitelli, *Melanocytes in long-standing sun-exposed skin: quantitative analysis using the MART-1 immunostain*. Arch Dermatol, 2006. **142**(7): p. 871-6.
28. Wallace H. Clark, J., et al. *The Histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanomas of the Skin*. 1969. 705-726.
29. Breslow, A., *Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma*. Ann Surg, 1970. **172**(5): p. 902-8.
30. Koh, H.K., et al., *Lentigo maligna melanoma has no better prognosis than other types of melanoma*. J Clin Oncol, 1984. **2**(9): p. 994-1001.
31. Eigentler, T.K., et al., *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms - Update 2015/2016, Kurzversion 2.0*. J Dtsch Dermatol Ges, 2017. **15**(6): p. e1-e41.
32. Higgins, H.W., et al., *Melanoma in situ: Part II. Histopathology, treatment, and clinical management*. J Am Acad Dermatol, 2015. **73**(2): p. 193-203; quiz 203-4.
33. Bichakjian, C.K., et al., *Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma*. American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol, 2011. **65**(5): p. 1032-47.
34. Breuninger, H. and G. Schaumburg-Lever, *Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique*. J Pathol, 1988. **154**(2): p. 167-71.
35. Möhrle, M., *[Micrographic controlled surgery (3D-histology) in cutaneous melanoma]*. J Dtsch Dermatol Ges, 2003. **1**(11): p. 869-75.

36. Moehrle, M., et al., *Conventional histology vs. three-dimensional histology in lentigo maligna melanoma*. Br J Dermatol, 2006. **154**(3): p. 453-9.
37. Taylor, C.R. and J. Burns, *The demonstration of plasma cells and other immunoglobulin-containing cells in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues using peroxidase-labelled antibody*. J Clin Pathol, 1974. **27**(1): p. 14-20.
38. Lipman, N.S., et al., *Monoclonal versus polyclonal antibodies: distinguishing characteristics, applications, and information resources*. ILAR J, 2005. **46**(3): p. 258-68.
39. Gown, A.M., et al., *Monoclonal antibodies specific for melanocytic tumors distinguish subpopulations of melanocytes*. Am J Pathol, 1986. **123**(2): p. 195-203.
40. Mahmood, M.N., et al., *Diagnostic value of HMB-45 and anti-Melan A staining of sentinel lymph nodes with isolated positive cells*. Mod Pathol, 2002. **15**(12): p. 1288-93.
41. Sheffield, M.V., et al., *Comparison of five antibodies as markers in the diagnosis of melanoma in cytologic preparations*. Am J Clin Pathol, 2002. **118**(6): p. 930-6.
42. Ohsie, S.J., et al., *Immunohistochemical characteristics of melanoma*. J Cutan Pathol, 2008. **35**(5): p. 433-44.
43. Prieto, V.G. and C.R. Shea, *Immunohistochemistry of melanocytic proliferations*. Arch Pathol Lab Med, 2011. **135**(7): p. 853-9.
44. Busam, K.J., et al., *Expression of melan-A (MART1) in benign melanocytic nevi and primary cutaneous malignant melanoma*. Am J Surg Pathol, 1998. **22**(8): p. 976-82.
45. Hofbauer, G.F., et al., *Melan A/MART-1 immunoreactivity in formalin-fixed paraffin-embedded primary and metastatic melanoma: frequency and distribution*. Melanoma Res, 1998. **8**(4): p. 337-43.
46. Kim, J., et al., *Quantitative comparison of MITF, Melan-A, HMB-45 and Mel-5 in solar lentigines and melanoma in situ*. J Cutan Pathol, 2011. **38**(10): p. 775-9.
47. Etzkorn, J.R., et al., *Low recurrence rates for in situ and invasive melanomas using Mohs micrographic surgery with melanoma antigen recognized by T cells 1 (MART-1) immunostaining: tissue processing methodology to optimize pathologic staging and margin assessment*. J Am Acad Dermatol, 2015. **72**(5): p. 840-50.
48. McNutt, N.S., *The S100 family of multipurpose calcium-binding proteins*. J Cutan Pathol, 1998. **25**(10): p. 521-9.
49. Busam, K.J., et al., *Analysis of microphthalmia transcription factor expression in normal tissues and tumors, and comparison of its expression with S-100 protein, gp100, and tyrosinase in desmoplastic malignant melanoma*. Am J Surg Pathol, 2001. **25**(2): p. 197-204.
50. Christensen, K.N., et al., *Comparison of MITF and Melan-A Immunohistochemistry During Mohs Surgery for Lentigo Maligna-Type Melanoma In Situ and Lentigo Maligna Melanoma*. Dermatol Surg, 2016. **42**(2): p. 167-75.

51. Breuninger, H., et al., *Patterns of local horizontal spread of melanomas: consequences for surgery and histopathologic investigation*. Am J Surg Pathol, 1999. **23**(12): p. 1493-8.
52. Bolshinsky, V., et al., *Frequency of residual melanoma in wide local excision (WLE) specimens after complete excisional biopsy*. J Am Acad Dermatol, 2016. **74**(1): p. 102-7.
53. Shin, T.M., et al., *Clinical factors associated with subclinical spread of in situ melanoma*. J Am Acad Dermatol, 2017. **76**(4): p. 707-713.
54. de Vries, K., et al., *Recurrence rate of lentigo maligna after micrographically controlled staged surgical excision*. Br J Dermatol, 2016. **174**(3): p. 588-93.
55. Joyce, K.M., et al., *An assessment of histological margins and recurrence of melanoma in situ*. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2015. **3**(2): p. e301.
56. Swetter, S.M., et al., *Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma*. J Am Acad Dermatol, 2019. **80**(1): p. 208-250.
57. Zitelli, J.A., C.D. Brown, and B.H. Hanusa, *Surgical margins for excision of primary cutaneous melanoma*. J Am Acad Dermatol, 1997. **37**(3 Pt 1): p. 422-9.
58. Osborne, J.E. and P.E. Hutchinson, *A follow-up study to investigate the efficacy of initial treatment of lentigo maligna with surgical excision*. Br J Plast Surg, 2002. **55**(8): p. 611-5.
59. Suchak, R., O.A. Hameed, and A. Robson, *Evaluation of the role of routine melan-A immunohistochemistry for exclusion of microinvasion in 120 cases of lentigo maligna*. Am J Dermatopathol, 2014. **36**(5): p. 387-91.
60. Connolly, K.L., et al., *Locally Recurrent Lentigo Maligna and Lentigo Maligna Melanoma: Characteristics and Time to Recurrence After Surgery*. Dermatol Surg, 2017. **43**(6): p. 792-797.
61. Shin, T.M., et al., *Clinical and pathologic factors associated with subclinical spread of invasive melanoma*. J Am Acad Dermatol, 2017. **76**(4): p. 714-721.
62. Wildemore, J.K., et al., *Locally recurrent malignant melanoma characteristics and outcomes: a single-institution study*. Ann Plast Surg, 2001. **46**(5): p. 488-94.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit mitsamt Planung, Fragestellung und Auswahl des Patientenkollektivs wurde in der Universitäts-Hautklinik Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Hans-Martin Häfner als Doktorvater durchgeführt.

Die erhobenen Daten beruhen auf dem Patientenkollektiv der Universitäts-Hautklinik Tübingen.

Die verschlüsselten Daten wurden anschließend in der Universitäts-Hautklinik Tübingen zusammengeführt und per Excel und SPSS aufgearbeitet. Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Die statistische Auswertung und Erstellen der Schaubilder erfolgte nach freundlicher Beratung durch Frau Lina Maria Serna Higueta des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universitätsklinik Tübingen. Für die Unterstützung möchte ich mich bei Frau Serna Higueta herzlich bedanken.

Ich versichere, das Manuskript eigenständig verfasst zu haben und keine weiteren, außer den von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Ort, Datum

Victoria Behrens

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Hans-Martin Häfner bedanken, für die Bereitstellung des Themas und wunderbare Betreuung, die Klärung unzähliger Fragen, für all die Geduld und vor allem das Vertrauen in meine Arbeit.

Danke an Dr. Christian Hünefeld für die Einführung in die Histopathologie und Beantwortung vieler Fragen zu Beginn meiner Arbeit.

Ein Dank auch an Dr. Julia Eckhard für fachliche Auseinandersetzungen und ermunternden Worte in den letzten Zügen.

Mein besonderer Dank geht an Martin und Claire-Marie für eine unendliche und ansteckende Begeisterung für Forschung, eure Unterstützung und immerzu gutes Essen.

Danke an Fabian für seelische Unterstützung und spätabendliches Korrekturlesen, an meine Geschwister, vor allem Alexander, denn nichts spornt mehr an als der Gedanke, dass der kleine Bruder seine Dissertation vor mir fertig haben könnte.

Großer Dank gilt meiner Mutter, die mich nach allen Kräften in meiner Promotion unterstützte und Danke an meinen Vater, der bis zu seinem Lebensende mitgefiebert hat und heute sicher sehr stolz auf mich wäre.