

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie  
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Ch. Marsch



**Paratumorale Epidermishyperplasie bei malignen Melanomen der Haut - ein  
neuer primärer Prognosefaktor.**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**von Jan Hendrik Bartels**

geboren am 07.01.1976 in Hildesheim

Betreuer: Prof Dr. med. P. Helmbold

Gutachter: Prof. Dr.med. P. Helmbold, Heidelberg

Gutachter: Prof. Dr.med. H.-J. Holzhausen, Halle

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.11.2008

**urn:nbn:de:gbv:3-000015137**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000015137>]

## **Referat und bibliographische Beschreibung**

**Einleitung:** Für das maligne Melanom sind mehrere klinische und histologische Prognosefaktoren bekannt. Es besteht jedoch ein Mangel an Prädiktoren des Verlaufs bei großen Tumoren (T3/T4). In einer Pilotstudie wurde kürzlich die paratumorale Epidermishyperplasie (PTEH) als ein neues histologisches Prognosekriterium an Melanomen mit einer Eindringtiefe von  $\geq 3,0$  mm beschrieben.

**Ziel:** An einem größeren Patientenkollektiv mit dicken und dünnen Melanomen der humanen Haut sollte geklärt werden, ob die PTEH ein prognostisch relevantes Charakteristikum von primären Melanomen ist.

**Material und Methoden:** Eingeschlossen wurden alle primären malignen Melanome der Haut (n=513), die zwischen 1980 und 1991 in unserer Klinik operiert wurden und von denen noch histologisches Material zugänglich war. Die Messung der maximalen PTEH in Millimetern erfolgte an HE gefärbten Schnittpräparaten.

**Ergebnisse:** Das Merkmal der PTEH konnte bei 115/513 Melanomen nachgewiesen werden und fand sich gehäuft bei größeren Tumoren (T3/T4:75/157), während kleinere Tumoren nur sehr selten eine PTEH aufwiesen (T1/T2:40/356). Bei den T3/T4 Melanomen (n=157) fand sich ein hochgradiger Zusammenhang zwischen der PTEH  $\geq 1,0$  mm und dem Gesamtüberleben bzw. dem rezidivfreien Überleben. In der Gruppe der T3 und T4 Tumoren war ein unabhängiger Einfluss einer PTEH  $\geq 1,0$  mm gegenüber  $< 1,0$  mm auf das Gesamtüberleben (p=0,002) und das rezidivfreie Überleben (p=0,015) nachweisbar in der Cox-Regression. In der multivariaten Cox-Regression erwies sich die PTEH  $\geq 1,0$  mm als das für Melanome mit einer Tumordicke von  $> 3,0$  mm einflussreichste Prognosekriterium. Eine PTEH  $\geq 1,0$  mm geht mit einer deutlichen Verbesserung der Prognose dicker Melanome einher.

**Schlussfolgerungen:** Eine PTEH tritt besonders bei T3 und T4 Tumoren auf. Der Prognosefaktor der PTEH ist nach vorliegendem Resultat ein wichtiger und unabhängiger Prognosefaktor für Melanome mit hoher Eindringtiefe. Die PTEH ist einfach zu bestimmen und als Standardprognosekriterium maligner Melanome prinzipiell geeignet.

## Inhaltsverzeichnis

### Inhaltsverzeichnis

#### Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Bekannte primäre Prognosefaktoren	2
1.2	Sekundäre Prognosefaktoren	4
1.3	Bisherige Datenlage zur Rolle der paratumoralen Epidermis- hyperplasie (PTEH)	5
<b>2</b>	<b>Zielstellung</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methode</b>	<b>6</b>
3.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs	6
3.1.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien	6
3.1.2	Beschreibung des Patientenkollektivs	7
3.2	Methode	11
3.2.1	Histologische Präparate	11
3.2.2	Bestimmung der paratumoralen Epidermishyperplasie	11
3.2.3	Klinische Basisdaten und Rohdatentabelle	12
3.2.4	Bestimmung zusätzlicher histopathologischer Kriterien	12
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>13</b>
4.1	Genauigkeit der Methode	13
4.2	Häufigkeit des Auftretens der PTEH und Definition der Messgröße	14
4.3	Beurteilung der Gesamtpopulation nach Überlebenskriterien	15
4.4	Beurteilung der T3 und T4 Tumore nach Überlebenskriterien	20
4.4.1	Beschreibung der klinischen und histopathologischen Basisdaten der Population mit T3 und T4 Tumoren	20
4.4.2	Statistische Berechnungen der T3 und T4 Tumore	21
4.4.3	Graphische Darstellung aller signifikanten Kovariaten in Abhängigkeit des Gesamtüberlebens	23
4.4.4	Graphische Darstellung aller signifikanten Kovariaten in Abhängigkeit des rezidivfreien Überlebens	25

4.5	Ergebnisse der Rationalen von der PTEH zur paratumoralen Epidermisdicke (PED) und der PTEH zur Tumordicke bei T3 und T4 Tumoren	28
4.5.1	Rationalen der PTEH zur paratumoralen Epidermisdicke	28
4.5.2	Rationalen der PTEH zur Tumordicke	30
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>32</b>
5.1	Genauigkeit der Methode	32
5.2	Häufigkeit des Auftretens der PTEH und Definition der Messgröße	33
5.3	Paratumorale Epidermishyperplasie (PTEH) im Gesamtpatientengut	33
5.4	Beurteilung der Gesamtpopulation nach Standardprognosekriterien	34
5.5	Paratumorale Epidermishyperplasie in der Subgruppe der T3 und T4 Tumoren	37
5.6	Abhängigkeit der PTEH von der Epidermisdicke und der Tumordicke	37
5.7	Spekulationen über die biologischen Mechanismen der Entstehung der PTEH und über deren Wirkung bei malignen Melanomen	38
<b>6</b>	<b>Schlussfolgerungen</b>	<b>39</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>40</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>42</b>
<b>9</b>	<b>Thesen der Arbeit</b>	<b>51</b>
<b>10</b>	<b>Anlage</b>	<b>53</b>
	<b>Lebenslauf</b>	
	<b>Selbständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Dissertationsversuche</b>	
	<b>Danksagung</b>	

## Verzeichnis der Abkürzungen

ALM	Akrolentiginöses Melanom
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
Max.	Maximal
mm	Millimeter
n	Anzahl
NM	Noduläres Melanom
p	Signifikanz
PTEH	Paratumorale Epidermishyperplasie
ED	Epidermisdicke (im Bereich normaler Haut eines Vergleichareals)
SD	Standardabweichung
SSM	Superfiziell-spreitendes-Melanom
TANS	Abkürzung der Risikolokalisation (upper trunk, upper arm, neck, scalp)
T	Tumorstadien
T1	≤ 1,0 mm
T2	1,01 - 2,0 mm
T3	2,01 - 4,0 mm
T4	> 4,0 mm

## **1 Einleitung**

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor des melaninbildenden Systems. Es gehört zu den aggressivsten Tumoren der Haut oder Schleimhaut und neigt zu lymphatischer und/oder hämatogener Metastasierung [14]. Die Inzidenz des malignen Melanoms stieg weltweit in den letzten Jahren für beide Geschlechter an [13,28-31,38,51,62,63,66,75]. Die höchste Inzidenz in Europa mit über 15 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr wird in Skandinavien beobachtet. Etwas geringere Inzidenzen finden sich in den mediterranen Ländern Europas mit 5-7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr [38]. Jedoch ist die bei Erstdiagnose gemessene Tumordicke durch zahlreiche Aufklärungskampagnen in den letzten Jahren rückläufig. Aufgrund der auch zukünftig ansteigenden Zahl maligner Melanome ist es wichtig, nach neuen Prognosefaktoren zu suchen. In den vergangenen Jahren beschäftigten sich viele Arbeiten mit Prognosefaktoren bei malignen Melanomen [1,8,10,17,19,55,60,72,73]. Bisher konnten schon zahlreiche klinische und histopathologische Prognosefaktoren gefunden werden. Die meisten Studien untersuchten den ungünstigen Krankheitsverlauf und nehmen den Tod und die Metastasierung als Endpunkt ihrer Beobachtungen.

Diese Arbeit wurde durch eine Pilotstudie aus unserem Haus angeregt, in der anhand eines kleinen Patientenkollektivs mit Primärtumoren hoher Eindringtiefe ein histologisches Merkmal gefunden wurde, welches mit einem günstigen Krankheitsverlauf einhergeht. Vor allem wurde neben dem Gesamtüberleben auch das rezidivfreie Überleben besonders berücksichtigt [32].

Bei der paratumoralen Epidermishyperplasie (PTEH) handelt es sich um eine Hyperplasie der Epidermiszellen, die den Tumor manschettenartig umfasst. Gemessen wird sie unter einer gedachten Linie der Epidermis in HE gefärbten Schnittpräparaten. Der Begriff der paratumoralen Epidermishyperplasie ist in der Literatur ansonsten nicht beschrieben.

In der vorliegenden Arbeit soll nun die Hypothese, dass Patienten mit hohen Tumoreindringtiefen ein besonderes histologisches Merkmal aufweisen und dadurch einen günstigeren Krankheitsverlauf haben, an einer größeren Fallzahl geprüft werden. Neben Tumoren mit großer Dicke, sollten auch Melanome mit geringer Eindringtiefe zur Untersuchung herangezogen werden.

## 1.1 Bekannte primäre Prognosefaktoren

Die von Breslow 1970 erstmals beschriebene **Tumoreindringtiefe** in mm hat sich zum prognostisch relevantesten Faktor bei malignen Melanomen entwickelt. Die vertikale Tumordicke konnte erstmals in prognostisch günstige (Tumordicke < 0,76 mm) und prognostisch ungünstige (Tumordicke > 3,0 mm) Gruppen unterteilt werden [15]. Ab einer Tumoreindringtiefe von > 6,0 mm zeigt sich aber keine weitere Verschlechterung der Prognose. Es besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Tumordicke und der Zehnjahresüberlebenswahrscheinlichkeit [18,52]. Nach der neuen AJCC-Klassifikation werden die Melanome in T1 bis T4 Tumore eingeteilt, die unterschiedliche prognostische Wertigkeiten haben [5,40]. 1969 wurden von Clark die Level I bis IV der Mikroinvasion beschrieben, die sich nach der Invasion der anatomischen Schichten richtet (Level I = in situ bis Level V = Subkutis) [22].

Der **Invasionslevel nach Clark** hat eine besondere prognostische Aussagekraft bei dünnen Melanomen  $\leq 1,0$  mm [5].

Die **Ulzeration** stellt einen Hauptprognosefaktor dar [34,67,69,73,78,85,89]. Bei dünnen (< 1,0 mm) und sehr dicken (> 4,0 mm) Melanomen hat die Ulzeration keinen signifikanten Einfluss mehr auf die Prognose [60]. Jedoch ist der negative Einfluss der Ulzeration auf die Prognose besonders signifikant im Stadium T2 und T3 nach der AJCC-Klassifikation [34].

Betrachtet man die **Mitoserate** mit der Tumorulzeration in einer gemeinsamen Analyse, verliert die Tumorulzeration an Bedeutung und die Mitoserate gewinnt eine signifikante unabhängige prognostische Relevanz [8]. Eine Mitoserate von mehr als 6 Mitosen/qmm ist ein prognostisch ungünstiges Kriterium [90]. Das Produkt von Mitoseindex und Tumordicke hat eine hohe prognostische Aussagekraft [82]. Insbesondere in dünnen Tumoren sind Mitosen nur schwer nachweisbar [57].

Die Bedeutung des **histologischen Subtyps** des malignen Melanoms als eigenständiger prognostischer Faktor ist umstritten. Während einige Autoren einen Einfluss fanden, konnte die bisher größte Studie zeigen, dass der Bautyp kein eigenständiger prognostischer Faktor ist. Offenbar manifestiert sich die Prognoseprädiktion hier über die hohe Eindringtiefe, die Ulzeration und andere

Faktoren [2,21,60,97]. Die schlechteste Prognose haben das noduläre und das akrolentiginöse Melanom [6,9].

In der **Lokalisation** des Melanoms zeigen sich Unterschiede bei Männern und Frauen. Männer zeigen überwiegend am Stamm und Frauen eher an den Unterschenkeln lokalisierte Tumoren [24,87,88,99]. Dabei haben Frauen im Mittel geringere Tumoreindringtiefen und eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit [12,43,50,68,87].

Es ist bekannt, dass die Tumorlokalisierung einen prognostischen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat [27,41,60,67]. Lokalisationen an oberer Extremität, unterer Extremität, Palmae/Plantae, Kopf/Nacken und Stamm stellen eine ungünstige Prognose dar [10,36]. Zu diesem Thema wurden die Begriffe TANS (upper trunk, upper arm, neck, scalp) und BANS (upper back, posterior arm, neck, scalp) geprägt [11,39,59].

Die Diagnose des malignen Melanoms wird meist zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr gestellt. **Frauen** erkranken häufiger am malignen Melanom, wengleich der Anteil an **Männern** unter den Melanompatienten in den vergangenen Jahren stark zugenommen hat [19,38,99].

Das **Alter** hat einen deutlichen, jedoch vergleichbar geringen Einfluss auf die Prognose der Melanompatienten [24,52,60,73,79].

Die Mehrzahl der malignen Melanome entsteht de novo ohne Vorhandensein eines **Naevuszellnaevus** [20,70]. Lediglich bei ca. 20-30 % der Patienten entwickelt sich ein Melanom aus einem Naevuszellnaevus [42,80,93]. Dabei haben besonders große kongenitale Naevi ein erhöhtes Risiko ein malignes Melanom zu entwickeln [65,100]. Es wird angenommen, dass auf einem erworbenen Naevuszellnaevus entstandene Melanome unabhängig von der Eindringtiefe eine geringere Metastasierungstendenz und eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit haben [90,92]. Insbesondere bei dünnen Tumoren zeigt sich eine Assoziation zu einem Naevuszellnaevus [80].

Der Einfluss der **entzündlichen Infiltration** als Prognosefaktor wurde erstmals 1969 von Cochran beschrieben [23]. Es ist bekannt, dass der Grad der lymphozytären Infiltration mit der zunehmenden Dicke des Tumors abnimmt [58]. Die Bedeutung des Infiltrates als Prognosefaktor wird in verschiedensten Studien unterschiedlich dargelegt [16,90].

Die prognostische Wertigkeit der **Regression** (=Tumorzellverlust durch entzündliche Vorgänge) wird kontrovers diskutiert [35,78]. Dünne Melanome (< 0,75 mm) zeigen häufiger eine Regression [6,23,88], die hinsichtlich der Prognose eine negative Bedeutung hat. Melanome mit geringer Eindringtiefe und Zeichen der Regression waren vorher vergleichsweise dicker. Sie zeigen häufiger Tendenzen zu Spätrezidiven.

Die **Gefäßinvasion** kann als prognostisch ungünstiges Zeichen bei verschiedensten Malignomen gesehen werden [26]. Beim malignen Melanom besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der vertikalen Tumoreindringtiefe und der Gefäßinvasion. Ein Anstieg der Gefäßzahl konnte in Abhängigkeit von Tumordurchmesser und Ulzeration festgestellt werden [17,94]. Es handelt sich offenbar nicht um einen unabhängigen Prognosefaktor [49,71].

Der vorherrschende **Zelltyp** maligner Melanome ist epitheloid, weiter in absteigender Häufigkeit spindel-, pleomorph-, klein- oder ballonzellig. Dabei ist die Prognose spindelzelliger Melanome möglicherweise besser als die der anderen Zelltypen [6,23,78,91,96].

Es sind noch weitere Prognosefaktoren in der Diskussion. Dazu zählen z.B. PAS-positive Netzwerke und genetische Faktoren [84,95].

Die Wertigkeit dieser Faktoren kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

## **1.2 Sekundäre Prognosefaktoren**

Bei den sekundären Prognosefaktoren handelt es sich um das Vorhandensein von Satelliten-, Intransit- und Lymphknotenmetastasen. Klinisch und mikroskopisch diagnostizierte Satellitenmetastasen um den Primärtumor herum und Intransitmetastasen zwischen dem Tumor und den regionalen Lymphknoten zeigen bereits eine deutliche intralymphatische Ausbreitung, die mit einer schlechten Prognose verbunden ist [5,47]. Mikrosatelliten beeinflussen das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben insbesondere bei Patienten mit dünnen Melanomen negativ [61]. Dabei ist auch die Wahrscheinlichkeit, regionale Lymphknotenmetastasen zu entwickeln, mehr von der bereits erfolgten Mikrometastasierung abhängig als von der Dicke des Tumors allein [46].

### **1.3 Bisherige Datenlage zur Rolle der paratumoralen Epidermishyperplasie (PTEH)**

In einer neuen Studie wurde die paratumorale Epidermishyperplasie erstmals beim malignen Melanom beschrieben. Die Aussagekraft der PTEH für die Prognose bei malignen Melanomen wurde in dieser Studie an einem kleinen Patientenkollektiv mit dicken Melanomen  $\geq 3,0$  mm untersucht. Eine PTEH von  $\geq 1,0$  mm geht mit einer besseren Prognose einher [33].

## **2 Zielstellung**

Ziel der Arbeit war es, den Faktor der paratumoralen Epidermishyperplasie in einem größeren Patientenkollektiv (n=513) im Hinblick auf seine prognostische Wertigkeit zu untersuchen.

Teilziele:

1. Optimierung der Messmethodik der paratumoralen Epidermishyperplasie (PTEH).
2. Feststellung der Häufigkeit des Auftretens einer PTEH bei malignen Melanomen und definieren einer Messgröße.
3. Analyse der Korrelation der PTEH mit Merkmalen der Patienten und der Primärtumoren.
4. Analyse der prognostischen Wertigkeit des Merkmals der PTEH in Bezug auf alle Melanome.
5. Analyse der prognostischen Wertigkeit des Merkmals PTEH in Bezug auf dicke Melanome (T3 und T4).
6. Untersuchung, ob sich die Quotienten PTEH/normale Epidermisdicke oder PTEH/Tumordicke besser zur Prädiktion eignen als die PTEH allein.

### **3 Material und Methode**

#### **3.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs**

##### 3.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden n=513 Fälle aufgenommen, die im Melanomregister der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg erfasst waren.

Einschlusskriterien:

- Operation zwischen 1980 und 1991 in o.g. Klinik
- Operation eines primären malignen Melanoms
- Histologischer Nachweis eines malignen Melanoms
- Noch vorhandenes histologisches Material von ausreichender Güte (klar beurteilbare HE-Schnitte und/oder Blöckchen vorhanden)

Ausschlusskriterien:

- Primäre Melanome der Schleimhäute, Augen oder innerer Organe
- Metastasierte Melanome mit unbekanntem Primum

## 3.1.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

**Tabelle 1: Klinische und histopathologische Basisdaten der Studienpopulation**

<b>Merkmal</b>		
Alter	52,91 Jahre $\pm$ 13,91, Median 52,67	10,2 bis 85,4 Jahre
Geschlecht w : m	315 : 198	
Tumorklassifikation	Gesicht 29/510, sonst. Kopf 10/510, Hals 7/510, Brust 44/510, Rücken 139/510, Unterbauch 8/510, Gesäß 2/510, Oberarm 61/510, Unterarm 32/510, Hand 4/510, Oberschenkel 43/510, Unterschenkel 108/510, Fuß 23/510	
TANS-Lokalisation	270/513 (52,6%)	
Max. Tumorfächenausdehnung	16,91 mm $\pm$ 9,80, Median 15,0	n=512
<b>Histologie</b>		
Tumorbautyp	SSM 343/513 (66,9%), NM 100/513 (19,5%), LLM 29/513 (5,7%), ALM 15/513 (2,9%), nicht klassifizierbar 25/513 (4,9%),	
Tumoreindringtiefe (Breslow)	2,06 mm $\pm$ 2,51, Median 1,0	n=510
AJCC-Klassifikation der Primärtumore	T1 261/510 (50,2%), T2 92/510 (18%), T3 77/510 (15,1%), T4 80/510 (15,7%)	
Level (Clark)	I 4/507 (0,8%), II 142/507 (27,7%), III 221/507 (44,1%), IV 110/507 (21,7%), V 27/507 (5,7%)	
Regression (histolog./klinisch)	73/510 (14,3%)	
Ulzeration (Histoschein/histolog. best.)	180/510 (35,3%)	
<b>Postoperativer Verlauf</b>		
Nachbeobachtungszeit	92,10 Monate $\pm$ 46,14, Median 106,0	
Rezidivfreie Zeit	81,78 Monate $\pm$ 49,94, Median 95,0	
Rezidiv	146/513 (28,5%)	
Tod gesamt	120/513 (23,4%)	
Tod an Melanom	91/513 (17,7%)	
Tod an anderen Erkrankungen oder unbekannte Todesursache	29/513 (5,7%)	
Lokalrezidiv, Satelliten- oder in Transit Metastase(n)	15/513 (2,9%)	
Lokale Lymphknotenfilia(e)	58/513 (11,3%)	
Fernmetastase(n)	68/513 (13,3%)	
<b>Primär-Therapie</b>		
Primäroperation	Sicherheitsabstand: 26,14 mm $\pm$ 14,40, Median 30,0	
Elektive Lymphknotendisektion	30/513 (5,8%)	
Sentinel Lymphknoten	0/513	
Primäre adjuvante Therapie	Chemotherapie 55/464 (11,9%) Immuntherapie 11/464 (2,4%) Komb. Chemoimmuntherapie 8/464 (1,7%)	

Legende 1: w=weiblich, m=männlich; TANS=upper trunk, upper arm, neck, scalp; max.=maximal

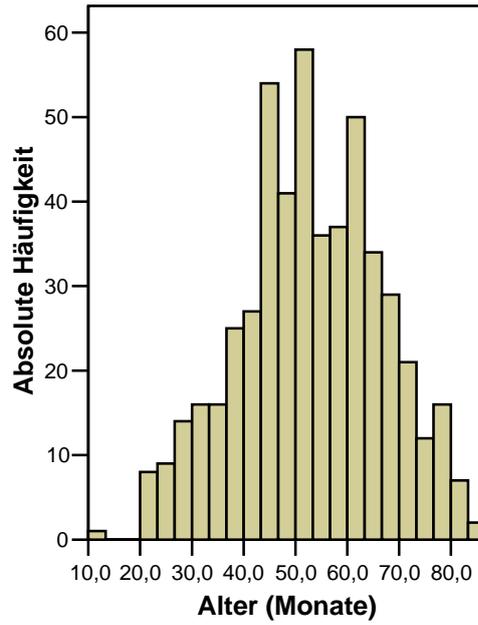


Abbildung 1: Histogramm der Häufigkeitsverteilung des Alters im Gesamtpatientengut

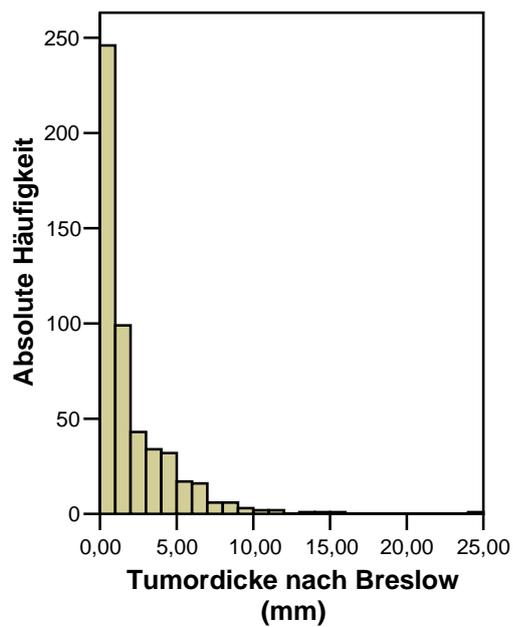
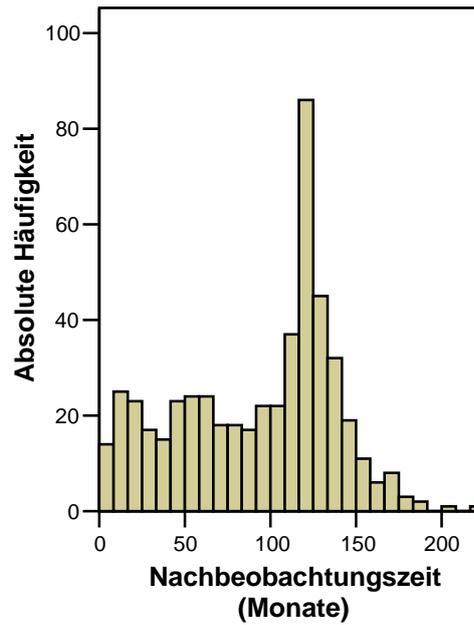
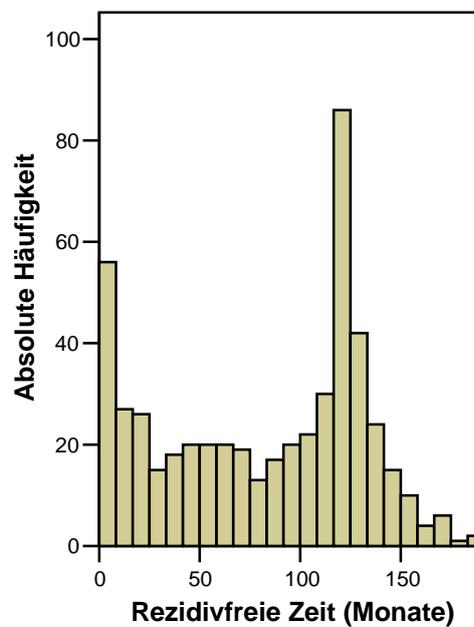


Abbildung 2: Histogramm der Häufigkeitsverteilung der Tumordicken nach Breslow im Gesamtpatientengut



**Abbildung 3: Histogramm der Häufigkeitsverteilung der Nachbeobachtungszeiten im Gesamtpatientengut**



**Abbildung 4: Histogramm der Häufigkeitsverteilung der rezidivfreien Zeit im Gesamtpatientengut**

Das Alter der Gesamtpopulation war, wie die Abbildung 1 zeigt, normalverteilt. Der Häufigkeitsgipfel lag um das fünfte Lebensjahrzehnt. Aus dem Histogramm der Abbildung 2 geht der hohe Anteil dünner Melanome im Gesamtpatientengut (n=513) hervor. Gliedert man die Tumordicke nach der AJCC-Klassifikation, werden nachfolgende Verteilungen deutlich. Melanome mit einer Tumordicke von  $\leq 1,0$  mm waren mit 50,2 % (n=261) am häufigsten vertreten. Tumoren mit einer Dicke von über 1,0 – 2,0 mm bilden 18 % (n=92) der untersuchten Fälle. 15,1 % (n=77) der Tumoren hatten eine Eindringtiefe zwischen 2,01 und  $< 4,0$  mm und 15,7 % (n=80) eine von  $> 4,0$  mm.

Ein großer Anteil der untersuchten Fälle wurde über einen Zeitraum von zehn Jahren nachgesorgt, wie die Abbildung 3 verdeutlicht. Ähnlich verhielt sich auch die Zahl der Patienten, die ein rezidivfreies Überleben von mehr als zehn Jahren hatten. Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der rezidivfreien Zeit.

Ein unabhängiges Zweitmalignom bildete sich bei n=17/467 Patienten (n=4 Mammakarzinome, n=5 Cervixkarzinome, n=1 Gallenkarzinom, n=1 Non-Hodgkin-Lymphom, n=1 Bronchialkarzinom, sowie n=5 weitere nicht genauer erfasste Zweitmalignome). Einen Überblick über die Therapie gibt Tabelle 1. Bei der Primärtherapie des Melanoms lag der Sicherheitsabstand der Exzision zwischen 0 mm und 50 mm. Unvollständig oder nicht exzidiert wurde 1/513 Tumoren. Grund dafür war in erster Linie ein fortgeschrittenes Tumorstadium. Bei n=32/513 Patienten wurden die lokalen Lymphknotenmetastasen mittels standardisierter radikaler Exzision adäquat therapiert [56]. Davon kamen n=17 Patienten mit einem metastatischen Erstmelanom, wobei in n=16/17 Fällen neben dem Primärtumor auch alle Metastasen entfernt werden konnten. Es handelte sich bei n=12/17 um lokoregionäre Filiae und n=5/17 Fernmetastasen. Lokalrezidive, Satelliten-, in-Transit- und Lymphknotenmetastasen wurden bei erstem Auftreten grundsätzlich komplett reseziert, mit Ausnahme von n=195 Fällen (wegen fortgeschrittener Tumorerkrankung). In n=8/464 Fällen wurde eine primäre Chemoimmuntherapie durchgeführt, n=55/464 Patienten erhielten eine Chemotherapie und n=11/464 eine Immuntherapie. In den übrigen Fällen wurde aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes oder aus anderen Gründen, wie z.B. des expliziten Patientenwunsches, auf diese Verfahren verzichtet.

## **3.2 Methoden**

### **3.2.1 Histologische Präparate**

Der Zugang zu den Fällen erfolgte über das Melanomregister der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Aus dem histologischen Archiv der Klinik wurden die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechenden Paraffin-Blöckchen und Präparate herausgesucht. Wegen der zum Teil schlechten Qualität der Präparate wurden grundsätzlich von allen vorhandenen Blöckchen neue Schnitte gefertigt und entsprechend dem Standardprotokoll mit dem Färbeautomat (Tissue Stainer TST 30) Hämatoxylin-Eosin gefärbt und eingedeckt (Eindeckautomat Medite Promounter RCM 2000). Bei 15 % der Fälle wurde auf die alten HE-Schnittpräparate allein zurückgegriffen, da hier die Paraffinblöckchen nicht verfügbar waren. In 10 % konnten alte und neu angefertigte HE-Schnitte ausgewertet werden. Bei den restlichen 75 % wurden ausschließlich neue Schnitte zur Analyse verwendet.

### **3.2.2 Bestimmung der paratumoralen Epidermishyperplasie**

Die Beurteilung der paratumoralen Epidermishyperplasie (PTEH) erfolgte mittels eines Mikroskops (Jenalumar, Zeiss Jena) bei 10facher Vergrößerung an Hämatoxylin und Eosin gefärbten Schnitten (Abbildung 18-20). Dabei wurde die paratumorale Epidermisdicke zunächst qualitativ beurteilt und in Millimetern ermittelt. Gemessen wurde die minimale und maximale Längenausdehnung der Epidermisdicke an beiden Tumorrändern unter einer gedachten Linie zwischen den tiefsten Punkten der normalen Epidermisdicke (ED) außerhalb des Tumors (Abbildung 21). Bedingung war, dass sich lateral der Messpunkte keine Tumorzellen mehr befanden. Zusätzlich wurde die normale Epidermisdicke unter dem Stratum granulosum an jeweils vier Messpunkten erfasst und gemittelt. Von jedem Tumor gab es zwischen einem und vier Schnitte. Das ergab von n=513 Fällen 771 Präparate, an denen insgesamt 1481 Messpunkte untersucht wurden. Die intratumorale Epidermishyperplasie wurde ebenfalls erfasst.

### **3.2.3 Klinische Basisdaten und Rohdatentabelle**

Das Melanomregister der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wird seit 1989 prospektiv computerbasiert geführt. Die Daten der Patienten, die zwischen 1980 und 1989 an der Einrichtung wegen eines Melanoms behandelt wurden, konnten zwischen 1989 und 1991 retrospektiv aus einem vorher geführten karteikartenbasierten Register bzw. aus der Patientenakte heraus in das Computerprogramm (Software „MM-Doc“, Deutsche Dermatologische Gesellschaft, AG Dermatologische Onkologie, U. Ellwanger, Tübingen) lückenlos aufgenommen werden. Für die hier vorliegende Studie wurden pro Patient 171 Datenfelder aus der Registersoftware entnommen und in einer Rohdatentabelle (Microsoft Excel 2000, Microsoft Cooperation) mit 60 neu gemessenen bzw. aus vorherigen Items errechneten Daten kombiniert.

Fehlende und unvollständige Datensätze wurden durch Akteneinsichten und schriftliche Recherche bei den Patienten sowie deren weiterbetreuenden Ärzten, soweit möglich, vervollständigt. Dazu wurden 182 Patienten und deren weiterbehandelnde Ärzte angeschrieben. Der Datenrücklauf betrug 127 Fälle.

Für die Analyse wurden genutzt: Alter, Geschlecht, Lokalisation, horizontaler Tumordurchmesser, Erstmelanom, multiple unabhängige Melanome, unabhängige Zweitmalignome, Tumoreindringtiefe nach Breslow, Invasionslevel nach Clark, histologischer Subtyp, Entstehung auf NZN, Ulzeration, Regression, Tumorausbreitung bei Erstdiagnose, Alter zum Zeitpunkt der Operation, minimaler Sicherheitsabstand, primäre und sekundäre Therapien, Nachbeobachtungszeitraum, rezidivfreie Zeit, Tod, Todesart, Art der Metastase.

### **3.2.4 Bestimmung zusätzlicher histopathologischer Kriterien**

Die Mitoserate wurde in jeweils 10 High power fields (HPF, 40er Vergrößerung) im HE-Präparat bestimmt und ein Mittelwert in Mitosen pro HPF angegeben. Da zum Teil Angaben zur Ulzeration fehlten, wurde in diesen Fällen (n=128) die Ulzeration neu bestimmt. Die Tumoreindringtiefe wurde auf Plausibilität kontrolliert und bei n=28 Fällen neu determiniert, da hier primär zu ungenau gemessen worden war oder die Angaben fehlten.

## **4 Ergebnisse**

Im Ergebnisteil der Arbeit wird anfangs die Genauigkeit der Messmethode und die Häufigkeit des Auftretens der PTEH dargestellt.

Im zweiten Teil wird bei den statistischen Berechnungen das gesamte Kollektiv herangezogen, also sowohl Patienten mit dicken als auch dünnen Tumoren, um eine Aussage über das Gesamtüberleben und die PTEH als Prognosefaktor zu machen.

Anschließend werden die statistischen Berechnungen nur für Tumoren der Größe T3 und T4 nach der AJCC-Klassifikation vorgenommen, da hier der Hauptanteil der Tumoren mit PTEH lag. Zum Schluss werden die Verhältnisse der PTEH zur Epidermisdicke und der PTEH zur Tumordicke nach Breslow hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft analysiert.

### **4.1 Genauigkeit der Methode**

Die Verlässlichkeit und Genauigkeit der Messmethode ist für die spätere Anwendung in der Praxis von Bedeutung. Um die Reproduzierbarkeit der Messungen zu bestimmen, wurde eine repräsentative Gruppe (n=26) von Fällen ausgewählt und unter verblindeten Bedingungen auf das Merkmal PTEH hin untersucht. Es wurden je Präparat fünf Bestimmungen vorgenommen. Dabei wurde die minimale und maximale PTEH bestimmt. Die Qualität der Messmethodenoptimierung wurde mit dem Variabilitätskoeffizienten (VK) beschrieben. Dieser gibt an, wie viel Prozent vom arithmetischen Mittelwert die Standardabweichung beträgt [45]:

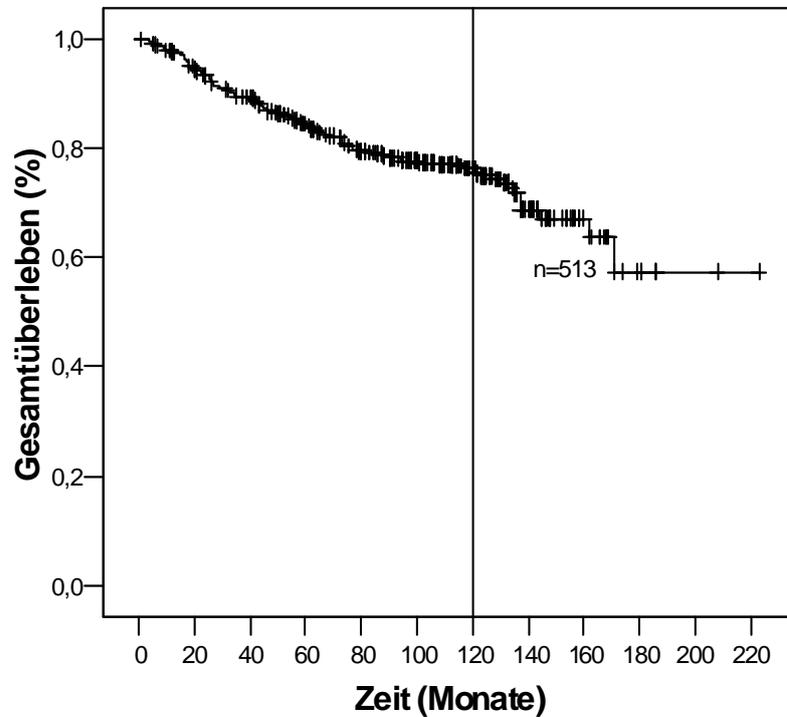
$$\text{Variabilitätskoeffizient} = s/\bar{x} \cdot 100\%$$

Für die maximale PTEH betrug der VK  $0,075 \pm 0,008$  und für die minimale PTEH  $0,117 \pm 0,003$ .

## **4.2 Häufigkeit des Auftretens der PTEH und Definition der Messgröße**

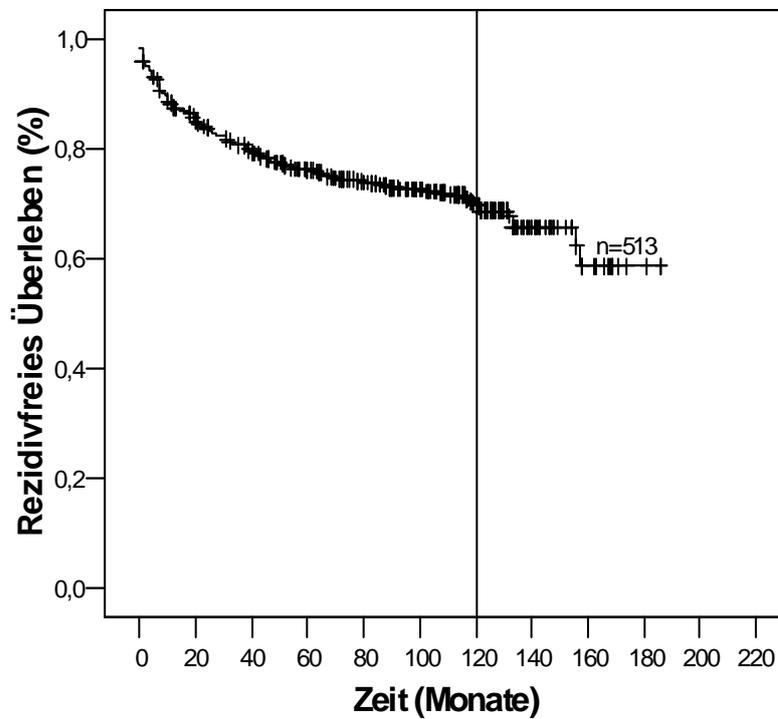
Das Merkmal der PTEH konnte in 115/513 Fällen nachgewiesen werden. Das sind 22,4 % des Gesamtkollektivs. Im Mittel erhielt damit jeder Tumor 2,9 Messpunkte. In den n=115 Fällen, in denen das Merkmal positiv war, wurde an n=348 (Mittelwert 3,0 Messpunkte pro Tumor) Messpunkten untersucht. Bei 107/115 Melanomen lag die maximale PTEH im Zentralschnitt. Als Zentralschnitt war hier die Schnittebene definiert, in der die größte Tumoreindringtiefe nach Breslow ermittelt wurde. Lediglich bei 6/115 Fällen war die maximale PTEH nicht im Zentralschnitt zu finden. Hier lag die Abweichung der im Zentralschnitt gemessenen PTEH allerdings nur bei  $2,0 \pm 1,4$  %. Bei 2/115 Tumoren wiesen mehrere Schnitte eine gleiche Tumordicke oder PTEH auf. Da 93 % der Messereignisse im Schnitt mit der höchsten Tumoreindringtiefe (Zentralschnitt) lagen und bei den restlichen im Zentralschnitt nur eine geringe Abweichung zu verzeichnen war, bezieht sich die Auswertung auf die im Zentralschnitt gemessene maximale PTEH. Dadurch wird eine für die spätere Anwendung wichtige einfachere Bestimmung erreicht.

### 4.3 Beurteilung der Gesamtpopulation nach Überlebenskriterien



**Abbildung 5: Kaplan-Meyer-Kurve des Gesamtpatientengutes in Abhängigkeit der PTEH (+ zensierte Fälle, L Tod)**

Die oben stehende Abbildung 5 zeigt die Überlebenskurve des gesamten untersuchten Patientenkollektivs. Der Nachsorgezeitraum erstreckte sich von minimal einem Monat bis maximal 223 Monaten. Im Mittel betrug der Nachbeobachtungszeitraum  $92,1 \pm 46,1$  Monate.



**Abbildung 6: Kaplan-Meyer-Kurve des rezidivfreien Überlebens des Gesamtpatientengutes in Abhängigkeit der PTEH (+ zensierte Fälle, L Metastase)**

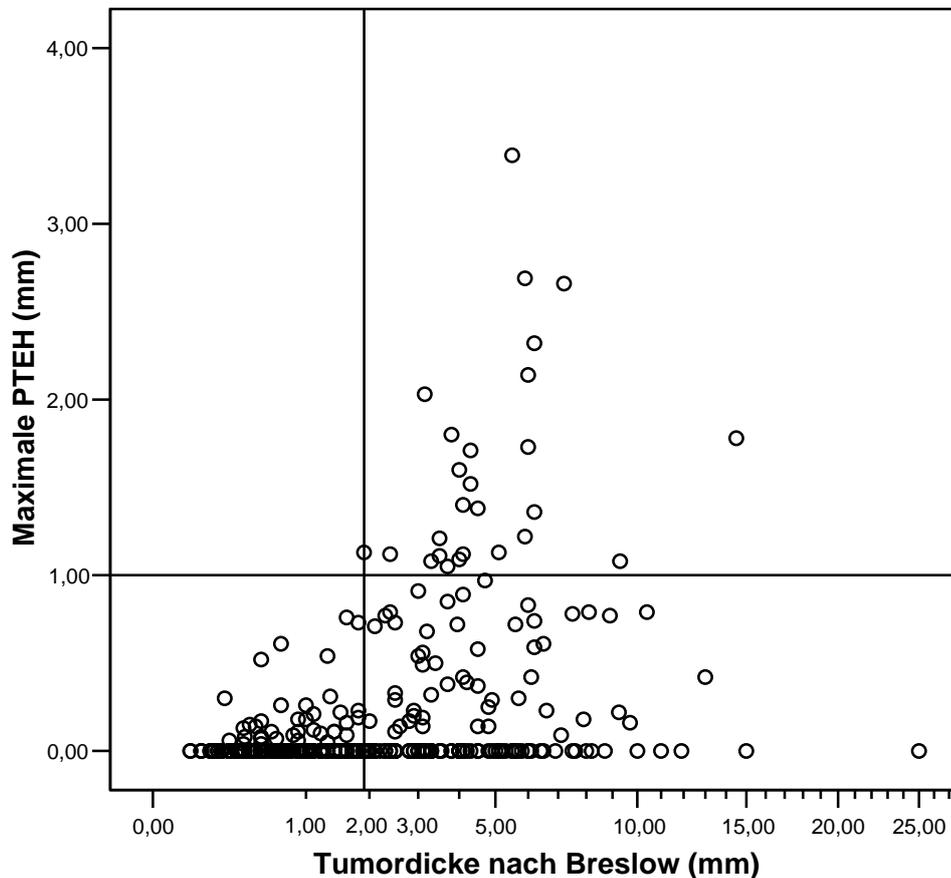
Das rezidivfreie Überleben des Patientenkollektivs ist in der Abbildung 6 dargestellt. Das maximal beobachtete rezidivfreie Überleben betrug 186 Monate. Die Zeit von der Diagnose des Primärtumors bis zum Auftreten einer Metastase (eines Rezidivs) bzw. bis zum Ende der letzten Nachsorge dauert im Mittel  $81,78 \pm 49,94$  Monate.

**Tabelle 2: Cox-Regressionsanalyse des Gesamtpatientengutes unter Einbeziehung aller Kovariaten für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben**

<u>Kovariaten</u>	Abhängige Variable					
	Gesamtüberleben			Rezidivfreies Überleben		
	OR, 95% CI, p, Wald			OR, 95% CI, p, Wald		
<b>PTEH max</b>		<b>0,014</b>	8,580		0,091	4,785
PTEH < 0,2→0,2->1,0 mm	3,363 (1,418-7,976)	<b>0,006</b>	7,575	2,013 (1,031-3,927)	<b>0,040</b>	4,206
PTEH ≥ 1,0→0,2-<1,0 mm	3,797 (1,528-9,434)	<b>0,004</b>	8,257	2,189 (1,052-4,555)	<b>0,036</b>	4,386
<b>Tumordicke (TD)</b>		<b>0,000</b>	37,672		<b>0,000</b>	49,493
TD T1→T2	2,014 (0,902-4,498)	0,088	2,919	4,674 (2,197-9,944)	<b>0,000</b>	16,021
TD T1→T2	4,737 (2,261-9,921)	<b>0,000</b>	17,001	10,755 (4,971-23,270)	<b>0,000</b>	36,385
TD T1→T2	10,343 (4,610-23,205)	<b>0,000</b>	32,113	18,064 (7,899-41,308)	<b>0,000</b>	47,022
<b>Geschlecht w → m</b>	1,658 (1,079-2,548)	<b>0,021</b>	5,320	1,798 (1,220-2,625)	<b>0,003</b>	8,847
<b>Alter</b>		0,121	4,266		0,110	4,417
Alter bis (44,9→45-59,9 Jahre)	1,059 (0,648-1,732)	0,818	0,053	0,973 (0,633-1,497)	0,902	0,015
Alter bis (44,9→>60 Jahre)	1,575 (0,955-2,596)	0,075	3,166	1,456 (0,935-2,267)	0,096	2,769
<b>Clark Level</b>		0,750	3,166		0,927	0,152
Clark-Level I/II→III	1,220 (0,558-2,668)	0,618	0,248	0,949 (0,409-2,205)	0,904	0,015
Clark-Level I/II→III	1,381 (0,576-3,311)	0,496	0,524	0,882 (0,354-2,199)	0,787	0,073
<b>TANS-Lokalisation (nein→ja )</b>	1,09 (0,710-1,661)	0,703	2,171	1,151 (0,792-1,675)	0,461	0,544
<b>Regression (nein→ja)</b>	0,658 (0,355-1,219)	0,183	1,770	1,515 (0,769-2,986)	0,230	1,441
<b>Ulzeration (ja→nein)</b>	1,325 (0,887-2,062)	0,161	1,964	1,325 (0,911-1,929)	0,141	2,165
<b>NZN Assoziation (nein→ja)</b>	1,542 (0,828-2,873)	0,172	1,864	1,673 (0,962-2,909)	0,068	3,319
<b>Subtyp</b>		0,283	2,873		0,695	0,729
SSM→NM	1,333 (0,835-2,130)	0,229	1,448	1,115 (0,740-1,679)	0,604	0,269
SSM→Rest	1,601 (0,865-2,965)	0,134	2,244	0,842 (0,441-1,610)	0,603	0,270

**Legende: OR Odds Ratio; 95% CI Konfidenzintervall; p Signifikanz; PTEH (Max) als Maximalwert; TANS: trunk, upper arm, neck, scalp; NZN: Naevuszellnaevus; Die signifikanten Ergebnisse sind fett markiert und grau unterlegt.**

Mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse sollte die Stabilität und Unabhängigkeit der PTEH gegenüber den übrigen bekannten Prognosefaktoren untersucht werden. Die Kovariaten wurden zunächst getrennt voneinander betrachtet. Dabei zeigte sich für das Gesamtüberleben ein signifikanter Effekt bei den etablierten Prognosefaktoren wie Tumordicke ( $p=0,000$ ), Geschlecht ( $p=0,000$ ), Alter ( $p=0,003$ ), NZN-Assoziation ( $p=0,042$ ), Ulzeration ( $p=0,000$ ), Clark-Level ( $p=0,000$ ) und dem histologischen Subtyp ( $p=0,000$ ). Die maximale PTEH ergab in der Einzelanalyse der Kovariaten einen rechnerisch deutlich signifikanten Einfluss ( $p=0,000$ ) auf das Gesamtüberleben (Anlage 1). In einer getrennten Analyse für die Wirkung der bekannten Prognosefaktoren auf das rezidivfreie Überleben hatten Tumordicke ( $p=0,000$ ), Geschlecht ( $p=0,000$ ), NZN-Assoziation ( $p=0,018$ ), Ulzeration ( $p=0,000$ ), Clark-Level ( $p=0,000$ ), Regression ( $p=0,034$ ) und der histologische Subtyp ( $p=0,000$ ) eine Bedeutung. Die maximale PTEH ( $p=0,000$ ) zeigte allein einen ebenfalls signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben (Anlage 2). Betrachtet man nun alle Kovariaten in einer gemeinsamen Analyse (Tabelle 2), so waren die maximale PTEH, die Tumordicke und das Geschlecht die einflussreichsten Prognosefaktoren. Nach schrittweisem Ausschluss der nicht-signifikanten Faktoren aus der Analyse zeigte sich in einem Modell für das Gesamtüberleben (Anlage 1) nur noch die PTEH ( $p=0,008$ ), die Tumordicke ( $p=0,000$ ) und das Geschlecht ( $p=0,017$ ) als relevant. Als bedeutend für das rezidivfreie Überleben erwies sich nach Ausschluss der nicht-signifikanten Kovariaten die Tumordicke ( $p=0,000$ ), das Geschlecht ( $p=0,001$ ) und die NZN-Assoziation ( $p=0,046$ ) (Anlage 2). Die in der Anlage 1 und Anlage 2 aufgeführten Modelle zeigen, dass Melanome mit einer Dicke von  $\leq 1,0$  mm ein vielfach geringeres Risiko hatten, eine Metastase zu entwickeln als Tumoren mit größeren Eindringtiefen (T3 und T4). Ferner war ihre Gesamtüberlebenschance signifikant höher. Frauen hatten gegenüber dem männlichen Geschlecht eine längere Rezidivfreiheit und ein verbessertes Gesamtüberleben. Die maximale PTEH blieb nach dieser Analyse für das metastasenfremie Überleben ohne Einfluss. Die hier dargestellte signifikante Bedeutung der PTEH für das Gesamtüberleben unterlag einem Pseudoeffekt, der vermutlich aus dem hohen Anteil an Tumoren mit geringer Eindringtiefe resultierte. Bei dünnen Melanomen konnte in der Regel nur selten eine PTEH ermittelt werden (Abbildung 7).



**Abbildung 7: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit der PTEH von der Tumordicke nach Breslow**

Das Streudiagramm der Abbildung 7 macht deutlich, dass mit zunehmender Tumordicke die Ausprägung der PTEH stärker wird. Eine PTEH  $\geq 1,0$  mm kam kaum in den Tumorstadien T1 und T2 (AJCC-Klassifikation) vor. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der maximalen PTEH und der Tumordicke bestand über die gesamte Studienpopulation ( $p=0,000$ ;  $r=0,386$  Pearson-Korrelation).

#### 4.4 Beurteilung der T3 und T4 Tumoren nach Überlebenskriterien

##### 4.4.1 Beschreibung der klinischen und histologischen Basisdaten der Population mit T3 und T4 Tumoren

**Tabelle 3: Klinische und histologische Basisdaten der T3 und T4 Tumoren**

		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Geschlecht	männlich	n=73	49,0
	weiblich	n=84	51,0
Histolog. Subtyp	SSM	n=53	33,8
	NM	n=88	56,1
	Sonstige	n=16	10,1
AJCC-Klassifikation	T3	n=77	49,0
	T4	n=80	51,0
Tod	ja	n=86	54,2
	nein	n=71	45,8
Tod am Melanom	ja	n=72	54,1
	nein	n=85	45,9
Metastasen	ja	n=103	65,6
	nein	n=54	34,4

Die Daten der Tabelle 3 beziehen sich auf eine Gruppe von n=157 Tumoren mit einer Tumordicke nach der AJCC-Klassifikation von T3 (2,01- < 4,0 mm) und T4 ( $\geq$  4,0 mm). Das mittlere Alter dieser Patienten lag bei 54,5 Jahren (SD 14,3). Die Tumordicke dieser Fälle betrug im Mittel 4,9 mm (SD 2,9 mm).

#### 4.4.2 Statistische Berechnungen der T3 und T4 Tumoren

**Tabelle 4: Cox-Regressionsanalyse der Subgruppe der T3 und T4 Tumoren unter Einbeziehung aller Kovariaten für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben**

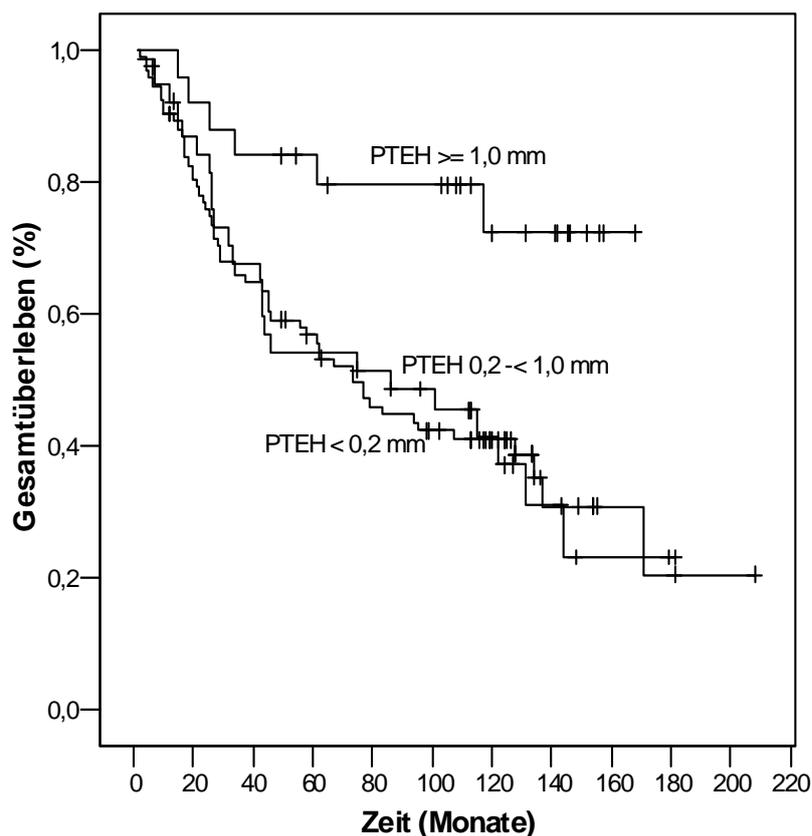
Kovariaten	Abhängige Variable					
	Gesamtüberleben			Rezidivfreies Überleben		
	OR, 95% CI, p, Wald			OR, 95% CI, p, Wald		
<b>PTEH max</b>		<b>0,004</b>	10,463		<b>0,044</b>	6,336
PTEH < 0,2→0,2->1,0 mm	4,296 (1,792-10,300)	<b>0,001</b>	9,983	2,289 (1,118-4,687)	<b>0,024</b>	5,234
PTEH ≥ 1,0→0,2-<1,0 mm	4,426 (1,724-11,365)	<b>0,002</b>	9,081	2,655 (1,207-5,843)	<b>0,015</b>	5,969
<b>Tumordicke T3/T4</b>	2,521 (1,531-4,151)	<b>0,000</b>	13,608	1,905 (1,223-2,967)	<b>0,004</b>	8,106
<b>Mitoserate ≥ 20/10→≤19,99/10 HPF</b>	1,519 (0,769-3,002)	0,229	1,628	1,988 (1,117-3,537)	<b>0,019</b>	5,458
<b>Geschlecht w → m</b>	1,291 (0,749-2,227)	0,358	0,572	1,277 (0,793-2,056)	0,315	1,081
<b>Alter</b>		0,748	0,572		0,580	1,182
Alter bis (44,9→45-59,9 Jahre)	0,810 (0,435-1,509)	0,506	0,502	0,990 (0,566-1,731)	0,972	0,000
Alter bis (44,9→>60 Jahre)	0,964 (0,523-1,776)	0,906	0,073	1,256 (0,721-2,189)	0,421	0,724
<b>Clark Level</b>		0,805	0,441		0,123	4,089
Clark-Level I/II→III	1,999 (0,252-15,359)	0,519	0,406	0,302 (0,083-1,095)	0,068	3,278
Clark-Level I/II→III	1,879 (0,230-15,368)	0,556	0,322	0,248 (0,065-0,949)	<b>0,042</b>	4,057
<b>TANS-Lokalisation (nein→ja )</b>	1,026 (0,625-1,686)	0,918	0,110	1,256 (0,806-1,958)	0,314	0,830
<b>Regression (nein→ja)</b>	0,505 (0,192-1,329)	0,166	1,957	1,085 (0,442-2,662)	0,858	0,038
<b>Ulzeration (ja→nein)</b>	0,927 (0,569-1,512)	0,762	0,108	0,984 (0,626-1,547)	0,945	0,003
<b>NZN Assoziation (nein→ja)</b>	1,776 (0,776-4,060)	0,174	2,063	1,461 (0,752-2,839)	0,264	1,181
<b>Subtyp SSM→NM+Rest</b>	1,714 (0,999-2,939)	<b>0,050</b>	<b>4,621</b>	1,177 (0,744-1,863)	0,486	<b>0,000</b>

**Legende: OR: Odds Ratio; 95% CI: Konfidenzintervall; p Signifikanz; PTEH (Max) als Maximalwert; X/10 HPF: Mitoserate per 10 high-power-fields; TANS: trunk, upper arm, neck, scalp; NZN: Naevuszellnaevus; Die signifikanten Ergebnisse sind fett markiert und grau unterlegt.**

Für die statistische Auswertung der PTEH als Prognosefaktor in der Subgruppe der T3 und T4 Tumoren wurden wiederum alle Kovariaten in der Cox-Regressionanalyse unabhängig voneinander betrachtet. Dabei wurde jede Kovariate einzeln hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens berechnet. Von besonderer Bedeutung sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das rezidivfreie Überleben der Patienten mit T3 und T4 Tumoren erwies sich eine maximale PTEH von  $\geq 1,0$  mm. Eine maximale PTEH von  $\geq 1,0$  mm führt gegenüber einer PTEH von  $0,2 < 1,0$  mm zu einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben ( $p=0,007$ ) und einem verlängerten rezidivfreien Überleben ( $p=0,013$ ). Ebenfalls ein bedeutender Unterschied in dieser Gruppe bestand zwischen einer PTEH  $\geq 1,0$  mm und  $\leq 0,2$  mm für das Gesamtüberleben ( $p=0,004$ ) und die metastasenfreie Zeit ( $p=0,022$ ). Eine entscheidende Rolle für die prognostische Aussagekraft war die Tumordicke nach der AJCC-Klassifikation. Dabei hatten T3 Tumoren gegenüber T4 Tumoren ein signifikant besseres Gesamtüberleben ( $p=0,002$ ) und eine längere Metastasenfreiheit ( $p=0,019$ ). Weiterhin hatte das Geschlecht in der Einzelanalyse einen direkten Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate ( $p=0,011$ ) und das rezidivfreie Überleben ( $p=0,001$ ) (Anlage 3 und Anlage 4). Die dem Anhang beigefügten Tabellen für die Gruppe der T3 und T4 Tumoren zeigen nun den schrittweisen Ausschluss aller nicht-signifikanten Faktoren. Für das Gesamtüberleben blieb die PTEH ( $p=0,004$ ) als bedeutende Einflussgröße signifikant. Ein längeres metastasenfreies Intervall war ebenfalls von der PTEH ( $p=0,019$ ) abhängig, aber auch das Geschlecht ( $p=0,001$ ) und der Clark-Level ( $p=0,041$ ) waren dafür wichtige Faktoren. Als interessante Einflussgröße erwies sich eine Mitoserate von  $\leq 19,99$  Mitosen per 10 HPF, aber lediglich für das metastasenfreie Überleben ( $p=0,025$ ). Für das Gesamtüberleben ( $p=0,374$ ) hatte die Mitoserate keine Bedeutung. Die anderen bekannten Prognosefaktoren wie Alter, TANS, histologische Regression, histologische Ulzeration, die histologische Entstehung des Melanoms auf einem Naevuszellnaevus und der histologische Subtyp hatten in dieser Patientengruppe nach schrittweisem Ausschluss für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben keine prognostische Relevanz. Beim Überleben verloren ebenfalls das Geschlecht und der Clark-Level an Einfluss.

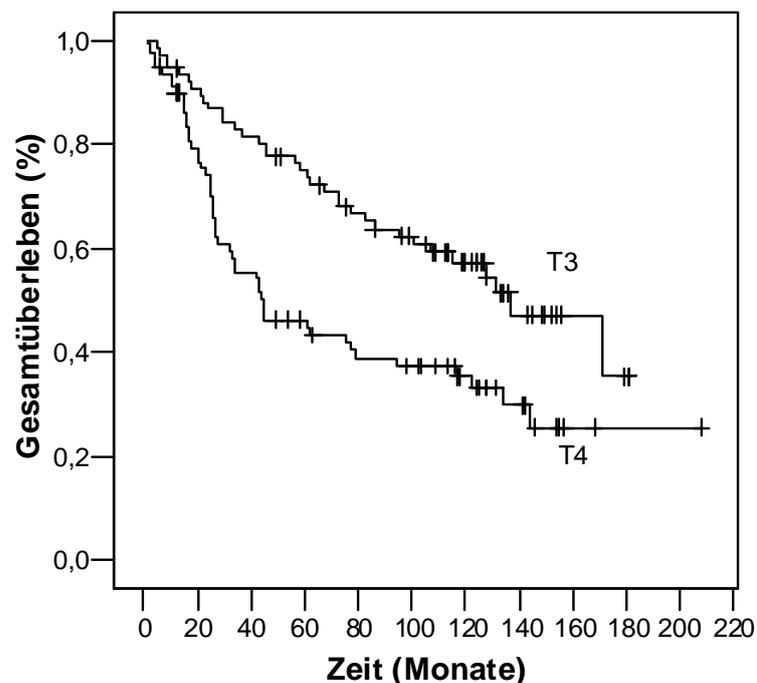
In der Gesamtanalyse aller signifikanten und nicht-signifikanten Kovariaten (Tabelle 4) zeigte sich die PTEH als stabile Einflussgröße auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben. Auch die Tumordicke bleibt im Gesamtmodell bedeutend für das Überleben der Patienten. Eine Mitoserate von  $\leq 19,99$  gegenüber 20/10 HPF hatte lediglich eine prognostische Relevanz für das rezidivfreie Überleben, nicht aber für das Gesamtüberleben.

#### 4.4.3 Graphische Darstellung aller signifikanten Kovariaten in Abhängigkeit des Gesamtüberlebens



**Abbildung 8: Überlebenskurven von Patienten mit T3 und T4 Tumoren in Abhängigkeit der maximalen PTEH**

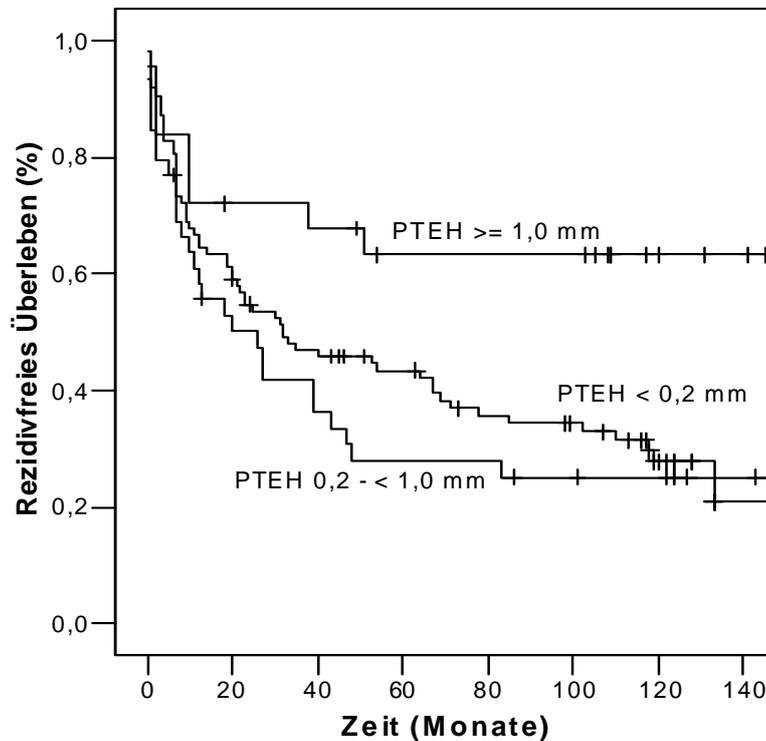
In der Abbildung 8 sind die Überlebenskurven für das Gesamtüberleben der T3 und T4 Tumoren in Abhängigkeit von der PTEH dargestellt. Der in der Tabelle 4 errechnete, signifikante Effekt auf das Gesamtüberleben wird hier deutlich hervorgehoben. Die Ausprägung des Merkmals ist bei 59,2 % (n=93/157) der Melanome  $\leq 0,2$  mm. Die zweite Gruppe von 24,8 % (n=39/157) zeigt eine PTEH von  $0,2 < 1,0$  mm. Die Gesamtüberlebenschancen dieser beiden Gruppen ist, wie auch der Verlauf der Kurven zeigt, deutlich geringer. Tumoren mit einer PTEH von  $\geq 1,0$  mm sind mit 15,9 % (n=25/157) am geringsten vertreten, haben aber eine signifikant bessere Überlebenschance (Tabelle 4).



**Abbildung 9: Überlebenskurve von Patienten mit T3 und T4 Tumoren in Abhängigkeit der Tumordicke eingeteilt nach AJCC-Klassifikation T3 und T4**

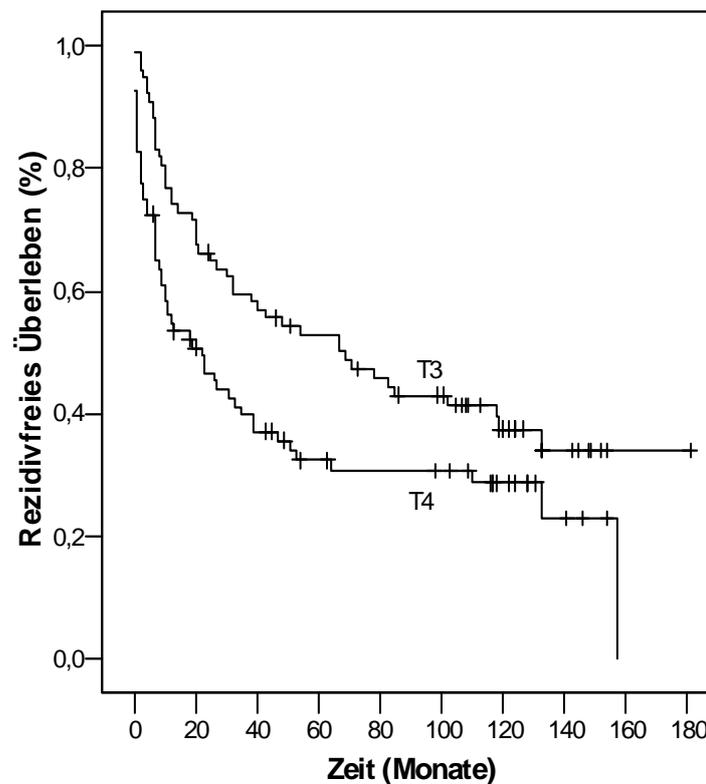
Die Gesamtüberlebensrate von Patienten mit einer Tumordicke von 2,01 mm bis  $< 4,0$  mm (T3 nach AJCC-Klassifikation) ist signifikant ( $p=0,000$ ) besser gegenüber einer Tumordicke von  $\geq 4,0$  mm (T4 nach AJCC-Klassifikation). Dies verdeutlicht die Abbildung 9 sehr eindrucksvoll. Einbezogen wurden 49 % (n=77) T3 und 51 % (n=80) T4 Tumoren (Tabelle 3) in unserer Analyse.

#### 4.4.4 Graphische Darstellung aller signifikanten Kovariaten in Abhängigkeit des rezidivfreien Überlebens



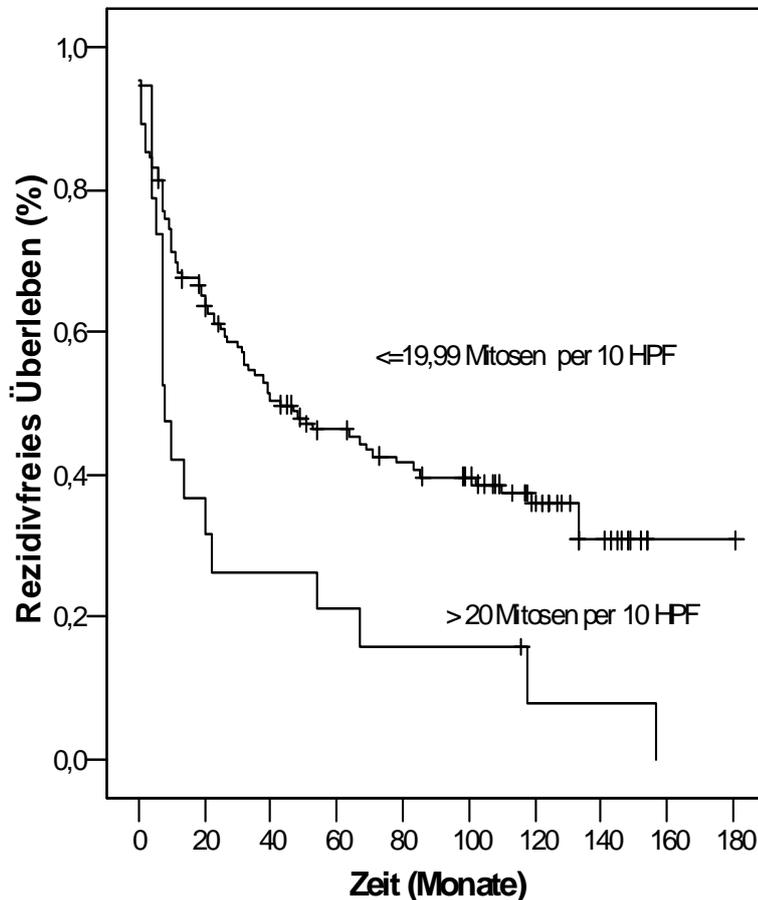
**Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben von Patienten mit T3 und T4 Tumoren in Abhängigkeit von der maximalen PTEH**

Der Einfluss der maximalen PTEH von  $\geq 1,0$  mm auf die Rezidivfreiheit wird in der Abbildung 10 deutlich aufgezeigt. Bei einer maximalen PTEH von  $0,2 - < 1,0$  mm erhöht sich das Risiko signifikant, eine Metastase zu entwickeln. Ebenso bei einer Ausprägung der maximalen PTEH  $< 0,2$  mm (Tabelle 4).



**Abbildung 11: Rezidivfreies Überleben von Patienten mit T3 und T4 Tumoren in Abhängigkeit der Tumordicke eingeteilt nach AJCC-Klassifikation T3 und T4**

Untersucht man den Einfluss der Tumordicke auf das rezidivfreie Überleben der Patienten, so zeigen Melanome mit einer Dicke zwischen 2,01 – < 4,0 mm eine signifikant ( $p=0,004$ ) geringere Metastasierungswahrscheinlichkeit als Tumoren  $\geq 4,0$  mm (Tabelle 4). Die Abbildung 11 macht den Unterschied der beiden untersuchten Gruppen deutlich.

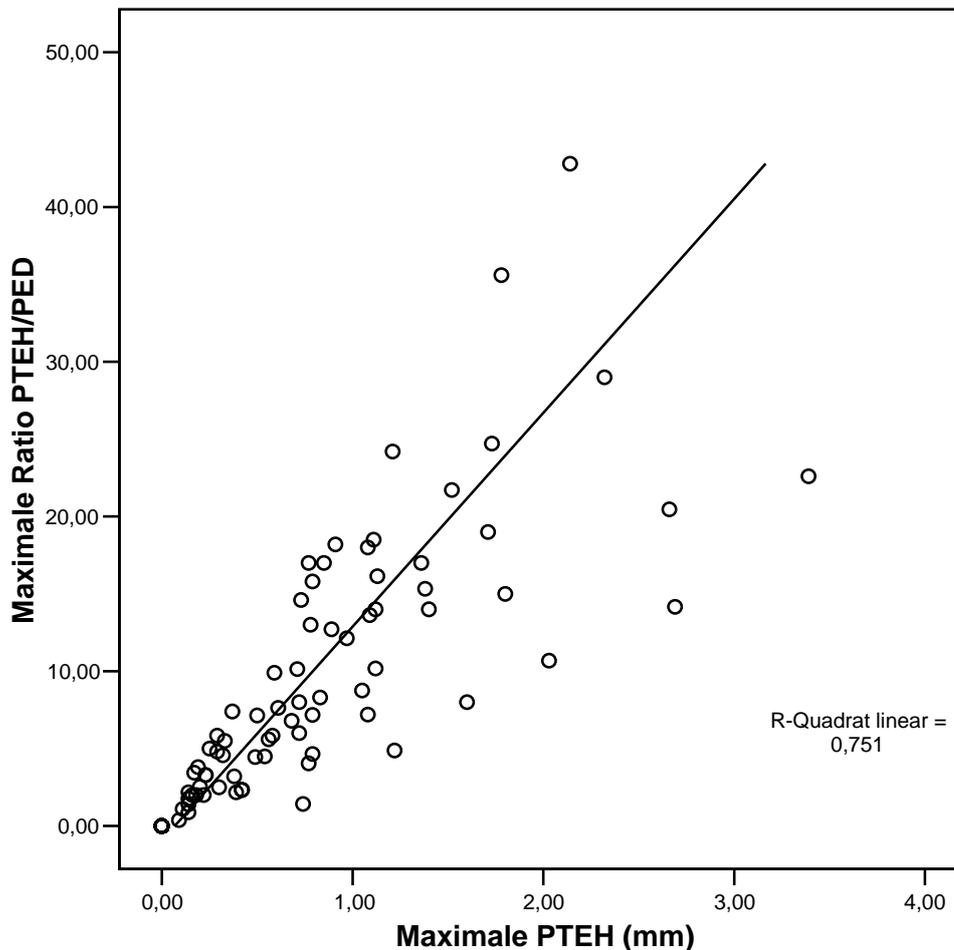


**Abbildung 12: Rezidivfreies Überleben von Patienten mit T3 und T4 Tumoren in Abhängigkeit von der Mitoserate**

Die Mitoserate ist an  $n=149$  Melanomen bestimmt worden. Dabei wurden im Mittel  $9,87 \pm 11,30$  Mitosen per 10 HPF bestimmt. In dieser Analyse hat sich ein signifikanter Unterschied bei einer Grenze von  $\leq 19,99$  Mitosen per 10 HPF zu  $> 20$  Mitosen per 10 HPF ergeben. Der Einfluss der Mitoserate ( $p=0,019$ ) von  $\leq 19,99$  Mitosen per 10 HPF auf das rezidivfreie Überleben ist in Abbildung 12 verdeutlicht. Für das Gesamtüberleben hat die Mitoserate keine signifikante Bedeutung ( $p=0,374$ ).

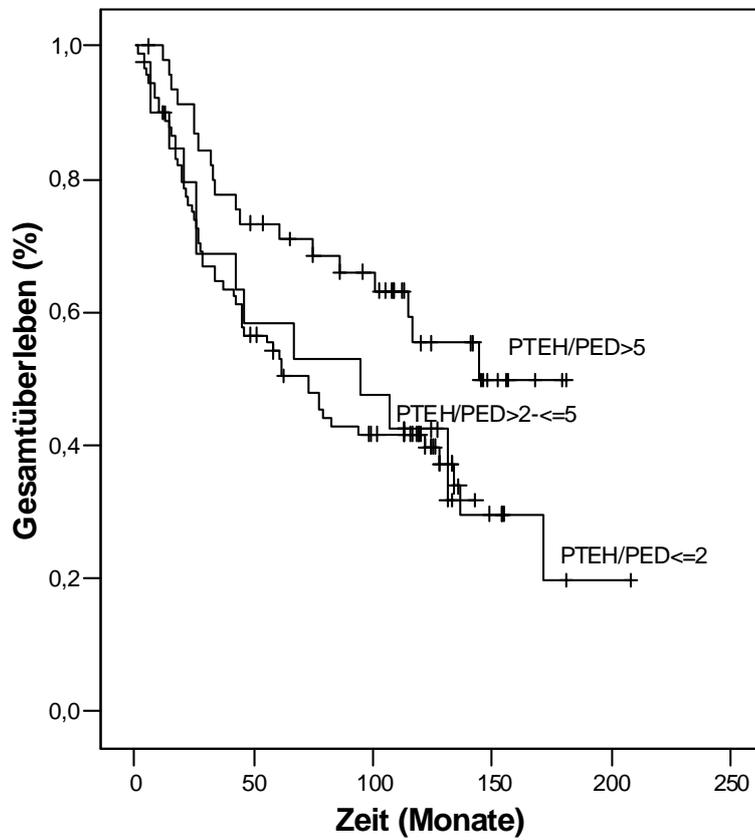
#### 4.5 Ergebnisse der Quotienten von der „PTEH : paratumorale Epidermisdicke (PED)“ und der „PTEH : Tumordicke“ bei T3/T4 Tumoren

##### 4.5.1 Quotient der PTEH : paratumorale Epidermisdicke



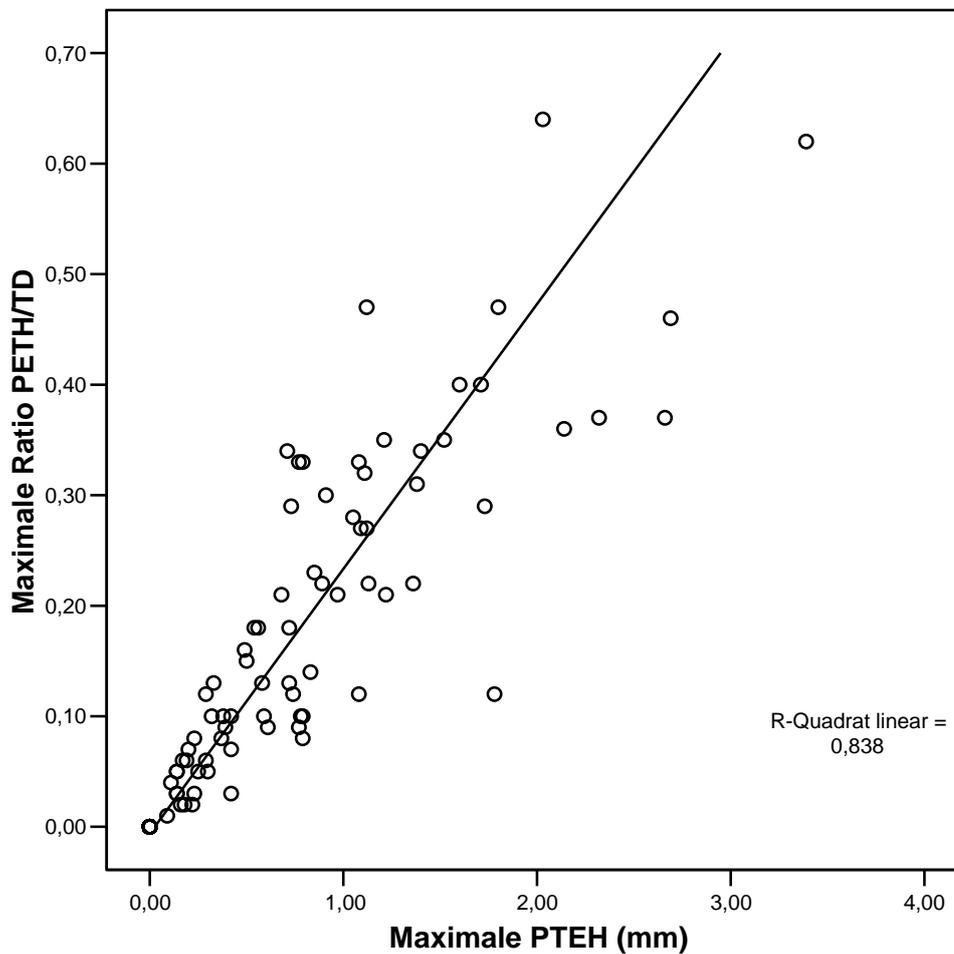
**Abbildung 13: Abhängigkeit der PTEH (Max. mm) bei Patienten mit T3 und T4 Tumoren vom Quotient „PTEH : paratumorale Epidermisdicke (PED)“**

In der Abbildung 13 wird der lineare Zusammenhang zwischen der PTEH (max. mm) und dem Verhältnis der PTEH zur paratumoralen Epidermisdicke (max. mm) graphisch dargestellt. Somit ergibt sich ein weiteres Maß mit einer prognostischen Aussagekraft, das die Trennschärfe des Merkmals PTEH zusätzlich beschreibt. Zwischen einem Verhältnis von  $\leq 2$  und  $> 5$  ist der Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens signifikant ( $p=0,18$ ). Auf das rezidivfreie Überleben hat der Quotient keinen bedeutenden Einfluss ( $p=0,136$ ). Dies veranschaulicht die unten stehende Abbildung 14.



**Abbildung 14: Gesamtüberleben von Patienten mit T3 und T4 Tumoren in Abhängigkeit des Quotienten „PTEH : paratumorale Epidermisdicke“**

## 4.5.2 Ratio der PTEH zur Tumordicke



**Abbildung 15: Abhängigkeit der PTEH (Max. mm) bei T3 und T4 Tumoren von der Ratio PTEH zur Tumordicke nach Breslow**

Bei der Abhängigkeit der PTEH vom Quotient der PTEH zur Tumordicke ist ein linearer Zusammenhang zu erkennen (Abbildung 15). Hier ist das Verhältnis von  $\geq 0,2$  zu  $=0$  signifikant für das Gesamtüberleben ( $p=0,006$ ) und das metastasenfremie Überleben ( $p=0,024$ ) der Patienten. Ebenso bedeutend ist der Einfluss bei  $> 0$  bis  $< 0,2$  zu  $\leq 0,2$  auf die Gesamtüberlebensrate ( $p=0,004$ ) und das rezidivfreie Überleben ( $p=0,05$ ). Die signifikanten Parameter sind in den beiden unten stehenden Graphiken (Abbildung 16, Abbildung 17) dargestellt.

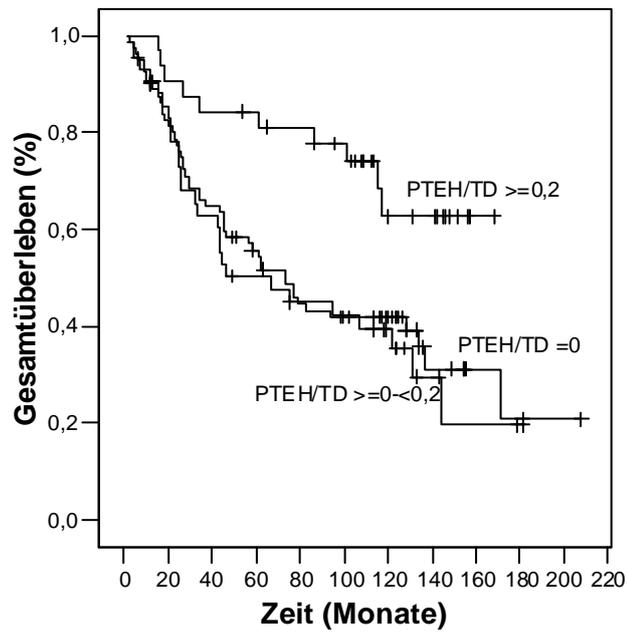


Abbildung 16: Gesamtüberleben von Patienten mit T3 und T4 Tumoren in Abhängigkeit des Quotienten „PTEH : Tumordicke nach Breslow“

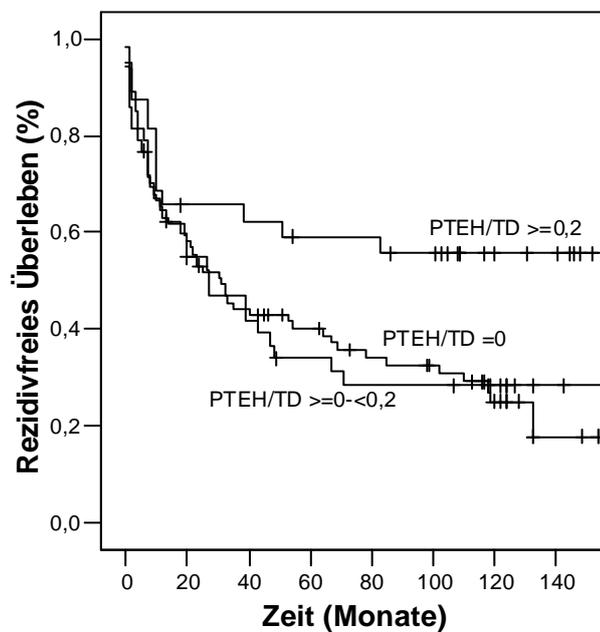


Abbildung 17: Rezidivfreies Überleben von Patienten mit T3 und T4 Tumoren in Abhängigkeit des Quotienten „PTEH : Tumordicke nach Breslow“

## **5 Diskussion**

Die in die Studie aufgenommenen Melanome wurden von einem erfahrenen Dermatohistopathologen bezüglich der Diagnose gegenkontrolliert. Zur Diagnosesicherung wurden nur HE-Präparate der Tumoren herangezogen. Aufgrund des großen Studiumumfangs wurde auf immunhistochemische Nachweisverfahren verzichtet.

### **5.1 Genauigkeit der Methode**

Die Genauigkeit der Meßmethode und deren Reproduzierbarkeit sind für die Anwendung des Verfahrens im klinischen Alltag von entscheidender Bedeutung. Da angestrebt werden soll, das Merkmal der PTEH bei jeder Befunderhebung eines Melanoms in den histopathologischen Status mit aufzunehmen, muss die Messmethode einfach, sicher und schnell durchzuführen sein. Bei einem VK der Messungen in einer repräsentativen Kontrollgruppe (n=26) von  $0,075 \pm 0,008$  für die maximale PTEH kann von einer guten Objektivierbarkeit des Merkmals ausgegangen werden. Die Bestimmung der minimalen PTEH hingegen ist schwieriger und ein VK von  $0,117 \pm 0,003$  macht deutlich, dass der Minimalwert der PTEH nicht so exakt zu reproduzieren ist wie der Maximalwert der PTEH. Ungenauigkeiten bei der Messung ergeben sich bei der Festlegung des Ausgangspunktes am Str. granulosum. Weiterhin ergeben sich Probleme bei artefakthaltigen und unsauber geschnittenen Präparaten, da hier die Tumorrundzonen teilweise schlecht zu beurteilen sind. Insbesondere Präparate mit Haaranschnitten und starker Papillenausprägung sind schwer zu beurteilen. Die HE-Färbung ist ein sehr gutes Verfahren, um die epidermalen Tumorklippen optimal sichtbar zu machen. Dies ist eine wichtige Grundlage zur Messung der PTEH. Die Genauigkeit der Methode zur Bestimmung der PTEH ist in der Literatur nicht beschrieben, daher lassen sich unsere Erfahrungen nicht mit anderen Studien vergleichen. In unserer Untersuchung zeigt sich insgesamt eine gute und einfache Messbarkeit des Merkmals.

## **5.2 Häufigkeit des Auftretens der PTEH und Definition einer Messgröße**

Die PTEH trat in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv bei n=115/513 Melanomen auf. Das entspricht gut einem Fünftel der Tumoren. Vergleichbare Zahlen sind in der Literatur nicht bekannt. Der größte Teil der Messergebnisse trat in unserer Studie bei T3 und T4 Tumoren auf. In einer nun veröffentlichten Studie von Drunkenmölle et al. aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurde die PTEH erstmals insbesondere beschrieben bei Tumoren ab einer Größe von  $\geq 3,0$  mm. Dabei wurde an einer geringen Patientenzahl (n=62) eine Rezidiv- mit einer rezidivfreien Gruppe verglichen, wobei eine PTEH in der Randzone des Melanoms ein günstiges Prognosekriterium war [32,33].

Eine signifikante PTEH wurde hauptsächlich im „Zentralschnitt“ der untersuchten Tumoren gefunden. Als Zentralschnitt versteht man dabei die Schnittebene mit der größten Tumoreindringtiefe. Die Analyse bezieht sich deshalb auf die im Zentralschnitt gemessenen Maximalwerte der PTEH in Millimetern. Der Mittelwert der maximalen Messergebnisse in Millimetern aus verschiedenen Schnittebenen eines Tumors hat sich als unpraktikabel erwiesen und ist in der Praxis zu aufwendig.

## **5.3 Paratumorale Epidermishyperplasie (PTEH) im Gesamtpatientengut**

Der Begriff PTEH geht auf den in der Studie von Drunkenmölle et al. geprägten Begriff der Melanombegrenzenden Epidermishyperplasie (MEH) zurück und ist als Synonym zur PTEH zu verwenden. Dieses tumorarchitektonische Merkmal wurde dort erstmals für maligne Melanome mit einer Tumordicke von  $\geq 3,0$  mm an 16 Fällen beschrieben und der Einfluss auf das rezidivfreie Überleben vermutet. Bisher ist der Faktor der PTEH in der Literatur in Form einer größer angelegten Studie noch nicht beschrieben. In der Pilotstudie von Drunkenmölle et al. wurde die PTEH mittels zweier neuer Verfahren erfasst. Bei der ersten Methode (Grading) wurden 4 Grade (0=keine, 1=gering, 2=stark, 3= den Tumor umfassend) unterschieden. Die zweite Methode basiert auf der Messung der PTEH in Millimetern. Es wurde ein signifikanter Unterschied bei Drunkenmölle et al. bezüglich der Rezidiv- und der rezidivfreien Gruppe gefunden. In der rezidivfreien Gruppe war die PTEH wesentlich stärker ausgeprägt [32].

In der hier vorgestellten Promotionsarbeit haben wir das Merkmal PTEH für dicke und dünne Tumoren untersucht. Unsere Berechnungen beziehen sich auf die im Zentralschnitt gemessene maximale PTEH in Millimetern.

Es sollte geklärt werden, ob der Einfluss auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben bestehen bleibt. Im Modell der Cox-Regression konnte sich die PTEH mit anderen Kovariaten wie Geschlecht und Tumordicke als signifikant und stabil für das Gesamtüberleben erweisen. Bezüglich des metastasenfremien Überlebens hatte der Faktor der PTEH unter Einbeziehung aller dicken und dünnen Melanome keine signifikante Bedeutung aufrecht erhalten können (Abbildung 6). Die in der Gesamtpopulation errechnete statistisch signifikante Bedeutung der PTEH auf das Gesamtüberleben beruht jedoch auf einem Pseudoeffekt, der durch den hohen Anteil dünner Melanome in der Population zu erklären ist, welche praktisch keine wesentliche PTEH aufwiesen.

#### **5.4 Beurteilung der Gesamtpopulation nach Standardprognosekriterien**

In unserer Studie (n=513) hatte das Alter sowohl auf das Gesamtüberleben als auch auf das rezidivfreie Überleben keinen signifikanten Einfluss. Andere Studien haben ähnliche Ergebnisse hervorgebracht [53,81,99]. Allgemein haben ältere Patienten mit dicken Primärtumoren eine schlechtere Überlebensprognose als jüngere [1,19]. Dies hängt damit zusammen, dass Melanome älterer Patienten zumeist ulzeriert und dicker sind als die jüngerer Patienten, weiterhin versterben sie häufiger an anderen Malignomen [16,24,68,74]. Das Alter als Prognosefaktor wird auch kontrovers diskutiert und so haben Studien ergeben, das es eine Bedeutung für das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben hat [2,60].

Das Geschlecht hatte in unserer Gesamtanalyse (n=513) einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (p=0,021) und das rezidivfreie Überleben (p=0,003). Das Geschlechterverhältnis in unserem Gesamtpatientengut liegt bei 1,5 zu 1 für Frauen und Männer. Der Anteil an erkrankten Frauen ist allgemein höher als bei Männern [54]. Jedoch erkrankten auch stetig mehr Männer an einem Melanom [19]. Waren es 1983 noch 38% der Männer, so ist der Anteil bis 1993 auf 46% gestiegen [37]. Der Verlauf der Erkrankung ist bei Frauen besser. Sie entwickeln, wie auch in unserer Arbeit, statistisch gesehen seltener ein Rezidiv und haben eine bessere Überlebensprognose [43,50,68,83,97].

Bei der Risikolokalisation TANS ließ sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens in unserem Patientengut (n=513) keine Signifikanz feststellen. Dies widerspricht den Ergebnissen der meisten Studien zu diesem Prognosefaktor [39,59,60,73]. Gut die Hälfte (51,3%) der Tumoren unserer Studie waren im Bereich der Risikolokalisation TANS zu finden.

Der wichtigste Einflussfaktor auf die Prognose des malignen Melanoms ist die Tumoreindringtiefe nach Breslow [15,18,52,53,67,69,83]. In unserem Patientenkollektiv (n=513) war die Tumordicke für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben ebenso bedeutend. Der Clark-Level [22] zeigte sich in unserer Studie nicht als unabhängig signifikanter Prognosefaktor in der Gesamtpopulation. Er gilt in einigen Studien aber als ein von der Tumordicke unabhängiger Faktor [7,43,64]. Der Invasionslevel nach Clark soll einen signifikanten Einfluss bei dünneren Tumoren  $\leq 1,0$  mm haben [5]. Dies ließ sich mit unserer Studie im Gesamtpatientengut mit überwiegend dünnen Tumoren nicht zeigen. In der von uns untersuchten Subgruppe der T3 und T4 (n=157) Tumoren wies der Clarklevel eine Bedeutung für das rezidivfreie Überleben auf.

Die histologische Regression wird viel diskutiert und in einigen Arbeiten als unabhängiger Prognosefaktor beschrieben [85]. Insbesondere dünne Tumoren weisen häufig eine Regression auf, die aber einen negativen Einfluss auf die Prognose hat [9,86]. Allgemein herrscht jedoch die Meinung, dass die Regression, wie auch in unserem Patientengut, keine wesentliche Bedeutung für die Prognose hat [35,78]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass dieser Faktor als semiquantitativer Parameter der Subjektivität des Histopathologen unterliegt.

Eine histologische Ulzeration gilt als unabhängiger Prognosefaktor. Bei Melanomen gleicher Dicke haben diejenigen mit einer Ulzeration eine schlechtere Überlebensprognose. Frauen sind seltener von einer Ulzeration betroffen [4,7,16,36,48,53,69,97]. In unserer Untersuchungsgruppe (n=513) hatte die Ulzeration keinen unabhängig signifikanten Effekt (p=0,161) auf die metastasenfreie Zeit und das Gesamtüberleben (p=0,141). Auch bei der Gruppe der T3 und T4 Tumoren zeigte sich weder eine abhängige noch eine unabhängige Bedeutung der Ulzeration für das Gesamt- und rezidivfreie Überleben. Da der signifikante Einfluss der Ulzeration meist in großen Studien belegt wurde, ist zu vermuten, dass diese in einem großen Umfang histologisch nur unzureichend und ungenau bestimmt worden ist.

Melanome entstehen zu etwa 20-30% auf einem Naevuszellnaevus. Die Angaben schwanken in der gängigen Literatur um diesen Wert [42,77,80,93]. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Größe kongenitaler Naevi und der Entwicklung eines Melanoms [100]. Melanome auf erworbenen Naevuszellnaevi weisen unabhängig von der Tumordicke eine geringere Metastasenbildung und ein besseres Gesamtüberleben auf [90]. Andere Studien fanden keine prognostischen Unterschiede zwischen kongenitalen und erworbenen Naevi [70,92]. In unserer Untersuchung ließ sich dies im Gesamtpatientengut in Bezug auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben nicht bestätigen. Auch bei den T3 und T4 Tumoren hatte die Entstehung des Melanoms auf einem Naevuszellnaevus keinen Einfluss auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben.

Dem histologischen Subtyp wird heute entgegen früheren Annahmen eine nur geringe, unabhängige prognostische Bedeutung beigemessen [97]. In unserer Gesamtpatientengruppe wurde zwar ein signifikanter Zusammenhang zum Gesamtüberleben gefunden, dieser ließ sich aber in der Analyse der T3 und T4 Tumoren nicht bestätigen. Auch in anderen Studien wurde das noduläre Melanom als prognostisch ungünstig identifiziert [6,9].

Die Mitoserate ist ein bedeutender Prognosefaktor für das maligne Melanom. In vielen Studien wurde die Mitoserate aber nur unzureichend berücksichtigt, da die Bestimmung nicht einheitlich geregelt ist und zu unterschiedlichen Ergebnissen führt [3,7,8,98]. Diese Studien legen die prognostische Trennschärfe bei  $\leq 6$  bzw.  $> 6$  Mitosen pro qmm an. In unserer Studie haben wir die Mitoserate nur für die T3 und T4 Tumoren genau bestimmt, da die Bestimmung bei dünnen Melanomen technisch problematisch ist. Signifikant war der Einfluss lediglich für das rezidivfreie Überleben ( $p=0,019$ ) bei  $\leq 19,99$  Mitosen per 10 HPF.

### **5.5 Paratumorale Epidermishyperplasie in der Subgruppe der T3 und T4 Tumoren**

Gesondert haben wir die Gruppe der T3 und T4 Tumoren betrachtet. Bei diesen Fällen wurde das Merkmal häufig gefunden. Wir haben eine Unterteilung vorgenommen, um den genauen Punkt der Trennschärfe zwischen einem Einfluss und keinem Einfluss zu bestimmen:  $PTEH \leq 0,2$  mm,  $PTEH 0,2 - < 1,0$  mm,  $PTEH \geq 1,0$  mm. Patienten mit Melanomen mit einer  $PTEH \geq 1,0$  mm haben ein deutlich höheres Gesamtüberleben als Patienten mit einer  $PTEH 0,2 - < 1,0$  mm. Auch gegenüber den Tumoren mit einer  $PTEH \leq 0,2$  mm weisen diejenigen mit einer  $PTEH \geq 1,0$  mm eine deutliche Prädiktion eines höheren Gesamtüberlebens auf. Ähnlich verhält sich der Zusammenhang bezüglich des rezidivfreien Überlebens. Patienten mit einem T3 oder T4 Tumor und einer  $PTEH$  von  $\geq 1,0$  mm haben im Vergleich zu den Patienten mit Tumoren mit einer  $PTEH 0,2 - < 1,0$  mm eine höhere Wahrscheinlichkeit keine Metastasen zu entwickeln. Ebenso haben Tumoren mit einer  $PTEH$  von  $\geq 1,0$  mm ein deutlich verbessertes rezidivfreies Überleben als jene mit einer  $PTEH \leq 0,2$  mm. Im Gesamtmodell der Cox-Regressionsanalyse wurden alle unabhängig signifikanten Prognosefaktoren zusammen berechnet in Abhängigkeit des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens. Die  $PTEH$  blieb, wie oben beschrieben, in diesem Modell stabil. Das Geschlecht verlor an Bedeutung für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben.

Das Phänomen der  $PTEH$  tritt vorwiegend bei dickeren Tumoren auf und kann als unabhängiger prognostischer Faktor gesehen werden. Damit erweist sich die  $PTEH$  als der wichtigste unabhängige Prognosefaktor für Melanome der Tumordicke T3 und T4.

### **5.6 Abhängigkeit der $PTEH$ von der Epidermisdicke und der Tumordicke**

Die Abhängigkeit der  $PTEH$  von der Epidermisdicke wird hier erstmals untersucht. Die Bestimmung des Verhältnisses der  $PTEH$  zu  $PED$  ist methodisch sehr aufwendig und hat bezüglich seiner Aussagekraft eine untergeordnete Rolle. Lediglich für das Gesamtüberleben der Patienten ist der Quotient  $PTEH/PED > 5$  signifikant.

Der Quotient der PTEH zur Tumordicke ist einfacher zu bestimmen. Es werden zwei routinemäßig untersuchbare histologische Merkmale in ein Verhältnis gesetzt, wobei die Tumordicke einen negativen und die PTEH einen positiven Effekt ausübt. Zusammen genommen haben sie eine Aussagekraft zum rezidivfreien Überleben und zum Gesamtüberleben der Patienten. Ab einer  $PTEH/TD > 0,2$  ist von einem besseren Gesamtüberleben und einem längeren metastasenfrem Überleben auszugehen. Insgesamt ist dieser Quotient jedoch nicht der einfacheren Bestimmung der PTEH allein überlegen.

### **5.7 Spekulationen über die biologischen Mechanismen der Entstehung der PTEH und über deren Wirkung bei malignen Melanomen**

Noch nicht ausreichend geklärt ist die Genese der PTEH. Wahrscheinlich spielen verschiedene Wachstumsfaktoren eine Rolle, die ausgehend vom Melanom eine Proliferation der Epidermis induzieren.

Die Arbeitsgruppe untersuchte verschiedene Faktoren (nicht Gegenstand dieser Promotion). Es konnte gezeigt werden, dass kein Zusammenhang zwischen einer PTEH und der Expression von EGFR besteht [33].

Die biologischen Mechanismen der protektiven Wirkung der PTEH, insbesondere bei dicken Melanomen, sind unklar. Ob die PTEH selbst die Metastasierung beeinflusst oder nur ein Epiphänomen ist, kann hiermit nicht beantwortet werden. Eine mechanistische „Barrierefunktion“ scheint unwahrscheinlich.

Lediglich in kutanen T-Zell-Lymphomen kommt es zur pseudoepitheliomatösen Hyperplasie aufgrund hoher Expression von epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren [25,44,76]. Diese Erscheinung ist aber von der PTEH klar abzugrenzen.

In Zukunft sind weitere Untersuchungen notwendig, die sich mit der Ursache dieses Phänomens beschäftigen. Dabei ist vor allem eine Konzentration auf molekularbiologische Mechanismen wichtig.

## **6 Schlussfolgerungen**

Mit dieser Arbeit wurde erstmals ein größeres Patientengut (n=513) mit dicken und dünnen Tumoren auf eine PTEH hin untersucht. Das Merkmal konnte in rund ein Fünftel der Tumoren (n=115/513) zu rund 93 % im histologischen Zentralschnitt (= Schnitt, der auch zur Tumordickenbestimmung verwendet wird) nachgewiesen werden.

Studien, die sich in diesem Umfang mit der PTEH beschäftigt haben, lagen vorher noch nicht vor.

Das Auftreten einer PTEH ist vorwiegend ein Phänomen von dickeren Tumoren (T3 und T4 Tumoren nach der AJCC-Klassifikation). Eine PTEH  $\geq 1,0$  mm weist dabei auf einen prognostisch günstigeren Ausgang für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben der Patienten hin.

Bei diesen „dicken“ Tumoren ist die PTEH nach den vorliegenden Ergebnissen der stärkste unabhängige Prognosefaktor. Eine Messung der maximalen PTEH in Millimetern im Zentralschnitt des Tumors hat sich als sehr praktikabel erwiesen.

Zukünftige Arbeiten können sich mit der Frage beschäftigen, warum die Epidermis in dieser Tumorklasse einen Wachstumsprozess anschiebt. Zudem können weitere Studien Aufschluss über den Wirkmechanismus bei malignen Melanomen geben.

## **7 Zusammenfassung**

Zahlreiche Faktoren (Tumordicke nach Breslow, Invasionslevel nach Clark, Alter, Geschlecht, Ulzeration, histologischer Subtyp, Tumorlokalisation, Regression, Mitoserate), die die Prognose des malignen Melanoms einschätzen, sind bereits bekannt. Es besteht jedoch ein Mangel an Prädiktoren des Verlaufs bei großen Tumoren (T3/T4). In einer Pilotstudie an 16 Patienten wurde kürzlich durch die gleiche Arbeitsgruppe die paratumorale Epidermishyperplasie (PTEH) als ein neues histologisches Prognosekriterium an Melanomen mit einer Eindringtiefe von  $\geq 3,0$  mm beschrieben.

An einem größeren Patientenkollektiv mit dicken und dünnen Melanomen der humanen Haut sollte hier geklärt werden, ob die PTEH ein prognostisch relevantes Charakteristikum von primären Melanomen ist. Eingeschlossen wurden alle malignen Melanome der Haut (n=513), die zwischen 1980 und 1991 in unserer Klinik operiert wurden und von denen noch histologisches Material zugänglich war. Die Messung der maximalen PTEH in Millimetern erfolgte an HE gefärbten Schnittpräparaten.

Das Merkmal der PTEH konnte bei 115/513 Melanomen nachgewiesen werden und fand sich gehäuft bei größeren Tumoren (T3/T4:75/157), während kleinere Tumore nur sehr selten eine PTEH aufwiesen (T1/T2:40/513). Die PTEH konnte bei n=107/115 Melanomen im „Zentralschnitt“, dem Schnitt mit der höchsten Tumoreindringtiefe nach Breslow, bestimmt werden.

Bei den T3/T4 Melanomen (n=157) fand sich ein hochgradiger Zusammenhang zwischen der PTEH  $\geq 1,0$  mm und dem Überleben bzw. der Rezidivfreiheit. In der Gruppe der T3 und T4 Tumore war ein unabhängiger Einfluss einer PTEH  $\geq 1,0$  mm gegenüber  $< 1,0$  mm auf das Gesamtüberleben (p=0,002) und das rezidivfreie Überleben (p=0,015) nachweisbar in der Cox-Regression. In der multivariaten Cox-Regression erwies sich die PTEH  $\geq 1,0$  mm als das für Melanome mit einer Tumordicke von  $> 3,0$  mm einflussreichste Prognosekriterium. Eine PTEH  $\geq 1,0$  mm geht mit einer deutlichen Verbesserung der Prognose dicker Melanome einher.

Eine PTEH tritt besonders bei T3 und T4 Tumoren auf. Der Prognosefaktor der PTEH ist nach vorliegendem Resultat ein wichtiger und unabhängiger Prognosefaktor für Melanome mit hoher Eindringtiefe. Die PTEH ist einfach zu bestimmen und als Standardprognosekriterium maligner Melanome prinzipiell geeignet. Aufgrund der einfachen Messbarkeit kann die PTEH in die Routine der

histologischen Befundung integriert werden. Für die Bestimmung empfiehlt sich die Untersuchung im gleichen Schnitt, in dem auch die histologische Tumoreindringtiefe erfasst wird. Es sollte unter einer virtuellen Linie in Verlängerung der normalen Epidermisdicke (tiefste Punkte der Reteleisten) in Millimetern im HE-Schnitt gemessen werden. Die Bildung von Quotienten (PTEH : normale Epidermisdicke oder PTEH : Tumordicke) ist der einfachen PTEH-Bestimmung nicht überlegen. Weitere Studien zur Biogenese der PTEH sind notwendig.

**8 Literaturverzeichnis**

1. Austin PF, Cruse CW, Lyman G, Schroer K, Glass F, Reintgen DS: Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population. *Ann Surg Oncol* 1994;1:487-494.
2. Averbook BJ, Russo LJ, Mansour EG: A long-term analysis of 620 patients with malignant melanoma at a major referral center. *Surgery* 1998;124:746-755; discussion 755-746.
3. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, Colman MH, Zhang Y: Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003;97:1488-1498.
4. Balch CM: Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide. *Semin Surg Oncol* 1992;8:400-414.
5. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A: Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-3634.
6. Barnhill RL: Pathology and prognostic factors. *Curr Opin Oncol* 1993;5:364-376.
7. Barnhill RL, Fine JA, Roush GC, Berwick M: Predicting five-year outcome for patients with cutaneous melanoma in a population-based study. *Cancer* 1996;78:427-432.
8. Barnhill RL, Katzen J, Spatz A, Fine J, Berwick M: The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol* 2005;32:268-273.
9. Barnhill RL, Mihm MC, Jr.: The histopathology of cutaneous malignant melanoma. *Semin Diagn Pathol* 1993;10:47-75.
10. Barth A, Wanek LA, Morton DL: Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 1995;181:193-201.
11. Bernengo MG, Reali UM, Doveil GC, Cappello N, Lisa F, Moretti S: BANS: a discussion of the problem. *Melanoma Res* 1992;2:157-162.
12. Berwick M, Dubin N, Luo ST, Flannery J: No improvement in survival from melanoma diagnosed from 1973 to 1984. *Int J Epidemiol* 1994;23:673-681.

13. Boni R, Schuster C, Nehrhoff B, Burg G: Epidemiology of skin cancer. *Neuro Endocrinol Lett* 2002;23 Suppl 2:48-51.
14. Braun-Falco O PG, Wolff HH: *Dermatologie und Venerologie*. 1997:S. 1345.
15. Breslow A: Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-908.
16. Brown M: Staging and prognosis of melanoma. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16:113-121.
17. Busam KJ, Berwick M, Blessing K, Fandrey K, Kang S, Karaoli T, Fine J, Cochran AJ, White WL, Rivers J, et al.: Tumor vascularity is not a prognostic factor for malignant melanoma of the skin. *Am J Pathol* 1995;147:1049-1056.
18. Büttner P, Garbe C, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE, et al.: Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification. *Cancer* 1995;75:2499-2506.
19. Büttner P, Leiter U, Eigentler TK, Garbe C: Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Cancer* 2005;103:616-624.
20. Carli P, Massi D, Santucci M, Biggeri A, Giannotti B: Cutaneous melanoma histologically associated with a nevus and melanoma de novo have a different profile of risk: results from a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:549-557.
21. Chang JW, Yeh KY, Wang CH, Yang TS, Chiang HF, Wei FC, Kuo TT, Yang CH: Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases. *Melanoma Res* 2004;14:537-541.
22. Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969;29:705-727.
23. Cochran AJ: Histology and prognosis in malignant melanoma. *J Pathol* 1969;97:459-468.
24. Cochran AJ: Prediction of outcome for patients with cutaneous melanoma. *Pigment Cell Res* 1997;10:162-167.
25. Courville P, Wechsler J, Thomine E, Vergier B, Fonck Y, Souteyrand P, Beylot-Barry M, Bagot M, Joly P: Pseudoepitheliomatous hyperplasia in cutaneous T-cell lymphoma. A clinical, histopathological and immunohistochemical study with particular interest in epithelial growth factor expression. The French Study Group on Cutaneous Lymphoma. *Br J Dermatol* 1999;140:421-426.

26. Craft PS, Harris AL: Clinical prognostic significance of tumour angiogenesis. *Ann Oncol* 1994;5:305-311.
27. Crocetti E, Carli P: Changes from mid-1980s to late 1990s among clinical and demographic correlates of melanoma thickness. *Eur J Dermatol* 2003;13:72-75.
28. de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM: Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003;107:119-126.
29. de Vries E, Coebergh JW: Cutaneous malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2004;40:2355-2366.
30. de Vries E, Schouten LJ, Visser O, Eggermont AM, Coebergh JW: Rising trends in the incidence of and mortality from cutaneous melanoma in the Netherlands: a Northwest to Southeast gradient? *Eur J Cancer* 2003;39:1439-1446.
31. Diffey BL: The future incidence of cutaneous melanoma within the UK. *Br J Dermatol* 2004;151:868-872.
32. Drunkenmölle E: Langzeit-Metastasenfreiheit bei malignen melanomen der Haut mit hoher Eindringtiefe: Suche nach neuen Prognosefaktoren. 2002;Diss., 63 Seiten.
33. Drunkenmölle E., Marsch W. CH., Lübke D., Helmbold P.: Paratumoral Epidermal Hyperplasia: A novel prognostic factor in thick primary melanoma of the skin? *American Journal of Dermatopathology* 2005.
34. Eigentler TK, Büttner P, Leiter U, Garbe C: Impact of ulceration in stages I to III cutaneous melanoma as staged by the American Joint Committee on Cancer Staging System: an analysis of the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Clin Oncol* 2004;22:4376-4383.
35. Evans RA: Review and current perspectives of cutaneous malignant melanoma. *J Am Coll Surg* 1994;179:764-767.
36. Gamel JW, George SL, Stanley WE, Seigler HF: Skin melanoma. Cured fraction and survival time as functions of thickness, site, histologic type, age, and sex. *Cancer* 1993;72:1219-1223.
37. Garbe C, Büttner P, Ellwanger U, Bröcker EB, Jung EG, Orfanos CE, Rassner G, Wolff HH: Das Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in den Jahren 1983-1993. Epidemiologische Entwicklungen und aktuelle therapeutische Versorgung des malignen Melanoms der Haut. *Hautarzt* 46 1995:683-692.

38. Garbe C, Blum A: Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;14:280-290.
39. Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE, et al.: Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* 1995;75:2492-2498.
40. Garbe C, Ellwanger U, Tronnier M, Brocker EB, Orfanos CE: The New American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma: a critical analysis based on data of the German Central Malignant Melanoma Registry. *Cancer* 2002;94:2305-2307.
41. Gillgren P, Brattstrom G, Frisell J, Persson JO, Ringborg U, Hansson J: Effect of primary site on prognosis in patients with cutaneous malignant melanoma. A study using a new model to analyse anatomical locations. *Melanoma Res* 2005;15:125-132.
42. Gruber SB, Barnhill RL, Stenn KS, Roush GC: Nevomelanocytic proliferations in association with cutaneous malignant melanoma: a multivariate analysis. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:773-780.
43. Haffner AC, Garbe C, Burg G, Büttner P, Orfanos CE, Rassner G: The prognosis of primary and metastasising melanoma. An evaluation of the TNM classification in 2,495 patients. *Br J Cancer* 1992;66:856-861.
44. Hanly AJ, Jorda M, Elgart GW: Cutaneous malignant melanoma associated with extensive pseudoepitheliomatous hyperplasia. Report of a case and discussion of the origin of pseudoepitheliomatous hyperplasia. *J Cutan Pathol* 2000;27:153-156.
45. Harms V: Biomathematik, Statistik und Dokumentation: Eine leicht verständliche Einführung. in Kiel-Mönckeberg, 1998, 30.
46. Harrist TJ, Rigel DS, Day CL, Jr., Sober AJ, Lew RA, Rhodes AR, Harris MN, Kopf AW, Friedman RJ, Golomb FM, et al.: "Microscopic satellites" are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. *Cancer* 1984;53:2183-2187.
47. Hayes AJ, Clark MA, Harries M, Thomas JM: Management of in-transit metastases from cutaneous malignant melanoma. *Br J Surg* 2004;91:673-682.
48. Huang X, Soong S, McCarthy WH, Urist MM, Balch CM: Classification of localized melanoma by the exponential survival trees method. *Cancer* 1997;79:1122-1128.
49. Ilmonen S, Kariniemi AL, Vlaykova T, Muhonen T, Pyrhonen S, Asko-Seljavaara S: Prognostic value of tumour vascularity in primary melanoma. *Melanoma Res* 1999;9:273-278.

50. Karakousis CP, Driscoll DL: Prognostic parameters in localised melanoma: gender versus anatomical location. *Eur J Cancer* 1995;31A:320-324.
51. Katalinic A, Kunze U, Schafer T: Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 2003;149:1200-1206.
52. Keefe M, Mackie RM: The relationship between risk of death from clinical stage 1 cutaneous melanoma and thickness of primary tumour: no evidence for steps in risk. Scottish Melanoma Group. *Br J Cancer* 1991;64:598-602.
53. Kim SH, Garcia C, Rodriguez J, Coit DG: Prognosis of thick cutaneous melanoma. *J Am Coll Surg* 1999;188:241-247.
54. Kolmel KF, Lippold A, Kulle B, Veltmaat S, Stoltenberg M, Seebacher C: Mortality of invasive malignant cutaneous melanoma. A review with special consideration of gender distribution. *Hautarzt* 2001;52:211-218.
55. Koopal SA, Tiebosch AT, Daryanani D, Plukker JT, Hoekstra HJ: Extra nodal growth as a prognostic factor in malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:88-94.
56. Kretschmer L, Helmbold P, Emmert S, Marsch WC: Langzeitergebnisse adjuvanter Chemotherapie nach therapeutischer Lymphknotendissektion bei Patienten mit malignem Melanom der Haut. *Hautarzt* 2002;53:536-541.
57. Kühnl-Petzoldt C KH, Schöpf E: Prognostic significance of the patient's sex, tumor site and mitotic rate in thin (< 1,5 mm) melanoma. *Arch Dermatol Res* 1984;276:151-155.
58. Ladanyi A, Somlai B, Gilde K, Fejos Z, Gaudi I, Timar J: T-cell activation marker expression on tumor-infiltrating lymphocytes as prognostic factor in cutaneous malignant melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:521-530.
59. Law MM, Wong JH: Evaluation of the prognostic significance of the site of origin of cutaneous melanoma. *Am Surg* 1994;60:362-366.
60. Leiter U, Büttner P, Eigentler TK, Garbe C: Prognostic factors of thin cutaneous melanoma: an analysis of the central malignant melanoma registry of the german dermatological society. *J Clin Oncol* 2004;22:3660-3667.
61. Leon P, Daly JM, Synnestvedt M, Schultz DJ, Elder DE, Clark WH, Jr.: The prognostic implications of microscopic satellites in patients with clinical stage I melanoma. *Arch Surg* 1991;126:1461-1468.

62. Levi F, Te VC, Randimbison L, La Vecchia C: Trends in incidence of various morphologies of malignant melanoma in Vaud and Neuchatel, Switzerland. *Melanoma Res* 2005;15:73-75.
63. MacKie RM, Bray CA, Hole DJ, Morris A, Nicolson M, Evans A, Doherty V, Vestey J: Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study. *Lancet* 2002;360:587-591.
64. Marghoob AA, König K, Bittencourt FV, Kopf AW, Bart RS: Breslow thickness and Clark Level in melanoma: support for including level in pathology reports and in American Joint Committee on Cancer Staging. *Cancer* 88 2000:589-595.
65. Marghoob AA, Schoenbach SP, Kopf AW, Orlow SJ, Nossa R, Bart RS: Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma. A prospective study. *Arch Dermatol* 1996;132:170-175.
66. Marrett LD, Nguyen HL, Armstrong BK: Trends in the incidence of cutaneous malignant melanoma in New South Wales, 1983-1996. *Int J Cancer* 2001;92:457-462.
67. Masbäck A, Olsson H, Westerdahl J, Ingvar C, Jonsson N: Prognostic factors in invasive cutaneous malignant melanoma: a population-based study and review. *Melanoma Res* 2001;11:435-445.
68. Masbäck A, Westerdahl J, Ingvar C, Olsson H, Jonsson N: Cutaneous malignant melanoma in southern Sweden 1965, 1975, and 1985. Prognostic factors and histologic correlations. *Cancer* 1997;79:275-283.
69. Massi D, Borgognoni L, Franchi A, Martini L, Reali UM, Santucci M: Thick cutaneous malignant melanoma: a reappraisal of prognostic factors. *Melanoma Res* 2000;10:153-164.
70. Massi D, Carli P, Franchi A, Santucci M: Naevus-associated melanomas: cause or chance? *Melanoma Res* 1999;9:85-91.
71. Massi D, Franchi A, Borgognoni L, Paglierani M, Reali UM, Santucci M: Tumor angiogenesis as a prognostic factor in thick cutaneous malignant melanoma. A quantitative morphologic analysis. *Virchows Arch* 2002;440:22-28.
72. Massi D, Franchi A, Santucci M: Prognostic factors in thin cutaneous malignant melanoma. *Pathologica* 2002;94:282-289.
73. Nagore Enguidanos E, Oliver Martinez V, Botella Estrada R, Insa Molla A, Fortea Baixauli JM: Prognostic factors of localized malignant melanoma: study of 639 patients. *Med Clin (Barc)* 2005;124:361-367.
74. Osborne JE, Hutchinson PE: Clinical correlates of Breslow thickness of malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2001;144:476-483.

75. Puntoni R, Ceppi M, Casella C, Ugolini D, Gennaro V, Puntoni M, Vercelli M, Merlo DF: Increased incidence of cutaneous malignant melanoma among longshoremen in Genoa, Italy: the role of sunlight and occupational exposure. *Occup Environ Med* 2005;62:270-271.
76. Reis-Filho JS, Gasparetto EL, Schmitt FC, Fillus-Neto J: Pseudoepitheliomatous hyperplasia in cutaneous malignant melanoma: a rare and misleading feature. *J Cutan Pathol* 2001;28:496-497.
77. Rhodes AR, Harrist TJ, Day CL, Mihm MC, Jr., Fitzpatrick TB, Sober AJ: Dysplastic melanocytic nevi in histologic association with 234 primary cutaneous melanomas. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:563-574.
78. Rivers JK, McCarthy SW, Shaw HM, Jones AS, Glasziou P, Doran TJ, McCarthy WH: Patients with thick melanomas surviving at least 10 years: histological, cytometric and HLA analyses. *Histopathology* 1991;18:339-346.
79. Ruiz Lascano A, Kuznitsky R, Cuestas E, Mainardi C, Albertini R, Borello A, Kurpis M, Campana R, Palazzo E: Risk factors for cutaneous melanoma: case-control study in Cordoba, Argentina. *Medicina (B Aires)* 2004;64:504-508.
80. Sagebiel RW: Melanocytic nevi in histologic association with primary cutaneous melanoma of superficial spreading and nodular types: effect of tumor thickness. *J Invest Dermatol* 1993;100:322S-325S.
81. Sahin S, Rao B, Kopf AW, Lee E, Rigel DS, Nossa R, Rahman IJ, Wortzel H, Marghoob AA, Bart RS: Predicting ten-year survival of patients with primary cutaneous melanoma: corroboration of a prognostic model. *Cancer* 1997;80:1426-1431.
82. Schmoeckel C, Braun-Falco O: Prognostic index in Malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1978;114:871-873.
83. Schuchter L, Schultz DJ, Synnestvedt M, Trock BJ, Guerry D, Elder DE, Elenitsas R, Clark WH, Halpern AC: A prognostic model for predicting 10-year survival in patients with primary melanoma. The Pigmented Lesion Group. *Ann Intern Med* 1996;125:369-375.
84. Shahbazi M, Pravica V, Nasreen N, Fakhoury H, Fryer AA, Strange RC, Hutchinson PE, Osborne JE, Lear JT, Smith AG, Hutchinson IV: Association between functional polymorphism in EGF gene and malignant melanoma. *Lancet* 2002;359:397-401.
85. Shaw HM, Balch CM, Soong SJ, Milton GW, McCarthy WH: Prognostic histopathological factors in malignant melanoma. *Pathology* 1985;17:271-274.

86. Shaw HM, McCarthy SW, McCarthy WH, Thompson JF, Milton GW: Thin regressing malignant melanoma: significance of concurrent regional lymph node metastases. *Histopathology* 1989;15:257-265.
87. Shaw HM, McGovern VJ, Milton GW, Farago GA, McCarthy WH: Malignant melanoma: influence of site of lesion and age of patient in the female superiority in survival. *Cancer* 1980;46:2731-2735.
88. Shaw HM, McGovern VJ, Milton GW, Farago GA, McCarthy WH: Histologic features of tumors and the female superiority in survival from malignant melanoma. *Cancer* 1980;45:1604-1608.
89. Slominski A, Ross J, Mihm MC: Cutaneous melanoma: pathology, relevant prognostic indicators and progression. *Br Med Bull* 1995;51:548-569.
90. Sober AJ, Day CL, Jr., Fitzpatrick TB, Lew RA, Kopf AW, Mihm MC, Jr.: Early death from clinical stage I melanoma. *J Invest Dermatol* 1983;80 Suppl:50s-52s.
91. Spatz A, Shaw HM, Crotty KA, Thompson JF, McCarthy SW: Analysis of histopathological factors associated with prolonged survival of 10 years or more for patients with thick melanomas (> 5 mm). *Histopathology* 1998;33:406-413.
92. Stadler R, Garbe C: Nevus associated malignant melanomas--diagnostic validation and prognosis. *Hautarzt* 1991;42:424-429.
93. Stolz W, Schmoeckel C, Landthaler M, Braun-Falco O: Association of early malignant melanoma with nevocytic nevi. *Cancer* 1989;63:550-555.
94. Straume O, Salvesen HB, Akslen LA: Angiogenesis is prognostically important in vertical growth phase melanomas. *Int J Oncol* 1999;15:595-599.
95. Thies A, Mangold U, Moll I, Schumacher U: PAS-positive loops and networks as a prognostic indicator in cutaneous malignant melanoma. *J Pathol* 2001;195:537-542.
96. Thörn M, Ponten F, Bergström R, Sparen P, Adami HO: Trends in tumour characteristics and survival of malignant melanoma 1960-84: a population-based study in Sweden. *Br J Cancer* 1994;70:743-748.
97. Thörn M, Ponten F, Bergström R, Sparen P, Adami HO: Clinical and histopathologic predictors of survival in patients with malignant melanoma: a population-based study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:761-769.
98. Vollmer RT: Malignant melanoma. A multivariate analysis of prognostic factors. *Pathol Annu* 1989;24 Pt 1:383-407.

99. Vossaert KA, Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, Rigel DS, Friedman RJ, Levenstein M: Influence of gender on survival in patients with stage I malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:429-440.
  
100. Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC: Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:1968-1974.

## 9 Thesen der Arbeit

- Es wurde erstmals an einem größeren Patientengut (n=513) mit dicken und dünnen Melanomen das Merkmal der paratumoralen Epidermishyperplasie (PTEH) untersucht.
- Zusätzlich wurden andere Prognosefaktoren wie Alter, Geschlecht, Tumordicke nach Breslow, Clark-Level, Risikolokalisation TANS, histologische Regression, histologische Ulzeration, histologische Entstehung des Melanoms auf einem Naevuszellnaevus, der histologische Subtyp und in der Gruppe der T3 und T4 Tumoren auch die Mitoserate analysiert.
- Die PTEH wurde in Millimetern im gemessen. Die Bestimmung der PTEH sollte unter einer virtuellen Linie in Verlängerung der normalen Epidermisdicke (tiefste Punkte der Reteleisten) außerhalb des Tumors in Millimetern im HE-Zentralschnitt erfolgen.
- Als Zentralschnitt wurde dabei die Schnittebene definiert, in der die größte Tumoreindringtiefe nach Breslow ermittelt wurde.
- Bei n=115/513 Tumoren konnte eine PTEH gemessen werden, davon befanden sich 93 % der Messergebnisse im „Zentralschnitt“, d.h. dem Schnitt der größten Tumoreindringtiefe.
- Bei den T3 und T4 Tumoren hatte die PTEH einen deutlichen Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate und das rezidivfreie Überleben. Es fand sich hier ein hochgradiger Zusammenhang zwischen der PTEH  $\geq 1,0$  mm und dem Überleben bzw. der Rezidivfreiheit. Ebenso war ein unabhängiger Einfluss einer PTEH  $\geq 1,0$  mm gegenüber  $< 1,0$  mm auf das Gesamtüberleben (p=0,002) und das rezidivfreie Überleben (p=0,015) nachweisbar in der Cox-Regression. In der multivariaten Cox-Regression erwies sich die PTEH  $\geq 1,0$  mm als das für Melanome mit einer Tumordicke von  $> 3,0$  mm einflussreichste Prognosekriterium. Eine PTEH  $\geq 1,0$  mm geht mit einer deutlichen Verbesserung der Prognose dicker Melanome einher.

- Die PTEH kann als unabhängiger Prognosefaktor für Melanome mit hoher Eindringtiefe angesehen werden.
- Die Quotienten „PTEH : normale Epidermisdicke“ oder „PTEH : Tumordicke“ sind der einfacheren PTEH-Bestimmung in ihrer prognostischen Wertigkeit nicht überlegen.
- Das Merkmal der PTEH kann in die Routine der histologischen Befundung einfach integriert werden.
- Weitere Studien sollten sich mit den tumorbiologischen Eigenschaften, mit der Genese der PTEH und ihres Wirkmechanismus bei malignen Melanomen befassen.



## Anlage 2: Schrittweise Cox-Regressionsanalyse des Gesamtpatientengutes in Abhängigkeit des rezidivfreien Überlebens

Kovariaten	Fälle (n)	Einzelanalyse aller Kovariaten				Analyse aller Kovariaten gemeinsam in einem Modell (n=504)				Alle signifikanten Kovariaten aus der Einzelanalyse in einem Modell (n=508)				Verbleibende signifikante Kovariaten nach Ausschluss aller nicht-signifikanten Kovariaten (n=509)			
		p	OR	CI 95%		p	OR	CI 95%		p	OR	CI 95%		p	OR	CI 95%	
				Untere	Obere			Untere	Obere			Untere	Obere			Untere	Obere
PTEH max	512	<b>0,000</b>				0,091				0,127				0,124			
PTEH max (≥1,0→≤0,2 mm)		<b>0,024</b>	0,490	0,263	0,912	<b>0,040</b>	2,013	1,031	3,927	<b>0,047</b>	1,979	1,010	3,879	0,051	1,931	0,998	3,736
PTEH max (≥1,0→0,2-<1,0 mm)		0,132	1,702	0,852	3,401	<b>0,036</b>	2,189	1,052	4,555	0,065	1,983	0,959	4,101	0,054	2,028	0,989	4,159
<b>Tumordicke (TD)</b>	510	<b>0,000</b>				<b>0,000</b>				<b>0,000</b>				<b>0,000</b>			
TD (T1→T2)		<b>0,000</b>	4,724	2,563	8,709	<b>0,000</b>	4,674	2,197	9,944	<b>0,000</b>	4,843	2,264	10,361	<b>0,000</b>	4,990	2,701	9,219
TD (T1→T3)		<b>0,000</b>	12,562	7,206	21,896	<b>0,000</b>	10,755	4,971	23,270	<b>0,000</b>	11,853	5,457	25,746	<b>0,000</b>	12,952	7,322	22,912
TD (T1→T4)		<b>0,000</b>	20,463	11,852	35,330	<b>0,000</b>	18,064	7,899	41,308	<b>0,000</b>	20,803	9,100	47,557	<b>0,000</b>	22,811	12,847	40,504
<b>Geschlecht (weibl.→männl.)</b>	513	<b>0,000</b>	2,074	1,498	2,873	<b>0,003</b>	1,789	1,220	2,625	<b>0,001</b>	1,807	1,266	2,580	<b>0,001</b>	1,767	1,255	2,488
<b>Alter</b>	512	0,070				0,110											
Alter (bis 44,9→45-59,9 Jahre)		0,783	0,944	0,624	1,427	0,902	0,973	0,633	1,497								
Alter (bis 49,9→> 60 Jahre)		0,087	1,436	0,949	2,174	0,096	1,456	0,935	2,267								
<b>NZN Assoziation (nein→ja)</b>	513	<b>0,018</b>	1,965	1,116	3,250	0,068	1,673	0,962	2,909	<b>0,042</b>	1,765	1,020	3,054	<b>0,046</b>	1,732	1,009	2,973
<b>Ulzeration (nein→ja)</b>	513	<b>0,000</b>	3,545	2,538	4,952	0,141	1,325	0,911	1,929	0,179	1,291	0,890	1,874				
<b>Clark-Level</b>	512	<b>0,000</b>				0,927				0,806							
Clark-Level I/II→III		<b>0,000</b>	4,332	2,223	8,444	0,904	0,949	0,409	2,205	0,907	0,951	0,404	2,234				
Clark-Level I/II→IV/V		<b>0,000</b>	9,561	4,932	18,534	0,787	0,882	0,354	2,199	0,705	0,837	0,333	2,106				
<b>TANS Lokalisation (nein→ja)</b>	510	0,286	1,196	0,861	1,663	0,461	1,151	0,792	1,675								
<b>Regression (nein→ja)</b>	513	<b>0,034</b>	1,943	1,051	3,594	0,230	1,515	0,769	2,986	0,345	1,381	0,707	2,695				
<b>Subtyp</b>	513	<b>0,000</b>				0,695				0,863							
SSM→NM		<b>0,000</b>	3,976	2,825	5,595	0,604	1,115	0,740	1,679	0,799	1,054	0,702	1,581				
SSM→Rest		0,731	0,898	0,488	1,655	0,603	0,842	0,441	1,610	0,703	0,884	0,470	1,663				



Anlage 4: Schrittweise Regressionsanalyse der Gruppe der T3 und T4 Tumoren in Abhängigkeit des rezidivfreien Überlebens

Kovariaten	Fälle (n)	Einzelanalyse aller Kovariaten				Analyse aller Kovariaten gemeinsam in einem Modell (n=147)				Alle signifikanten Kovariaten aus der Einzelanalyse in einem Modell (n=148)				Verbleibende signifikante Kovariaten nach Ausschluss aller nicht-signifikanten Kovariaten (n=148)			
		p	OR	CI 95%		p	OR	CI 95%		p	OR	CI 95%		p	OR	CI 95%	
				Untere	Obere			Untere	Obere			Untere	Obere			Untere	Obere
PTEH max	157	<b>0,040</b>				<b>0,044</b>				<b>0,056</b>				<b>0,019</b>			
PTEH max (≥1,0→≤0,2 mm)		<b>0,022</b>	2,188	1,120	4,274	<b>0,024</b>	2,289	1,118	4,687	<b>0,024</b>	2,276	1,117	4,639	<b>0,009</b>	2,524	1,264	5,039
PTEH max (≥1,0→0,2-<1,0 mm)		<b>0,013</b>	2,510	1,217	5,177	<b>0,015</b>	2,655	1,207	5,843	<b>0,022</b>	2,503	1,144	5,477	<b>0,007</b>	2,836	1,333	6,036
<b>Tumordicke (TD) T3/T4</b>	157	<b>0,019</b>	1,595	1,080	2,355	<b>0,004</b>	1,905	1,223	2,967	<b>0,003</b>	1,901	1,239	2,915	<b>0,001</b>	1,983	1,301	3,024
<b>Geschlecht</b> (weibl.→männl.)	157	<b>0,001</b>	1,899	1,248	2,807	0,315	1,277	0,793	2,056	0,238	1,307	0,838	2,037				
<b>Alter</b>	156	0,918				0,580											
Alter (bis 44,9→45-59,9 Jahre)		0,922	1,025	0,621	1,692	0,972	0,990	0,566	1,731								
Alter (bis 49,9→> 60 Jahre)		0,703	1,101	0,672	1,803	0,421	1,256	0,721	2,189								
<b>NZN Assoziation</b> (nein→ja)	157	0,460	1,266	0,676	2,370	0,264	1,461	0,752	2,839								
<b>Ulzeration</b> (nein→ja)	157	0,752	1,070	0,702	1,633	0,945	0,984	0,626	1,547								
<b>Clark-Level</b>	156	<b>0,018</b>				0,123				0,066				<b>0,041</b>			
Clark-Level I/II→III		<b>0,031</b>	0,266	0,080	0,885	0,068	0,302	0,083	1,095	<b>0,032</b>	0,255	0,074	0,887	<b>0,030</b>	0,253	0,073	0,875
Clark-Level I/II→IV/V		<b>0,008</b>	0,201	0,061	0,660	<b>0,042</b>	0,248	0,065	0,949	<b>0,020</b>	0,216	0,060	0,784	<b>0,013</b>	0,199	0,056	0,709
<b>TANS Lokalisation</b> (nein→ja)	157	0,464	1,156	0,784	1,706	0,314	1,256	0,806	1,958								
<b>Regression</b> (nein→ja)	157	0,909	0,956	0,443	2,062	0,858	1,085	0,442	2,662								
<b>Subtyp SSM→NM+Rest</b>	157	0,613	1,112	0,737	1,680	0,486	1,177	0,744	1,863								
<b>Mitoserate</b> (≤19,99/10→≥20/10)	149	0,005	2,097	1,248	3,524	<b>0,019</b>	1,988	1,117	3,537	<b>0,038</b>	1,813	1,033	3,184	<b>0,025</b>	1,893	1,085	3,302

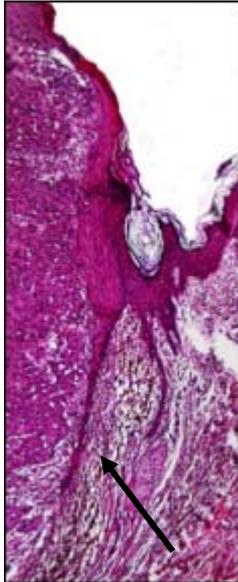


Abb. 18: NM; Clark III; Breslow 2,4 mm  
Paratumorale Epidermishyperplasie (Pfeil).  
Technik: Hämatoxylin-Eosin

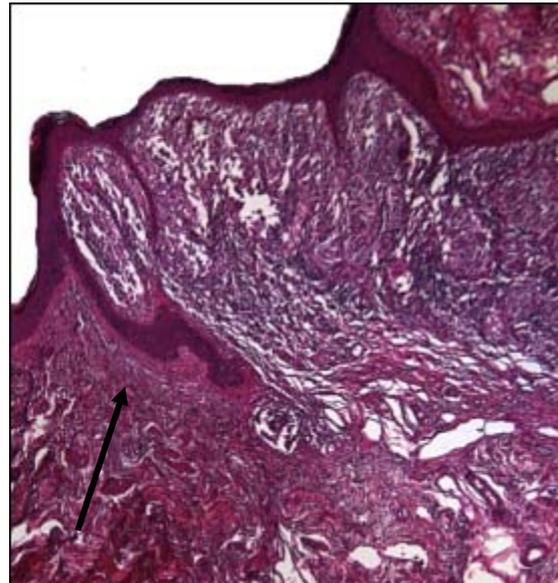


Abb. 19: SSM; Clark IV; Breslow 3,4 mm;  
Die paratumorale Epidermishyperplasie  
reicht nicht bis zur Tumorbasis.  
Technik: Hämatoxylin-Eosin

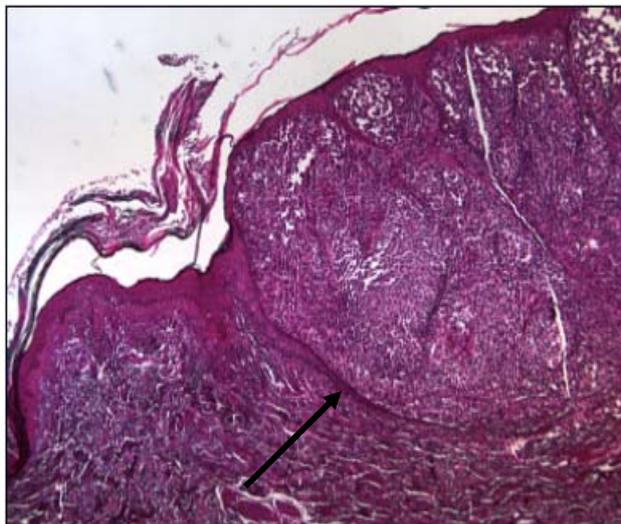


Abb. 20: NM; Clark 4; Breslow 2,1 mm; Der Pfeil  
zeigt eine den Tumor lippenartig umfassende  
Epidermishyperplasie (PTEH).  
Technik: Hämatoxylin-Eosin

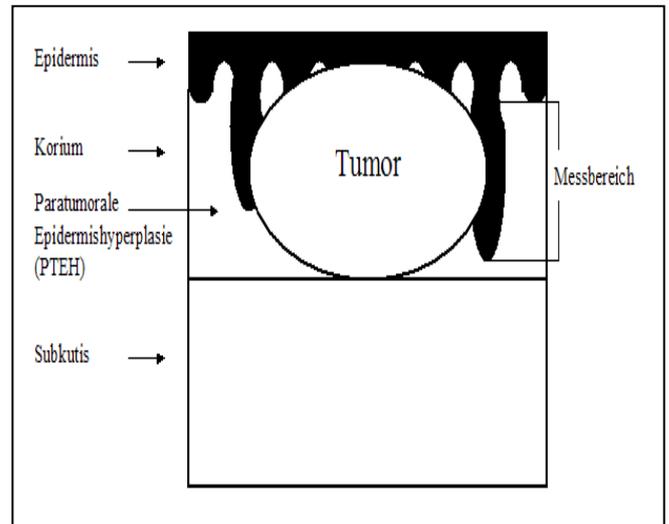


Abb. 21: Schematische Darstellung der  
Messmethode der paratumoralen  
Epidermishyperplasie

## Lebenslauf

Name Jan Hendrik Bartels  
Anschrift 06268 Gatterstädt, Große Str. 14  
Geburtsdatum 07.01.1976  
Geburtsort Hildesheim  
Familienstand ledig

### **Schulbildung**

1982 bis 1986 Grundschule Mehle  
1986 bis 1995 Jugenddorf-Christophorus Schule Elze  
1995 Beendigung der schulischen Ausbildung mit dem Abitur

### **Wehrdienst**

1995 bis 1996 Grundwehrdienst im Sanitätszentrum 211 in Hildesheim

### **Studium**

ab 10/1996 Studium der Humanmedizin an der  
Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg  
03/2000 Vorärztliche Prüfung  
03/2001 I. Staatsexamen  
03/2003 II. Staatsexamen  
12/2004 III. Staatsexamen

### **Famulatur/Praktische Ausbildung**

07/1996 bis 08/1996 Pflegepraktikum im Johanniter-Krankenhaus Gronau  
09/2000 Famulatur BG Kliniken Bergmannstrost Halle/Saale,  
Allgemeinchirurgie  
07/2001 Famulatur Klinikum Kröllwitz Halle/Saale, Innere  
02/2002 Famulatur Klinikum Halle/Saale, Dermatologie  
09/2002 Famulatur Neurologisches Krankenhaus am Rosenhügel Wien,  
Neurologie  
10/2003 bis 02/2004 Erstes Tertial des Praktischen Jahres, Universitätsklinik für  
Dermatologie und Venerologie Halle/Saale  
02/2004 bis 05/2004 Zweites Tertial des Praktischen Jahres, Medizinische Klinik der  
BG Kliniken Bergmannstrost Halle/Saale  
05/2004 bis 09/2004 Drittes Tertial des Praktischen Jahres, Klinik für Chirurgie  
Spitalregion St. Gallen Rorschach, Spital Rorschach

### **Promotion**

08/2002 Annahme als Doktorand im Fachgebiet Dermatologie

### **Derzeitige Tätigkeit**

10/2005 Facharztweiterbildung Innere Medizin/Pneumologie am Carl-  
von-Basedow-Klinikum Querfurt

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit meiner Angaben.

## **Selbständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderer Quelle stammenden Daten sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Hilfe von Beratungs- und Vermittlungsdiensten habe ich nicht in Anspruch genommen.

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass ich mich bisher noch keinem Promotionsverfahren oder Promotionsversuch unterzogen habe. Bisher wurde weder an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg noch an einer anderen Hochschule ein von mir gestellter Promotionsversuch abgelehnt. Ich versichere, dass ich das Zulassungsgesuch zum Promotionsverfahren erstmalig an die Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg stelle.

## **Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Peter Helmbold für die freundliche Überlassung des Themas und die umfangreiche Betreuung der Arbeit.

Mit unermüdlichem Einsatz, in zahlreichen Gesprächen über viele Stunden gab er mir Ratschläge und konstruktive Anregungen, die zum Gelingen dieser Arbeit führten. Schließlich hat er mich immer wieder zur Fertigstellung der Promotion ermuntert.

Herrn Professor Dr. rer. nat. Johannes Haerting vom Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik danke ich für die statistische Beratung.

Weiterhin danke ich den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau Christel Lindhof und Frau Brigitte Fickert für die histologische Aufarbeitung der Präparate. Der große Umfang der Arbeit hat ihnen oft zusätzliche Arbeit bereitet, die sie aber geduldig und mit viel Engagement auf sich nahmen.

Zudem gilt mein Dank meiner gesamten Familie, die mir immer zur Seite stand und diese umfangreiche Ausbildung erst ermöglicht hat. Dankbar bin ich auch meiner Freundin Annekathrin vom Ende, die mir in der letzten Phase der Arbeit viel Kraft gegeben hat und die ich sehr liebe.