

**Diplomarbeit**

**Der Einfluss von Alter, Geschlecht, Lokalisation und  
Morphologie auf die Rezidivrate von Lentigo maligna  
und Lentigo maligna Melanom  
Eine internationale, multizentrische, retrospektive  
Studie**

eingereicht von  
**Paula Sofie Fuchsbichler**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der  
**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der  
**Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie**

unter der Anleitung von  
**Priv.-Doz. Dr.med.univ. Iris Zalaudek**

Graz am 15.9.2017

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 15.9.2017*

*Paula Sofie Fuchsbichler eh.*

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen, die mich an der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben, bedanken.

Ein besonders großes Dankeschön an Priv.-Doz. Dr.med.univ. Iris Zalaudek, für die herzliche Betreuung und die großartige Unterstützung beim Erstellen und Formulieren meiner Arbeit.

Ebenfalls ein herzliches Dankeschön an Mag.<sup>a</sup> Dr.<sup>in</sup> rer.nat. Karin Schmid-Zalaudek, für die statistische Bearbeitung und Auswertung meiner Daten, sowie für die große Geduld mit meiner, der Statistik bedingten, Hilflosigkeit.

Und zuletzt ein Dankeschön an meine Mutter Mag. Alexandra Fuchsbichler, die für die motivierende Unterstützung sorgte, wann immer diese von Nöten war.

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	4
Tabellenverzeichnis .....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	6
Zusammenfassung .....	7
Abstract.....	8
1. Einleitung .....	9
1.1 Das Melanom .....	9
1.1.1 Definition.....	9
1.1.2 Epidemiologie.....	9
1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren .....	10
1.1.4 Einteilung .....	11
1.2 Lentigo maligna .....	15
1.2.1 Definition.....	15
1.2.2 Epidemiologie.....	15
1.2.4 Klinik .....	16
1.2.5 Diagnose .....	18
1.2.6 Histologie .....	19
1.2.7 Therapie .....	20
1.3 Fragestellung.....	22
2. Material und Methoden .....	23
2.1 Statistische Analyse.....	24
3. Ergebnisse.....	25
3.1 Deskriptive Statistik .....	25
3.2 Analytische Statistik der Rezidive.....	29
3.3 Analyse Sydney .....	34
4. Diskussion .....	37
5. Zusammenfassung .....	41

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Vergleich LM Typ 1 zu Typ 2.....	12
Abbildung 2 Klinisches Bild einer Lentigo maligna .....	16
Abbildung 3 Geschlechtsspezifische Verteilung von LM und LMM (adaptiert von Tiodorovic-Zivkovic et al).....	17
Abbildung 4 Beispiele für die typische geschlechtsspezifische Lokalisation der LM .....	17
Abbildung 5 Dermatoskopisches Bild einer LM.....	18
Abbildung 6 Histopathologisches Bild einer LM. HE-Färbung.....	19
Abbildung 7 Lentigo maligna Melanom der Kopfhaut .....	27
Abbildung 8 Rezidiv einer LM an der Wange nach chirurgischer R0-Entfernung.....	30

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 (1).....	13
Tabelle 2 .....	25
Tabelle 3 .....	26
Tabelle 4 .....	27
Tabelle 5 .....	28
Tabelle 6 .....	31
Tabelle 7 .....	31
Tabelle 8 .....	32
Tabelle 9 .....	35
Tabelle 10 .....	35

## Abkürzungsverzeichnis

LM	Lentigo maligna
n.s.	Nicht signifikant
ZNS	Zentralnervensystem
LK	Lymphknoten
PSU	Pilosebaceous unit
Typ 1 LM	Solitäre Lentigo maligna
Typ 2 LM	Lentigo maligna auf sonnengeschädigter Haut
etc.	Et cetera
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
bzw.	beziehungsweise

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Es gilt die Vermutung, dass es einen Zusammenhang zwischen der Morphologie einer Lentigo maligna (LM) und Lentigo maligna Melanom (LMM) und dem Risiko des Auftretens eines Rezidivs gibt. Das Ziel dieser Studie ist herauszufinden, ob Alter und Geschlecht des Patienten, die Größe oder die Lokalisation der Läsion, sowie die klinische Morphologie der übrigen Haut einen Einfluss auf die Rezidiventstehung der LM haben.

**Methoden:** Bei dieser retrospektiven multizentrischen Studie nahmen Zentren in Graz, Florenz, St. Etienne, Neapel und Sydney teil. Jedes Zentrum suchte in der Bildarchivdatei nach histologisch gesicherten Fällen von LM oder LMM und deren Follow-up. Die demographischen Daten der PatientInnen sowie Bilder wurden anschließend analysiert, um anhand von Verteilungsvergleichen ein bestimmtes Muster zu erkennen.

**Ergebnisse:** Von insgesamt 418 Fällen wurden 50 LM-Rezidive beobachtet. Davon traten 33 (66%) Rezidive bei Frauen auf. Bei 47/50 (94%) Rezidiven war das umliegende Hautbild beschrieben, wovon bei 31 (66%) Fällen sich klinisch das Bild einer stark sonnengeschädigten Haut zeigte, während nur 16 (34%) aus ursprünglich solitären Läsionen auftraten. Mehr als die Hälfte der 50 Rezidive (n=28; 56%) fanden sich an der Wange, gefolgt von 6 (12%) bei Lokalisation an der Nase. Rezidive traten deutlich häufiger bei klinisch unscharf begrenzten LM auf. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Durchmesser, Tumordicke, sowie dem histologischen Vorliegen von Ulzerationen und Mitosen der LMM. Die bei Exzision eingehaltenen Grenzen, erwiesen sich ebenfalls nicht als prognostisch relevant.

**Zusammenfassung:** LM, die auf sonnengeschädigter Haut, klinisch unscharf begrenzt, im Wangenbereich und bei Frauen auftreten, zeigen eine deutlich höhere Rezidivrate. Dies sollte im Management beachtet werden.

## Abstract

**Introduction:** There is evidence that the morphology of lentigo maligna (LM) may be associated with an increased risk of recurrence. The aim of this study was to investigate the influence of age and gender and clinical parameters of LM on the risk of recurrence.

**Methods:** Retrospective analysis of digital images of patients with LM and LMM recurrence involving centers in Graz, Florenz, St. Etienne, Neapel and Sydney.

**Results:** Overall, images of 418 patients were collected. Among those, 50 LM recurrences were seen. These occurred in 33 (66%) women. Skin appearance was determined in 47 recurrences with 31 (66%) being associated with severely sun damaged and freckled skin, whereas only 16 (34%) developed from a solitary lesion. Of all recurrences, 28 (56%) cases developed on the cheek, followed by 6 (12%) located on the nose. Recurrences were more common in LM with clinically ill defined borders, No difference were seen with regard to patients' age, or clinical diameter of LM nor to histopathologic parameters such as tumorthickness, ulceration and mitosis  $<1/\text{mm}^2$  of the primary LM. Excision margins had no prognostic value for the development of LM recurrence.

**Conclusion:** Primary LM on freckled skin, located on cheek and affecting women are associated with an increased risk of recurrences. This should be taken in consideration in the management and follow of patients

# 1. Einleitung

## 1.1 Das Melanom

### 1.1.1 Definition

Beim kutanen Melanom handelt es sich um einen von den Melanozyten der Haut ausgehenden bösartigen Tumor. Es weist eine stark steigende Inzidenz auf und ist die häufigste tödlich verlaufende Hauterkrankung. (1)

### 1.1.2 Epidemiologie

Die steigende Inzidenz betrifft in erster Linie die hellhäutige Bevölkerung (Personen mit Hauttyp 1 und 2 nach Fitzpatrick). Nicht nur die geographisch bedingte Stärke der UV-Belastung, sondern auch das Geschlecht haben einen starken Einfluss auf das Erkrankungsrisiko. Somit weist Australien mit einer Neuerkrankungszahl von über 40 auf 100.000 EinwohnerInnen pro Jahr die höchste Inzidenz auf. Frauen sind zwar bis zu 1,5 Mal häufiger betroffen, jedoch ist weltweit, aber auch in Österreich, die Mortalitätsrate bei Männern im Alter von über 75 Jahren am höchsten. (2) In einer rezenten Studie wurden geographische Unterschiede in der geschlechtsspezifischen Inzidenz in Europa beobachtet. Während sich in Nord- und Osteuropa doch eine deutliche Dominanz des weiblichen Geschlechts zeigte, weisen im Verhältnis dazu in West-, Zentral- und Südeuropa Männer eine höhere Inzidenzrate auf.

Altersspezifische Lokalisationsunterschiede konnten ebenfalls beobachtet werden. So treten im jungen Alter Melanome eher am Stamm und an den Extremitäten auf, während Melanome bei älteren PatientInnen eher im Gesichts- und Halsbereich entstehen. (3)

### 1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

UV- Licht gilt als der wichtigste Faktor in der Melanomgenese. Eine Korrelation besteht in erster Linie mit der Anzahl von Sonnenbränden vor allem in der Kindheit und nicht mit der kumulativen Sonnenexposition. Aufgrund der starken Proliferationsfähigkeit der Melanozyten im Kindesalter, sind schwere Sonnenbrände im frühen Alter und in der Pubertät von besonders hoher Relevanz. (1) Auch das künstliche UV- Licht, wie es in Solarien verwendet wird, gilt als wichtiger Risikofaktor. So konnte in einer kürzlich publizierten Studie verdeutlicht werden, dass sich das Inzidenzrisiko mit jedem Solariumbesuch um 1-8% erhöht. (4)

Eine genetische Prädisposition findet sich bei circa 10% der Melanome, wobei es sich hier um einen autosomal dominanten Erbgang handelt. Beispiele für betroffene Gene sind das CMM1 (cutaneous malignant melanoma gene 1), das CMM2, das CMM3 und das MC1R, welches für den Melanocortin 1 Rezeptor kodiert. Überblicksmäßig ließen sich mit den neuesten Sequenzierungen verschiedenste für das Melanom kodierende Hoch- und Niedrigrisiko Gene bestimmen. (3)

Etwa zwei Drittel aller Melanome entwickeln sich aus unveränderter Haut, während der Rest aus kongenitalen oder Clark Nävi, entsteht. (1) Außerdem stellt die Anzahl gewöhnlicher sowie großer, dysplastischer Nävi einen der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Melanomen dar. Laut einer Studie zeigt sich bei über 100 Nävi ein deutlich höheres Melanomrisiko als bei PatientInnen mit nur 0-15 Nävi. (5) Weiters wurde beschrieben, dass eine hohe Nävus Dichte an den Armen bei Frauen mit dem Auftreten von Melanomen am Stamm und an den Extremitäten, nicht jedoch am Hals und am Kopf assoziiert ist. (6)

Als weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Melanoms werden eine Familien- oder Eigenanamnese von bereits vorausgegangene andere Formen des Hautkrebs (Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom, aktinische Keratosen), sowie eine, infolge von Organtransplantationen oder lymphoproliferativen Erkrankungen induzierte, oder infolge einer Infektion aufgetretene, Immunsuppression beschrieben. (3) Neueste Studien vermuten eine Assoziation zwischen dem Auftreten eines early-onset Melanoms bei Kindern und einem erhöhten Geburtsgewicht aufgrund eines möglichen Einflusses der intrauterinen Wachstumsfaktoren des Kindes auf das Melanomentstehungsrisiko. (7)

### 1.1.4 Einteilung

Der Begriff Melanom umfasst eine heterogene Gruppe von malignen melanozytären Proliferationen, die sich in Bezug auf ihre Epidemiologie, Morphologie, Wachstumsrate und Potential zur Metastasierung unterscheiden. Vereinfachend können folgende 3 große Gruppen von kutanen Melanomen unterschieden werden:

#### **Superfiziell spreitendes Melanom oder langsam wachsendes Melanom:**

Dieses Melanom zählt zu den häufigsten Formen beim Menschen und weist eine stark ansteigende Inzidenz auf. Es ist häufig mit einer hohen Anzahl von Nävi und Mutationen im BRAF Gen (50-60%) assoziiert. Dieses Melanom wächst zunächst horizontal (in situ Phase) bevor es nach Monaten oder sogar erst Jahren invasiv wird. Die klinischen Merkmale sind in der sogenannten ABCDE Regel zusammengefasst. Diese Buchstaben fassen die wichtigsten klinischen Merkmale wie folgt zusammen:

Asymmetrie: die Läsion zeigt eine unregelmäßige, polyzyklische Kontur

Begrenzung: unscharf, mit Ausläufern

Colorit: es zeigt sich eine Mischung mehrerer Farbtöne, blau-grauer Schleier

Durchmesser: > 6mm

Erhabenheit - Evolution: Größenzunahme, Veränderung in Farbe und Form, Knotenbildung,

#### **Knotiges oder schnell wachsendes Melanom:**

Dieses Melanom weist eine relativ stabile Inzidenz auf und ist im Gegensatz zum SSM, weder mit einer hohen Anzahl von Nävi noch mit Lentiginen assoziiert. Es weist auch selten Mutationen in einem der bekannten Gene auf. Dieses Melanom ist durch ein sehr rasches Wachstum und ein hohes Metastasierungspotential charakterisiert.

Klinisch imponiert dieses Melanom als derber, rasch wachsender roter oder blau-schwarzer symmetrischer Knoten, weshalb zur Diagnose oftmals die EFG Kriterien herangezogen werden (E=Elevation, F=Firm on Palpation, G=continuous growth for more than 1 month)

#### **Klassische Lentigo maligna und Lentigo maligna Melanom:**

Dieses Melanom findet sich bevorzugt an chronisch sonnenexponierter Haut, wie im Gesicht (80%) seltener an den Schultern oder Unterarmen. Aufgrund dieser Beobachtung

wird ein Zusammenhang zwischen der kumulativen UV- Belastung der Haut und der Entstehung der Lentigo maligna vermutet..

In einer rezenten Studie bezüglich der Variationen des MC1 Rezeptors und damit assoziierten Melanomtypen, konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen der p.R163Q Variante und dem Lentigo maligna Melanom entdeckt werden, welcher sich als unabhängig vom Phänotyp der Haut nach Fitzpatrick erwies. (8)

Basierend auf einer Studie in der die alters-, geschlechts-und lokalisations-spezifischen Merkmale untersucht wurden, können grundsätzlich 2 Typen von LM unterschieden werden (9) (Abbildung 1):

### 2 morphologische Varianten der Lentigo maligna



Typ 1:  
kleiner singulärer pigmentierter Fleck auf  
normal erscheinender Haut

Typ 2:  
grosser, diffuser Pigmentfleck mit unscharfer  
Begrenzung auf sonnengeschädigter Haut

#### Abbildung 1

Typ 1: Diese Form ist meist bei jüngeren Personen (mittleres Alter 67 Jahre) zu beobachten und imponiert klinisch als gut abgrenzbarer, zumeist < 10 mm im Durchmesser haltender, einzelner Pigmentfleck auf sonst normal erscheinender Haut

Typ 2: Diese Form ist meist bei älteren Personen (mittleres Alter = 71 Jahre) zu beobachten und imponiert klinisch als schlecht gegen die umgebende Haut abgrenzbarer, zumeist > 10 mm im Durchmesser haltender Pigmentfleck auf sonnengeschädigter Haut.

Nach meist jahrelangem, horizontalen Wachstum der LM als in situ Melanom, kann es plötzlich zur Invasion und somit zum Auftreten von Plaques oder Knoten kommen. In diesem Fall spricht man auch von LMM (10).

Im Gegensatz zur LM, kann das LMM sowohl lymphogen in Lymphknoten also auch hämatogen in andere Organe metastasieren. Fernmetastasen betreffen meist Lunge, Haut, Leber, das Zentralnervensystem, Nieren, Nebennieren und Knochen. (1) Oft treten auch kutane und subkutane Satelliten-, oder in transit Metastasen auf.

Neben diesen 3 häufigsten Typen gibt es aber auch noch andere Formen des Melanoms, welche in Tabelle 1 zusammengefasst sind.

**Tabelle 1**

	<b>Relative Häufigkeit</b>	<b>Prädilektionsstellen</b>	<b>Prädilektionsalter</b>	<b>Dauer horizontale Wuchsphase</b>
<b>Lentigo-maligna-Melanom</b>	5%	Gesicht, Handrücken	>60	15-20 Jahre
<b>Superfiziell spreitendes Melanom</b>	65%	Sonnenexponierte Regionen	30-60	5-7 Jahre
<b>Noduläres Melanom</b>	15%	Sonnenexponierte Regionen	40-60	Monate bis 1 Jahr
<b>Akral-lentiginöses Melanom</b>	5%	Akren, Nagelbett	40-60	Bis zu 3 Jahre
<b>Unklassifizierbare Melanome</b>	10%	Mund-, Genitalschleimhaut, ZNS, Auge, LK		Kurz, Monate

Rund 90% aller primären Melanome betreffen die Haut, die Restlichen entfallen auf die Schleimhäute, die Augen, das Zentralnervensystem oder in seltenen Fällen die inneren Organe.

Das Melanom metastasiert sowohl auf lymphogenen als auch auf hämatogenen Weg. Lymphogen zeigen sich Satelliten-, Transit- und Lymphknotenmetastasen. Sie treten häufig morphologisch als kutane Metastasen in Form von grau-blauen Knoten in näherer Umgebung des Primärtumors auf. Subkutane Metastasen infolge hämatogener Streuung treten disseminiert auf und erscheinen, aufgrund der tieferen Lokalisation, hautfarben oder gerötet. Fernmetastasen betreffen meist Lunge, Haut, Leber, das Zentralnervensystem, Nieren, Nebennieren und Knochen. (1)

## 1.2 Lentigo maligna

### 1.2.1 Definition

Die LM ist ein in-situ Melanom auf chronisch sonnengeschädigter Haut. Synonyme für die Lentigo maligna sind Melanosis circumscripta, Morbus Dubreuilh oder Hutchinson Fleck. (11) Die LM gehört zu der Gruppe von langsam wachsenden Melanomen, die über Monate bis zu Jahrzehnten als in-situ Melanom wachsen, bevor sich das horizontale Wachstum in ein Vertikales ändert, und somit die Invasion beginnt. Herrscht Invasion vor, spricht man von einem LMM.

### 1.2.2 Epidemiologie

Innerhalb der letzten 20 Jahre konnte ein deutlicher Anstieg der Inzidenz der LM beobachtet werden. Dabei liegt der Häufigkeitsgipfel über dem fünfzigsten Lebensjahr. Frauen sind etwas häufiger als Männer betroffen (11).

Laut einer kürzlich publizierten, niederländischen Studie stieg die Inzidenz von LM bei Männern von 0.68 im Jahr 1989 auf 3.75 im Jahr 2013 und bei Frauen im gleichen Beobachtungszeitraum von 0.76 zu 4.16 pro 100.000 Einwohner an. (12)

Ein ähnlicher Trend konnte auch in Queensland, Australien im Zeitraum von 1982- 2002 beobachtet werden. (13)

### 1.2.3 Ätiologie

Die Ätiologie der LM ist nicht gänzlich geklärt. Da rund 80% von LM im Gesicht, also einer chronisch sonnenexponierter Region des Körpers auftreten, wird vermutet, dass chronische UV-Bestrahlung zu einer Schädigung der melanozytären DNA führte, welche in Folge zu einer unkontrollierten Proliferation und somit einem Überlebensvorteil des/der geschädigten Melanozyten führt. (11) Ein direkt erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Lentigo maligna scheint jedoch weniger mit der kumulativen Sonnenexposition als mit der Häufigkeit von Sonnenbränden in Zusammenhang zu stehen. Im Gegensatz zum superfiziellen Melanom, dessen wichtigster Risikofaktor eine hohe Anzahl von Nävi darstellt, findet sich bei der LM keine Assoziation mit der Anzahl an Nävi. (14) (15)

Aufgrund morphologischer Besonderheiten (Follikulotropismus, hohe Dichte von Haaren und Haaranhangsgebilden im Gesicht) wird vermutet, dass die Lentigo maligna von follikulären und nicht interfollikulären, epidermalen melanozytären Stammzellen abstammen könnte. (16)

#### 1.2.4 Klinik

Die LM entsteht häufig auf chronisch sonnenexponierter und/oder lichtgeschädigter Haut, wobei besonders das Gesicht, die Schultern und die Unterarme betroffen sind. Klinisch imponieren sie als unterschiedlich großer Fleck mit scheckigem, braunen bis schwarzen Farbton und mit einer oftmals unscharfen, polyzyklischen Begrenzung (Abbildung 2). (1) Laut einer rezenten Studie, imponiert die Lentigo maligna in bis zu 50% als einzelner Fleck auf sonst normaler Haut, während in der anderen Hälfte der Fälle, Lentigo maligna zusammen mit anderen pigmentierten Flecken wie aktinischen Keratosen oder Lentiginos senilis zu finden ist. Die Lentigo maligna weist außerdem geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der speziellen Topographie im Gesicht auf. So überwiegt eine Lokalisation an den Wangen bei Frauen, während bei Männern die Lentigo maligna häufiger an der Kopfhaut, Nasenspitze und den Ohr zu beobachten ist (Abbildung 3 und 4). (9)



Abbildung 2

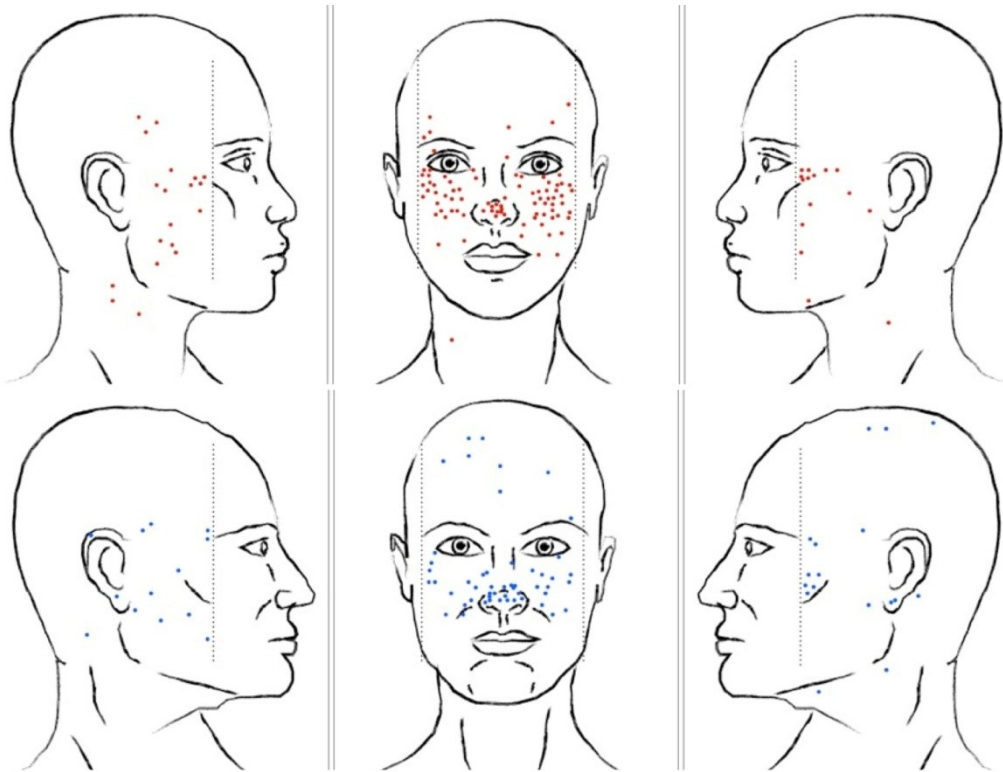


Abbildung 3

Typische geschlechtsspezifische Verteilung von der Lentigo maligna



Bei Frauen an der Wange

Bei Männern an der Nase, dem Ohr und der Kopfhaut

Abbildung 4

### 1.2.5 Diagnose

Neben der klinischen Untersuchung, können heute auch nicht-invasive Untersuchungsmethoden, wie die Dermatoskopie und die konfokale Lasermikroskopie, bei der Diagnosestellung hilfreich sein. Das wichtigste dermatoskopische Merkmal ist dabei graue Farbe, die sich in Form von grauen Kreisen im Haarfollikel, grauen Punkten oder grauen Linien manifestieren kann (Abbildung 5). Bei der konfokalen Lasermikroskopie handelt es sich ebenfalls um eine nicht-invasive Untersuchungsmethode, die eine Beurteilung morphologischer Strukturen auf zellulärer Ebene erlaubt. Sie wird deshalb gerne auch als „virtuelle“ Biopsie bezeichnet. Im Fall der LM sieht man unter anderem dendritische Melanozyten, in und um den Haarfollikel. Trotz der Fortschritte in der Diagnostik, stellt die Abgrenzung der LM von anderen pigmentierten Flecken des Gesichtes eine der größten Herausforderungen selbst für den erfahrensten Kliniker dar. Bei unklaren Fällen sollte daher immer eine Biopsie durchgeführt werden. (17)



Abbildung 5

## 1.2.6 Histologie

Im histologischen Bild zeigen sich, neben den Zeichen einer chronischen Lichtschädigung (zB. solare Elastose, oder Atrophie der Epidermis), atypische Melanozyten von unregelmäßiger Anordnung, die in den oberen Epidermisschichten eher einzeln und an den basalen Schichten sowie dem Adnexepithel bevorzugt in Nestern vorliegen. Sie weisen eine unscharfe Begrenzung und unregelmäßige Pigmentierung auf (18). Weiters werden Mitochondrien-ähnliche Formationen der atypischen Melanozyten im Bereich der dermalen-epidermalen Junctionszone oder eine Schwellung eben dieser Junctionszone, mit um die Haarfollikel herum liegenden atypischen Zellen, die an das Bild eines Caput medusae erinnern, beschrieben (Abbildung 6) (19) (20). Problematisch ist allerdings die Tatsache, dass bei stark sonnengeschädigter Haut, physiologischerseits vermehrt atypischen Melanozyten vorkommen, was die histopathologische Beurteilung der Resektionsränder gelegentlich schwierig machen kann.

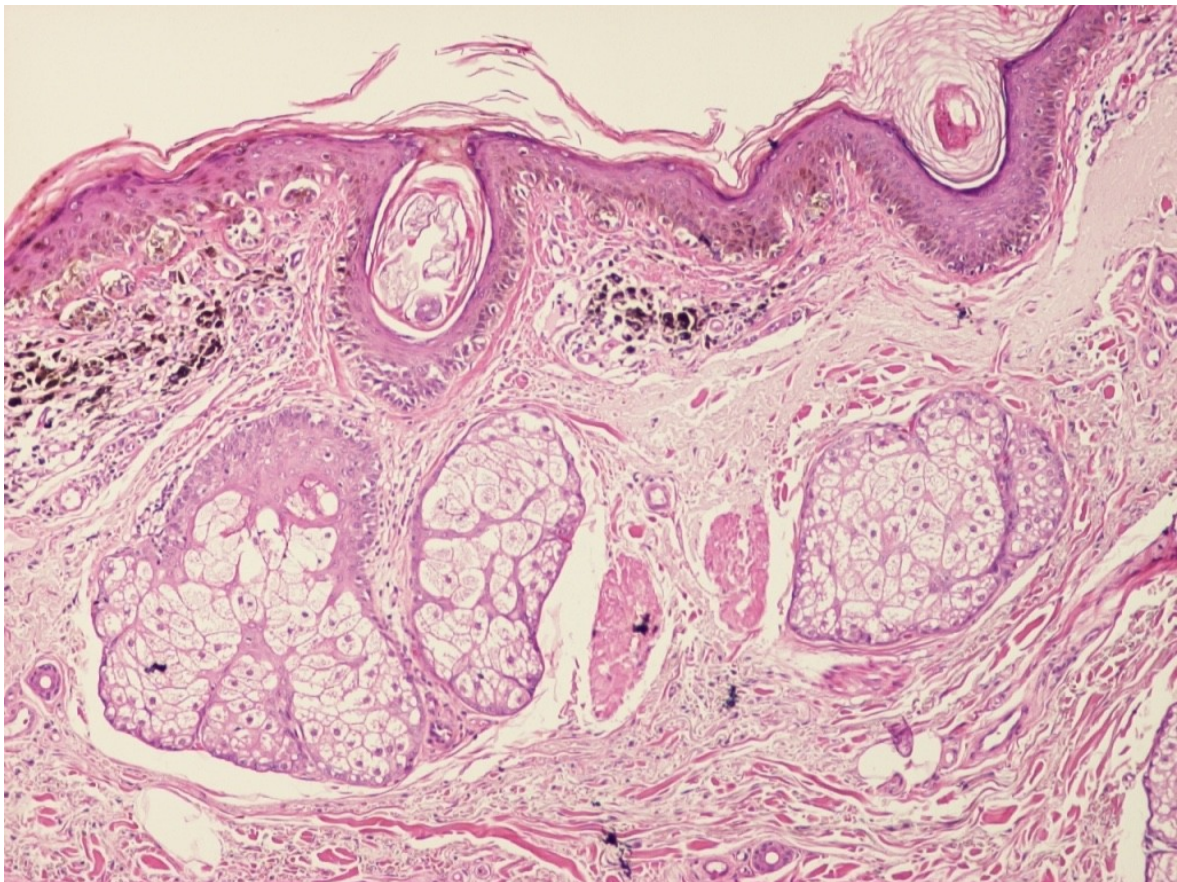


Abbildung 6

### 1.2.7 Therapie

Als Therapie der 1. Wahl gilt die Totalexzision mit einem empfohlenen Seitenabstand von mindestens 5 mm. Aufgrund der oftmals unregelmäßigen klinischen Begrenzung und der unklaren subklinischen Ausdehnung, betrachten manche Autoren 5mm Seitenabstand als zu gering und fordern eine kontrollierte Exzision (Mohs Chirurgie) mit intraoperativer Schnitttrandkontrolle (21) (22).

Laut einer Arbeit von Kunishige et al. sei jedoch mit einem Seitenabstand von 9mm in 98.7% der Fälle ein gesunder Schnitttrand zu erreichen (23). Diese Forderung erweist sich jedoch als problematisch bei ausgedehnten LM (>10 mm im Durchmesser) im Gesicht, wo aufgrund kosmetisch und funktionell wichtiger Strukturen eine weite Exzision oftmals schwierig ist oder nicht erreicht werden kann.

Erschwerend dazu kommt, dass Rezidive trotz gesicherter und freier Schnittändern in gut 15% aller Fälle auftreten und zwar unabhängig vom Seitenabstand des Primärtumors.

Folglich erlauben Exzisionen mit 5mm+ Seitenabstand zwar eine bessere Entfernung des Primärtumors in sano, scheinen aber das Auftreten von Rezidiven nicht sicher zu verhindern. (24).

Bei PatientInnen, bei denen aufgrund der Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors oder aufgrund bestehender Ko-Morbiditäten eine chirurgische Exzision nicht möglich oder kosmetisch-funktionell problematisch ist, können alternative Therapiemöglichkeiten wie etwa die Strahlentherapie oder die topische Behandlung mit dem Immunmodulator Imiquimod angeboten werden. Beide Methoden finden Einsatz sowohl in der kurativen als auch (neo)-adjuvanten Therapie der LM.

Obwohl Imiquimod 5% Creme für die Behandlung der LM nicht zugelassen ist und somit als Off Label Therapie angesehen werden muss, stellt die topische Behandlung mit Imiquimod in der Praxis das Mittel der Wahl für PatientInnen dar, bei denen aufgrund der oben genannten Gründe sowohl weder eine chirurgische Intervention, noch eine Radiotherapie geeignet sind. Aufgrund des Off Label Gebrauchs, gibt es allerdings kein etabliertes Behandlungsschema. Laut einer erst kürzlich publizierten großen Studie, wird jedoch heute ein Behandlungsschema mit 6-7 Applikationen pro Woche bis zum Erreichen von mindestens 60 Applikationen empfohlen. Dieses Schema scheint die höchsten kompletten Remissionsraten (> 80%) zu erzielen (25-27).

Die Strahlentherapie stellt eine etablierte Alternative zur Chirurgie dar. Sie zeichnet sich

vor allem durch exzellente Ansprechraten von bis 87-100% und einem sehr guten kosmetischen Resultat aus. Die Rezidivraten liegen laut Studien zwischen 0-31%. Es muss allerdings kritisiert werden, dass es wie auch bei der Behandlung mit Imiquimod, keine standardisierte Behandlungsschemata bzw. randomisierte Vergleichsstudien mit Langzeitbeobachtungen gibt(28) (29).

Obwohl auch andere Methoden wie Laser oder Kryotherapie für die Behandlung der LM postuliert wurden, bergen diese Methoden nicht nur ein deutlich erhöhtes Risiko von Rezidiven, sondern werden auch mit dem Auftreten aggressiverer Rezidive assoziiert. Vermutlich liegt die Ursache für das schlechte Ansprechen an der zu geringen Eindringtiefe des Lasers in die Läsion, wodurch vereinzelte Melanozytennester unbehandelt bleiben und zu Rezidiven führen können (29).

Da sowohl die Lentigo maligna, als auch das Lentigo-maligna-Melanom auch nach erfolgreicher Therapie eine hohe Rezidivrate aufweisen, sollten die PatientInnen weiterhin regelmäßig kontrolliert und auf zusätzliche maligne Läsionen der Haut untersucht werden. (30)

### 1.3 Fragestellung

Basierend auf einer Studie von Todorovic-Zivkovic et al. , die deutliche Alters- und Geschlechts- sowie Lokalisationsbedingte, morphologische Unterschiede bei der LM zeigte, gilt die Vermutung, dass es einen Zusammenhang zwischen der Morphologie der LM und des LMM und dem Risiko des Auftretens eines Rezidivs nach primär erfolgreicher Therapie gibt. (9)

So stellten sich die Fragen, ob man zum Beispiel ab einem gewissen Alter der PatientInnen oder bei einer bestimmten Lokalisation, sowie ab einer bestimmten Größe oder in Abhängigkeit von der klinischen Morphologie der übrigen Haut (LM Typ 1 versus 2), eine signifikant höhere Rate an Rezidiven beobachten kann. Somit könnte man die LM in verschiedene Risiko-Typen unterteilen und infolge dessen ein neues Therapiekonzept entwickeln, welches sich spezifisch auf die Rezidivprophylaxe konzentriert.

Bei Literaturrecherchen zeigte sich, dass es kaum publizierte Studien gibt, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigten. Lediglich im Bereich der Histologie wurden einige prognostisch relevante Eigenschaften entdeckt.

Laut einer kürzlich erschienen Studie, scheint die Lokalisation der LM einen Einfluss auf die Rezidivrate nach topischer Therapie zu haben. Rezidive fanden sich signifikant häufiger bei Lokalisation an der Nase im Vergleich zur Wange. Die Ursache dürfte mit der tieferen Lokalisation der Adnexstrukturen und Haarfollikel an der Nase in Zusammenhang stehen, die von den atypischen Melanozyten infiltriert werden und somit durch topische Behandlung weniger gut erreichbar sind. (31).

Als weiteres Beispiel für die Relevanz der Histologie auf die Häufigkeit eines Rezidivs wurde im Jahr 2016 im Journal of the American Academy of Dermatology der Einfluss der Melanozytenkonfiguration einer Lentigo maligna auf das Ansprechen einer Imiquimodtherapie publiziert. Es zeigte sich, dass bei steigender Melanozytenzahl der Läsion, sich das Auftreten eines Rezidivs unter Imiquimodtherapie signifikant erhöht. Das Ausmaß der Follikelinvasion, der Durchmesser der Lentigo maligna, oder aufgetretene Entzündungsreaktionen haben laut dieser Studie jedoch keinen Einfluss (32).

Ziel unserer Studie war zu untersuchen, ob und welche klinischen Merkmale einen Einfluss auf die Rezidivrate von LM und LMM nach Behandlung haben.

## 2. Material und Methoden

Mittels einer retrospektiven, multizentrischen, internationalen Studie wurde versucht Zusammenhänge zwischen den klinischen Merkmalen von LM und LMM und dem Auftreten eines Rezidivs zu finden.

Die Datenbanken der jeweiligen Zentren wurden nach Fällen von LM oder LMM durchsucht. Für jeden Fall wurden folgende Daten erhoben:

### 1. Teilnehmendes Zentrum:

- Florenz (39 Patienten)
- Sydney (28 Patienten)
- Neapel (128 Patienten)
- St.Etienne (131 Patienten)
- Graz (92 Patienten)

### 2. Demographische Daten:

- Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose und Geschlecht

### 3. Tumorrelevante Daten:

- Lokalisation (Kopfhaut, Stirn, Schläfe, Periorbital, Nase, Ohr, Wange, Peroral, Kinn, andere/extrafazial z.B. Unterarm, Hals )
- Typ der LM/LMM (Typ 1 = einzelner Fleck auf normal erscheinender Haut vs. Typ 2 = Fleck auf stark aktinisch geschädigter Haut mit zahlreichen pigmentierten aktinischen und/oder senilen Lentigines)
- Klinischer Durchmesser gemessen in mm
- Klinische Begrenzung (gut gegen umgebende Haut abgrenzbar vs. schlecht gegen umgebende Haut abgrenzbar)
- Typ des Primärtumors (in situ = LM vs. invasiv = LMM)
- Tumordicke gemessen in mm
- Ulzeration (ja oder nein)

### 4. Therapeutisch relevante Daten

- Art der Therapie (Stanzbiopsie, Shaving/Abrasion, Exzision, Radiotherapie,

Imiquimod)

- Auftreten eines Rezidivs (ja oder nein)
- Zeitraum zwischen Behandlung bis zum Auftreten des Rezidivs (in Monaten)
- Art der Therapie des Rezidivs

Die Daten wurden gesammelt, abgeglichen, in Tabellen übertragen und statistisch ausgewertet.

PatientInnen, bei denen nicht genügend Information über die Morphologie der LM vorhanden war, wurden aus der Studienpopulation ausgeschlossen. Bei PatientInnen, welche mehrere Lentigo Maligna Läsionen aufwiesen, wurde, aufgrund der Gefahr der statistischen Ergebnisverfälschung, nur eine Läsion in die Statistik mit einbezogen. Gewählt wurde die Läsion, die am besten beschrieben war, bzw. das längste Follow up hatte.

## 2.1 Statistische Analyse

Alle Daten wurden mittels IBM SPSS Statistics for Windows (Vers. 23.0, Armonk, NY: IBM Corp.) analysiert und ausgewertet. Verteilungsvergleiche erfolgten anhand entsprechender Chi-Quadrat Verfahren, Gruppenunterschiede hingegen, wurden mittels t-Test für unabhängige Messungen oder univariaten Varianzanalysen und entsprechenden Post-Tests analysiert. Statistische Signifikanz wurde von einem  $p < 0,05$  definiert.

Aufgrund der Inkonsistenz der aufgezeichneten Daten, ergaben sich für die verschiedenen Verfahren jeweils unterschiedliche Fallzahlen, die herangezogen werden konnten.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik

Insgesamt wurden die Daten von 418 PatientInnen mit LM oder LMM aus den oben genannten Zentren analysiert.

Die gesamte Studienkohorte bestand aus 218 (52%) Frauen mit einem mittleren Alter von  $72.75 \pm 12.11$  Jahren und 200 (48%) Männern mit einem mittleren Alter von  $71.86 \pm 11.55$  Jahren. Es fand sich kein altersbedingter Unterschied zwischen Männern und Frauen mit LM/LMM ( $t_{(415)} = 0.76$ ).

Die demographischen Daten der PatientInnen pro teilnehmendem Zentrum sind detailliert in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2**

	St. Etienne	Neapel	Sydney	Graz*	Florenz	Gesamt
<b>Frauen</b>	65	62	14	59	18	218
<b>Männer</b>	66	66	14	33	21	200
<b>Gesamt</b>	131	128	28	92	39	418
<b>Mittleres Alter</b>	73.6	68.0	71.5	77.3	70.4	
<b>Tumore gesamt</b>	131*	128	30	96*	39	424*
<b>LM</b>	112	94	26	91	31	354
<b>LMM</b>	18	34	4	2	8	76
<b>Mittlere Tumordicke der LMM</b>	0.66	1.50	1.26	0.40	0.45	

\*aufgrund von 4 fehlenden Angaben zur Tumordicke stimmt hier die Gesamtmenge nicht mit der Summe aus LM und LMM überein

Von den insgesamt 424 Läsionen, waren 76 (18%) invasiv. Diese fanden sich bei 44 (58%) Männern und 32 (42%) Frauen. Die mittlere Tumordicke lag bei  $0.18\text{mm} \pm 0.86$  mm, wobei die mittlere Tumordicke bei Frauen etwas höher als bei Männern lag (mittlere Tumordicke bei Frauen =  $1.23 \pm 1.78$  mm vs. Männer =  $0.90 \pm 1.85$  mm). Dieser Unterschied war aber nicht signifikant ( $t_{(73)} = 0.79$ ).

Anhand der 418 PatientInnen wurden die Häufigkeiten der Lokalisation der Läsionen verglichen. Von den 418 PatientInnen, hatten 185 (44%) ein LM/LMM im Wangenbereich, 66 (16%) auf der Nase, 35 (9%) periorbital, 32 (8%) im Stirnbereich, 31 (7%) am Ohr, 30 (7%) im Schläfenbereich, 25 (6%) im Bereich der Kopfhaut, 6 (1%) am Kinn, 5 (1%) peroral, und 3 (1%) PatientInnen hatten eine LM/LMM außerhalb des Gesichtes (Unterarm, Hals). Die Wange stellt somit die häufigste Lokalisation in unserer Kohorte dar ( $\chi^2_{(9)} = 619.9$ ,  $p < 0.00$ ).

Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der Häufigkeit der Lokalisation zwischen den Geschlechtern ( $\chi^2_{(9)} = 53.47$ ,  $p < 0.00$ ). Obwohl die Wange bei beiden Geschlechtern am häufigsten betroffen war, waren Melanome bei Frauen signifikant häufiger an der Wange (n=123, 56.5%) lokalisiert als bei Männern (n=62, 31%). Hingegen wiesen Frauen deutlich weniger häufig Melanome an der Kopfhaut, am Ohr, der Schläfe und der Nase im Vergleich zu Männern auf. Die geschlechtsspezifische Verteilung der LM/LMM in Bezug auf die Lokalisation ist in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3 Geschlechtsspezifische Häufigkeit in Bezug auf die Lokalisation der LM/LMM**

Geschlecht	Kopfhaut	Stirn	Schläfe	Periorbital	Nase	Ohr	Wange	Peroral	Kinn	andere	Gesamt
<b>Weiblich</b>	3 (1.4%)	15 (6.9%)	9 (4.1%)	21 (9.6%)	30 (13.8%)	8 (3.7%)	123 (56.4%)	4 (1.8%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	218 (100%)
<b>Männlich</b>	22 (11.0%)	17 (8.5%)	21 (10.5%)	14 (7.0%)	36 (18.0%)	23 (11.5%)	62 (31.0%)	1 (0.5%)	4 (2.0%)	0 (0.0%)	200 (100%)
<b>Gesamt</b>	25 (6%)	32 (8%)	30 (7%)	35 (9%)	66 (16%)	31 (7%)	185 (44%)	5 (1%)	6 (1%)	3 (1%)	418 (100%)

Mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Lokalisation (Tabelle 4) und der Tumordicke bei den Fällen von LMM ( $F_{(6, 65)} = 0.799$ ;  $p = 0.574$ ). Hingegen war ein signifikanter Unterschied zwischen dem klinischen Durchmesser der Melanome und der Lokalisation ( $F_{(6, 255)} = 3.87$ ;  $p < 0.005$ ) zu beobachten (Tabelle 5). So waren Melanome an der Kopfhaut im Vergleich zu allen anderen Lokalisationen deutlich größer (Abbildung 7). Es zeigte sich eine ebenfalls signifikante Korrelation zwischen dem klinischen Durchmesser und der klinischen

Begrenzung. Unschärf begrenzte Melanome erwiesen sich als signifikant größer als Melanome mit scharfer Begrenzung ( $t_{(242)}=-3.32$ ;  $p=0.001$ ).

Aufgrund der zu geringen Fallzahl wurden bei beiden Analysen Fälle am Kinn, peroral und extrafazial nicht in die Analyse eingeschlossen.

**Tabelle 4 Mittlere Tumordicke der LM/LMM in Bezug auf die Lokalisation**

Lokalisation	Mittlere Tumordicke in mm	Standardabweichung	Fallzahl
<b>Kopfhaut</b>	0.90	1.09	14
<b>Stirn</b>	0.30	0.00	3
<b>Schläfe</b>	0.36	0.14	6
<b>Periorbital</b>	0.78	0.72	5
<b>Nase</b>	0.62	0.49	8
<b>Ohr</b>	0.70	0.28	7
<b>Wange</b>	1.61	2.72	29
<b>Gesamt</b>	1.06	1.85	72



**Abbildung 7**

**Tabelle 5 Mittlerer Durchmesser der LM/LMM in Bezug auf die Lokalisation**

Lokalisation	Mittlerer Durchmesser in mm	Standardabweichung	Fallzahl
<b>Kopfhaut</b>	25.27	15.39	11
<b>Stirn</b>	10.13	6.89	15
<b>Schläfe</b>	13.70	6.85	24
<b>Periorbital</b>	13.84	7.13	19
<b>Nase</b>	13.26	6.86	43
<b>Ohr</b>	15.74	10.75	19
<b>Wange</b>	16.11	9.37	131
<b>Insgesamt</b>	15.27	9.26	262

Bezüglich der Häufigkeit von Typ 1 und Typ 2 LM fanden sich keine Unterschiede. So wiesen mit annähernd gleicher Verteilung 210 (51%) PatientInnen eine Typ 1 LM (normal erscheinende umliegender Haut) und, 199 (49%) der PatientInnen eine Typ 2 LM (sonnengeschädigte umliegende Haut) auf ( $\chi^2_{(1)} = 0.30$ ). Bei 9 PatientInnen war keine Information über den Zustand der umliegenden Haut vorhanden.

#### **Therapie:**

Die häufigste Therapie des Primärtumors war die Totalexzision (n= 358 Fälle, 86%) gefolgt von Abtragung in 8 Fällen (2%), Strahlentherapie in 4 Fällen (1%) und Imiquimod in 2 Fällen (0.5%). Bei den restlichen 44 (10%) Fällen, bei denen eine Stanzbiopsie erfolgte, erfolgte die kurative Therapie im niedergelassenen Bereich und wurde nicht weiter dokumentiert. Bei 2 (0.5%) PatientInnen war keine Information über die Art der Therapie vorhanden. Von den auswertbaren Fällen war die chirurgische Exzision jedoch die häufigste Art der Therapie bei primären LM und LMM ( $\chi^2_{(5)} = 1450.73$ ; p=0.000).

Von den 418 PatientInnen, waren bei 411 Informationen über das Auftreten eines LM/LMM Rezidivs vorhanden. Von diesen 411, traten bei 50 (12%) ein Rezidiv auf, die übrigen 361 (88%) PatientInnen waren zum letzten Follow-up erscheinungsfrei.

Die mittlere Zeitspanne zwischen Diagnose der LM/LMM und Auftreten des Rezidivs war aufgrund fehlender Daten lediglich anhand von 44 PatientInnen beurteilbar. Die mittlere Zeitspanne betrug hier  $38.93 \pm 3.58$  Monate (Range 1 bis 120 Monate).

Bei 46 der 50 PatientInnen waren Informationen über das Auftreten weiterer Rezidive nach Behandlung des 1. Rezidivs vorhanden. Bei 17 (37.0%) von diesen 46 (100.0%) PatientInnen konnte ein erneutes Rezidiv beobachtet werden.

### 3.2 Analytische Statistik der Rezidive

Von den 411 PatientInnen zu denen Informationen über aufgetretene Rezidive vorhanden waren, fanden sich insgesamt also 50 Rezidive (12%). Davon waren 25 Fälle aus St. Etienne (19.08% aller LM/LMM aus St. Etienne), 10 aus Florenz (25.64% aller LM/LMM aus Florenz), 9 aus Sydney (33.33% aller LM/LMM aus Sydney), 3 aus Neapel (2.34% aller LM/LMM aus Neapel) und 3 aus Graz (3.49% aller LM/LMM aus Graz).

Rezidive traten signifikant häufiger bei Frauen auf ( $n=33$ ; 66%;  $\chi^2_{(1)}=4.58$ ;  $p<0.05$ ). Es fanden sich keine Unterschiede ( $p=0.408$  n.s.) in Bezug auf das durchschnittliche Alter zwischen PatientInnen mit ( $73.52 \pm 11.97$ ) und ohne ( $72.05 \pm 11.74$ ) Rezidive.

Der mittlere Durchmesser der LM/LMM lag bei PatientInnen mit Rezidiven bei  $15.17 \pm 7.44$ mm versus  $15.16 \pm 9.55$ mm ( $p=0.995$ ) bei PatientInnen ohne Rezidive. Die mittlere Tumordicke der rezidivierenden LMM war  $0.91 \pm 0.91$ mm und bei nicht rezidivierenden Tumoren  $1.07 \pm 1.94$  ( $p=0.796$ ).

Somit hatten weder der klinische Durchmesser der LM/LMM, noch die Tumordicke bei LMM einen Einfluss auf die Rezidivrate.

Mehr als die Hälfte aller Rezidive (n=28; 56.0%) waren bei Primärtumoren der Wange zu beobachten, gefolgt von der Nase und dem periorbitalen Bereich mit jeweils 12.0% (n=6) (Abbildung 8).



Abbildung 8

Betrachtet man die Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit einer bestimmten Lokalisation, so ist beim Auftreten einer LM/LMM im Wangenbereich in 6.8% der Fälle mit einem Rezidiv zu rechnen, gefolgt von Nase und periorbitalen Bereich mit jeweils 1.5%.

**Tabelle 6 Rezidivhäufigkeit in Bezug auf die Lokalisation der LM/LMM**

	<b>Lokalisation</b>									
	Kopfhaut	Stirn	Schläfe	Periorbital	Nase	Ohr	Wange	Peroral	Kinn	Andere
<b>Rezidive</b>	2	3	1	6	6	2	28	0	1	1
% innerhalb aller Rezidive	4.0%	6.0%	2.0%	12.0%	12.0%	4.0%	56.0%	0.0%	2.0%	2.0%
Anteil an allen LM/LMM in %	0.5%	0.7%	0.2%	1.5%	1.5%	0.5%	6.8%	0.0%	0.2%	0.2%

Es soll hervorgehoben werden, dass, obwohl LM/LMM einigermaßen gleich häufig auf Gesunder sowie sonnengeschädigter Haut auftraten, Melanome auf sonnengeschädigter Haut statistisch signifikant häufiger rezidierten ( $\chi^2_{(1)}=6.12$ ;  $p=0.013$ ). Rezidivierende LM traten in 31 Fällen (66.0%) auf sonnengeschädigter Haut auf.

**Tabelle 7 Auftreten von Rezidiven in Bezug auf den Zustand der umliegenden Haut**

<b>Rezidiv</b>	<b>Gesunde Haut</b>	<b>Sonnengeschädigte Haut</b>	<b>Gesamt</b>
<b>ja</b>	16	31	47*
%	34.0%	66.0%	100.0%
<b>nein</b>	189	166	355*
%	53.2%	46.8%	100.0%

\*aufgrund teils unvollständiger Daten, konnten hier nicht alle 50 Rezidive beziehungsweise die 411 PatientInnen mit einbezogen werden

Weiters wurde der Zusammenhang zwischen einem Rezidiv und der Begrenzung der Primärläsion beurteilt. Bei 36 der 50 rezidierten LM/LMM war die ursprüngliche Begrenzung beschrieben und konnte somit beurteilt werden. So zeigte sich, dass insgesamt 24 (66.7%) dieser 36 (100.0%) rezidierten Läsionen primär unscharfe Grenzen aufwiesen. Somit führen LM mit unscharfen Grenzen signifikant häufiger zu Rezidiven ( $\chi^2_{(1)}=4$ ;  $p=0.046$ ).

### Therapie der primären LM/LMM mit Rezidiven:

Bei den gesamt 411 Fällen, wurden 354 primär exzidiert. Insgesamt rezidierten davon 47 (13.3%) Tumore. Bei 43 PatientInnen erfolgte eine Stanzbiopsie, die weitere Art der Behandlung war hier nicht dokumentiert. Davon erlitten 3 PatientInnen (7.0%) ein Rezidiv. Aufgrund der geringen Fallzahl von Fällen, die mittels Abtragung, Radiotherapie, oder Imiquimod behandelt wurden, konnte keine statistische Berechnung erfolgen.

Bei den invasiven LM fanden sich keine Zusammenhänge zwischen Rezidivrate und den histologischen Merkmalen Ulzeration (p= 0.436 n.s.) oder Mitosenrate (p= 0.768 n.s.)

Bei 289 der insgesamt 411 PatientInnen wurde im histologischen Befund eine Beurteilung des Schnitttrands dokumentiert, welche in 261 (90.4%) Fällen tumorfrei waren. Trotz tumorfreier Schnitttränder, rezidierten 38 (14.6%) dieser 261 Melanome. Von den verbleibenden 28 PatientInnen, bei denen die Schnitttrandkontrolle nicht tumorfrei war, rezidierten 7 (25.0%) Melanome im Beobachtungszeitraum. Die Unterschiede in der Rezidivhäufigkeit zwischen tumorfreien und betroffenen Schnittändern war in unserer Auswertung nur marginal und statistisch nicht signifikant ( $\chi^2_{(1)}=2.097$ ; p= 0.148).

**Tabelle 8 Auftreten von Rezidiven in Bezug auf die Schnitttränder**

	<b>Ränder frei</b>	<b>Ränder nicht frei</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Rezidiv</b>	38	7	45
%	84,4%	15,6%	100,0%
<b>Kein Rezidiv</b>	223	21	244
%	91,4%	8,6%	100,0%
<b>Gesamt</b>	261	28	289

Auch der bei einer Exzision gewählte Sicherheitsabstand scheint in keinem Zusammenhang mit der Rezidiventstehung zu stehen. Daten bezüglich des Seitenabstands waren bei 148 Daten vorhanden. Der mittlere Sicherheitsabstand bei 29 exzidierten LM, die rezidierten, lag bei 3.24±2.15mm. Der mittlere Sicherheitsabstand bei 119 exzidierten LM, die nicht rezidierten, lag bei 3.28±2.44mm. Ein t-Test führte zu keinem signifikanten Ergebnis ( $t_{(146)}=-0.7$ ; p= 0.942 n.s.).

Von 28 PatientInnen mit Rezidiven waren sämtliche klinischen Daten (Tumordicke, Durchmesser, etc.) vorhanden waren. Anhand dieser Fälle wurde versucht ein Gesamtmuster zu erkennen, um einen bestimmten Typ der Primärläsion (LM Typ1 versus Typ 2), welcher offensichtlich häufiger zu Rezidiven führt, zu erkennen. Der Großteil (n=19; 67.9%) der Rezidive entstanden auf sonnengeschädigter Haut (Typ 2 LM), 9 (32.1%) stammten von einer ursprünglich solitären Läsion auf gesunder Haut (Typ 1 LM) ( $\chi^2_{(1)}=3.57$ ;  $p=0.059$ ). Elf (39.3%) scharf begrenzte LM/LMM rezidierten, 17 (60.7%) hatten eine unscharfe Begrenzung. Von den 28 Rezidiven, hatten 22 (78.6%) einen dokumentierten freien Schnittrand ( $\chi^2_{(1)}=9.14$ ;  $p<0.010$ ). Es fanden sich keine signifikanten Assoziationen mit anderen Tumordaten wie Mitoserate oder Ulzeration und Rezidiven Anhand dieser kleinen Stichprobe ist somit nur zu erkennen, dass eine Lentigo maligna auf sonnengeschädigter Haut, eher zu Rezidiven führt. Ulzerationen, mehr als 1 Mitose pro  $\text{mm}^2$  und das Fehlen von freien Schnitträndern, scheinen als Kriterien für das Auftreten von Rezidiven, zumindest bei gegebenen Datensatz, nicht von Bedeutung zu sein. Die ursprüngliche Begrenzung der Lentigo maligna war hier prognostisch ebenso wenig relevant.

Bei 41 PatientInnen wurden bezüglich der Morphologie einer einmalig rezidivierenden Lentigo maligna und der Morphologie einer Lentigo maligna mit mehrfachen Rezidiven verglichen. Bei 15 (36.9%) dieser 41 Rezidive, kam es in den folgenden Monaten zu einem weiteren Rezidiv. Der mittlere Durchmesser der ursprünglichen LM, die zu mehrfachen Rezidiven führten, lag bei  $12.47 \pm 6.70$  mm, während der mittlere Durchmesser der ursprünglichen LM, die nicht zu mehrfachen Rezidiven führten, bei  $16.29 \pm 7.85$  mm lag. Prognostisch erwies sich der Unterschied jedoch nicht als signifikant ( $t_{(41)}=-1.60$ ;  $p=0.118$ ), sondern lediglich als Tendenz. Die mittlere Tumordicke der ursprünglichen LMM mit mehrfachen, erneuten Rezidiven lag bei  $0.51 \pm 0.84$  mm, die der ursprünglichen LM, mit nur einem Rezidiv, bei  $0.01 \pm 0.06$  mm. Die ursprünglichen LMM, die mehrfach rezidierten, waren somit signifikant dicker als die, die nur einmal zu einem Rezidiv führten ( $t_{(16.1)}=2.43$ ;  $p<0.050$ ).

Bezüglich der Geschlechterverteilung bei mehrfachen Rezidiven wurden 30 Frauen mit 16 Männern verglichen. 10 Frauen (33.3%) und 7 Männer (43.8%) erlitten mehrere Rezidive der ursprünglichen Lentigo maligna. Der Unterschied zeigte sich nicht als signifikant,

Männer und Frauen sind somit gleich häufig von mehrfachen Rezidiven betroffen ( $\chi^2_{(1)}=0.49$ ;  $p=0.486$ ).

### 3.3 Analyse Sydney

Aufgrund der deutlich höheren UV- Belastung in Australien, wurde versucht herauszufinden, ob es statistisch relevante Abweichungen von Merkmalen der PatientInnen beziehungsweise der Morphologie der Lentigo maligna Läsionen im Gegensatz zu PatientInnen aus Europa (St. Etienne, Neapel, Graz und Florenz) gibt. Zusätzlich zu den bereits oben einbezogenen 28 PatientInnen, konnten noch weitere 69 PatientInnen, bei denen nur Informationen über Geschlecht und Alter der PatientInnen, sowie Lokalisation der Lentigo maligna und den Zustand der umliegenden Haut, vorhanden waren, beurteilt werden. Dies ergab nun eine eigene Studienpopulation von 97 PatientInnen aus Sydney, die man anhand von Alter, Geschlecht, Hautzustand und Lokalisation der LM/LMM, untereinander vergleichen konnte. Da jedoch auch hier einzelne Angaben nicht vollständig waren, konnten bei den einzelnen Vergleichen teilweise nicht alle 97 einbezogen werden.

Insgesamt waren 50 Frauen mit einem mittleren Alter von  $68.00 \pm 12.49$  Jahren und 47 Männer mit einem mittleren Alter von  $71.26 \pm 10.99$  Jahren betroffen. Im Auftreten einer Lentigo maligna fand sich somit kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen in Sydney ( $t_{(95)}=1.36$ ;  $p=0.177$ ). Da das mittlere Alter der gesamten betroffenen, weiblichen Studienpopulation ( $n=218$ )  $72.75 \pm 12.11$  Jahre und der Männlichen ( $n=200$ )  $71.86 \pm 11.55$  Jahre betrug, zeigt sich jedoch die Tendenz, dass Frauen in Sydney früher an einer Lentigo maligna erkranken.

Bei 42 von 97 PatientInnen war die LM an der Wange und mit 42.86% somit dort am häufigsten lokalisiert, gefolgt von der Nase mit 20 PatientInnen (20.41%) und der Kopfhaut mit 12 PatientInnen (12.24%) ( $\chi^2_{(8)}=125.16$ ;  $p<0.00$ ).

Ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied fand sich hinsichtlich der Lokalisationsverteilung der LM ( $\chi^2_{(8)}=28.61$ ;  $p<0.00$ ). Während man bei 61.2% ( $n=30$ ) der Frauen die Lentigo maligna auf der Wange fand, zeigte sich bei Männern ein Auftreten ähnlicher Frequenz im Bereich der Nase, der Wange und der Kopfhaut. Diese Ergebnisse

entsprechen in etwa den Werten der gesamten, internationalen Studienpopulation, denn auch hier finden sich LM bevorzugt bei beiden Geschlechtern im Bereich der Wange und der Nase.

**Tabelle 9 Geschlechtsspezifische Häufigkeit in Bezug auf die Lokalisation der LM/LMM**

	<b>Kopfhaut</b>	<b>Stirn</b>	<b>Schläfe</b>	<b>Periorbital</b>	<b>Nase</b>	<b>Ohr</b>	<b>Wange</b>	<b>Perioral</b>	<b>andere</b>
<b>Frauen</b>	0	5	2	3	6	0	30	2	1
%	0.0%	10.2%	4.1%	6.1%	12.2%	0.0%	61.2%	4.1%	2.0%
<b>Männer</b>	12	3	3	1	14	2	12	0	1
%	25.0%	6.3%	6.3%	2.1%	29.2%	4.2%	25.0%	0.0%	2.1%

Ein Vergleich der einzelnen Lokalisationen der LM und dem mittleren Alter zum Zeitpunkt des Auftretens, konnte kein signifikantes Ergebnis liefern ( $F_{(5, 85)}=1.42$ ;  $p=0.226$ ). Es gibt keine Lokalisation, die statistisch signifikant mit einem Alter unter oder über 70 Jahren assoziiert ist.

**Tabelle 10 Mittleres Alter bei Diagnose, in Abhängigkeit von der Lokalisation der LM/LMM**

<b>Lokalisation</b>	<b>Mittleres Alter</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
<b>Kopfhaut</b>	74.75	7.39	12
<b>Stirn</b>	72.75	10.63	8
<b>Schläfe</b>	75.20	8.64	5
<b>Periorbital</b>	75.25	7.76	4
<b>Nase</b>	66.70	13.45	20
<b>Wange</b>	67.86	12.50	42
<b>Gesamt</b>	69.67	11.88	91

Ebenfalls verglichen wurden die 97 PatientInnen aus Sydney, bei denen der Zustand der um die Lentigo maligna liegenden Haut beschrieben war. Hier zeigte sich bei 84 PatientInnen (86.6%) eine stark sonnengeschädigte Haut, während bei nur 13 (13.4%) PatientInnen die LM als solitäre Läsion auftrat. Somit entstanden LM signifikant häufiger

auf sonnengeschädigter Haut ( $\chi^2_{(1)}=49.33$ ;  $p<0.00$ ). Im Vergleich war die Rate (86.81%) der LM auf sonnengeschädigter Haut in Sydney somit deutlich höher als in der gesamten, internationalen Stichprobe, welche eine Rate von 49.01% LM auf sonnengeschädigter Haut aufzuweisen hatte. Das könnte auf die höhere UV-Belastung zurückzuführen sein.

Etwa gleich viele Frauen ( $n=43$ ; 86.0%) und Männer ( $n=41$ ) in Sydney hatten eine sonnengeschädigte Haut. Hinsichtlich des Zustandes der umliegenden Haut, konnte daher kein signifikanter, geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt werden ( $\chi^2_{(8)}=0.48$ ;  $p=0.827$ ).

Weiters wurde untersucht, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen dem Alter der PatientInnen und dem Auftreten von LM als solitärer Läsion oder auf sonnengeschädigter Haut gibt. Die 13 PatientInnen mit solitären Läsionen hatten ein mittleres Alter von  $65.15\pm 12.83$  Jahren. Die 84 PatientInnen mit sonnengeschädigter Haut hatten ein mittleres Alter von  $70.26\pm 11.61$  Jahren. Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $t_{(95)}=-1.46$ ;  $p=0.149$  n.s.).

## 4. Diskussion

Wie bereits in vorherigen Studien, unterstreichen auch unsere Ergebnisse geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf die vorherrschende Lokalisation von LM/LMM zwischen Männern und Frauen. Während die häufigste Lokalisation der LM/LMM bei Frauen die Wange darstellt, kommen bei Männern hingegen Tumore gehäuft an der Nase, den Ohren und der Kopfhaut vor (9). Somit treten Melanome vom LM/LMM Typ bei Frauen häufiger in den zentralen Arealen des Kopfes auf (Wange, Nase und Augenpartie), während Männer LM/LMM auch an den peripheren Arealen des Kopfes (Wange, Ohr, Schläfe und Kopfhaut) entwickeln. Ursächlich dafür könnte unter anderem der, durch die geschlechtsbedingte Haarverteilung entstehende, unterschiedliche UV Schutz der peripheren Zone sein (33).

Unsere Studie erbrachte auch neue Beobachtung bezüglich der geschlechtsabhängigen Rezidiventstehung. In unserer Studie fanden sich 66.0% aller beobachteten Rezidive bei Frauen und somit signifikant häufiger als bei Männern ( $p < 0.05$ ). Ob diese Beobachtung durch tatsächliche Unterschiede in der Biologie oder durch lokalisationsbedingte Unterschiede von LM/LMM zwischen Männer und Frauen beeinflusst ist, kann nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Allerdings dürfte die zentrale Lokalisation bei Frauen die Selbstbeobachtung von Rezidiven erleichtern, während die periphere Lokalisation von LM/LMM bei Männern diese erschwert oder beeinträchtigt. Folglich könnte eine höhere Anzahl von selbstbeobachteten LM/LMM zu einem falsch höheren Wert bei Frauen führen (34) (35).

Andere geschlechtsbezogene Unterschiede der LM, wie das Alter der PatientInnen oder die Tumordicke, konnten nicht festgestellt werden. Da in die Studienpopulation annähernd gleich viele Frauen ( $n=218$ ) und Männer ( $n=200$ ) eingeschlossen wurden, können geschlechtsbezogene Ergebnisse als repräsentativ bezeichnet werden.

Ein weiteres neues Ergebnis unserer Studie ist, dass LM an der Kopfhaut signifikant größer sind, als LM an allen anderen Lokalisationen. Dies weist auf eine verspätete Diagnose hin, welche auch in diesem Fall durch die erschwerte Eigenbeobachtung an dieser Lokalisation erklärbar ist. Die Tatsache, dass LM häufiger an der Kopfhaut von Männern lokalisiert ist, kann durch mangelndes Haupthaar und somit verstärkter Sonnenexposition zusammenhängen.

Ebenfalls waren unscharf begrenzte LM in unserer Studie größer, als scharf begrenzte Melanome. Diese waren häufiger auf chronisch sonnengeschädigter Haut zu beobachten (147 unscharf Begrenzte zu 74 scharf Begrenzten). Die umgebende Pigmentierung oder die Vielzahl an anderen Flecken könnte somit mit einer erschwerten Diagnose oder Erkennung im Zusammenhang stehen.

Im Verlauf der statistischen Analyse konnte des Weiteren beobachtet werden, dass die unscharfen LM auch signifikant häufiger rezidierten ( $p=0.046$ ). Dies könnte an weiten subklinischen Ausläufern des Tumors liegen oder mit einem multifokalen Wachstum erklärt werden, welches selbst bei freien Schnitträndern nicht erfasst wird und zur Rezidiventstehung führen könnte.

Denn die Exzision selbst, scheint anhand der in dieser Studie beschriebenen Ergebnisse auch bei kontrollierten, freien Schnitträndern keinen positiven Effekt auf die Vermeidung von Rezidiven zu haben. Dies entspricht auch den Ergebnissen einer zuvor publizierten Studie, wonach die Exzision nur der Therapie der Primärläsion dient und keinen Einfluss auf die Rezidiventstehung hat (24). Auch der gewählte Sicherheitsabstand, welcher der Entfernung von subklinischen Ausläufern dient, scheint hier nicht von Bedeutung zu sein. Es soll allerdings hervorgehoben werden, dass der in unserer Studie dokumentierte Sicherheitsabstand weder bei exzidierten LM mit Rezidiv noch bei exzidierten LM ohne Rezidiv dem in der Literatur empfohlenen Abstand von mindestens 5mm entsprach, sondern bei  $3.24\pm 2.15\text{mm}$  sowie  $3.28\pm 2.44\text{mm}$  lag (22, 23). Obwohl dies zwar einen Einfluss auf die in unserer Studie beobachtete Rezidivrate haben könnte, muss hervorgehoben werden, dass unserer Rezidivrate von 15% der in der Literatur berichteten Häufigkeit entspricht.

Vorweg auffallend bei der statistischen Analyse der Rezidive waren die hohen Rezidivraten in Florenz (25.64%) und Sydney (33.33%). Während in Sydney hier vermutlich die starke, geographisch bedingte UV Belastung ursächlich sein dürfte, können die 25.64% in Florenz nicht auf die UV Belastung zurückzuführen sein, denn Neapel, geographisch ebenfalls für Italien repräsentativ, wies hingegen nur eine Rezidivrate von 2.34% auf. Eine Ursache für diesen hohen Prozentsatz könnte, die im Vergleich zu Neapel ( $n=128$ ), kleinere Stichprobe in Florenz ( $n=39$ ) sein. Aufgrund der geringen Fallzahlen, ist es aber nicht möglich, hier genauere Aussagen zu tätigen.

Jedoch, anhand der in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse, bezüglich der erhöhten Rezidivneigung von unscharf begrenzten LM auf sonnengeschädigter umliegender Haut,

zeigte ein großer Anteil der Stichproben aus Sydney und Florenz LM mit diesen Eigenschaften. 28 (71.8%) der PatientInnen aus Florenz und 19 (67.9%) aus Sydney hatten eine stark sonnengeschädigte Haut. 25 (64.1%) der PatientInnen aus Florenz und 20 (71.4%) aus Sydney wiesen LM mit unscharfen Grenzen auf. Somit dürften die hohen Rezidivraten auf den kleinen Stichprobenumfang und nicht auf patientenassoziierte oder therapiebedingte Unterschiede zurückzuführen sein.

Gut 56.0% aller Rezidive traten auf der Wange auf. Bezieht man diesen Wert auf die Gesamtheit aller LM, also auch die ohne Rezidiv, so ist beim Auftreten einer LM an der Wange in 6.8% der Fälle mit einem Rezidiv zu rechnen. Im Gegensatz dazu fanden wir nur 1.5% aller Rezidive an der Nase. Dies widerspricht den Ergebnissen einer kürzlich veröffentlichten Studie, bei der 30% der Rezidive an der Nase beschrieben wurden. Allerdings schloss diese Studie nur Fälle von LM ein, die mit Imiquimod und nicht chirurgisch behandelt wurden, ein. Die Autoren vermuten dabei, dass sich atypische Melanozyten entlang der sogenannten pilosebaceous units (PSU), eine Einheit aus Haarfollikel und Anhangsgebilden, ausbreiten. Da die Nase die höchste Dichte und Eindringtiefe an PSU aufweist, breiten sich hier die atypischen Melanozyten auch am tiefsten aus. Diese werden teilweise bei Therapie nicht vollständig getroffen und erhöhen somit die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs. Diese Studie bezog sich jedoch nur auf die histopathologischen Unterschiede zwischen Gesicht und Hals, und nicht auf die genaueren PSU Verteilungen im Gesicht (31).

In unserer Kohorte zeigten 210 PatientInnen eine Typ 1 LM (das ist eine solitäre Läsion auf normaler Haut) und 199 PatientInnen hatten eine Typ 2 LM (Läsionen auf umliegend sonnengeschädigter Haut). Somit fand sich primär kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem allgemeinen Zustand der Haut und dem Auftreten einer LM. Auffallend war jedoch die Beobachtung, dass die Rezidive zu 66.0% auf sonnengeschädigter Haut entstanden. Typ 2 LM rezidivieren somit signifikant häufiger( $p=0.013$ ). Dies wurde bis jetzt in keiner anderen Studie publiziert.

Es wurde versucht anhand der rezidivierten LM, bei denen alle klinischen Daten (Tumordicke, Durchmesser etc.) vorhanden waren, ein Gesamtmuster zu erkennen, um bestimmte Eigenschaften der Primärläsionen, die offensichtlich zu Rezidiven führen, zu definieren. Da jedoch von den insgesamt 50 rezidivierenden LM nur bei 28 alle Daten vollständig waren, ergab sich eine sehr kleine Stichprobe mit bedingter Aussagekraft.

Signifikante Ergebnisse, die aus diesen 28 LM ermittelt werden konnten, waren, dass Rezidive häufiger von Typ 2 LM entstanden, wobei das Fehlen von freien Schnitträndern keinen Einfluss auf die Rezidiventstehung hatte. Diese Ergebnisse entsprechen den bereits oben aus den 50 rezidierten LM ermittelten Daten und unterstützen somit oben bereits genannte Thesen. Ein einziger Unterschied fand sich bezüglich dem Einfluss der scharfen Grenzen auf die Rezidiventstehung. Anhand der 28 LM konnte, im Gegensatz zu der größeren Stichprobe, kein signifikanter Wert sondern lediglich eine Tendenz ermittelt werden. Dennoch lassen beide Ergebnisse auf die Tatsache, dass LM mit unscharfen Grenzen eher rezidivieren, schließen.

Bei der Analyse der Ergebnisse aus Sydney fand sich die Tendenz, dass Frauen dort, im Gegensatz zu Mitteleuropa, früher an einer LM erkranken. Die Lokalisationen der LM sind jedoch sowohl bei Männern und bei Frauen dieselben wie in Mitteleuropa.

Dies zeigt, dass der Altersunterschied lediglich auf die enorme UV-Belastung zurückzuführen ist, denn auch die allgemeine Rate der Typ 2 zu Typ 1 LM ist im internationalen Vergleich in Sydney deutlich höher. Trotz positiver Annahme von in Australien laufenden Public Health Kampagnen zum Thema UV-Schutz und Hautkrebsentstehung, zeigt sich derzeit vor Ort noch keine Verminderung der Inzidenz von LM an dauerhaft dem Sonnenlicht exponierten Arealen wie Gesicht und Hals (36).

Ein interessanter Unterschied im internationalen Vergleich, fand sich zwischen Typ 2 LM und Typ 1 LM bezüglich des Alters. Während in Mitteleuropa PatientInnen mit solitären LM deutlich jünger sind als PatientInnen mit LM auf sonnengeschädigter Haut, trifft dies auf Australien nicht zu (9). Denn auch in dieser Studie lag bei PatientInnen in Europa mit Typ 1 LM ein durchschnittliches Alter von 67.73 Jahren und bei Typ 2 LM ein Durchschnittliches von 71.34 Jahren ( $p=0.036$ ). In Australien hingegen fand sich hier kein signifikanter Unterschied. Dies könnte an der allgemein hohen Rate an sonnengeschädigter Haut, auch bei PatientInnen unter 70 Jahren, in Sydney liegen.

## 5. Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich die Lentigo maligna morphologisch in 2 Subtypen unterteilen, welche eine unterschiedliche Neigung zu Rezidiven haben.

Lentigo maligna Typ 1 tritt als solitäre Läsion vermehrt in der peripheren Zone (Schläfe, Ohr, Kopfhaut) auf, und ist scharf begrenzt. Dieser Typ weist ein geringes Rezidivierungsrisiko auf.

Lentigo maligna Typ 2 betrifft vor allem das weibliche Geschlecht, ist im zentralen Gesichtsbereich (Wange, Nase, periorbital) lokalisiert, tritt auf sonnengeschädigter Haut auf, und weist eine unscharfe Begrenzung und einen größeren Durchmesser auf. Dieser Typ rezidiert häufig.

Bei bereits einmal rezidierten LMM, mit einer Tumordicke der ursprünglichen Läsion von  $>0,1\text{mm}$ , ist mit mehrfachen Rezidiven zu rechnen.

## 6. Quellenangabe

1. P. F. *Dermatologie Venerologie*. Berlin Heidelberg: Springer; 2004.
2. Duschek N, Skvara H, Kittler H, Delir G, Fink A, Pinkowicz A, et al. Melanoma epidemiology of Austria reveals gender-related differences. *European journal of dermatology : EJD*. 2013;23(6):872-8.
3. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *The British journal of dermatology*. 2014;170(1):11-9.
4. Gandini S, Stanganelli I, Magi S, Mazzoni L, Medri M, Agnoletti V, et al. Melanoma attributable to sunbed use and tan seeking behaviours: an Italian survey. *European journal of dermatology : EJD*. 2014;24(1):35-40.
5. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *European journal of cancer*. 2005;41(1):28-44.
6. Olsen CM, Zens MS, Stukel TA, Sacerdote C, Chang YM, Armstrong BK, et al. Nevus density and melanoma risk in women: a pooled analysis to test the divergent pathway hypothesis. *International journal of cancer*. 2009;124(4):937-44.
7. O'Rorke MA, Black C, Murray LJ, Cardwell CR, Gavin AT, Cantwell MM. Do perinatal and early life exposures influence the risk of malignant melanoma? A Northern Ireland birth cohort analysis. *European journal of cancer*. 2013;49(5):1109-16.
8. Puig-Butlle JA, Carrera C, Kumar R, Garcia-Casado Z, Badenas C, Aguilera P, et al. Distribution of MC1R variants among melanoma subtypes: p.R163Q is associated with lentigo maligna melanoma in a Mediterranean population. *The British journal of dermatology*. 2013;169(4):804-11.
9. Todorovic-Zivkovic D, Argenziano G, Lallas A, Thomas L, Ignjatovic A, Rabinovitz H, et al. Age, gender, and topography influence the clinical and dermoscopic appearance of lentigo maligna. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(5):801-8.
10. Situm M, Bolanca Z, Buljan M. Lentigo maligna melanoma--the review. *Collegium antropologicum*. 2010;34 Suppl 2:299-301.
11. Högemann A. BC, Antwerpes F. Lentigo maligna 2008 [updated 2013]. Available from: [http://flexikon.doccheck.com/de/Lentigo\\_maligna](http://flexikon.doccheck.com/de/Lentigo_maligna).
12. Greveling K, Wakkee M, Nijsten T, van den Bos RR, Hollestein LM. Epidemiology of Lentigo Maligna and Lentigo Maligna Melanoma in the Netherlands, 1989-2013. *The Journal of investigative dermatology*. 2016;136(10):1955-60.
13. Coory M, Baade P, Aitken J, Smithers M, McLeod GR, Ring I. Trends for in situ and invasive melanoma in Queensland, Australia, 1982-2002. *Cancer causes & control : CCC*. 2006;17(1):21-7.
14. Gaudy-Marqueste C, Madjlessi N, Guillot B, Avril MF, Grob JJ. Risk factors in elderly people for lentigo maligna compared with other melanomas: a double case-control study. *Archives of dermatology*. 2009;145(4):418-23.
15. Whiteman DC, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green AC. Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(19):3172-7.
16. Zalaudek I, Marghoob AA, Scope A, Leinweber B, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, et al. Three roots of melanoma. *Archives of dermatology*. 2008;144(10):1375-9.
17. Magro CM, Yang SE, Zippin JH, Zembowicz A. Expression of soluble adenylyl cyclase in lentigo maligna: use of immunohistochemistry with anti-soluble adenylyl

- cyclase antibody (R21) in diagnosis of lentigo maligna and assessment of margins. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2012;136(12):1558-64.
18. C. T. *Histopathologie - Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differenzialdiagnostik*. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2005.
  19. Gamo R, Pampin A, Floristan U. Reflectance Confocal Microscopy in Lentigo Maligna. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2016;107(10):830-5.
  20. Kerl H. GC, Cerroni L. , Wolff H. H. *Histopathologie der Haut*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2003.
  21. Huilgol SC, Selva D, Chen C, Hill DC, James CL, Gramp A, et al. Surgical margins for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the technique of mapped serial excision. *Archives of dermatology*. 2004;140(9):1087-92.
  22. Wilson JB, Walling HW, Scupham RK, Bean AK, Ceilley RI, Goetz KE. Staged Excision for Lentigo Maligna and Lentigo Maligna Melanoma: Analysis of Surgical Margins and Long-term Recurrence in 68 Cases from a Single Practice. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2016;9(6):25-30.
  23. Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for melanoma in situ: when 5-mm margins are really 9 mm. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(4):745.
  24. Bolshinsky V, Lin MJ, Serpell J, Leung M, Wolfe R, McLean C, et al. Frequency of residual melanoma in wide local excision (WLE) specimens after complete excisional biopsy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(1):102-7.
  25. Tio D, van der Woude J, Prinsen CA, Jansma EP, Hoekzema R, van Montfrans C. A systematic review on the role of imiquimod in lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: need for standardization of treatment schedule and outcome measures. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2016.
  26. Mora AN, Karia PS, Nguyen BM. A quantitative systematic review of the efficacy of imiquimod monotherapy for lentigo maligna and an analysis of factors that affect tumor clearance. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(2):205-12.
  27. Tzellos T, Kyrgidis A, Mocellin S, Chan AW, Pilati P, Apalla Z. Interventions for melanoma in situ, including lentigo maligna. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(12):CD010308.
  28. Fogarty GB, Hong A, Scolyer RA, Lin E, Haydu L, Guitera P, et al. Radiotherapy for lentigo maligna: a literature review and recommendations for treatment. *The British journal of dermatology*. 2014;170(1):52-8.
  29. Read T, Noonan C, David M, Wagels M, Foote M, Schaidler H, et al. A systematic review of non-surgical treatments for lentigo maligna. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2016;30(5):748-53.
  30. Juhasz ML, Marmur ES. Reviewing Challenges in the Diagnosis and Treatment of Lentigo Maligna and Lentigo-Maligna Melanoma. *Rare cancers and therapy*. 2015;3:133-45.
  31. Greveling K, van der Klok T, van Doorn MB, Noordhoek Hegt V, Prens EP. Lentigo maligna - anatomic location as a potential risk factor for recurrences after non-surgical treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2016.
  32. Gautschi M, Oberholzer PA, Baumgartner M, Gadaldi K, Yawalkar N, Hunger RE. Prognostic markers in lentigo maligna patients treated with imiquimod cream: A long-term follow-up study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(1):81-7 e1.
  33. Lesage C, Barbe C, Le Clainche A, Lesage FX, Bernard P, Grange F. Sex-related location of head and neck melanoma strongly argues for a major role of sun exposure in cars and photoprotection by hair. *The Journal of investigative dermatology*. 2013;133(5):1205-11.

34. Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annese P, Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *The British journal of dermatology*. 2008;159(2):331-6.
35. Kalimullah FA, Brown CW. Compliance with follow-up among patients with melanoma and non-melanoma skin cancers. *Dermatology online journal*. 2014;20(2).
36. Youl PH, Youlden DR, Baade PD. Changes in the site distribution of common melanoma subtypes in Queensland, Australia over time: implications for public health campaigns. *The British journal of dermatology*. 2013;168(1):136-44.