

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Abteilung Dermatologie (Allgemeine Dermatologie mit Poliklinik)

**Lokalrezidive im Kopfbereich bei Patienten mit
superfiziell spreitenden oder nodulären
Melanomen
der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Korrelation zwischen Sicherheitsabstand und
Lokalrezidivverhalten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Schöller, Daniel

2017

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. H.-M. Häfner
2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Fend

Tag der Disputation 05.10.2018

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1. Allgemeines zu malignen Melanomen	6
1.1.1 Ätiologie.....	6
1.1.2 Inzidenz	8
1.1.3. Diagnostik	11
1.1.4. Einteilung	11
1.1.5. Prognosefaktoren.....	12
1.1.6. Therapie.....	13
1.1.7. Probeexzisionen	16
1.1.8. Reduktion des SHA	16
1.2. Lokalrezidive.....	17
1.3. Metastasen.....	17
1.4. Fragestellung	18
2. Patienten und Methoden.....	19
2.1. Patienten.....	19
2.2. Operative Entfernung des Primärtumors und Diagnosesicherung	20
2.3. Tumornachsorge.....	22

2.4.	Erhebung und Auswertung der Daten	23
3.	Ergebnisse	25
3.1.	Alter bei Diagnosestellung in Jahre	25
3.2.	Verteilung Tumortyp.....	27
3.3.	Tod	28
3.4.	Todesursache.....	29
3.5.	Todeszeitpunkt_t_nach_ED_(Monaten)	30
3.6.	Schaubild Nachsorgeverläufe.....	32
3.6.1.	Lokalrezidive, Metastasen und Sterblichkeit beim Gesamtpatientenkollektiv	35
3.6.2.	Auswertung nach SHA.....	36
3.6.3.	Auswertung nach Einhaltung der SHA- Empfehlung der DDG.....	37
4.	Diskussion.....	39
4.1.	Diskussion Gesamtpatientenkollektiv	39
4.2.	Auswertung nach SHA.....	41
4.3.	Auswertung nach Einhaltung der von der DDG empfohlenen Sicherheitsabstände...	41
5.	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	44
6.	Literaturverzeichnis.....	46
7.	Erklärung zum Eigenanteil.....	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Alter bei Diagnosestellung in Jahre.....	25
Abbildung 2 Übersicht Häufigkeiten Verteilung Tumortypen.....	27
Abbildung 3 Übersicht Tod im Nachsorgezeitraum.....	28
Abbildung 4 Todesursache	29
Abbildung 5 Todeszeitpunkt t_{nach_ED} (Monaten).....	30
Abbildung 6 Schaubild Nachsorgeverläufe (Teil 1).....	32
Abbildung 7 Schaubild Nachsorgeverläufe (Teil 2).....	33
Abbildung 8 Schaubild Nachsorgeverläufe (Teil 3).....	34
Abbildung 9 Legende zu Schaubild Nachsorgeverläufe	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Empfohlene Sicherheitsabstände [41,45]	15
Tabelle 2	Stadieneinteilung des malignen Melanoms:[46]	21
Tabelle 3	Die Melanomnachsorge erfolgte in risikoadaptierten Intervallen nach.....	22
Tabelle 4	Quantile Altersverteilung bei Diagnosestellung in Jahre	26
Tabelle 5	Mittelwerte Altersverteilung in Jahre	26
Tabelle 6	Häufigkeiten Verteilung Tumortypen	27
Tabelle 7	Wahrscheinlichkeit Tod im Nachsorgezeitraum	28
Tabelle 8	Wahrscheinlichkeiten Todesursache	29
Tabelle 9	Quantile Todeszeitpunkt t nach Erstdiagnose (Monaten).....	31
Tabelle 10	Mittelwerte Todeszeitpunkt t nach Erstdiagnose (Monaten).....	31
Tabelle 11	Auswertung nach Vorhandensein Lokalrezidiv	36
Tabelle 12	Auswertung nach SHA	37
Tabelle 13	Auswertung nach Einhaltung der SHA- Empfehlung der DDG	38

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMM	amelanotisches Melanom
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
3D	Dreidimensional
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo maligna Melanom
LR	Lokalrezidiv
mm	Millimeter
MM	Malignes Melanom
MW	Mittelwert
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
NM	noduläres Melanom
Pat	Patientenzahl
SHA	Sicherheitsabstand
SLN	Sentinel Lymph Node
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsie
SSM	superfiziell spreitendes Melanom
TD	Tumordicke
UV	Ultraviolett
UV-A	Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 320 bis 380 nm
UV-B	Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 280 bis 320 nm
vs	Versus

Einleitung

1.1 Allgemeines zu malignen Melanomen

Das maligne Melanom ist ein bösartiger, hoch invasiver, von den Melanozyten ausgehender und dementsprechend meist stark pigmentierter Tumor, der primär entsprechend deren Vorkommen auf der gesamten Haut, aber auch den Schleimhäuten, Meningen, der Uvea und Conjunctiva im Auge und inneren Organen lokalisiert sein kann.

Überwiegend entstehen maligne Melanome jedoch primär in der Haut, wo Melanozyten in der Basalzellschicht der Epidermis lokalisiert sind. [52]

1.1.1 Ätiologie

Das maligne Melanom entsteht durch Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen der Melanozyten. Diese führen zur malignen Transformation der Melanozyten zu Melanomzellen. Die genauen Ursachen für die maligne Transformation sind noch nicht vollständig geklärt.

Einige für die Entstehung von Melanomen verantwortliche Faktoren sind aufgrund von Epidemiologischen Studien bekannt, so steigern zum Beispiel Sonnenbrände im Kindes- und Jugendalter das Risiko im Laufe des Lebens ein Melanom zu entwickeln um das mehr als das Doppelte. [1,6,8]

Auch ist das Melanomvorkommen bei hellhäutiger Bevölkerung mit geringerem Pigmentschutz um ein Vielfaches höher ist als bei stark pigmentierter Bevölkerung. [2,3,4]

Es gilt als erwiesen, dass die UV- Strahlung einen wichtigen exogenen ätiologischen Risikofaktor darstellt. [6,7,9]

Die Inzidenz bei helleren Hauttypen gegenüber dunkleren Hauttypen ist deutlich erhöht. Auch nimmt die Inzidenz unter Hellhäutigen mit dem Wohnort Richtung Äquator zu.

Ein weiteres Indiz für die Rolle der UV-Strahlung ist das verstärkte Auftreten von Melanomen auf dem Sonnenlicht stark ausgesetzten Körperarealen.

Vor allem die intermittierende Exposition hoher UV- Dosen, wie bei Sonnenurlaubern oder im Zuge moderner Freizeit- und Sportgewohnheiten typisch, steigert das Melanomrisiko erheblich. [6]

Es gibt inzwischen eine solide Evidenz dafür, dass die UV-Strahlung ein wichtiger ätiologischer Faktor für die Melanomentstehung ist. [6]

Die UV Strahlung induziert Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen, die dann zur Entstehung von Melanomen führen. Eine starke Pigmentierung der Haut absorbiert die UV-Strahlung größtenteils in der obersten Hautschicht und mindert so die Bestrahlung der Melanozyten in darunterliegenden Hautschichten.

So treten Melanome bei Menschen mit UV-protektiver Pigmentierung kaum auf.

Die UV-Strahlung scheint jedoch nicht die alleinige Ursache für die Entstehung von Melanomen zu sein, denn im Gegensatz zu anderen Hautkrebsarten wie Plattenepithelkarzinomen oder Basaliomen, besteht keine direkte Beziehung zwischen UV-Strahlung und der Melanomentstehung.

So war es in Tierversuchen nicht möglich die Entstehung von Melanomen durch ausschließliche Bestrahlung mit UV- Licht zu induzieren, erst nach Auftragen eines geeigneten Initiators wie zum Beispiel Dimethylbenzanthrazen, konnten durch UV- Licht Melanome induziert werden. [10]

Diese Experimente zeigen zum einen die Notwendigkeit eines Initiators in Form einer Noxe und zum anderen die Notwendigkeit der Promotorfunktion der UV-Strahlung bei der Melanomentstehung.

Die Notwendigkeit mehrerer aufeinanderfolgender Mutationen wurde im Zuge der Erforschung der allgemeinen Tumorentstehung beschrieben. [11,12]

So dass mindestens zwei Veränderungen notwendig sind, um Tumorstadium auszulösen. Eine onkogene Mutation alleine reicht nicht aus, um Zellen maligne zu transformieren. Tatsächlich müssen sich mehrere Veränderungen akkumulieren, bis es zu einer malignen Entartung von Zellen kommen kann.

Besonders schnell kommt es so bei vererbaren Krankheiten wie der Xeroderma Pigmentosa zu Mutationen, hier sind aufgrund eines Gendefekts der DNA-Reperaturenzyme die Reparaturmechanismen der Haut nach Sonneneinstrahlung außer Kraft gesetzt. [13,14]

Es wird vermutet, dass ungefähr 10% aller Melanome in den Kreis einer malignen polygen vererbten Erkrankung gehören.

Neben der UV-Strahlung gilt das Vorhandensein, beziehungsweise die Art und Anzahl von melanozytärer Nävi des gesamten Integuments als ein weiterer wichtiger ätiologischer und insgesamt als größter Risikofaktor für die Entwicklung eines malignen Melanoms. [15,16,17]

In der Mehrzahl der Fälle entsteht ein Melanom aus einem bereits bestehenden melanozytären Nävus. [18,19]

1.1.2 Inzidenz

Die nach wie vor nur teilweise geklärte Ätiologie, sowie die in den letzten Jahren stark zunehmende Inzidenz, haben dazu beigetragen, dass das maligne Melanom heute mit zu den am meist untersuchten Tumorerkrankungen zählt.

Die Inzidenz hat sich in den letzten 4 Jahrzehnten versiebenfacht. Die Fallzahlen stiegen im Zeitraum von 1970- 2008 in Deutschland von 3 auf 21 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr. [4,5]

Die höchsten Inzidenzen wurden bei der weißen Bevölkerung in äquatornahen Gebieten, wie Australien oder dem Süden der USA, beschrieben. Hier beträgt sie bis 50 – 60 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr. [4]

Kein anderer Tumor, außer epitheliale Hauttumoren, verzeichnet eine ähnlich hohe Steigerung der Inzidenzraten wie das maligne Melanom, und in den nächsten 20-30 Jahren ist sogar mit einer weiteren Verdoppelung dieser Zahlen zu rechnen. [5]

Dabei galt das maligne Melanom noch vor wenigen Jahrzehnten als seltene Tumorerkrankung. Heute rangiert es bei Frauen auf Platz fünf und bei Männern auf

Platz acht der häufigsten Tumorerkrankungen in Deutschland. Waren die Inzidenzraten in Deutschland über die letzten Jahrzehnte bei Frauen größer als bei Männern, so hat sich das seit ungefähr dem Jahr 2004 egalisiert und seit ungefähr 2007 umgekehrt. Aktuell und mit Prognose auf die nächsten Jahre liegen die Inzidenzraten bei Männern höher als bei Frauen. [5,26]

Zu den Hauptgründen für die rasante Zunahme der Inzidenz zählen sicherlich die Veränderungen bei den Freizeit-, Urlaubs- und Kleidungsgewohnheiten der Bevölkerung.

Auch die verbesserte Hautkrebsfrüherkennung führt zum Anstieg der Inzidenzraten. [5]

Die verbesserte Frühdiagnose ermöglicht es, dass Melanome in einem noch frühen prognostisch günstigen Stadium erkannt werden.

Dies ist auch der Hauptgrund dafür, dass die Mortalitätsraten nicht im gleichen Maße wie die Inzidenzraten ansteigen.

Jedoch ist auch für die Mortalitätsraten eine deutliche Steigerung erkennbar. [5]

Die deutliche Zunahme der Inzidenz in den letzten Jahrzehnten, die nach wie vor nur teilweise geklärte Ätiologie, sowie das aggressive Wachstumsverhalten tragen dazu bei, dass das maligne Melanom in den letzten Jahren mit zu den am meist erforschten Tumoren zählt.

Das Melanom gehört zu den aggressivsten Tumorerkrankungen. So metastasiert es bereits bei sehr kleinem Tumolvolumen lymphogen und hämatogen in umliegende Haut, Lymphknoten, sowie in innere Organe, wie vor allem Leber und Gehirn. Ist es bereits zu einer Metastasierung gekommen, so besteht die Möglichkeit einer Chemo- und oder Strahlentherapie um metastasierte Melanome kurativ zu therapieren.

Im Bereich der Chemotherapie gibt es einige neue wirksame Therapieoptionen, so dass sich die Prognose nach einer Metastasierung verbessert hat:

Für Patienten mit metastasiertem Melanom stehen aktuell mehrere wirksame Therapieoptionen zur Verfügung. Die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib

zeichnen sich durch hohe Ansprechraten und eine rasche Tumorkontrolle aus. Kombiniert verwendet mit den MEK-Inhibitoren Trametinib bzw. Cobimetinib erreichen sie Ansprechraten (CR + PR, komplette plus partielle Remissionen) von 70 %, hierbei wird die Entwicklung einer Therapieresistenz verzögert, und ein medianes Gesamtüberleben von > 2 Jahren bei tolerablen Nebenwirkungen ermöglicht.

Mit dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab steht eine weitere hochwirksame Therapieoption zur Verfügung, sie verlängerte als erste Substanz das Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasierendem Melanom signifikant.

Verzögertes Therapieansprechen und schwere immunvermittelte Nebenwirkungen können den therapeutischen Benefit jedoch einschränken.

Eine weitere Therapieoption ist die Behandlung mit den PD-1-Antikörpern Nivolumab oder Pembrolizumab, sie erreicht Ansprechraten (CR + PR) bis zu 45 % und 1-Jahres-Überlebensraten von > 70 % bei meist guter Verträglichkeit.

Die Kombination von Ipilimumab mit Nivolumab zeigte mit bis zu 58% noch höhere Ansprechraten und ein medianes progressionsfreies Überleben von > 11 Monaten, bei einer allerdings hohen Toxizität.

Von dieser Kombination wird ein zeitnahe und lang anhaltendes Ansprechen erwartet. Aktuell werden in klinischen Studien weitere Strategien für Therapiesequenz und – kombinationen geprüft.

Insgesamt hat sich die Prognose für Patienten mit metastasiertem Melanom durch diese Therapieoptionen signifikant verbessert.

Hier müssen nun in Anbetracht eines möglichen Langzeitüberlebens, neben akuten Nebenwirkungen auch die Langzeit-Nebenwirkungen einer Behandlung berücksichtigt werden. [49, 50,51]

Im Verhältnis zu ihrer Tumormasse besteht bei Melanomen eine frühe Tendenz zur Metastasierung und damit eine schlechte Prognose.

Die Melanozyten synthetisieren meist auch noch nach ihrer malignen Entartung Melanin, weshalb Melanome auf der Haut meist als stark pigmentierte, häufig schwarze unregelmäßig wachsende, sowie unscharf begrenzte Nävi zu erkennen sind.

Die Ausnahme bildet hier das seltene amelanotische Melanom, welches durch Melanozyten gebildet wird, die im Zuge ihrer Entartung ihre Melanin Produktion eingestellt haben.

1.1.3. Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt zunächst klinisch, hierbei wird die Verdachtsdiagnose eines malignen Melanoms nach den Kriterien der ABCD-Regel gestellt.

A steht hierbei für Asymmetrie der Form des verdächtigen Nävus, B für dessen unregelmäßige Begrenzung, C für einen inhomogenen Colorit des Nävus, und D für einen Durchmesser der mehr als 5mm beträgt.

Erfüllt ein Nävus mehrere dieser Kriterien, so besteht Verdacht auf ein Melanom.

Diese Verdachtsdiagnose kann durch eine auflichtmikroskopische Untersuchung abgesichert werden.

Um die Diagnose eines malignen Melanoms zu sichern, ist eine Exzisionsbiopsie mit anschließender Durchführung einer histologischen Untersuchung erforderlich. Hierbei werden Parameter wie histologischer Typ, Tumordicke nach Breslow und Eindringtiefe nach Clark, sowie gegebenenfalls vorhandene Ulzeration und Mitoserate bei Tumoren unter 1mm Dicke, bestimmt. [20]

1.1.4. Einteilung

Es lassen sich vier verschiedene Haupttypen des malignen Melanoms unterscheiden, die zusammen ca. 94% aller Melanome ausmachen. Hinzu kommen Sonderformen und nicht klassifizierbare Melanome. Diese Einteilung erfolgte erstmals Ende der 60er Jahre durch Clark aufgrund histologischer und klinischer Unterschiede. [21]

Das superfiziell spreitende Melanom (SSM) stellt mit einem prozentualen Anteil von ca. 57% den häufigsten Subtyp dar, das mittlere Erkrankungsalter liegt hier bei 51 Jahren.

Gefolgt vom nodulären Melanon (NM), das mit ca. 21% den zweithäufigsten Subtyp mit einem mittleren Erkrankungsalter von 56 Jahren darstellt.

Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) folgt mit ca. 9% aller Fälle, das mittlere Erkrankungsalter liegt hier, wie auch beim akral- lentiginösen Melanom (ALM), das mit einem Anteil von nur 4% selten ist, mit 68 bzw 63 Jahren deutlich höher.

Die einzelnen Typen unterscheiden sich teils durch ihr Wachstumsverhalten, so ist die Klassifizierung eines Melanoms für die Stellung der Prognose notwendig.

1.1.5. Prognosefaktoren

Die Tumordicke wird vertikal vom äußersten Rand des stratum granulosum bis zu den tiefst gelegenen Tumorzellen gemessen. [22]

Das Risiko für eine Metastasenentwicklung nimmt nahezu linear mit der Tumordicke bis zu einer Dicke von ca. 7mm zu, und da die Metastasierung zur größten Verschlechterung der Prognose führt, stellt die Tumordicke nach Breslow im Stadium des Primärtumors den mit Abstand wichtigsten Prognosefaktor dar. [23,26]

Neben der Tumordicke als entscheidender Prognosefaktor spielen auch weitere Faktoren eine Rolle. So verschlechtert sich bei einer Ulzeration des Primärtumors die Prognose deutlich. [25]

Auch das Geschlecht ist entscheidend, so haben Männer eine schlechtere Prognose als Frauen. Neben der leicht höheren Inzidenz, liegen die Mortalitätsraten bei Männern deutlich höher als bei Frauen. [5]

Generell haben ältere Patienten eine schlechtere Prognose. [5, 24]

Auch die Lokalisation des Primärtumors spielt wohl eine Rolle.

Bei „In-situ-Melanomen“, also bei Melanomen, die die Basalmembran – die Begrenzung zwischen Epidermis und Dermis – noch nicht durchbrochen haben, liegt kein Metastasierungsrisiko vor.

Wurde die Basalmembran als entscheidende Barriere vom Melanom überschritten, so besteht die Möglichkeit einer Metastasierung. Dadurch verschlechtert sich die Prognose

drastisch und der histopathologische Befund der Wächterlymphknotenbiopsie wird einer der wichtigsten prognostischen Faktoren. [27,28]

Bei Patienten mit Fernmetastasen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nur 5-15% und die mittlere Überlebenszeit beträgt weniger als 12 Monate. [29]

Nach Ausbildung von Metastasen ist deren chirurgische Entfernung, sowie die Durchführung einer Chemotherapie Therapie der Wahl um die Prognose zu verbessern. [29, 30, 49, 50]

1.1.6. Therapie

Nach Stellung der Diagnose wird zusätzlich zur primären lokalen chirurgischen Therapie die Durchführung einer Ausbreitungsdiagnostik empfohlen. Diese richtet sich nach dem Tumorstadium. Neben einer gründlichen Ganzkörperuntersuchung, welche die komplette Inspektion des Integuments einschließlich der angrenzenden und einsehbaren Schleimhäute sowie die Palpation der Lymphabflussgebiete und Lymphknotenstationen mit einschließt, werden je nach Tumor verschiedene Röntgen-, CT-, MRT-, Szintigraphie – ,sowie Sonographieuntersuchungen empfohlen.

Bei der Sonographie der Lymphknoten wird oft eine beginnende Metastasierung entdeckt. Heute wird häufig auch routinemäßig eine Wächterlymphknotenbiopsie (sentinel node biopsie) durchgeführt.

Das endgültige Therapiekonzept erfolgt anhand von Leitlinien nach der Einordnung des Tumorgeschehens in die TNM- Klassifikation. [31]

Da Chemo- sowie Radiotherapie häufig keine große Wirkung zeigen, ist bei Melanomen die chirurgische Therapie Mittel der Wahl.

Die Tumordicke ist maßgeblich für die Prognose des Patienten, hat der Tumor eine Dicke von 1mm noch nicht überschritten, ist von einer 10-Jahres-Überlebensrate von 93- 95% auszugehen. [31]

Mit zunehmender Tumordicke nimmt die 10-Jahres-Überlebensrate weiter ab, bei einer Tumordicke über 4mm hat sie sich bereits halbiert.

Maligne Melanome neigen bereits bei geringer Tumordicke mit Überschreiten der Basalmembran zur Bildung von Metastasen.

Die kurative Behandlung eines Melanoms durch alleinige chirurgische Exzision ist somit nur bei dünnen Tumoren erfolgversprechend.

Ist es bereits zu einer Metastasierung gekommen, so ist nur noch mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von unter 5% zu rechnen. [29]

Bei Melanomen in situ, also bei Melanomen die die Basalmembran noch nicht überschritten haben, ist die rein chirurgische Therapie Mittel der 1. Wahl.

Sobald die Basalmembran als entscheidende Barriere überschritten wurde, verschlechtert sich die Prognose dramatisch.

Um möglichst alle Tumorzellen zu entfernen und Rezidive zu vermeiden, wird die Exzision mit einem Sicherheitsabstand (SHA) vorgenommen.

Dieser richtet sich nach Art, Größe und Eindringtiefe des Primärtumors, sowie nach dessen Lokalisation. Er unterscheidet sich mitunter erheblich.

Auch im Laufe der Zeit änderten sich die Empfehlungen zur Wahl des Sicherheitsabstandes.

Anfang des 20. Jahrhunderts empfahl W. Handley einen Sicherheitsabstand vom Rand des Primärtumors von 1 Inch (2,54cm). [32] Bis in die 80er Jahre waren gar

Sicherheitsabstände von 5cm ungeachtet der Tumordicke chirurgischer Standard.

Im Laufe der letzten Jahrzehnte begann sich dieser Trend durch die Veröffentlichung verschiedener Studien, die kein erhöhtes Rezidivverhalten bei der Verwendung von kleineren Sicherheitsabständen feststellten, zu ändern. [33,34,35,36]

Und die in den letzten Jahren immer weiter verbreitete Exzision mit anschließender dreidimensionaler histologischer Untersuchung der Schnittländer, ermöglichte eine weitere kontrollierte Reduktion der Sicherheitsabstände. [37,38]

In der Folge wurden die Empfehlungen für Sicherheitsabstände mehrmals nach unten korrigiert.

Bei der Wahl des Sicherheitsabstandes ist es grundsätzlich wichtig ihn so groß zu wählen, dass das Risiko für das Belassen von Tumoranteilen in den Randbereichen minimiert wird.

Dies entspricht dem Sinne eines Sicherheitsabstandes, einem zusätzlichen Abstand über die vermeintliche Tumorbegrenzung hinaus, gewählt um sicher zu gehen, dass nicht nur der mit dem menschlichen Auge sichtbare Teil des Primärtumors komplett entfernt wurde, sondern auch mögliche Tumorzellen die sich in das umliegende Gewebe ausgebreitet haben könnten.

Jedoch ist auch die Wahl eines beliebig großen SHA wenig sinnvoll, da ein zu großer SHA den Wundverschluss, besonders im Kopfbereich verkompliziert und häufig erhebliche ästhetische und funktionelle Nachteile mit sich bringt.

Im Sinne des Wohles des Patienten ist es notwendig, einen möglichst idealen Sicherheitsabstand zu finden, der nur so groß wie wirklich nötig ist.

Die Empfehlungen zum Sicherheitsabstand haben sich über die letzten Jahrzehnte ständig verändert.

Heute werden folgende Sicherheitsabstände empfohlen:

Tabelle 1 Empfohlene Sicherheitsabstände [41,45]

Stadium	Tumordicke nach Breslow	Sicherheitsabstand
	in situ	0,5 cm
pT1, pT2	bis zu 2 mm	1 cm
pT3, pT4	>2 mm	2 cm

Besteht ein klinischer Verdacht auf ein malignes Melanom, so soll dieses zunächst mit kleinem Sicherheitsabstand komplett exzidiert werden. [41,45]

1.1.7. Probeexzisionen

In besonderen Fällen, wie zum Beispiel bei großen, flächigen Tumoren an Grenzflächen, im Gesicht oder an den Akren, in denen eine primäre diagnostische Exzision schwierig ist, kann auch eine Probebiopsie durchgeführt werden. Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass sich durch Inzisionsbiopsien keine Verschlechterung der Prognose für die Patienten ergibt [39].

1.1.8. Reduktion des SHA

Bei malignen Melanomen an speziellen anatomischen Lokalisationen, wie Grenzflächen im Gesicht, Ohren, Finger und Zehen, können nach verschiedenen Studien reduzierte Sicherheitsabstände vertreten werden. Retrospektive Arbeiten zeigten bei reduzierten Sicherheitsabständen unter Einsatz der 3D-Histologie (mikrographisch kontrollierte Chirurgie) kein vermehrtes Auftreten von Lokalrezidiven oder ein geringeres Gesamtüberleben. [35,36,37,38]

Allerdings sind die Studienergebnisse für diese Situation keineswegs einheitlich. So nimmt nach anderen Untersuchungen mit zunehmender Tumordicke und geringerem lateralen Sicherheitsabstand das Risiko für das Auftreten von Lokalrezidiven zu. [40] Vor diesem Hintergrund sollte der Operateur die Entscheidung zur Reduktion des Sicherheitsabstands stets mit dem informierten Patienten zusammen treffen.

Neuere Studien belegen allerdings relativ einheitlich, dass der SHA einen geringeren Einfluss auf die Überlebenschancen hat als früher angenommen. Eine Auswertung mehrerer Studien zeigt keinen signifikanten, allenfalls einen kleinen Unterschied zwischen der Untersuchungsgruppe mit kleineren SHA (1-2cm) und der Gruppe mit größeren SHA (3-5cm). [41]

1.2 Lokalrezidive

In dieser Arbeit wird ein Tumorrezidiv, entstanden durch Wachstum von nicht vollständig entfernten Tumoranteilen, das nach der operativen Entfernung eines primären Melanoms in der Exzisionsnarbe auftritt, als Lokalrezidiv bezeichnet. In der Literatur werden Lokalrezidive unterschiedlich definiert. Hier reicht die Bandbreite von in der Narbe vorkommend, bis 5cm über die Narbe hinaus auftretend. [42]

Hier gilt es jedoch zu differenzieren, da die Prognose bei einem durch persistierende Tumoranteile in der Exzisionsnarbe entstandenen Lokalrezidiv, eine völlig andere ist als bei einem aus einer Satellitenmetastase entstandenen Lokalrezidiv.

Lokalrezidive stellen im Gegensatz zu Satelliten- und In-transit Metastasen noch keine lymphogene Metastasierung dar und haben so noch weitgehend die prognostischen Eigenschaften des Primärtumors. [43,44]

1.3 Metastasen

Melanome weisen eine hohe Metastasierungsrate auf. Anders als bei Lokalrezidiven führt hier eine lymphogene und oder hämatogene Ausbreitung von Tumorzellen zur Bildung von Tumorzellnestern abseits des Primärtumors, einer sogenannten Metastasierung.

Als Satellitenmetastasen werden in dieser Arbeit Metastasen der Dermis und Subkutis bezeichnet, die bis zu 2cm vom Primärtumor entfernt liegen.

Metastasen, die mehr als 2cm vom Primärtumor entfernt, auf der Strecke zwischen Primärtumor und regionären Lymphknoten liegen, werden als in-transit Metastasen bezeichnet.

Die Abgrenzung von Satellitenmetastasen zu in-transit Metastasen erfolgt also lediglich aufgrund der jeweiligen Entfernung vom Primärtumor und ist ohne prognostische Bedeutung.

Ist ein regionärer Lymphknoten befallen, spricht man von einer Lymphknotenmetastase. Jedes weitere Auftreten des Tumors wird als Fernmetastase bezeichnet.

1.4. Fragestellung

Bei den nicht lentiginösen Melanomen im Kopf und Halsbereich werden definierte Sicherheitsabstände empfohlen. Aufgrund von funktioneller oder ästhetischer Beeinträchtigung wurde von diesen Empfehlungen bei diesen Tumorentitäten abgewichen. Die vorliegende Arbeit, sollte nun untersuchen, ob ein reduzierter Sicherheitsabstand zu einem vermehrten Auftreten von Lokalrezidiven führt.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Zur Erstellung dieser wissenschaftlichen Arbeit wurden die Patientenakten von 180 Patienten ausgewertet, die zwischen dem 1.1.1985 und dem 31.12.2010 in der Universitäts- Hautklinik Tübingen an einem superfiziell spreitenden oder nodulären Melanom Primärtumor im Kopf- und Halsbereich operiert wurden.

Die Nachsorge erfolgt teilweise im Rahmen der Tumornachsorge der Universitäts- Hautklinik Tübingen, teils außer Haus.

Der Beobachtungszeitraum betrug maximal 10 Jahre nach Erstellen der Erstdiagnose. In diese Arbeit gingen die Krankheitsverläufe bis Ende 2013 ein.

Der Nachsorgezeitraum wurde definiert als Zeitraum vom Datum der Erstdiagnose des Malignen Melanoms bis zum Datum des letzten Nachsorgetermins oder dem Todeszeitpunkt. Als maximaler Nachsorgezeitraum wurden 10 Jahre festgelegt. Nach diesem Zeitpunkt wurde der Patient als kuriert angesehen.

Das Patientenkollektiv ist heterogen und besteht aus Frauen und Männern zwischen 17 und 94 Jahren.

Der Altersdurchschnitt bei Erstdiagnose lag bei 61,5 Jahren.

2.2. Operative Entfernung des Primärtumors und Diagnosesicherung

Nach einer klinischen Verdachtsdiagnose und Exzision des Primärtumors mit einem Sicherheitsabstand wurde zur Diagnosesicherung eine histologische Untersuchung des Primärtumors, teils auch lückenlos in allen Ebenen (3D- Histologie) durchgeführt.

Bestätigte sich der Anfangsverdacht, so wurde eine Ausbreitungsdiagnostik bestehend aus einer Sonographieuntersuchung der regionären Lymphknoten sowie des Abdomens, Röntgenaufnahmen des Thorax in mehreren Ebenen, eine Computertomographie des Abdomens und ggfs. des Kopfes durchgeführt.

Eine Szintigraphie wurde nur bei Metastasenverdacht durchgeführt.

In den meisten Fällen wurde intraoperativ eine Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt.

Nach erfolgter histologischer Untersuchung und weiterführender Diagnostik, erfolgte die Einordnung des Tumors auf Basis der TNM- Klassifikation und der Stadieneinteilung der AJCC von 2009. Hierauf basierend wurden die weitere Therapie und die Intervalle der Nachsorgeuntersuchungen festgelegt.

Tabelle 2 Stadieneinteilung des malignen Melanoms:[46]

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

2.3. Tumornachsorge

Es erfolgte eine Nachsorge über einen 10 Jahreszeitraum mit festgesetzten Untersuchungsintervallen, wobei die Intervalle zwischen den Kontrolluntersuchungen im Verlauf zunahmen, und sich nach der Stadieneinteilung des Tumorgeschehens des jeweiligen Patienten individuell richteten.

Die Tumornachsorge erfolgte teils im Rahmen des Nachsorgeprogramms der Universitäts- Hautklinik Tübingen, teils bei niedergelassenen Kollegen.

Tabelle 3 Die Melanomnachsorge erfolgte in risikoadaptierten Intervallen nach folgendem Schema [45]

	Jahr 1–3	Jahr 1–3	Jahr 1–3
IA	6-monatl.	jährlich	jährlich
IB–IIB	3-monatl.	6-monatl.	6- bis 12-monatl.
IB–IIB	3-monatl.	6-monatl.	6- bis 12-monatl.

Bei den Tumornachsorgeterminen wurde neben einer körperlichen Untersuchung, die eine Inspektion des gesamten Integuments sowie die Palpation der Primärnarbe und der jeweiligen Lymphabflussgebiete umfasste, meist eine Sonographie der lokoregionalen Lymphknoten und eine Bestimmung des Tumormarkers S100B durchgeführt.

Eine weitere Diagnostik wurde im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen nur bei bestehenden Verdachtsmomenten durchgeführt.

2.4. Erhebung und Auswertung der Daten

Die Patienten- und Tumordaten wurden in der Patientenakte in Form von Operationsberichten, histologischen Befunden, Arztbriefen und Nachsorgebögen dokumentiert, gesammelt und im Archiv der Universitätshautklinik Tübingen verwahrt. Das Zusammentragen der Patienten- und Tumordaten in Tabellen erfolgte nach Festlegung des Patientenkollektives durch Auswerten der Patientenakten. Die Datenanalyse und das Erstellen der Statistiken erfolgten mithilfe des Softwareprogrammes JMP von SAS Institute.

Es wurden Daten zum jeweiligen Patienten, Primärtumor sowie zum Behandlungs- und Nachsorgeablauf erfasst.

Patientenspezifische Daten die erfasst wurden, waren neben dem Patientenalter und dem Geschlecht, das Alter bei Erstdiagnose.

Folgende Charakteristika des Primärtumors wurden erfasst; die Tumordicke nach Breslow, die Eindringtiefe nach Clark, die Tumurlänge- Breite und Lokalisation, sowie der Tumor-Subtyp.

Behandlungsspezifische Daten, die erfasst wurden, waren neben dem bei der Exzision verwendeten Sicherheitsabstand (SHA), die fakultative Durchführung einer Sentinel-OP/ Wächterlymphknotenbiopsie und deren Ergebnis, die Durchführung einer dreidimensionalen histologischen Untersuchung (3D- Histo), oder einer Neckdissektion, sowie die Durchführung einer adjuvanten Chemo- oder Radiotherapie.

Des Weiteren wurden im Nachsorgezeitraum eingetretene Ereignisse wie das Auftreten von Metastasen, Lokalrezidiven, Tod und Todesursache erfasst.

Der Nachsorgezeitraum war definiert vom Datum der Erstdiagnose des malignen Melanoms bis zum Datum des letzten Nachsorgetermins oder dem Tod. Die Nachsorge wurde in regelmäßigen Abständen maximal über einen Zeitraum von 120 Monaten durchgeführt.

Zur Auswertung der Daten wurde das Patientenkollektiv als Gesamtes betrachtet und für bestimmte Untersuchungen in 2 Gruppen eingeteilt.

Die Einteilung erfolgte aufgrund der unterschiedlichen Größe des verwendeten Sicherheitsabstandes bei Exzision des Primärtumors. So wurden die Patienten bei denen die Exzision des Primärtumors mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm oder weniger erfolgte in eine Gruppe und die Patienten mit einem verwendeten Sicherheitsabstand von größer als 1 cm in die andere Gruppe eingeteilt.

Patienten bei denen der Sicherheitsabstand unbekannt war, wurden als zensiert betrachtet.

Das Auftreten eines Lokalrezidivs, einer Metastase oder ein melanombedingter Tod wurden bei der Auswertung als Ereignis betrachtet.

Untersucht wurde beim Gesamtpatientenkollektiv die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Lokalrezidivs, sowie die unterschiedlichen Metastasierungs- und Sterblichkeitsraten bei Patienten mit und ohne vorhergegangenes Lokalrezidiv. Bei den beiden Patientengruppen mit den unterschiedlich großen Sicherheitsabständen wurde ebenfalls die jeweilige Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Lokalrezidivs, die Metastasierungsrate und die melanombedingte Sterblichkeit untersucht.

Die dabei erhaltenen Werte wurden miteinander verglichen.

Zur Auswertung der Daten wurden Häufigkeitstabellen erstellt, die relativen Häufigkeiten berechnet, und in Prozentpunkten angegeben.

Die Werte wurden hierbei auf eine Dezimalstelle gerundet.

Das Wahrscheinlichkeitsverhältnis (hazard ratio) wurde teilweise berechnet.

3. Ergebnisse

3.1. Alter bei Diagnosestellung in Jahre

In dieser Arbeit wurden die Daten von 170 Patienten mit einem Melanom Primärtumor im Kopfbereich ausgewertet.

Das Patientenkollektiv hat eine über das gesamte Erwachsenenalter homogene Altersverteilung, wobei die Mehrzahl der Patienten wie für Melanome typisch älter als 50 Jahre ist.

Die Altersspanne der Patienten bei Erstdiagnose reicht von 17 bis 94 Jahre.

Der Median lag bei 61,5 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten lag mit 58,3 Jahren bei einem für maligne Melanome üblichen Wert.

Abbildung 1 Alter bei Diagnosestellung in Jahre

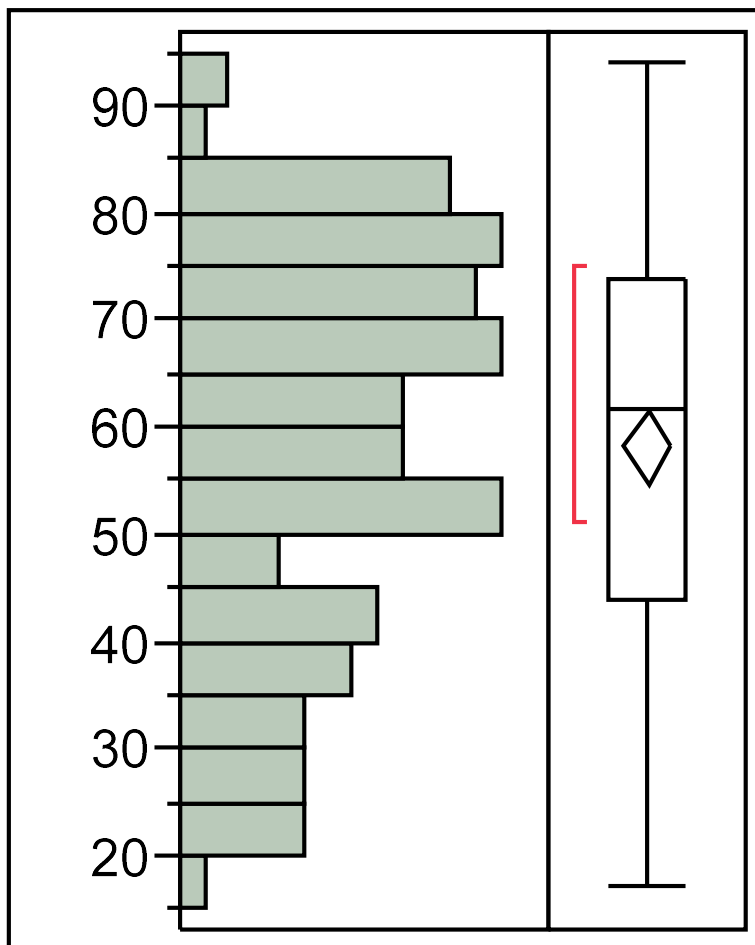


Tabelle 4 Quantile Altersverteilung bei Diagnosestellung in Jahre

100.0%	maximum	94
99.5%		94
97.5%		87,1
90.0%		82
75.0%	quartile	74
50.0%	median	61,5
25.0%	quartile	43,75
10.0%		30,7
2.5%		20
0.5%		17
0.0%	minimum	17

Tabelle 5 Mittelwerte Altersverteilung in Jahre

Mean	58,29661
Std Dev	18,675048
Std Err Mean	1,7191775
Upper 95% Mean	61,701351
Lower 95% Mean	54,891869
N	170

3.2. Verteilung Tumortyp

Abbildung 2 Übersicht Häufigkeiten Verteilung Tumortypen

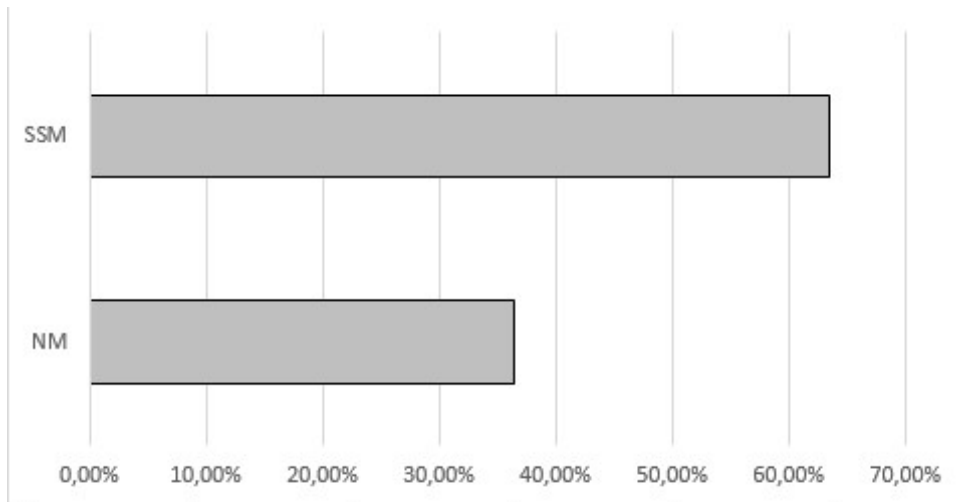


Tabelle 6 Häufigkeiten Verteilung Tumortypen

Level	Count	Prob
NM	62	0,36474
SSM	108	0,63530
Total	170	1,00000

Bei den Melanomen handelt es sich um Melanome vom Typ superfiziell spreitendes Melanom (SSM) und noduläres Melanom (NM).

3.3. Tod

Abbildung 3 Übersicht Tod im Nachsorgezeitraum

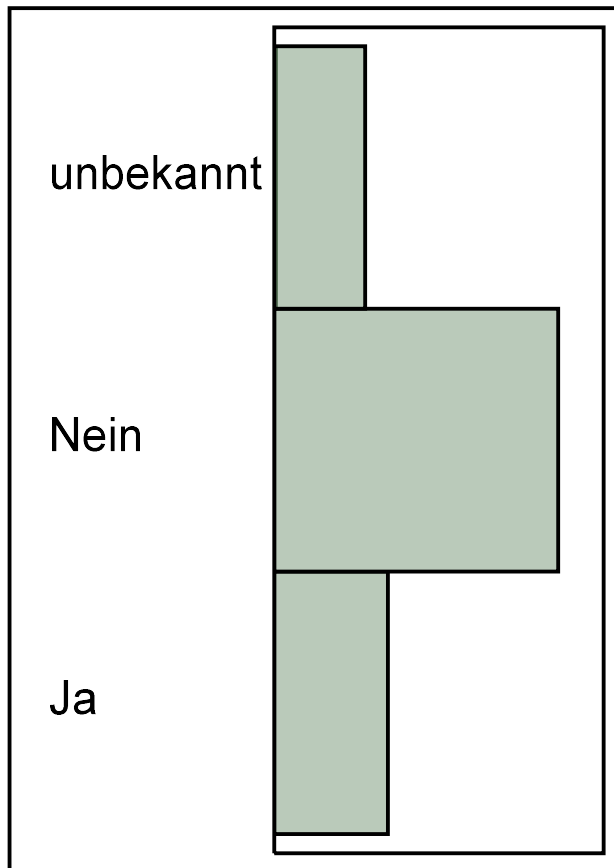


Tabelle 7 Wahrscheinlichkeit Tod im Nachsorgezeitraum

Level	Count	Prob
Ja	40	0,23533
Nein	100	0,58828
unbekannt	304	0,17659
Total	170	1,00000

3.4. Todesursache

Abbildung 4 Todesursache

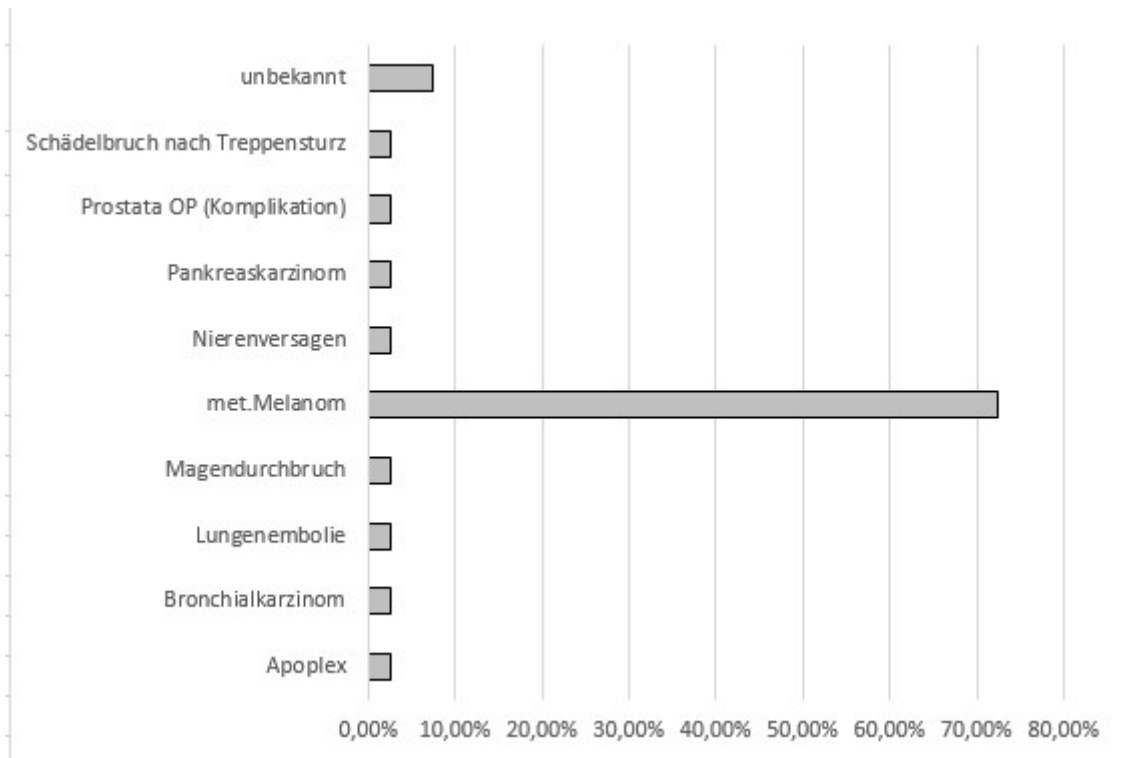


Tabelle 8 Wahrscheinlichkeiten Todesursache

Level	Count	Prob
Apoplex	1	0,025
Bronchialkarzinom	1	0,025
Lungenembolie	1	0,025
Magendurchbruch	1	0,025
met.Melanom	29	0,725
Nierenversagen	1	0,025

Pankreaskarzinom	1	0,025
Prostata OP (Komplikation)	1	0,025
Schädelbruch nach Treppensturz	1	0,025
unbekannt	3	0,075
Total	40	1,00000

3.5. Todeszeitpunkt_t_nach_ED_(Monaten)

Abbildung 5 Todeszeitpunkt_t_nach_ED_(Monaten)

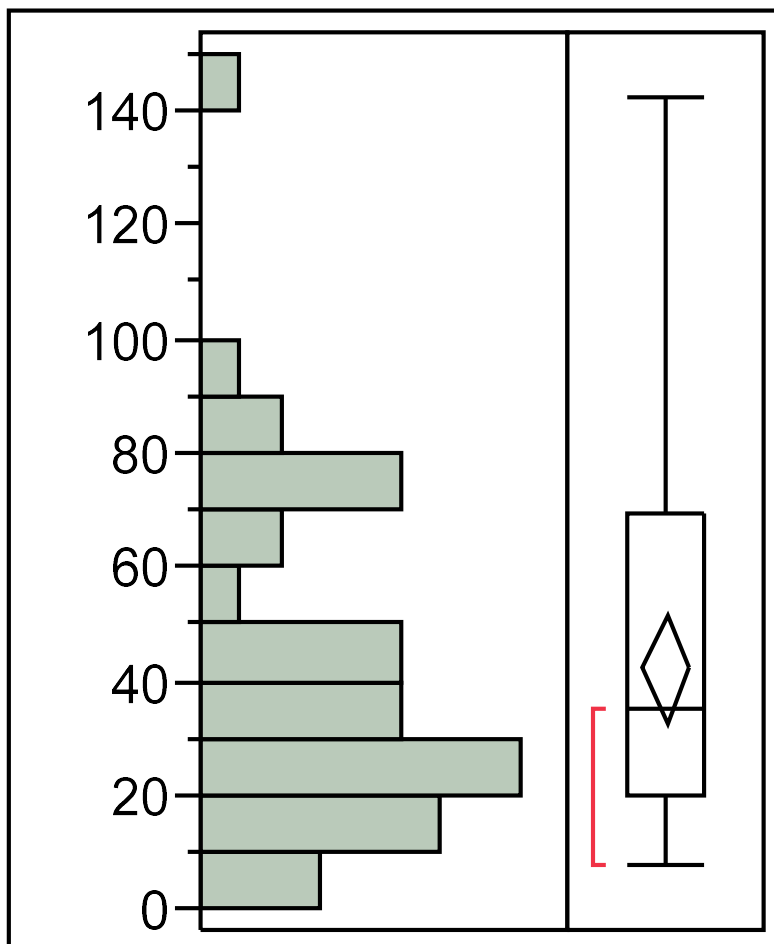


Tabelle 9 Quantile Todeszeitpunkt t nach Erstdiagnose (Monaten)

100.0%	maximum	142
99.5%		142
97.5%		142
90.0%		81
75.0%	quartile	69
50.0%	median	35
25.0%	quartile	20
10.0%		10
2.5%		8
0.5%		8
0.0%	minimum	8

Tabelle 10 Mittelwerte Todeszeitpunkt t nach Erstdiagnose (Monaten)

Mean	42,358974
Std Dev	30,178842
Std Err Mean	4,8324822
Upper 95% Mean	52,141823
Lower 95% Mean	32,576126
N	29

Innerhalb des Untersuchungszeitraums ist bei 40 Patienten der Tod aufgetreten, bei 29 Patienten war die Todesursache das metastasierende Melanom. Der durchschnittliche Todeszeitpunkt bei Patienten mit metastasierendem Melanom lag bei 42,4 Monaten nach Erstdiagnose. Die Sterblichkeit durch ein metastasierendes Melanom lag beim Gesamtpatientenkollektiv bei 17,1%.

3.6. Schaubild Nachsorgeverläufe

Abbildung 6 Schaubild Nachsorgeverläufe (Teil 1)

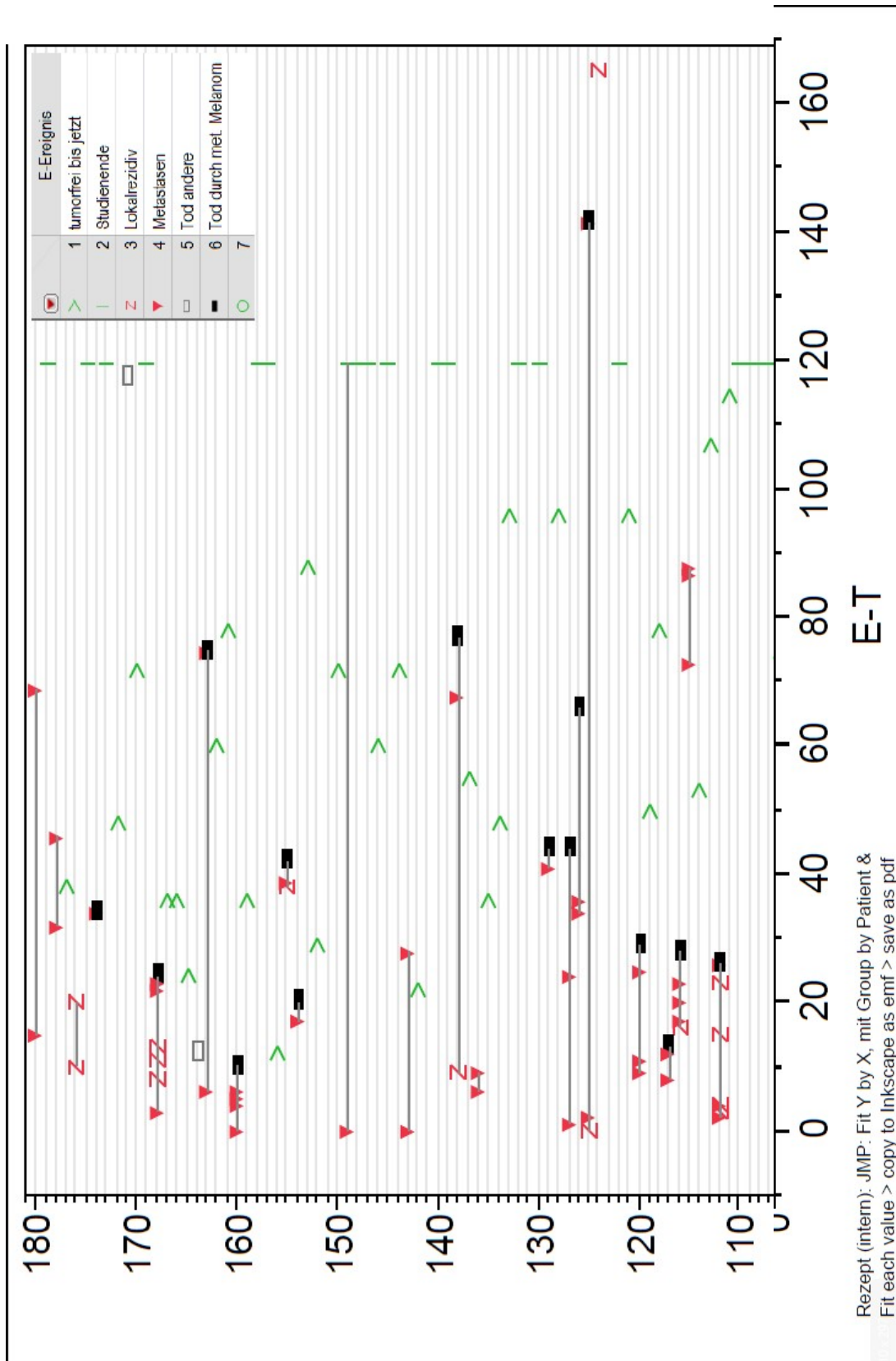


Abbildung 7 Schaubild Nachsorgeverläufe (Teil 2)

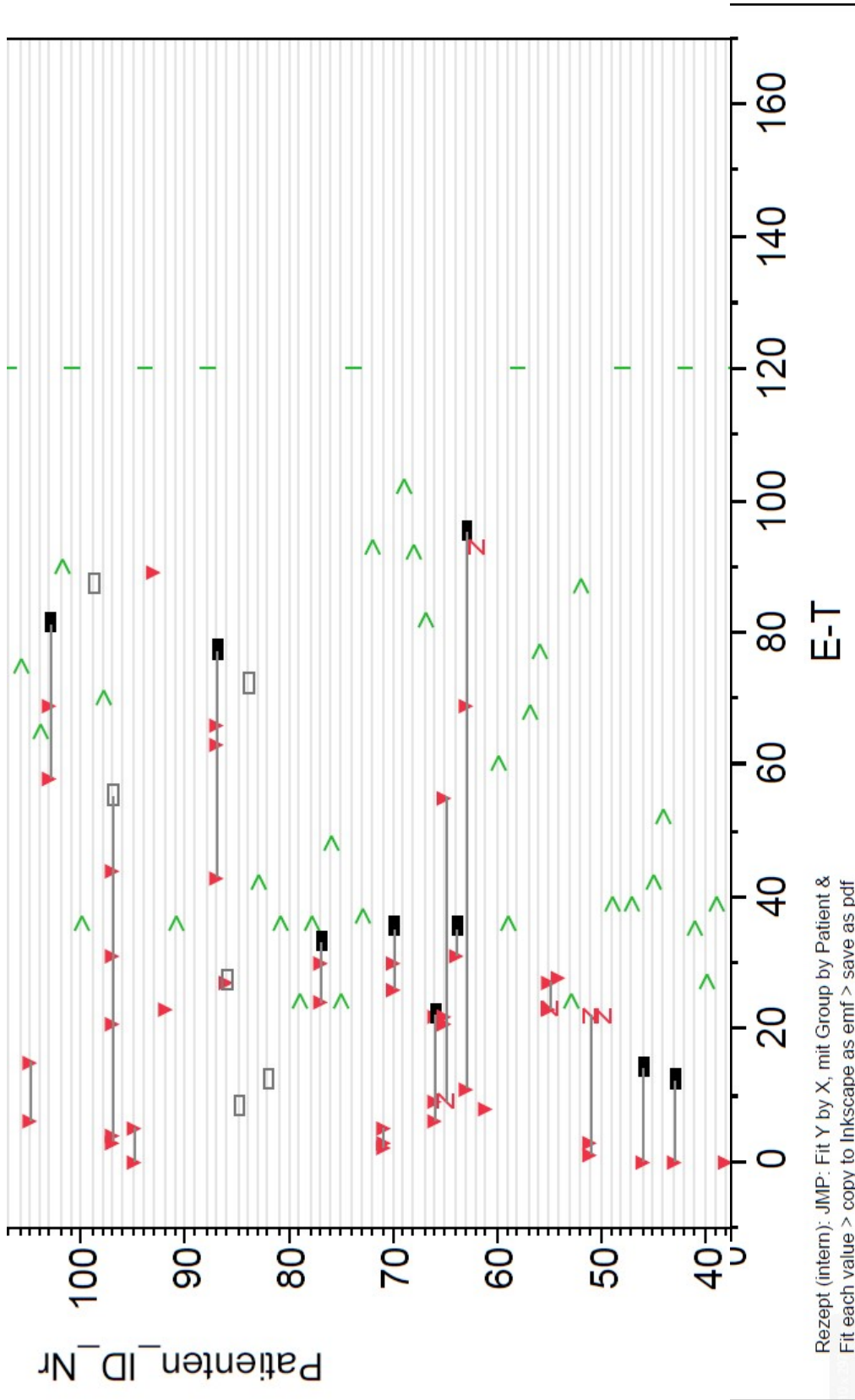


Abbildung 8 Schaubild Nachsorgeverläufe (Teil 3)

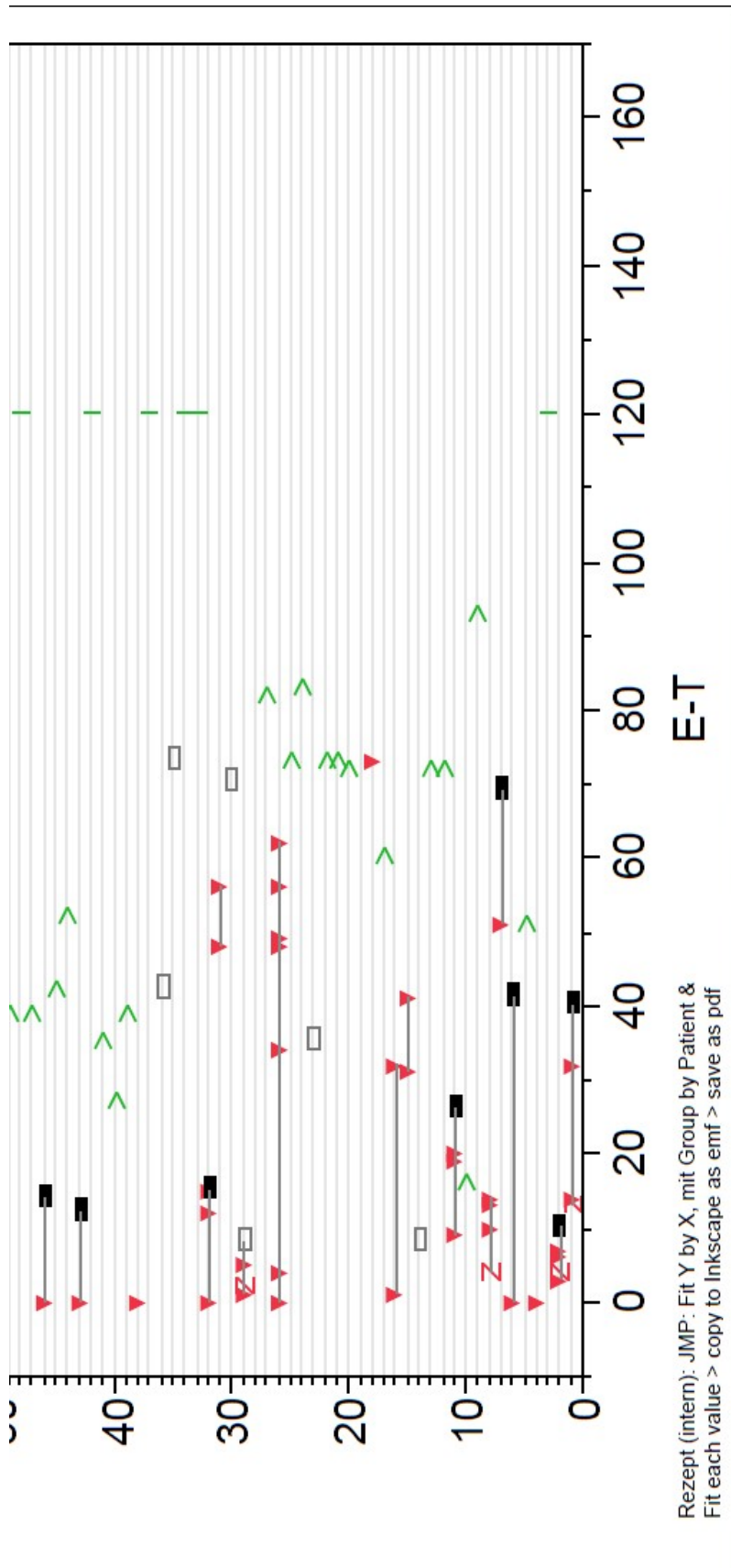



Abbildung 9 Legende zu Schaubild Nachsorgeverläufe

	E-Ereignis	
	1	tumorfrei bis jetzt
	2	Studienende
	3	Lokalrezidiv
	4	Metastasen
	5	Tod andere
	6	Tod durch met. Melanom
	7	

3.6.1. Lokalrezidive, Metastasen und Sterblichkeit beim Gesamtpatientenkollektiv

Bei 15 der 170 Patienten sind insgesamt 22 Lokalrezidive aufgetreten.

Dies entspricht einem Prozentsatz von 9,4% für das Auftreten eines Lokalrezidivs.

Zeitlich gesehen traten die ersten Lokalrezidive nur 1 Monat nach der Exzision des Primärtumors auf, das späteste dokumentierte Auftreten eines Lokalrezidivs erfolgte 166 Monate nach Primäroperation. Die mittlere Dauer für das Auftreten eines Lokalrezidivs betrug 21 Monate.

Insgesamt entwickelten 55 Patienten im Nachsorgezeitraum Metastasen.

Die Wahrscheinlichkeit eine Metastase zu entwickeln lag beim Gesamtpatientenkollektiv bei 32,4%.

Die Metastasierungswahrscheinlichkeit lag bei Patienten die postoperativ kein Lokalrezidiv entwickelten bei 27,6%.

Die Patienten mit vorhergegangenen Lokalrezidiven haben in 73,3% der Fälle im Nachsorgezeitraum Metastasen entwickelt.

Dies wirkte sich auch auf die Sterblichkeit aus, so war die Wahrscheinlichkeit an einem metastasierenden Melanom zu versterben bei Patienten mit einem Lokalrezidiv mit 46,7% deutlich höher als beim Vergleichskollektiv ohne Lokalrezidiv mit 14,2%. Die durchschnittliche Tumordicke bei Patienten mit Metastase ohne vorhergegangenes Lokalrezidiv betrug 3,31mm, während sie bei den Patienten mit Metastasen bei vorhergegangem Lokalrezidiv nur durchschnittlich 2,87mm betrug.

Tabelle 11 Auswertung nach Vorhandensein Lokalrezidiv

	Patienten ohne LR	Patienten mit LR
Metastasierungsrate	27,6%	73,3%
melanombedingter Tod	14,2%	46,7%

3.6.2. Auswertung nach SHA

Die Primäroperationen der Melanome erfolgten mit unterschiedlich großen Sicherheitsabständen.

Bei der Auswertung der beiden Gruppen mit unterschiedlich großem Sicherheitsabstand zeigte sich folgendes Lokalrezidivverhalten.

In der Gruppe mit einem verwendeten Sicherheitsabstand größer als 1cm traten bei 4 von 57 Patienten Lokalrezidive auf. Dies entspricht einem Prozentsatz von 7,0%.

In der Gruppe bei der ein reduzierter Sicherheitsabstand von 1cm oder weniger angewandt wurde, traten bei 6 von 96 Patienten Lokalrezidive auf, was einem Prozentsatz von 6,3% entspricht.

Bei der Patientengruppe mit Sicherheitsabstand größer 1cm lagen die Metastasierungswahrscheinlichkeit bei 36,8% und die Letalität bei 21,1%.

Die Metastasierungsrate und die Letalität lagen bei der Patientengruppe bei der die Primärexzision mit einem Sicherheitsabstand von 1cm oder weniger erfolgte bei 21,9% und 8,3 %.

Die durchschnittliche Tumordicke bei der Gruppe mit einem verwendeten SHA von ≤ 1 cm betrug 1,98mm, bei der Gruppe mit verwendetem SHA > 1 cm 2,39mm.

Tabelle 12 Auswertung nach SHA

	SHA ≤ 1 cm	SHA > 1 cm
øTD	1,98mm	2,39mm
Lokalrezidivrate	6,3%	7,0%
Metastasierungsrate	21,9%	36,8%
melanombedingter Tod	8,3%	21,1%

3.6.3. Auswertung nach Einhaltung der SHA- Empfehlung der DDG

Bei der Differenzierung des Patientenkollektives nach Einhaltung des von der DDG empfohlenen Sicherheitsabstandes und Auswertung hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit ein Lokalrezidiv zu entwickeln, zeigt sich folgendes Bild.

In der Patientengruppe bei der die Primäroperation unter Einhaltung des von der DDG empfohlenen Sicherheitsabstandes erfolgten, lag das Lokalrezidivrisiko bei 4,7%, das Metastasierungsrisiko bei 25,5%, und die Sterblichkeitsrate bei 13,2%.

Die durchschnittliche Tumordicke betrug 1,65mm. Der durchschnittliche SHA betrug 1,51cm.

In der Patientengruppe bei der der von der DDG empfohlene Sicherheitsabstand unterschritten wurde, lag das Lokalrezidivrisiko bei 10,9%, die Metastasierungsrate bei 32,6% und die Sterblichkeitsrate bei 15,5%.

Die durchschnittliche Tumordicke betrug 3,3mm. Der durchschnittliche SHA betrug 0,78cm.

Unter Einhaltung des von der DDG empfohlenen SHA lag die Metastasierungswahrscheinlichkeit bei 25,5%, bei unterschreiten des empfohlenen SHA

erhöhte sich die Metastasierungswahrscheinlichkeit um 28%, und die melanombedingte Sterblichkeit um 15%.

Das Lokalrezidivrisiko war unter Einhaltung des empfohlenen SHA um 43% niedriger als bei Unterschreitung des SHA.

Tabelle 13 Auswertung nach Einhaltung der SHA- Empfehlung der DDG

	SHA- Empfehlung eingehalten	SHA- Empfehlung unterschritten
øTD	1,65mm	3,3mm
øSHA	1,51cm	0,78cm
Lokalrezidivrate	4,7%	10,9%
Metastasierungsrate	25,5%	32,6%
melanombedingter Tod	13,2%	15,5%

4. Diskussion

4.1. Diskussion Gesamtpatientenkollektiv

In der Literatur werden Lokalrezidive unterschiedlich definiert, hier reicht die Bandbreite von in der Narbe vorkommend, bis 5cm über die Narbe hinaus auftretend. [42]

Hier gilt es jedoch zu differenzieren, da die Prognose bei einem durch persistierende Tumoranteile in der Exzisionsnarbe entstandenen Lokalrezidiv, eine völlig andere ist als bei einem aus einer Satellitenmetastase entstandenen Lokalrezidiv.

Lokalrezidive stellen im Gegensatz zu Satelliten- und In-transit Metastasen noch keine lymphogene Metastasierung dar und haben so noch weitgehend die prognostischen Eigenschaften des Primärtumors. [43,44]

In dieser Arbeit wird ein Lokalrezidiv als ein Tumorrezidiv in der Exzisionsnarbe oder im Transplantat bezeichnet, entstanden durch das Wachstum von nicht vollständig entfernten Tumoranteilen.

Sicherheitsabstände von bis zu über 1cm lassen sich häufig aus funktionellen und kosmetischen Gründen im Kopf und Halsbereich nicht einhalten.

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die Verringerung des von der DDG empfohlenen Sicherheitsabstandes mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko, einer erhöhten Metastasierungswahrscheinlichkeit oder einer erhöhten melanombedingten Sterblichkeit einhergeht.

Das Lokalrezidivverhalten stellt ein gutes Maß für die lokale vollständige Entfernung eines Tumors dar, insofern dies vollständig geschah, und noch keine lymphatische oder hämatogene Ausbreitung von Tumorzellen stattgefunden hat, ist die Wahrscheinlichkeit für einen Wiederauftritt des Tumors im Organismus sehr gering.

So war bei Patienten ohne Lokalrezidiv das Metastasierungsrisiko mit 27,6% gegenüber der Gruppe mit Lokalrezidiven 73,3% deutlich erniedrigt. Dies wirkte sich bei der Gruppe ohne Lokalrezidive auch positiv auf das Überleben aus so verstarben nur 14,2% der Patienten ohne ein Lokalrezidiv an einem metastasierenden Melanom, während bei

der Gruppe mit Lokalrezidiven die Wahrscheinlichkeit an einem metastasierenden Melanom zu versterben mit 46,7% deutlich erhöht war.

Die durchschnittliche Tumordicke bei Patienten mit Metastase ohne vorhergegangenes Lokalrezidiv betrug 3,31mm, während sie bei den Patienten mit Metastasen bei vorhergegangenen Lokalrezidiv nur durchschnittlich 2,87mm betrug, damit besteht kein Zusammenhang zur Tumordicke.

Das Bestehen eines Lokalrezidives korreliert in dieser Untersuchung also deutlich mit der weiteren Metastasierungswahrscheinlichkeit und der Wahrscheinlichkeit an einem metastasierenden Melanom zu versterben.

Bei vergleichbaren Untersuchungen ergaben sich ähnliche Ergebnisse, so entwickelten bei einer Untersuchung durch Cohn-Cedermark et al 28% der Patienten mit Lokalrezidiven anschließend Metastasen [47], und die Mortalität war bei Patienten mit Lokalrezidiven deutlich erhöht. [35]

Bei der Verhinderung der Metastasierung eines Melanoms, spielt der Faktor Zeit die wichtigste Rolle. Die Zeitdauer von der malignen Entartung von Zellen über die klinische Tumormanifestation hin bis zur Diagnose und schließlich der Exzision des Tumorgewebes ist als solche kaum, und höchstens im Sinne der Verbesserung der Tumurvorsorge und Früherkennung beeinflussbar.

Die Wahl des SHA stellt somit, über die Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Entfernung der Tumorzellen, einen der wenigen beeinflussbaren Faktoren bei der Verhinderung einer Metastasierung dar. Das Vorhandensein einer Metastasierung gilt als wichtigster Prognosefaktor bei Tumorerkrankungen, somit kommt der Wahl des SHA ein zentraler Stellenwert zu.

4.2. Auswertung nach SHA

Hierbei war die absolute Größe des gewählten Sicherheitsabstandes beim untersuchten Patientenkollektiv nicht ausschlaggebend, bei den untersuchten Patienten lag das Risiko ein Lokalrezidiv zu bekommen bei geringerem SHA mit 6,3% sogar minimal niedriger als bei der Gruppe mit größer gewähltem SHA mit 7,0%.

Die Wahrscheinlichkeit ein Lokalrezidiv zu entwickeln korreliert in dieser Untersuchung also nicht mit der absoluten Größe des gewählten Sicherheitsabstandes. Entsprechend des Lokalrezidivverhaltens gab es in dieser Untersuchung auch keine erhöhte Metastasierungsneigung oder eine erhöhte Sterblichkeit bei kleineren Sicherheitsabständen.

Allerdings gilt hier zu beachten, dass bei einem vermuteten profunderen Tumorgeschehen und bei einer größeren Tumordicke häufig automatisch ein größerer Sicherheitsabstand gewählt wurde, insofern dies anatomisch und ästhetisch möglich und zu vertreten war.

Diese Entscheidungen waren rückblickend, wie die Ergebnisse dieser Untersuchung im Hinblick auf das Lokalrezidivverhalten und den weiteren Krankheitsverlauf beim Patientenkollektiv zeigen, größtenteils richtig.

4.3. Auswertung nach Einhaltung der von der DDG empfohlenen Sicherheitsabstände

Bei der Unterschreitung des von der DDG empfohlenen Sicherheitsabstandes zeigte sich ein ähnliches Bild, so lag das Lokalrezidivrisiko in der Gruppe bei der von der DDG empfohlene Sicherheitsabstand unterschritten wurde mit 10,9% zwar deutlich erhöht gegenüber der Gruppe mit dem entsprechend der Empfehlungen der DDG gewählten SHA mit 4,7%.

Beim Metastasierungsrisiko und bei der melanombedingten Sterblichkeit zeigte sich ebenfalls bei der Gruppe in der die SHA- Empfehlung der DDG unterschritten wurde sein mit 32,6% vs. 25,5% höheres Metastasierungsrisiko und eine mit 15,2% vs. 13,2%

erhöhte melanombedingte Sterblichkeitsrate im Vergleich zur Patientengruppe mit eingehaltenen SHA-Empfehlung der DDG.

Diese Ergebnisse zeigen, dass in es dieser Untersuchung zwar eine Korrelation zwischen der Nichteinhaltung der von der DDG empfohlenen Sicherheitsabstände und dem Auftreten von Lokalrezidiven gibt, so traten bei reduziertem Sicherheitsabstand mehr Lokalrezidive auf, jedoch zeigte sich nur eine leicht erhöhte Metastasierungswahrscheinlichkeit und Sterblichkeit bei dieser Patientengruppe.

Diese Werte alleine deuten neben einem erhöhten Lokalrezidivrisiko auf eine schlechtere Prognose bei reduziertem Sicherheitsabstand hin, jedoch zeigt sich bei Betrachtung der durchschnittlichen Tumordicken und Sicherheitsabstände in den beiden Gruppen ein anderes Bild.

So war die durchschnittliche Tumordicke bei der Gruppe mit reduziertem SHA mit 3,3mm doppelt so groß, und der durchschnittliche tatsächlich verwendete Sicherheitsabstand betrug mit 0,78cm nur ungefähr die Hälfte als in der Gruppe mit von der DDG empfohlenen SHA mit 1,65mm durchschnittlicher Tumordicke und einem durchschnittlichen SHA von 1,51cm.

Es wurde also bei deutlich dickeren Tumoren ein reduzierter Sicherheitsabstand verwendet, ohne eine gravierende Verschlechterung beim Gesamtverlauf der Tumorerkrankung gegenüber der Gruppe mit dünneren Tumoren und größerem Sicherheitsabstand festzustellen. Alleine das Lokalrezidivrisiko zeigte sich deutlich erhöht.

Bei dem Patientenkollektiv konnte also der empfohlene Sicherheitsabstand der DDG unterschritten werden ohne einen schlechteren Verlauf der Tumorerkrankung zu riskieren.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Studien, die ebenfalls feststellten, dass ein reduzierter Sicherheitsabstand nicht zu einem erhöhten Lokalrezidivrisiko oder einem schlechteren Gesamtverlauf führen müssen. [35, 36]

Allerdings kommt eine aktuelle englische Metaanalyse zu dem Schluss, dass eine Reduktion der von den jeweiligen nationalen Leitlinien empfohlenen

Sicherheitsabständen eher nicht zu empfehlen ist, und die größer gewählten Sicherheitsabstände beim Lokalrezidivverhalten und Langzeitüberleben eher überlegen waren. [48]

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der prognostischen Wichtigkeit von Lokalrezidiven für den Gesamtverlauf, sowie mit dem Einfluss des bei der Tumorexzision gewählten Sicherheitsabstandes auf das Lokalrezidivverhalten, die Metastasierungswahrscheinlichkeit, sowie den melanombedingten Tod. Im Besonderen wurde untersucht wie sich die Größe und die Reduktion des empfohlenen Sicherheitsabstandes auf die Entstehung von Lokalrezidiven oder einer Verschlechterung des Gesamtverlaufs ausgewirkt haben.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten zum einen, dass der weitere Verlauf der Tumorerkrankung nach Auftreten eines Lokalrezidives prognostisch deutlich schlechter zu bewerten ist als wenn nach der Tumorexzision kein Lokalrezidiv auftritt. Zum anderen zeigen sie, dass die Größe des bei der Exzision gewählten Sicherheitsabstandes nicht mit der Wahrscheinlichkeit ein Lokalrezidiv zu entwickeln korreliert. So ist bei diesem Patientenkollektiv im Nachhinein von der adäquaten Wahl des Sicherheitsabstandes in Abhängigkeit vom Tumorgeschehen auszugehen. Hier gilt zu beachten dass viele der durchgeführten Exzisionen, deren Sicherheitsabstand heute den Empfehlungen der DDG entspricht, in den 80er und 90er Jahren zu einem Zeitpunkt erfolgten, als der damals verwendete Sicherheitsabstand als deutlich reduziert betrachtet wurde.

Bei der Untersuchung des Lokalrezidivverhaltens und des weiteren Verlaufs der Tumorerkrankung in Abhängigkeit der heute gültigen Empfehlungen zum Sicherheitsabstand zeigte sich dann wie damals vermutet, dass eine Reduktion des selbst nach heutigem Stand von der DDG empfohlenen Sicherheitsabstandes in bestimmten anatomisch anspruchsvollen Körperregionen durchgeführt werden kann, ohne ein erhöhtes Metastasierungsrisiko oder eine erhöhte melanombedingte Sterblichkeit zu riskieren.

Die Entscheidung über die Reduktion des Sicherheitsabstandes sollte der Operateur jedoch nur nach Abwägung des möglichen ästhetischen Gewinns, der anatomischen und funktionserhaltenden Durchführbarkeit und des Gesamttumorgeschehens mit dem aufgeklärten Patienten gemeinsam treffen, da auch die Gesamtstudienlage nicht eindeutig ist und weitere Untersuchungen in der Zukunft zeigen müssen, wohin sich die Empfehlungen für die Sicherheitsabstände verschieben.

6. Literaturverzeichnis

1. Osterlind A., Tucker MA., Stone BJ., Jensen OM.
The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. IV. No association with nutritional factors, alcohol, smoking or hair dyes.
Int J Cancer. 1988 Dec 15;42(6):825-8.
2. Park S. L. et al 2012
Risk Factors for Malignant Melanoma in White and Non-White/ Non-African American Populations: The Multiethnic Cohort
Cancer Prev Res (Phila). 2012 March ; 5(3): 423–434. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0460.
3. Kabigting F.D. et al. 2009
Malignant melanoma in African-Americans
Dermatology Online Journal 15 (2): 3
4. Linos E. et al 2009
Increasing burden of melanoma in the United States
J Invest Dermatol. 2009 July ; 129(7): 1666–1674. doi:10.1038/jid.2008.423
5. Kaatsch P. et al 2012
Krebs in Deutschland 2007/2008
Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. S 60-63 8. Ausgabe, 2012
6. Gandini et al 2005
Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure.
European journal of cancer 2005 Jan;41(1):45-60.
7. Mandelcorn-Monson R. et al 2011
Sun Exposure, Vitamin D Receptor Polymorphisms FokI and BsmI and Risk of Multiple Primary Melanoma
Cancer Epidemiol. 2011 December ; 35(6): e105–e110.
doi:10.1016/j.canep.2011.03.003.
8. Armstrong BK., Kricger A.
The epidemiology of UV induced skin cancer
J Photochem Photobiol B. 2001 Oct;63(1-3):8-18.
9. Armstrong C. 2011
Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of early-onset melanoma
Int J Cancer 2011 May 15; 128(10): 2425–2435

10. Husain Z., Pathak MA., Flotte T. and Wick M.
Role of Ultraviolet Radiation in the Induction of Melanocytic Tumors in Hairless Mice following 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene Application and Ultraviolet Irradiation I
CANCER RESEARCH 51, 4964-4970, September IS. 1991
11. Nordling C. 1953
A new theory on cancer-inducing mechanism.
Br J Cancer. 1953 Mar;7(1):68-72
12. Knudson AG. Jr. 1971
Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma.
Proc Natl Acad Sci U S A. 1971 Apr;68(4):820-3
13. Greene MH. 1978
Precursor lesions in familial melanoma.
Semin Oncol. 1978 Mar;5(1):85-7
14. Bradford PT. et al. 2011
Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair.
J Med Genet. 2011 Mar;48(3):168-76. doi: 10.1136/jmg.2010.083022. Epub 2010 Nov 19.
15. Green A., MacLennan R., Siskind V. 1985
Common acquired naevi and the risk of malignant melanoma.
Int J Cancer 1985 Mar 15;35(3):297-300.
16. Grob JJ. et al. 1990
Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma.
Cancer. 1990 Jul 15;66(2):387-95.
17. Holly EA. et al. 1987
Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma
J Am Acad Dermatol. 1987 Sep;17(3):459-68.
18. Clark WH. Jr. et al. 1984
A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma.
Hum Pathol. 1984 Dec;15(12):1147-65
19. Krüger S. et al 1992
Epidemiologic evidence for the role of melanocytic nevi as risk markers and direct precursors of cutaneous malignant melanoma. Results of a case control study in melanoma patients and nonmelanoma control subjects.
J AM Acad Dermatol. 1992 Jun;26(6):920-6

20. Tronnier et al. 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. 1997 Oct;48(10):720-9
21. Clark et al. 1969
The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin.
Cancer Res. 1969 Mar;29(3):705-27
22. Breslow A.
Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma.
Ann Surg. 1970 Nov;172(5):902-8
23. Balch CM et al. 1978
A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods.
Ann Surg. 1978 Dec;188(6):732-42.
24. Austin PF. et al. 1994
Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population
Ann Surg Oncol. 1994 Nov;1(6):487-94
25. Balch CM. et al.1982
A comparison of prognostic factors and surgical results in 1,786 patients with localized (stage I) melanoma treated in Alabama, USA, and New South Wales, Australia
Ann Surg. 1982 Dec;196(6):677-84
26. Garbe C., Orfanos CE.
Epidemiology of malignant melanoma in central Europe: risk factors and prognostic predictors. Results of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society.
Pigment Cell Res. 1992;Suppl 2:285-94
27. Konofaos P. et al. 2014
Sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: A propos of 144 cases.
J BUON. 2014 Jan-Mar;19(1):263-72
28. Gershenwald JE. et al. 1999
Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients.
J Clin Oncol. 1999 Mar;17(3):976-83

29. Balch CM. et al. 2009
Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification.
J Clin Oncol. 2009 Dec 20;27(36):6199-206. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799.
Epub 2009 Nov 16.
30. Brand CU. et al. 1997
Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors.
Cancer. 1997 Jun 15;79(12):2345-53.
31. Balch CM. et al. 2009
Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification.
J Clin Oncol. 2009 Dec 20;27(36):6199-206. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799.
Epub 2009 Nov 16
32. Handley WS. 1907
The pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment.
Lancet 1907;i:927-96
33. Veronesi U. et al. 1988
Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm.
N Engl J Med. 1988 May 5;318(18):1159-62.
34. Breslow A., Macht SD. 1977
Optimal size of resection margin for thin cutaneous melanoma.
Surg Gynecol Obstet. 1977 Nov;145(5):691-2
35. Balch CM. et al. 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. 2001 Mar;8(2):101-8
36. Heaton KM. et al. 1998
Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (>4mm) primary melanoma.
Ann Surg Oncol. 1998 Jun;5(4):322-8
37. Breuninger H., 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. 1988 Feb;154(2):167-71
38. Bene NI. Et al: 2008
Mohs micrographic surgery is accurate 95.1% of the time for melanoma in situ: a prospective study of 167 cases.
Dermatol Surg. 2008 May;34(5):660-4. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.34124.x.
Epub 2008 Feb 6

39. Pflugfelder et al. 2010
Incisional biopsy and melanoma prognosis: Facts and controversies.
Clin Dermatol. 2010 May-Jun;28(3):316-8. doi:
10.1016/j.clindermatol.2009.06.013.
40. Veronesi U., Cascinelli N.
Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma.
Arch Surg. 1991 Apr;126(4):438-41.
41. Sladden MJ. et al. 2009
Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma.
Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD004835. doi:
10.1002/14651858.CD004835.pub2.
42. Heenan PJ. et al.1992
The effects of surgical treatment on survival and local recurrence of cutaneous malignant melanoma.
Cancer. 1992 Jan 15;69(2):421-6.
43. MacCormack MA., Rogers GS., Cohen LM. 2004
Local melanoma recurrence: a clarification of terminology.
Dermatol Surg. 2004 Dec;30(12 Pt 2):1533-8. Review.
44. Brown CD., Zitelli JA.
The prognosis and treatment of true local cutaneous recurrent malignant melanoma
Dermatol Surg. 1995 Apr;21(4):285-9
45. Garbe C. et al. 2008
Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma
Melanoma Res. 2008 Feb;18(1):61-7..
46. Balch CM. et al. 2009
Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification
J Clin Oncol. 2009 Dec 20; 27(36): 6199–6206.
47. Cohn-Cedermark G. et al 1997
Outcomes of patients with local recurrence of cutaneous malignant melanoma: a population based study
Cancer. 1997 Oct 15;80(8):1418-25.

48. Wheatly K et al. 2016
Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation.
Cancer Treat Rev. 2016 Jan;42:73-81. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.10.013. Epub 2015 Nov 10.
49. Adarsh Vennepureddy et al. 2015
Novel Drugs and Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Melanoma
J Clin Med Res. 2016 Feb; 8(2): 63–75.
50. J. K. Tietze, C. Berking 2014
New treatment options for metastatic melanoma
Dtsch med Wochenschr 2014; 139(28/29): 1462-1467
51. Rauschenberg, R., Garzarolli, M., Dietrich, U., Beissert, S. and Meier, F. (2015)
Systemtherapie des metastasierten malignen Melanoms
JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 13: 1223–1238.
doi:10.1111/ddg.150_12891
52. Garbe, C.
Dermatologische Onkologie
Springer Verlag 1997

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Planung und Fragestellung dieser Arbeit sowie die Festlegung des Patientenkollektives erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Hans-Martin Häfner als Doktorvater.

Das Auswerten der Patientenakten und Zusammentragen der Patienten und Tumordaten erfolgte durch mich im Archiv der Universitäts- Hautklinik Tübingen in Bodelshausen.

Die anschließende statistische Auswertung und das Erstellen der Schaubilder und Tabellen erfolgte mit freundlicher Hilfe und Anleitung durch Doris Guenon und Dr. Hans- Peter Duerr aus dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

Ich versichere diese Arbeit selbstständig verfasst, und die von mir verwendeten Quellen angegeben zu haben.

Stuttgart, den 21.01.2017