

**Lokalrezidive und Verlauf bei Patienten
mit desmoplastischen Melanomen
der Universitäts-Hautklinik Tübingen.
Lokale operative Strategie bei der Behandlung
unter Berücksichtigung der 3D-Histologie.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Bethke, Lisa Katharina

2015

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Breuninger
2. Berichterstatter:	Professor Dr. U. Hohenleutner

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Allgemeines zum malignen Melanom	1
1.2 Das desmoplastische Melanom	6
1.2.1 Allgemeines	6
1.2.2 Lokale Ausdehnung	11
1.2.3 Operative Therapie	11
1.2.4 Sicherheitsabstand	12
1.3 3D- Histologie	14
1.3.1 Lokalrezidive	16
1.3.2 Metastasierung	17
1.4 Zielsetzung und Fragestellungen	19
2 Patienten und Methoden	20
2.1 Patientenkollektiv	20
2.2 Dokumentation	21
2.3 Operative Exzision des Primärtumors	22
2.4 Auswertung	23
2.4.1 Klassifizierung	23
2.4.2 Statistik	26
3 Auswertung	28
3.1 Vergleich von Patienten mit desmoplastischen und nicht- desmoplastischen Melanomen	28

3.1.1	<i>Überlebensanalysen der Kollektive mit desmoplastischen und nicht-desmoplastischen Melanomen</i>	33
3.1.2	<i>Lokalrezidivfreie Überlebensanalysen der Kollektive mit desmoplastischen und nicht-desmoplastischen Melanomen</i>	40
3.2	Vergleich von Patienten mit desmoplastischen Melanomen mit und ohne Lokalrezidiv im Verlauf.....	44
3.2.1	<i>Lokalrezidivfreie Überlebensanalysen von Patienten mit desmoplastischen Melanomen</i>	46
3.3	Vergleich von Patienten mit desmoplastischen Melanomen mit WLE und 3D-Histologie	50
3.3.1	<i>Überlebensanalysen der Kollektive mit WLE und 3D-Histologie</i>	51
3.4	Analyse des lokalen Ausbreitungsmusters von desmoplastischen Melanomen mittels 3D-Histologie	53
3.4.1	<i>Horizontales Wachstum</i>	53
3.4.2	<i>Vertikales Wachstum</i>	54
4	Diskussion	58
4.1	Allgemeines	58
4.2	Vergleich der Kollektive desmoplastischer und nicht-desmoplastischer Melanome	59
4.2.1	<i>Häufigkeiten</i>	59
4.2.2	<i>Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Melanomtyps (desmoplastisch/nicht-desmoplastisch)</i>	67
4.2.3	<i>Risikofaktoren für das Versterben am Melanom im Vergleich der Kollektive mit desmoplastischen und nicht-desmoplastischen Melanomen</i>	69
4.2.4	<i>Wahrscheinlichkeit für das lokalrezidivfreie Überleben in Abhängigkeit des Melanomtyps (desmoplastisch/nicht-desmoplastisch)</i>	71

4.2.5	<i>Risikofaktoren für das Entwickeln eines Lokalrezidivs im Vergleich der Kollektive mit desmoplastischen und nicht-desmoplastischen Melanomen</i>	72
4.3	Vergleich der Kollektive desmoplastischer Melanome mit und ohne Lokalrezidiv.....	73
4.3.1	<i>Häufigkeiten</i>	73
4.3.2	<i>Weitere Risikofaktoren für das Entwickeln eines Lokalrezidivs bei desmoplastischen Melanomen</i>	76
4.4	Vergleich der Kollektive desmoplastischer Melanome mit WLE und 3D-Histologie.....	79
4.4.1	<i>Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Exzisionsmethode und Aufarbeitung (WLE/3D-Histologie)</i>	80
4.5	Ausbreitungsverhalten von desmoplastischen Melanomen	81
5	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	83
6	Literatur	86
7	Erklärung zum Eigenanteil	91

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Färbung mit Hämatoxylin und Eosin: das desmoplastische Melanom ist als unruhige Zellansammlung zu erkennen.....	8
Abbildung 2: desmoplastisches Stroma in der HE-Färbung.	8
Abbildung 3: Negative Melan-A Färbung bei einem desmoplastischen Melanom.....	9
Abbildung 4: In der S100 Färbung ist das desmoplastische Melanom zu erkennen.	9
Abbildung 5: 3DHistologie im Vergleich zur WLE mit konventioneller Histologie	15
Abbildung 6: Übersicht des Krankheitsverlaufs der Patienten mit desmoplastischem Melanom.....	32
Abbildung 7: Überleben von Patienten mit desmoplastischen und nicht-desmoplastischen Melanomen.....	34
Abbildung 8: Überleben der Kollektive bei einer Tumordicke ≤ 3 mm.....	35
Abbildung 9: Überleben der Kollektive bei einer Tumordicke > 3 mm.	36
Abbildung 10: Überleben der Kollektive im Stadium IIB+IIC.....	37
Abbildung 11: Überleben der Kollektive im Stadium IIIA+IIIB+IIIC.....	38
Abbildung 12: Überleben von Patienten mit desmoplastischen Melanomen mit und ohne Lokalrezidiv.....	39
Abbildung 13: Überleben von Patienten mit nicht-desmoplastischen Melanomen mit und ohne Lokalrezidiv.....	40
Abbildung 14: Lokalrezidivfreies Überleben von Patienten mit desmoplastischen und nicht-desmoplastischen Melanomen.....	41
Abbildung 15: Lokalrezidivfreies Überleben der Kollektive bei einer Tumordicke ≤ 3 mm.	42
Abbildung 16: Lokalrezidivfreies Überleben der Kollektive bei einer Tumordicke > 3 mm.	43
Abbildung 17: Lokalrezidivfreies Überleben von Patienten mit desmoplastischen Melanomen mit der histologischen Unterteilung pDM und cDM.	47
Abbildung 18: Lokalrezidivfreies Überleben von Patienten mit desmoplastischen Melanomen bei Gesamt-Sicherheitsabständen ≤ 10 mm und > 10 mm.	48
Abbildung 19: Lokalrezidivfreies Überleben von Patienten mit desmoplastischen Melanomen bei einer Tumorexzidatfläche ≤ 10 cm ² und > 10 cm ²	49
Abbildung 20: Überleben von Patienten mit desmoplastischen Melanomen mit WLE und 3D-Histologie.....	52
Abbildung 21: Horizontales Wachstum von desmoplastischen Melanomen.....	54

Abbildung 22: Vertikales Wachstum von desmoplastischen Melanomen in der 3D-Histologie.....	55
Abbildung 23: Vertikales Wachstum bei Primärtumoren von desmoplastischen Melanomen in der 3D-Histologie.....	56
Abbildung 24: Vertikales Wachstum bei Rezidivtumoren von desmoplastischen Melanomen in der 3D-Histologie.....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumorinvasion nach Clark (1969).....	2
Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Melanoms (AJCC 2009).	3
Tabelle 3: Stadieneinteilung des Melanoms (AJCC 2009) und 5-Jahres-Überleben (Balch et al., 2009).....	4
Tabelle 4: Lokalrezidive bei desmoplastischen Melanomen in der Literatur.	16
Tabelle 5: Weitere Rezidive bei desmoplastischen Melanomen in der Literatur.	18
Tabelle 6: Vergleich von Patienten mit desmoplastischen und nicht-desmoplastischen Melanomen.	28
Tabelle 7: Überlebensanalyse der Kollektive mit 5-Jahres-Überlebensrate (5-Jahres-Ü-Rate) und 95%-Konfidenzintervall (95% KI).	34
Tabelle 8: Überlebensanalyse der Kollektive abhängig von der Tumordicke mit 5-Jahres-Überlebensrate (5-Jahres-Ü-Rate) und 95%-Konfidenzintervall (95% KI).	35
Tabelle 9: Überlebensanalyse der Kollektive abhängig von gruppierten Stadien mit 5-Jahres-Überlebensrate (5-Jahres-Ü-Rate) und 95%-Konfidenzintervall (95% KI)	37
Tabelle 10: Überlebensanalyse von Patienten mit und ohne Lokalrezidiv mit 5-Jahres-Überlebensrate (5-Jahres-Ü-Rate) und 95%-Konfidenzintervall (95% KI)	39
Tabelle 11: Lokalrezidivfreie Überlebensanalyse der Kollektive mit 5-Jahres-Lokalrezidivfreier-Überlebensrate (5-Jahres-LFÜ-Rate) und 95%-Konfidenzintervall (95% KI).....	41
Tabelle 12: Lokalrezidivfreie Überlebensanalyse der Kollektive abhängig von der Tumordicke mit 5-Jahres-Lokalrezidivfreier-Überlebensrate (5-Jahres-LFÜ-Rate) und 95%-Konfidenzintervall (95% KI)	42
Tabelle 13: Vergleich von Patienten mit desmoplastischen Melanomen mit und ohne Lokalrezidiv im Verlauf.....	44
Tabelle 14: Lokalrezidivfreie Überlebensanalyse von Patienten mit desmoplastischen Melanomen abhängig vom histologischen Subtypen mit 5-Jahres-Lokalrezidivfreier-Überlebensrate (5-Jahres-LFÜ-Rate) und 95%-Konfidenzintervall (95% KI)	46
Tabelle 15: Lokalrezidivfreie Überlebensanalyse von Patienten mit desmoplastischen Melanomen abhängig vom Gesamt-Sicherheitsabstand mit 5-Jahres-Lokalrezidivfreier-Überlebensrate (5-Jahres-LFÜ-Rate) und 95%-Konfidenzintervall (95% KI).	48
Tabelle 16: Lokalrezidivfreie Überlebensanalyse von Patienten mit desmoplastischen Melanomen abhängig von der Tumorexizidatfläche mit 5-Jahres-Lokalrezidivfreier-Überlebensrate (5-Jahres-LFÜ-Rate) und 95%-Konfidenzintervall (95% KI).	49

Tabelle 17: Vergleich von Patienten mit desmoplastischen Melanomen mit durchgeführter WLE und 3D-Histologie bei Exzision.	50
Tabelle 18: Überlebensanalyse von Patienten mit desmoplastischen Melanomen abhängig von Art der Exzision und Histologie WLE und 3D-Histologie mit 5-Jahres-Überlebensrate (5-Jahres-Ü-Rate) und 95%-Konfidenzintervall (95% KI).	51
Tabelle 19: Verteilung der Tumorausläufer von desmoplastischen Melanomen in der 3D-Histologie.	53
Tabelle 20: Verteilung der horizontalen Tumorausläufer von desmoplastischen Melanomen in der 3D-Histologie:	54
Tabelle 21: Verteilung der vertikalen Tumorausläufer von desmoplastischen Melanomen in der 3D-Histologie.	55
Tabelle 22: Verteilung der vertikalen Tumorausläufer bei Primärtumoren von desmoplastischen Melanomen in der 3D-Histologie.	55
Tabelle 23: Verteilung der vertikalen Tumorausläufer bei Rezidivtumoren von desmoplastischen Melanomen in der 3D-Histologie.	56

Abkürzungsverzeichnis

A	Fläche
Abb.	Abbildung
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Akrolentiginöses Melanom
b	Breite des Exzidates
cDM	combined desmoplastic melanoma
cm	Zentimeter
3D	Dreidimensional
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DM	Desmoplastisches Melanom
h	Höhe des Exzidates
HE	Hämatoxylin-Eosin
HMB-45	human melanoma black 45 antibody
IQR	inter quartile range
ITM	in-transit Metastase
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LFÜ	Lokalrezidivfreies Überleben
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo maligna Melanom
LR	Lokalrezidiv
mm	Millimeter
MM	Malignes Melanom
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NM	Noduläres Melanom
p	p-Wert
π	Kreiszahl Pi
Pat	Patientenzahl
pDM	pure desmoplastic melanoma
rLKM	regionäre Lymphknotenmetastase
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results

SHA	Sicherheitsabstand
SLN	Sentinel Lymph Node
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsie
SPSS	Statistical Package for Social Science
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
Td	Tumordicke
UV	Ultraviolett
Ü	Überleben
vs.	versus
WLE	wide local excision

1 Einleitung

1.1 Allgemeines zum malignen Melanom

Das maligne Melanom hat sich von einer seltenen Krebserkrankung zu einem Krankheitsbild entwickelt, das erheblich an Bedeutung gewonnen hat. Im Jahr 2008 stand es in Deutschland bei Männern auf Platz acht, bei Frauen sogar auf dem fünften Platz der häufigsten Tumorentitäten (Robert Koch Institute and the Association of Population-based Cancer Registries in Germany, 2012). Diese Form von Hautkrebs kommt fast ausschließlich bei der weißhäutigen Bevölkerung vor, bei welcher das Melanom sogar zu der am schnellsten zunehmenden Krebserkrankungen zählt (Jemal et al., 2001; Marks, 2000). Die starke Inzidenzzunahme in den letzten Jahren macht eine Auseinandersetzung mit dieser besorgniserregenden Entwicklung dringend notwendig. In Deutschland hat sich die Inzidenz seit den 1980er Jahren mehr als verdreifacht und liegt zur Zeit bei 10-15 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr (Lasithiotakis et al., 2006). Veränderungen von Freizeitgewohnheiten mit vermehrter UV-Exposition in den letzten Jahrzehnten wird als der wichtigste Grund für die Zunahme von malignen Melanomen angenommen. Die Sterblichkeitsrate bei diesem frühzeitig zur Metastasierung neigenden Tumor ist mit 2,5 Fällen/100.000 Einwohner für Männer und 1,6 Fällen/100.000 Einwohner für Frauen über die Jahre hinweg jedoch stabil geblieben und in jüngster Zeit sogar rückläufig (Robert Koch Institute and the Association of Population-based Cancer Registries in Germany, 2012). Die Ursache für die Stabilisierung der Mortalitätsraten bei nach wie vor steigenden Inzidenzraten mag die verbesserte Frühdiagnose von prognostisch günstigeren Tumoren sein (Breitbart et al., 2012). Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Frauen:Männer = 1,5:1 bis 2:1). Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Männern beträgt 66 Jahre, wohingegen das der Frauen bei 60 Jahre liegt (Robert Koch Institute and the Association of Population-based Cancer Registries in Germany, 2012). Auch die anatomische Lokalisation unterscheidet sich nach Geschlecht. Bei Männern treten die Tumoren am häufigsten am Stamm, bei Frauen an den unteren Extremitäten auf (Garbe et al.,

1993). Das maligne Melanom entsteht aus dem melanozytären Zellsystem aufgrund von Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen. Diese Veränderungen werden hauptsächlich durch UV-Strahlung induziert, die als bedeutender umweltbedingter Risikofaktor gilt. Die Anzahl an melanozytären Nävi des gesamten Integuments stellt den wichtigsten endogenen Risikofaktor für die Entwicklung eines malignen Melanoms der Haut dar. Weitere Risikofaktoren sind heller Hauttyp, atypische melanozytäre Nävi, positive Familienanamnese für Melanome oder Melanome in der Vorgeschichte (Garbe et al., 1994).

Zu den wichtigsten prognostischen Faktoren von malignen Melanomen in Bezug auf das Überleben zählen Eigenschaften wie Tumordicke, Ulzeration, Mito-serate, Invasionslevel des Primärtumors oder auch der Status der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie.

Die Eindringtiefe eines Tumors wird in der Klassifikation nach Clark angegeben. Sie bezieht sich auf die Invasion in Schichten der Dermis und Subkutis (Clark, Jr. et al., 1969).

Tabelle 1: Tumordinvasion nach Clark (1969).

Clark-Level I	Tumorzellen befinden sich oberhalb der Basalmembran; in situ Melanom
Clark-Level II	Überschreitung der Basalmembran; Infiltration des Stratum papillare der Dermis
Clark-Level III	Infiltration bis zur Grenze des Stratum reticulare der Dermis
Clark-Level IV	Infiltration des Stratum reticulare
Clark-Level V	Infiltration der Subkutis

Die Tumordicke eines Melanoms wird vom Stratum granulosum der Epidermis bis zum tiefsten nachweisbaren Tumorgewebe gemessen. Sie wird nach Breslow eingeteilt und stellt ein Kriterium der TNM-Klassifikation dar. Die prognostische Relevanz der Tumordicke ist schon seit längerem bekannt, sie stellt den wichtigsten Faktor dar. Das zweitwichtigste Kriterium ist das Vorhandensein einer Ulzeration. Die Anzahl der Mitosen wird erst seit kürzerer Zeit als prognostisches Charakteristikum geführt. Dabei stellt 1 Mitose/mm² den Schwellenwert zur Klassifizierung in T1a oder T1b dar (Balch et al., 2009). Klinisch nicht nachweisbare Mikrometastasen können durch eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) und einer nachfolgenden immunhistochemischen Untersuchung mittels

eines spezifischen Markers (HMB-45, Melan-A) detektiert werden. Der Sentinel-Lymphknoten stellt die erste Station des Lymphabflusses dar. Für Patienten mit negativem Lymphknoten-Befund in der klinischen Untersuchung ist der Sentinel-Lymphknoten-Status ein wichtiger Prognosefaktor (Gershenwald et al., 2008; Kim et al., 2015). Für Fernmetastasen gelten je nach Lokalisation und Höhe des Laktatdehydrogenase-Spiegels im Serum unterschiedliche Prognosen (Balch et al., 2009).

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Melanoms (AJCC 2009). LK: Lymphknoten; LDH: Laktatdehydrogenase

T	Tumordicke (mm)	Ulzerationsstatus/Mitoserate
Tis	-	Melanoma in situ, keine Invasion
T1	≤1,00	a) ohne Ulzeration, Mitoserate <1/mm ² b) mit Ulzeration, Mitoserate ≥1/mm ²
T2	1,01-2,00	a) ohne Ulzeration b) mit Ulzeration
T3	2,01-4,00	a) ohne Ulzeration b) mit Ulzeration
T4	>4,00	a) ohne Ulzeration b) mit Ulzeration
N	Zahl der befallenen Lymphknoten (LK)	Ausmaß der LK-Metastasierung
N0	0	
N1	1	a) Mikrometastasen b) Makrometastasen
N2	2-3	a) Mikrometastasen b) Makrometastasen c) In-transit- / Satelliten-Metastasen ohne Lymphknotenbeteiligung
N3	≥4, verbackene LK, Satellitenmetastasen oder In-transit-Metastasen plus Lymphknotenbeteiligung	
M	Lokalisation von Fernmetastasierung	Serum-LDH-Spiegel
M0	Keine Fernmetastasen	
M1a	Haut, Subkutis oder Lymphknoten	unauffällig
M1b	Lunge	unauffällig
M1c	Alle anderen Organmetastasen jede Art von Fernmetastase	unauffällig erhöht

Das Stadium bei der Erstdiagnose von malignen Melanomen wird nach der aktuell gültigen Stadieneinteilung des American Joint Committee on Cancer (AJCC) von 2009 klassifiziert. Durch dieses offiziell anerkannte AJCC-Einteilungsschema der Tumorstadien, die auf der Grundlage prognostischer Kri-

terien erstellt wurde, wird eine einheitliche Nomenklatur ermöglicht. Tumorpatienten können so Risikogruppen, im Hinblick auf den Krankheitsverlauf und das Überleben, zugeordnet werden. Nach der pathologischen TNM-Klassifikation werden alle Melanome, die ausschließlich das T-Kriterium erfüllen, dem Stadium I und II, alle Melanome mit zusätzlichem N-Kriterium dem Stadium III und alle M-Melanome dem Stadium IV zugeordnet. Die Prognose der 5-Jahres-Überlebenschance fällt dabei von 95% im Stadium IA auf bis unter 10 % bei einem Stadium IV mit Fernmetastasen ab (Balch et al., 2009).

Tabelle 3: Stadieneinteilung des Melanoms (AJCC 2009) und 5-Jahres-Überleben (Balch et al., 2009).

Stadium	Pathologische Stadieneinteilung			5-Jahres-Überlebensrate (%)
	T	N	M	
0	Tis	N0	M0	100
IA	T1a	N0	M0	95
IB	T1b	N0	M0	91
	T2a			89
IIA	T2b	N0	M0	77
	T3a			79
IIB	T3b	N0	M0	63
	T4a			67
IIC	T4b	N0	M0	45
IIIA	T1-4a	N1a	M0	69
	T1-4a	N2a	M0	63
IIIB	T1-4b	N1a	M0	53
	T1-4b	N2a	M0	50
	T1-4a	N1b	M0	59
	T1-4a	N2b	M0	46
	T1-4a/b	N2c	M0	30-50
IIIC	T1-4b	N1b	M0	29
	T1-4b	N2b	M0	24
	Jedes T	N3	M0	27
IV	Jedes T	Jedes N	M1a	15,7
			M1b	2,5
			M1c	6,0

Maligne Melanome werden klinisch und histologisch vier Haupttypen zugeordnet (Clark, Jr. et al., 1969).

Superfiziell spreitendes Melanom (SSM): beginnt mit intraepidermal-horizontaler Wachstumsphase, breitet sich invasiv aus, bildet flache farblich inhomogene Erhebung, knotige Anteile.

Noduläres Melanom (NM): initial sofort vertikale Ausbreitungsphase, fehlendes horizontales Wachstum, schwarzbraune knotig-exophytische Erscheinung, häufig mit blutigen Erosionen.

Lentigo maligna Melanom (LMM): entwickelt sich auf dem Boden einer Lentigo maligna, meist erst nach Jahren als Folge des In-situ-Melanoms, langsames vertikales Wachstum, fast immer im Gesicht von älteren Patienten.

Akrolentiginöses Melanom (ALM): zu Beginn intraepidermal unregelmäßige Pigmentierung, unscharf begrenzt, Entstehung von Knötchen weisen auf Entwicklung eines vertikal-invasiven Wachstums hin, bevorzugt palmoplantar oder peri-/subungual.

Darüber hinaus gibt es auch nicht-klassifizierbare Melanome, Mischformen und Sonderformen.

1.2 Das desmoplastische Melanom

1.2.1 Allgemeines

Das desmoplastische Melanom bezeichnet einen Subtyp des malignen Melanoms, genauer des malignen Spindelzellmelanoms. Es wurde im Jahre 1971 zum ersten Mal von Conley et al. beschrieben (Conley et al., 1971). Mit einem Anteil von weniger als 4% aller primären Hautmelanome zählt es zu den seltenen Varianten und wird als Sonderform klassifiziert (Busam, 2005; Quinn et al., 1998). Dennoch macht es auf Grund seines im Vergleich zu anderen Melanomtypen auffallend unterschiedlichen Verhaltens vermehrt auf sich aufmerksam und soll in dieser Arbeit genauer betrachtet werden. Bei einem solch ungewöhnlichen Melanomtyp ist es von Bedeutung, die klinischen Charakteristika und morphologischen Erscheinungsformen genau zu verstehen.

Beim desmoplastischen Melanom handelt es sich um einen aggressiv invasiv wachsenden Tumor der Haut. Der Tumor kann de novo entstehen oder auch in anderen Melanomtypen wie dem Lentigo maligna Melanom oder dem superfiziell spreitenden Melanom auftreten (Carlson et al., 1995; Conley et al., 1971). Er entsteht gehäuft in sonnengeschädigter Haut und ist daher besonders an den chronisch UV-exponierten Stellen des Körpers lokalisiert. Am häufigsten kommt das desmoplastische Melanom im Kopf-Hals-Bereich vor (Quinn et al., 1998). Auch kann es sich auf Schleimhäuten wie zum Beispiel der Gingiva manifestieren (Kilpatrick et al., 1996). Desmoplastische Melanome betreffen meist ältere Patienten. Der Altersgipfel liegt zwischen der 6. und 8. Lebensdekade. Mit einem Verhältnis von 2:1 erkranken Männer häufiger als Frauen (Lens et al., 2005; Murali et al., 2010).

Klinisch zeigt sich ein sehr variables Bild. Häufig präsentiert sich das desmoplastische Melanom als blasse, derb-knotige Erhabenheit oder verhärtete rötliche Plaque, die harmlos erscheinen mag. Auch ein narbenähnliches Aussehen wird beschrieben, da 2/3 aller diagnostizierten Tumoren unpigmentiert sind. (Busam, 2005; McCarthy and Scolyer, 2004). Differenzialdiagnostisch kommen einige andere Hautläsionen in Frage. Dazu gehören sowohl gutartige Läsionen

wie Narben, Dermatofibrome, Neurofibrome, sklerosierende melanozytäre Nävi oder Zysten, als auch bösartige Läsionen wie Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome, amelanotische Melanome, Fibro- oder Leiomyosarkome. Dieses unspezifische Erscheinungsbild stellt eine Herausforderung für die klinische Diagnosestellung dar (Busam, 2005; Sanguenza and Requena, 1998).

Die Diagnose *desmoplastisches Melanom* wird in der Regel von der Histopathologie gestellt. In der Histologie präsentieren sich atypische spindelförmige Tumorzellen in der Dermis oder Subkutis. Diese sind von fibrosiertem Bindegewebe mit breiten kollagenen Faserzügen umgeben. Die Vermehrung des Tumorbindingewebes wird als Desmoplasie bezeichnet, was als Charakteristikum Einzug in die Namensgebung erhalten hat (Busam, 2005; Conley et al., 1971). Desmoplastische Melanome zeigen häufig Neurotropismus. Die Ausbreitung folgt dem Verlauf von dermalen Nerven und kann sich entweder perineural oder intraneural manifestieren. Im Jahre 1979 führte diese Entdeckung zur Bezeichnung der histologischen Variante desmoplastisch-neurotropes Melanom (Reed and Leonard, 1979). Reed und Leonard beschrieben außerdem eine neuroide Differenzierung, definiert als neuromartige Formation von atypischen Spindelzellen. Mit den in der Histologie üblichen Hämatoxylin- und Eosinfärbungen (HE-Färbung) ist ein desmoplastisches Melanom schwierig zu erkennen, immunhistologisch sind sie häufig Melan-A und HMB-45-negativ. Bei der Diagnosesicherung können sich aber immunhistochemische Färbungen mit Antikörpern gegen Protein S100 als nützlich erweisen (Lens et al., 2005).

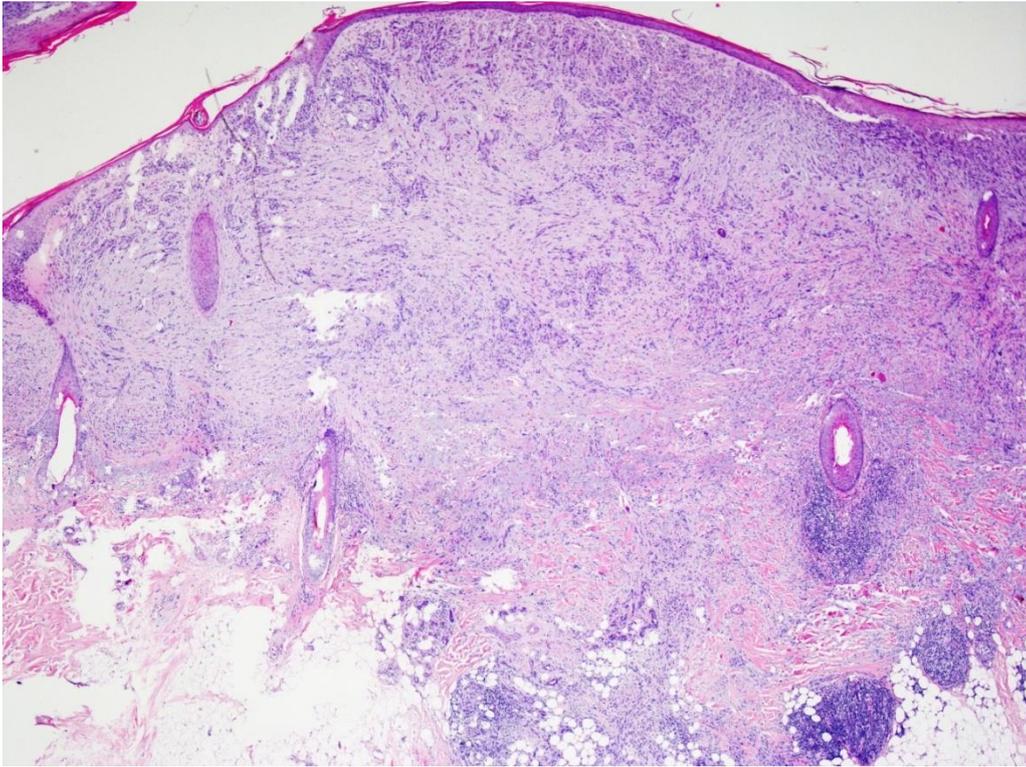


Abbildung 1: Färbung mit Hämatoxylin und Eosin: das desmoplastische Melanom ist als unruhige Zellansammlung zu erkennen.

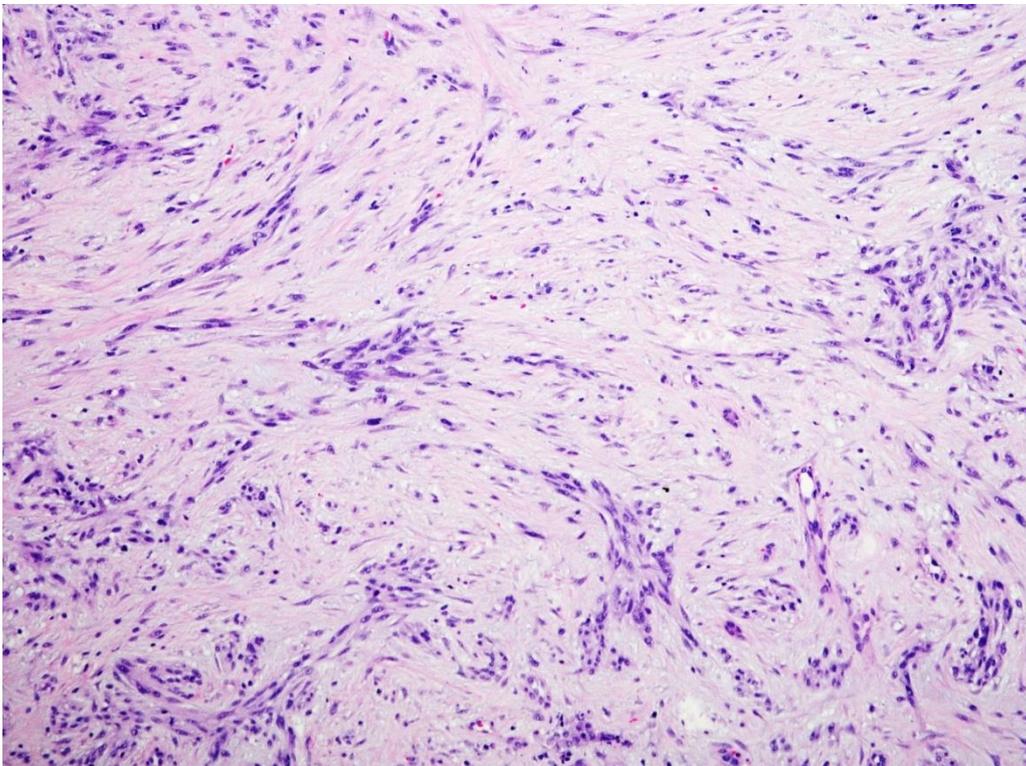


Abbildung 2: Desmoplastisches Stroma in der HE-Färbung.

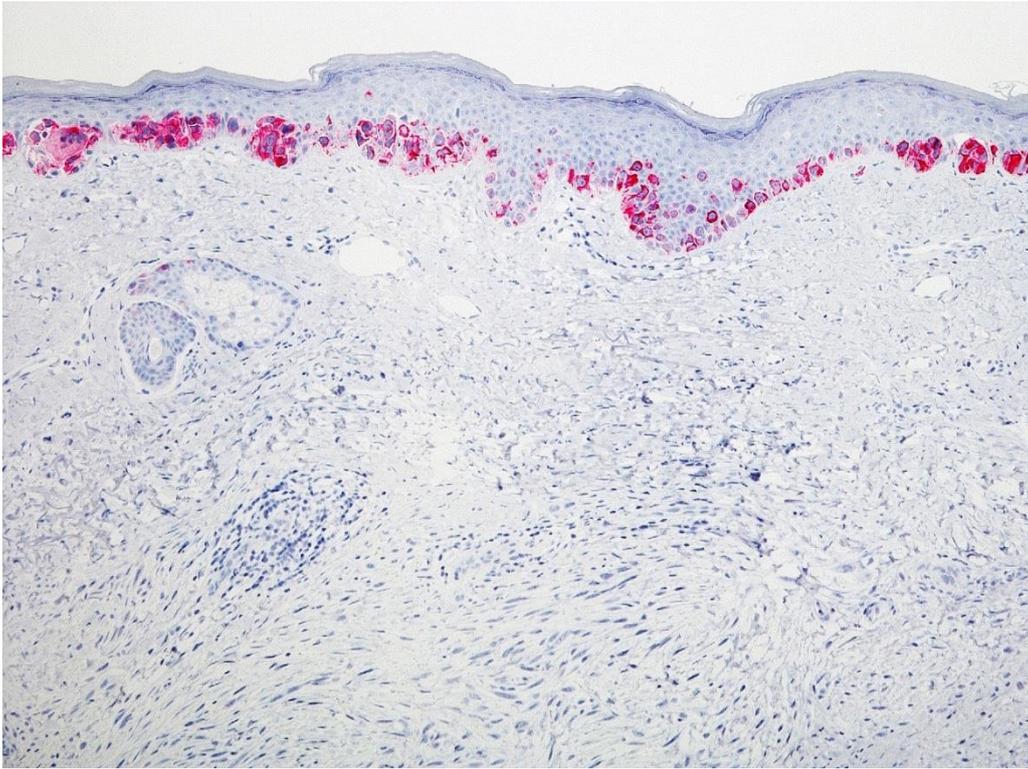


Abbildung 3: Negative Melan-A Färbung bei einem desmoplastischen Melanom.

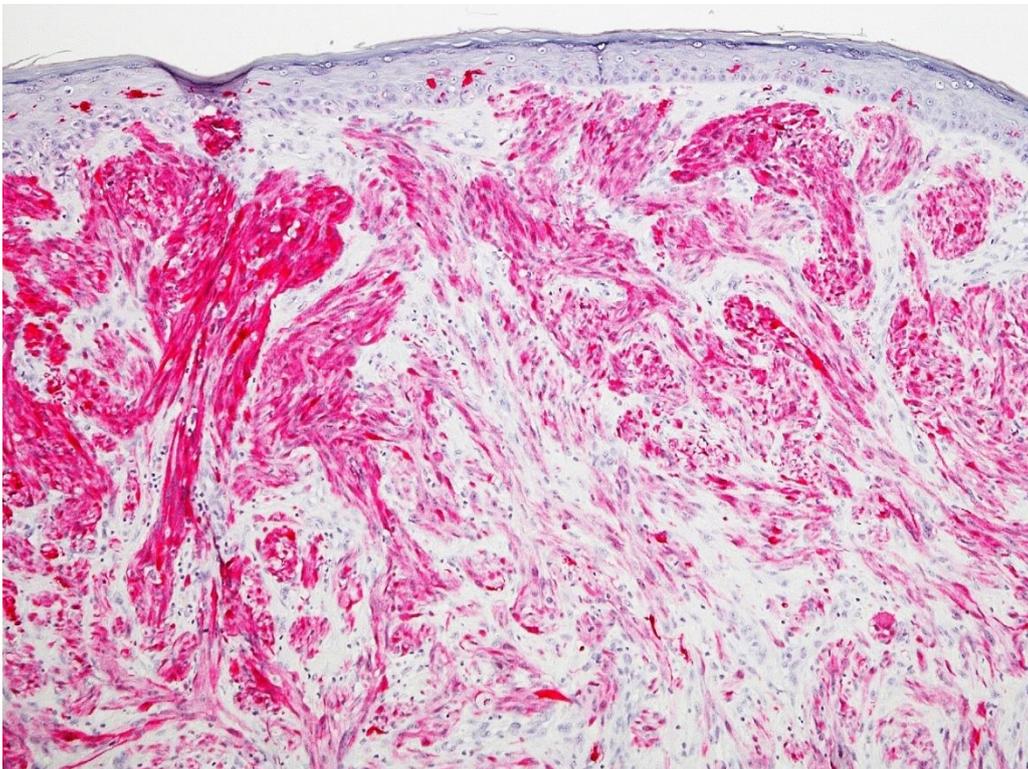


Abbildung 4: In der S100 Färbung ist das desmoplastische Melanom zu erkennen.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines desmoplastischen Melanoms liegt meistens schon ein ausgeprägt invasives Wachstum mit einem Clark Level IV-V und einem Breslow-Index von 4,1 mm vor (de Almeida et al., 2008). Obwohl desmoplastische Melanome dieses invasive Wachstumsmuster zeigen, metastasieren sie im Vergleich zu konventionellen malignen Melanomen gleicher Eindringtiefe weniger (Lens et al., 2005). Auffallend ist aber die Lokalrezidivrate bei dieser Tumorentität. Vergleicht man sie mit anderen Melanomarten rezidivieren desmoplastische Melanome häufiger lokal. Die Überlebensrate scheint gleich oder sogar besser zu sein (Carlson et al., 1995; Jaroszewski et al., 2001; Skelton et al., 1995). Es ist jedoch schwierig eine Aussage über die Prognose zu treffen, da keine allgemeingültige genaue Definition von desmoplastischen Melanomen vorliegt. Die Definition in der Arbeit von Quinn et al. reicht von einem kompletten desmoplastischen Tumor bis zu einem erkennbaren desmoplastischen Anteil (Quinn et al., 1998), Jaroszewski et al. beschreiben einen Tumor mit einer signifikanten invasiven Komponente aus Spindelzellen umgeben von fibrotischem Stroma als desmoplastisches Melanom (Jaroszewski et al., 2001). Bei McCarthy et al. müssen Melanome einen desmoplastischen Anteil von $\geq 50\%$ aufweisen, um als solches bezeichnet werden zu können (McCarthy and Scolyer, 2004).

Busam et al. führten die Aufteilung in *pure desmoplastic melanoma* (pDM) und *combined desmoplastic melanoma* (cDM) ein. Als pDM werden solche Melanome klassifiziert, bei denen die überwiegende Mehrheit des invasiven Tumors ($>90\%$) desmoplastisch ist. Bei cDM hingegen weisen $\leq 90\%$ des Tumors die typischen histologischen Eigenschaften eines desmoplastischen Melanoms auf. Der größere Anteil zeigt Tumorzellherde ohne Fibrosierung und Desmoplasie, die sich mit geringen desmoplastischen Anteilen mischen (Busam et al., 2004). Diese definitionsbedingte Varianz in der Diagnosestellung muss beim Vergleich der Ergebnisse unterschiedlicher Studien berücksichtigt werden und macht eine genaue Aussage oft nicht möglich.

1.2.2 Lokale Ausdehnung

Die desmoplastischen Anteile des Melanoms liegen in der Regel im mittleren und tiefen Korium. Diese ausgesprochen tiefe Lokalisation ist von Bedeutung bei der Exzision, da die Diagnose nur gestellt werden kann, wenn tief genug exzidiert wurde. Der Tumor bildet weitläufige, tief reichende subklinische Anteile aus. Diese Ausläufer wachsen in der Regel kontinuierlich in die horizontale wie auch vertikale Umgebung. In der Peripherie können diese Tumorausläufer sehr fein sein, daher sind sie prä- oder intraoperativ nicht detektierbar. Im Vergleich zu anderen histologischen Typen ist beim desmoplastischen Melanom die horizontale Ausbreitung ausgedehnter (Busam, 2005). Die schon erwähnte mögliche neurotrope Komponente von desmoplastischen Melanomen ist ein weiterer Ausbreitungsweg, der bedacht werden muss. Tumorausläufer, die bei der Operation nicht entfernt wurden, führen mit hoher Wahrscheinlichkeit zu Rezidiven. So weisen Patienten, die postoperativ noch tumorpositive Exzisionsränder zeigen, eine höhere Lokalrezidivrate auf als Patienten mit negativen Schnittständen (Jaroszewski et al., 2001; Quinn et al., 1998; Smithers et al., 1992). Das Vorhandensein von Resttumorgewebe nach chirurgischer Exzision wird mit der R-Klassifikation definiert: R0 bedeutet Tumorfreiheit, bei R1 ist mikroskopisch, bei R2 makroskopisch Residualtumor nachweisbar. Bei desmoplastischen Melanomen kann eine histologische Schnitttrandkontrolle mit der 3D-Histologie durchgeführt werden um eine R0-Situation zu erreichen (Pflugfelder et al., 2013).

1.2.3 Operative Therapie

Bei histologisch gesicherter Diagnose eines desmoplastischen Melanoms nach Primärexzision ist zeitnah eine radikale lokale Nachexzision mit Sicherheitsabstand durchzuführen. Der Tumor soll vollständig operativ entfernt werden, um das Auftreten von Rezidiven zu vermeiden (Tronnier et al., 1997). Die chirurgische Exzision ist die einzige kurative Behandlung des Melanoms, daher wird eine R0-Resektion der Primärtumorregion angestrebt (Arora et al., 2005; Jain and Allen, 1989; Smithers et al., 1992).

Aufgrund des andersartigen mikroskopischen und auch klinischen Verhaltens von desmoplastischen Melanomen stellt sich die Frage, ob die allgemeinen Empfehlungen für die operative Resektion bei malignen Melanomen gleichermaßen gültig sind.

An der Universitäts-Hautklinik Tübingen wird seit 1996 leitliniengetreu eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) bei Melanom-Patienten ab einer Tumordicke von 1,00 mm empfohlen. Bei den desmoplastischen Melanomen wird ebenfalls nach dieser Empfehlung gehandelt. Bei dünneren Melanomen können weitere ungünstige Prognosefaktoren wie ein hohes Invasionslevel, Ulzeration oder Regression, hohe Mitoserate des Tumors oder junges Lebensalter zur Empfehlung einer Wächterlymphknoten-Entfernung beisteuern. Die SLN-Biopsie ist eine Untersuchung zur Ausbreitungsbestimmung und keine therapeutische Maßnahme. Sie kann für die Entscheidung einer adjuvanten Begleitbehandlung herangezogen werden. Bei einem negativen SLN-Befund sind keine weiteren operativen Maßnahmen an den regionalen Lymphknotenstationen angezeigt (Pflugfelder et al., 2013).

1.2.4 Sicherheitsabstand

Die Nachexzision mit Sicherheitsabstand erfolgt nach Tumordicke. Nach der im Februar 2013 erschienen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ lauten die momentanen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) für maligne Melanome 10 bis 20 mm Sicherheitsabstand bei Läsionen mit einer Dicke zwischen 1,01 und 2,0 mm und 20 mm bei Melanomen, die dicker als 2,0 mm sind (Pflugfelder et al., 2013). An der Universitäts-Hautklinik Tübingen wird der Sicherheitsabstand nach den Vorgaben der Leitlinie ausgewählt.

- $\leq 1-2$ mm = 10 mm SHA
- 2,01- >4,0 mm = 20 mm SHA

Bei schwierigen anatomischen Lokalisationen (Kopf-Halsbereich, distale Extremitäten) sind die geforderten Sicherheitsabstände nicht immer einzuhalten. Hier ist bei den lentiginösen Melanom-Typen, wie dem Lentigo maligna Melanom

und dem akral lentiginösen Melanom, die Exzision mit reduziertem Sicherheitsabstand und nachfolgender 3D-Histologie das Verfahren der Wahl. Dies wurde auch in die S3-Leitlinie mit aufgenommen. Insofern bietet sich diese Methode gerade beim weitläufig kontinuierlich subklinisch wachsenden desmoplastischen Melanom an, das besonders häufig im Gesicht auftritt. Besonders hier muss man die anatomische Durchführbarkeit und auch das finale ästhetische Ergebnis mitberücksichtigen. Die 3D-Histologie kann auch bei weniger radikalem Vorgehen mit geringerem Abstand eine hohe Sicherheit für eine R0-Resektion bieten (Pflugfelder et al., 2013).

Das Ausmaß des Sicherheitsabstandes beim desmoplastischen Melanom ohne nachfolgende 3D-Histologie wird kontrovers diskutiert. In einer Untersuchung von 280 Patienten mit desmoplastischen Melanomen verglichen Quinn et al. Patienten, die mit einem Sicherheitsabstand von <10 mm und >20 mm operiert wurden. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit Sicherheitsabständen <10 mm eine signifikant höhere Lokalrezidivrate aufwiesen. Die Odds Ratio betrug 2:1 für Lokalrezidive, wenn das desmoplastische Melanom mit einem Sicherheitsabstand von weniger als 20 mm operiert wurde. Anhand dieser Ergebnisse empfehlen Quinn et al. einen größeren Sicherheitsabstand von mindestens 20 mm bei der operativen Therapie, wenn es aus anatomischer Sicht gut zu realisieren ist (Quinn et al., 1998). Das Ergebnis einer erhöhten Lokalrezidivrate bei einem Sicherheitsabstand von weniger als 10 mm konnte auch in einer australischen Studie demonstriert werden (Smithers et al., 1992).

Eine große Fallstudie mit 1735 Patienten aus der Datenbank des Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Programms in den USA zeigt, dass das chirurgische Resektionsausmaß eines desmoplastischen Melanoms einen signifikanten Einflusswert auf das Überleben hat. Patienten, die mit einem Sicherheitsabstand von >10 mm operiert wurden, hatten eine höhere Überlebenschance als Patienten mit einem Sicherheitsabstand <10 mm bei chirurgischer Resektion (67% versus 60%; P=0.029) (Wasif et al., 2011).

1.3 3D-Histologie

Die 3D-Histologie ist ein Verfahren zur lückenlosen histologischen Darstellung der dreidimensionalen Schnittländer eines Hautexzidats. Sie wurde von Frederic E. Mohs begründet, der erstmals im Jahre 1950 über dieses Verfahren berichtete (MOHS, 1950). Im englischsprachigen Raum wird die 3D-Histologie als Mohs Micrographic Surgery (MMS) bezeichnet.

Eine Indikation für das Anwenden der 3D-Histologie ist bei Hauttumoren gegeben, die sich per continuitatem ausbreiten. Auch Tumoren an Problemlokalisationen, die eine ausgedehnte Exzision mit entsprechendem Sicherheitsabstand erschweren oder unmöglich machen, können von der 3D-Histologie kosmetisch und funktionell mit sicherem Ergebnis profitieren. Darüber hinaus wird aufgrund der primär kleineren Sicherheitsabstände bei Exzision ein gewebeschonenderes Vorgehen erzielt. Bei Basalzellkarzinomen konnte nach Anwendung der 3D-histologischen Technik eine Rezidivfreiheit von über 99% verzeichnet werden, bei Untersuchungen mit Plattenepithelkarzinomen waren es 96%. Dem gegenüber steht eine Rezidivfreiheit von 90% nach konventioneller Tumorexzision (Breuninger and Schaumburg-Lever, 1988; Holzschuh and Breuninger, 1996).

Für die Durchführung der 3D-Histologie gibt es unterschiedliche Vorgehensweisen und verschiedenen Bezeichnungen. Eine spezielle Methode ist die „Tübinger Torte“ oder auch Randstreifenmethode, die eine Abwandlung der MMS darstellt (Moehrle et al., 2007). Sie wurde von H. Breuninger und seiner Arbeitsgruppe entwickelt und wird an der Universitäts-Hautklinik Tübingen angewendet.

Unter Verwendung dieses Verfahrens wurde der sichtbare Hauttumor mit senkrechten oder schräg evertierenden Rändern exzidiert. Zur topographischen Orientierung wurde bei 12 Uhr eine Fadenmarkierung am Präparat gesetzt, sodass bei tumorpositiven Randschnitten vom Histopathologen die genaue Lage angegeben werden konnte. Ein ungefähr 2 mm breiter Tumorrand wurde nach Anbringen der Markierung senkrecht abgetrennt, mit der Außenseite nach unten flach in einer Histologiekassette eingelegt und in Formalin fixiert. Nach einer Paraffineinbettung wurde der Rand vertikal in mehrere Teile geschnitten (z.B. Abschnitt A, Abschnitt B, Abschnitt C). Eine ähnliche Vorgehensweise erfolgte

mit der Unterseite des Exzidats, indem die Basis abgetrennt und in einer weiteren Kassette eingebettet und fixiert wurde. Je nach Größe des Primärtumors wurde diese in mehrere Abschnitte unterteilt (z.B. Basis 1, Basis 2, Basis 3) oder bei kleinen Tumoren auch in einem Stück belassen. Die einzelnen Randabschnitte, die Basisschnitte und somit der komplette Schnitttrand des exzidierten Tumors konnten in allen dreidimensionalen Ebenen nach entsprechenden Einfärbungen mikroskopisch beurteilt werden. Dabei wurden Randabschnitte mit positivem Tumornachweis mit Hilfe von „Uhrzeiten“, die anhand der bei Exzision erfolgten Markierung festgestellt werden konnten, angegeben und im Histologiebericht nachrichtlich übermittelt.

Im Vergleich zur *wide local excision (WLE)* mit großem Sicherheitsabstand und konventioneller Histologie kann mit der 3D-Histologie an der Defektgröße der Exzision eingespart werden (vgl. Abb. 5). Kleine Tumorausläufer können in der Schnitttrandkontrolle entdeckt und entsprechend der Uhrzeit-Angabe entfernt werden.

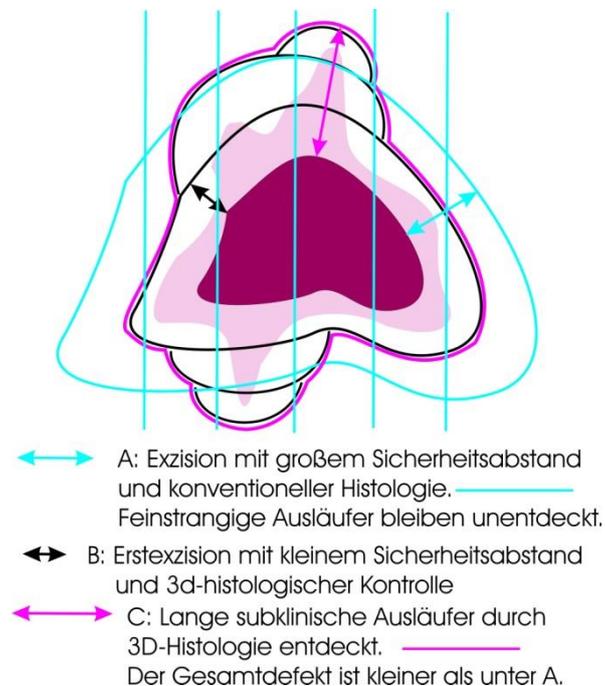


Abbildung 5: 3D-Histologie im Vergleich zur WLE mit konventioneller Histologie

1.3.1 Lokalrezidive

Als Lokalrezidive werden Tumoren bezeichnet, die nach nicht vollständiger Entfernung aller Primärtumoranteile wieder auftreten. Der Begriff des Lokalrezidivs bei desmoplastischen Melanomen wird in der Literatur sehr unscharf verwendet, häufig wird keine genaue Definition genannt (de Almeida et al., 2008; Gyorki et al., 2003; Jain and Allen, 1989; Smithers et al., 1992). Angaben zur Lokalisation wie *in oder nahe der Exzisionsstelle*, lassen Interpretationsspielraum (Jaroszewski et al., 2001; Posther et al., 2006). Oftmals wird keine Differenzierung zwischen echten Lokalrezidiven und Satellitenmetastasen oder In-transit-Metastasen gemacht. Letztere gehören allerdings schon zu den Metastasen der lymphogenen Ausbreitung und sollten streng genommen nicht zu den echten Lokalrezidiven gezählt werden.

In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff Lokalrezidiv für ein Tumorrezidiv verwendet, das in der Exzisionsnarbe oder dem Transplantat wächst. Die Bezeichnung ist unabhängig davon, ob der Nachweis von negativen Exzisionsrändern nach der Entfernung des Primärtumors vorlag oder nicht. Die folgende Tabelle zeigt einige Arbeiten über Lokalrezidive von desmoplastischen Melanomen.

Tabelle 4: Lokalrezidive bei desmoplastischen Melanomen in der Literatur.

Pat: Patientenzahl; LR: Lokalrezidiv; LK: Lymphknoten; -: keine Angaben; MW: Mittelwert

Autor/Jahr	Pat	LR	Definition	Follow-up in Monaten
Arora et al. 2005	49	2(4%)	in Narbe/Hauttransplantat	44(MW)
Carlson et al. 1995	28	7(27%)	Lokal	24(Median)
de Almeida et al. 2008	113	2(4%)	-	55(Median)
Gyorki et al. 2003	27	1(4%)	-	27(Median)
Jain and Allen 1989	42	23(55%)	-	55(MW)
Jaroszewski et al. 2001	59	23(39%)	in/naher der Exzisionsstelle	46(MW)
Murali et al. 2010	252	9(4%)	lokoregionär ohne LK	35(Median)
Posther et al. 2006	129	18(14%)	in/naher der Exzisionsstelle	48(Median)
Quinn et al. 1998	280	31(11%)	im Umkreis ≤ 2 cm	-
Smithers et al. 1992	58	17(29%)	-	30(Median)

Das desmoplastische Melanom zeichnet sich durch eine hohe Lokalrezidivrate unter den verschiedenen Melanomtypen aus. Die Einschätzung der prognostischen Relevanz von Lokalrezidiven ist somit von großer Bedeutung. Die Anga-

ben für das Auftreten von lokalen Rezidiven unterscheiden sich in der Literatur deutlich. Bei Studien mit größeren Fallzahlen können Angaben zwischen 4% und 55% gefunden werden (Arora et al., 2005; Carlson et al., 1995; de Almeida et al., 2008; Gyorki et al., 2003; Jain and Allen, 1989; Jaroszewski et al., 2001; Murali et al., 2010; Posther et al., 2006; Quinn et al., 1998; Smithers et al., 1992)

1.3.2 Metastasierung

1.3.2.1 Satellitenmetastasen, In-transit-Metastasen und regionäre Lymphknotenmetastasen

Bei Melanomen können unterschiedliche Arten von regionärer Metastasierung auftreten. Es handelt sich dabei um die Metastasierungswege des Lymphabstromgebietes eines Tumorfeldes. In dieser Arbeit sind die Definitionen folgend festgelegt (Pflugfelder et al., 2013):

Satellitenmetastasen finden sich in einem Abstand von 2 cm um den Primärtumor herum.

Als *In-transit-Metastasen* werden solche Hautmetastasen bezeichnet, die sich zwischen einem Abstand von 2 cm zum Primärtumor und der ersten Lymphknotenstation befinden.

Lokoregionäre Lymphknotenmetastasen sind Metastasen unterschiedlicher Größe, die in regionär liegenden Lymphknoten auftreten.

Bei bisheriger Analysen der regionären Ausbreitung von desmoplastischen Melanomen liegt der Fokus auf den regionären Lymphknotenmetastasen. Untersuchungen mit gesonderten Angaben zu Satellitenmetastasen oder In-transit-Metastasen sind rar. Bei konventionellen malignen Melanomen zeigen 6,4% der Patienten In-transit-/ oder Satellitenmetastasen (Karakousis et al., 1996). In einer Untersuchung bei desmoplastischen Melanomen werden 3% verzeichnet (Quinn et al., 1998). Betrachtet man das übliche Verhaltensmuster von Melanomen, zeigt das desmoplastische Melanom auch eine geringere Tendenz zur

Metastasierung in regionalen Lymphknoten. Die Inzidenz liegt bei einer gesammelten Analyse von 703 Patienten bei 7.1% (Lens et al., 2005).

1.3.2.2 Fernmetastasen

Desmoplastische Melanome neigen wie andere Melanomtypen auch zur systemischen Metastasierung. Die häufigsten Lokalisationen, an denen Metastasen auftreten, sind Lunge, Leber, Knochen und Gehirn. Betrachtet man den Unterschied zum konventionellen Melanom findet eine Fernmetastasierung seltener statt. Fernmetastasen sind mit einer schlechteren Prognose verbunden (Lens et al., 2005). Die Fernmetastasierungsraten in den großen Fallstudien reichen von 6% bis zu 37% (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 5: Weitere Rezidive bei desmoplastischen Melanomen in der Literatur.

Pat: Patientenzahl; rLKM: regionäre Lymphknotenmetastasen; ITM: In-transit-Metastasen;
-: keine Angaben; MW: Mittelwert

Autor/Jahr	Pat	regionäre Rezidive	Definition	Fernmetastasen	Follow-up in Monaten
Arora et al. 2005	65	7 (11%)	rLKM	3 (6%)	44(MW)
Carlson et al. 1995	28	4(15%)	rLKM	3(11%)	24(Median)
de Almeida et al. 2008	113	1(2%)	rLKM	5 (9%)	55(Median)
Gyorki et al. 2003	27	0(0%)	rLKM	4(15%)	27(Median)
Jain and Allen 1989	45	0(0%)	rLKM	17(37%)	55(MW)
Jaroszewski et al. 2001	59	-	-	16(27%)	46(MW)
Murali et al. 2010	252	12(5%)	rLKM	30(12%)	35(MW)
Posther et al. 2006	129	18(14%)	rLKM	15(12%)	48(Median)
Quinn et al. 1998	280	26(9%) /7(3%)	rLKM/ITM	38(14%)	-
Smithers et al. 1992	58	8(14%)	rLKM	12 (21%)	30(Median)

1.4 Zielsetzung und Fragestellungen

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse der lokalen Rezidivierung und des weiteren Verlaufs von desmoplastischen Melanomen im Vergleich zu nicht desmoplastischen Melanomen. Trotz vorhandener Literatur zu desmoplastischen Melanomen gibt es bisher keine Untersuchung zum genauen Ausbreitungsverhalten. Ein weiteres Ziel war daher eine Ausbreitungsanalyse des Tumors in vertikale und horizontale Richtung mit Hilfe der 3D-Histologie und die Evaluierung der lokalen Rezidivierung vor dem Hintergrund von tumoradaptierten reduzierten Sicherheitsabständen.

Fragestellungen:

1. Wie stellt sich der Vergleich zwischen klinischen Parametern, Rezidivierungsraten, Gesamtüberleben und lokalrezidivfreiem Überleben zu nicht-desmoplastischen Melanomen dar?
2. Welche Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben spielen eine Rolle? Welche Faktoren haben Einfluss auf das Auftreten von Lokalrezidiven?
3. Welcher Sicherheitsabstand bei chirurgischer Exzision ist erforderlich um das desmoplastische Melanom erfolgreich behandeln zu können und Rezidive zu vermeiden?
4. Wie sieht das lokale horizontale und vertikale Ausbreitungsmuster eines desmoplastischen Melanoms aus?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die Grundlage der vergleichenden Analyse zwischen desmoplastischen und nicht-desmoplastischen Melanomen in dieser Arbeit bilden die Daten von 10726 Patienten mit malignen Melanomen, die zwischen Februar 1967 und Dezember 2012 an der Universitäts-Hautklinik Tübingen betreut und erfasst wurden. Dabei wurden nur kutane Melanome ab einem Clark-Level II und einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 Monaten mit in die Auswertung einbezogen. Weitere Einschlusskriterien waren Angaben des Verlaufs und Angaben (ja/nein) zu Lokalrezidiven. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Melanomen der Schleimhaut, den Meningen oder der Uvea, ebenso Patienten mit unbekanntem Primärtumor. Dieses selektierte Kollektiv wurde in zwei Gruppen aufgeteilt und dann gegenübergestellt. Eine Gruppe bildeten die Patienten mit desmoplastischen Melanomen (n=49), alle anderen nicht-desmoplastischen Melanome wurden in einer zweiten Gruppe als Vergleichskollektiv zusammengefasst (n=10677).

Für die nähere Analyse zur Lokalrezidivierung bei desmoplastischen Melanomen wie auch für die Untersuchungen zum Ausbreitungsverhalten von desmoplastischen Melanomen wurden aus dem oben beschriebenen Patientenkollektiv alle nicht-desmoplastischen Melanome ausgeschlossen. Daraus resultierend bildeten die Daten der 49 Patienten die Grundlage, die von Juli 1995 bis November 2011 in der Hautklinik Tübingen behandelt und als desmoplastische Melanome erfasst wurden. Es wurden zwei Kollektive unterschieden, einmal Patienten mit Lokalrezidiv im Verlauf (n=11) und Patienten, die kein Lokalrezidiv entwickelt haben (n=38).

2.2 Dokumentation

Die in dieser Arbeit verwendeten Patientendaten stammen aus dem Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). Das Zentralregister ist ein seit 1983 existierendes klinikbasiertes Register, das zur besseren Erforschung und zur zuverlässigen Datengewinnung über das maligne Melanom aufgebaut wurde. Die Tübinger Daten stammen im Wesentlichen aus Zentral-Baden-Württemberg. Es wurden spezielle Erhebungsbögen erstellt zur Erfassung von Patientendaten, Angaben zum Tumor und dessen Therapie. Diese Daten wurden mit dem Computerprogramm MM-DOC Version 2.2 entsprechend elektronisch erfasst und verarbeitet. Hier wurden weitere genauere eigene Datenmasken erstellt. Bei der Erstvorstellung eines Patienten wurde dieser elektronisch erfasst und im Verlauf bei jeder weiteren Vorstellung des Patienten mit Folgeerhebungen ergänzt. Hier wurden unter anderem die Tumorprogression, Rezidive oder gegebenenfalls der Tod mit Todesursache des Patienten dokumentiert. Alle Patienten wurden über die Bedeutung der Dokumentation und die Verwendung der Daten aufgeklärt. Zur Erfassung aller Daten im Zentralregister wurde das schriftliche Einverständnis dafür eingeholt.

Die im Computerprogramm MM-DOC im Zentralregister Malignes Melanom erfassten Daten wurden durch Angaben aus dem Krankenhausinformationssystem für Patientendaten SAP des Universitätsklinikums Tübingen ergänzt und tabellarisch dokumentiert. Für Angaben zur operativen Exzision (z.B. Sicherheitsabstand) und 3D-Histologie wurden die Operations- und Histologieberichte herangezogen. Die Auswertung der entsprechenden Daten erfolgte mit einem IBM-kompatiblen Netzwerk-Computer.

2.3 Operative Exzision des Primärtumors

War bei einem Patient die Verdachtsdiagnose eines malignen Melanoms gestellt, wurde eine Primärexzision zur diagnostischen Sicherung durchgeführt und feingeweblich untersucht. Wichtig dabei war die komplette Exzision, sodass der Gesamttumor beurteilt werden konnte. Wenn eine primäre Exzision, wie bei großen Tumoren im Gesichts- oder Akralbereich, schwierig oder nicht möglich war, konnte auch zunächst nur eine Probiopsie entnommen werden.

Die nicht-desmoplastischen Melanome wurden entsprechend der Leitlinien lokal exzidiert, bei den lentiginösen Typen wie dem Lentigo maligna Melanom und dem akral lentiginösen Melanom wurde ein reduzierter Sicherheitsabstand gewählt. Im Anschluss wurde eine 3D-Histologie durchgeführt und bis zum Nachweis tumorfreier Ränder nachexzidiert. Ab 1 mm Tumordicke erfolgte eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie. Ebenso wurde mit den desmoplastischen Melanomen verfahren.

2.4 Auswertung

2.4.1 Klassifizierung

Der Vergleich der Kollektive von desmoplastischen mit nicht-desmoplastischen Melanomen erfolgte auf Grundlage der Einteilung nach Geschlecht, Alter, Lokalisation, Tumordicke, Tumordurchmesser, Invasionslevel, Stadium, stattgefundenener Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, positiven Sentinel-Lymphknoten, Auftreten eines Lokalrezidivs, Anzahl der Lokalrezidive im Verlauf, Metastasen, Nachbeobachtungszeit und melanombedingtem Tod.

Das Alter wurde in unterschiedlichen Gruppen zusammengefasst: Patienten jünger als 50 Jahre, zwischen 50 und 70 Jahre sowie älter als 70 Jahre.

Die Lokalisation des Primärtumors wurde aufgeteilt in Kopf/Hals, Rumpf, obere Extremität, untere Extremität und Lokalisationen ohne nähere Angabe. Die vermessene Tumordicke eines Melanoms wurde nach Breslow eingeteilt (Balch et al., 2009).

Als Tumordurchmesser wurde der größte gemessene Tumordurchmesser verwendet. Die Ergebnisse wurden unterteilt in die Gruppen ≤ 10 mm; 10,1-20 mm; >20 mm.

Die Eindringtiefe eines Tumors wurde in der Klassifikation nach Clark angegeben (Clark, Jr. et al., 1969).

Das Stadium bei Erstdiagnose wurde nach der aktuell gültigen Stadieneinteilung des American Joint Committee on Cancer (AJCC) von 2009 klassifiziert (Balch et al., 2009).

An der Universitäts-Hautklinik Tübingen wird seit 1996 leitliniengetreu eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei Melanom-Patienten ab einer Tumordicke von 1,00 mm empfohlen. Bei dünneren Melanomen können weitere ungünstige Prognosefaktoren wie ein hohes Invasionslevel, Ulzeration oder Regression, hohe Mitoserate des Tumors oder junges Lebensalter zur Empfehlung einer Sentinel-Lymphknoten-Entfernung beisteuern (Pflugfelder et al., 2013). Bei den

desmoplastischen Melanomen wird ebenfalls nach dieser Empfehlung gehandelt.

Metastasen wurden weiter unterteilt in die Kategorien Satellitenmetastase/In-transit-Metastase, regionäre Lymphknotenmetastase oder Fernmetastase.

Zum Vergleich des Einflusses von verschiedenen Tumordicken auf das Gesamtüberleben sowie auch auf das lokalrezidivfreie Überleben der beiden Kollektive wurde die Tumordicke in zwei Gruppen eingeteilt. Dabei wurde das Überleben von desmoplastische Melanome mit einer Tumordicke ≤ 3 mm mit nicht desmoplastischen Melanomen ≤ 3 mm verglichen. Weitere Vergleiche fanden zwischen den beiden Kollektiven bei Tumordicken >3 mm statt. Auch das lokalrezidivfreie Überleben wurde anhand dieser Unterteilungen zwischen den Kollektiven untersucht. Ebenso wurden die verschiedenen Stadienstufen im Hinblick auf das Gesamtüberleben verglichen. Dafür wurde eine Gruppe mit Stadium IIB+IIC und eine weitere mit Stadium IIIA+IIIB+IIIC erstellt. Geringere Stadien wurden aufgrund fehlender Fälle ausgeschlossen.

Der Vergleich zwischen desmoplastischen Melanomen mit sowie ohne Lokalrezidiv beinhaltete folgende Parameter: operative Versorgung, durchgeführte 3D-Histologie, den histologischen Subtyp und den zweiten Melanomtyp bei kombiniertem desmoplastischen Melanom (cDM).

Die operative Versorgung wurde nach einzeitigem oder mehrzeitigem Vorgehen unterteilt. Einzeitig bedeutet in diesem Fall, dass ein Primärtumor mit nur einer Operation vollständig entfernt werden konnte. Es wurden Tumordurchmesser und Sicherheitsabstand der Primäroperation erfasst. Bei einer mehrzeitigen Versorgung musste in weiteren Operationen noch einmal nachgeschnitten werden, um verbliebene Tumorreste zu entfernen.

Für eine histologische Unterscheidung der desmoplastischen Melanome wurden die feingeweblichen Schnitte der Primärtumoren mit Hilfe der dermatologischen Histopathologie der Universitätsklinik Tübingen nachbefundet und anhand der Klassifikation pDM und cDM nach Busam et al. unterteilt. Tumorschnitte, deren desmoplastischer Anteil mehr als 90% einnahm, wurden als *pure*, die mit einem Anteil von weniger als 90% als *combined* klassifiziert. Fehlende

de oder nicht auswertbare Schnitte waren dafür erneut vom archivierten Block geschnitten und eingefärbt worden. Lag ein cDM vor, wurde der zweite Melanomtyp bestimmt und den Einteilungen SSM, ALM, LMM oder nicht klassifizierbar zugeordnet.

Als mögliche Einflussgrößen auf das Auftreten von Lokalrezidiven wurden die histologische Unterscheidung in *pure/combined*, der Gesamt-Sicherheitsabstand aller Operationen sowie die Größe der Tumorexzidate untersucht.

Die Gesamt-Sicherheitsabstände bei mehrzeitigem Vorgehen wurden aus den Sicherheitsabständen, die bei allen durchgeführten Operationen (Primärexzision, Nachoperationen) eines Tumors angewendet wurden, errechnet. Bei den desmoplastischen Melanomen, die mit der 3D-histologischen Technik untersucht worden waren, wurden Tumorreste in den Randschnitten mit Uhrzeiten dokumentiert. In einer anschließenden Nachoperation wurden dann diese betroffenen Uhrzeiten sektoriell entfernt. Bei einem solchen Tumor können die Sicherheitsabstände nicht einfach summiert werden, da es für den Gesamt-Sicherheitsabstand einen Unterschied macht, ob eine Nachexzision z.B. von 3-6 Uhr oder radial von 12-12 Uhr erfolgt. Übersichtshalber wurden individuell Zeichnungen angefertigt um eine Vorstellung des Gesamtsicherheitsabstandes sowie kompletten Tumorexzidats zu bekommen.

Die Größe der Tumorexzidate setzt sich somit aus dem der Fläche des Primärtumors sowie dem gesamten Sicherheitsabstand bei den operativen Exzisionen zusammen. Waren einzelne Uhrzeiten betroffen, so dass nicht radial nachexzidiert werden musste, ergibt sich die Fläche einer Ellipse, die mit folgender Formel berechnet wurde:

$$A = \frac{\pi}{4} * h * b$$

h: Höhe des Exzidats b: Breite des Exzidats

Die Gesamt-Sicherheitsabstände wurden in zwei Gruppen zu ≤ 10 mm und > 10 mm zusammengefasst. Bei der Fläche des Tumorexzidats erfolgte die Einteilung in ≤ 10 mm² und > 10 mm².

Beim Vergleich von WLE und 3D-Histologie wurde die gleiche Einteilung des Gesamt-SHA und der Tumorexidatsfläche herangezogen.

Für die Analyse des lokalen horizontalen und vertikalen Ausbreitungsmuster eines desmoplastischen Melanoms wurden Ergebnisse der 3D-Histologie zu Hilfe genommen. Wurde bei einer 3D-histologischen Untersuchung tumorpositive Abschnitte gefunden, war dies im Histologiebericht anhand der „Uhrzeit“-Methode schriftlich dokumentiert um eine entsprechende Nachresektion zu ermöglichen. Für die Auswertung wurden die Angaben der positiven Tumorränder in verschiedene Sektoren unterteilt, je nachdem wie viele Uhrzeiten noch Resttumoranteile aufwiesen: 3 Uhrzeiten, 6 Uhrzeiten, 12 Uhrzeiten oder Sektor + einzelne Uhrzeiten. Die Tumorangabe bei den Basisschnitten wurde nach zentral, peripher oder multipel sortiert.

2.4.2 Statistik

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit dem Software-Programm SPSS (Statistical Package for Social Science, IBM Corp., Armonk, NY, USA, Version 22). Zur charakterisierenden Analyse der Kollektive wurden Häufigkeitstabellen sowie Kreuztabellen erstellt. Variablen wurden entsprechend ihres Verteilungsmusters durch Mittelwert und Standardabweichung oder durch Median mit Angabe der interquartilen Verteilung untersucht. Die Verteilungsunterschiede wurden mittels Chi-Quadrat-Test (für kategoriale Variablen) sowie mittels unabhängigen T-Tests, beziehungsweise Mediantests (bei kontinuierlichen Variablen) überprüft. Grundlage für den Chi-Quadrat-Test ist der Vergleich von Grundwahrscheinlichkeiten bei Binominalverteilungen. Dabei werden zwei relative Häufigkeiten verglichen, die aus Ausgangshäufigkeiten errechnet wurden. Beim unabhängigen T-Test hingegen werden eine Normalverteilung der Werte sowie eine gleiche Varianz in der Grundgesamtheit vorausgesetzt. Hier werden Merkmalsausprägungen nominalskaliert dichotomer Variablen bezüglich ihrer Mittelwerte bei einer intervallskalierten Variable miteinander verglichen. Der Median-Test dient der Untersuchung auf Unterschiede des Medians zweier Gruppen bei ordinalem Skalenniveau und setzt dabei Unabhängigkeit zwischen den Stichproben wie auch innerhalb derselben voraus.

Die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde mit der Methode nach Kaplan und Meier (1958) durchgeführt. Mit dieser Methode bestimmt man den genauen Zeitpunkt für das Auftreten eines Ereignisses, in diesem Falle des melanombedingten Todes. Dabei wird der Anteil, der beim Eintritt dieses Ereignisses nicht betroffen ist (hier der Überlebenden) errechnet. Die Werte entsprechen der Überlebenswahrscheinlichkeit zu den jeweiligen Zeitpunkten und werden in der Kaplan-Meier-Überlebenskurve dargestellt. Ebenso wurden mit der Berechnung des lokalrezidivfreien Überlebens verfahren, wobei hier das erste Auftreten eines Lokalrezidivs als Zielereignis gewertet wurde. Zur Berechnung der lokalrezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit wurde in diesem Falle der Patientenanteil, der bei diesem Zielereignis nicht von einem Lokalrezidiv betroffenen war, bestimmt.

Die statistische Signifikanz der Unterschiede wurde mit dem Log-Rank-Test überprüft. Bei allen angewandten Untersuchungen wurde ein p-Wert von $<0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

3 Auswertung

3.1 Vergleich von Patienten mit desmoplastischen und nicht-desmoplastischen Melanomen

Tabelle 6: Vergleich von Patienten mit desmoplastischen und nicht-desmoplastischen Melanomen.

IQR: Inter-quartile range; n: Anzahl; LK: Lymphknoten; SLN: Sentinel-Lymphknoten

	Total (n=10726)	Desmoplastische Melanome (n=49)	Nicht- desmoplastische Melanome (n=10677)	p-Wert
Geschlecht				0,176
Männlich	5096 (47,5%)	28 (57,1%)	5068 (47,5%)	
Weiblich	5630 (52,5%)	21 (42,9%)	5609 (52,5%)	
Alter				
Median (IQR) [Jahre]	54 (41; 67)	68 (62; 75)	54 (41; 67)	<0,001
Range [Jahre]	4 bis 95	24 bis 88	4 bis 95	
<50 Jahre	4354 (40,6%)	4 (8,2%)	4350 (40,7%)	<0,001
50-70 Jahre	4365 (40,7%)	23 (46,9%)	4342 (40,7%)	
>70 Jahre	2007 (18,7%)	22 (44,9%)	1985 (18,6%)	
Lokalisation				<0,001
Kopf/Hals	1720 (16,1%)	22 (44,9%)	1698 (15,9%)	
Rumpf	4212 (39,3%)	8 (16,3%)	4204 (39,4%)	
Obere Extremität	1677 (15,7%)	8 (16,3%)	1669 (15,7%)	
Untere Extremität	3103 (29%)	11 (22,4%)	3092 (29%)	
Ohne Angabe	14	0	14	
Tumordicke				
Median (IQR) [mm]	0,9 (0,5; 1,9)	3 (1,52; 5,13)	0,9 (0,5; 1,87)	<0,001
Range [mm]	0,1 bis 30	0,1 bis 17	0,1 bis 30	
≤1 mm	5817 (55,9%)	8 (17,4%)	5809 (56,1%)	<0,001
1.01- 2.00 mm	2285 (22%)	6 (13%)	2279 (22%)	
2.01- 4.00 mm	1538 (14,8%)	18 (39,1%)	1520 (14,7%)	
>4.00 mm	763 (7,3%)	14 (30,4%)	749 (7,2%)	
Unbekannt	323	3	320	
≤3mm	9127 (87,7%)	25 (54,3%)	9102 (87,9%)	<0,001
>3mm	1276 (12,3%)	21 (45,7%)	1255 (12,1%)	
Tumordurchmesser				
Median (IQR) [mm]	10 (7; 15)	17 (12; 25)	10 (7; 15)	0,002
Range [mm]	1 bis 95	5 bis 68	1 bis 95	
≤10 mm	3096 (56,3%)	5 (21,7%)	3091 (56,4%)	0,002
10.01-20 mm	1690 (30,7%)	11 (47,8%)	1679 (30,7%)	
>20 mm	714 (13%)	7 (30,4%)	707 (12,9%)	
Unbekannt	5226	26	5200	

Invasionslevel				<0,001
II	2147 (21,8%)	3 (6,8)	2144 (21,9%)	
III	3537 (35,9%)	1 (2,3%)	3536 (36,1%)	
IV	3830 (38,9%)	30 (68,2%)	3800 (38,8%)	
V	331 (3,4%)	10 (22,7%)	321 (3,3%)	
Unbekannt	881	5	876	
Stadium				
Erstdiagnose				<0,001
IA	3954 (46,1%)	4 (8,2%)	3950 (46,3%)	
IB	2228 (25,9%)	10 (20,4%)	2218 (26%)	
IIA	872 (10,2%)	16 (32,7%)	856 (10%)	
IIB	534 (6,2%)	6 (12,2%)	528 (6,2%)	
IIC	196 (2,3%)	8 (16,3%)	188 (2,2%)	
IIIA	159 (1,9%)	1 (2%)	158 (1,9%)	
IIIB	389 (4,5%)	3 (6,1%)	386 (4,5%)	
IIIC	179 (2,1%)	1 (2%)	178 (2,1%)	
IV	75 (0,9%)	0	75 (0,9%)	
Unbekannt	2140	0	2140	
SLN OP				<0,001
Ja	2903 (27,1%)	32 (65,3%)	2871 (26,9%)	
Nein	7823 (72,9%)	17 (34,7%)	7806 (73,1%)	
Positive SLN				0,411
Ja	419 (14,4%)	3 (9,4%)	416 (14,5%)	
Nein	2484 (85,6%)	29 (90,6%)	2455 (85,5%)	
Ohne LK OP	7823	17	7806	
Lokalrezidiv				<0,001
Ja	343 (3,2%)	11 (22,4%)	332 (3,1%)	
Nein	10383 (96,8%)	38 (77,6%)	10345 (96,9%)	
Anzahl Lokalrezidive				0,001
Median (IQR) [n]	1	2	1	
Range [n]	1 bis 5	1 bis 3	1 bis 5	
Metastasen				0,004
Satellit/In-transit	790 (7,4%)	7 (14,3%)	783 (7,3%)	
Regionäre LK	1204 (11,2%)	5 (10,2%)	1199 (11,2%)	
Fern	1540 (14,4%)	10 (20,4%)	1530 (14,3%)	
Keine	7192 (67,0%)	27 (55,1%)	7165 (67,1%)	
Nachbeobachtungzeit				<0,001
Median (IQR) [Monate]	50 (27; 82)	32 (16,5; 57,5)	62 (29;113);	
Range [Monate]	3 bis 440	4 bis 163	3 bis 440	
Melanombedingter Tod				0,687
Ja	1295 (12,1%)	5 (10,2%)	1290 (12,1%)	
Nein	9431 (87,9%)	44 (89,9%)	9387 (87,9%)	

Desmoplastische Melanome traten häufiger bei Männern auf (57,1%). Beim Vergleichskollektiv der nicht-desmoplastischen Melanome waren mehr betroffene Patienten weiblichen Geschlechts (52,5%). Der Unterschied wurde statistisch als nicht signifikant gewertet.

Die Altersverteilung zeigte einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Patienten mit desmoplastischen Melanomen waren mit einem mittleren Alter von 68 Jahren bei Diagnosestellung mit einem Medianunterschied von 14 Jahren deutlich älter als Patienten mit nicht-desmoplastischen Melanomen. Der größte Patientenanteil lag bei den desmoplastischen Melanomen mit 46,9% im Alter zwischen 50 und 70 Jahren, dicht gefolgt von den Patienten, die älter als 70 Jahre waren (44,9%). Bei den nicht-desmoplastischen Melanomen betrug der Anteil der unter 50 jährigen und der 50 bis 70 jährigen Patienten jeweils 40,7%. Ein nicht-desmoplastisches Melanom trat im Alter unter 50 Jahren häufiger auf als ein desmoplastisches Melanom.

Die häufigste Lokalisation von desmoplastischen Melanomen war der Kopf-Hals-Bereich (44,9%), gefolgt von der unteren Extremität (22,4%). Nicht-desmoplastische Melanome hingegen waren am häufigsten am Rumpf lokalisiert (39,4%). Die Lokalisation zeigte einen statistisch hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$).

Der Vergleich der Tumordicke bei desmoplastischen und nicht-desmoplastischen Melanomen brachte ein weiteres hochsignifikantes Ergebnis hervor ($p < 0,001$). Desmoplastische Melanome waren mit einem Median von 3 mm deutlich dicker als die nicht-desmoplastische Melanome mit ihrer medianen Tumordicke von 0,9 mm. Nicht-desmoplastische Melanome wurden dabei am häufigsten diagnostiziert, wenn ihre Tumordicke noch unter 1 mm lag, bei den desmoplastischen Melanomen stellten Melanome mit einer Dicke zwischen 2,01 und 4 mm die größte Gruppe (39,1%) dar.

Desmoplastische Melanome waren mit einem Median von 17 mm im größten Durchmesser signifikant größer als die Melanome aus dem Vergleichskollektiv mit 10 mm. 47,8% der desmoplastischen Melanome maßen einen Durchmesser zwischen 10,01-20 mm; 30,4% sogar > 20 mm. Beim Vergleichskollektiv der

nicht-desmoplastischen Melanome waren die meisten Tumoren (65,4%) ≤ 10 mm.

In der vorliegenden Arbeit wurden nur Melanome ab einem Invasionslevel II untersucht. Bei den desmoplastischen Melanomen stellten Patienten mit Invasionslevel V mit 68,2% die deutlich größte Gruppe dar, gefolgt von Melanomen mit Invasionslevel IV (22,7%). Bei den nicht-desmoplastischen Melanomen bildeten die Tumoren mit Eindringlevel V ebenfalls die größte Gruppe (38,8%), dicht gefolgt von Tumoren mit Invasionslevel III (36,1%) und Level II (21,9%). Patienten mit desmoplastischen Melanomen zeigten somit eine signifikant höhere Eindringtiefe, wohingegen die nicht-desmoplastischen Melanome im Vergleich eine deutliche Tendenz hin zu niedrigeren Invasionslevel zeigten ($p < 0,001$).

Die Stadieneinteilung zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven. Desmoplastische Melanome wurden häufiger als Tumoren im Stadium IIA klassifiziert, nicht-desmoplastische Melanome hingegen als Tumoren des niedrigeren IA Stadiums.

Eine Sentinel-Lymphknoten-Resektion wurde bei desmoplastischen Melanomen häufiger durchgeführt (65,3% vs. 27,1%). Im Kollektiv der desmoplastischen Melanome waren bei 3 Patienten (9,4%) entnommene Sentinel-Lymphknoten positiv. Beim Vergleichskollektiv der nicht-desmoplastischen Melanome gab es 14,5% positive Sentinel-Lymphknoten. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,411$).

Lokalrezidive traten bei Patienten mit desmoplastischem Melanom mit 22,4% signifikant häufiger auf als beim Vergleichskollektiv der nicht-desmoplastischen Melanome (3,1%). Auch rezidierten die desmoplastischen Melanome häufiger mehrmals. Von denjenigen Patienten mit Lokalrezidiv lag der Median aller entwickelten Rezidive bei zwei Rezidiven pro Patient. Als primäre Metastasierung im Verlauf entwickelten 14,3% der Patienten mit desmoplastischen Melanomen Satellitenmetastasen oder In-transit-Metastasen, 10,2% bekamen regionäre Lymphknotenmetastasen. Im weiteren Verlauf entwickelten als sekundäre Metastasierung 20,4% der Patienten Fernmetastasen. Bei den nicht-

desmoplastischen Melanomen waren Fernmetastasen bei 14,3% der Patienten präsent. Als erste Metastasierung im Verlauf kamen die regionären Lymphknotenmetastasen bei 11,2%, Satellitenmetastasen und In-transit-Metastasen bei 7,3% der Patienten vor.

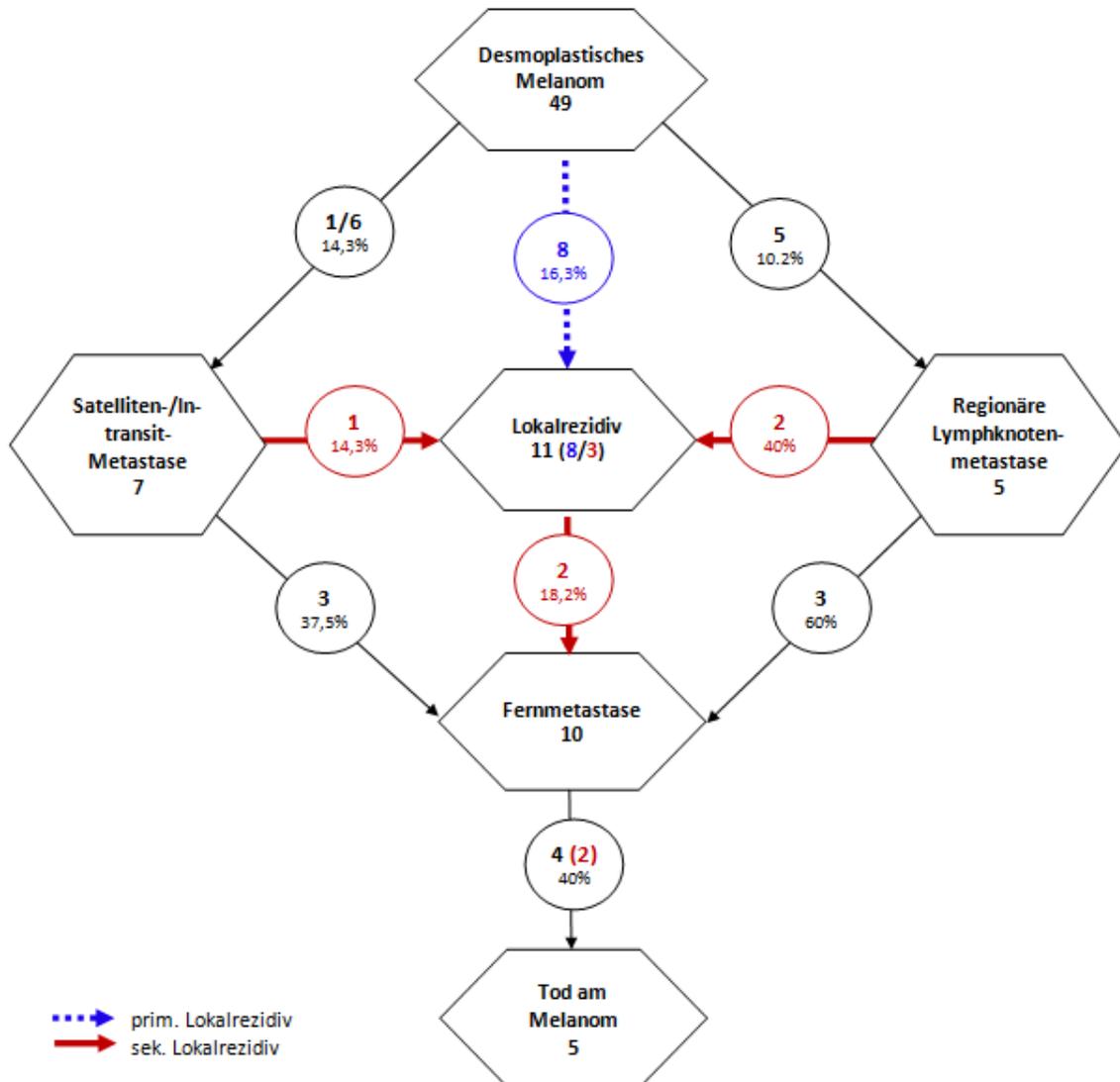


Abbildung 6: Übersicht des Krankheitsverlaufs der Patienten mit desmoplastischem Melanom.

Betrachtet man den Verlauf der Patienten mit desmoplastischen Melanomen näher, traten bei 7 Patienten (14,3%) regionäre Rezidive in Form von Satellitenmetastasen (1 Patient) oder In-transit-Metastasen (6 Patienten) auf. Nur 1 Patient entwickelte davon im weiteren Verlauf ein Lokalrezidiv. Regionäre Lymphknotenmetastasen kamen bei 5 der 49 Patienten (10,2%) vor. Im weiteren Krankheitsverlauf entwickelten anschließend 2 dieser Patienten (40%) ein

„sekundäres“ Lokalrezidiv. Bei den übrigen 8 (16,3%) der 11 Patienten mit Lokalrezidiv im Verlauf trat direkt nach dem Primärtumor das „primäre“ Lokalrezidiv auf, ohne die Entdeckung vorheriger regionärer Metastasen. Bei 2 der Patienten mit „sekundärem“ Lokalrezidiv (18,2%) entwickelten sich im weiteren Krankheitsverlauf Fernmetastasen. Von den Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen metastasierten 3 der 5 Patienten (60%) ohne weiteres Rezidiv in die Ferne. Bei den Patienten mit stattgehabter In-transit-/ oder Satellitenmetastasierung zeigten 3 (37,5%) anschließend eine Fernmetastasierung. Bei einem Patienten kam es ohne vorheriges Rezidiv zu einer Fernmetastasierung. 4 der 10 Patienten (40%) mit Fernmetastasen verstarben im weiteren Verlauf bis zum Ende der Datenerhebungsphase für diese Arbeit an Folgen ihres Melanoms. Insgesamt verstarben 5 Patienten an ihrem desmoplastischen Melanom, 1 Patient hatte vorher keine Fernmetastasierung gezeigt, sondern ausschließlich mehrere lokoregionäre Metastasen.

Die Nachbeobachtungszeit von Patienten mit desmoplastischen Melanomen betrug im Median 32 Monate. Die mediane Nachbeobachtungszeit der nicht-desmoplastischen Melanome war mit 62 Monaten signifikant länger. Mit einer melanombedingten Todesrate von 10,2% bei desmoplastischen und 12,8% bei den nicht-desmoplastischen Melanomen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.1.1 Überlebensanalysen der Kollektive mit desmoplastischen und nicht-desmoplastischen Melanomen

Die Überlebensanalysen wurden anhand der Methode nach Kaplan und Meier berechnet.

Beim Vergleich der beiden Kollektive im Hinblick auf die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich mit $p=0,391$ kein signifikanter Unterschied. Desmoplastische Melanome waren mit einer etwas geringeren 5-Jahres-Überlebensrate von 86,5% im Vergleich zu 89,3% für nicht-desmoplastische Melanome verbunden.

Tabelle 7: Überlebensanalyse der Kollektive mit 5-Jahres-Überlebensrate (5-Jahres-Ü-Rate) und 95%-Konfidenzintervall (95% KI). n: Anzahl

	Desmoplastische Melanome (n=49)		Nicht-desmoplastische Melanome (n=10677)	
	Todesfälle (%)	5-Jahres-Ü-Rate (95% KI)	Todesfälle (%)	5-Jahres-Ü-Rate (95% KI)
Gesamt (p=0,391)	5 (10,2%)	86,5 (72,5-100)	1290 (12,1%)	89,3 (88,7 - 89,8)

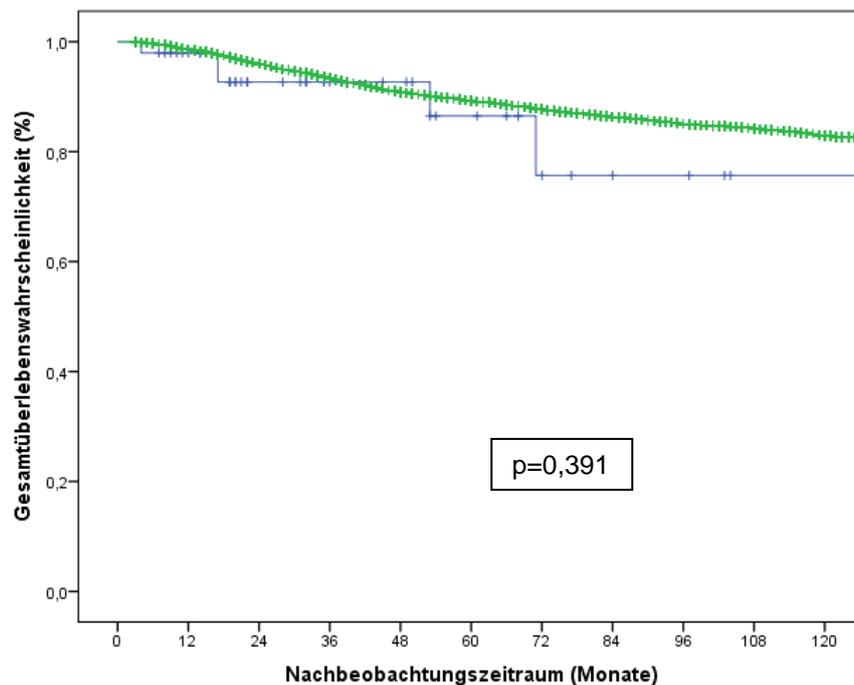


Abbildung 7: Überleben von Patienten mit desmoplastischen und nicht-desmoplastischen Melanomen.

- desmoplastische Melanome
- nicht-desmoplastische Melanome

3.1.1.1 Überlebensanalyse in Abhängigkeit der Tumordicke

Für die Analyse des 5-Jahres-Überlebens, abhängig von der Tumordicke wurden die Tumordicken gruppiert untersucht. Bei einer Tumordicke ≤ 3 mm zeigte sich mit 83,3% für desmoplastische Melanome und 93,7% für nicht-desmoplastische Melanome mit $p=0,835$ kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven bei der 5-Jahres-Überlebensrate. Auch Tumoren der Dicke >3 mm unterschieden sich hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate im Vergleich der beiden Kollektive nicht signifikant ($p=0,639$).

Tabelle 8: Überlebensanalyse der Kollektive abhängig von der Tumordicke mit 5-Jahres-Überlebensrate (5-Jahres-Ü-Rate) und 95%-Konfidenzintervall (95% KI). n: Anzahl

Tumordicke	Desmoplastische Melanome			Nicht-desmoplastische Melanome		
	n	Todesfälle (%)	5-Jahres-Ü-Rate (95% KI)	n	Todesfälle (%)	5-Jahres-Ü-Rate (95% KI)
≤3 mm (p=0,835)	25	1 (3,8%)	83,3 (53,5 – 100)	9102	733 (8,1%)	93,7 (93,1 - 94,2)
>3 mm (p=0,639)	21	4 (19%)	65,3 (32,7 – 97,8)	1255	447 (35,6%)	60,8 (57,6 – 63,9)

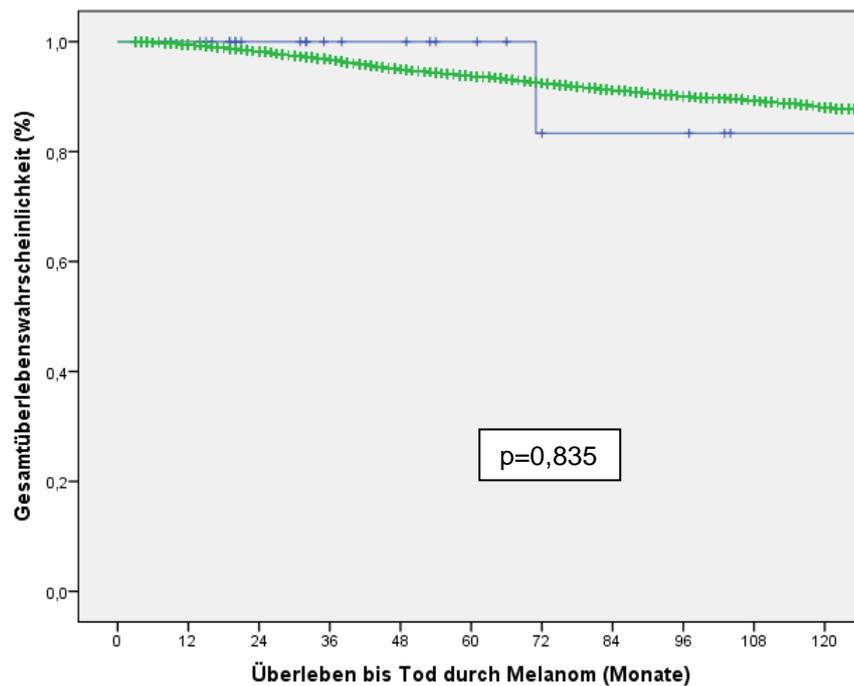


Abbildung 8: Überleben der Kollektive bei einer Tumordicke ≤3 mm.

—■ desmoplastische Melanome ≤3 mm

—■ nicht-desmoplastische Melanome ≤3 mm

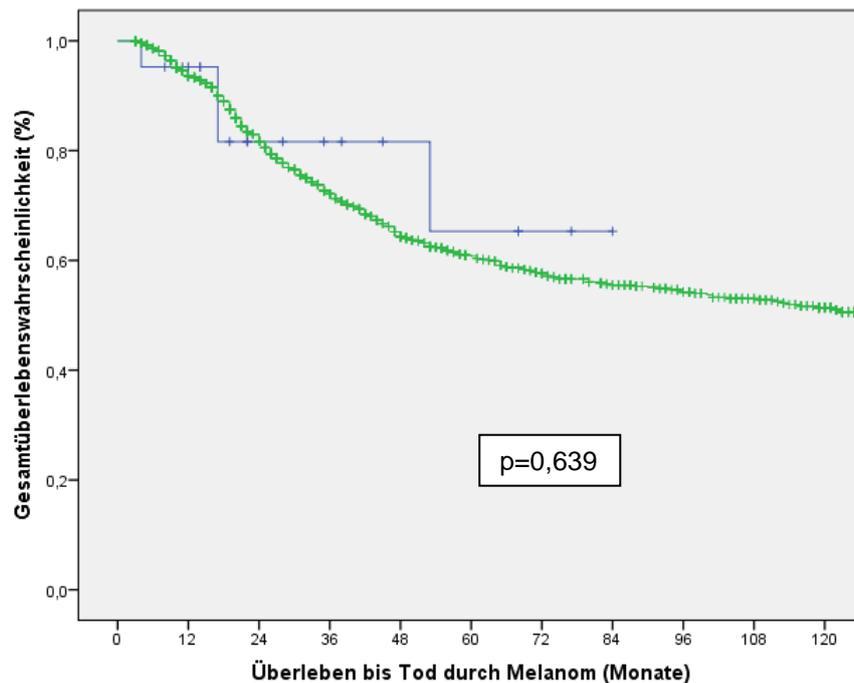


Abbildung 9: Überleben der Kollektive bei einer Tumordicke >3 mm.

- desmoplastische Melanome >3 mm
- nicht-desmoplastische Melanome >3 mm

3.1.1.2 Überlebensanalyse in Abhängigkeit des Stadiums

Betrachtet man das 5-Jahres-Überleben von einzelnen Tumorstadien, so zeigen sich aufgrund der wenigen Fälle beim Vergleich der jeweiligen Stadiengruppen keine verwertbaren Ergebnisse. In der anschließenden gruppierten Analyse konnte beim Vergleich der Gruppe Stadium IIB+IIC kein Unterschied beim 5-Jahres-Überleben zwischen den Kollektiven mit desmoplastischen sowie nicht-desmoplastischen Melanomen festgestellt werden. Bei der Stadiengruppe IIIA+IIIB+IIC lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei den Patienten mit desmoplastischen Melanomen bei 40%, bei den Patienten mit nicht-desmoplastischen Melanomen bei 56,1%. Dieser Unterschied stellte sich mit einem p-Wert von $p=0,08$ statistisch ebenfalls als nicht signifikant dar.

Tabelle 9: Überlebensanalyse der Kollektive abhängig von gruppierten Stadien mit 5-Jahres-Überlebensrate (5-Jahres-Ü-Rate) und 95%-Konfidenzintervall (95% KI). *n*: Anzahl

Stadium	Desmoplastische Melanome			Nicht-desmoplastische Melanome		
	n	Todesfälle (%)	5-Jahres-Ü-Rate (95% KI)	n	Todesfälle (%)	5-Jahres-Ü-Rate (95% KI)
IIB+IIC (p=0,904)	14	3 (78,6%)	68,8 (28,2 – 100)	716	212 (70,4%)	66,1 (61,8 – 70,4)
IIIA+IIIB+IIIC (p=0,08)	5	2 (60%)	40 (18,2 – 98,2)	722	287 (60,2%)	56,1 (51,8 – 60,4)

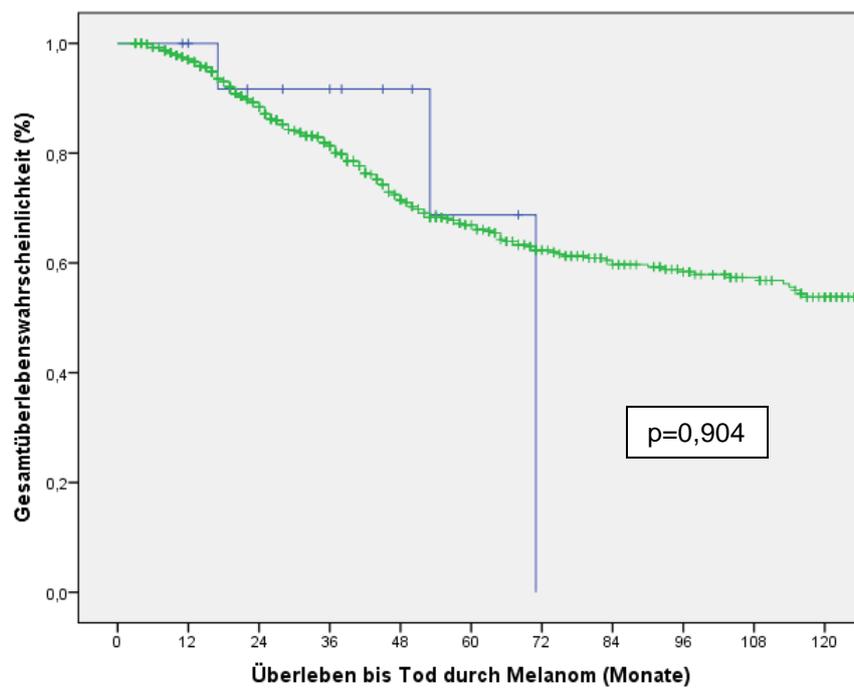


Abbildung 10: Überleben der Kollektive im Stadium IIB+IIC.

- desmoplastische Melanome Stadium IIB+IIC
- nicht-desmoplastische Melanome Stadium IIB+IIC

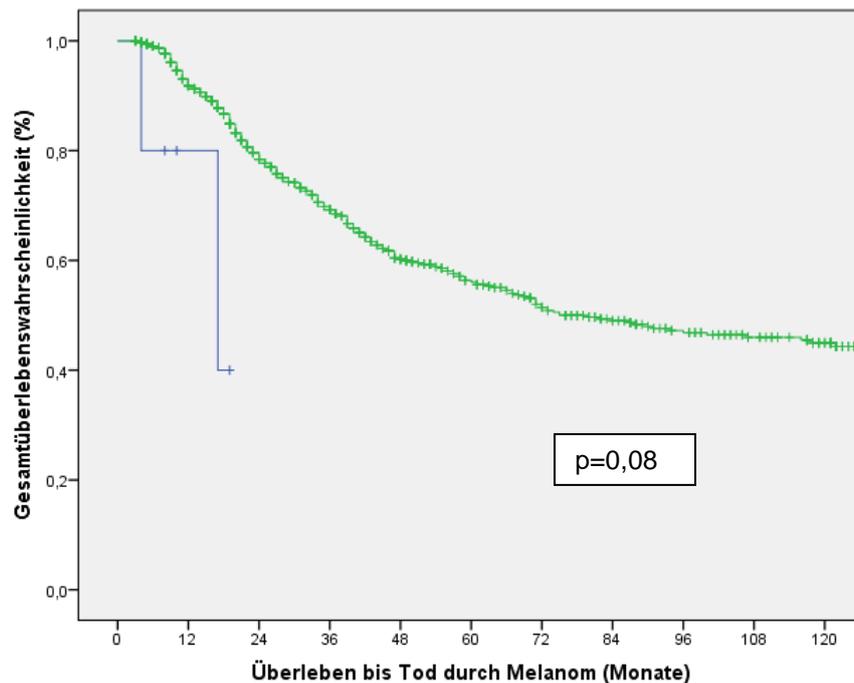


Abbildung 11: Überleben der Kollektive im Stadium IIIA+IIIB+IIIC.

—■ desmoplastische Melanome Stadium IIIA+IIIB+IIIC

—■ nicht-desmoplastische Melanome Stadium IIIA+IIIB+IIIC

3.1.1.3 Überlebensanalyse in Abhängigkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs

Von den 49 Patienten mit desmoplastischen Melanomen verblieben 38 Patienten im Verlauf ohne Lokalrezidiv. Diese Patienten zeigten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 70,5%. Bei den 11 Patienten mit Lokalrezidiv betrug die 5-Jahres-Rate 72,9%. Statistisch konnte in Bezug auf die Entwicklung eines Lokalrezidivs kein Unterschied im Überleben nachgewiesen werden ($p=0,657$). Beim Kollektiv der nicht-desmoplastischen Melanome wiesen die Patienten mit Lokalrezidiv mit 67,1% eine signifikant schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate auf als diejenigen Patienten, die nicht lokal rezidierten (90,1%; $p<0,01$).

Tabelle 10: Überlebensanalyse von Patienten mit und ohne Lokalrezidiv mit 5-Jahres-Überlebensrate (5-Jahres-Ü-Rate) und 95%-Konfidenzintervall (95% KI). n: Anzahl

	Ohne Lokalrezidiv	5-Jahres-Ü-Rate (95% KI)	Mit Lokalrezidiv	5-Jahres-Ü-Rate (95% KI)
Desmoplastische Melanome (n=49) p=0,657	38 (77,5%)	70,5 (30,1 -100)	11 (22,4%)	72,9 (40,6 – 100)
Nicht-Desmoplastische Melanome (n=10677) p<0,01	10345 (96,9%)	90,1 (89,5 – 90,7)	332 (3,1%)	67,1 (61,8 – 72,4)

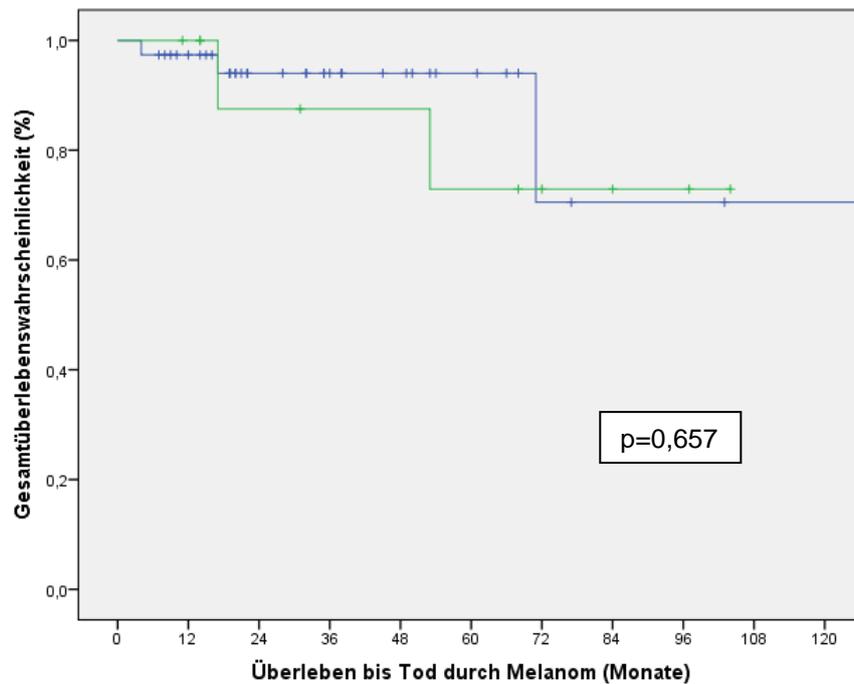


Abbildung 12: Überleben von Patienten mit desmoplastischen Melanomen mit und ohne Lokalrezidiv.

- desmoplastische Melanome ohne Lokalrezidiv
- desmoplastische Melanome mit Lokalrezidiv

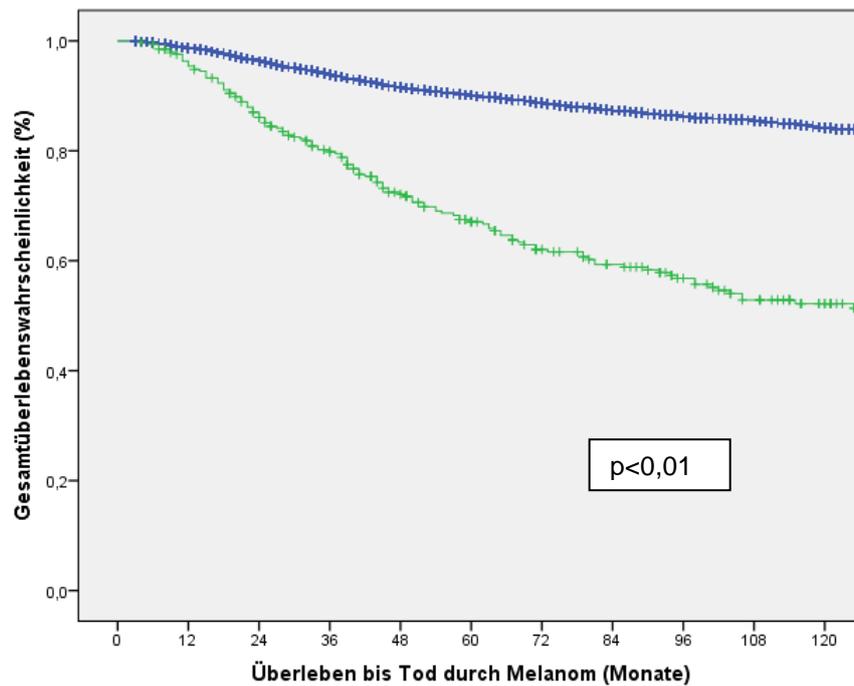


Abbildung 13: Überleben von Patienten mit nicht-desmoplastischen Melanomen mit und ohne Lokalrezidiv.

- nicht-desmoplastische Melanome ohne Lokalrezidiv
- nicht-desmoplastische Melanome mit Lokalrezidiv

3.1.2 Lokalrezidivfreie Überlebensanalysen der Kollektive mit desmoplastischen und nicht-desmoplastischen Melanomen

Die Entstehung eines Lokalrezidivs ist ein zeitabhängiges Ereignis, daher wurde das lokalrezidivfreie Überleben ebenfalls mit der Methode nach Kaplan und Meier berechnet.

Beim Vergleich der Wahrscheinlichkeit für das 5-Jahres-Lokalrezidivfreie Überleben der beiden Kollektive ergab sich mit $p < 0,001$ ein hochsignifikanter Unterschied. Desmoplastische Melanome waren mit einer geringeren 5-Jahres-Lokalrezidivfreien-Überlebensrate von 81,3% im Vergleich zu 97,8% für nicht-desmoplastische Melanome verbunden.

Tabelle 11: Lokalrezidivfreie Überlebensanalyse der Kollektive mit 5-Jahres-Lokalrezidivfreier Überlebensrate (5-Jahres-LFÜ-Rate) und 95%-Konfidenzintervall (95% KI). n: Anzahl

	Desmoplastische Melanome (n=49)		Nicht-desmoplastische Melanome (n=10677)	
	Lokalrezidive (%)	5-Jahres-LFÜ-Rate (95% KI)	Lokalrezidive (%)	5-Jahres-LFÜ-Rate (95% KI)
Gesamt (p<0,001)	11 (22,4%)	81,3 (66,4 - 96,2)	323 (3%)	97,8 (97,4 – 98,2)

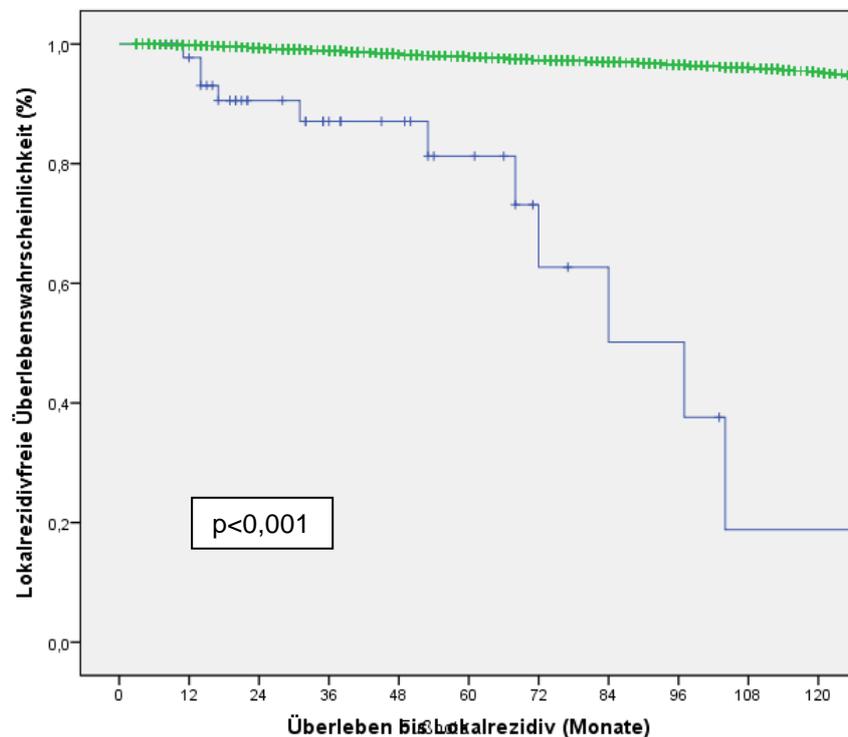


Abbildung 14: Lokalrezidivfreies Überleben von Patienten mit desmoplastischen und nicht-desmoplastischen Melanomen.

- desmoplastische Melanome
- nicht-desmoplastische Melanome

3.1.2.1 Lokalrezidivfreie Überlebensanalyse in Abhängigkeit der Tumordicke

Desmoplastische Melanome mit einer Tumordicke ≤ 3 mm zeigten eine 5-Jahres-Lokalrezidivfreie-Überlebensrate von 81,3%. Verglichen mit den nicht-desmoplastischen Melanomen mit einer höheren lokalrezidivfreien Überlebensrate von 97,8% stellte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Kollektiven dar. Auch die dickeren Tumoren mit einem Breslow-Index von > 3 mm unterschieden sich hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate

im Vergleich der beiden Kollektive signifikant ($p < 0,001$). Hier lag die Rate bei den desmoplastischen Melanomen bei 65,8%, bei den nicht-desmoplastischen Melanomen waren noch 92,4% nach 5 Jahren ohne Lokalrezidiv.

Tabelle 12: Lokalrezidivfreie Überlebensanalyse der Kollektive abhängig von der Tumordicke mit 5-Jahres-Lokalrezidivfreier-Überlebensrate (5-Jahres-LFÜ-Rate) und 95%-Konfidenzintervall (95% KI). n: Anzahl; LR: Lokalrezidive

Tumordicke	Desmoplastische Melanome			Nicht-desmoplastische Melanome		
	n	LR (%)	5-Jahres-LFÜ-Rate (95% KI)	N	LR (%)	5-Jahres-LFÜ-Rate (95% KI)
≤3 mm (p<0,001)	25	5 (20%)	81,3 (38,1 - 100)	9102	197 (2,2%)	97,8 (98,5 – 98,8)
>3 mm (p<0,001)	21	6 (28,6%)	65,8 (25,7 – 38,9)	1255	83 (6,6%)	92,4 (90,4 – 94,3)

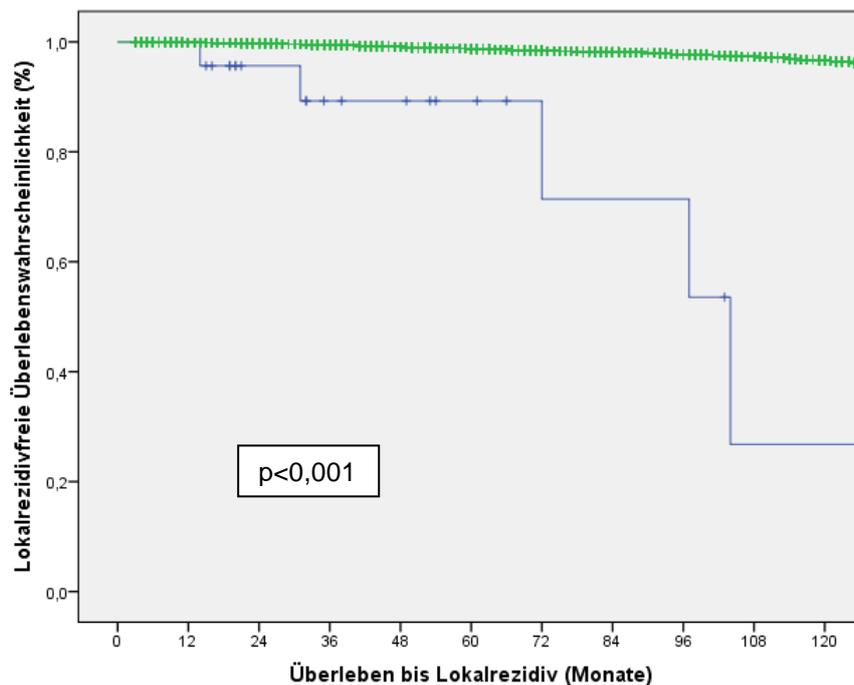


Abbildung 15: Lokalrezidivfreies Überleben der Kollektive bei einer Tumordicke ≤3 mm.

- desmoplastische Melanome ≤3 mm
- nicht-desmoplastische Melanome ≤3 mm

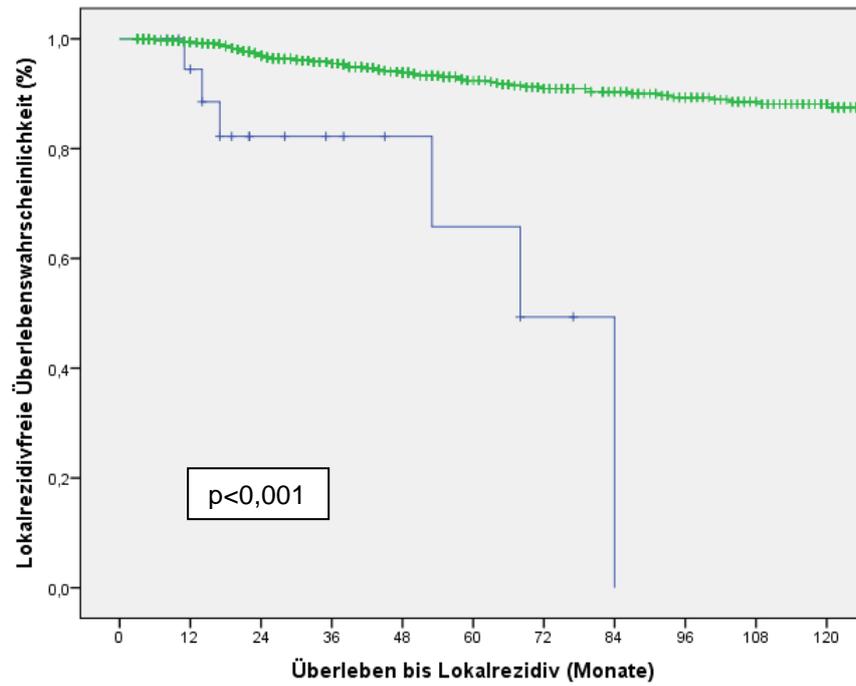


Abbildung 16: Lokalrezidivfreies Überleben der Kollektive bei einer Tumordicke >3 mm.

—■ desmoplastische Melanome >3 mm

—■ nicht-desmoplastische Melanome >3 mm

3.2 Vergleich von Patienten mit desmoplastischen Melanomen mit und ohne Lokalrezidiv im Verlauf

Tabelle 13: Vergleich von Patienten mit desmoplastischen Melanomen mit und ohne Lokalrezidiv im Verlauf. IQR: *inter-quartile range*, n: *Anzahl*; cDM: *combined desmoplastic melanoma*; pDM: *pure desmoplastic melanoma*

	Total (n=49)	Lokalrezidiv (n=11)	Kein Lokalre- zidiv (n=38)	p-Wert
Histologischer Typ				0,156
cDM	27	4 (14,8%)	23 (85,2%)	
pDM	22	7 (31,8%)	15 (68,2%)	
Melanomtyp von cDM				0,420
SSM	9	0	9 (100%)	
ALM	6	1 (16,7%)	5 (83,3%)	
LMM	12	3 (25%)	9 (75%)	
Nicht klassifizierbar	1	0	1	
Operative Versorgung				0,209
Einzeitig	38	7 (18,4%)	31 (81,6%)	
Mehrzeitig	11	4 (36,4%)	7 (63,6%)	
3D Histologie				0,895
Ja	17	4 (23,5%)	13 (76,5%)	
Nein	32	7 (21,9%)	25 (78,1%)	
Gesamt-Sicherheitsabstand				
Median (IQR) [mm]	12 (10; 16)	13 (11; 20)	11 (7; 16,5)	0,693
Range [mm]	3 bis 30	10 bis 30	3 bis 28	
≤10 mm	18	1 (0,6%)	17 (94,4%)	0,380
> 10.00 mm	25	8 (32%)	17 (68%)	
Unbekannt	6	3	3	

Aus dem Kollektiv von 49 Patienten mit desmoplastischen Melanomen entwickelten 11 (22,4%) Patienten ein Lokalrezidiv. Bei der weiteren histologischen Unterscheidung in cDM und pDM konnten 55,1% der desmoplastischen Melanome als *combined* und 44,9% als *pure* klassifiziert werden. In der Gruppe der cDM kam es bei 14,8% zu einem Lokalrezidiv, bei den pDM rezidierten 31,8% lokal. Handelte es sich um ein *combined desmoplastic melanoma* hatte der zweite vorhandene Melanomtyp statistisch keinen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung von Lokalrezidiven ($p=0,420$). Am häufigsten konnte mit 42,9% ein LMM gefunden werden, gefolgt von den SSM (32,1%) und ALM (21,4%). Ein noduläres Melanom kam in keinem Fall vor. Ein Tumorpräparat konnte nicht

klassifiziert werden, da der vorhandene histologische Schnitt nicht auswertbar und kein Tumorblock zur erneuten Untersuchung vorhanden war. Beim cDM in Kombination mit SSM trat bei keinem der 9 betroffenen Patienten ein Lokalrezidiv auf. Bei den 6 Patienten mit ALM Subtyp rezidierte ein Patient, bei den 12 Patienten mit LLM-Anteil 3 Patienten lokal.

Bei 77,6% der Patienten konnte mit einer einzigen Operation bei der Entfernung des Primärtumors ein R0-Status erreicht werden. Bei den restlichen 22,4% des Untersuchungskollektivs wurde pro Tumor mehr als einmal operiert und es musste nachgeschnitten werden. Ob es sich um eine einzeitige oder mehrzeitige Versorgung handelte, spielte statistisch keine Rolle für das Auftreten von Lokalrezidiven ($p=0,209$). Eine lückenlose Schnittrandkontrolle mittels des 3D-histologischen Verfahrens wurde bei 17 der 49 Patienten (34,7%) angewandt. Bei den Patienten mit 3D-histologischer Untersuchung kam es bei 4 der 17 Patienten (23,5%) zu einem Lokalrezidiv im weiteren Verlauf. Die Verwendung der 3D-Histologie machte hinsichtlich der Entwicklung von Lokalrezidiven statistisch keinen Unterschied aus ($p=0,895$).

Für die vollständige chirurgische Exzision eines Tumors wurde bei allen dafür benötigten Operationen ein medianer summierter Gesamt-Sicherheitsabstand von 12 mm genutzt. Der Abstand reichte dabei von minimalen 3 mm bis zu maximalen 30 mm. Etwas über die Hälfte der desmoplastischen Melanome wurden mit einem Sicherheitsabstand größer 10 mm exzidiert (58,1%). Bei achtzehn Patienten (41,9%) wurde ein Gesamt-Sicherheitsabstand von größer 10 mm gewählt. Der mediane Gesamt-Sicherheitsabstand unterschied sich zwischen den Vergleichskollektiven mit und ohne Lokalrezidiv nicht signifikant. Auch bei der Untersuchung der gruppierten Gesamt-Sicherheitsabstände konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Aus dem Kollektiv der desmoplastischen Melanome, die mit einem Gesamt-Sicherheitsabstand von ≤ 10 mm entfernt worden waren, rezidierte nur ein Patient lokal. Tumoren, bei deren Exzision ein Sicherheitsabstand >10 mm eingehalten worden war, führten in 32% der Fälle zu einem Lokalrezidiv. In 6 Fällen konnten keine Angaben zu Sicherheitsabständen gefunden und kein Gesamt-Sicherheitsabstand erstellt werden.

3.2.1 Lokalrezidivfreie Überlebensanalysen von Patienten mit desmoplastischen Melanomen

Auch für Berechnungen zur lokalrezidivfreien Überlebenszeit beim Kollektiv der desmoplastischen Melanome wurde die Methode nach Kaplan und Meier herangezogen.

3.2.1.1 Lokalrezidivfreie Überlebensanalyse in Abhängigkeit des histologischen Subtyps (pDM/cDM)

Nach der histologischen Unterteilung in *pure* und *combined*, stellte sich bei der Betrachtung dieser Subtypen des desmoplastischen Melanoms in Bezug auf das lokalrezidivfreie Überleben kein Unterschied dar ($p=0,824$). Die 5-Jahres-Lokalrezidivfreie-Überlebensrate betrug bei den pDM 72,3%, bei den cDM war sie mit 77,2% nur unwesentlich höher.

Tabelle 14: Lokalrezidivfreie Überlebensanalyse von Patienten mit desmoplastischen Melanomen abhängig vom histologischen Subtypen mit 5-Jahres-Lokalrezidivfreier-Überlebensrate (5-Jahres-LFÜ-Rate) und 95%-Konfidenzintervall (95% KI). n: Anzahl; cDM: combined desmoplastic melanoma; pDM: pure desmoplastic melanoma

	pDM (n=22)		cDM (n=27)	
	Lokal- rezidive (%)	5-Jahres-LFÜ- Rate (95% KI)	Lokal- rezidive (%)	5-Jahres-LFÜ- Rate (95% KI)
Gesamt (p=0,824)	7 (31,8%)	72,3 (46,4 – 98,2)	4 (14,8%)	77,2 (52,9 – 100)

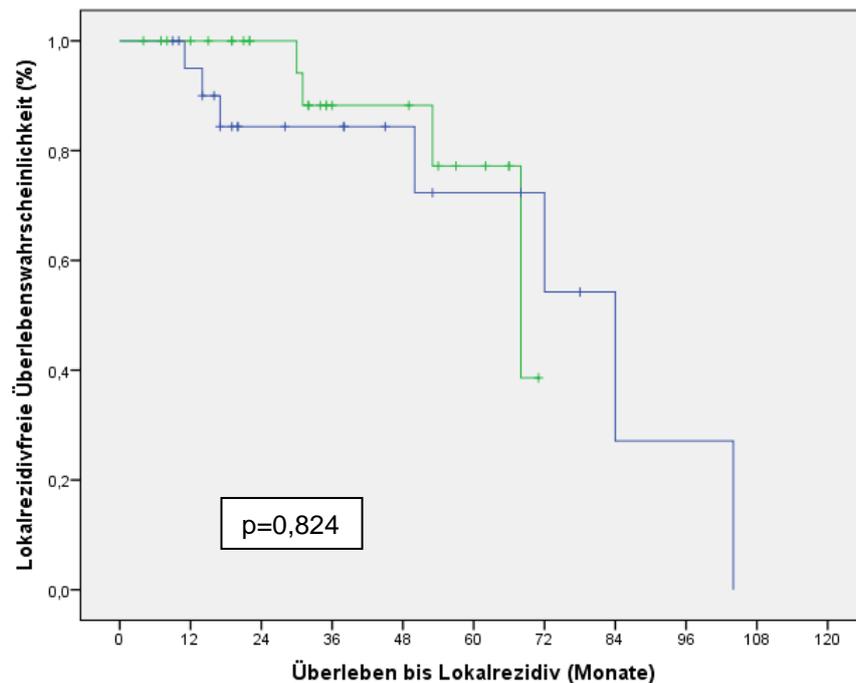


Abbildung 17: Lokalrezidivfreies Überleben von Patienten mit desmoplastischen Melanomen mit der histologischen Unterteilung pDM und cDM. pDM: pure desmoplastic melanoma; cDM: combined desmoplastic melanoma

—■ pDM
—■ cDM

3.2.1.2 Lokalrezidivfreie Überlebensanalyse in Abhängigkeit des Gesamt-Sicherheitsabstandes

Die lokalrezidivfreie Überlebenszeit bei angewandten summierten Gesamt-Sicherheitsabständen von ≤ 10 mm und > 10 mm erbrachte statistisch keinen signifikanten Unterschied ($p=0,358$). Die 5-Jahres-Lokalrezidivfreie-Überlebensrate betrug 93,3% bei den desmoplastischen Melanomen mit Gesamt-Sicherheitsabständen ≤ 10 mm. Bei den Tumoren mit einem Gesamt-Sicherheitsabstand > 10 mm konnte eine 5-Jahres-LFÜ-Rate von 67,6% festgestellt werden.

Tabelle 15: Lokalrezidivfreie Überlebensanalyse von Patienten mit desmoplastischen Melanomen abhängig vom Gesamt-Sicherheitsabstand mit 5-Jahres-Lokalrezidivfreier-Überlebensrate (5-Jahres-LFÜ-Rate) und 95%-Konfidenzintervall (95% KI). n: Anzahl

	Gesamt-Sicherheitsabstand ≤10 mm (n=18)		Gesamt-Sicherheitsabstand >10 mm (n=25)	
	Lokalrezidive (%)	5-Jahres-LFÜ-Rate (95% KI)	Lokalrezidive (%)	5-Jahres-LFÜ-Rate (95% KI)
Gesamt (p=0,358)	1 (5,6%)	93,3 (80,7 - 100)	8 (32%)	67,6 (42,9 – 92,3)

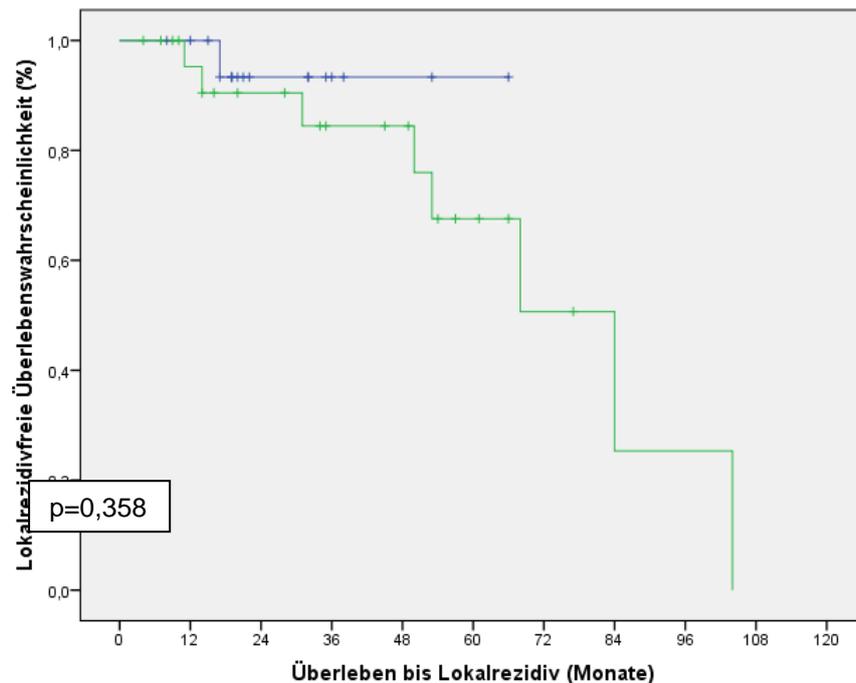


Abbildung 18: Lokalrezidivfreies Überleben von Patienten mit desmoplastischen Melanomen bei Gesamt-Sicherheitsabständen ≤10 mm und >10 mm. SHA: Sicherheitsabstand

- SHA ≤10 mm
- SHA >10 mm

3.2.1.3 Lokalrezidivfreie Überlebensanalyse in Abhängigkeit der Fläche des Tumorexzidats

Bei der Untersuchung des lokalrezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit von der Fläche eines Tumorexzidats war die 5-Jahres-Rate bei den kleineren desmoplastischen Melanomen mit einer Fläche ≤10 mm² höher als bei den Tumoren

mit einer Fläche $>10 \text{ mm}^2$. Der Unterschied stellte sich statistisch als nicht signifikant dar.

Tabelle 16: Lokalrezidivfreie Überlebensanalyse von Patienten mit desmoplastischen Melanomen abhängig von der Tumorexzidatfläche mit 5-Jahres-Lokalrezidivfreier-Überlebensrate (5-Jahres-LFÜ-Rate) und 95%-Konfidenzintervall (95% KI). n: Anzahl

	Fläche Tumorexzidat $\leq 10 \text{ cm}^2$ (n=12)		Fläche Tumorexzidat $>10 \text{ cm}^2$ (n=12)	
	Lokalrezidive (%)	5-Jahres-LFÜ-Rate (95% KI)	Lokalrezidive (%)	5-Jahres-LFÜ-Rate (95% KI)
Gesamt (p=0,271)	1 (8,3%)	91,7 (76 - 100)	5 (41,7%)	52,5 (12,5 – 92,5)

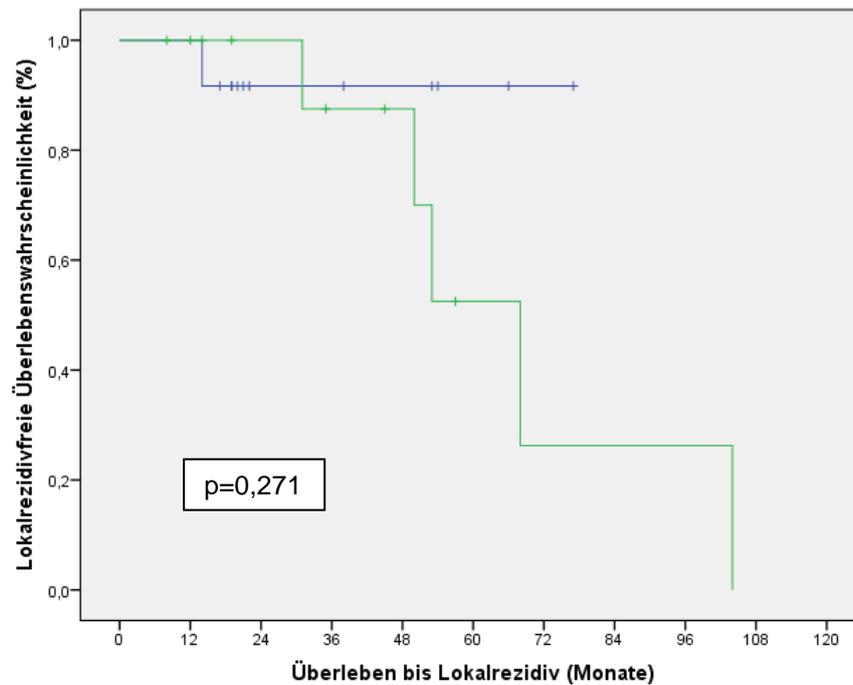


Abbildung 19: Lokalrezidivfreies Überleben von Patienten mit desmoplastischen Melanomen bei einer Tumorexzidatfläche $\leq 10 \text{ cm}^2$ und $>10 \text{ cm}^2$.

- Fläche Tumorexzidat $\leq 10 \text{ cm}^2$
- Fläche Tumorexzidat $>10 \text{ cm}^2$

3.3 Vergleich von Patienten mit desmoplastischen Melanomen mit WLE und 3D-Histologie

Tabelle 17: Vergleich von Patienten mit desmoplastischen Melanomen mit durchgeführter WLE und 3D-Histologie bei Exzision. WLE: *wide local excision*; IQR: *inter-quartile range*; LR: *Lokalrezidiv*

	Total (n=49)	WLE (n=32)	3D-Histologie (n=17)	p-Wert
Anzahl Nachoperationen	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (0,25; 1,75)	0,248
Median (IQR)	0 bis 2	0 bis 2	0 bis 2	
Range				
Tumordurchmesser				0,695
Median (IQR) [mm]	17 (12;25,5)	20 (15; 25)	13,5 (10; 28,75)	
Range [mm]	5 bis 68	12 bis 60	5 bis 68	
Gesamt-Sicherheitsabstand				
Median (IQR) [mm]	12 (10; 16)	14 (10; 22,25)	11(5; 12,5)	0,059
Range [mm]	3 bis 30	3 bis 30	5 bis 20	
≤10 mm	18 (41,9%)	10 (38,5%)	8 (47,1%)	0,576
>10 mm	25 (58,1%)	16 (61,5%)	9 (52,9%)	
Unbekannt	6	6	0	
Größe Tumorexizidat				0,214
Median (IQR) [cm ²]	10,5 (6,65; 15,61)	12,6 (9,01; 27,74)	8,5 (4,5; 15,41)	
Range [cm ²]	3,1 bis 44,2	4,9 bis 44	3,1 bis 44,2	

Die Anzahl der Nachoperationen unterschied sich zwischen den Kollektiven nicht. Der Median betrug jeweils 1 Nachoperation pro Patient. Die maximale Anzahl benötigter Nachoperation lag bei der WLE und 3D-Histologie bei 2 Operationen.

Der mediane Tumordurchmesser bei den desmoplastischen Melanomen mit *wide local excision* betrug 20 mm. Bei den Tumoren mit 3D-histologische Verfahren bei Exzision betrug der mediane Tumordurchmesser 13,5 mm. Der kleinste Tumordurchmesser maß hier 5 mm, bei den Tumoren mit WLE 12 mm. Es konnte keine statistische Signifikanz dieser Ergebnisse erbracht werden.

Für die vollständige chirurgische Exzision eines Tumors mit WLE wurde bei allen dafür benötigten Operationen ein medianer summierter Gesamt-Sicherheitsabstand von 14 mm genutzt. Der Abstand reichte dabei von minima-

len 3 mm bis zu maximalen 30 mm. Die meisten desmoplastischen Melanome waren bei der WLE mit einem Gesamt-Sicherheitsabstand größer 10 mm exziiert worden (61,5%). Bei den 17 Tumoren mit 3D-Histologie waren die Gruppen ≤ 10 und > 10 mm mit 8 und 9 Patienten ausgeglichen. Hier betrug der maximal benötiget Gesamt-Sicherheitsabstand 20 mm, 10 mm weniger als bei der WLE-Gruppe. Dieser Unterschied wird als nicht signifikant gewertet ($p=0,576$). Bei der 3D-Histologie-Gruppe entwickelten 4 Patienten (23,5%) ein Lokalrezidiv, es handelte dich dabei ausschließlich um Tumoren, die mit einem Gesamt-Sicherheitsabstand > 10 mm entfernt worden waren. Bei den desmoplastischen Melanomen mit WLE rezidierten 7 Tumoren (21,9%) im Verlauf lokal. Davon waren 4 mit einem SHA > 10 mm, 1 Tumor war mit SHA ≤ 10 mm exziiert worden.

Die desmoplastischen Melanome, die mit der Methode der 3D-Histologie entfernt worden waren, zeigten mit 8,5 cm² im Median eine kleinere Tumorexzi-datsfläche als die Tumoren mit WLE, deren Tumorexzidat eine Fläche von medianen 12,6 cm² einnahm. Dieses Unterschied war statistisch ebenfalls nicht signifikant ($p=0,214$).

3.3.1 Überlebensanalysen der Kollektive mit WLE und 3D-Histologie

Von den 32 Patienten des DM-Kollektivs mit WLE verstarben 4 Patienten (12,5%). Das 5-Jahres-Überleben lag bei 66,8%. Bei den 17 Patienten mit 3D-Histologie verstarb 1 Patient im Verlauf an seinem Melanom. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug hier 75%. Mit $p=0,61$ konnte kein Unterschied beim Überleben zwischen den beiden Kollektiven nachgewiesen werden.

Tabelle 18: Überlebensanalyse von Patienten mit desmoplastischen Melanomen abhängig von Art der Exzision und Histologie WLE und 3D-Histologie mit 5-Jahres-Überlebensrate (5-Jahres-Ü-Rate) und 95%-Konfidenzintervall (95% KI). n: Anzahl; WLE: wide local excision

	WLE (n=32)		3D-Histologie (n=17)	
	Todesfälle (%)	5-Jahres-Ü-Rate (95% KI)	Todesfälle (%)	5-Jahres-Ü-Rate (95% KI)
Gesamt (p=0,61)	4 (12,5%)	66,8 (27,8 - 100)	1 (5,9%)	75 (32,5 – 100)

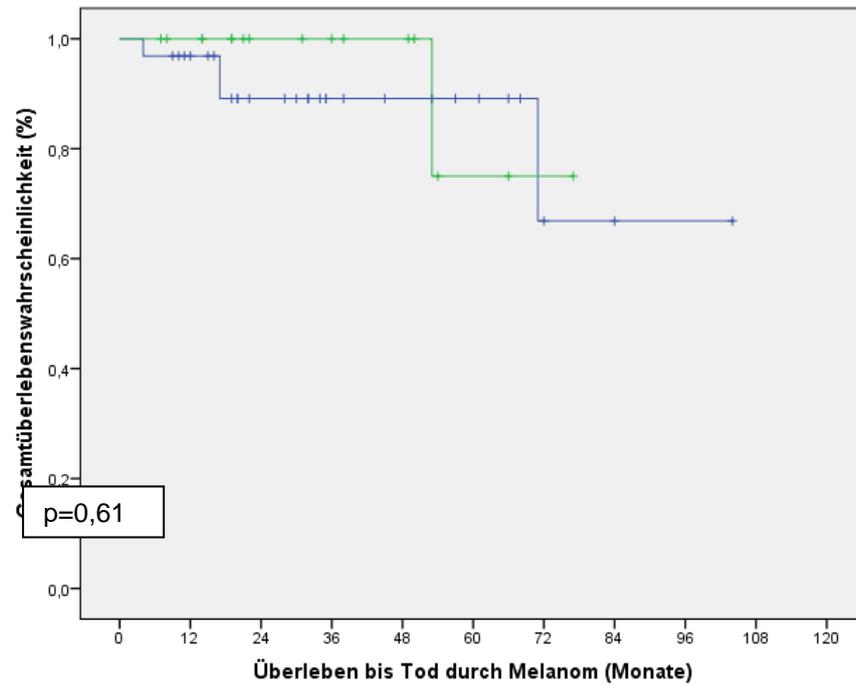


Abbildung 20: Überleben von Patienten mit desmoplastischen Melanomen mit WLE und 3D-Histologie.

— ■ WLE

— ■ 3D-Histologie

3.4 Analyse des lokalen Ausbreitungsmusters von desmoplastischen Melanomen mittels 3D-Histologie

Insgesamt wurden 21 desmoplastische Melanome mit der 3D-histologischen Methode untersucht, 17 Primärtumoren und 4 Rezidivtumoren. Dabei zeigten 35,4% der mit 3D-Histologie untersuchten Primärtumoren mindestens einen Tumorausläufer, der über die Exzisionsränder hinausging oder an sie heranreichte. In 5 Fällen präsentierten die Primärtumoren dabei sowohl vertikale als auch horizontale Ausläufer. Bei den desmoplastischen Rezidivtumoren waren ausschließlich Ausläufer in der Tiefe in der 3D-Histologie nachweisbar. Diese konnten bei 3 der 4 untersuchten Rezidivtumoren gefunden werden.

*Tabelle 19: Verteilung der Tumorausläufer von desmoplastischen Melanomen in der 3D-Histologie.
n=Anzahl*

	seitlicher Rand	in der Tiefe
Desmoplastische Melanome mit 3D-Histologie gesamt (n=21)	6 (28,6%)	8 (38,1%)
Primärtumoren mit 3D-Histologie (n=17)	6 (35,4%)	5 (29,4%)
Rezidivtumoren mit 3D-Histologie (n=4)	0 (0%)	3 (75%)

3.4.1 Horizontales Wachstum

Ausläufer an den seitlichen Rändern konnten bei den Primärtumoren nachgewiesen werden, nicht jedoch bei den Rezidivtumoren.

In der 3D-Histologie zeigten 6 von 17 untersuchten desmoplastischen Primärtumoren Ausläufer an den Randschnitten (35,4%). In zwei der Fälle betraf der Tumorrest einen Sektor von 3 Uhrzeiten, zweimal war ein Sektor plus einzelne Uhrzeiten positiv. Größere Sektoren von 6 oder 12 Uhrzeiten waren in der Kontrolle jeweils einmal auffällig.

Tabelle 20: Verteilung der horizontalen Tumorausläufer von desmoplastischen Melanomen in der 3D-Histologie:

Ausläufer	Häufigkeit	Prozent (%)	Prozentuale Verteilung (%)
Untersuchte Primärtumoren	17		
3 Uhrzeiten	2	11,8	33,3
6 Uhrzeiten	1	5,9	16,7
12 Uhrzeiten	1	5,9	16,7
Sektor + Einzelne	2	11,8	33,3
Gesamt	6	35,4	100

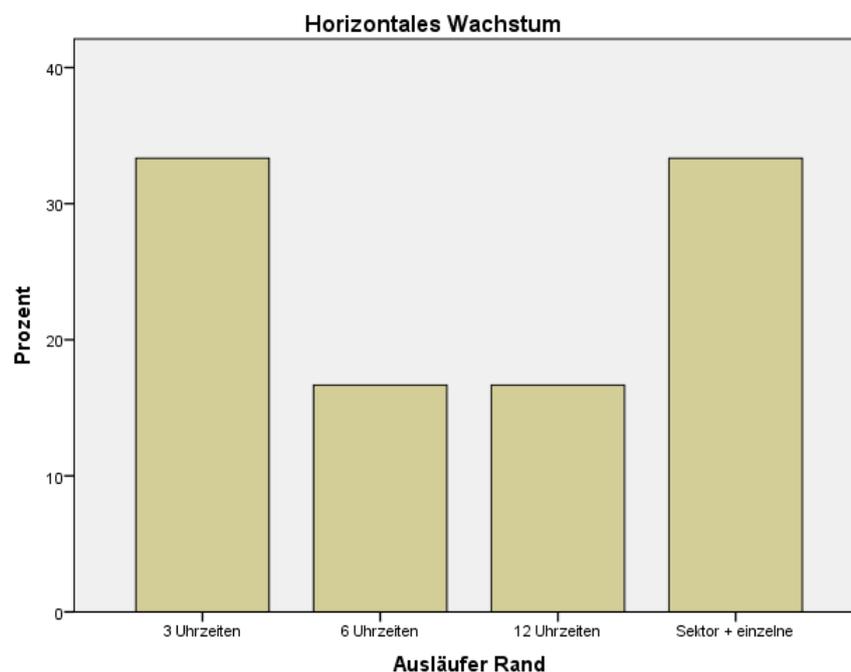


Abbildung 21: Horizontales Wachstum von desmoplastischen Melanomen.

3.4.2 Vertikales Wachstum

Die Tumorausläufer an der Basis, die die 3D-histologische Ausbreitung in die Tiefe zeigen, waren in insgesamt in 8 der 21 Fälle positiv (38,1%). Davon waren mit 62,5% multiple Tumorausläufer unter allen vertikalen Ausläufern prozentual am häufigsten vorhanden. Im Zentrum des Basisschnitts präsentierten zwei desmoplastische Melanome einen Tumorrest in der 3D-Histologie, einmal befand sich ein Ausläufer in der Peripherie.

Tabelle 21: Verteilung der vertikalen Tumorausläufer von desmoplastischen Melanomen in der 3D-Histologie.

Ausläufer	Häufigkeit	Prozent (%)	Prozentuale Verteilung (%)
Untersuchte Tumoren gesamt	21		
Zentral	2	9,5	25
Peripher	1	4,8	12,5
Multipel	5	23,8	62,5
Gesamt	8	38,1	100

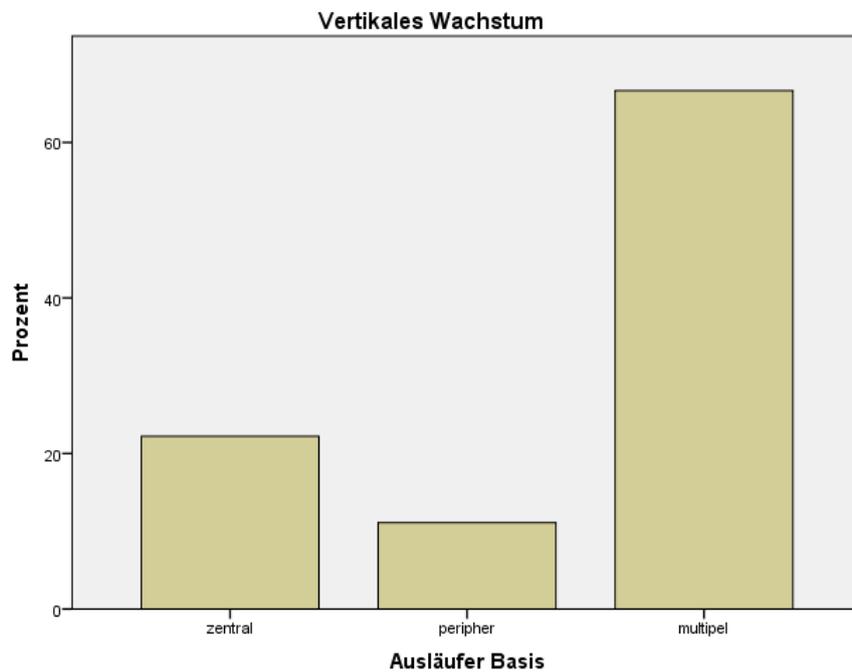


Abbildung 22: Vertikales Wachstum von desmoplastischen Melanomen in der 3D-Histologie.

3.4.2.1 Primärtumoren

Bei alleiniger Betrachtung der Primärtumoren waren ebenfalls die multiplen Ausläufer am häufigsten gefunden worden. Sie traten bei 17,6% der untersuchten desmoplastischen Primärtumoren auf.

Tabelle 22: Verteilung der vertikalen Tumorausläufer bei Primärtumoren von desmoplastischen Melanomen in der 3D-Histologie.

Ausläufer	Häufigkeit	Prozent (%)	Prozentuale Verteilung (%)
Untersuchte Primärtumoren	17		
Zentral	2	11,8	40
Peripher	0	0	0
Multipel	3	17,6	60
Gesamt	5	29,4	100

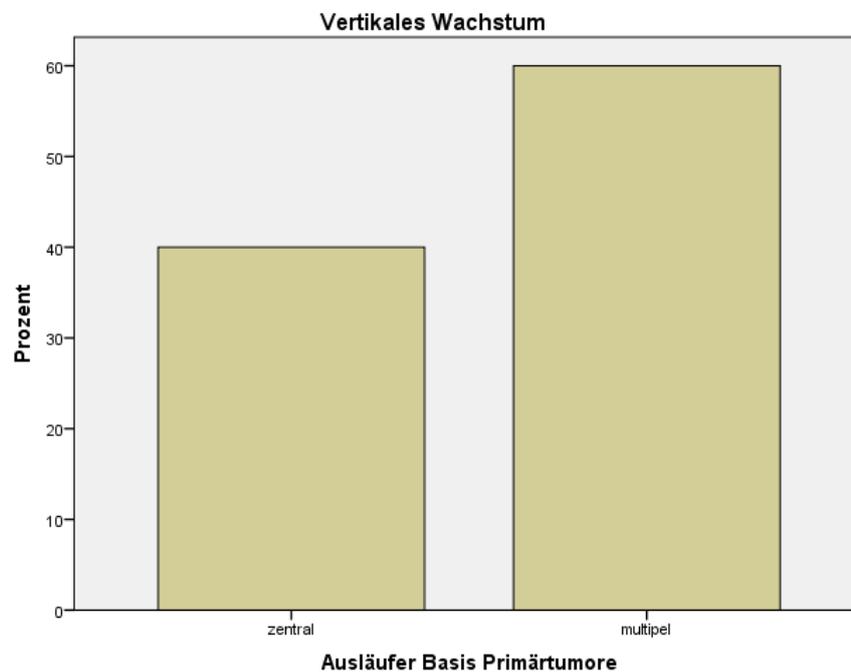


Abbildung 23: Vertikales Wachstum bei Primärtumoren von desmoplastischen Melanomen in der 3D-Histologie.

3.4.2.2 Rezidivtumoren

Bei den Rezidivtumoren zeigten sich ausschließlich Ausläufer in den Basischnitten. In der 3D-histologischen Untersuchung waren 75% der untersuchten Tumoren als positiv befundet worden. Auch hier waren multiple Ausläufer am häufigsten vorhanden.

Tabelle 23: Verteilung der vertikalen Tumorausläufer bei Rezidivtumoren von desmoplastischen Melanomen in der 3D-Histologie.

Ausläufer	Häufigkeit	Prozent (%)	Prozentuale Verteilung (%)
Untersuchte Rezidivtumoren	4		
Zentral	0	0	0
Peripher	1	25	33,3
Multipel	2	50	66,7
Gesamt	3	75	100

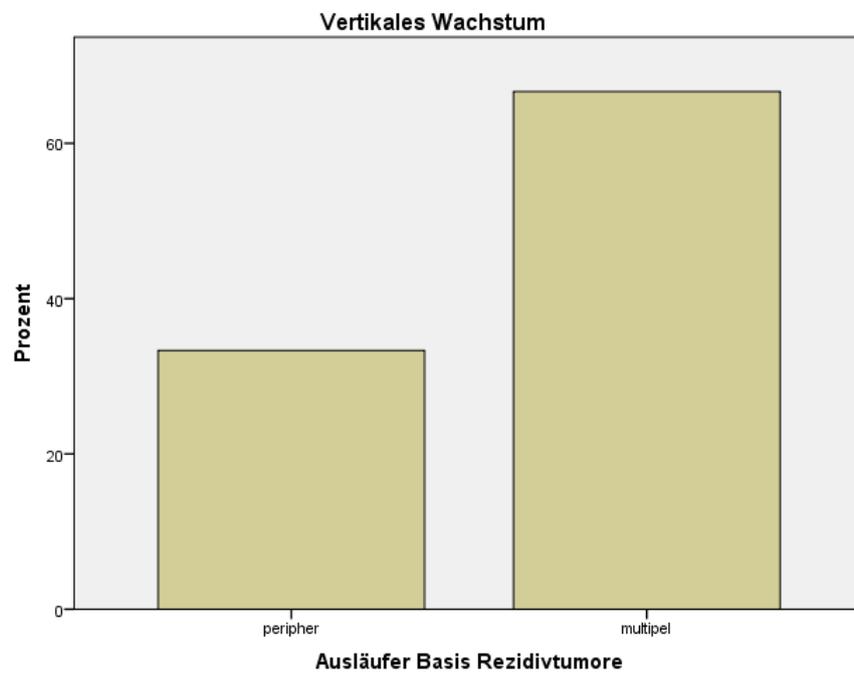


Abbildung 24: Vertikales Wachstum bei Rezidivtumoren von desmoplastischen Melanomen in der 3D-Histologie.

4 Diskussion

4.1 Allgemeines

Das desmoplastische Melanom ist ein selten vorkommender Subtyp in der Familie der malignen Melanome. In der Literatur wird ein Anteil von unter 4% aller malignen Melanome angegeben (Quinn et al., 1998). Bei dem in dieser Arbeit verwendeten Patientenkollektiv der Universitäts-Hautklinik Tübingen von Februar 1967 bis Dezember 2012 ist es mit 0,05% aller eingeschlossenen malignen Melanome sehr selten. Man muss jedoch berücksichtigen, dass das desmoplastische Melanom als gesonderte Diagnose in Tübingen erst seit dem Jahr 1995 im Zentralregister malignes Melanom deklariert wird und somit frühere Krankheitsfälle für diese Arbeit möglicherweise nicht erfasst wurden.

Die fünf größten Studien zu desmoplastischen Melanomen, die von einem einzelnen Institut stammen sind: Quinn et al. (1998) mit 280 Fällen an der Sydney Melanoma Unit, Murali et al. (2010) mit 252 Fällen ebenfalls an der Sydney Melanoma Unit, Posther et al.(2006) mit 129 Fälle am Duke University Medical Center in North Carolina, Skelton et al.(1995) mit 128 Fälle des Armed Force Institute of Pathology in Washington. De Almeida et al.(2008) mit 113 Fälle aus der Dermatopathologie Bodensee in Friedrichshafen.

Eine gesammelte Datenanalyse als systematische Übersichtsarbeit stellt Lens et al. (2005). Dort werden 17 Studien mit insgesamt 856 Fällen zusammengefasst (1988-2003). Wasif et al. (2010) umfasst mit 1735 Fällen (1988-2006) aus dem bereits erwähnten SEER Programm der USA ebenfalls eine große Patientenzahl. In einer Arbeit vergleichen Livestro und Kollegen (2005) desmoplastische Melanome mit anderen Formen von Melanomen in einer Fall-Kontroll-Studie mit *matching pairs*. Es gibt eine individuelle Zuordnung der Kontrollen zu den Fällen, statistische Zwillinge, bezüglich Alter, Geschlecht, Tumordicke und Jahr der Erstdiagnose. Es handelt dich dabei um 89 Patienten mit desmoplastischen Melanomen und 178 *case-matched* Kontrollpatienten des Massachusetts General Hospital in Boston.

4.2 Vergleich der Kollektive desmoplastischer und nicht-desmoplastischer Melanome

4.2.1 Häufigkeiten

Bei den desmoplastischen Melanomen stellte das männliche Patientenkollektiv mit 57,1% die Mehrheit bei der Geschlechterverteilung in der vorliegenden Arbeit. Mit einem Verhältnis von 1,3:1 erkrankten somit mehr Männer als Frauen. In der Literatur geht der Trend bei den desmoplastischen Melanomen ebenfalls zum männlichen Geschlecht. Die Angaben variieren hierbei von 53% männlicher Patienten (Carlson et al., 1995) bis zu einem Männeranteil von 74% (Gyorki et al., 2003). Ausschließlich *de Almeida et al.* hatte in einer Studie mit größerem Patientenkollektiv knapp mehr weibliche als männliche Patienten (52% vs. 48%) vorgefunden. Beim Vergleichskollektiv der nicht-desmoplastischen Melanome erkrankten in der hier vorliegenden Untersuchung mehr Frauen als Männer (52,5% vs. 47,5%). Dieser Unterschied zum desmoplastischen Melanom war nicht als signifikant anzusehen.

Mit einem medianen Alter von 68 Jahren waren die desmoplastischen Melanom-Patienten bei Diagnosestellung rund 14 Jahre älter als Patienten mit nicht-desmoplastischen Melanomen. Dieses Ergebnis bestätigt sich in anderen Studien, die Altersmediane zwischen dem 6. und 8. Lebensjahrzehnt angeben (Arora et al., 2005; Carlson et al., 1995; de Almeida et al., 2008; Jain and Allen, 1989; Jaroszewski et al., 2001; Posther et al., 2006; Quinn et al., 1998; Skelton et al., 1995; Smithers et al., 1992). Im hohen Alter ist das Risiko erhöht, an einem desmoplastischen Melanom zu erkranken. Aus der Melanomfamilie zeigt das Lentigo maligna Melanom als einziger Subtyp eine vergleichbare Altersverteilung hin zu älteren Patienten. Desmoplastische Melanome können *de novo*, aber auch auf dem Boden von anderen Melanom-Subtypen entstehen. Das Lentigo maligna Melanom stellt dabei häufig den zweiten Melanomtypen bei den histologisch kombinierten desmoplastischen Melanomen dar. Der hohe Anteil von LMM bei den cDM kann ein Grund für den späteren Altersgipfel sein. Bevor er in eine invasive Wachstumsphase wechselt, wächst dieser histologi-

sche Subtyp des malignen Melanoms über Jahre oder Jahrzehnte. Er tritt damit in höherem Lebensalter vermehrt auf (Cohen et al., 1987).

Die Lokalisation des Primärtumors unterschied sich in der vorliegenden Arbeit zwischen den beiden Kollektiven signifikant. Die desmoplastischen Melanome traten mit einer Mehrheit von 44,9% insbesondere in der Kopf- und Halsregion auf. Im Gegensatz dazu war die Mehrheit der nicht-desmoplastischen Melanome häufiger am Rumpf (39,4%) lokalisiert. Jeweils an zweiter Stelle war bei beiden Kollektiven die untere Extremität aufgeführt (Desmoplastische Melanome: 22,4%; Nicht-desmoplastische Melanome: 29%). In den größeren veröffentlichten Studien ist die Kopf-/ Halsregion bei den desmoplastischen Melanomen das häufigste Körperareal für die desmoplastischen Primärtumoren. Es werden Angaben von 38,9% bis 75% gemacht (de Almeida et al., 2008; Posther et al., 2006; Quinn et al., 1998; Skelton et al., 1995). Dieses Ergebnis stützt die Annahme, dass chronische Sonnenbestrahlung einen Einfluss auf die Entstehung von desmoplastischen Melanomen hat und diese somit an Körperstellen vermehrt auftreten, die der Sonne ausgesetzt sind (Carlson et al., 1995; Quinn et al., 1998; Reed and Leonard, 1979). Auch hier stimmt die Assoziation mit den LMM überein, die UV- bedingte Zellentartung voraussetzen. Murali et al. berichten als einzige Studie mit hoher Fallzahl von keiner Dominanz der Hals/Kopf-Region als Tumorlokalisation. Bei nur 25,4% der Patienten traten dort desmoplastische Melanome auf, im Gegensatz zu 32,1% an den oberen Extremitäten und 29% am Rumpf. Als ein möglicher Grund für die abweichenden Ergebnisse in dieser Studie wird hier die unterschiedliche Art der Sonnenexposition von australischen Patienten genannt, die nicht nur vorrangig Kopf und Hals betrifft (Murali et al., 2010).

Diese Arbeit bestätigt, dass desmoplastische Melanome bei Diagnosestellung einen deutlich höheren Breslow-Index aufweisen als nicht-desmoplastische Melanome. Die mediane Tumordicke betrug bei den desmoplastischen Melanom-Patienten 3 mm im Gegensatz zu 0,9 mm bei den Patienten mit nicht-desmoplastischen Melanomen. Die mediane Tumordicke der Primärtumoren in dieser Arbeit liegt bei den desmoplastischen Melanomen somit im Rahmen der

in der Literatur angegebenen Ergebnisse, die sich zwischen 2,5 und 4,4 mm befinden (de Almeida et al., 2008; Murali et al., 2010; Posther et al., 2006; Quinn et al., 1998). Beim Kollektiv der desmoplastischen Melanome waren 30,4% aller Tumoren dicker als 4 mm, bei den nicht-desmoplastischen Melanomen waren es dagegen nur 7,2%. Unterteilt man die Tumordicke in größer und kleiner 3 mm, zeigten bei den nicht-desmoplastischen Melanomen 87,9% eine Td kleiner als 3 mm, bei den desmoplastischen Tumoren waren gerade einmal knapp über die Hälfte des Kollektivs dünner als 3 mm (54,3%). Ein Grund für die fortgeschrittene Tumordicke bei Diagnosestellung bei den desmoplastischen Melanomen stellt womöglich die Problematik beim Diagnostizieren dar. Vor allem unter dem Gesichtspunkt, dass 46-93 % der desmoplastischen Melanome als amelanotisch pigmentiert angegeben werden und ein eher „unscheinbares“ Aussehen präsentieren (Lens et al., 2005; Wasif et al., 2011). Oft vergeht daher Zeit bis zur Diagnosestellung und Entfernung, die dem Tumor eine weitere Progression ermöglicht.

Die Auswertung der vorliegenden Arbeit führte zu dem weiteren Ergebnis, dass desmoplastische Melanome einen größeren Tumordurchmesser haben als nicht-desmoplastische Melanome. Während die desmoplastischen Tumoren mit einer Mehrheit von 47,8% einen größten Durchmesser zwischen 10,01 und 20 mm und 30,4% sogar größer als 20 mm zeigten, waren die nicht-desmoplastischen Melanome im Vergleich kleiner. Mit 65,4% präsentierten über die Hälfte einen Durchmesser kleiner als 10 mm. Gerade bei größeren Melanomen muss also auch an einen desmoplastischen Subtyp als Differenzialdiagnose gedacht werden.

Der Invasionslevel bei den desmoplastischen Melanomen ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weiter fortgeschritten als bei den nicht-desmoplastischen Melanomen. Der Großteil der desmoplastischen Tumoren wurden mit einem Anteil von 68,2% als Clark Level IV eingestuft, gefolgt von weiteren 22,7% mit Clark Level V. In der Summe ergab dies eine deutliche Mehrheit von 90,9% mit fortgeschrittenem Invasionslevel. Nur geringe 9,1 % ergaben hingegen Invasionslevel II und III zusammen. Bei den nicht-desmoplastischen Melanomen war die

größte Vergleichsgruppe ebenfalls die Tumoren mit Clark Level IV, wenn auch mit 38,8% weniger eindeutig und knapp gefolgt von den Melanomen mit einem Clark Level III (36,1%). Bei den nicht-desmoplastischen Melanomen zeigte sich mit insgesamt 58% mit Invasionslevel II und III eine deutliche Mehrheit an Hauttumoren mit niedrigem Clark Level bei Diagnosestellung. Dieses Ergebnis bestätigt sich in der Literatur. Auch hier waren desmoplastische Melanome mehrheitlich als Clark Level IV oder V eingestuft worden (Clark, Jr. et al., 1969; de Almeida et al., 2008). Außer dem Punkt der fortgeschrittenen Tumordicke kommt als Ursache für ein hohes Invasionslevel bei Diagnosestellung noch hinzu, dass die desmoplastischen Melanome mehrheitlich an Kopf und Hals auftreten. In diesen Körperarealen ist die gesamte Hautdicke verglichen zu anderen Körperstellen relativ dünn. Ein hohes Invasionslevel ist somit auch bei geringerer Tumordicke schneller erreicht als bei Melanomarten, die vorrangig am Rumpf oder an Händen und Füßen vorkommen.

Bei Erstdiagnose zeigten sich 32,7% der desmoplastischen Variante und damit die größte Stadien-Gruppe des Kollektivs als Stadium IIA Melanome. Bei den nicht-desmoplastischen Melanomen wurde die Mehrheit bei Erstdiagnose noch im Stadium IA klassifiziert. Desmoplastische Melanome waren insgesamt im Vergleich in einem weiter fortgeschrittenem Stadium entdeckt worden. Nur 28,6% der Patienten konnten als Stadium I Tumoren nach der Einteilung des American Joint Committee on Cancer (AJCC 2009) eingestuft werden. Bei den nicht-desmoplastischen Melanomen waren im Vergleich dazu 72,3% als Stadium I klassifiziert worden. Beinahe identische Zahlen brachte die Untersuchung von Quinn et al. an der Sydney Melanoma Unit, Australien hervor. Hier waren 28,5% der desmoplastischen und 80% der allgemeinen malignen Melanome im Stadium I (Quinn et al., 1998). Dieses Ergebnis ist aufgrund des größeren Breslow-Index der desmoplastischen Melanome bei Erstdiagnose, was als T Kriterium Einzug in die Einteilung der Stadien hält, zu erklären.

Die Rate der durchgeführten Entfernungen von Sentinel-Lymphknoten (SLNB) bei desmoplastischen Melanomen in publizierten Studien mit Untersuchungen zu diesem Thema liegt zwischen 20% und 88% (Arora et al., 2005; Jaroszewski

et al., 2001; Manganoni et al., 2009; Posther et al., 2006; Wasif et al., 2011). Eine genaue Empfehlung, wann eine solche Operation bei desmoplastischen Melanomen durchgeführt werden soll, ist allgemein nicht gegeben. Oftmals ist nicht ersichtlich, nach welchem Protokoll SLN-Operationen bei desmoplastischen Melanomen in den verschiedenen Studien durchgeführt wurden. Bei den Patienten des hier untersuchten Kollektivs der Universitäts-Hautklinik Tübingen wurde eine SLNB ab 1 mm Tumordicke durchgeführt. Im Vergleich zu den nicht-desmoplastischen Melanomen wurde häufiger eine SLN-Biopsie vollzogen (65,3% vs. 26,9%). Dies lässt sich darauf begründen, dass bei den im Vergleich dickeren desmoplastischen Melanomen nach dem Tübinger Protokoll schon rein nach der Tumordicke öfter eine Empfehlung dafür ausgesprochen wurde. Bei den durchgeführten Biopsien waren 9,4% der entnommenen SLN positiv. Dieses Ergebnis liegt über den Angaben der vorherigen Veröffentlichungen mit Werten von 0%- 6,2% (Arora et al., 2005; Gyorki et al., 2003; Jaroszewski et al., 2001; Pawlik et al., 2006; Wasif et al., 2011). In dieser Arbeit unterschied sich die Rate an positiven SLN zwischen den beiden Kollektiven statistisch nicht. Patienten mit desmoplastischen Melanomen hatten somit nicht signifikant weniger positive Sentinel-Lymphknoten als diejenigen mit nicht-desmoplastischen Melanomen. Die dennoch niedrige Rate an positiven Sentinel-Lymphknoten, die auch in anderen Studien gezeigt wurde, lässt darauf schließen, dass die primäre Ausbreitung nicht lymphogen, sondern auf hämatogenem Weg stattfindet. Diese Ausbreitungsart unterscheidet die desmoplastischen Melanome von anderen Melanomarten und erinnert mehr an ein Weichteilsarkom (Gyorki et al., 2003; Jaroszewski et al., 2001). Aufgrund der geringen positiven SLN propagieren einige Autoren, dass mit der Sentinel-Lymphknoten Biopsie bei desmoplastischen Melanomen nicht nach dem üblichen Schema wie bei den anderen Melanomen verfahren werden muss (Pawlik et al., 2006; Wasif et al., 2011). Eine Studie von Pawlik et al. am University of Texas M. D. Cancer Center mit 65 desmoplastischen Melanomen kam zu dem Ergebnis, wenn man desmoplastische Melanome in *pure* und *combined* unterteilt, weisen die pDM eine geringere Rate (2.2%) an positiven SLN auf. Die cDM unterschieden sich hinsichtlich der SLN-Rate gegenüber nicht-desmoplastischen Melanomen kaum (15,8% vs.

17,5%). Pawlik et al. schlussfolgerten, dass die pDM, also das desmoplastische Melanom in seiner „reinen“ Form, genau die Hypothese der hämatogenen Ausbreitung bekräftigt. Da desmoplastische Melanome in der cDM-Form einen weiteren klassisch lymphogen ausbreitenden Melanotyp enthalten, erhöhte sich auch die Rate an positiven SLN. Pawlik und Kollegen schlagen bei der Frage der Notwendigkeit einer SLN-Biopsie die Differenzierung in *pure* und *combined* Variante beim desmoplastischen Melanom vor. Handelt es sich um ein cDM sollte wie bei anderen Melanomen verfahren werden, bei pDM müsse man nicht unbedingt eine Empfehlung aussprechen (Pawlik et al., 2006). In der hier vorliegenden Untersuchung zeigte sich kein Unterschied zu den nicht-desmoplastischen Melanomarten und es kann keine Lockerung der Empfehlung ausgesprochen werden. Weitere Untersuchungen mit Unterscheidungen zwischen pDM und cDM hinsichtlich der positiven SLN könnten hilfreich sein.

Wie in der Literatur allgemein beschrieben, führt auch diese Arbeit eine erhöhte Lokalrezidivrate bei den desmoplastischen Melanomen im direkten Vergleich zu nicht-desmoplastischen Melanomen an. Von den 49 desmoplastischen Melanomen präsentierten 11 Patienten im Verlauf ein oder mehrere Lokalrezidive, was einer Lokalrezidivrate von 22,4% entspricht. Bei den nicht-desmoplastischen Melanomen waren es hingegen nur 3,1% der Patienten, die ein Lokalrezidiv entwickelten. Dieser hochsignifikante Unterschied bestätigt den Ruf des desmoplastischen Melanoms als „Lokalrezidiv-Melanom“. Diese Arbeit kommt darüber hinaus zu dem Ergebnis, dass Patienten mit Lokalrezidiv, mit einem Median von zwei Rezidiven pro Patient, im weiteren Verlauf mehrmals lokal rezidierten. Kommt es also zu einem Lokalrezidiv ist die Gefahr für weitere Lokalrezidive im Verlauf bei einem desmoplastischen Melanom höher als bei einem nicht-desmoplastischen Melanom. Im Vergleich zur Literatur kann man die hier nachgewiesene Lokalrezidivrate im mittleren Bereich einstufen. Zwei Studien kamen jeweils nur zu einer Lokalrezidivrate von 4% (Arora et al., 2005; Gyorki et al., 2003). Ein Großteil der Literaturangaben liegt nahe an der hier vorliegenden Rate. Es können aber auch einige Studien gefunden werden, die eine deutlich höhere Lokalrezidivrate anführen. Jain und Allen berichten von einer Lokalrezidivrate von 54,8% bei einer Untersuchung von 42 desmoplasti-

schen Melanomen am *Histopathology Department* des *Queen Elizabeth Hospital* sowie *Woden Valley Hospital* in Australien (Jain and Allen, 1989). Der Unterschied in den Angaben von Lokalrezidiven könnte darauf zurückzuführen sein, dass unterschiedliche Nachbeobachtungszeiträume vorlagen. Auch eine unterschiedliche OP-Technik bei Exzision kann eine Rolle im Zusammenhang mit Auftreten von Lokalrezidiven spielen. Außerdem kann die schon angeführte variable Definition von desmoplastischen Melanomen dazu führen, dass kein einheitliches Kollektiv verglichen wird, sondern eine Vermischung mit anderen Melanomtypen vorliegt. Wie viel desmoplastischer Anteil für die Diagnose gegeben sein muss, ist oftmals von Histopathologe zu Histopathologe unterschiedlich. Aber auch die verschieden gehandhabte Eingrenzung von „Lokalrezidiven“ kann verschiedene Zahlen hervorbringen. Werden Satellitenmetastasen und In-transit-Metastasen zu echten Lokalrezidiven hinzugezählt, kann daraus eine höhere Rate resultieren. Als Ursache für die vermehrte Lokalrezidivierung von desmoplastischen Melanomen können mehrere Gründe in Betracht gezogen werden. Zum einen kommen Tumorcharakteristika wie die Nerveninfiltration der Umgebung in Frage. Bei einer standardhistologischen Kontrolle nach chirurgischer Exzision können minimalen Tumorreste übersehen werden und zu einem Rezidiv führen. In der 3D-Histologie, bei der der Tumorrand zirkulär, sowie auch die komplette Basis untersucht werden, ist die Wahrscheinlichkeit größer einen R1 Status zu identifizieren. Auch bei den Patienten der Universitäts-Hautklinik Tübingen wird die 3D-Histologie nicht standardmäßig für desmoplastische Melanome angewandt. Neurotropismus ist in vielen Studien nachweislich beteiligt an einer erhöhten Lokalrezidivrate (Egbert et al., 1988; Jain and Allen, 1989; Quinn et al., 1998). Es ist zu überlegen, ob bei der hohen Lokalrezidivrate der desmoplastischen Melanome die Schnitttrandhistologie mit S100 gefärbt werden sollten um eher Tumorausläufer zu entdecken.

Im direkten Vergleich mit den nicht-desmoplastischen Melanomen präsentierten die desmoplastischen Melanome mehr Satellitenmetastasen und In-transit-Metastasen als das Vergleichskollektiv (14,3% vs. 7,3%; $p=0,004$). In der Literatur gibt es nur wenige Zahlen speziell zu diesen Formen von Metastasen. Sie werden meist mit Lokalrezidiven als *local recurrence* oder *locoregional recur-*

rence zusammengefasst. Allein Quinn et al. führen in ihrer Studie eine In-transit-Metastasen Rate von 6,8% an (Quinn et al., 1998). Satellitenmetastasen wurden bei dieser Untersuchung zu den Lokalrezidiven gezählt und nicht extra aufgeführt. Die Rate von 6,8% ist daher nicht vergleichbar mit der hier aufgeführten Rate von 14,3%. Bei den regionären Lymphknotenmetastasen verzeichneten die nicht-desmoplastischen Melanome eine knapp höhere Rate als die desmoplastischen Melanome (10,2% vs. 11,2%). Auch wenn der Unterschied sehr gering ausfällt, bestätigt sich doch die Annahme, dass desmoplastische Melanome weniger regionäre Lymphknotenmetastasen zeigen als nicht-desmoplastische Melanome. Die gesammelte Datenanalyse der *Genetic Epidemiology Division* des *St James's University Hospital UK* von 703 Patienten erbrachte eine vergleichbare Rate von 7,1% an regionären Lymphknotenmetastasen (Lens et al., 2005). Mit einer Fernmetastasierungsrate von 20,4% reiht sich das Ergebnis der Untersuchung von desmoplastischen Melanomen dieser Arbeit in der Mitte der Literaturangaben von 11%-40% ein (Jain and Allen, 1989; Jaroszewski et al., 2001; Quinn et al., 1998; Skelton et al., 1995). Fernmetastasen kamen bei Patienten mit desmoplastischem Melanom häufiger vor als bei den nicht-desmoplastischen Melanomen (14,3%). Livestro et al. konnten in ihrer Studie mit *matching pairs* gleicher Tumordicke keinen Unterschied bezüglich der Fernmetastasierungsrate zwischen dem desmoplastischen und nicht-desmoplastischen Kollektiv finden (Livestro et al., 2005). Das vermehrte Auftreten von Fernmetastasen bei den desmoplastischen Melanomen kann in dieser Arbeit damit begründet werden, dass eben dieses Kollektiv im Vergleich zu den nicht-desmoplastischen Melanomen eine größere Tumordicke aufwies.

Anhand des Gesamtverlaufs lässt sich zusammenfassend sagen, dass 3 der 11 Patienten mit Lokalrezidiv eine lokoregionäre Metastasierung (Satellitenmetastase/In-transit-Metastase oder regionäre Lymphknotenmetastase) als primäres Rezidiv aufgewiesen hatten. Bei den übrigen 8 war das Lokalrezidiv das primäre Rezidiv. Lag als Primärrezidiv eine regionäre Lymphknotenmetastase vor, kam es anschließend bei 40% der Patienten zu einem Lokalrezidiv, bei 60% direkt zu einer Fernmetastasierung. Die Entwicklung von Fernmetastasen war am

häufigsten über den Zwischenweg der regionären Lymphknotenmetastasen gelaufen. Bei den „primären“ Lokalrezidiven, die also ohne vorherige regionäre LK-Metastasen oder auch Satelliten-/In-transit-Metastase aufgetreten waren, kam es in keinem Fall im weiteren Verlauf zu einer Fernmetastasierung. Es ist somit festzuhalten, dass ausschließlich die Patienten mit „sekundären“ Lokalrezidiven zu einem späteren Zeitpunkt in die Ferne rezidierten.

Im Vergleich zu den nicht-desmoplastischen Melanomen (12,1%) verstarben knapp weniger Patienten (10,2%) an ihrer Melanomerkrankung. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Es zeigte sich also kein Unterschied beim Versterben am Melanom zwischen den beiden Kollektiven. Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass Patienten mit Melanomen auch aus anderen Gründen verstarben. In dem vorliegenden Patientenkollektiv der desmoplastischen Melanome waren es 4 Patienten, die aufgrund ihres hohen Alters verstarben. Diese Patienten fallen aus einer längeren Nachbeobachtungszeit heraus.

4.2.2 Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Melanomtyps (desmoplastisch/nicht-desmoplastisch)

In der vorliegenden Untersuchung präsentierten die desmoplastischen Melanome eine 5-Jahres-Überleben von 86,5%. Lens et al. fassen in der gesammelten Datenanalyse eine weite Ergebnisbreite von 67-100% Gesamtüberleben zusammen (Lens et al., 2005). Allerdings handelt es sich hierbei um das Gesamtüberleben am Ende der jeweiligen variablen Nachbeobachtungszeit der verschiedenen Studien. Quinn et al. berichten von einer 5-Jahres-Überlebensrate, die beim untersuchten Patientenkollektiv der Sydney Melanoma Unit mit 72,2% angegeben wird (Quinn et al., 1998). Zu einem ähnlichen Ergebnis von 76% Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren kommen auch Posther et al. in der Untersuchung von 129 Patienten (Posther et al., 2006). Wasif et al. erhalten bei ihren Untersuchungen mit 1735 Patienten des SEER-Programms ein weit schlechteres 5-Jahres-Gesamtüberleben von 65% (Wasif et al., 2011). Die hier vorliegende 5-Jahres-Überlebensrate ist somit im Vergleich zu den bisherigen Zahlen in der Literatur als hoch einzustufen.

Die 5-Jahres-Überlebensrate von 86,5% der desmoplastischen Melanome dieser Arbeit war im Vergleich zur Rate von 89,3% der nicht-desmoplastischen Melanome etwas schlechter, stellte statistisch aber keinen signifikanten Unterschied dar. Nach dieser Datenlage macht es, auch in Außerachtlassung der unterschiedlichen Tumordicken, keinen Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens, ob ein Patient an einem desmoplastischen Melanom oder an einem anderen Melanom-Typ erkrankt ist. In der bestehenden Literatur kommen einige Autoren zu dem Schluss, dass desmoplastische Melanome eine bessere Überlebensprognose haben als andere histologische Formen des malignen Melanoms (Carlson et al., 1995; Skelton et al., 1995). Andere Untersuchungen konnten, wie in der vorliegenden Arbeit, keinen Unterschied zu nicht-desmoplastischen Melanomen hinsichtlich der Prognose finden (Quinn et al., 1998). Ursächlich für das kontroverse Ergebnis in der Literatur könnten unter anderem die kleinen Fallzahlen bei den desmoplastischen Melanomstudien sein. Desweiteren sind Patienten mit desmoplastischen Melanomen im Vergleich zu denen mit nicht-desmoplastischen Melanomen in höherem Alter erkrankt. Ein langer Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren oder mehr ist oft nicht möglich, da vermehrt Patienten aufgrund des Alters oder anderer nicht-melanombedingten Erkrankungen versterben. In dieser Arbeit betrug die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten mit desmoplastischem Melanom 32 Monate, die der Patienten mit nicht-desmoplastischen Melanomen fast die doppelte Zeit von 62 Monaten. Eine weitere Rolle spielt die Tumordicke. Wie auch in dieser Studie nachgewiesen, haben desmoplastische Melanome dickere Primärtumoren als nicht-desmoplastische Melanome. Der unterschiedliche Breslow-Index stellt beim Vergleich zwischen den beiden Kollektiven einen Bias dar. Livestro et al. berichten bei ihrer Untersuchung am Massachusetts General Hospital in Boston, von einem signifikant schlechteren 5-Jahres-Überleben der desmoplastischen Melanome im Vergleich zur kompletten Melanomdatenbank. In ihrer Fall-Kontroll-Studie mit *matching pairs* hingegen hatten die Zwillingspaare die gleiche Tumordicke und zeigten keinen Unterschied im Gesamtüberleben (72,6% bei desmoplastischen Melanomen vs. 76,9% bei Kontrollgruppe)

(Livestro et al., 2005). Auf das Überleben nach gruppierter Tumordicke im Vergleich wird in dieser Arbeit im Folgenden eingegangen.

4.2.3 Risikofaktoren für das Versterben am Melanom im Vergleich der Kollektive mit desmoplastischen und nicht-desmoplastischen Melanomen

4.2.3.1 Tumordicke

Bei einer Tumordicke ≤ 3 mm zeigte sich bei der 5-Jahres-Überlebensrate mit 83,3% für desmoplastische Melanome und 93,7% für nicht-desmoplastische Melanome kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven. Auch Tumoren der Dicke >3 mm unterschieden sich hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate im Vergleich der beiden Kollektive statistisch nicht. Dieses Ergebnis bestätigt also die Annahme der Studie aus Boston, dass auch Tumoren gleicher Dicke sich im Überleben statistisch nicht unterscheiden (Livestro et al., 2005). Auch Quinn et al. konnten bei gleicher Tumordicke keinen Unterschied im Überleben feststellen (Quinn et al., 1998). Andere Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, dass desmoplastische Melanome gleicher Dicke eine bessere Überlebensprognose haben (Carlson et al., 1995; Skelton et al., 1995).

Es ist festzuhalten, dass die Tumordicke ein negativer Prognosefaktor für das Gesamtüberleben bei malignen Melanomen darstellt, bei der desmoplastischen Variante nicht ausgenommen, wie einige veröffentlichte Studien zeigen (Posther et al., 2006; Quinn et al., 1998; Skelton et al., 1995). Auf der anderen Seite gibt es auch Studien, die die Tumordicke nicht als negativen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben bei desmoplastischen Melanomen ansehen (Busam, 2005; Chen et al., 2013; Jaroszewski et al., 2001; Wasif et al., 2011). Die Diskrepanz kann darauf zurückzuführen sein, dass aufgrund oft kleiner Fallzahlen kein valides statistisches Ergebnis erbracht werden kann. Diese Arbeit kommt zu dem Schluss, dass bei Tumoren mit fortgeschrittener Tumordicke die Wahrscheinlichkeit höher ist am Melanom zu versterben. Es spielt hinsichtlich des 5-Jahres-Überlebens aber keine Rolle, ob ein Patient an einem desmoplastischen Melanom oder einer anderen Melanomart erkrankt ist.

4.2.3.2 Stadium

Anhand der Untersuchungen zum Tumorstadium hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte in dieser Arbeit kein Unterschied zwischen den Kollektiven gefunden werden. Es gilt allerdings auch zu bedenken, dass bei den desmoplastischen Melanomen mit 2 Todesfällen von 5 Patienten in der Stadiengruppe III-A+IIIB+IIIC die Aussagekraft eingeschränkt zu werten ist. Bei einer größeren Fallzahl kann sich hier ein anderes Ergebnis herausstellen.

4.2.3.3 Lokalrezidiv

Bei den desmoplastischen Melanomen konnte bei den Patienten mit Lokalrezidiv und denjenigen ohne Lokalrezidiv im Verlauf kein Unterschied im Hinblick auf das 5-Jahres-Überleben festgestellt werden. Für die Überlebensprognose spielte es bei diesem Melanomtyp somit keine Rolle, ob ein Patient ein Lokalrezidiv entwickelt oder nicht. Das durchschnittlich hohe Alter der Patienten kann auch hier einen Einfluss auf dieses Ergebnis haben. Patienten mit Lokalrezidiv können bis sie Fernmetastasen entwickeln aus anderen Gründen versterben, bevor sie im weiteren Verlauf an den Folgen des Melanoms verstorben wären. In der Literatur sind keine direkten Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines Lokalrezidives bei desmoplastischen Melanomen und dem Gesamtüberleben dokumentiert. Es werden nur indirekt Schlüsse gezogen. Jaroszewski et al. kommen zu dem Schluss, dass Lokalrezidive das Risiko für Fernmetastasen erhöhen und somit einen negativen Prognose im Hinblick auf das Gesamtüberleben darstellen (Jaroszewski et al., 2001). Diese Thematik bietet noch genug Stoff für weitreichendere Untersuchungen in der Zukunft mit größeren Fallzahlen und längeren Nachbeobachtungszeiträumen. Bei den nicht-desmoplastischen Melanomen war das 5-Jahres-Überleben mit 67,1% bei den Patienten mit Lokalrezidiv signifikant schlechter, als bei den Patienten, die nicht lokal rezidierten (90,1%). In der Literatur wird dieses Ergebnis bei malignen Melanomen im Gesamten bestätigt (Balch et al., 2001; Karakousis et al., 1996). Balch et al. berichten von einem 5-Jahres-Überleben von 11% bei lokalrezidivierenden Melanomen mit sekundärem Lokalrezidiv und sogar einer Rate von 9% bei den Melanomen mit primären Lokalrezidiven. Im

Vergleich dazu stand das Kollektiv der Melanomen ohne Lokalrezidiven mit einem 5-Jahres-Überleben von 86% ($p < 0,001$). Ein Grund für das schlechtere Überleben der Melanome mit Lokalrezidiv könnte sein, dass das Auftreten von einem Lokalrezidiv für eine aggressivere Verlaufsform eines Tumors spricht. Eigentlich müsste dies dann auch für die Tumorbilogie der desmoplastischen Melanome gelten. Dass hier kein Unterschied beim Überleben gefunden werden konnte mag dem kleinen Kollektiv geschuldet sein.

4.2.4 Wahrscheinlichkeit für das lokalrezidivfreie Überleben in Abhängigkeit des Melanomtyps (desmoplastisch/nicht-desmoplastisch)

Bei der Betrachtung des lokalrezidivfreien Überlebens wiesen Patienten mit desmoplastischen Melanomen eine 5-Jahres-Rate von 81,3% auf. Diese war im Vergleich signifikant schlechter als die lokalrezidivfreie Überlebensrate von 97,8% der Patienten mit nicht-desmoplastischen Melanomen. Schon innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung ist bei der Diagnose desmoplastisches Melanom die Wahrscheinlichkeit deutlich höher an einem Lokalrezidiv zu erkranken, als bei Patienten mit nicht-desmoplastischen Melanomen. Zur Aufgabe des behandelnden Arztes gehört die Aufklärung des Patienten über das Risiko eines möglichen Lokalrezidivs. Für Patienten selbst bedeutet dies, ein wachsames Auge zu haben und die empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen wahrzunehmen.

In vorangegangenen Studien wurde nur allgemein das rezidivfreie Überleben berechnet und kein Schwerpunkt auf ausschließlich Lokalrezidive gelegt. Die Angaben zur 5-Jahres-rezidivfreien-Überlebensrate bei Patienten mit desmoplastischem Melanom liegen hierbei zwischen 55% und 68% (Posther et al., 2006; Quinn et al., 1998; Skelton et al., 1995).

4.2.5 Risikofaktoren für das Entwickeln eines Lokalrezidivs im Vergleich der Kollektive mit desmoplastischen und nicht-desmoplastischen Melanomen

4.2.5.1 Tumordicke

Bei einer Tumordicke ≤ 3 mm zeigten desmoplastische Melanome eine signifikant geringere 5-Jahres-Lokalrezidivfreie-Überlebensrate von 81,3% verglichen mit den nicht-desmoplastischen Melanomen (97,8%). Auch bei den dickeren Tumoren mit einem Breslow-Index von >3 mm schnitten die desmoplastischen Melanome hinsichtlich der 5-Jahres-Lokalrezidivfreien-Überlebensrate schlechter ab als das nicht-desmoplastische Vergleichskollektiv. Hier lag die Rate bei den desmoplastischen Melanomen bei 65,8%, bei den nicht-desmoplastischen Melanomen waren nach 5 Jahren noch 92,4% ohne Lokalrezidiv. Somit rezidierten sowohl bei den dünneren als auch bei den dickeren Tumoren desmoplastische Melanome nach 5 Jahren deutlich mehr lokal als nicht-desmoplastische Melanome. Dieses Ergebnis hat auf das Gesamtüberleben aber keinen signifikanten Einfluss.

Skelton et al. berichten in ihrer Arbeit von einer 5-Jahres-rezidivfreien-Überlebensrate von 61% bei den desmoplastischen Melanomen mit einer Tumordicke >4 mm. Im Vergleich dazu lag die Rate bei nicht-desmoplastischen Melanomen mit einer Tumordicke >4 mm bei 41% (Skelton et al., 1995). Hier muss wieder beachtet werden, dass es sich nicht ausschließlich um Lokalrezidive handelte, daher sind die Ergebnisse schwer zu vergleichen.

Smithers et al. kommen zu dem Ergebnis, dass desmoplastische Melanome mit Tumordicke >4 mm vermehrt mit Lokalrezidiven assoziiert sind (Smithers et al., 1992). In der Metaanalyse von Lens et al. konnte aus den herangezogenen Daten ein Zusammenhang zwischen Tumordicke und Lokalrezidiven hergestellt werden. Studien, in denen der Breslow-Index bei <4 mm war, hatten eine geringere Inzidenz für Lokalrezidive als Studien mit medianer Tumordicke von >4 mm (19,5% vs. 40,2%) (Lens et al., 2005). Die vorliegende Arbeit lässt sich mit einer medianen Tumordicke von 3 mm und einer Lokalrezidivrate von 22,4% bei diesen Ergebnissen einreihen.

4.3 Vergleich der Kollektive desmoplastischer Melanome mit und ohne Lokalrezidiv

4.3.1 Häufigkeiten

Desmoplastische Melanome haben eine hohe Rezidivrate, selbst wenn die Tumorränder frei zu sein scheinen. Aus dem Kollektiv von 49 Patienten mit desmoplastischen Melanomen entwickelten 11 Patienten (22,4%) ein Lokalrezidiv.

Wenn man die weitere histologische Unterscheidung in cDM und pDM betrachtet, kam es bei den cDM bei 14,8% zu einem Lokalrezidiv, bei den pDM rezidierten 31,8% lokal. In dieser Arbeit machte es im Hinblick auf Entwicklung von Lokalrezidiven statistisch keinen Unterschied aus, ob es sich bei den desmoplastischen Melanomen um einen *pure* oder *combined* Typ handelte. In Bezug auf histologische Subtypen, explizit im Zusammenhang mit Lokalrezidiven, sind in der bisherigen Literatur zu desmoplastischen Melanomen keine Untersuchungen zu finden, ausschließlich zu lokoregionären Rezidiven. Murali et al. kommen in ihrer Untersuchung von 123 pDM und 129 cDM zu dem Ergebnis, dass lokoregionäre Rezidive beim *combined* Typ häufiger auftreten ($p=0,017$). Es entwickelten 21 der insgesamt 252 Patienten ein lokoregionäres Rezidiv. Von den Patienten mit pDM waren 4,1% und von denjenigen mit cDM 12,4% betroffen (Murali et al., 2010).

Wie in der Literatur beschrieben, kamen auch bei dem hier untersuchten Kollektiv histologische Anteile von LMM (42,9%) und SSM (32,1%) am häufigsten als zweiter Typ eines *combined desmoplastic melanoma* vor (Busam, 2005; de Almeida et al., 2008; Jain and Allen, 1989). Es spielte statistisch für das Auftreten von Lokalrezidiven keine Rolle, welcher weitere Melanomtyp zusätzlich beim cDM vorhanden war ($p=0,420$).

Bei 22,4% der Patienten konnte mit einer einzelnen Operation keine vollständige Entfernung des Primärtumors erreicht werden. In der histologischen Untersuchung waren residuale Tumorreste nachgewiesen worden, es musste somit nachexzidiert werden. Für das Auftreten von Lokalrezidiven stellte es keinen Unterschied dar, ob bei der Entfernung eines desmoplastischen Melanoms mehrere Male nachgeschnitten werden musste oder nicht. Wurde bei einem Patient kein angestrebter R0-Status bei der Primärexzision erreicht, führte es nicht öfter zu einem Lokalrezidiv. Livestro et al. berichten von einer höheren Nachexzisionsrate bei desmoplastischen Melanomen im Vergleich zur Kontrollgruppe des untersuchten Kollektivs. Von den 89 Patienten mit desmoplastischem Melanom benötigten 21,4% eine oder mehrere Nachexzisionen, da mit einer einzelnen Operation keine freien Schnittränder in der Kontrolle erreicht worden waren. Bei Exzision wurde ausschließlich die WLE-Methode (wide local excision) und keine 3D-Histologie/Mohs Technik angewendet. Diese Nachexzisionsrate deckt sich mit dem in dieser Arbeit vorliegenden Ergebnis, auch wenn in der hier vorliegenden Arbeit sowohl mit WLE als auch mit 3D-Histologie gearbeitet worden war. In weiteren Untersuchungen hinsichtlich Nachexzisionen und dem Gesamtüberleben konnten Livestro und Mitarbeiter keinen statistisch signifikanten Einfluss nachweisen (Livestro et al., 2005). Untersuchungen zum Zusammenhang von Nachexzisionsraten und Lokalrezidiven sind in der bisherigen Literatur nicht zu finden.

Eine 3D-histologische Untersuchung zur lückenlosen Schnittrandkontrolle wurde bei 17 der 49 Patienten durchgeführt. Das Anwenden der 3D-Histologie machte statistisch keinen Unterschied, ob es im Verlauf zu einem Lokalrezidiv kam oder nicht. Die fehlende statistische Signifikanz kann aufgrund der kleinen Fallzahl zustande gekommen sein. Da nur bei einem kleinen Teil, des sowieso schon kleinen Kollektivs an desmoplastischen Melanomen, eine 3D-histologische Untersuchung durchgeführt worden war, empfiehlt es sich für eine aussagekräftige Analyse ein größeres Patientenkollektiv zu sammeln. Bisher sind keine vergleichbaren Untersuchungen dazu in der Literatur zu finden.

Für die komplette chirurgische Exzision waren mit 58,1% etwas über die Hälfte der desmoplastischen Melanome mit einem summierten Sicherheitsabstand von >10 mm exzidiert worden. Wie bereits in Kapitel 1.2.4 erläutert, werden an der Universitäts-Hautklinik Tübingen maligne Melanome von einer Tumordicke bis zu 2 mm mit einem Sicherheitsabstand von 10 mm exzidiert. Beim untersuchten Kollektiv der desmoplastischen Melanome zeigten 22,1% der Tumoren eine Tumordicke größer als 2 mm. Somit waren deutlich mehr Tumoren mit einem größeren Sicherheitsabstand exzidiert worden, als es streng nach Tumordicke vorgesehen ist. Zusätzlich ist noch zu bedenken, dass Kopf-Hals-Melanome aus Lokalitätsgründen meist keine ausgedehntere Exzision erlauben. Da die Mehrzahl der desmoplastischen Melanome im Kopf-/Hals-Bereich vorkommt, wird versucht kleine Sicherheitsabstände von 10 mm einzuhalten. Bei Melanomen dieser Lokalisation wird eine ausgedehnte Exzision mit 20 mm SHA selten nur auf Grund der Tumordicke angestrebt. Es kann daher vermutet werden, dass der größere summierte SHA darauf zurückzuführen ist, dass bei den desmoplastischen Melanomen durch Nachoperationen und Nachschneiden in der Summe ein größerer SHA zusammenkommt. Beim Vergleich der unterschiedlichen Gruppen an Sicherheitsabständen entwickelten die Tumoren, die mit einem Sicherheitsabstand >10 mm exzidiert worden waren, mehr Lokalrezidive. Aus dieser Gruppe rezidierten 8 der 25 Patienten (32%) im Verlauf lokal. Betrachtet man die Gruppe der desmoplastischen Melanome mit Sicherheitsabstand ≤ 10 mm, kam es nur bei 1 der 18 Patienten zum Lokalrezidiv (0,6%). Dieses Ergebnis würde man anders erwarten, da größere SHA bei Exzision verbleibende Tumorrreste und im Verlauf Lokalrezidive vermeiden sollen. Anhand dieses Ergebnisses lässt sich sagen, dass es bei einem Sicherheitsabstand von <10 mm seltener zu Lokalrezidiv kam, als bei einem größeren Abstand. Eine radikalere Exzision mit größerem SHA half bei den desmoplastischen Melanomen nicht Lokalrezidive zu vermeiden. Man muss jedoch auch bedenken, dass die Tumoren, die vermehrt nachexzidiert werden mussten um freie Schnittränder in der histologischen Kontrolle aufweisen zu können, in der Summe einen größeren SHA hatten. Diese desmoplastischen Melanome könnten „Problem-Tumoren“ darstellen, da sie nicht mit einer einzelnen Operation

vollständig exzidiert werden konnten. Sie scheinen im Verlauf zu mehr Lokalrezidiven zu führen. Die statistische Aussagekraft ist jedoch auch hier bei den kleinen Fallzahlen der Gruppen nur limitiert zu werten.

4.3.2 Weitere Risikofaktoren für das Entwickeln eines Lokalrezidivs bei desmoplastischen Melanomen

4.3.2.1 Histologischer Subtyp pDM/cDM

Es spielte in Bezug auf das lokalrezidivfreie Überleben keine Rolle, ob es sich bei einem desmoplastischen Melanom um ein pDM oder ein cDM handelte. In der Literatur war zu diesem Thema ausschließlich das allgemeine rezidivfreie Überleben abhängig vom histologischen Subtyp untersucht worden. Pawlik et al. berichten von einer 3-Jahres-Rezidivfreien-Überlebensrate von 100% bei den 46 pDM und 78,2% bei den 19 cDM seines Untersuchungskollektivs ($p=0,004$) (Pawlik et al., 2006). In der Studie von Murali und Kollegen konnte kein Einfluss des Subtyps auf das rezidivfreie Überleben nachgewiesen werden (Murali et al., 2010). Wie schon erwähnt kann ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse die verschieden strenge Einteilung in *pure* oder *combined* sein.

4.3.2.2 Gesamt-Sicherheitsabstand

Für Sicherheitsabstände bei der chirurgischen Exzision von malignen Melanomen gibt es auf klinischen Untersuchungen basierende Leitlinien. Für desmoplastische Melanome gelten keine anderen Richtlinien, was kontrovers diskutiert bleibt. Wasif et al. zeigten, dass Sicherheitsabstände ≤ 10 mm vermehrt mit Lokalrezidiven einhergehen. Quinn et al. bezeichneten Sicherheitsabstände ≤ 10 mm und Neurotropismus als Risikofaktoren für Lokalrezidive. Patienten, deren desmoplastische Melanome mit einem Sicherheitsabstand von < 10 mm exzidiert worden waren, zeigten im Verlauf eine signifikant höhere Lokalrezidivrate als Patienten mit einem Sicherheitsabstand > 20 mm bei Exzision ($p=0,001$).

Zwischen den Gruppen 10-20 mm und >20 mm konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Quinn et al., 1998).

Die lokalrezidivfreie Überlebensraten bei summierten Gesamt-Sicherheitsabständen von ≤ 10 mm und >10 mm unterschieden sich in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant ($p= 0,358$). Größere Sicherheitsabstände erbrachten keine Verbesserung des lokalrezidivfreien Überlebens. Die 5-Jahres-RFS-Rate betrug 93,3% bei den desmoplastischen Melanomen mit Sicherheitsabständen ≤ 10 mm. Mit einer RFS-Rate von 67,6% präsentierte die Gruppe mit Sicherheitsabständen > 10 mm eine geringere rezidivfreie Überlebensrate. Die fehlende Signifikanz der Untersuchung in dieser Arbeit kann an den kleinen Fallzahlen der Vergleichsgruppen liegen. War ein desmoplastisches Melanom mit einem Gesamt-Sicherheitsabstand von >10 mm herausgeschnitten worden, lag das entweder an einem sehr fortgeschrittenen Breslow-Index oder an den mehrere Nachoperationen, durch die sich in der Summe ein großer Abstand ergeben hat. Nachexzidiert werden musste immer dann, wenn der Tumor operativ non in sano entfernt worden war und positive Schnittrandangaben in der Histologie vorlagen. Es müsste daher zwischen den verschiedenen großen Sicherheitsabständen unterschieden werden, wenn gleiche Bedingungen an Tumoreigenschaften gegeben sind. In der Gruppe mit SHA ≤ 10 mm war zum Beispiel nur 1 Lokalrezidiv-Fall aufgetreten. Zwei Studien, die eine *wide local excision* mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 20 mm unabhängig von Tumordurchmesser durchführten, berichten von einer Lokalrezidivrate von nur 4% (Arora et al., 2005; Gyorki et al., 2003). Wasif et al. kamen in ihrer Arbeit zu dem Ergebnis, dass das Ausmaß der chirurgischen Exzision, auch unabhängig von der Tumordicke, einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Patienten, deren Tumor mit einem Sicherheitsabstand >10 mm entfernt worden war, konnten ein besseres Gesamtüberleben verzeichnen als Patienten mit einem Exzisionsabstand <10 mm (Wasif et al., 2011). In einigen Studien propagieren Autoren Sicherheitsabstände bis zu 30 mm (Egbert et al., 1988; Jain and Allen, 1989; Posther et al., 2006; Quinn et al., 1998; Smithers et al., 1992; Wasif et al., 2011). Ein solch großer Sicherheitsabstand ist aber bei einem Melanomtyp, der vermehrt im Kopf-Hals-Bereich auftritt, oft nicht zu realisieren.

4.3.2.3 Fläche des Tumorexzidats

Das Tumorexzidat setzte sich aus der Fläche des Primärtumors und dem Gesamt-Sicherheitsabstand bei der operativen Exzision zusammen. Waren noch subklinische Ausläufer in der Histologie nachweisbar, wurde entsprechend nachgeschnitten und dieser Sicherheitsstand ebenfalls hinzugezählt. Bei der Untersuchung des lokalrezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit der Tumorexzidatsfläche war die 5-Jahres-RFS-Rate bei den kleineren Tumoren mit einer Fläche $\leq 10 \text{ mm}^2$ höher als bei den Tumoren mit einem Durchmesser $>10 \text{ mm}^2$. Der Unterschied stellte sich statistisch als nicht signifikant dar. Die Fallzahl für diese Analyse war aufgrund vieler fehlender Angaben zum Tumordurchmesser oder Sicherheitsabstand auf nur 24 Fälle reduziert. Dies ist ein großer Nachteil für die statistische Berechnung und das Ergebnis. In der Literatur sind keine Untersuchungen zum Tumorexzidat bei desmoplastischen Melanomen eruiert.

4.4 Vergleich der Kollektive desmoplastischer Melanome mit WLE und 3D-Histologie

Beim Kollektiv der desmoplastischen Melanome waren 17 Tumoren bei Exzision mit der 3D-histologischen Methode entfernt und aufbereitet worden. Die restlichen 32 desmoplastischen Melanome wurden nach dem Vorgehen der *wide local excision* (WLE) herausgeschnitten und mit herkömmlichen histologischen Methoden untersucht. Hinsichtlich der benötigten Nachoperation bis zur vollständigen Entfernung des Tumors unterschieden sich die beiden Methoden nicht. Sowohl bei der WLE als auch bei der 3D-Histologie waren im Median 1 Nachoperation notwendig gewesen.

Mit der 3D-Histologie konnte am Sicherheitsabstand eingespart werden. Der maximal benötigte Gesamt-Sicherheitsabstand war bei den Tumoren mit 3D-Histologie 1 cm kleiner als bei den Tumoren mit WLE. Bei der 3D-Histologie-Gruppe entwickelten 4 der 17 Patienten ein Lokalrezidiv. Nur bei den Tumoren, die mit einem Gesamt-Sicherheitsabstand >10 mm entfernt worden waren, traten die Rezidive auf. Kleine Sicherheitsabstände waren bei der 3D-Histologie somit kein Nachteil. Bei den 32 desmoplastischen Melanomen mit WLE kamen bei 7 Tumoren Lokalrezidive vor. Auch hier waren 4 Tumoren davor mit einem SHA >10 mm entfernt worden, 1 Tumor war mit SHA ≤ 10 mm exzidiert worden.

Kleinere Gesamt-Sicherheitsabstände führten bei den desmoplastischen Melanomen mit 3D-Histologie auch zu kleineren Tumorexzidaten. Die Defektfläche konnte kleiner gehalten werden, als bei der WLE-Methode. Gerade bei Operationen im Gesichtsbereich ist dies von großem Vorteil für das ästhetische und operativ zufriedenstellende Ergebnis. Alle Ergebnisse des Vergleichs WLE/3D-Histologie waren statistisch nicht signifikant, was auf die kleine Fallzahlen zurückzuführen ist. Hier sind weitere Untersuchungen mit größerem Kollektiv von Nöten. Auch trotz der fehlenden Signifikanz lässt sich abzeichnen, dass die 3D-Histologie ein geeignetes Verfahren bei der operativen Entfernung von desmoplastischen Melanomen ist. Es kann Sicherheitsabstand eingespart werden, was zu kleineren Defekten führt, ohne dass es zu mehr Lokalrezidiven kommt.

Dies ist gerade bei den häufig an Kopf und Hals auftretenden desmoplastischen Melanomen erstrebenswert.

4.4.1 Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Exzisionsmethode und Aufarbeitung (WLE/3D-Histologie)

Das 5-Jahres-Überleben bei den 32 Patienten mit WLE lag bei 66,8%, die 5-Jahres-Überlebensrate der 17 Patienten mit 3D-Histologie bei 75%. Die 3D-Histologie mit ihrer geringeren Radikalität bei Exzision brachte in Bezug auf das Überleben keine Prognoseverschlechterung. Das Kollektiv schnitt hier sogar besser ab als die WLE-Gruppe, wobei dieser Unterschied aufgrund der kleinen Fallzahlen statistisch als nicht signifikant zu werten ist. Auch in Bezug auf das Gesamtüberleben zeigt die 3D-Histologie keine Nachteile im Vergleich zur *wide local excision* und sollte in Zukunft bei desmoplastischen Melanomen in Betracht gezogen werden

4.5 Ausbreitungsverhalten von desmoplastischen Melanomen

Positive Tumorreste in der 3D-histologischen Schnitttrandkontrolle zeigen in Form von Ausläufern die periphersten Bereiche eines Tumors. Damit lässt sich das Wachstum in die Umgebung eines Tumors darstellen. Es zeigte sich in der hier vorliegenden Untersuchung, dass desmoplastische Melanome sowohl vertikal als auch horizontal infiltrierend wachsen. Mit einer knappen Mehrheit zeigten mehr desmoplastische Melanome Ausläufer in die Tiefe, die mehrheitlich multipel in der kompletten Basis verteilt waren. In der Peripherie waren nur in einem Fall Ausläufer nachgewiesen worden. Bei der Ausbreitung in der Horizontalen kann gesagt werden, dass desmoplastische Melanome eher in kleinen Sektoren von drei Uhrzeiten Ausläufer zeigen. Größere Bereiche scheinen seltener betroffen zu sein. Dieses Wachstumsmuster passt auch zur Tatsache, dass desmoplastische Melanome in der histologischen Untersuchung als R0 eingestuft werden und dennoch im weiteren Verlauf Lokalrezidive auftreten. Die vorhandenen Tumorausläufer scheinen sehr fein zu sein und sind somit auch mikroskopisch schwer zu detektieren. Vergleicht man das horizontale Ausbreitungsmuster der desmoplastischen Melanome mit bisherigen Untersuchungen anderer Melanomformen, so zeigt sich am ehesten eine Ähnlichkeit mit der Ausbreitung von LMM und ALM. Diese zeigten in einer Untersuchung von Breuninger et al. eine kontinuierliche Ausbreitung von Melanomzellnestern in die Peripherie (Breuninger et al., 1999).

Unterteilt man bei den Untersuchungen weiter in Primär und Lokalrezidiv so zeigen sich bei der Ausbreitung Unterschiede. Rezidive scheinen sich im Vergleich zu den Primärtumoren der desmoplastischen Melanome mehr vertikal in die Tiefe auszubreiten. Bei den Rezidiven waren keine Tumorausläufer in den Randschnitten gefunden worden. Ein Grund für dieses Ergebnis neben dem möglichen verstärkt vertikalen Wachstumsmuster könnte sein, dass bei Exzision der Rezidivtumoren nicht tief genug geschnitten wurde. Das kann zum Beispiel auch an der Vernarbung und damit erschwerten Beschaffenheit der voroperierten Exzisionsstelle liegen. Dies kann dann zu mehr positiven Basischnitten in der histologischen Kontrolle führen, die für die hier vorliegende

Auswertung herangezogen wurden. Es muss jedoch gesagt werden, dass aufgrund der sehr kleinen Fallzahl in Kombination mit durchgeführter 3D-Histologie die Ergebnisse zum Ausbreitungsverhalten dieser Arbeit eingeschränkte Aussagekraft besitzen. Mit den momentan vorhandenen Fällen von desmoplastischen Melanomen an der Universitäts-Hautklinik Tübingen ist die Untersuchung nicht zufriedenstellend durchführbar. Es müsste ein größeres Kollektiv von desmoplastischen Melanomen mit 3D-histologischen Untersuchungen herangezogen werden um genauere Ergebnisse zu erhalten. Ähnliche Untersuchungen mit desmoplastischen Melanomen und 3D-histologischen Ergebnissen sind in der Literatur zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu finden.

5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Verhalten von desmoplastischen Melanomen, dabei liegt ein besonderer Fokus auf Lokalrezidiven sowie dem Verlauf.

1. Die Ergebnisse dieser Arbeit untermauern die Ansicht, dass sich desmoplastische Melanome in Verhalten und Klinik von nicht-desmoplastischen Melanomen abgrenzen. Im Vergleich zeigten Patienten mit desmoplastischen Melanomen bei Diagnosestellung einen höheren Altersdurchschnitt, eine vermehrte Lokalisation an Kopf und Hals, einen höheren Breslow-Index, einen größeren Tumordurchmesser und ein weiter fortgeschrittenes Invasionslevel, sowie bei Erstdiagnose bereits ein höheres Tumorstadium. Im Verlauf traten bei den desmoplastischen Melanomen außerdem eine höhere Lokalrezidivrate, mehr Satellitenmetastasen/In-transit-Metastasen, weniger regionäre Lymphknotenmetastasen und mehr Fernmetastasen auf. Die deutlich höhere Lokalrezidivrate mag darauf zurückzuführen sein, dass desmoplastische Melanome schon aufgrund ihres oft unscheinbaren Aussehens klinisch fehldiagnostiziert werden. Zum anderen mag es an Tumorgegebenheiten wie der Ausbreitungsart mit subklinischen Tumorausläufern und der neurotropischen Infiltration liegen. Bei den positiven Sentinel-Lymphknoten unterschied sich die Rate bei den desmoplastischen Melanomen nicht zum Vergleichskollektiv. Es kann aufgrund dieser Daten daher das gleiche Vorgehen wie bei nicht-desmoplastischen Melanomen empfohlen werden. In einigen klinischen Gesichtspunkten wie dem höheren Altersdurchschnitt bei Erstdiagnose, der vermehrten Lokalisation an Kopf und Hals erinnern desmoplastische Melanome an ein LMM.

Das 5-Jahres-Überleben der Patienten mit desmoplastischen Melanomen war nicht schlechter als das Überleben der Patienten mit nicht-desmoplastischen Melanomen, obwohl die desmoplastischen Melanome signifikant dicker waren und häufiger Lokalrezidive hatten.

2. Lokalrezidive hatten keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt. Desmoplastische Melanome >3 mm präsentierten eine schlechtere lokalrezidivfreie Überlebensrate als die Tumoren mit einer Tumordicke ≤ 3 mm. Eine konsequente Nachsorge ist generell bei allen malignen Melanomen von Bedeutung um Rezidive oder eine Progression des Krankheitsverlaufs frühzeitig zu erkennen. Desmoplastische Melanome zeichnen sich durch eine hohe Lokalrezidivrate aus und metastasieren auch in die Ferne. Daher sollte die Nachsorge ein wichtiger Punkt in der akkuraten Behandlung von desmoplastischen Melanomen sein und nicht vernachlässigt werden.
3. Bei der Diagnosestellung „desmoplastisches Melanom“ sollte wie auch bei allen anderen Melanomen eine komplette chirurgische Entfernung des Tumors erfolgen. Bei einer ungenügenden chirurgischen Exzision können verbleibende Tumorresten zu nachfolgenden Rezidiven führen. Eine Entfernung mit entsprechendem Sicherheitsabstand sollte je nach Gegebenheiten wie Tumordicke aber auch Lokalisation gut gewählt werden. Momentan scheinen die Daten zu zeigen, dass ein Sicherheitsabstand von 10 mm eingehalten werden soll. Größere Sicherheitsabstände zeigten keinen Vorteil im Hinblick auf Rezidive oder Gesamtüberleben.
4. Die 3D-Histologie ist eine Methode, die sich sehr gut für desmoplastische Melanome anbietet. Da diese gerade im Kopf-Hals-Bereich häufig vorkommen ist es von Vorteil, wenn mit geringem Sicherheitsabstand gearbeitet werden kann und es dennoch nicht zu vermehrten Rezidiven kommt oder die Prognose negativ beeinflusst wird. Im Vergleich zu WLE mit konventioneller Histologie zeigten sich mit der 3D-Histologie kleinere Sicherheitsabstände bei gleichem Gesamtüberleben und Lokalrezidiven. Zusätzlich ist die genaue Darstellung von Tumorausläufern in der 3D-Histologie von Nutzen, um das Wachstumsmuster von desmoplastischen Melanomen besser nachvollziehen zu können. Dies kann wertvollen Informationsgewinn auch in Bezug auf Therapiemöglichkeiten bringen.

5. Das desmoplastische Melanom infiltriert lokal in die horizontale Umgebung und im Gegensatz zu allen anderen Melanomtypen auch erheblich in die Tiefe. Das vertikale Ausbreitungsmuster zeigte kontinuierliche multiple Ausläufer. Bei der horizontalen Ausbreitung waren in der 3D-histologischen Untersuchung mehrheitlich schmale Uhrzeitsektoren von 3 Uhrzeiten nachgewiesen worden. Für die operative Strategie bei der Exzision von desmoplastischen Melanomen bedeutet dies, auch wenn die Tumorränder frei zu sein scheinen, kann eine kontinuierliche histologische Schnitttrandkontrolle von Vorteil sein. Lokalrezidive scheinen im Vergleich zu Primärtumoren hauptsächlich in die Tiefe zu wachsen. Bei Exzision eines Rezidivs sollte ausreichend tief geschnitten werden.

6. Bei der Betrachtung der histologischen Schnitte wurde noch einmal deutlich, dass ein desmoplastisches Melanom mit spezifischen Markern für konventionelle Melanome wie Melan-A und HMB-45 oft schwer zu erkennen ist. Erst mit einer S100 Färbung lassen sich die Tumorzellen deutlich darstellen. Wenn der klinische oder auch histologische Verdacht auf ein desmoplastisches Melanom besteht, bietet es sich somit an, eine immunhistochemische Aufarbeitung mit S100 durchzuführen.

Aufgrund geringer Fallzahl und damit verbundener fehlender statistischer Verwertbarkeit war die Aussagekraft vieler Untersuchungen in dieser Arbeit nicht zufriedenstellend. Aber auch wenn die Inzidenz klein ist, ist es doch wichtig und interessant diesen ungewöhnlichen Melanomtyp zu verstehen um erfolgreich behandeln zu können. Es benötigt randomisierte kontrollierte Studien mit größerer Fallzahl um eindeutige Empfehlungen aussprechen zu können.

6 Literatur

1. Arora,A., Lowe,L., Su,L., Rees,R., Bradford,C., Cimmino,V.C., Chang,A.E., Johnson,T.M., and Sabel,M.S. (2005). Wide excision without radiation for desmoplastic melanoma. *Cancer* 104, 1462-1467.
2. Balch,C.M., Gershenwald,J.E., Soong,S.J., Thompson,J.F., Atkins,M.B., Byrd,D.R., Buzaid,A.C., Cochran,A.J., Coit,D.G., Ding,S., Eggermont,A.M., Flaherty,K.T., Gimotty,P.A., Kirkwood,J.M., McMasters,K.M., Mihm,M.C., Jr., Morton,D.L., Ross,M.I., Sober,A.J., and Sondak,V.K. (2009). Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J. Clin. Oncol.* 27, 6199-6206.
3. Balch,C.M., Soong,S.J., Smith,T., Ross,M.I., Urist,M.M., Karakousis,C.P., Temple,W.J., Mihm,M.C., Barnhill,R.L., Jewell,W.R., Wanenbo,H.J., and Desmond,R. (2001). Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann. Surg. Oncol.* 8, 101-108.
4. Breitbart,E.W., Waldmann,A., Nolte,S., Capellaro,M., Greinert,R., Volkmmer,B., and Katalinic,A. (2012). Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J. Am. Acad. Dermatol.* 66, 201-211.
5. Breuninger,H. and Schaumburg-Lever,G. (1988). Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique. *J. Pathol.* 154, 167-171.
6. Breuninger,H., Schlagenhauff,B., Stroebel,W., Schaumburg-Lever,G., and Rassner,G. (1999). Patterns of local horizontal spread of melanomas: consequences for surgery and histopathologic investigation. *Am. J. Surg. Pathol.* 23, 1493-1498.
7. Busam,K.J. (2005). Cutaneous desmoplastic melanoma. *Adv. Anat. Pathol.* 12, 92-102.
8. Busam,K.J., Mujumdar,U., Hummer,A.J., Nobrega,J., Hawkins,W.G., Coit,D.G., and Brady,M.S. (2004). Cutaneous desmoplastic melanoma: reappraisal of morphologic heterogeneity and prognostic factors. *Am. J. Surg. Pathol.* 28, 1518-1525.
9. Carlson,J.A., Dickersin,G.R., Sober,A.J., and Barnhill,R.L. (1995). Desmoplastic neurotropic melanoma. A clinicopathologic analysis of 28 cases. *Cancer* 75, 478-494.
10. Chen,L.L., Jaimes,N., Barker,C.A., Busam,K.J., and Marghoob,A.A. (2013). Desmoplastic melanoma: A review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 68, 825-833.

11. Clark,W.H., Jr., From,L., Bernardino,E.A., and Mihm,M.C. (1969). The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* 29, 705-727.
12. Cohen,H.J., Cox,E., Manton,K., and Woodbury,M. (1987). Malignant melanoma in the elderly. *J. Clin. Oncol.* 5, 100-106.
13. Conley,J., Lattes,R., and Orr,W. (1971). Desmoplastic malignant melanoma (a rare variant of spindle cell melanoma). *Cancer* 28, 914-936.
14. de Almeida,L.S., Requena,L., Rutten,A., Kutzner,H., Garbe,C., Pestana,D., and Gomes,M.M. (2008). Desmoplastic malignant melanoma: a clinicopathologic analysis of 113 cases. *Am. J. Dermatopathol.* 30, 207-215.
15. Egbert,B., Kempson,R., and Sagebiel,R. (1988). Desmoplastic malignant melanoma. A clinicohistopathologic study of 25 cases. *Cancer* 62, 2033-2041.
16. Garbe,C., Buttner,P., Weiss,J., Soyer,H.P., Stocker,U., Kruger,S., Roser,M., Weckbecker,J., Panizzon,R., Bahmer,F., and . (1994). Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J. Invest Dermatol.* 102, 695-699.
17. Garbe,C., Weiss,J., Kruger,S., Garbe,E., Buttner,P., Bertz,J., Hoffmeister,H., Guggenmoos-Holzmann,I., Jung,E.G., and Orfanos,C.E. (1993). The German melanoma registry and environmental risk factors implied. *Recent Results Cancer Res.* 128, 69-89.
18. Gershenwald,J.E., Andtbacka,R.H., Prieto,V.G., Johnson,M.M., Diwan,A.H., Lee,J.E., Mansfield,P.F., Cormier,J.N., Schacherer,C.W., and Ross,M.I. (2008). Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *J. Clin. Oncol.* 26, 4296-4303.
19. Gyorki,D.E., Busam,K., Panageas,K., Brady,M.S., and Coit,D.G. (2003). Sentinel lymph node biopsy for patients with cutaneous desmoplastic melanoma. *Ann. Surg. Oncol.* 10, 403-407.
20. Holzschuh,J. and Breuninger,H. (1996). [A histological technique for processing excised skin tumors for continuous tumor margin control]. *Pathologe* 17, 127-129.
21. Jain,S. and Allen,P.W. (1989). Desmoplastic malignant melanoma and its variants. A study of 45 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 13, 358-373.

22. Jaroszewski,D.E., Pockaj,B.A., DiCaudo,D.J., and Bite,U. (2001). The clinical behavior of desmoplastic melanoma. *Am. J. Surg.* 182, 590-595.
23. Jemal,A., Devesa,S.S., Hartge,P., and Tucker,M.A. (2001). Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States. *J. Natl. Cancer Inst.* 93, 678-683.
24. Karakousis,C.P., Balch,C.M., Urist,M.M., Ross,M.M., Smith,T.J., and Bartolucci,A.A. (1996). Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial. *Ann. Surg. Oncol.* 3, 446-452.
25. Kilpatrick,S.E., White,W.L., and Browne,J.D. (1996). Desmoplastic malignant melanoma of the oral mucosa. An underrecognized diagnostic pitfall. *Cancer* 78, 383-389.
26. Kim,C., Economou,S., Amatruda,T.T., Martin,J.C., and Dudek,A.Z. (2015). Prognostic significance of microscopic tumor burden in sentinel lymph node in patients with cutaneous melanoma. *Anticancer Res.* 35, 301-309.
27. Lasithiotakis,K.G., Leiter,U., Gorkiewicz,R., Eigentler,T., Breuninger,H., Metzler,G., Strobel,W., and Garbe,C. (2006). The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer* 107, 1331-1339.
28. Lens,M.B., Newton-Bishop,J.A., and Boon,A.P. (2005). Desmoplastic malignant melanoma: a systematic review. *Br. J. Dermatol.* 152, 673-678.
29. Livestro,D.P., Muzikansky,A., Kaine,E.M., Flotte,T.J., Sober,A.J., Mihm,M.C., Jr., Michaelson,J.S., Cosimi,A.B., and Tanabe,K.K. (2005). Biology of desmoplastic melanoma: a case-control comparison with other melanomas. *J. Clin. Oncol.* 23, 6739-6746.
30. Manganoni,A.M., Farisoglio,C., Bassissi,S., Braga,D., Facchetti,F., Ungari,M., and Calzavara-Pinton,P.G. (2009). Desmoplastic melanoma: report of 5 cases. *Dermatol. Res. Pract.* 2009, 679010.
31. Marks,R. (2000). Epidemiology of melanoma. *Clin. Exp. Dermatol.* 25, 459-463.
32. McCarthy,S.W. and Scolyer,R.A. (2004). Melanocytic lesions of the face: diagnostic pitfalls. *Ann. Acad. Med. Singapore* 33, 3-14.
33. Moehrle,M., Breuninger,H., and Rocken,M. (2007). A confusing world: what to call histology of three-dimensional tumour margins? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 21, 591-595.

34. MOHS, F.E. (1950). Chemosurgical treatment of melanoma; a microscopically controlled method of excision. *Arch. Derm. Syphilol.* 62, 269-279.
35. Murali, R., Shaw, H.M., Lai, K., McCarthy, S.W., Quinn, M.J., Stretch, J.R., Thompson, J.F., and Scolyer, R.A. (2010). Prognostic factors in cutaneous desmoplastic melanoma: a study of 252 patients. *Cancer* 116, 4130-4138.
36. Pawlik, T.M., Ross, M.I., Prieto, V.G., Ballo, M.T., Johnson, M.M., Mansfield, P.F., Lee, J.E., Cormier, J.N., and Gershenwald, J.E. (2006). Assessment of the role of sentinel lymph node biopsy for primary cutaneous desmoplastic melanoma. *Cancer* 106, 900-906.
37. Pflugfelder, A., Kochs, C., Blum, A., Capellaro, M., Czeschik, C., Dettenborn, T., Dill, D., Dippel, E., Eigentler, T., Feyer, P., Follmann, M., Frerich, B., Ganten, M.K., Gartner, J., Gutzmer, R., Hassel, J., Hauschild, A., Hohenberger, P., Hubner, J., Kaatz, M., Kleeberg, U.R., Kolbl, O., Kortmann, R.D., Krause-Bergmann, A., Kurschat, P., Leiter, U., Link, H., Loquai, C., Loser, C., Mackensen, A., Meier, F., Mohr, P., Mohrle, M., Nashan, D., Reske, S., Rose, C., Sander, C., Satzger, I., Schiller, M., Schlemmer, H.P., Strittmatter, G., Sunderkotter, C., Swoboda, L., Trefzer, U., Voltz, R., Vordermark, D., Weichenthal, M., Werner, A., Wesselmann, S., Weyergraf, A.J., Wick, W., Garbe, C., and Schadendorf, D. (2013). S3-Guideline "Diagnosis, therapy and follow-up of melanoma" - short version. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 11, 563-602.
38. Posther, K.E., Selim, M.A., Mosca, P.J., Stanley, W.E., Johnson, J.L., Tyler, D.S., and Seigler, H.F. (2006). Histopathologic characteristics, recurrence patterns, and survival of 129 patients with desmoplastic melanoma. *Ann. Surg. Oncol.* 13, 728-739.
39. Quinn, M.J., Crotty, K.A., Thompson, J.F., Coates, A.S., O'Brien, C.J., and McCarthy, W.H. (1998). Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma: experience with 280 patients. *Cancer* 83, 1128-1135.
40. Reed, R.J. and Leonard, D.D. (1979). Neurotropic melanoma. A variant of desmoplastic melanoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 3, 301-311.
41. Robert Koch Institute and the Association of Population-based Cancer Registries in Germany (2012). Cancer in Germany 2007 /2008. Incidence and Trends. *Krebs in Deutschland 2007/2008.* 8. Ausgabe.
42. Sanguenza, O.P. and Requena, L. (1998). Neoplasms with neural differentiation: a review. Part II: Malignant neoplasms. *Am. J. Dermatopathol.* 20, 89-102.
43. Skelton, H.G., Smith, K.J., Laskin, W.B., McCarthy, W.F., Gagnier, J.M., Graham, J.H., and Lupton, G.P. (1995). Desmoplastic malignant melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 32, 717-725.

44. Smithers,B.M., McLeod,G.R., and Little,J.H. (1992). Desmoplastic melanoma: patterns of recurrence. *World J. Surg.* 16, 186-190.
45. Tronnier,M., Garbe,C., Brocker,E.B., Stadler,R., Steinkraus,V., Soyer,H.P., and Wolff,H.H. (1997). [Standards in histopathologic diagnosis of malignant melanomas. Recommendations of the Working Group of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatologic Society]. *Hautarzt* 48, 720-729.
46. Wasif,N., Gray,R.J., and Pockaj,B.A. (2011). Desmoplastic melanoma - the step-child in the melanoma family? *J. Surg. Oncol.* 103, 158-162.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Konzeption dieser Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Breuninger (Doktorvater) und Frau Dr. Leiter-Stöppke (Betreuerin).

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich nach Anleitung durch Frau Dr. Leiter-Stöppke.

Die histologischen Bilder (Abb.1-4) wurden von Frau Dr. Metzler angefertigt.

Abbildung Nr. 5 wurde von Prof. Dr. Breuninger zu Verfügung gestellt.

Ich versichere das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 17.02.2015

Danksagung

Ich möchte mich bei meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung bedanken.

Ein Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Helmut Breuninger für die ausgezeichnete und sehr persönliche Betreuung. Danke an Frau Dr. Leiter-Stöppke, die für alle Fragen zur Verfügung stand und die besonders bei der Auswertung der Ergebnisse eine große Hilfe war.