

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Fachbereich Klinische Medizin
der medizinischen Fakultät
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. T. Vogt)
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Retrospektive klinisch-pathologische Evaluation aller Patienten
mit atypischen Fibroxanthomen/pleomorphen Sarkomen an der
Universitäts-Hautklinik Homburg zwischen 2006-2016**

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät***

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2017

Vorgelegt von

Léa Caroline Kreie

geboren am 08.01.1991 in Püttlingen

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	3
1.1 Summary	3
1.2 Zusammenfassung	5
1.3 Fragestellungen der Arbeit	7
2. Einleitung und Zielsetzung	8
2.1 Allgemeine Aspekte zur Haut	8
2.2 Definition der untersuchten Tumorentität	10
2.3 Epidemiologie	14
2.4 Diagnostik	14
2.4.1 Konventionelle Histologie	15
2.4.2 Immunhistologie	17
2.4.3 Molekularpathologie	18
2.5 Klinische Charakteristika	19
2.6 Therapie	20
3. Material und Methoden	23
3.1 Auswahlkriterien	23
3.2 Patientenkollektiv	23
3.3 Erhobene Daten	24
3.4 Clark-Level	25
3.5 TNM-Klassifikation der Weichteilsarkome	25
3.6 Stadiengruppierung der Weichteilsarkome	26
3.7 Mitosefärbung- und zählung	27
3.8 Untersuchung auf Merkelzellpolyomavirus	28
3.9 Datenerfassung der Literatur	29
3.10 Datenanalyse und Auswertung	29
4. Ergebnisse	30
4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	30
4.1.1 Geschlechterverteilung	31
4.1.2 Altersverteilung	32
4.2 Tumorlokalisation	33
4.3 Tumorgröße	35

4.4 Defektgröße postoperativ	36
4.5 Defektverschluss postoperativ	38
4.6 Lokalrezidiv	39
4.7 Metastasen	42
4.8 Histopathologische Auswertung	42
4.8.1 Invasionstiefe	43
4.8.2 Nekrose	44
4.8.3 Ulzeration	45
4.8.4 Vaskuläre Invasion	45
4.8.5 Mitosen	45
4.8.6 Clark-Level	46
4.9 Untersuchung auf Merkelzellpolyomavirus MCPyV	47
4.10 Assoziation mit Rezidivaufreten	49
4.11 Assoziation mit Metastasenaufreten	50
4.12 Assoziation mit Tumorgöße	50
4.13 Gesamtüberleben	51
4.13.1 Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben	52
4.13.2 Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben	53
4.13.3 Einfluss der Tumorgöße auf das Gesamtüberleben	54
4.13.4 Einfluss der histomorphologischen Parameter auf das Gesamtüberleben	55
4.13.4.1 Einfluss der Nekrosen auf das Gesamtüberleben	55
4.13.4.2 Einfluss der Ulzeration auf das Gesamtüberleben	56
4.13.4.3 Einfluss der Invasionstiefe auf das Gesamtüberleben	57
4.13.4.4 Einfluss der Mitose auf das Gesamtüberleben	58
5. Diskussion	60
6. Literaturverzeichnis	81
7. Danksagung	92
8. Lebenslauf	93

1. Zusammenfassung

1.1 Summary

Atypical fibroxanthoma (AFX)/synonymously called pleomorphic dermal sarcoma (PDS) is a rare mesenchymal neoplasia of the dermis which occurs preferentially in the head and neck region of the elderly men.

Cumulative UV-irradiation plays a dominant role in the pathogenesis of this tumor. In most of the patients, the AFX can be cured with wide surgical excision with a good prognosis quoad vitam. Tumor progression with local recurrence is extremely rare, distant metastases are absolutely rare.

The aim of this retrospective study was to analyze clinicopathologically all the 53 cases of AFX/pleomorphic sarcoma in the university hospital of Saarland in Homburg between 2006-2016, to compare it to the already published literature, as well as to look for the possible prognostic factors.

The aim of this retrospective study was to analyze clinicopathologically 53 cases of AFX that were treated in the dermatology department of the Saarland university hospital medical center, Homburg between 2006- 2016, to compare it to previously published literature, as well as to look for possible prognostic factors. This study displayed markedly higher prevalence of AFX in males with an average age of $78,0 \pm 9,7$. The average size of tumors ranged between $5,5 \pm 8,4 \text{ cm}^2$. Tumors were all treated with wide local excision with adequate safety margins. Nevertheless, local recurrence occurred in 5/53 patients (9,4 %). 2/53 (3,7 %) developed local or distant metastasis. None of the histomorphological parameters examined showed significant impact on outcome or progress of tumor ($p \geq 0,05$). As a limitation of this study, number of cases examined and cases with progress or death of disease was too small. However, it seems that the parameters have effect on the whole survival and thus on the prognosis. Overall survival of all those patients missing tumor ulceration or necrosis was markedly increased. Moreover, it seems that invasion depth markedly affects overall survival: patients with invasion depth lower than 3 mm, displayed increased survival compared to those patient with an invasion depth higher than

≥ 3 mm (95,6 vs. 56,8). Furthermore, those patients with ≤ 5 intratumoral mitoses showed a markedly higher overall survival rate than those patients with > 5 mitoses (92,3 vs. 62,5). Though, number of MCPyV cases actually is too low to draw clear conclusions.

In summary, in this study we were not able to identify clinical, viral or histomorphological parameters (displaying worse prognosis for instance in malignant melanoma) that correlated with clinical outcome of the patients. Discussion concerning differentiation of AFX from pleomorphic sarcoma is still ongoing.

1.2 Zusammenfassung

Das atypische Fibroxanthom (AFX)/pleomorphe Sarkom (PDS) ist eine seltene, in der Dermis auftretende mesenchymale Neoplasie, die vorzugsweise in der Kopf- und Halsregion bei älteren Männern auftritt. Der kumulativen UV-Strahlung wird eine dominierende Rolle in der Pathogenese des AFX zugeschrieben. In den meisten Fällen kann das AFX durch Exzision kurativ geheilt werden und hat somit eine gute Prognose. Progresse in Form von Lokalrezidiven sind äußerst selten, Metastasen stellen eine absolute Rarität dar. Es wird kontrovers diskutiert, ob in solchen Fällen sogar eine andere aggressivere Tumorentität in Betracht zu ziehen wäre im Falle des Auftretens von Metastasen. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, alle 53 diagnostizierten Fälle von AFX/PDS an der Universitäts-Hautklinik des Saarlandes in Homburg im Zeitraum von 2006-2016 klinisch-pathologisch zu analysieren und mit bereits veröffentlichter Literatur zu vergleichen sowie etwaigen Prognosefaktoren zu eruieren.

Dabei zeigte sich ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts mit einem Durchschnittsalter von $78,0 \pm 9,7$ Jahren. Die durchschnittliche Tumorgöße lag bei $5,4 \text{ cm}^2 \pm 8,4$. Das AFX wurde bei jedem Patient mit entsprechendem Sicherheitsabstand großzügig exzidiert, dennoch kam es bei 5/53 Patienten (9,4 %) zum Auftreten eines Lokalrezidivs, 2/53 (3,7 %) erlitten lokale- und Fernmetastasen. Keiner der untersuchten histomorphologischen Parameter zeigte signifikante Auswirkungen auf das Outcome oder den Fortschritt des Tumors ($p \geq 0,05$). Als Limitationen der Arbeit galten die kleine Anzahl der untersuchten Fälle sowie der Patienten mit Progress oder Tod. Generell ist dieser auch in der Literatur teils beschriebene Zusammenhang womöglich dadurch erschwert herzustellen, da die Fallzahl aller Patienten mit Progress sehr gering ist. Jedoch schienen die Parameter einen Einfluss auf das Gesamtüberleben und damit auf die Prognose zu nehmen. Das Gesamtüberleben aller Patienten, deren Tumor keine Ulzeration und keine Nekrosen aufwies, war deutlich höher als das der Vergleichsgruppe. Weiterhin schien die Invasionstiefe deutlich das Gesamtüberleben zu beeinflussen: Solche Patienten mit einem AFX, dessen Invasionstiefe $\leq 3 \text{ mm}$ betrug,

überlebten im Mittel deutlich länger als die Vergleichsgruppe mit einer Invasionstiefe ≥ 3 mm (95,5 vs. 56,8 Monate). Des weiteren zeigten Patienten mit einer Mitosezahl ≤ 5 ein deutlich höheres mittleres Gesamtüberleben als Patienten mit einer Mitosezahl > 5 (92,3 vs. 62,5). In dieser Arbeit konnte keine abschließende Hypothese gestellt werden, inwieweit das Merkelzellpolyomavirus einen Einfluss auf die Prognose des AFX im Sinne eines Progresses nahm aufgrund der zu geringen Anzahl der Fälle von MCPyV.

Zusammenfassend konnten wir in dieser Studie keine klinischen, viralen oder histomorphologischen Parameter identifizieren (die eine schlechtere Prognose zum Beispiel bei malignen Melanomen zeigen), die mit dem klinischen Ergebnis der Patienten korrelierten. Die Diskussion über die Differenzierung von AFX und pleomorphem Sarkom ist noch im Gange.

1.3 Fragestellungen der Arbeit (in Form von Fragen)

1. Epidemiologische Beschreibung der Patientenkohorte mit der Diagnose AFX
2. Existieren histomorphologische Prognoseparameter (Mitosen, Ulzeration, vaskuläre Invasion, Invasionstiefe) in Analogie zum malignen Melanom?
3. Ist eine Assoziation mit Merkelzellpolyomavirus an unserer Patientenkohorte nachweisbar?
4. Gibt es Signifikanzen zwischen dem Auftreten des AFX und klinischen Parametern (Alter, Lokalisation, Progress, Tod)

2. Einleitung und Zielsetzung

2.1 Allgemeine Aspekte zur Haut

Die Haut, unsere Schutzbarriere gegen Umweltfaktoren und äußere Einflüsse, ist mit einer Gesamtfläche von 1,5-2 m² und einem Gewicht von 3,5-10 kg das (flächenmäßig) größte Organ des menschlichen Körpers (Duale Reihe, 7. Auflage 2010 S. 3). Als wesentliches Sinnesorgan fungiert sie außerdem als Barriere zum Schutz vor Flüssigkeits-, Protein- und Elektrolytverlust, sowie vor krankheitserregenden Mikroorganismen und ultravioletter Strahlung. Neben ihrer überaus wichtigen Rolle, die sie als Teil des Immunsystems spielt und dabei vor bakteriellen und viralen Infektionen schützt, hat sie auch einen hohen Stellenwert in der Wundheilung, der „soziosexuellen Kommunikation“ und „Hauptrolle“ in der Thermoregulation (Arda *et al* 2014).

Je nach Körperstelle und damit entsprechender funktioneller Bedeutung variiert die Haut in ihrer Farbe, Struktur und Dicke.

Typischerweise „dicke“ Haut ist an der Handinnenfläche und Fußsohle zu finden, jeweils miteinbegriffen die volaren Seiten der Finger und Füße, wodurch der beispielsweise dort herrschenden Reibung standgehalten werden kann (Arda *et al* 2014). Haarfollikel und Talgdrüsen lassen sich an diesen Stellen keine finden, jedoch viele Schweißdrüsen. Es handelt sich um die sogenannte unbehaarte Leistenhaut, die durch die an diesen Stellen leistenartigen Furchen und Wölbungen ihren Namen erhalten hat (Springer, 2010 Anatomie und Physiologie, Lehrbuch und Atlas für Gesundheitsberufe, Kapitel 14 Haut und Anhangsorgane). Genau diese Leisten sind ursächlich für den individuellen Fingerabdruck jedes Menschen (Arda *et al* 2014).

Die Haut kann von 0,8 mm an der Handinnenfläche und 1,4 mm an der Fußsohle bis zu 5 mm oder mehr in ihrer Dicke variieren (Arda *et al* 2014).

Das gesamte Integument mit Ausnahme der zuletzt beschriebenen Stellen ist von der behaarten Felderhaut bedeckt, wobei diese Felder wiederum von Furchen gebildet werden, in welchen die Haarfollikel liegen (Duale Reihe Dermatologie 7. Auflage 2010).

Diese dünneren Hautpartien weisen gewöhnlich eine Dicke von 0,07-1,2 mm auf (Arda *et al* 2014).

Die Haut setzt sich aus zwei großen Schichten zusammen, der Epidermis und der Dermis. Diese bilden zusammen die sogenannte Kutis, woran sich nach innen hin das Unterhautfettgewebe, die Subkutis anschließt (Abbildung 1).

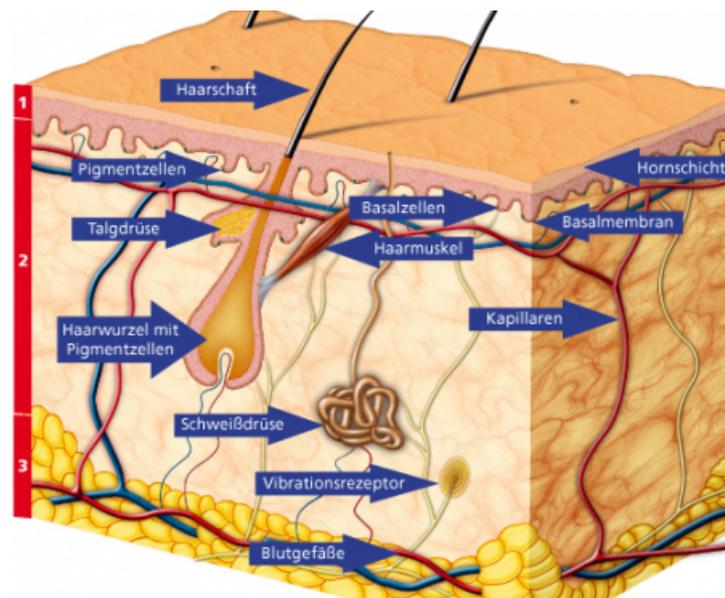


Abbildung 1: Die menschliche Haut besteht aus drei Schichten: der Oberhaut (1), der Lederhaut (2) und dem Unterhautfettgewebe (3) aus <http://www.vitanet.de/haut-hautpflege/haut/aufbau>

Die Epidermis, bestehend aus mehrschichtig verhorntem Plattenepithel, setzt sich von innen nach außen zusammen aus dem Stratum basale (Basalzellschicht), Stratum spinosum (Stachelzellschicht), Stratum granulosum (Körnerzellschicht), Stratum lucidum (Glanzschicht) und Stratum corneum (Hornschicht).

Die am häufigsten vorkommenden Zellen sind die Keratinozyten. Sie machen ungefähr 80 % der epidermalen Zellen aus (Brohem *et al* 2011). Weiterhin zu finden sind die Melanin-produzierenden Melanozyten, Merkelzellen und Antigen-präsentierende Zellen (Arda *et al* 2014).

Die ebenso zur Kutis gehörende und sich an die Epidermis anschließende Dermis besteht aus den zwei sich unscharf voneinander abgrenzenden Stratum papillare (Papillenschicht) als äußere- und Stratum reticulare

(Netzschicht) als innere Schicht (Arda *et al* 2014).

Die Dermis besteht aus Bindegewebszellen, Kollagenfasern (überwiegend Typ III), elastischen Fasern und Kapillaren, welche unter anderem der Ernährung und Verankerung der Epidermis an den darunterliegenden Schichten dienen. Haarfollikel, Schweißdrüsen, Talgdrüsen, Nerven und Sinnesrezeptoren stellen weitere morphologische Bestandteile von Haut und Unterhaut. Die dominierenden ortständigen Zellen der Dermis sind die Fibroblasten, außerdem zahlreich vorhanden Histozyten und einzelne wenige Mastzellen (Arda *et al* 2014).

2.2 Definition der untersuchten Tumorentität

Das atypische Fibroxanthom (nachfolgend AFX genannt) ist ein selten (Inzidenz 2,5 pro 100 000 laut Aigner *et al* 2014) auftretender, teils als benigne, mehrheitlich jedoch als „niedrig bis semimaligne“ bezeichneter Tumor (Nguyen *et al* 2016, Wollina *et al* 2015, Miller *et al* 2012, Andres *et al* 2010, Luzar *et al* 2010). Die teilweise beschriebene Benignität bezieht sich auf den klinischen Verlauf des Tumors, der laut Miller *et al* 2015 dann als „gutartig“ bezeichnet wird wenn er strenge Diagnosekriterien erfüllt. Bei diesen handelt es sich beispielsweise um die fehlende tiefe Gewebsinvasion, in deren Falle diese Autoren von einem „niedrigmalignen“ Tumor sprächen. Die Malignität definiert sich auf der anderen Seite durch die Tatsache, dass der Tumor lokal invasiv wachsen kann und wenn auch eine sehr niedrige, aber eine zu beachtende Rate an Rezidiven aufweist und Metastasen eine absolute Rarität darstellen (Kohlmeyer *et al* 2017, Mentzel *et al* 2017). Solche widersprüchlichen Definitionen entstanden auf dem Boden von Uneinheitlichkeiten in der Literatur, allein schon durch die unterschiedlich beschriebene Tumorentität/Klassifikation des AFX. Diese Widersprüchlichkeiten könnten sich dadurch erklären, dass sich zum einen aufgrund der Seltenheit des AFX als auch des pleomorphen Sarkoms (PDS), welches teilweise synonym gebräuchlich in der Literatur erscheint, die Erkenntnisse größtenteils auf individuelle wie auch in kleinen Gruppen zusammengefasste Fallberichte beschränken ohne dass eine gründlich recherchierte Histologie vorliegt (Miller

et al 2012). Es wird laut Helbig *et al* 2016 aktuell noch diskutiert, ob es sich bei AFX und PDS um verwandte Neoplasien, die von einer gemeinsamen mesenchymalen Vorläuferzelle abstammen oder um zwei komplett eigenständige Entitäten handele. Ferner ist das PDS trotz seiner ähnlichen Eigenschaften zum AFX zusätzlich zu seinem aggressiveren Verhalten oder gerade ursächlich dafür charakterisiert durch eine tiefe Gewebs- und lymphovaskuläre Invasion sowie Tumornekrose, die es Dr. C. D. Fletcher zuließen, das PDS als separate Tumorentität zu betrachten (Miller *et al* 2012, Tardío *et al* 2016, Brau Javier *et al* 2016).

Früher wurde das AFX häufig als „Malignes fibröses Histiocytom“ oder „Superfizielles Histiocytom“ bezeichnet oder als eine Variante dessen zugeordnet, welches als undifferenziertes, bösartiges Sarkom mit aggressivem Verhalten, zahlreichem Auftreten von Metastasen und einer hohen Letalität und damit schlechten Prognose einhergeht (Miller *et al* 2012).

Das eigentliche AFX hingegen hat eine sehr gute Prognose und metastasiert nur selten, meist in Form von In-Transit oder Satellitenmetastasen, jedoch sind auch Fälle von Fernmetastasierung beschrieben (Wang *et al* 2015, Harding-Jackson *et al* 2015, Miller *et al* 2012).

Aktuell wird das AFX laut der neusten Klassifikation der World Health Organization (WHO) aus dem Jahre 2013 zur Gruppe der „Tumoren ungewisser Differenzierung“ gezählt, genauer in der Untergruppe der intermediären, selten metastasierenden Tumoren klassifiziert (Tabelle 1) (Petersen *et al* 2013).

Tumoren ungewisser Differenzierung	Vertreter
Benigne	Akrales Fibromyxom Intramuskuläres Myxom Juxtaartikuläres Myxom Tiefes („aggressives“) Angiomyxom Pleomorpher hyalinisierender angioektatischer Tumor (PHAT) Ektopes hamartomatöses Thymom
Intermediär (lokal aggressiv)	Hämosiderotischer fibrolipomatöser Tumor
Intermediär (selten metastasierend)	Atypisches Fibroxanthom (AFX) Angiomatoides fibröses Histiozytom Ossifizierender fibromyxoider Tumor (OFMT) <ul style="list-style-type: none"> - OFMT, maligne Gemischter Tumor (NOS) <ul style="list-style-type: none"> - gemischter Tumor (NOS), maligne Myoepitheliom Myoepitheliales Karzinom Phosphatretischer mesenchymaler Tumor, benigne Phosphatretischer mesenchymaler Tumor, maligne
Maligne	Synovialsarkom NOS <ul style="list-style-type: none"> - Synovialsarkom, spindelzellig - Synovialsarkom, biphasisch Epitheloides Sarkom Alveoläres Weichteilsarkom (ASPS) Klarzellsarkom der Weichteile Extraskelettales myxoides Chondrosarkom Desmoplastischer kleinrundzelliger Tumor (DSRCT) Extrarenaler Rhabdoidtumor Neoplasien mit perivaskulärer epitheloider Zelldifferenzierung (PECom) <ul style="list-style-type: none"> - PEComa NOS, benigne - PEComa NOS, maligne Intimasarkom

Tabelle 1: modifiziert nach I. Petersen, der Pathologe 5/2013

Der Begriff „Atypisches Fibroxanthom“ spiegelt den Tumor in seiner Beschaffenheit wider: Zum einen die xanthomatös, also gelb aussehenden Zellen, zum Anderen die reichlich vorkommenden Fibrozyten sowie die später noch beschriebenen Zelltypen, die charakteristisch für diesen Tumor sind (Toll *et al* 2016, Nguyen *et al* 2016, Koch *et al* 2015, Bull *et al* 2011, Wollina *et al*

2010, Fretzin *et al* 1973).

Er wurde erstmals Anfang der 1960er Jahre von Elson Bowman Helwig beschrieben, wobei sich das exakte Jahr vielfach in den Publikationen unterscheidet (López *et al* 2016, Harding-Jackson *et al* 2015, Wang *et al* 2015, Andres *et al* 2010).

Das AFX ist eine schnell wachsende mesenchymale Neoplasie der Dermis mit bislang nicht vollständig geklärter histogenetischer Zuordnung und einem deutlich vorherrschenden Auftreten beim älteren, männlichen Geschlecht (López *et al* 2016, Lee *et al* 2015, Koch *et al* 2015).

Mit etwa 80 % stellt die Kopf- und Halsregion, speziell das Gesicht, die Kopfhaut, der Hals, die Ohren und Nase, die typischste und damit häufigste Lokalisation des AFX dar (López *et al* 2016, Brau Javier *et al* 2016, Pesapane *et al* 2015, Lee *et al* 2015, Bedir *et al* 2014, Ziemer *et al* 2012). Beer *et al* 2010 konnten in einer Studie mit 171 Fällen ein 91%iges Auftreten des AFX in der Kopf- und Halsregion zeigen sowie die allgemein geltende These anderer Autoren in der Literatur stützen, die das AFX als einen Tumor auf „sonnengeschädigter/exponierter Haut“ bezeichnet, was auch die vorangehend genannten Lokalisationen erklärt (Nguyen *et al* 2016, Tardío *et al* 2016, Chappell *et al* 2016, Toll *et al* 2016). 99 % seiner 171 Fälle sind auf sonnenexponierten Hautarealen, sogenannten „Sonnenterrassen“ aufgetreten. Damit wird deutlich, dass der bedeutsamste Risikofaktor in der Pathogenese des AFX die (hohe) kumulative UV- Strahlung darstellt, zurückzuführen auf die mehrfach in dem Tumor nachgewiesenen UV-induzierten p53-Mutationen (López *et al* 2016, Nguyen *et al* 2016, Doris Helbig *et al* 2016, Sakamoto *et al* 2001, Tos *et al* 1994).

Des Weiteren zählen Immunsuppression (speziell in organtransplantierten Patienten), Traumata, therapeutische Bestrahlung sowie jede Form von Hautkrebs generell zu den Risikofaktoren für das Auftreten eines AFX (Hanlon *et al* 2017, Tolkachjov *et al* 2017, Chappell *et al* 2016, Koch *et al* 2015, Harding-Jackson *et al* 2015, Andres *et al* 2010).

Ebenso scheint das Merkelzellpolyomavirus (MCPyV) - ein doppelsträngiges DNA-Virus - eine Rolle in der Genese des AFX zu spielen. In 17-29 % der Fälle

von AFX konnte MCPyV nachgewiesen werden (Scola *et al* 2012, Andres *et al* 2010). Ob es sich jedoch tatsächlich um einen bedeutenden Faktor in der Entstehung des Tumors handelt oder nur als ein nebensächlicher Befund fungiert, bleibt laut aktuellem Forschungsstand gemäß unklar (Tardío *et al* 2016).

2.3 Epidemiologie

Das AFX tritt bevorzugt bei älteren Menschen auf, der Altersgipfel liegt im Schnitt zwischen der siebten- und achten Lebensdekade (im Schnitt 74 Jahre) ein weiterer Altersgipfel zwischen der fünften- und siebten Dekade (López *et al* 2016, Sachdev *et al* 2015, Koch *et al* 2015, Aigner *et al* 2014). Mit einer bereits erwähnten Inzidenz von 2,5 pro 100 000 erweist sich das AFX als eine Rarität unter den Tumoren der Haut (Aigner *et al* 2014). In einer retrospektiven Studie von Anderson *et al* 2007 konnte bei über 42 000 kutanen Hauttumoren dem AFX eine Prävalenz von 0,24 % zugeordnet werden.

Männer sind mit 70 % deutlich häufiger betroffen als Frauen (López *et al* 2016, Wang *et al* 2015, Koch *et al* 2015, Sachdev *et al* 2015, Pesapane *et al* 2015).

2.4 Diagnostik

Derzeit existiert keine eigene Leitlinie zur Diagnose und Therapie des AFX. Die Diagnose wird per Ausschluss anderer spindelzelliger Tumoren (Spinaliom, Melanom, andere Sarkome) gestellt (Tabelle 2) (Sachdev *et al* 2015, Koch *et al* 2015, Luzar *et al* 2010, Andres *et al* 2010).

Klinische Differentialdiagnosen	Histologische Differentialdiagnosen
(amelanotisches) malignes Melanom	Leiomyosarkom
Spinozelluläres Karzinom	Malignes Melanom
Basalzellkarzinom	Malignes fibröses Histiozytom
Dermatofibrosarcoma protuberans	Spinozelluläres Karzinom
Merkelzellkarzinom	
Keratoakanthom	

Tabelle 2: Klinische und histologische Differentialdiagnosen des AFX

2.4.1 Konventionelle Histologie

Die Histopathologie hat einen ebenso hohen Stellenwert wie die Immunhistochemie, ist unverzichtbar für die Diagnosestellung eines AFX und stellt den diagnostischen Goldstandard dar (Wollina *et al* 2015, Pesapane *et al* 2015).

Die Mehrheit der Fälle des AFX ist in der Dermis lokalisiert. Beim AFX handelt es sich histologisch betrachtet nach Koch *et al* 2015 um „pleomorphe Tumorzellen mit hetero- und homochromatischen Kernen, prominenten Kernkörperchen, klaren Kernatypien und atypischen Mitosen“. Typisch ist eine Mischung aus Epithelzellen, runden und spindelförmigen-, bizarr konfigurierten Zellen sowie atypischen mehrkernigen Riesenzellen (Brau Javier *et al* 2016, Nguyen *et al* 2016, Toll *et al* 2016, Pesapane *et al* 2015).

Häufig zu finden ist eine epidermale Collorette in der Peripherie der Gewebsveränderung (Luzar *et al* 2010). Typisch für die Tumorausbreitung ist zudem ein Umgeben der Gewebsstrukturen und Hautanhangsgebilde ohne in die Subcutis vorzudringen. Dies wird nur in seltenen Fällen berichtet (Luzar *et al* 2010, Koch *et al* 2015, Kim *et al* 2014).

Teilweise existiert zwischen der Epidermis und dem Tumor eine Art Linie, die sogenannte „Grenzzone“ (Tardío *et al* 2016, Ziemer *et al* 2012).

Wie die Mehrheit der Autoren konnten auch Luzar *et al* 2010 und Harding-Jackson *et al* 2015 in ihren untersuchten Patienten die für das AFX typischen histopathologischen Veränderungen nachweisen. Zum einen die solare Elastose, was den bedeutsamsten Risikofaktor des AFX widerspiegelt, zum anderen das hohe Auftreten von Spindel- und Epithelzellen (laut Luzar *et al* Jahr in 80 % der Fälle von AFX Auftreten einer solaren Elastose).

Beide – wie auch Tardío *et al* 2016 – konnten ebenso histopathologische Faktoren nennen und belegen, die in ihrem Vorhandensein gegen die Diagnose eines AFX sprechen: Zum Einen die perineurale- und/oder lymphovaskuläre Invasion, zum anderen eine ausgeprägte Tumornekrose sowie eine Infiltration über die Dermis hinaus. Dies würde differentialdiagnostisch die bereits erwähnte Diagnose des PDS stützen (Tabelle 3).

	Atypisches Fibroxanthom (AFX)	Pleomorphes dermales Sarkom (PDS)
Typisches Alter bei Erstdiagnose	Altersgipfel 7. + 8. Lebensdekade	Altersgipfel 8. Lebensdekade
Klinisches Erscheinungsbild	Auftreten vor allem im Gesicht, hautfarben bis rötlicher Knoten (meist < 2 cm), kann bluten/ulzerieren, klinisch scharf begrenzt	Exophytisch (ca. 2,5 cm großer), nodulärer oder plaqueartiger Tumor; vor allem im Gesicht/ Capillitium meist unscharf begrenzt mit Infiltration von Subkutis und tieferen Strukturen
Typische Charakteristika	Schnell wachsend, fast immer auf sonnengeschädigter Haut, Männer bevorzugt, lokal invasives Wachstumsverhalten, Rezidive und Metastasen selten	Schnell wachsend, fast immer auf sonnengeschädigter Haut, Lokalrezidive häufig, Metastasen selten

Tabelle 3: modifiziert nach Ziemer JDDG 2012 Der Hautarzt 07/2014

Es existieren einige histologische Varianten des AFX: Klarzelliges (bis dato 13 beschriebene Fälle in der Literatur laut Nguyen *et al* 2016), körnerzelliges, chondroides (knorpeliges) und pigmentiertes, des weiteren keloidal, sklerosierend, myxoid, pseudoangiomatös und Varianten mit Osteoklastenartigen Riesenzellen (Tabelle 4) (López *et al* 2016, Harding-Jackson *et al* 2015; Luzar *et al* 2010).

Histologische Varianten des AFX
Pseudoangiomatös
Osteoklastenartige Riesenzellen
Keloidal
Klarzellig
Körnerzellig
Myxoid
Chondroid
Sklerosierend

Tabelle 4: Modifiziert nach Luzar et al 2010

2.4.2 Immunhistologie

Es existieren keine spezifischen immunhistochemischen Marker, weswegen zur Diagnosestellung einige differenzialdiagnostisch in Frage kommende Tumoren mittels Immunhistochemie ausgeschlossen werden müssen: unspezifisch, jedoch mehrheitlich durch den Tumor exprimiert werden: CD68 (positiv in über 50 % der Fälle), CD10, CD 99, Vimentin, SMA (smooth muscle actin), Lysozym, alpha1-Antichymotrypsin und Alpha1-Antitrypsin (Brau Javier *et al* 2016, López *et al* 2016, Toll *et al* 2016, Tardío *et al* 2016).

Die Marker S-100, HMB-45, Melan-A, Zytokeratin, Desmin, Caldesmon und CD34 sind negativ, jedoch hilfreich, um die Differentialdiagnosen wie beispielsweise spindelzellige Plattenepithelkarzinome (Zytokeratin +, p63 +, Pankeratin AE1/AE3, p40 +), desmoplastische/spindelzellige maligne Melanome (S-100 +) sowie weitere Spindelzellkarzinome (Zytokeratin +), Leiomyosarkom (Caldesmon +, Desmin +) oder andere Sarkomentitäten wie beispielsweise das kutane Angiosarkom (D2-40 +, Fli-1 +) abzugrenzen und in diesen Fällen das AFX auszuschließen (López *et al* 2016, Brau Javier *et al* 2016, Nguyen *et al* 2016, Tardío *et al* 2016, Sachdev *et al* 2015, Koch *et al* 2015, Mirza *et al* 2005).

In der alltäglichen Routinediagnostik ist es jedoch nicht möglich, alle genannten Antikörper zu färben. Dies ist meist auch nicht nötig. In der Routine-Histologie der Dermatopathologie der Universität-Hautklinik Homburg wird initial bei Verdacht auf AFX am HE-Präparat folgendes immunhistochemisches Antikörperpanel zur Diagnosesicherung gefärbt (in Anlehnung an Miittinen Markku, 2014):

- S100
- MNF116
- CD34
- Smooth muscle antigen (SMA)
- Desmin
- CD10
- p75

Bei entsprechendem differentialdiagnostischem Verdacht auf einen anderen spindelzelligen Tumor kann dann anschließend gezielt weiter nach linienspezifischen Differenzierungsmarkern gefahndet werden.

Des Weiteren konnten Luzar *et al* 2010 in knapp 10 % ihrer untersuchten Fälle die Expression von CD31 nachweisen (4/42 Patienten; 9,5 %), ebenso CD163 (in 79 % der Fälle von AFX positiv) und Lysozym (Brau Javier *et al* 2016).

Die Marker mit der höchsten Sensitivität sind Procollagen 1 (PC1, 87 % laut Brau Javier *et al* 2016) und das bereits erwähnte CD10 (95-100 % laut Sachdev *et al* 2015), weswegen beispielsweise von Bull *et al* 2011 die Empfehlung zur primären Untersuchung dieser Marker bei Verdacht auf AFX nahegelegt wird. Dennoch gibt es keinen einzelnen immunhistochemischen Marker, den man mit einer hundertprozentigen Sicherheit in Bezug auf Sensitivität und Spezifität einsetzen kann, ebenso kann jeder Fall von AFX eine für sich individuelle und möglicherweise auch widersprüchliche Immunhistochemie aufweisen. Folglich trägt die bereits beschriebene klinische und histopathologische Untersuchung somit eine gleichermaßen entscheidende Rolle zur Diagnosestellung bei (Brau Javier *et al* 2016, Mattiola *et al* 2012, Koch *et al* 2015, Aliste *et al* 2011).

2.4.3 Molekularpathologie

Neuere Studien konnten zeigen, dass das teilweise von den Autoren fälschlicherweise synonym gebräuchliche undifferenzierte pleomorphe Sarkom (PDS) klinische, morphologische und auch molekularpathologische Gemeinsamkeiten zum AFX aufweist (Tardío *et al* 2016, Chappell *et al* 2016). Beide Tumorentitäten zeigen Deletionen auf den Chromosomen 9p und 13q (López *et al* 2016). Allerdings konnten Mihic-Probst *et al* 2004 in einer vergleichenden genomischen Studie die im PDS häufiger auftretenden genetischen Veränderungen zeigen wie auch die H-ras (11p) und K-ras (12p) Mutationen, die das im Vergleich zum AFX aggressivere Verhalten erklären und die beiden voneinander differenzieren könnten (Mihic-Probst *et al* 2004).

Weiterhin konnten Telomerase-reverse-Transkriptase-Mutationen (TERT-Mutationen) und Dysregulation des CCND1/CDK4/6/RB1-Signalwegs nachgewiesen werden, die durch Aktivierung von Telomerasen zu einer

Immortalisierung der Zellen führen oder zu einer gesteigerten Zellproliferation als Folge einer Entkopplung des Zellzyklus (Kohlmeyer *et al* 2017).

2.5 Klinische Charakteristika des AFX

Klinisch präsentiert sich das AFX als grau-braun bis rötlich-pink, exophytisch wachsender, knotiger oder polypöser unbekapselter Tumor von scharfer Begrenzung, der oft zentral ulzeriert, schuppt, verkrustet und auch bluten kann (López *et al* 2016, Koch *et al* 2015, Harding-Jackson *et al* 2015, Pesapane *et al* 2015, Miller *et al* 2012). Das schnelle Wachstum des AFX führt meist zu einer Ausdünnung/Atrophie der Epidermis und zu Ulzeration (Abbildung 2) (Koch *et al* 2015).



Abbildung 2: Beispiel eines AFX-Lokalbefundes

Der meist schmerzlose Tumor kann die unterschiedlichsten makroskopischen Größen annehmen, im Schnitt ist er jedoch ein bis zwei Zentimeter im Durchmesser, wobei dieser stark variieren und auch deutlich größer sein kann (Nguyen *et al* 2016, Pesapane *et al* 2015).

Das AFX, klinisch meist nicht von anderen Tumoren (wie Plattenepithelkarzinomen, Basaliomen oder Merkelzellkarzinomen) zu differenzieren, muss durch histologische Untersuchungen diagnostiziert werden (López *et al* 2016).

Hierbei anzumerken sind die bei der Tumorexzision gelegentlich vorkommenden unzureichenden Sicherheitsabstände als oft ursächliche Quelle für das (jedoch sehr seltene) Auftreten von Rezidiven, ebenso die bereits erwähnte perineurale Invasion, starke Nekrose oder Involvierung der Subcutis, die auch Faktoren darstellen, die einen aggressiven Verlauf fördern können (Nguyen *et al* 2016, Brau Javier *et al* 2016, Wang *et al* 2015, Lee *et al* 2014).

In der überwiegenden Zahl der selten auftretenden Lokalrezidive und Metastasen ereignen sich diese häufig im ersten Jahr nach Auftreten des Tumors (Wang *et al* 2015). Wang *et al* 2015 konnten ebenso zeigen, dass ein höheres Alter bei Diagnosestellung und ein kürzerer Zeitraum zwischen dieser und dem ersten Lokalrezidiv Risikofaktoren für das Auftreten von Metastasen darstellen.

Dennoch gibt es Fälle von AFX, in denen Metastasen auftreten, bevorzugt im subkutanen Gewebe, in den Lymphknoten, der Parotisgegend, aber auch in der Lunge oder dem Abdomen (Wollina *et al* 2010).

Letztendlich haben die AXE nach vollständiger Exzision im Gesunden mehrheitlich einen gutartigen Verlauf (Helbig *et al* 2016, Wang *et al* 2015, Koch *et al* 2015, Lee *et al* 2015).

Lee *et al* 2015 gingen davon aus, dass der histopathologische Befund im Zusammenhang mit den klinischen Aspekten zum Diagnosezeitpunkt jedes individuellen Falls eine Interpretation darüber zulässt, inwieweit das AFX persistieren, rezidivieren als auch metastasieren kann.

Ebenso könnte das seltene Auftreten von Rezidiven und damit die Prognose mit der in den meisten Fällen auftretenden scharfen Begrenzung, der oberflächlichen Lage als auch der oftmals geringen Größe des AFX bei Diagnosestellung korrelieren (Brau Javier *et al* 2016, Kim *et al* 2014).

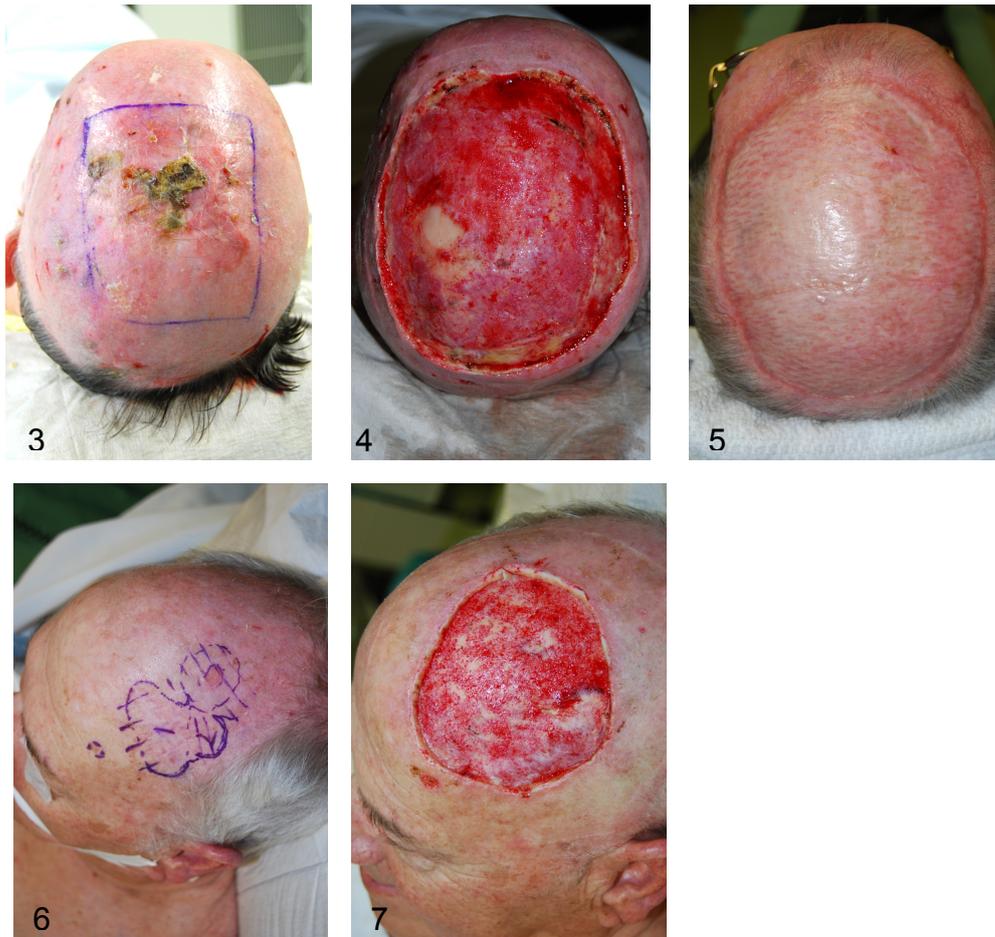
2.6 Therapie

Das AFX ist kurativ heilbar in Form der konventionellen Exzision mit einem Sicherheitsabstand, der an die Tumorgöße angepasst werden sollte (laut Koch *et al* 2015 mindestens ein Zentimeter bei einer Tumorgöße kleiner oder gleich zwei Zentimeter), die auch gesundes Gewebe enthält sowie andererseits von

„Mohs“, der mikrografisch kontrollierten Chirurgie (Abbildungen 3-7) (Nguyen *et al* 2016, López *et al* 2016). Bei diesem Verfahren wird der Tumor in Lokalanästhesie, – häufig nach oberflächlicher Kürettage – umschnitten mit einem minimalen Sicherheitsabstand (laut Nguyen *et al* 2016 0,4 cm) und noch während des Eingriffs von einem Arzt untersucht und falls erforderlich nachreseziert (Dim-Jamora *et al* 2008).

Durch die Technik des „Mohs Surgery“ und durch seinen minimalen Sicherheitsabstand kann gesundes Gewebe erhalten werden, was sich als Vorteil vor allem in der Gesichtsregion erweist, in der das AFX ja bekanntlich seine häufigste Lokalisation aufweist und große Sicherheitsabstände lokalisationsbedingt nicht eingehalten werden können (Patel *et al* 2016, Koch *et al* 2015).

Auch wenn Mohs sich seit einiger Zeit als Alternative bewähren konnte, gibt es unterschiedliche Analysen betreffend des Rezidivauftretens und des Erfolgs. Koch *et al* 2015 waren beispielsweise nicht konform mit der angepriesenen Überlegenheit dieses Verfahrens, das laut ihrer Publikation zwar technisch überlegen ist gegenüber weiter lokaler Exzision (wide local exzision WLE), jedoch keinesfalls bezüglich des Outcomes (Lee *et al* 2014, Wollina *et al* 2013). Des Weiteren konnten sie innerhalb der beiden Verfahren keine wesentlichen und somit bedeutenden Unterschiede in der Überlebensprognose oder des Rezidivauftretens nachweisen. Nguyen *et al* 2016 wiederum, angelehnt an die mehrheitliche Meinung der Autoren, zeigten die Rezidivraten beider Verfahren auf, wobei jene bei der konventionellen Exzision mit 8,7 bis 16 % deutlich über der nach Mohs micrografic surgery (MMS) mit 0 bis 6,9% lag laut dieser Quelle. Bei inoperablen Tumoren kommt auch eine Radiotherapie infrage, weiterhin bei einem metastasierten AFX eine adjuvante Chemotherapie (Mattiola *et al* 2012). Als adjuvante Option möglich, bei Inoperabilität empfohlen stellt die Radiotherapie eine weitere Therapiemöglichkeit dar, ebenso ist diese neben der Nachexzision eine mögliche Behandlung bei Auftreten eines Rezidivs (Müller CD *et al* 2016, Kim *et al* 2014, Aigner *et al* 2014, Ziemer *et al* 2012). Laut Aigner *et al* 2014 wird in solchen Fällen zu hohen Dosen von 60 Gy geraten. Neben der Radiotherapie ist bei einem metastasierten, inoperablen AFX eine Chemotherapie möglich (Mattiola *et al* 2012).



Abbildungen 3-7: Beispiele zweier Patienten mit AFX-Lokalbefunden

3) Patient 1: Mit eingezeichnetem Sicherheitsabstand

4) Patient 1: Nach Wundkonditionierung vor Spalthauttransplantation

5) Patient 1: Mit eingeeilter Spalthaut

6) Patient 2: Postoperative Erstvorstellung mit Rezidiv

7) Patient 2: Nach Exzision

Eine ebenso wichtige Säule in der Therapie ist die spezifische fachdermatologische onkologische Nachsorge, die während der ersten zwei bis drei Jahre nach Tumorbehandlung in einem Intervall von drei bis sechs Monaten empfohlen wird (López *et al* 2016, Brau Javier *et al* 2016, Pesapane *et al* 2015, Wollina *et al* 2015). Enthalten sein sollte die Inspektion und Palpation der Haut sowie die körperliche und sonographische Untersuchung dieser sowie der Lymphknoten. Je nach individuellem Risikoprofil, festgemacht an Klinik und Histologie, kann die Nachsorge auch häufiger und umfangreicher erfolgen (Ziemer *et al* 2012).

3. Material und Methoden

3.1 Auswahlkriterien

In diese Arbeit wurden Patienten mit histologisch gesichertem AFX einbezogen, die sich im Zeitraum 2006-2016 in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes und entweder dort, bei niedergelassenen Haut- oder Hausärzten oder gar nicht in onkologischer Weiterbehandlung befanden.

Die letzte einbezogene Datenerfassung erfolgte im März 2016. Lediglich die Daten zum letzten Arztkontakt der jeweiligen Patienten erfolgten bis Dezember 2016, um ein exakteres Ergebnis bezüglich des Überlebens zu berechnen.

3.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt n=53 Patienten der Jahrgänge 1921-1984, also der Altersklassen 28-89 Jahre zum Diagnosezeitpunkt und damit einem durchschnittlichen Alter bei Erstdiagnose von 78,04 Jahren (Standardabweichung: 9,713; Median: 80,00) (Tabelle 5). Es wurden nur solche Fälle in die Arbeit miteinbezogen, die ihrer Biopsie zufolge ein histologisch gesichertes AFX aufwiesen.

N	Gültig	53
	Fehlend	0
Mittelwert		78,04
Median		80,00
Standardabweichung		9,713
Varianz		94,345
Minimum		28
Maximum		89

Tabelle 5: Durchschnittsalter bei Erstdiagnose, Median, Standardabweichung, Varianz, niedrigstes und höchstes Alter bei Diagnosestellung

3.3 Erhobene Daten

Es wurde aus den ambulanten und stationären Behandlungsunterlagen aller Patienten mit der gesicherten Diagnose AFX die für die Arbeit benötigten Daten erfasst (Tabelle 6):

Erhobene Daten
Alter
Geschlecht
Tumorlokalisierung
Tumorgröße präoperativ
Defektgröße postoperativ
Art des Defektverschlusses
Rezidivauftreten, Zeitpunkt
Rezidivauftreten, Lokalisation
Metastasen, Zeitpunkt
Metastasen, Lokalisation

Tabelle 6: Daten zur deskriptiven Betrachtung und Analyse der AFX-Fälle

Bezüglich der Frage nach dem Auftreten von Rezidiven und Metastasen wurden die niedergelassenen Haus -und Hautärzte derer Patienten befragt, welche sich zur onkologischen Nachsorge dort und nicht in der Universitäts-Hautklinik vorstellten.

Alle diese Daten wurden in ein selbst erstelltes Kodiersystem eingefasst für die spätere Verarbeitung in Tabellenform. Weiterhin wurden folgende histomorphologische Marker auf ihr Vorhandensein und ihre Ausprägung untersucht und inwieweit es Korrelationen zu oben genannten Faktoren gab (Tabelle 7):

Untersuchte histomorphologische Marker
Invasionstiefe in mm
Nekrose
Ulzeration
vaskuläre Invasion
Clark-Level (in Analogie zum malignen Melanom)
Mitose

Tabelle 7: Untersuchte histomorphologische Marker

3.4. Clark-Level

Der Clark-Level, eigentlich ein Prädiktor in der Bestimmung der Invasivität und Prognoseeinschätzung des Malignen Melanoms, gibt die Eindringtiefe des Primärtumors in die einzelnen Hautschichten an (Tabelle 8) (Avram *et al* 2015).

Clark-Level	Eindringtiefe nach Clark, 1969
Clark-Level I	Alle Tumorzellen befinden sich oberhalb der Basalmembran (entspricht einem in situ Tumor)
Clark-Level II	Überschreitung der Basalmembran, Invasion in die Papillenschicht (Stratum papillare) der Dermis Invasion bis an de Grenze zur Netzschicht (Stratum reticulare) der Dermis
Clark-Level III	Invasion in die Netzschicht
Clark-Level IV	Invasion in die Subkutis
Clark-Level V	

Tabelle 8: Darstellung der einzelnen Clark-Level

3.5. TNM-Klassifikation der Weichteilsarkome

Die Stadieneinteilung der Weichteilsarkome erfolgt nach der „Union International contre le Cancer (UICC), zuletzt aktualisiert in den „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO)“ 2002, dargestellt in Tabelle 9.

TNM-Klassifikation der Weichteilsarkome	
T	Primärtumor
T1a	Tumordurchmesser = 5 cm Lokalisation oberflächlich zur Fascia superficialis ohne deren Infiltration
T1b	Tumordurchmesser = 5 cm Lokalisation unterhalb der Fascia superficialis und/oder deren Infiltration sowie retroperitoneale, mediastinale bzw. Beckentumoren
T2a	Tumordurchmesser > 5 cm

	Lokalisation oberflächlich zur Fascia superficialis ohne deren Infiltration
T2b	Tumordurchmesser > 5 cm Lokalisation unterhalb zur Fascia superficialis und/oder deren Infiltration sowie retroperitoneale, mediastinale bzw. Beckentumoren
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M	Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 9: Tabelle zur Darstellung der Stadiengruppierung der Weichteilsarkome (UICC, Wittekind und Wagner 1997), modifiziert nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO), 2002

3.6. Stadieneinteilung der Weichteilsarkome

Die Stadieneinteilung der Weichteilsarkome erfolgt ebenso nach UICC (Spiessl et al 1993). Sie beinhaltet neben der TNM-Klassifikation das histopathologische Grading, also den Differenzierungsgrad, der bestimmt wird durch Zellreichtum, Zellpleomorphie oder -anaplasie, mitotische Aktivität, Ausmaß der Nekrose und expansives oder infiltratives Wachstum (Tabelle 10) (Coindre et al 1986).

Stadium	Grading*	T	N	M
Stadium IA	G1	T1a und b	N0	M0
	G2	T1a und b	N0	M0
Stadium IB	G1	T2a	N0	M0
	G2	T2a	N0	M0
Stadium IIA	G1	T2b	N0	M0
	G2	T2b	N0	M0
Stadium IIB	G3	T1a und b	N0	M0
	G4	T1a und b	N0	M0
Stadium IIC	G3	T2a	N0	M0
	G4	T2a	N0	M0
Stadium III	G3	T2b	N0	M0
	G4	T2b	N0	M0
Stadium IV	Jedes G	Jedes T	N1	M0
	Jedes G	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 10: Tabelle zur Darstellung der Stadiengruppierung der Weichteilsarkome, erschienen in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO), 2002, modifiziert nach UICC, Spiessl et al 1993

* **Grading: Gx = Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden; G1 = gut differenziert; G2 = mäßig differenziert; G3 = schlecht differenziert; G4 = undifferenziert**

3.7. Mitosefärbung- und zählung

Die Mitosefärbung- und zählung wurde analog zum malignen Melanom mit der sogenannten Hotspot-Methode ermittelt. Dabei wurden die Gewebeschnitte mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbt und unter dem Mikroskop in 40facher Vergrößerung ausgezählt und in Mitosenzahl/mm² angegeben. Die Hotspot-Methode besagt dabei, dass die Auszählung in dem Areal mit der höchsten Mitoserate („hot spot“) beginnt und zusätzlich in vier aufeinanderfolgenden Gesichtsfeldern in einem 1 mm² großen Areal bestimmt wird. Eine alternative Methode, die Mitoserate zu quantifizieren stellt die Färbung mittels Anti-Phosphohistonantikörper H3 (polyklonaler Cell marque Antikörper No.369A, bei einer 1:100 Verdünnung (30 Minuten inkubiert in einem Dampfer)) dar, der sich gut eignet zur Darstellung der Mitoserate in allen Phasen ihrer Mitose. Dabei

wird die Mitoserate in 20facher Vergrößerung dargestellt mit vier 0,25 mm² großen Feldern, die durch den Einsatz von Mikrometerlinien ein Kreuz darstellen. Alle Mitosefiguren in den vier einzelnen durch Mikrometer geteilten Feldern werden bei dieser Methode gezählt (Casper *et al* 2010).

3.8. Untersuchung auf Merkelzellpolyomavirus

Um der Frage nachzugehen, ob das Merkelzellpolyomavirus (MCPyV) eine entscheidende Bedeutung in der Pathogenese des AFX spielt, wurde das Tumorgewebe durch das Institut für Virologie des Universitätsklinikums des Saarlandes (unter der Leitung von Frau Prof. Smola) auf das Vorhandensein von Merkelzellpolyomavirus (MCPyV) untersucht: Es wurde eine MCPyV-DNA-spezifische PCR für alle vorhandenen „formaline-fixed-paraffin-embedded“- (FFPE)-Gewebeproben (n = 42/53) durchgeführt. Die DNA wurde aus den FFPE-Gewebeproben unter Verwendung eines QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen N. V., Hilden, Deutschland) gemäß den Anweisungen des Herstellers extrahiert.

Die MCPyV-DNA-PCR wurde mit dem LightCycler 2.0-Instrument (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) durchgeführt unter Verwendung von MCPyV-spezifischen Primern LT3F (5'-ttg tcg cgc cag cat tgt ag-3 ') und LT3R (5'-ata tag ggg cct cgt caa cc-3 ') (Feng *et al* 2008). Die Zyklusbedingungen betragen 3 Minuten bei 94 °C, gefolgt von 45 PCR-Zyklen mit einer Denaturierung bei 94 °C für 45 Sekunden, einer Hybridisierung bei 58° C für 30 Sekunden, einer Elongation bei 72 °C für 45 Sekunden und einer letzten Elongation bei 72 °C für 15 Minuten. Nach der Amplifikation wurden die PCR-Produkte (10 Mikroliter) auf 2 % Agarosegelen aufgetrennt und durch Ethidiumbromid-Färbung sichtbar gemacht.

Glyceraldehyd-3-phosphatdehydrogenase (GAPDH) PCR diente als interne Kontrolle und wurde für jede Probe parallel durchgeführt (Sperling *et al* 2012).

3.9 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte über das Internetverzeichnis PubMed, in welchem alle für die Arbeit verwendeten medizinischen Publikationen unter den Stichworten „atypical fibroxanthoma“ und „pleomorphic dermal sarcoma“ gefunden und verarbeitet wurden, ebenso die in den jeweiligen Publikationen angegebenen Quellenangaben (Sekundärzitate).

3.10 Datenanalyse und Auswertung

Die statistische Auswertung und Analyse der erhobenen Daten erfolgte zunächst zur Tabellenerstellung mit den zu untersuchten und teils kodierten Daten über Microsoft® Excel® für Mac 2011 (Version 14.6.5), zur statistischen Auswertung in letztendlicher Form von Diagrammen, Tabellen und weiteren statistischen Verfahren wurde das Programm IBM SPSS Statistics Version 23 und R Version 3.2.4 verwendet.

Die grafischen Darstellungen erfolgten in Form von Tabellen, Balkendiagrammen, Kreisdiagrammen und Boxplots.

Die Assoziationen einzelner Parameter untereinander und die Ausprägung eines solchen eventuell vorkommenden Zusammenhangs wurden für qualitative Merkmale (z.B. Rezidivaufreten) mittels logistischer Regression berechnet und dabei die Odds ratio, der p-Wert (Signifikanz) und das 95 %-Konfidenzintervall ermittelt. $p \leq 0,05$ galt dabei als statistisch signifikant.

Für quantitative Merkmale (z.B. Tumorgröße) wurden über die lineare Regression Regressionskoeffizienten und p-Werte (Signifikanz) berechnet sowie BCa-95%-Konfidenzintervalle (bias corrected accelerated percentile interval) über das Bootstrapping-Verfahren (Anzahl der Stichproben: 5000) geschätzt, um den Modellannahmen gerecht zu werden.

Zur Bestimmung des OAS (overall survival) wurden zunächst die Daten der Erstdiagnose jedes Patienten in einer Excel-Tabelle notiert, im Falle des im

Beobachtungszeitraum auftretenden Todes das genaue Sterbedatum, bei überlebenden Patienten der zuletzt bekannte ärztliche Kontakt.

Im Falle aller derer Patienten, die sich nicht zuletzt in der Universitäts-Hautklinik des Saarlandes zur Nachsorge befanden, sondern bei ihrem niedergelassenen Haut- und/oder Hausarzt, wurden all diese Ärzte angeschrieben, um die genauen Daten zu erhalten.

Mit den vorhandenen Daten wurden dann abschließend Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben einschließlich möglicher Stratifikationen nach z.B. histomorphologischen Parametern erstellt. Hierbei wurde über den Log-Rank-Test untersucht, ob die dargestellten Überlebenskurven sich statistisch signifikant voneinander unterscheiden. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt und das Signifikanzniveau wurde bei 5 % festgelegt.

Es wurde eine wissenschaftliche Beratung bezüglich der statistischen Auswertung und abschließender Ergebnisse in Anspruch genommen im Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universitätsklinik des Saarlandes bei Herrn Jakob Schöpe und Prof. Wagenpfeil.

4. Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

In der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universitätsklinik des Saarlandes wurde in den Jahren 2006-2016 bei insgesamt n=53 Patienten die Diagnose AFX diagnostiziert. Diese Patienten bildeten das Kollektiv für die Arbeit.

4.1.1 Geschlechterverteilung

Von den n=53 untersuchten Patienten waren n=41 (77,4 %) Personen männlich und n=12 (22,6 %) Personen weiblich (Abbildung 8).

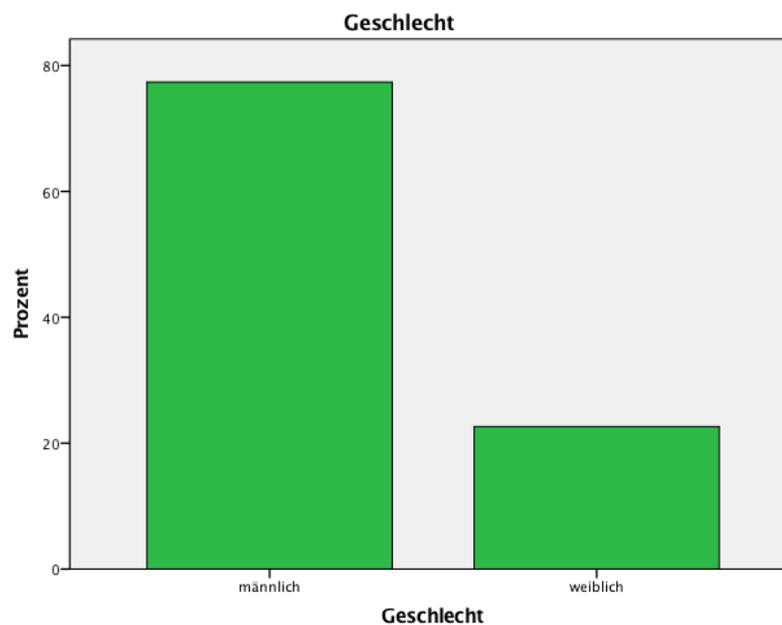


Abbildung 8: Balkendiagramm zur Darstellung der Geschlechterverteilung, Angabe in Prozent

4.1.2 Altersverteilung

Im Durchschnitt war das Patientenkollektiv mit der Diagnose AFX 78,04 (Standardabweichung 9,713) Jahre alt (Median= 80,00, Range 28-89), darunter die jüngste Patientin 28 Jahre, die älteste 89 Jahre alt (Abbildung 9).

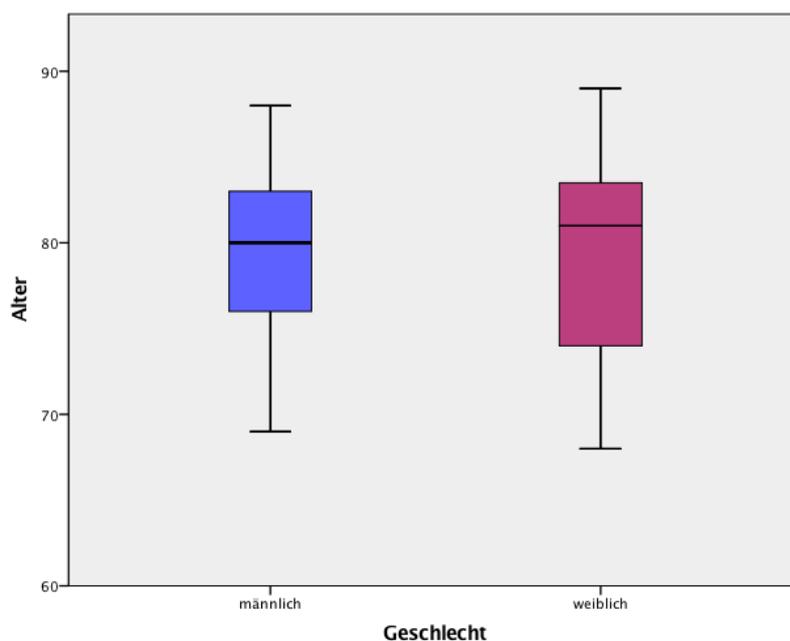


Abbildung 9: Boxplot mit Altersverteilung geschlechtsspezifisch, Darstellung ohne Ausreißer

86,8 % aller Patienten des Kollektivs waren bei Diagnosestellung älter als 70 Jahre (Tabelle 11).

Alter bei Erstdiagnose	Prozentualer Anteil
≤ 40	1,9 %
41-70	11,3 %
71-80	43,4 %
≥ 81	43,4 %

Tabelle 11: Altersklassen bei Erstdiagnose mit dazugehöriger Prozentangabe

Die Diagnose AFX wurde in dieser Arbeit nur bei einer Person (n=1/1,9 %) gestellt, die zum Diagnosezeitpunkt jünger als 40 Jahre alt war. Sechs Patienten (n=6/11,3 %) waren zwischen 41 und 70 Jahre alt und die Mehrheit

aller Patienten zählte mit jeweils 23 Patienten (n=23/43,4 %) zu solchen, die bei Diagnosestellung 71-80 und über 80 Jahre alt waren (Abbildung 10).

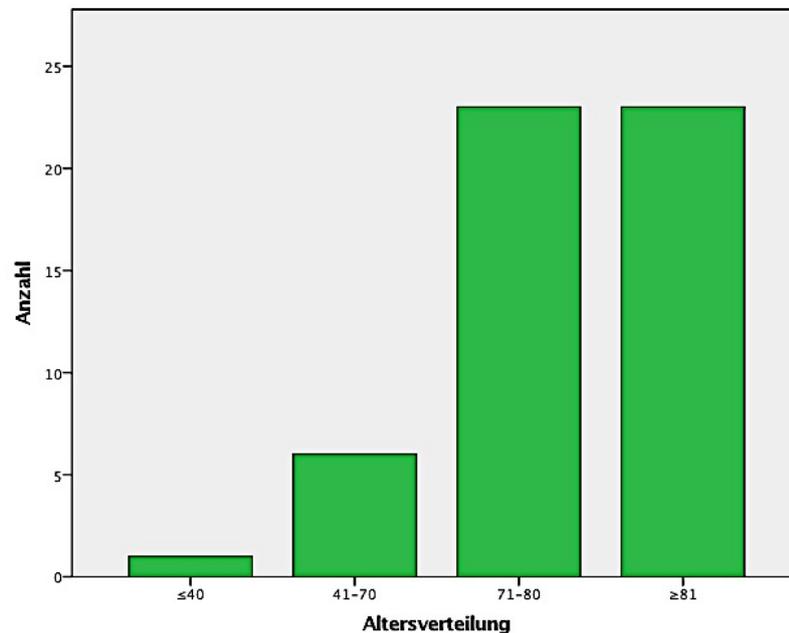


Abbildung 10: Balkendiagramm zur Darstellung der Altersverteilung bei Erstdiagnose, aufgeteilt in Altersklassen, Angabe in Anzahl

4.2 Tumorlokalisation

Am häufigsten trat der Tumor im untersuchten Patientenkollektiv mit 88,6 % im Kopf-Hals-Bereich auf, lediglich 11,4 % der Fälle von AFX waren an den Extremitäten und am Rumpf lokalisiert (Abbildung 11, Abbildung 12).

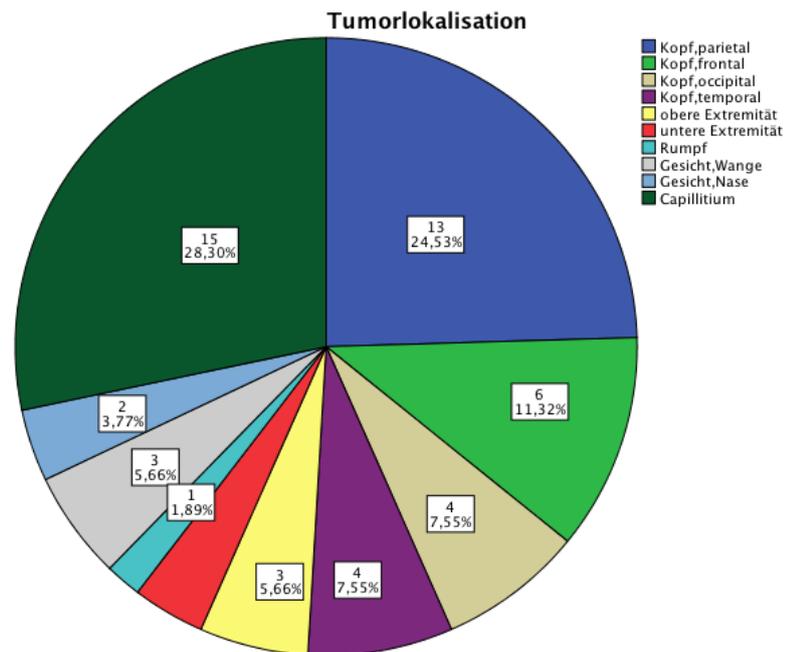


Abbildung 11: Kreisdiagramm zur Darstellung der Häufigkeiten der auftretenden Tumorlokalisationen mit Prozentangabe

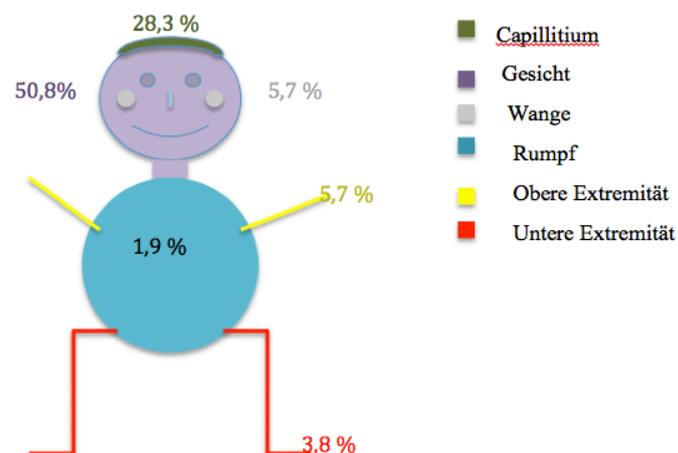


Abbildung 12: Piktogramm zur Darstellung der Tumorlokalisation

4.3 Tumorgröße

Es wurden die in den Patientenakten beschriebenen Tumorgrößen, angegeben in cm^2 , in die Auswertung mit einbezogen. Diese waren jedoch nicht bei allen $n=53$ Patienten angegeben, entsprechend konnten nur die Tumorgrößen von $n=39$ (= 73,58 %) Patienten in die Arbeit aufgenommen werden und somit in die statistische Auswertung mit einfließen. Bei $n=14$ Patienten (= 26,41 %) war die Tumorgröße nicht angegeben, diese wurden somit aus dieser Auswertung ausgeschlossen.

Der Mittelwert der auftretenden Tumorgrößen errechnete sich aus den $n=39$ Patienten, die somit das gesamte Kollektiv ausmachten (100 %). Der Mittelwert der Tumorgrößen aller Patienten, angegeben in cm^2 betrug 5,4551 (Standardabweichung: 8,44348; Median: 2,5000; Range 0,06-40,00) (Abbildung 13).

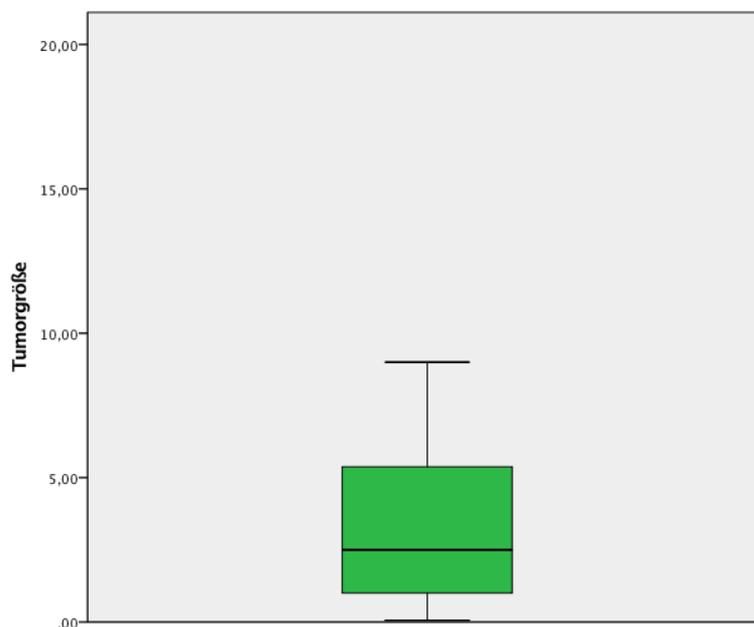


Abbildung 13: Boxplotdiagramm zur Darstellung der Tumorgrößen, angegeben in cm^2 , dargestellt ohne Ausreißer

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung waren auch Unterschiede festzustellen in der jeweils auftretenden Größe des AFX (Abbildung 14). Bei den Männern bildeten n=30 Patienten das Kollektiv mit 100 % und n=9 Patienten bei den Frauen. Die männlichen Patienten lagen hierbei mit einer durchschnittlichen Tumorgöße von $6,3143 \text{ cm}^2$ (Standardabweichung: $9,38536$; Median $2,6000$; Range: $0,06-40,00$) deutlich über dem Mittelwert der weiblichen Patienten von $2,5911 \text{ cm}^2$ (Standardabweichung $2,70827$; Median $1,0000$; Range $0,32-9,00$).

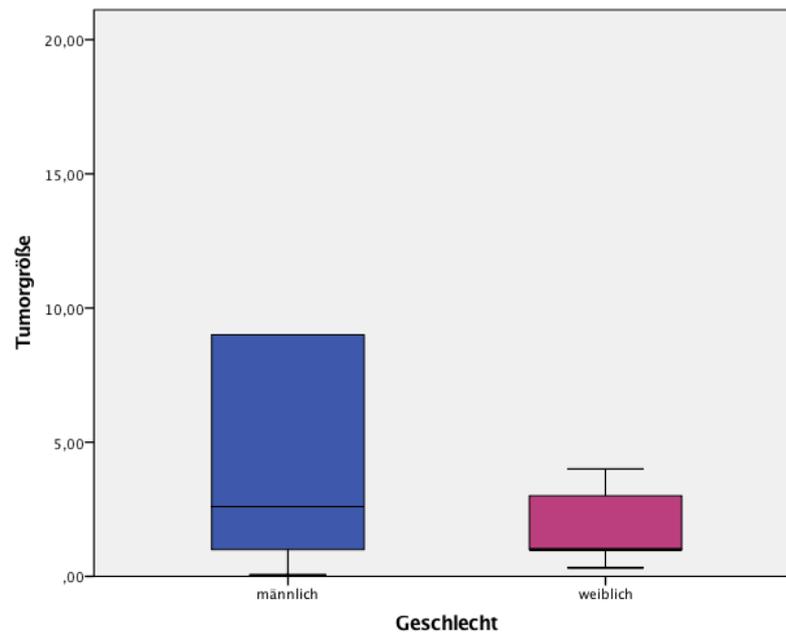


Abbildung 14: Boxplot zur Darstellung der geschlechtsspezifischen Tumorgöße, angegeben in cm^2

4.4 Defektgröße postoperativ

Von den n=53 Patienten konnten n=51 (96,22 %) Patienten in die statistische Auswertung mit einfließen, bei n=2 (3,77 %) Patienten war in der Akte keine Angabe zur postoperativen Defektgröße vorhanden. Die Auswertung erfolgte somit an n=51 Patienten, die damit 100 % darstellten.

Die postoperative Defektgröße schließt den Sicherheitsabstand mit ein und ist daher um ein Vielfaches höher als die Tumorgöße.

Der Mittelwert der Defektgrößen, angegeben in cm^2 , betrug 25,0884 (Standardabweichung: 26,03012; Median: 16,0; Range: 1,00-132). Die postoperativen Defektgrößen variierten stark in ihrer Ausprägung. Der kleinste Wert lag bei $1,00 \text{ cm}^2$, der größte Wert bei 132 cm^2 , wobei dieser als Extremwert und damit als Ausreißer in die Statistik miteingeflossen und auf nachfolgender Abbildung nicht dargestellt ist (Abbildung 15).

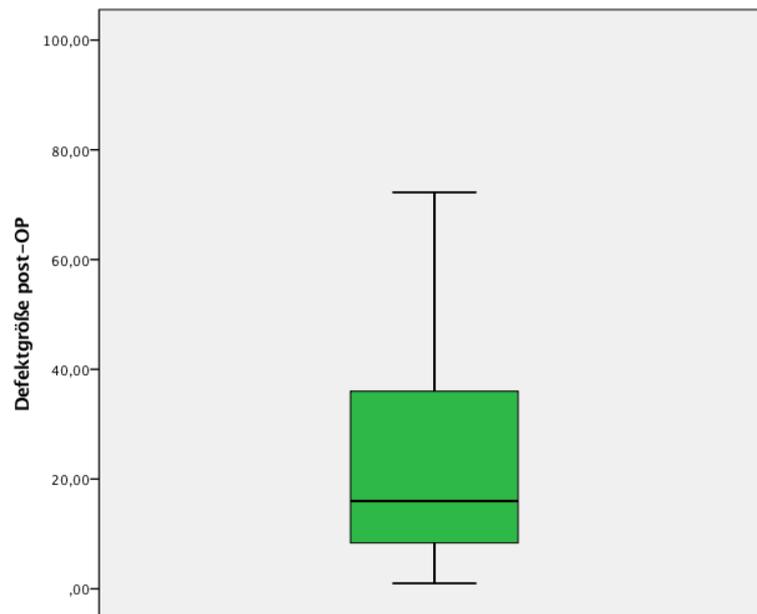


Abbildung 15: Boxplotdiagramm zur Darstellung der postoperativen Defektgrößen, angegeben in cm^2 , dargestellt ohne Ausreißer

Die postoperativen Defektgrößen orientierten sich jeweils an den Tumorgrößen der einzelnen Patienten und variierten daher von kleinen Wert bis hin zu sehr großen, teilweise auch Extremwerten. Die Gruppe derer mit einer Defektgröße von $0-10 \text{ cm}^2$ bildeten mit 18 Patienten (34 %) die größte Gruppe (Abbildung 16).

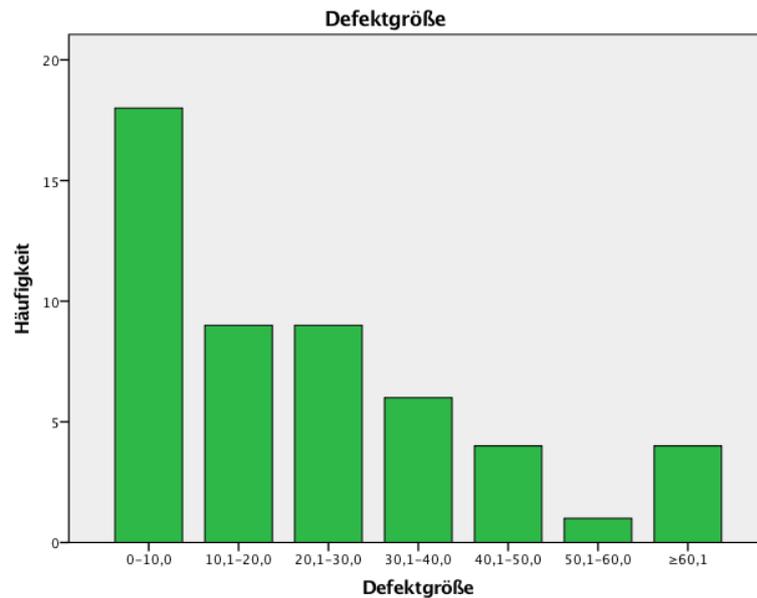


Abbildung 16: Balkendiagramm zur Darstellung der Defektgrößen postoperativ, angegeben in cm² und Anzahl der Patienten

4.5 Defektverschluss

Von dem gesamten Patientenkollektiv waren von insgesamt n=53 Patienten in den Akten die Daten zum Defektverschluss bei n=47 Patienten vorhanden, die hiermit als 100 % das gesamte auszuwertende Kollektiv darstellten. N=6 Patienten (11,3 %) fehlten und fielen somit aus der statistischen Auswertung heraus.

Bei n=20 Patienten (42,6 %) und damit – wie auch auf nachfolgender Abbildung und Tabelle dargestellt – wurde der Defekt operativ mittels Vollhauttransplantation endgültig verschlossen, bei n=16 Patienten (34 %) wurde eine Spalthauttransplantation, teilweise mit zusätzlicher Vakuumversiegelung als Methode der Wahl genutzt. Bei n=8 Patienten (17 %) konnte der Defekt primär verschlossen werden und lediglich bei n=3 Patienten (6,4 %) kam die sekundäre Wundheilung, gegebenenfalls mit Vakuumversiegelung infrage (Abbildung 17, Tabelle 12).

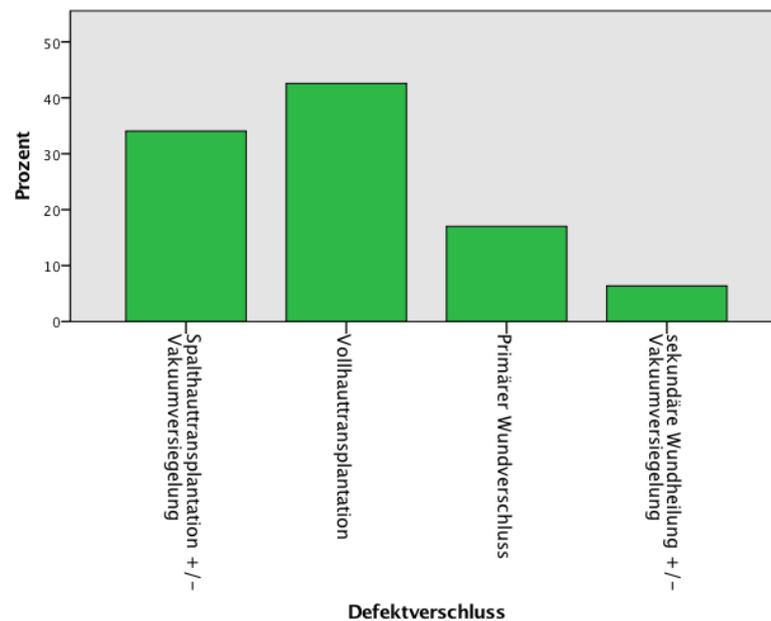


Abbildung 17: Balkendiagramm zur Darstellung des Defektverschlusses

Defektverschluss	Prozentangabe
Vollhauttransplantation	42,6 %
Sekundäre Wundheilung +/- Vakuumversiegelung	6,4 %
Spalthauttransplantation +/- Vakuumversiegelung	34 %
Primärer Wundverschluss	17 %
Gesamt	100 %

Tabelle 12: Defektverschluss Übersicht

4.6 Lokalrezidiv

Von den 53 Patienten des untersuchten Patientenkollektivs entwickelten fünf Patienten (= 9,5 %) ein Lokalrezidiv in Folge des AFX. Von diesen n=5 Patienten waren n=4 (= 80 %) männlich und n=1 Person (20 %) weiblich (Abbildung 8). Im Schnitt war das Kollektiv mit Auftreten eines Rezidivs 79,00 Jahre (Standardabweichung 9,592) alt (Median 77,00; Range 65-89). Der jüngste Patient, der ein Rezidiv erlitt, war zum Zeitpunkt der Diagnose 65 Jahre alt, der älteste 89 Jahre alt (Abbildung 18, Tabelle 13).

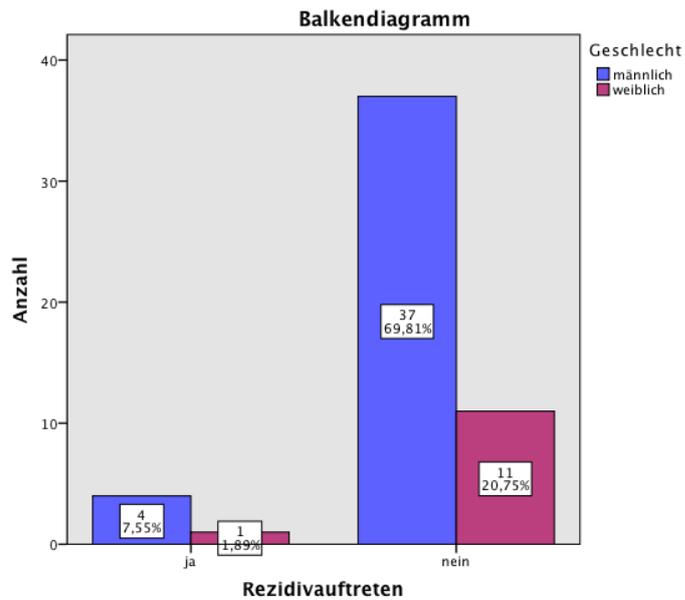


Abbildung 18: Balkendiagramm zur Darstellung der Geschlechterverteilung unter allen Patienten mit Rezidivaufreten, angegeben in Anzahl

Alter	Häufigkeit	Prozent
65	1	20
77	2	40
87	1	20
89	1	20
Gesamt	5	100

Tabelle 13: Darstellung der Altersverteilung aller Patienten mit Rezidiv

Die Lokalrezidive aller n=5 Patienten traten im Kopf-Hals-Bereich auf (100 %). Bei n= 2 Patienten (40 %) trat das Lokalrezidiv frontal am Kopf auf, bei n=3 Patienten (60 %) am Capillitium (Abbildung 19, Abbildung 20).

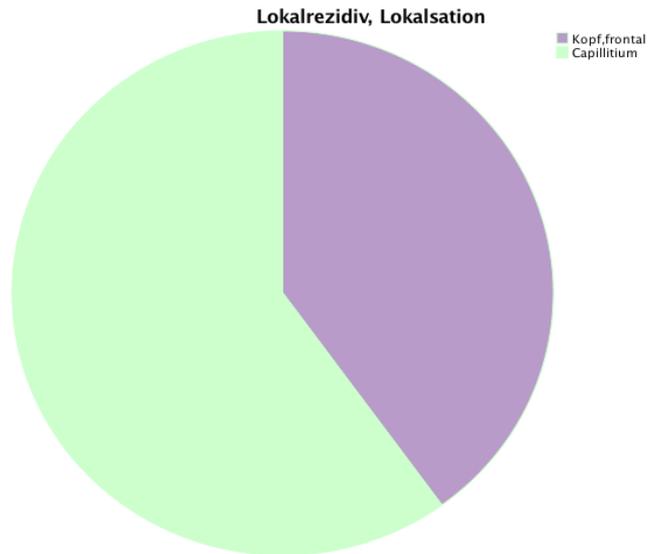


Abbildung 19: Kreisdiagramm zur Lokalisation der Lokalrezidive, angegeben in Anzahl

Der Zeitpunkt des Auftretens des Lokalrezidivs war bei jedem der n=5 Patienten ein anderer. Das früheste Auftreten lag bei 7-12 Monaten, das späteste bei 61-66 Monaten (Abbildung 20).

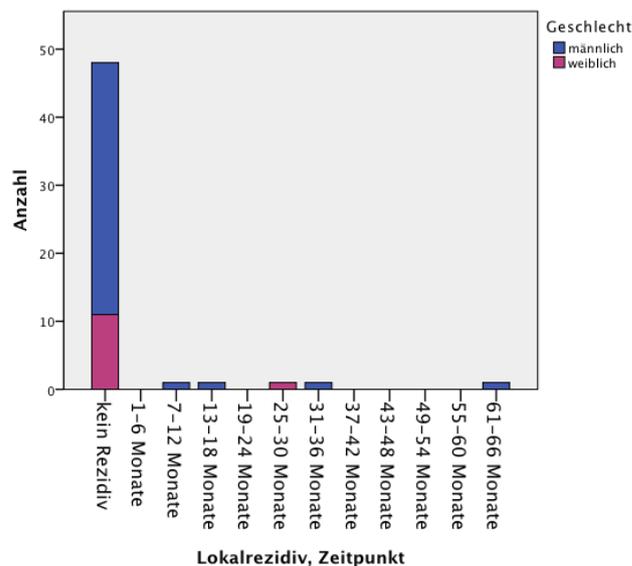


Abbildung 20: Balkendiagramm zum Zeitpunkt des Auftretens eines Lokalrezidivs

4.7 Metastasen

Von den n=53 Patienten metastasierte das AFX lediglich bei n=2 Patienten (3,8 %), alle weiteren blieben im Untersuchungszeitraum metastasenfrei. Ein Patient metastasierte pulmonal, der weitere zeigte Metastasen am Capillitium.

Bei n=1 Patienten trat die Metastase unmittelbar mit der Diagnosestellung auf, bei dem weiteren Patienten nach 31 Monaten (Abbildung 21).

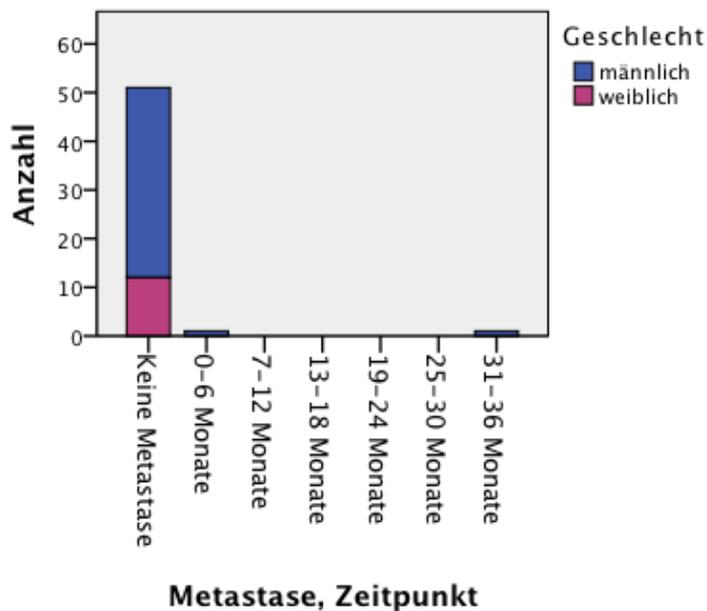


Abbildung 21: Balkendiagramm zum zeitlichen Auftreten von Metastasen

4.8 Histopathologische Auswertung

Im Beobachtungszeitraum lagen die histopathologischen Parameter von n=39 (100 %) Patienten vor, die damit das gesamte Kollektiv in der histopathologischen Untersuchung darstellten, da nicht von allen (n=53) Patienten Schnitt- oder Paraffinmaterial untersucht werden konnte.

4.8.1 Invasionstiefe

Bezüglich der Invasionstiefe des AFX fehlten bei $n=3$ Patienten die zugehörigen Daten, damit bildeten $n=36$ Patienten mit 100 % das statistisch auszuwertende Kollektiv. Der Mittelwert der Invasionstiefen jedes AFX lag bei 5,84 mm (Standardabweichung: 6,184; Median: 4,80; Range 1,290-40,0, Abbildung 22).

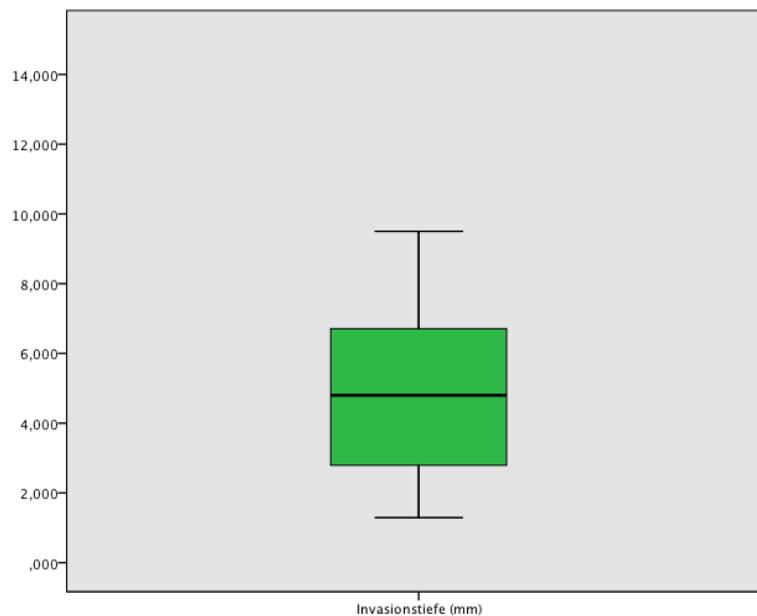


Abbildung 22: Boxplotdiagramm zur Darstellung der Invasionstiefe, angegeben in mm

Bei der Mehrheit der Patienten ($n=23$; 59,0 %) lag die Invasionstiefe des AFX über 4,1 mm (Abbildung 23).

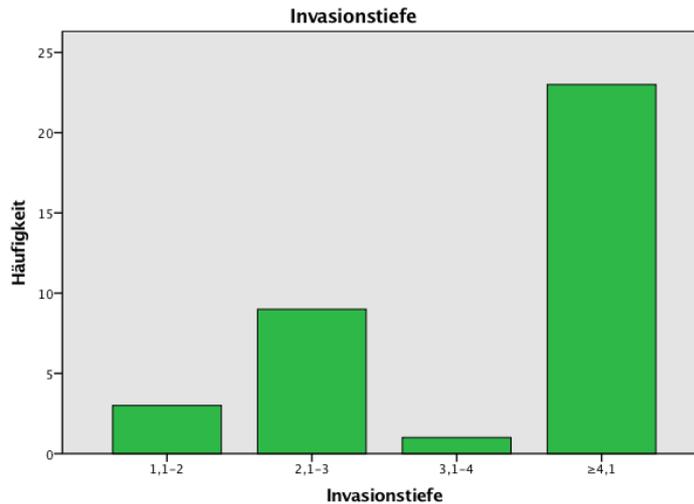


Abbildung 23: Balkendiagramm zur Darstellung der jeweiligen Invasionstiefen, angegeben in mm

4.8.2 Nekrosen

Es wurde auf das Vorhandensein von Tumornekrosen untersucht mit dem Ergebnis, dass ein Kollektiv von $n=6$ Patienten (15,4 %) Nekrosen aufwies, die mehrheitlichen $n=33$ (84,6 %) Patienten jedoch nekrosefreie AFX zeigten (Abbildung 24).

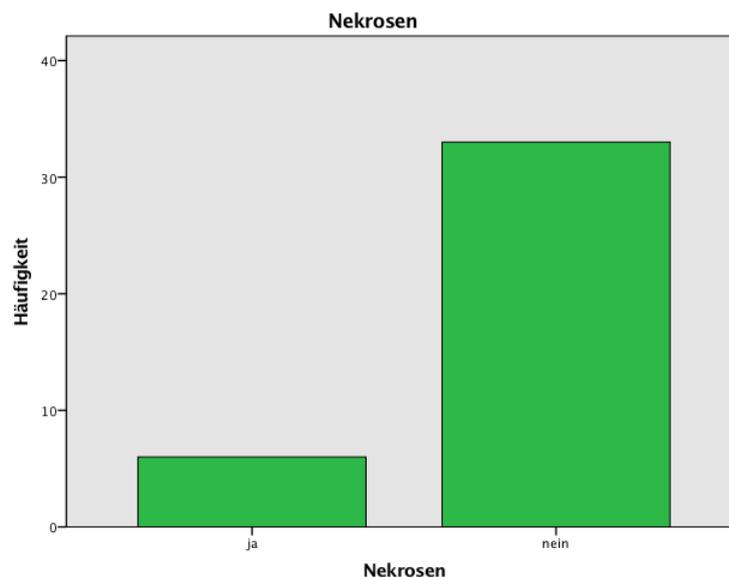


Abbildung 24: Balkendiagramm zur Darstellung des Auftretens von Nekrosen

Alle n=5 Patienten des Kollektivs, die Nekrosen aufwiesen waren männlich.

4.8.3 Ulzeration

Von den gesamten n=39 Patienten wiesen 26 Patienten (66,7 %) ein AFX mit Ulzerationen auf, n=13 Patienten (33,3 %) ulzerationsfreie Tumoren (Abbildung 25).

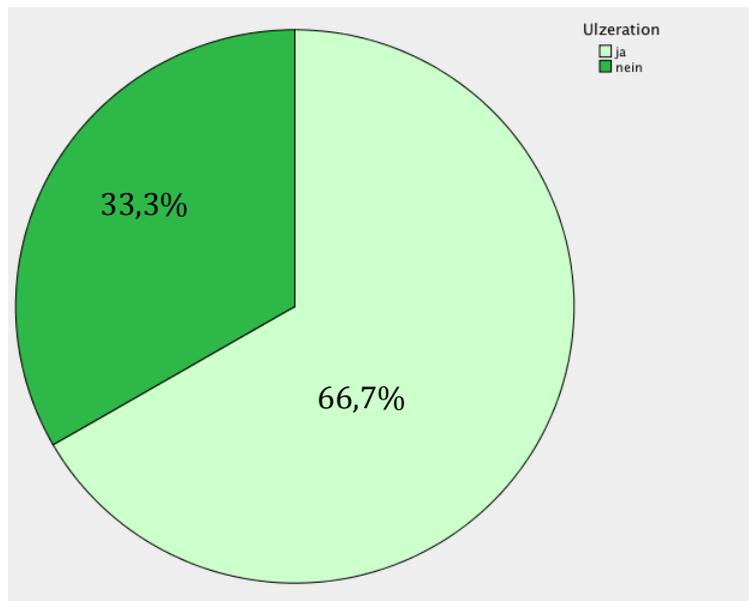


Abbildung 25: Kreisdiagramm zur Darstellung des Auftretens von Ulzerationen

4.8.4 Vaskuläre Invasion

Keiner der n=39 Patienten zeigte eine vaskuläre Invasion.

4.8.5 Mitosen

Die Mitosen wurden bei den jeweiligen Patienten zweimal gezählt und der Mittelwert beider Zählungen diente der nachfolgenden statistischen Auswertung.

Von den insgesamt n=39 Patienten war von n=5 die Mitosezahl nicht auswertbar. Somit flossen n=34 Patienten in die Auswertung der Mitosezahl mit ein und repräsentierten somit die 100 %.

Die mittlere Mitosenzahl betrug 6,42 (Standardabweichung: 8,068; Median 4,88; Range 1-50).

N=19 Patienten (55,9 %) wiesen eine Mitosezahl zwischen null und fünf auf, n=13 Patienten zwischen fünf und zehn. Jeweils ein Patient (2,6 % jeweils) zeigte eine Mitosezahl zwischen 10 und 15 bzw. über 20 (Abbildung 26).

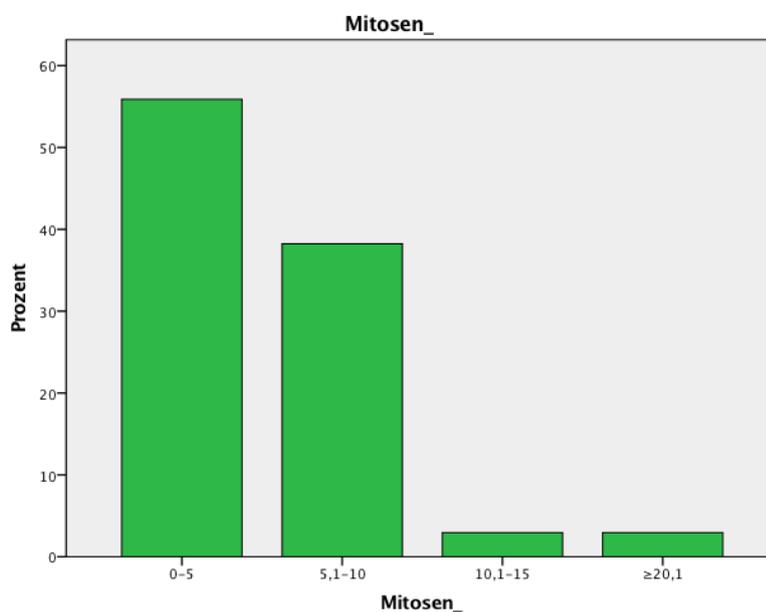


Abbildung 26: Balkendiagramm zur Darstellung der mittleren Mitosenzahl

4.8.6 Clark-Level

In Analogie zum Malignen Melanom wurde der Clark-Level der jeweiligen AFX untersucht. Dieses definiert sich als Eindringtiefe des Tumors bezogen auf die einzelnen Hautschichten und wird in Level I bis V eingeteilt (Avram *et al* 2015).

In die statistische Auswertung flossen n=39 Patienten mit ein. Clark-Level I lag bei n=0 Patienten vor (da das AFX definitionsgemäß ein dermaler Tumor ist), Clark-Level II bei n=3 Patienten (7,7 %), Clark-Level III bei n=6 (15,4 %), Clark-

Level IV bei n=13 (33,3 %) und Clark-Level V bei n=17 Patienten (43,6 %) (Abbildung 27).

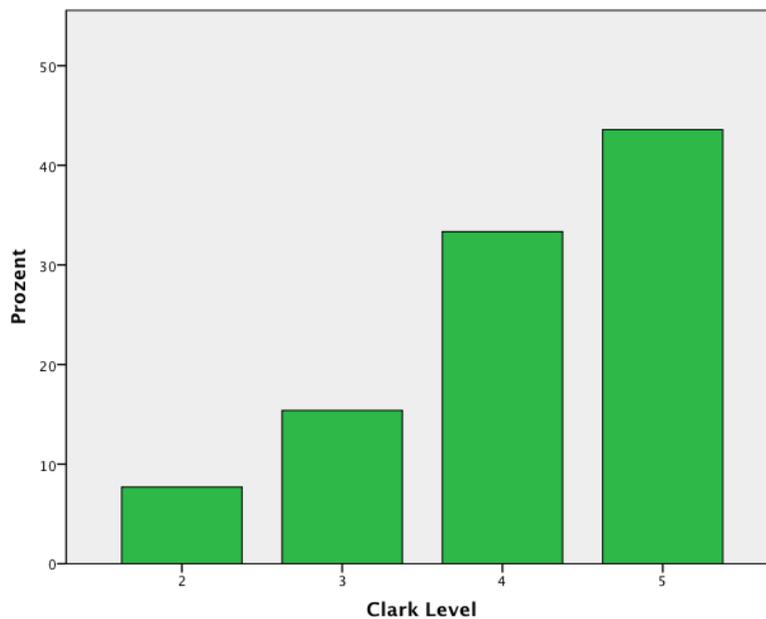


Abbildung 27: Balkendiagramm zur Darstellung des Clark-Levels

4.9 Untersuchung auf Merkelzellpolyomavirus MCPyV

Es wurde allen Patienten mit vorliegender Histologie (n=41) das Vorhandensein von MCPyV im Tumormaterial untersucht. Dabei zeigte sich bei n=4 Patienten (9,75 %) ein positiver Befund. Diese wiederum wurden auf ihre histopathologischen Parameter weiter untersucht, um gegebenenfalls einen prognostischen Zusammenhang festzustellen. Eine weiterführende statistische Auswertung war bei zu geringer Fallzahl nicht möglich.

Alle n=4 Patienten waren männlich. Das Durchschnittsalter lag bei 77,25 Jahren (Standardabweichung: 4,573; Median: 77,0; Range 72-83).

Die histopathologischen Parameter der auf MCPyV positiv getesteten Patienten sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt (Tabelle 14).

Histopathologische Parameter	
Männlich	4/4
Nekrose	0/4
Ulzeration	1/4
Vaskuläre Invasion	0/4
Mitose Mittelwert	5

Tabelle 14: Tabelle zur Darstellung der histopathologischen Parameter aller Patienten mit Merkelzellpolyomavirus

Keiner der n=4 Patienten mit MCPyV wies Nekrosen auf (MCPyV-negative Patienten: 15,4 % bei einer Fallzahl von n=39).

25 % (1/4) zeigten eine Ulzeration. Im Vergleich dazu die MCPyV-negativen Patienten 66,7 % (in diese Wertung flossen n=39 Patienten mit ein).

Mit einem mittleren Mitosewert von 5 lagen die MCPyV-positiven Patienten unterhalb derer, die kein MCPyV aufwiesen (MCPyV-negativ: 7,49 bei einer Fallzahl von n=23 vorhandenen Mitosestatus, 5 fehlend).

Die durchschnittliche Invasionstiefe des Patientenkollektivs mit MCPyV betrug im Schnitt 5,350 mm, verglichen damit die MCPyV- negativen mit 5,90 mm.

Alle vier Patienten wiesen weder ein Rezidiv noch Metastasen auf.

Die Invasionstiefe betrug im Durchschnitt 5,350 mm (Standardabweichung: 5,7876; Median: 2,750; Range 1,9-14,0).

Die jeweiligen Stadien der Eindringtiefe nach Clark bei Patienten mit positivem Merkelzellpolyomavirusnachweis sind in nachfolgendem Diagramm dargestellt (Abbildung 28).

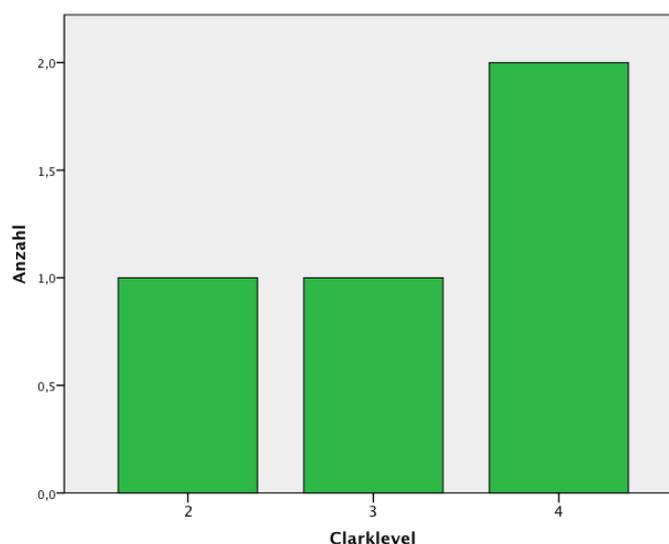


Abbildung 28: Balkendiagramm zur Darstellung der Clarklevel aller Patienten mit Merkelzellpolyomavirus, angegeben in Anzahl der Patienten

4.10 Assoziation mit Rezidivaufreten

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang gibt zwischen dem Alter bei Erstdiagnose und dem Auftreten von Rezidiven. Bei einer Odds ratio von 1,013 bestand keine Korrelation und einem p-Wert von 0,814 keine statistische Signifikanz. Ebenso wurde die Auswirkung des Geschlechts auf das Rezidivaufreten untersucht. Bei einer OR von 1,189 bestand für das männliche Geschlecht ein leichtgradig erhöhtes Risiko ein Rezidiv zu erleiden, was statistisch knapp nicht signifikant war ($p=0,082$).

In dieser Arbeit konnte ein negativer Einfluss der Tumorgroße auf das Auftreten eines Rezidivs nicht nachgewiesen werden ($OR=1,051$), jedoch war dieser Zusammenhang statistisch nicht signifikant ($p=0,339$) (Tabelle 15).

	Odds Ratio (OR)	p-Wert	95% Konfidenzintervall unterer Wert/ oberer Wert
Alter	1,013	0,814	0,908-1,131
Geschlecht (1)	1,189	0,882	0,120-11,771
Tumorgroße	1,051	0,339	0,949-1,162

Tabelle 15: Tabelle zur Darstellung der Korrelation zwischen Alter, Geschlecht (Referenzgruppe: weiblich) und dem Rezidivaufreten

In dieser Arbeit wurde ebenso ein etwaiger Zusammenhang zwischen den histopathologischen Merkmalen eines jeden Tumors und dem Auftreten eines Rezidivs untersucht. Bei keinem der Patienten mit einem Rezidiv war eine Tumornekrose nachzuweisen. Weiterhin konnte ein Zusammenhang festgestellt werden zwischen Ulzeration des Tumors und dem Rezidivaufreten ($OR=1,565$), der allerdings statistisch nicht signifikant war ($p \geq 0,05$).

Die durchschnittliche Mitosezahl lag nach zwei Auszählungen bei 6,42 und auch hier bestand weder ein Zusammenhang zum Auftreten eines Rezidivs ($OR=0,960$) noch eine statistische Signifikanz ($p \geq 0,05$).

Weiterhin bestand ein minimaler Zusammenhang zwischen der Invasionstiefe und dem Auftreten eines Rezidivs ($OR=0,830$), jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,456$) (Tabelle 16).

Histopathologische Parameter:

	OR	p-Wert	95% Konfidenzintervall unterer Wert/ oberer Wert
Ulzeration	1,565	0,711	0,147-16,716
Mitosen	0,960	0,755	0,741-1,243
Invasionstiefe	0,830	0,456	0,509-1,355

Tabelle 16: Tabelle zur Darstellung der Korrelation zwischen den histopathologischen Parametern und dem Rezidivaufreten

4.11 Assoziation mit Metastasenaufreten

In dieser Arbeit wurde außerdem auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Tumorgroße und dem Auftreten von Metastasen untersucht, wobei sich bei unseren Fällen die Tumorgroße nicht auf das Metastasenaufreten auswirkte (Odds ratio = 1,037), jedoch keine statistische Signifikanz bestand ($p=0,667$). Bezüglich des Alters ließ sich ein geringer Zusammenhang zum Vorliegen von Metastasen feststellen, jedoch war der Zusammenhang in dieser Arbeit mit einer OR von 1,113 gering und statistisch nicht signifikant ($p=0,457$) (Tabelle 17).

	OR	p-Wert	95% Konfidenzintervall unterer Wert/ oberer Wert
Alter	1,113	0,457	0,839-1,476
Tumorgroße	1,037	0,677	0,874-1,230

Tabelle 17: Tabelle zur Darstellung der Korrelation zwischen Alter, Tumorgroße und dem Metastasenaufreten

Darüberhinaus stellte sich die Frage, inwieweit sich histopathologische Parameter als Prognosefaktoren bewähren/eignen. Es konnte nur der Zusammenhang ausgewertet werden zwischen Metastasenaufkommen und Mitosen sowie Invasionstiefe, da alle anderen Faktoren (Nekrose und Ulzeration) bei keinem der auszuwertenden Patienten vorhanden waren und

somit keine statistisch relevante Aussage getroffen werden konnte. Es zeigte sich kein Einfluss der Mitosenzahl (OR=1,022) und Invasionstiefe (OR=1,026) auf das Auftreten von Metastasen sowie in beiden Rechnungen keine statistische Signifikanz ($p \gg 0,05$) (Tabelle 18).

	OR	p-Wert	95% Konfidenzintervall unterer Wert/ oberer Wert
Mitosen	1,022	0,806	0,861-1,213
Invasionstiefe	1,026	0,826	0,813-1,296

Tabelle 18: Tabelle zur Darstellung der Korrelation zwischen den histopathologischen Parametern und dem Metastasenaufreten

4.12 Assoziation mit TumorgroÙe

Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang bestand zwischen dem Geschlecht und der TumorgroÙe, wobei festgestellt werden konnte, dass die Frauen eine um im Schnitt 3,723 cm² geringere TumorgroÙe aufwiesen als die Männen (Regressionskoeffizient $b = 3,723$). Dieser Zusammenhang war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,092$).

Der Regressionskoeffizient b betrug 0,176. Damit war die TumorgroÙe bei dem untersuchten Patientenkollektiv pro Lebensjahr um durchschnittlich 0,176 cm² größer. Es bestand jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,092$) (Tabelle 18).

	b	p-Wert	Bca 95% Konfidenzintervall
Alter	0,176	0,512	-0,326/0,750
Geschlecht	-3,723	0,092	-7,717/-0,198

Tabelle 18: Tabelle zur Darstellung der Korrelation zwischen der TumorgroÙe und Alter und Geschlecht (Referenzgruppe: weiblich); Darstellung des Regressionskoeffizienten b , statistische Signifikanz p und 95%-Konfidenzintervall

4.13 Gesamtüberleben

In dieser Arbeit wurde untersucht, wie viele Patienten während des Beobachtungszeitraumes verstorben sind bzw. am dessen Ende noch gelebt haben, ungeachtet der Todesursache.

15,1 % (n=8) aller Patienten sind zwischen 06/2006 und 03/2016 verstorben, unklar und nicht zu eruieren war jedoch, ob der Tod als eine Folge des AFX auftrat. 84,9 % (n=45) der Patienten waren zum Ende des Beobachtungszeitraumes dieser Arbeit noch am Leben.

Das Gesamtüberleben wurde in dieser Arbeit bezogen auf Alter, Geschlecht, Tumorgröße und histopathologische Parameter berechnet und in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Es wurde somit untersucht, inwieweit sich all diese Faktoren auf das Überleben auswirkten, jeweils jedoch ungeachtet der Ursache des Todes.

4.13.1 Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben

Die Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 29) zeigte den Unterschied im Gesamtüberleben der Geschlechter, wobei die mittlere Überlebenszeit der Männer 96,796 Monate und die der Frauen 55,600 Monate betrug. Die Unterschiede beider Gruppen waren jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,874$; Log-Rank-Test).

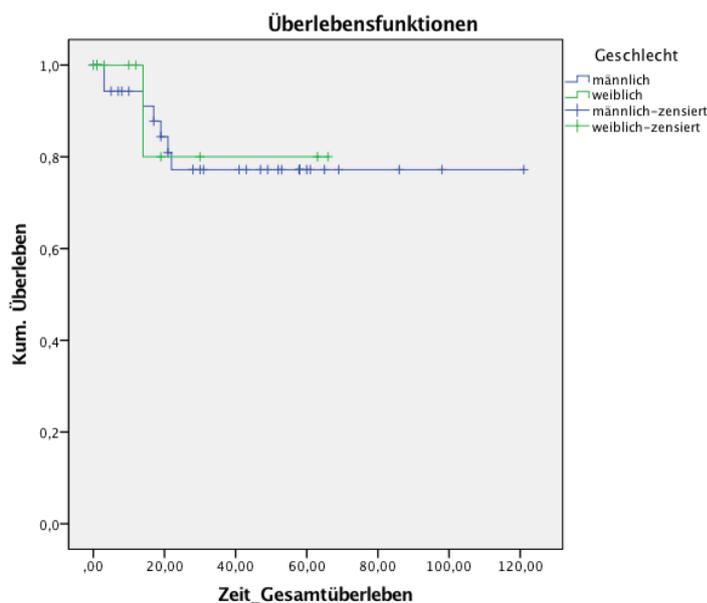


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Überlebens von Männern und Frauen im Vergleich

Es konnte kein Median des Gesamtüberlebens berechnet werden, da zu jedem Zeitpunkt noch mehr als 50 % der Patienten am Leben waren.

4.13.2 Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben

Des Weiteren wurde das Gesamtüberleben in Bezug auf zwei Altersgruppen untersucht (Abbildung 30): Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt jünger als – und einschließlich 70 Jahre alt waren und solche, die zum Zeitpunkt der Diagnose älter als 70 Jahre alt waren.

Die mittlere Überlebenszeit der ≤ 70 -jährigen Patienten betrug 99,600 Monate, der Patienten über 70 Jahre 55 Monate. Die Analyse nach Kaplan-Meier zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens beider Gruppen ($p= 0,923$; Log-Rank-Test).

Auch hier konnte wiederum kein Median berechnet werden, da zu jedem Zeitpunkt noch 50 % der Patienten am Leben waren.

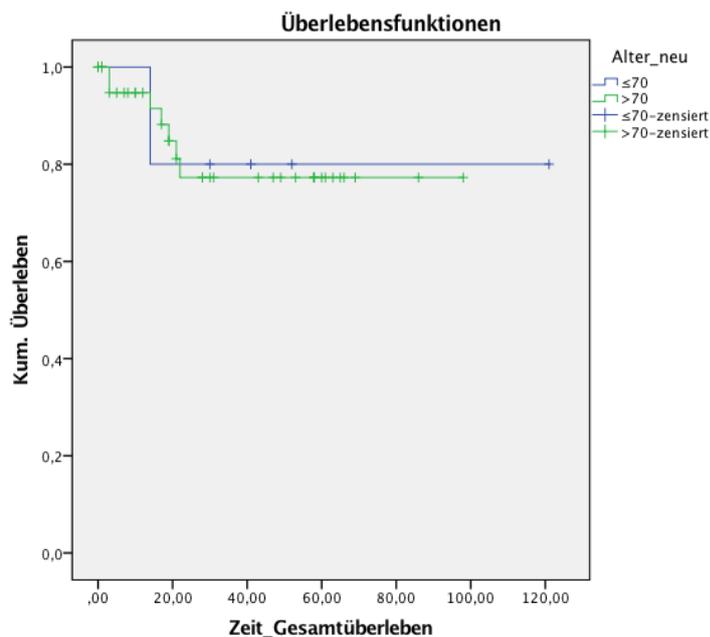


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Überlebens von Patienten ≤70 Jahre alt im Vergleich zu Patienten über 70 Jahre

4.13.3 Einfluss der Tumorgöße auf das Gesamtüberleben

Weiterhin wurde das Gesamtüberleben hinsichtlich der Tumorgöße analysiert. Dabei wurde unterschieden zwischen Patienten mit einer Tumorgöße $\leq 2 \text{ cm}^2$ und jenen mit einer Tumorgöße $> 2 \text{ cm}^2$ (Abbildung 31).

Dabei zeigte sich ein mittleres Gesamtüberleben der Patienten mit einer Tumorgöße $\leq 2 \text{ cm}^2$ von 60,867 Monaten, wohingegen das mittlere Gesamtüberleben der Patienten mit einer Tumorgöße $> 2 \text{ cm}^2$ bei 57,531 Monaten lag.

Die Analyse nach Kaplan-Meier zeigte wiederum keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens beider Gruppen ($p= 0,254$; Log-Rank-Test).

Auch hier konnte der Median nicht berechnet werden, da zu jedem Zeitpunkt noch mehr als 50 % aller Patienten am Leben waren.

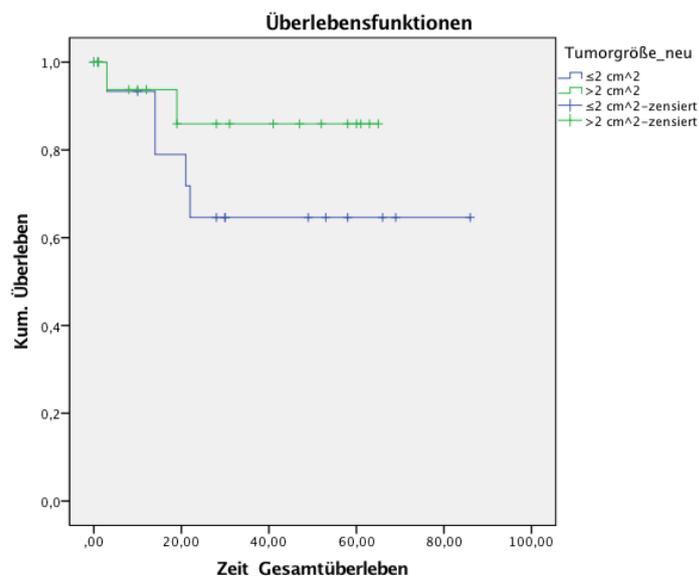


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Überlebens von Patienten mit einer Tumorgroße $\leq 2 \text{ cm}^2$ im Vergleich zu Patienten mit einer Tumorgroße über 2 cm^2

4.13.4 Einfluss der histomorphologischen Parameter auf das Gesamtüberleben

Des Weiteren wurde nach einer möglichen Beeinflussung der einzelnen histopathologischen Parameter auf das Gesamtüberleben untersucht und die Gruppen mit und ohne entsprechender Ausprägung miteinander verglichen.

4.13.4.1 Einfluss der Nekrosen auf das Gesamtüberleben

Dabei wurden Patienten mit dem Auftreten von Nekrosen in ihrem Tumor mit solchen ohne Nekrosen miteinander verglichen (Abbildung 32). Das Auftreten von Nekrosen schien im Trend einen negativen Einfluss auf das mittlere Gesamtüberleben zu haben. Dieses lag mit 101,463 Monaten bei Patienten ohne Nekrosen weitaus über dem mittleren Überleben bei Patienten mit Nekrosen (34,200 Monate). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte jedoch auch hier keine statistische Signifikanz ($p=0,181$; Log-Rank-Test). Der Median konnte nicht berechnet werden, da zu jedem Zeitpunkt noch mehr als 50 % der

Patienten am Leben waren.

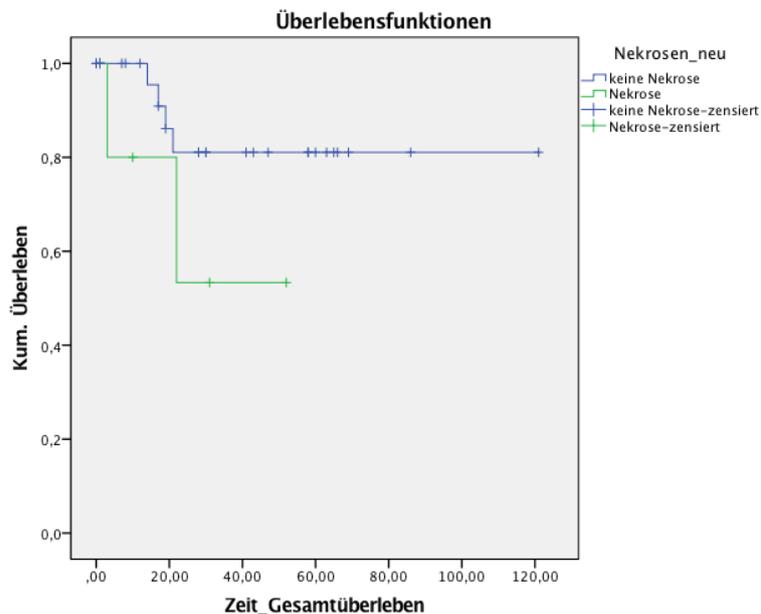


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Überlebens von Patienten mit Nekrosen im Vergleich zu Patienten ohne Nekrosen

4.13.4.2 Einfluss der Ulzeration auf das Gesamtüberleben

Miteinander vergleichen wurden ebenso Patienten mit und ohne Ulzeration in ihrem Tumor (Abbildung 33). Das mittlere Gesamtüberleben bei Patienten ohne Ulzeration lag mit 100,300 Monaten deutlich über dem Wert der Vergleichsgruppe mit 68,148 Monaten (mit Ulzeration). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war allerdings statistisch nicht signifikant ($p=0,745$; Log-Rank-Test). Der Median konnte nicht berechnet werden, da zu jedem Zeitpunkt noch mehr als 50 % der Patienten am Leben waren.

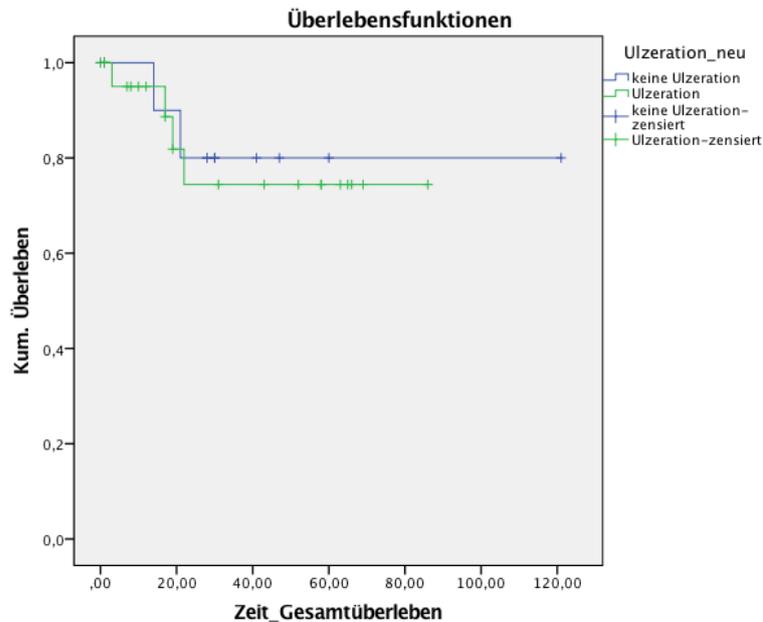


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Überlebens von Patienten mit dem Vorhandensein von Ulzeration im Tumor im Vergleich zu Patienten ohne Ulzeration

4.13.4.3 Einfluss der Invasionstiefe auf das Gesamtüberleben

Es wurde nach einem möglichen Einfluss der Invasionstiefe auf das Überleben untersucht und dabei folgende Gruppen miteinander verglichen (Abbildung 34): Das Patientenkollektiv mit einer Invasionstiefe des AFX ≤ 3 mm und das Kollektiv, dessen Tumor eine Invasionstiefe von 3 mm überschritt. Dabei konnten deutliche Unterschiede festgestellt werden: Die Patienten, deren Tumor eine Invasionstiefe ≤ 3 mm aufwies, überlebten im Mittel 38,745 Monate länger als die Vergleichsgruppe (Tumor ≤ 3 mm: mittlere Überlebenszeit 95,570 Monate; Tumor >3 mm: mittlere Überlebenszeit 56,825 Monate). Der Median konnte nicht berechnet werden, da zu jedem Zeitpunkt noch mehr als 50 % der Patienten am Leben waren. Die Kaplan-Meier- Analyse zeigte auch hier keine statistische Signifikanz ($p= 0,988$; Log-Rank).

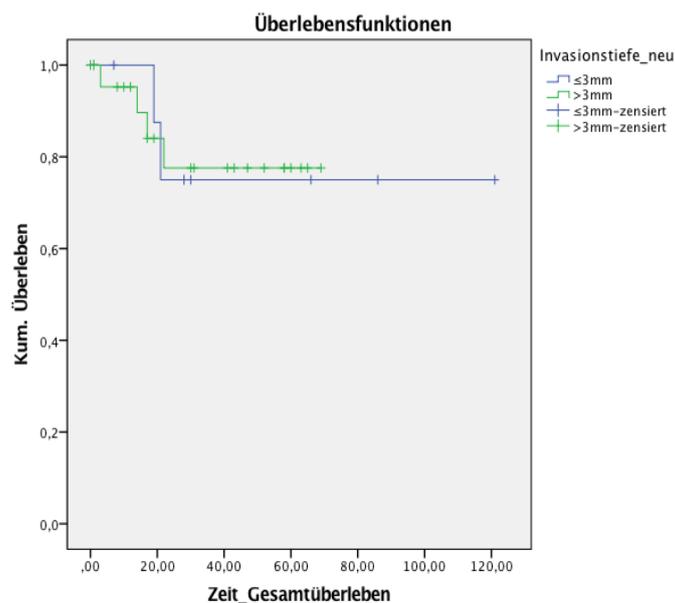


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Überlebens von Patienten mit einer Invasionstiefe ≤ 3 mm im Vergleich zu Patienten mit einer Invasionstiefe über 3 mm.

4.13.4.4 Einfluss der Mitosen auf das Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs wurde hinsichtlich des Auftretens von Mitosen untersucht (Abbildung 35). Dabei zeigte sich, dass das mittlere Gesamtüberleben der Patienten mit einer Mitosenzahl ≤ 5 mit 92,324 Monaten über jenen mit einer Mitosenzahl > 5 lag (62,500 Monate). Es bestand jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,422$; Log-Rank). Der Median konnte nicht berechnet werden, da zu jedem Zeitpunkt noch mehr als 50 % der Patienten am Leben waren.

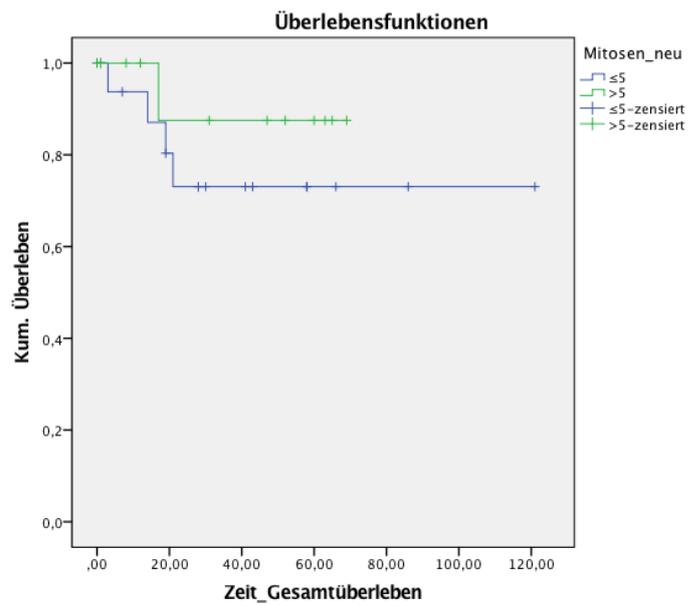


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Überlebens von Patienten mit Mitosenzahl ≤ 5 im Vergleich zu Patienten mit einer Mitosenzahl über 5

5. Diskussion

Beim AFX handelt es sich um einen seltenen Tumor, dessen Inzidenz derzeit nicht bekannt ist. Eine Studie, die über 10 Jahre Fälle von AFX in Neuseeland beschrieb, konnte dort anhand dieser Zahlen eine Inzidenz von 1,8/100.000 Personen ausmachen. Zahlen jedoch bezogen auf die Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung liegen laut aktuellem Stand nicht vor (Iorizzo *et al* 2011, Tolkachjov *et al* 2017). Zogbi *et al* 2015 machten das AFX für ungefähr 0,2 % aller Hauttumoren verantwortlich.

Die in dieser Arbeit retrospektiv betrachteten Fälle von AFX an der Universitäts-Hautklinik des Saarlandes umfassen n=53 diagnostizierte Fälle. Die untersuchten 53 Fälle des AFX entsprechen ca. 0,2 % aller stationär behandelten Fälle an der Hautklinik Homburg. Eine ähnliche Fallzahl und damit Inzidenz zeigte sich auch in der Untersuchung von Wollina *et al* 2015, die in den Jahren 2001-2012 ebenso 53 Fälle von AFX beschrieben, an drei Hautkliniken im Südosten Deutschlands (Dresden, Gera und Leipzig).

In der Literatur stets als ein Tumor der männlichen, älteren Patienten beschrieben hat sich dies auch in dieser Arbeit deutlich gezeigt (Habal *et al* 2015, Wang *et al* 2015). Tolkachjov *et al* 2016 und Wollina *et al* 2015 werteten neben UV-Strahlung und Radiotherapie das männliche Geschlecht sogar als einen der Risikofaktoren. Das männliche Geschlecht als ein prädisponierender Faktor legten Wollina *et al* 2015 durch eine deutliche Dominanz der Männer an ihren untersuchten AFX-Fällen dar. Im Patientenkollektiv waren 45/53 Patienten und damit 86,53 % männlich. Der Anteil aller Männer am AFX macht meist 2/3 bis 3/4 der Fälle aus (Pesapane *et al* 2015).

Von den n=53 Patienten in dieser Arbeit waren 77,4 % (n=41) aller Patienten männlich und lediglich 22,6 % (n=12) weiblich. Diese Zahlen deckten sich mit bereits wissenschaftlich veröffentlichten Studien und ihren Zahlen. Ang *et al* 2009 untersuchten 91 AFX-Patienten in der Mayo Clinic in den USA in einem Zeitraum von 24 Jahren, wovon 82,4 % (n=75) männlich waren. In einer großen Studie von Beer *et al* 2010 lag der Anteil der männlichen Patienten bei 76 % bei einer Fallzahl von insgesamt n=183.

Die bisher in der Literatur veröffentlichten Fälle zeigten alle das Auftreten eines AFX in einem durchschnittlichen Alter zwischen 70 und 80 Jahren (López *et al* 2016, Mahalingam *et al* 2015).

Dies zeigte sich ebenso in der hier vorliegenden Studie. Auch hier lag das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose bei 78,04 Jahren, was sich somit mit dem in der Literatur angegebenen Alter bei Erstdiagnose deckte.

86,8 % (n=23) aller Patienten waren zum Diagnosezeitpunkt über 70 Jahre alt, die jüngste Person 28 Jahre alt. Solche Fälle mit derartig jungen Patienten wurden – wenn auch sehr selten – in der Literatur veröffentlicht. Chappell *et al* 2016 zeigten beispielsweise einen Fall von AFX bei einem 13 Jahre alten Mädchen aus Guatemala mit Xeroderma pigmentosum (XP), welches den bisher größten Tumor zeigte, der je an Kindern, speziell am Finger auftrat. Dabei ist allerdings anzumerken, dass Kinder mit XP generell zur Ausprägung jedweder Art von Hauttumoren neigen und XP auch als ein Risikofaktor für AFX angesehen wird (Tolkachjov *et al* 2017, Iorizzo *et al* 2011). Xeroderma pigmentosum ist eine seltene, autosomal-rezessiv erbliche Erkrankung, die aufgrund einer fehlerhaften DNA-Reparatur zum frühzeitigen Entstehen von kutanen Neoplasien und aggressiven Malignomen in sonnengeschädigten Arealen der Haut- und Schleimhaut prädisponiert (Chappell *et al* 2016, Shao *et al* 2007). Zugrunde liegt eine Störung im Mechanismus der Nukleotidexzisionsreparatur (NER), welcher normalerweise unter anderem durch UV-Strahlung induzierte DNA-Läsionen behebt. DNA-Veränderungen, die durch UV-Strahlung induziert und damit in der Pathogenese von Xeroderma pigmentosum eine Rolle spielen sind Cyclobutylpyrimidindimere (CPD), Pyrimidine und Pyrimidone-Fotoprodukte, die durch eine Vernetzung von benachbarten Pyrimidinen entstehen. Diese defiziente Reparatur kann bereits nach minimaler Sonnenexposition zu einer intensiven und ausgedehnten Entzündung der Haut führen und damit wie bereits erwähnt die Entstehung von malignen Hauttumoren forcieren (Kunisada *et al* 2017, Ettinger *et al* 2017).

Dennoch werden – wenn auch Einzelfälle – regelmäßig Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt unter 50 Jahre alt sind und selten auch Kinder in bisher veröffentlichten Fallkasuistiken aufgezeigt, diese bilden jedoch bislang die Ausnahme (Wang *et al* 2015, Wollina *et al* 2015, Mihic-Probst *et al* 2004, Dilek *et al* 2000).

Dubruille *et al* 2015 zufolge ereignen sich über 50 % aller neuen Krebsdiagnosen bei älteren (≥ 75 Jahre) Menschen, aus prognostischer Sicht könnte es bis zum Jahre 2050 einen um 40 % erhöhten Zuwachs an Menschen mit Krebserkrankungen geben, wovon knapp ein Drittel 80 Jahre und älter sei. Generell sind Krebspatienten anfällig für Gefühle der Verzweiflung und des Leidens (Wertheim *et al* 2017). Entsprechend wichtig sind für diese Menschen die Erhaltung der Lebensqualität und der Umgang mit der Krankheit, allem voran die menschlichen Bedürfnisse (Sanson-Fisher *et al* 2000). Des bereits erwähnten meist hohen Alters der Menschen mit Krebserkrankungen geschuldet, beeinträchtigen entsprechende altersrelevante Komorbiditäten, gesellschaftliche Isolation und belastende Symptome den Umgang mit der Erkrankung und können somit Kummer und Leiden in gewisser Maßen fördern (Dubruille *et al* 2015). Letztlich sind ältere Menschen (>70 Jahre) jedoch geringer von psychosozialen Aspekten des Krebses beeinflusst als jüngere Patienten, da diese weniger Ansprüche an zu erfüllende Bedürfnisse in sich tragen (Sanson-Fisher *et al* 2000). Ältere Menschen nehmen somit auch wesentlich weniger psychologische Hilfe in Anspruch verglichen mit jüngeren, an Krebs erkrankten Patienten (Dubruille *et al* 2015). Das durchschnittlich hohe Alter bei Diagnosestellung der Krebserkrankung birgt jedoch auch häufig Demenz als Komorbidität, was häufig mit einer späteren Diagnosestellung einhergeht. Folglich könnte sich dies zum einen auf die Therapie, zum anderen auf die Prognose und das Überleben auswirken (Hopkinson *et al* 2016). Da das AFX typischerweise als ein Tumor des älteren Menschen gilt, könnte dieses davon betroffen sein. Wichtig ist, das Leiden der Betroffenen mit einer geeigneten Behandlung zu minimieren.

Das AFX trat im hier untersuchten Patientenkollektiv bei 88,6 % ($n=47$) aller Patienten am Kopf-Hals-Bereich auf, worunter wiederum die Mehrheit mit 28,3 % am Capillitium lokalisiert war. Ob die UV-Strahlung als klassischer Risikofaktor in speziell diesen Fällen zu der Lokalisation an den sogenannten Sonnenterrassen - oder ob Immunsuppression oder Trauma maßgeblich zur Entstehung beigetragen haben, ist nicht nachzuweisen. Dennoch sind die Zahlen fast identisch zu bereits veröffentlichten Fällen. Wollina *et al* 2015 beispielsweise zeigten eine Serie von 53 Fällen von AFX im Südosten Deutschlands, wovon bis auf einen Fall alle Tumoren im Kopf-Hals-Bereich

lokalisiert waren. Koch *et al* 2015 zeigten in ihrer Studie mit 18 Patienten eine Verteilung der Tumorlokalisation, deren Zahlen denen in dieser Arbeit glichen. Hier traten 95,2 % der Tumoren im Kopf-Hals-Bereich auf. Beer *et al* 2010 konnten in einer großen Studie mit 171 Fällen von AFX in West-Australien, einem Gebiet mit enorm hoher UV-Belastung, den Kopf-Hals-Bereich als eine eindeutige Prädilektionsstelle manifestieren, da 91 % ihrer Fälle diesen als Tumorlokalisation aufwiesen.

Ebenso konnten Koch *et al* 2015 aufzeigen, dass von 2228 aller Fälle von AFX, die in der Literatur beschrieben wurden, die Kopf-Hals-Region mit 84,4 % die eindeutig häufigste Tumorlokalisation darstellte. Ebenso konnten sie zeigen, dass es sich bei jenen, deren AFX am Rumpf oder den Extremitäten auftrat, meist um jüngere Patienten handelte. Mahalingam *et al* 2015 stellten den Rumpf und die Extremitäten als eher typische Tumorlokalisation der jüngeren Patienten dar, mit einem durchschnittlichen Alter von 39 Jahren.

Die jüngste Patientin in dieser Studie war zum Diagnosezeitpunkt 28 Jahre alt und wies als Tumorlokalisation den linken Oberarm, somit also die obere Extremität auf. Damit bestätigte sich die Aussage der Autoren auch in dieser Arbeit.

Das AFX ist ein lokal invasiv und destruktiv wachsender Tumor, der jedoch sehr selten metastasiert und rezidiviert. Habal *et al* 2015 und Tolkachjov *et al* beschrieben eine Rezidivrate von 0-20 %, die sich mit den Ergebnissen bereits publizierter Arbeiten deckte. Nguyen *et al* 2016 fassten die Rate enger in einem Rahmen von 7-9 %. In der Literatur kam es von etwa 1488 beschriebenen Fällen von AFX bei 7,6 % (= 113 Patienten) zu einem Rezidiv (Koch *et al* 2015). Auch das Ergebnis bezüglich des Rezidivauftritts in dieser Arbeit bekräftigte die Zahlen. Von insgesamt n=53 Patienten erlitten bis zum Ende der Studie (03/2016) 9,5 % (n=5) der Patienten ein Lokalrezidiv, wovon 80% männlich waren. Insgesamt waren jedoch 77,4 % aller Patienten in der Arbeit männlich, was maßgeblich zur Geschlechterverteilung des Rezidivvorkommens beitrug.

Der Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs war individuell unterschiedlich und bei jedem der Patienten ein anderer. Das früheste Auftreten lag bei knapp einem Jahr nach Erstdiagnose, das späteste bei 3 Jahren, alle weiteren ereigneten sich in einem Zeitfenster von 13-36 Monaten, im Schnitt also nach 27,5

Monaten. Gewöhnlich ereignen sich die meisten Rezidive nach ein bis zwei Jahren nach der Tumorexzision, fast immer innerhalb von drei Jahren, aber es konnte auch ein Fall von AFX-Rezidiv nach 10 Jahren erfasst werden (Iorizzo *et al* 2011). Nicht allein das Auftreten eines Rezidivs begünstigt einen klinisch und prognostisch ungünstigeren Verlauf, sondern der Zeitpunkt seines Auftretens. Je früher sich das Rezidiv ereignet, umso ungünstiger wirkt sich dies auf den nachfolgenden Verlauf aus (Davidson *et al* 2011, Nguyen *et al* 2016).

Wang *et al* untersuchten retrospektiv in ihrer Studie von 2015 152 Patienten, die von 2001-2011 an der Universität von Texas die Diagnose AFX gestellt bekommen hatten und konnten an ihrem Kollektiv zeigen, dass sich die meisten Rezidive innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose ereigneten. Weiterhin untersuchten Ang *et al* 2009 in einer Studie 91 AFX-Patienten, die von 1980 bis 2004 in Rochester in der Mayo Clinic behandelt wurden und konnten, basierend auf der Kaplan-Meier-Methode ein rezidivfreies Überleben von 98,8 % und 97,6 % im ersten und zweiten Jahr zeigen.

Der Altersdurchschnitt aller Patienten mit dem Auftreten eines Lokalrezidivs lag in dieser retrospektiven Studie bei 79,0 Jahren. Auch bei Davidson *et al* 2012, die 71 Fälle von AFX in den Jahren 1989-2008 untersuchten, lag das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose eines Lokalrezidivs bei 79,4 Jahren.

Ein entscheidender und zur Rezidivfreiheit bedeutsam beitragender Faktor ist die chirurgische Entfernung des Tumors, welche im Falle einer inkompletten Exzision einen Risikofaktor für ein Rezidiv darstellt (Kim *et al* 2016, Mattiola *et al* 2012). Dennoch schließt ein komplett in sano resezierter Tumor, wie auch in dieser Arbeit zu sehen, das Auftreten eines Rezidivs nicht aus (Lee *et al* 2014). In der Hautklinik Homburg wird das AFX mit 2-3 cm Sicherheitsabstand exzidiert, 3 cm bei konventioneller Brotlaibtechnik, 2 cm bei mikrografisch kontrollierter Chirurgie. Ziel der mikrografisch kontrollierten Chirurgie ist eine R0-Resektion und eine damit vollständige Entfernung des Tumors bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden gesunden Gewebes (S1-Leitlinie 013/064: Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie –MKC aktueller Stand: 05/2014).

Das AFX ist ein Tumor mit sehr geringem Metastasierungspotential (Tolkachjov *et al* 2017, Brau Javier *et al* 2016). Laut Mirza *et al* 2005 ereigneten sich die

wenigen Metastasen, die in allen AFX-Fällen je publiziert wurden, in den ersten zwei Jahren nach Diagnosestellung, oft auch nach vorangegangenem Rezidiv. Ein solches Rezidiv könnte auch als „Bote“ für eine zeitgleich aufgetretene Metastase fungieren.

In dieser Arbeit trat bei einem der zwei Patienten mit Metastasen diese unmittelbar nach der Diagnosestellung des AFX auf, bei dem weiteren nach ungefähr 32 Monaten.

Häufig vorzufinden sind Metastasen in den regionären Lymphknoten, in der Parotisregion, im subkutanen Gewebe, aber auch den inneren Organen, insbesondere in der Lunge und dem Abdomen (Wollina *et al* 2014, Mirza *et al* 2005). Auch im Patientenkollektiv dieser Arbeit bestätigte sich dies. Ein Patient metastasierte pulmonal, bei dem anderen kam es zu einer kutanen Metastase im Bereich des Capillitiums.

Tumoren, die bei der Exzision nicht komplett erfasst wurden, die Subkutis oder tiefere Strukturen infiltrierten, solche mit Nekrosen oder Gefäßinvasion, zeigten vornehmlich Tendenz zur Metastasierung (Nergard *et al* 2016, Zogbi *et al* 2015, Habal *et al* 2015). Davidson *et al* 2012 konnten diesen unter den Autoren vielfach vertretenden Zusammenhang ebenso bestätigen. Tumoren, die in das tieferliegende Fett-oder Muskelgewebe infiltrierten, zeigten mit 11,8 % ein deutlich höheres Risiko zur Metastasierung als die lediglich in der Dermis lokalisierten Tumoren mit einem 1,8%igen Risiko. Wie bereits beim Rezidivaufreten erwähnt, wird auch bei der Metastasierung unter den Autoren kontrovers die Abgrenzung zum pleomorphen dermalen Sarkom (UPS) diskutiert. Laut mancher Autorenmeinung fällt ein solcher in die Tiefe übergreifender Tumor nicht mehr in das Spektrum des AFX, sondern zählt bereits zu den pleomorphen Sarkomen (Gru *et al* 2013).

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang gibt zwischen dem Alter bei Erstdiagnose und dem Auftreten eines Progresses im Sinne von Rezidiven und/oder Metastasen. In Bezug auf das Entstehen eines Lokalrezidivs bestand bei einer Odds ratio von 1,013 keine Korrelation und einem p-Wert von 0,814 keine statistische Signifikanz. Damit schien das Alter keine Auswirkung auf einen möglichen Progress im Sinne eines Lokalrezidivs des AFX zu nehmen. Nguyen *et al* 2016 werteten das hohe Alter (keine

genaue Definition angegeben) als einen sich auf die Prognose ungünstig auswirkenden Faktor, ein möglicher Zusammenhang zwischen Alter und dem Auftreten eines Rezidivs wurde in der Literatur jedoch bislang nicht beschrieben. Jedoch ließ sich ein geringer Zusammenhang zum Vorliegen von Metastasen feststellen, was die bisher veröffentlichten Aussagen kräftigen würde. Je älter somit ein Patient zum Diagnosezeitpunkt war, desto eher schien er zur Metastasierung seines Tumors zu neigen. Womöglich wiederum aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit Metastasen, war der Zusammenhang in dieser Arbeit mit einer OR von 1,113 jedoch gering und statistisch nicht signifikant. Dies könnte darin begründet liegen, dass sich die deutliche Mehrheit (86,8 %) in einer Altersspanne von 70-90 Jahren bei Erstdiagnose bewegte. Patienten <70 stellten die Minderheit und damit vermutlich ein zu kleines Kollektiv dar, um eine stichhaltige Aussage zu treffen. In der Studie von Davidson *et al* 2012, die 71 Fälle von AFX in 19 Jahren betrachteten, erlitten 3 Patienten einen Progress nach vorangegangenem Rezidiv. Die Autoren sahen einen Trend, dass ebendiese mit Metastasen etwas älter waren als diejenigen, die ein Lokalrezidiv erlitten und konnten dafür eine statistische Signifikanz belegen ($p < 0,05$).

Ebenso wurde die Auswirkung des Geschlechts auf das Rezidivaufreten untersucht. Bei einer OR von 1,189 bestand für das männliche Geschlecht ein leichtgradig erhöhtes Risiko ein Rezidiv zu erleiden, was statistisch knapp nicht signifikant war ($p = 0,082$). Das scheinbar erhöhte Risiko könnte aber auch mit der Tatsache zusammenhängen, dass die bedeutende Mehrheit der AFX-Patienten Männer waren und somit die Zahlen entsprechend beeinflusst haben könnten.

Weiterhin stellte sich die Frage inwieweit die Tumorgöße zum Diagnosezeitpunkt mit den Rezidiven korrelierte. Diese schien sich dabei nicht auf das mögliche Auftreten eines Rezidivs auszuwirken (OR= 1,051; p -Wert= 0,339). In der Literatur wurde ebenso kein solcher Zusammenhang beschrieben.

Ferner wurde in dieser Arbeit untersucht, ob und inwieweit histopathologische Parameter je nach individueller Ausprägung den klinischen Verlauf des AFX beeinflussen und sich als Prognosefaktoren bewähren/eignen. Nguyen *et al* 2016 zählten zu den ungünstigen Risikofaktoren neben hohem Alter bei

Erstdiagnose, Rezidivaufreten innerhalb von sechs Monaten nach Diagnosestellung und Immunsuppression über einen langen Zeitraum vor allem die histopathologischen Parameter, die im Falle einer vaskulären Invasion, Tumornekrose und Ausbreitung in tiefe Gewebsstrukturen einen aggressiven Verlauf deutlich begünstigen. Auch Davidson *et al* 2012 konnten ebenso diesen Zusammenhang aufzeigen und gerade die Ausprägung der Invasion als ein Kriterium ansehen, das über den weiteren klinischen Verlauf entschied. Wenn der Tumor über die Dermis hinauswuchs in das tieferliegende Fett- und Muskelgewebe, lag das Risiko ein Rezidiv zu erleiden bei 29,4%. Fälschlicherweise oft auch synonym verwendet, gelingt es oft nur schwer dies bezüglich zu differenzieren zwischen AFX und dem pleomorphem Sarkom (PDS). Unter anderem Hanlon *et al* 2017 sprachen bei einem Eindringen des Tumors in das subkutane Fettgewebe und tieferliegende Strukturen nicht mehr von einem AFX, sondern einem PDS. Tolkachjov *et al* 2016 bezeichneten das AFX als eine „gutartige Variante“ des PDS. Trotz bereits beschriebener Leitlinien bleibt diese Differenzierung weiterhin kontrovers diskutiert und unterliegt verschiedenen Standpunkten.

Bei keinem der Patienten mit einem Lokalrezidiv war eine Tumornekrose nachzuweisen, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass zum einen im gesamten Patientenkollektiv (von 39 Patienten waren histopathologische Parameter vorhanden, somit n=39) 84,6 % (n=33) der Patienten nekrosefreie Tumoren aufwiesen und die Anzahl derer, die ein Rezidiv erlitten lediglich bei n=4 lag. N=6 Patienten wiesen Nekrosen auf, erlitten im Beobachtungszeitraum jedoch kein Rezidiv. Pesapane *et al* 2015 und Gru *et al* 2013 beschrieben einen Zusammenhang zwischen Tumornekrose und einem damit verbundenen aggressiveren Verlauf des AFX, der sich im – wenn auch seltenen - Auftreten von Rezidiven und/oder Metastasen und damit womöglich einhergehend auch des Todes äußern könnte. Die Gesamtüberlebenszeit in dieser Arbeit war für Patienten mit nekrosefreien Tumoren etwa dreimal so groß im Vergleich zu solchen, deren Tumor Nekrosen aufwies. Tardío *et al* 2016 konnten in ihrer Studie mit 18 Fällen von pleomorphem dermalen Sarkom und AFX keinen Zusammenhang feststellen zwischen dem Auftreten von Tumornekrose und dem klinischen Verlauf, was sie jedoch auch auf die geringe Fallzahl zurückführten.

Weiterhin konnte ein Zusammenhang festgestellt werden zwischen Ulzeration des Tumors und dem Rezidivaufreten (OR= 1,565), der allerdings statistisch nicht signifikant war ($p \geq 0,05$). Ulzeration wäre somit ein Faktor, der das Auftreten eines Rezidivs begünstigen könnte. Je ausgeprägter Ulzerationen im Tumor auftauchen, desto höher könnte also das Risiko eines Rezidivs sein. Der statistische Zusammenhang könnte jedoch nicht so stark ausgeprägt gewesen sein aufgrund dessen, dass die Zahl aller Patienten, die ein AFX mit Ulzeration aufwies, ohnehin relativ hoch war und bei 66,7 % ($n=26$) lag. Das mittlere Gesamtüberleben war für Patienten mit Tumorulzeration deutlich niedriger verglichen mit dem Patientenkollektiv, dessen Tumor keine Ulzerationen aufwies (68,148 Monate vs. 100,300 Monate). Von Kim *et al* 2016 als ein „Tumor mit Ulzeration“ beschrieben, wird jedoch keine Aussage über einen möglichen negativen Einfluss der Ulzeration auf das Rezidivvorkommen getroffen. Beer *et al* 2010 zeigten in ihrer Studie mit 171 Fällen von AFX in 45 % eine Ulzeration. Iorizzo *et al* 2011 bezeichneten Induration, Ulzeration und schlechte Wundheilung als eine mögliche Indikation zum Auftreten eines Lokalrezidivs.

Mitosen spielen nicht nur in anderen Tumorentitäten wie beispielsweise dem Malignen Melanom eine Rolle, sondern scheinen dies auch beim AFX zu tun (Garbe *et al* 2016). Patienten, deren Mitosezahl bei ≤ 5 und 5 lag, zeigten im Mittel ein längeres Überleben (92,324 Monate) als die Vergleichsgruppe mit einer Mitosenzahl >5 (62,500 Monate). Eine hohe Mitosenzahl könnte sich somit ungünstig auf die Prognose auswirken. Jedoch war die Kaplan-Meier-Analyse statistisch nicht signifikant ($p=0,422$), was an der geringen Fallzahl der Patienten in dieser Studie liegen könnte, die sich durch die Seltenheit des Tumors erklären lässt. Weiterhin waren nicht alle histopathologischen Parameter jedes Patienten vorhanden, was das Ergebnis ebenso beeinflussen könnte.

Die durchschnittliche Mitosezahl lag nach zwei Auszählungen bei 6,42 und auch hier bestand weder ein Zusammenhang zum Auftreten eines Rezidivs noch zum Auftreten von Metastasen. Die Mehrheit der Patienten (94,11 %) wies eine Mitosezahl unter 10 auf. Bei einem der fünf Rezidivpatienten war der Mitosestatus nicht vorhanden, bei den anderen vier lag er jeweils unter 10 und somit unter den 94,11 %. Zahlreiche Mitosen, gelegentlich auch atypische

Mitosen werden häufig in den Tumorzellen gesehen, es ist in der Literatur jedoch wie auch in dieser Arbeit kein Hinweis auf einen möglichen Einfluss dieser auf das Auftreten eines Progresses in Form eines Lokalrezidivs oder Metastase zu finden (Mentzel *et al* 2017, Koch *et al* 2015, Luzar *et al* 2010).

Der etwaige Zusammenhang zwischen dem Rezidivaufreten und der Invasionstiefe erbrachte ein unschlüssiges Ergebnis. Diesem zufolge würde eine geringere Invasionstiefe das Risiko eines Rezidivs leicht erhöhen (OR=0,830). Diese Korrelation war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,456$). Dies könnte an dem kleinen Kollektiv der Patienten mit Rezidiv liegen, welches lediglich $n=5$ Patienten einschloss. Womöglich ließe die Rechnung bei einem größeren Patientenkollektiv zu dem logischen Ergebnis führen, dass eine größere Invasionstiefe des Tumors das Risiko für einen Progress erhöhen oder zumindest nicht beeinflussen würde. Im Bezug auf das Gesamtüberleben jedoch zeigte sich: Je invasiver der Tumor dabei in die Tiefe der Haut wuchs, desto geringer war hier die mittlere Überlebenszeit (≤ 3 mm Invasionstiefe: 95,750 Monate mittleres Überleben; >3 mm Invasionstiefe: 56,825 Monate mittleres Überleben; $p=0,988$). Somit schien die Invasionstiefe mit dem Überleben der Patienten zu korrelieren. Es könnte analog der Tumordicke nach Breslow angesehen werden, die das Stadium und die Prognose des Malignen Melanoms beispielsweise richtungsweisend beeinflusst und als der wichtigste Prognosefaktor für ein solches gilt (Avram *et al* 2015).

Hollmig *et al* 2013 untersuchten in ihrer Studie 73 Fälle von pleomorphem dermalen Sarkom und 14 Fälle von AFX und werteten die Tiefe der Tumordinfiltration als das „zuverlässigste diagnostische und prognostische Kriterium“. Die Infiltration des AFX in umliegendes Gewebe ist selten. Koch *et al* 2015 konnten in ihrer Studie bei einem Patienten mit Lokalrezidiv eine solche Infiltration beobachten, ob und inwieweit diese beiden Faktoren im gegenseitigen Einfluss miteinander standen, wurde jedoch nicht erfasst. Autoren wie Luzar *et al* 2010 oder Kim *et al* 2016 klassifizierten eine Infiltration über die Subcutis hinaus als pleomorphes dermales Sarkom und nicht mehr als AFX.

Auch mit der Tumorgröße zum Diagnosezeitpunkt beschäftigte sich diese Arbeit. In den bereits veröffentlichten Fallkasuistiken von AFX lag die Tumorgröße meist bei unter zwei Zentimetern (Mahalingam *et al* 2015). Koch *et*

al 2015 nahmen neben 21 AFX-Fällen aus der Universitätsklinik Erlangen auch 2939 Fälle in ihre Arbeit mit auf, die von 1962-2014 in der Literatur veröffentlicht wurden, wobei ebenso bereits genannte Zahlen bekräftigt wurden. Die durchschnittliche Tumorgröße konnte von n=820 Patienten in der Literatur ausgewertet werden und lag bei $1,45 \pm 0,96$ (median=1,2 cm), ebenso wie auch die Größen der Fälle aus Erlangen, die bei $1,77 \pm 0,94$ und damit auch bei unter zwei lag. Angelehnt an all diese Arbeiten und ihre veröffentlichten Fälle, konnten Durchschnittswerte ermittelt werden, welche die Größe des AFX verdeutlichten, es kann jedoch, wie auch in dieser Arbeit zu sehen, individuelle Fälle geben, die sich nicht an dieses „Schema“ halten und bedeutend größere Werte annehmen. Dabei spielt es eine Rolle, wann der betroffene Patient nach Auftreten des AFX den Arzt aufsucht zum Stellen der Diagnose. Je länger er damit wartet, sei es bewusst aus Angst- oder Schamgefühl oder weil ihm der Tumor nicht aufgefallen ist, umso eher kann der Tumor ungehindert wachsen, was somit zur entsprechenden Tumorgröße bei Diagnosestellung beiträgt und auch die starken Differenzen (kleinste Tumorgröße $0,06 \text{ cm}^2$, größte Tumorgröße 40 cm^2) in dieser Arbeit erklären könnte. Durchschnittlich lag die Tumorgröße bei $5,4551 \text{ cm}^2$. Das AFX präsentiert sich meist als eine im Durchmesser ca. 1-2 cm große Neoplasie, kann sich aber auch sowohl wesentlich größer mit einem Durchmesser von $>6 \text{ cm}$, aber auch $<1 \text{ cm}$ präsentieren (Mentzel *et al* 2017, Kohlmeyer *et al* 2017, Gru *et al* 2013, Iorizzo *et al* 2011). Ang *et al* 2009 konnten in ihrer Studie mit 91 AFX-Patienten eine durchschnittliche Tumorgröße von 1,5 cm im Durchmesser herausarbeiten. Weiterhin wiesen in der Studie von Koch *et al* 2015 $>85 \%$ der Patienten eine Tumorgröße $<2 \text{ cm}$ auf und stimmten damit mit dieser Arbeit und bereits publizierten Zahlen überein. Eine Rarität bilden solche Fälle von AFX, in denen der Tumor eine Größe von 2 cm im Durchmesser überschreitet, sind jedoch beschrieben (Koch *et al* 2015, Beer *et al* 2010).

Auch in dieser Arbeit bewegten sich vier Tumorgrößen zwischen 20 und 40 cm^2 . Es könnte sich dabei um außergewöhnliche Tumorgrößen handeln oder lediglich an einem späten Arztbesuch der Patienten liegen, wodurch sich der Tumor seit seiner Genese ungehindert vergrößern konnte und entsprechend zum Diagnosezeitpunkt eine solch enorme Größe annahm. Überdies fanden Ang *et al* 2009 größere Tumorgrößen bei immunsupprimierten Patienten. Das

AFX unterliegt häufig auch einem schnellen Wachstum und kann innerhalb von wenigen Monaten deutlich an Größe zunehmen (Pesapane *et al* 2015, Gru *et al* 2013, Tchernev *et al* 2013).

Auffallend war in dieser Arbeit auch, dass die durchschnittliche Tumorgröße der Männer mit $6,31 \text{ cm}^2$ deutlich über der der Frauen mit $2,59 \text{ cm}^2$ lag. Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang bestand zwischen dem Geschlecht und der Tumorgröße, wobei festgestellt werden konnte, dass die Frauen eine um im Schnitt $3,723 \text{ cm}^2$ geringere Tumorgröße aufwiesen. Dieser Zusammenhang war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,092$), was sich dadurch erklären könnte, dass in die Studie wesentlich mehr Männer einfließen (77,4 %). Somit war die Spannweite der in die Auswertung einfließenden Tumorgrößen bei den Männern ohnehin deutlich größer und damit das Auftreten von sehr großen Werten wesentlich wahrscheinlicher. Womöglich könnte auch der Diagnosezeitpunkt einen geringen Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben. Frauen unterscheiden sich meist von Männern durch ihr stärkeres Gesundheitsbewusstsein und den Nutzen von medizinischer Versorgung, was sie womöglich früher zum Arzt gehen lässt und somit einen weniger fortgeschrittenen Tumor zeigen könnte verglichen mit dem männlichen Geschlecht (Łyszczarz *et al* 2017, Loikas *et al* 2015). Frauen sind eher geneigt Hilfe zu suchen als Männer. Dies könnte auch mit der Rolle der Geschlechter in der Gesellschaft zusammenhängen: Für das männliche Geschlecht gelten oft Schwäche und Bedarf nach Hilfe als nicht konform mit ihrer Rolle als Mann. Frauen suchen Hilfe oft außerhalb der Familie während Männer dies innerhalb dieser tun (Dubruille *et al* 2015). Dies könnten alle Faktoren sein, die zu genanntem Ergebnis beitragen. Auch Ang *et al* 2009 konnten gleichermaßen diesen Zusammenhang feststellen: Frauen wiesen in der Studie kleinere Tumoren bei Erstdiagnose auf als Männer.

Ebenso konnte festgestellt werden, dass sich die Tumorgröße in dieser Arbeit um durchschnittlich $0,176 \text{ cm}^2$ vergrößerte mit zunehmendem Lebensjahr der Patienten. Daher hatte beispielsweise ein 80-jähriger Patient einen um durchschnittlich $0,176 \text{ cm}^2$ größeren Tumor als ein 79-jähriger Patient. Damit wiesen ältere Patienten größere Tumoren auf. Dies deckte sich wiederum mit bereits beschriebener Tatsache, dass es bei Menschen im höheren Lebensjahr

aufgrund von Komorbiditäten wie Demenz häufig zu einer späten Diagnosestellung und damit zu einem bereits fortgeschrittenen Tumor in entsprechender Größe kommt. Ältere Menschen sind außerdem oft kognitiv beeinträchtigt, was die Diagnosestellung hinauszögern könnte (Hopkinson *et al* 2016).

In dieser Arbeit konnte ein Einfluss der Tumorgröße auf das Auftreten eines Rezidivs nicht nachgewiesen werden. Dies könnte darin begründet liegen, dass bei 2/5 Rezidivpatienten die Tumorgröße nicht zu eruiieren und somit nicht auswertbar war. Weiterhin war die Anzahl der Patienten mit einem Rezidiv ohnehin relativ klein (n=5).

Es wurde außerdem auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und dem Auftreten von Metastasen untersucht, wobei sich bei unseren Fällen die Tumorgröße nicht auf das Metastasenaufreten auswirkte. Womöglich würde sich dies auch bei einer größeren Fallzahl nicht ändern, da das AFX ein Tumor mit extrem geringem Metastasierungspotential ist (Tolkachjov *et al* 2017). Den metastasierten Fällen von AFX könnten Risikofaktoren zugrunde liegen wie Tumornekrose, lymphovaskuläre und/oder perineurale Infiltration oder eine limitierte Untersuchung der Immunhistochemie (Mentzel *et al* 2017). Einige Histopathologen zweifeln eine Metastasierung generell an und schreiben diesen Fällen eine „inkorrekte Abgrenzung von aggressiven Sarkomentitäten“ zu (Kohlmeyer *et al* 2017).

Bedingt durch die großen Sicherheitsabstände, die es gilt bei der Exzision des AFX einzuhalten, waren die postoperativen Defektgrößen weitaus größer als die anfängliche Tumorgröße. Im Durchschnitt betrug die postoperative Defektgröße in dieser Arbeit $25,08 \text{ cm}^2$ (vorhandene Daten bei einem Kollektiv von n=51 Patienten; zum Vergleich die durchschnittliche Tumorgröße: $5,45 \text{ cm}^2$ bei einem Kollektiv von n=39 Patienten). Es flossen in die statistische Auswertung der postoperativen Defektgrößen mehr Patienten ein aufgrund der eruiierbaren Datenlage in den Akten, was die Zahlen geringfügig beeinflussen könnte. Letztendlich bleibt das Ergebnis jedoch das gleiche und der Grundgedanke sticht somit heraus: Die Therapie der Wahl war bei unserem gesamten Patientenkollektiv die Exzision, wobei beträchtliche

Sicherheitsabstände eingehalten wurden, die diese enormen Größenunterschiede von Tumorgröße zu postoperativer Defektgröße erklären. Der Sicherheitsabstand gilt als einer der wichtigsten Prognoseparameter für den weiteren Verlauf des AFX (Kim *et al* 2014, Mattioli *et al* 2012). Belal *et al* 2002 verdeutlichte den bedeutenden Zusammenhang zwischen einem angemessenen Sicherheitsabstand und der damit einhergehenden positiven Auswirkung auf das krankheitsfreie- und Gesamtüberleben. Ang *et al* 2009 verdeutlichten in ihrer Studie, dass zwei Zentimeter Sicherheitsabstand erforderlich waren, um 96,6 % der Tumoren zu entfernen. Dies lässt sich jedoch je nach Lokalisation nur annähernd umsetzen, weswegen häufig auch die bereits beschriebene Mohs- Technik, also die Mikrografisch kontrollierte Chirurgie zum Einsatz kommt. Dabei wird mehr gesundes Gewebe erhalten, was sich somit eignet an topografisch für die Exzision mit großen Sicherheitsabständen ungeeigneten Stellen wie beispielsweise im Gesicht (Connolly *et al* 2017, Ang *et al* 2009). Bei der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie wird die sehr sensitive 3D-Histologie angewandt, die anschließend an die Tumorexzision die Schnittländer dreidimensional darstellen kann und somit keine diagnostischen Lücken aufweist. Im Gegensatz dazu die konventionelle Aufarbeitung mittels Querschnitten in der sogenannten „ Brotlaibtechnik“. Dabei spielt die Anzahl der Schnitte durch das Exzidat eine bedeutende Rolle. Die Gefahr besteht, dass es zu wenige sind, somit Tumorausläufer gegebenenfalls nicht dargestellt und damit R0 Resektionen (histologisch nachgewiesene Entfernung des Tumors im Gesunden) vorgetäuscht werden können. Die diagnostische Lücke vergrößert sich außerdem je größer das Tumorexzidat ist (Breuninger *et al* 2007). „Bei Schnittstufen von 1 mm und einer Schnittdicke von 10 µm wird rechnerisch nur 1 % des Tumorrandes histopathologisch untersucht“ (Löser *et al* 2014).

Leitlinien den Sicherheitsabstand bei Patienten mit AFX betreffend existieren derzeit nicht. Koch *et al* 2015 empfahlen anlehnend an diese Datenlage einen Sicherheitsabstand von mindestens einem Zentimeter bei solchen Tumoren, die eine Größe von zwei Zentimetern nicht überschritten. Bei größeren Tumoren jedoch sollte der Sicherheitsabstand an die Tumorgröße angepasst werden und einen Zentimeter deutlich übersteigen. Entsprechend variierten die Defektgrößen auch in dieser Arbeit sehr stark. Der kleinste Wert lag bei einem

cm² (es handelte sich hier jedoch um die Werte der Nachexzision, die in die Rechnung einfließen, da die Ursprungsdaten der Exzision nicht vorhanden waren), der größte Defekt bei 132 cm², jeweils mit individuell an die Größe des Tumors angepassten Sicherheitsabständen und der damit entstehenden ausgeprägten Varianz.

Die Defekte wurden wie bereits beschrieben alle mittels weiter lokaler Exzision entfernt und je nach individuellem Befund direkt- oder zunächst mit alloplastischem Material verschlossen und gegebenenfalls durch Vakuumversiegelung die Ausbildung von Granulationsgewebe gefördert. Nach einigen Wochen wurde je nach Granulation und Heilung des Defekts bei letzterem zum weiteren Vorgehen entschieden, ob man den Defekt sekundär- oder mit einem Hauttransplantat von geeigneter Stelle verschließt. Dies wurde in der Arbeit untersucht und ausgewertet. Dabei wurde unterschieden zwischen Vollhaut- und Spalthauttransplantat.

Kim *et al* 2016 wiesen der sekundären Wundheilung eine maßgebliche Rolle im Wundverschluss zu, welche einige Vorteile mit sich tragen würde wie beispielsweise das geringere Risiko der Verletzung und Spannung von benachbarten Strukturen und dass ältere Patienten mit mehr Falten und sonnengeschädigter Haut die normalerweise vermehrt sichtbaren Narben besser verbergen können.

Rysz *et al* 2017 *et al* untersuchten in einer retrospektiven Analyse 105 Patienten mit malignen Hauttumoren an der Kopfhaut, um die sinnvollste Methode der chirurgischen Rekonstruktion zu ermitteln. Dabei verglichen sie den primären Wundverschluss, Lappenplastiken, Hauttransplantationen und die freie Lappenplastik. Die Zahl derer Patienten, die nach der Exzision des Tumors letztendlich mit einer Hauttransplantation versorgt wurde belief sich auf 60,95 % (64/105), etwas weniger als in dieser Arbeit (76,6 %). Wenn der kosmetisch ästhetische Aspekt mit eine Rolle spielt, scheinen die lokalen Lappenplastiken und der primäre Wundverschluss für gute Ergebnisse zu sorgen (Rysz *et al* 2017). An der Kopfhaut machen es die Behaarung und geringe Elastizität schwierig kosmetisch adäquate Ergebnisse zu erzielen, die nach Möglichkeit der erkrankten Haut in Farbe, Dicke und Textur ähneln sollten (O'Reilly *et al* 2012). Jedoch stellt sich die Frage, ob kosmetische Aspekte überhaupt noch eine Rolle spielen in Anbetracht des Alters der Patienten. Bei

Patienten jedoch mit ausgedehnteren Befunden, wie es auch im Falle des AFX meist zutrifft, wie auch bei solchen mit einem Lokalrezidiv, raten Rysz *et al* 2017 zu Hauttransplantaten (Spalthauttransplantate für Defekte $> 10,5 \text{ cm}^2$). Wunden offen heilen zu lassen nach der Resektion kam nicht in frage aufgrund der ausgedehnten Größen der Defekte und dem damit verbundenem hohen Infektionsrisiko und der verzögerten Wundheilung. Bei der Mehrheit der AFXe ist die Umsetzung der sekundären Wundheilung schon insofern auszuschließen durch ihre Lokalisation am Capillitium mit oft freiliegender Schädelkalotte. Wünschenswert wäre ein primärer Wundverschluss, was sich jedoch meist bei Defekten $> 3 \text{ cm}$ im Durchmesser nicht mehr umsetzen lässt (O'Reilly *et al* 2012). In dieser Arbeit war bei 17 % der Patienten ein primärer Wundverschluss möglich, da das AFX bei manchen Patienten auch an den Extremitäten oder solchen Stellen im Gesicht lokalisiert war, die einen primären Wundverschluss zuließen. Letztlich sollten zum einen die Invasionstiefe und Größe des Tumors wie auch die mögliche Befallenheit des Knochens und/oder Periost in die Überlegungen involviert und davon der letztliche Wundverschluss abhängig gemacht werden (Rysz *et al* 2017). Zur Versorgung der Wunden wurde außerdem in dieser Studie bei Patienten die gängige und häufig genutzte VAC-Therapie (Vacuum assisted closure-theapy) angewandt, die durch Applizieren von Unterdruck eine rasche und effiziente Wundheilung fördert. Das System setzt sich zusammen aus einem hydrophoben Polyurethanschwamm, Klebstoff zum befestigen und einer Vakuumpquelle, die durch einen Schlauch mit dem auf die Wunde passend zugeschnittenen Schwamm verbunden wird. Es wird ein stetiger Unterdruck von 50-200 mmHg auf das Wundbett ausgeübt. Das Wundversorgungssystem fördert die Wundheilung, indem es die Bildung von Granulationsgewebe und die Durchblutung fördert, die Oxygenierung verbessert sowie die bakterielle Besiedlung von chronischen Wunden vermindert (Cunningham *et al* 2014). 34 % der Patienten in dieser Studie bekamen letztendlich ein Spalthauttransplantat auf ihren Defekt, teilweise mit vorangehender VAC-Therapie. Diese bereitet durch vorherig genannte Mechanismen die Wunde auf das Spalthauttransplantat vor, welches somit besser angenommen werden und einem Verlust des Transplantats eher vorgebeugt werden kann (Satteson *et al* 2015). Die VAC-Therapie lässt sich an nahezu jeder Körperstelle umsetzen, jedoch ist es in der Kopf-Hals-Region, in

der ja auch die große Mehrheit der AFXe in dieser Arbeit auftraten, nicht so üblich wie beispielsweise an den Extremitäten. Dies liegt zum einen an der häufig irregulären Kontur der Wunden in diesem Bereich und des gehäuften Auftretens von behaarten Arealen. Satteson *et al* 2015 untersuchten in einer retrospektiven Studie 69 Patienten mit 73 Wunden im Kopf/Halsbereich, entstanden durch Trauma, Verbrennungen, Gefäßerkrankungen und onkologischen Resektionen. Die VAC-Therapie bewährte sich auch in dieser Region als eine effektive und verlässliche Methode im Wundmanagement. Patienten, deren Wunde letztlich mit einem Spalthauttransplantat versorgt wurde, zeigten gute Ergebnisse, woraus die Autoren ein verbessertes Annehmen des Transplantats durch die VAC-Therapie auch im Kopf/Hals-Bereich schlossen (Satteson *et al* 2015).

In bisherigen Publikationen noch nicht vollständig aufgeklärt, jedoch häufig kontrovers diskutiert ist die Frage nach der Existenz des 2008 entdeckten Merkelzellpolyomavirus (MCPyV) in den AFX, welches in Zusammenhang mit diesem Tumor eine Rollen spielen könnte (Gru *et al* 2013, Chang *et al* 2012). Das Polyomavirus ist ein unbehülltes, doppelsträngiges DNA- Virus von ungefähr 5000 Basenpaaren, welches meist für seinen Wirt nicht von onkogenem Charakter ist, jedoch unter bestimmten Bedingungen diesen annehmen kann (Scola *et al* 2012, Andres *et al* 2010). Eine solche Infektion ereignet sich früh, meist in der Kindheit und bleibt im Körper persistent. Entweder durch ausgedehnte UV-Exposition, aber auch durch virale Genomreplikation in Hautzellen, Bystander Merkelzellen oder einen Fehlwirt, kann das MCPyV-Genom in einen Wirt integriert werden (Liu *et al* 2016). Das MCPyV kann in ungefähr 80 % der Merkelzellkarzinome (MCC) nachgewiesen werden und spielt somit eine kausale Rolle in der Tumorgenese dieses sehr aggressiven Karzinoms, wobei man MCPyV-positive und –negative Tumoren unterscheidet (Sahi *et al* 2016, Chang *et al* 2012, Scola *et al* 2012, Andres *et al* 2009). MCPyV-positive Merkelzellkarzinome gehen gewöhnlich mit einer günstigen Prognose einher, die jedoch auch abhängig ist von der antiviralen Immunantwort und Immunsuppression, welche ungeachtet des Virusstatus je nach Intensität auch zu einem schlechteren Outcome führen können (Sahi *et al* 2016).

Viren wie beispielsweise Herpesviren oder Papillomaviren persistieren häufig als latente Virusinfektion in der Wirtszelle, so auch das Polyomavirus. Sie sind grundsätzlich nicht als Ursache eines malignen Geschehens anzusehen, jedoch potentiell onkogen durch ihre Reaktivierung im Falle einer malignen Transformation ihrer Wirtszelle (Mertz *et al* 2010, Andres *et al* 2010).

Mertz *et al* 2010 konnten CD14⁺ CD16⁻ inflammatorische Monozyten als Reservoir des MCPyV bestimmen. Müller *et al* 2017 beschrieben ebenso die Möglichkeit der Persistenz des Virus in verschiedenen Kompartimenten des Körpers wie beispielsweise Körperflüssigkeiten und dadurch eine hohe Seroprävalenz.

Andres *et al* 2010 untersuchten 33 Patienten mit MCC und 33 Patienten mit anderen Hauttumoren (Basalzellkarzinome, Lentigo-maligna-Melanome und seborrhoische Keratosen) und konnten bei letzteren bei 6 % MCPyV nachweisen. Wie auch in unserer Publikation war die Kohorte zu klein, um eine adäquate Aussage über den Zusammenhang zwischen Virus und Tumor zu treffen, dennoch hat das Vorkommen des MCPyV zwar eine in Prozent ausgedrückt geringe, dennoch relevante Bedeutung (Andres *et al* 2010). Andererseits würde man vermutlich eine höhere Prävalenz von MCPyV im AFX erwarten, wenn dieses einen bedeutenden Einfluss auf den Tumor hätte.

Scola *et al* 2012 untersuchten 193 Fälle von nicht-Merkelzellkarzinomen nach dem Auftreten von humanem Polyomavirus, darunter auch 14 AFX. In 29 % (4/14) der AFX-Fälle konnte MCPyV nachgewiesen werden, des weiteren das „large T-antigen LTA“ bei 3/14 AFX. Dieses fungiert als Schlüsselprotein bei humanen Polyomavirusinfektionen und spielt eine Rolle in der bösartigen Transformation der Wirtszelle sowie der Virusreplikation (Scola *et al* 2012).

Weiterhin untersuchten Andres *et al* 2010 23 AFX-Fälle an der Ludwig-Maximilians-Universität in München auf das Vorkommen von MCPyV, weiterhin auf Ulzeration sowie Merkmalsausprägungen wie Alter, Geschlecht usw. in den MCPyV-positiven Patienten. MCPyV-DNA konnten sie in 17,4 % der Fälle nachweisen, worunter es sich ausschließlich um Männer handelte, die im Schnitt auch älter waren (>80) als die MCPyV-negativen Fälle. Die Zahlen in dieser Arbeit zeigten ein ähnliches Resultat: Alle Patienten mit einem positiven MCPyV-Nachweis waren männlich. Wie bereits mehrfach beschrieben

dominiert das männliche Geschlecht eindeutig im Gesamtaufreten des AFX und könnte somit auch diese Zahlen erklären und beeinflussen. Weiterhin auch die geringe Fallzahl der Patienten mit dem MCPyV-Nachweis. Während dem MCPyV in MCPyV-positiven MCC sogar eine protektive Eigenschaft zugewiesen wird im Sinne einer günstigeren Prognose und dem geringeren Auftreten von Metastasen, wird dem Auftreten von MCPyV in AFX ein eher unbedeutender Einfluss zugeschrieben, da das AFX eine ohnehin gute Prognose aufweist (Andres *et al* 2010).

In dieser Arbeit konnten n=41 Patienten auf das Vorliegen von MCPyV untersucht werden. In 9,75 % (n=4) aller Fälle konnte Virus-DNA am Paraffingewebe nachgewiesen werden und damit weniger häufig als die bereits veröffentlichten Fälle. Dies könnte jedoch auch an der vergleichsweise höheren Fallzahl in dieser Arbeit liegen.

Andres *et al* 2010 konnten eine Tumor-Ulzeration bei 75 % der MCPyV-positiven AFX nachweisen (MCPyV-negativ: 63 %). In dieser Arbeit lagen die Patienten ohne den Virusnachweis von MCPyV deutlich über der Gruppe mit positivem Nachweis. Dies könnte allerdings an der vergleichsweise kleineren Kohorte aller Patienten mit MCPyV liegen, die bei Andres *et al* 2010 fast doppelt so groß war.

Ulzeration und Nekrosen zeigten sich weniger häufig als bei MCPyV-negativen Patienten, weiterhin eine leicht geringere Invasionstiefe sowie kein Rezidiv- und Metastasenaufreten. Allerdings bleibt anzumerken, dass lediglich eine ganz geringe Fallzahl von Patienten mit MCPyV nachgewiesen wurde (n=4) und somit in die Auswertung einfließen konnte und die Ergebnisse beeinflusste.

Da kein Patient des gesamten Patientenkollektivs eine vaskuläre Invasion in seinem Tumor zeigte, war dies folglich auch bei den MCPyV-positiven Patienten nicht nachzuweisen.

Nicht ganz außer Acht zu lassen ist noch eine mögliche Falsch-Negativität, da eine Amplifikation und Sequenzierung der DNA an formalin fixierten Gewebeproben einen Erregernachweis oft schwierig macht (Kazemian *et al* 2016).

Weiterhin beschleunigt die Hochdurchsatz-RNA-Sequenzierung die Identifikation von viralen Sequenzen, jedoch stellen sogenannte Kreuzkontaminationen eine mögliche Quelle für falsch-positive Ergebnisse dar. Es bleibt weiterhin unklar, ob das MCPyV zur Tumorgenese des AFX beiträgt, seinen Verlauf beeinflusst oder letztendlich als ein reiner Zufallsbefund zu werten ist.

Zwischen dem Merkelzellkarzinom und Lymphomen wie dem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) oder aber auch der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) scheint es einen Zusammenhang zu geben, der allerdings geographischen Unterschieden zu unterliegen scheint. Eine amerikanische Studie konnte zeigen, dass es ein erhöhtes Risiko für NHL gebe nach der Diagnose eines Merkelzellkarzinoms. Weiterhin konnte eine israelische Studie darlegen, dass sich die meisten Fälle von MCC nach CLL und NHL ereigneten und nur eine Minderheit davor (Tadmor *et al* 2012). Ebenso eine finnische und eine dänische Studie konnten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines MCCs und der anschließenden Diagnose von Lymphom- und Leukämieerkrankungen finden (Kaae *et al* 2010, Koljonen *et al* 2010). In Australien konnte all dies allerdings nicht bestätigt werden, dort scheint die UV-Strahlung eine bedeutend höhere Risikokomponente in der Onkogenese des MCCs zu sein als Lymphatische Erkrankungen (Bloom *et al* 2016).

Es stellte sich die Frage, ob ein solcher Zusammenhang auch zwischen dem AFX und Erkrankungen des lymphatischen Systems beobachtet werden kann oder zumindest möglich sein könnte. Bisher gab es jedoch keine eindeutigen Nachweise dafür. Die Mayo Clinic (Rochester, Minnesota) in den USA untersuchte in einer Studie alle Patienten mit der Diagnose AFX und NHL in einem Zeitraum von 28 Jahren (1980-2008), wobei lediglich zehn Patienten zusätzlich zu dem AFX auch an einer lymphatischen Tumorerkrankung litten. Keiner von ihnen entwickelte Metastasen des AFX. Colgan *et al* 2011 gehen nicht von einem erhöhten Metastasierungsrisiko in Patienten mit immunsupprimierender lymphoproliferativer Erkrankung aus. Cooper *et al* 2005 untersuchten beispielsweise fünf Patienten mit metastasiertem AFX, worunter einer zusätzlich an einer CLL erkrankt war. Die bisher veröffentlichten Studien

konnten kein erhöhtes Risiko für Metastasierung belegen im Falle des Auftretens einer lymphoproliferativen Erkrankung als Zusatzdiagnose bei AFX (Colgan *et al* 2011).

In dieser Arbeit traten bei n=4 Patienten (7,5 %) eine hämatoonkologische Erkrankung auf, darunter zweimal eine CLL, eine CML und ein B-Zell-NHL. Einer der Patienten mit CLL erlitt ein Rezidiv des AFX, keiner der vier jedoch Metastasen. Ob und inwieweit ein gegenseitiger Einfluss der Krankheiten untereinander vorlag, blieb nur zur spekulieren. Chronische Immunsuppression ist jedoch belegt als einer der wichtigen Risikofaktoren für das Auftreten eines AFX und könnte einen etwaigen Zusammenhang erklären (Tolkachjov *et al* 2016, Nguyen *et al* 2016).

Limitationen der Arbeit

Limitationen der Arbeit waren zum einen die retrospektive Betrachtung aller Fälle von AFX/PDS, weiterhin die rein retrospektive Datenerhebung aus Akten. Somit wurden keine Untersuchungen oder Befragungen am Patienten selbst durchgeführt. Es handelt sich um einen seltenen Tumor mit einer somit geringen Fallzahl. Die Daten einzelner Patienten waren teilweise aus gegebenen Akten nicht zu eruieren und konnten somit nicht in die Studie miteinfließen.

6. Literaturverzeichnis

1. Aigner B, Ugurel S, Kaddu S, Becker JC (2014) Kutane Sarkome Update ausgewählter Entitäten fibrohistiozytärer und myofibrozytärer Morphologie. *Der Hautarzt* Juni 2014
2. Aliste C, Peñaranda JMS (2011) Letter to the Editor Atypical fibroxanthoma showing diffuse staining for CD31. **J Cutan Pathol** 2011; 38: 679–680
3. Andres C, Belloni B, Puchta U, Christian Sander A and Flaig M (2010) Prevalence of MCPyV in Merkel cell carcinoma and non-MCC tumors. *J Cutan Pathol* 37: 28–34
4. Anderson HL, Joseph AK (2007) A Pilot Feasibility Study of a Rare Skin Tumor Database. *Dermatol Surg* 2007;33:693–696
5. Andres C, Puchta U, Flaig MJ (2010) Detection of Merkel Cell Polyomavirus DNA in Atypical Fibroxanthoma in Correlation to Clinical Features. *Am J Dermatopathol* 2010;32:799–803
6. Ang G, MD, Roenigk R, Otley C, Phillips P, and Weaver A (2009) More Than 2 Decades of Treating Atypical Fibroxanthoma at Mayo Clinic: What Have We Learned From 91 Patients?. *Dermatol Surg* 2009;35:765–772
7. Arda O, Göksügür N, Tüzün Y (2014) Basic histological structure and functions of facial skin. *Clinics in Dermatology* 32, 3–13
8. Avram A; Simionescu O, Costache M; Grigore M (2015) Improving Melanoma Path Reports: the Importance of Histopathological Parameters in Diagnosis of Cutaneous Melanoma. *Maedica A Journal of Clinical Medicine*, Volume 10 No.3 2015
9. Bedir R, Agirbas S, Sehitoglu I, Yurdakul C, Elmas Ö (2014) Clear Cell Atypical Fibroxanthoma: A Rare Variant of Atypical Fibroxanthoma and Review of the Literature. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. Jun, Vol-8(6): FD09-FD11

10. Beer TW, Drury P and Heenan PJ (2010) Atypical Fibroxanthoma: A Histological and Immunohistochemical Review of 171 Cases. *Am J Dermatopathol* 32:533–540
11. Belal A, Kandil A, Allam A, Khafaga Y, El-Husseiny G, El-Enbaby A, Memon M, Younge D, Moreau P, Gray A, M.D., and Schultz H (2002) Malignant Fibrous Histiocytoma A Retrospective Study of 109 Case. *Am J Clin Oncol (CCT)* 25(1): 16–22
12. Benoit A, Joshua Wisell J, Brown M (2015) Cutaneous spindle cell carcinoma misdiagnosed as atypical fibroxanthoma based on immunohistochemical stains. *JAAD Case Reports*;1:392-4.
13. Bloom R, Amber KT and Nouri K(2016) An increased risk of non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia in US patients with Merkel cell carcinoma versus Australian patients: A clinical clue to a different mechanism of pathogenesis?. *Australasian Journal of Dermatology* 57, e114–e116
14. Brau Javier CN, Colón DCV, Sánchez JL, Sánchez JE (2016) Clear-Cell Atypical Fibroxanthoma: A Combined Immunohistochemistry Analysis. *Am J Dermatopathol*;0:1–5
15. Breuninger H, Konz B, Burg G (2007) Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie bei malignen Hauttumoren. *Deutsches Ärzteblatt* | Jg. 104 | Heft 7 | 16. Februar 2007
16. Brohem CA, da Silva Cardeal LB, Tiago M, Soengas MS, de Moraes Barros SB and Maria-Engler SS (2011) Artificial Skin in Perspective: Concepts and Applications. *Pigment Cell Melanoma Res.* 24(1): 35–50.
17. Bull C, Mirzabeigi M, Laskin W, Dubina M, Traczyc T, Guitart J and Gerami P (2011) Diagnostic utility of low-affinity nerve growth factor receptor (P 75) immunostaining in atypical fibroxanthoma. *J Cutan Pathol* 2011; 38: 631–635
18. Casper DJ, Ross KI, Messina JL, Sondak VK, Bodden CN, McCardle TW, Glass LF (2010) Use of anti-phosphohistone H3 immunohistochemistry to

- determine mitotic rate in thin melanoma. *Am J Dermatopathol*; 32:650-654
19. Chang Y and Moore PS (2012) Merkel Cell Carcinoma: A Virus-Induced Human Cancer. *Annu Rev Pathol*; 7: 123–144
 20. Chappell AG, Chase EP, Chang B, Cunningham E, Mihm F, Calame A, Fudem G, Cunningham B (2016) Atypical Fibroxanthoma in a 13-Year-Old Guatemalan Girl with Xeroderma Pigmentosum. *Pediatric Dermatology Vol. 33 No. 3 e228–e229*, 2016
 21. Colgan MB, Brewer JD, Weaver , Roenigk RK and Otley CC (2011) Atypical Fibroxanthoma in the Setting of Chronic Lymphocytic Leukemia and Other Non-Hodgkin Lymphomas. *Dermatol Surg* 2011;37:671–676
 22. Connolly KL, Nehal KS, Disa JI (2017) Evidence-Based Medicine: Cutaneous Facial Malignancies: Nonmelanoma Skin Cancer. *Plastic and Reconstructive Surgery Volume 139, Number 1*
 23. Cooper J, Newman S, Scott G, Brown MD (2005) Metastasizing Atypical Fibroxanthoma (Cutaneous Malignant Histiocytoma): Report of Five Cases *Dermatol Surg* 31:221–225
 24. Cunningham T, Marks M (2014) Vacuum-Assisted Closure Device and Skin Substitutes for Complex Mohs Defects *Dermatol Surg* 40: S120-S126
 25. Davidson J and Demsey D (2011) Atypical Fibroxanthoma: Clinicopathologic Determinants for Recurrence and Implications for Surgical Management. *Journal of Surgical Oncology* 2012;105:559–562
 26. Dei Tos AP, Maestro R, Doglioni C, Gasparotto D, Boiocchi M, Laurino L and Fletcherl CDM (1994) Short Communication Ultraviolet-Induced p53 Mutations in Atypical Fibroxanthoma. *American Journal of Pathology*, Vol. 145, No 1
 27. Dilek FH, Akpolat N, Metin A, Ugras S (2000) Atypical fibroxanthoma of the skin and the lower lip in xeroderma pigmentosum. *British Journal of Dermatology* 2000; 143: 618±620.
 28. Dim-Jamora KC, Perone JB (2008) Management of Cutaneous Tumors with

Mohs Micrographic Surgery. *Semin Plast Surg*;22:247–256.

29. Ettinger M, Berneburg M (2017) Lichtschutz bei Xeroderma pigmentosum. *Hautarzt* 2017 68:359–363

30. Fretzin DF and Helwig EB (1973) Atypical Fibroxanthoma of the skin: A clinicopathologic study of 40 cases. *CANCER June 1973 Vol. 31*

31. Gonzalez CD, Hawkes JE and Bowles TL (2016) Recurrent cutaneous angiosarcoma of the ear masquerading as atypical fibroxanthoma. *JAAD Case Reports* 2016;2:445-7.

32. Gru A, Santa Cruz D (2013) Atypical fibroxanthoma: a selective review. *Seminars in Diagnostic Pathology* 30, 4-12

33. Hafner J, Künzi W, Weinreich T (1999) Malignant Fibrous Histiocytoma and Atypical Fibroxanthoma in Renal Transplant Recipients. *Dermatology* 1999;198:29–32

34. Hanlon A, Stasko T, Christiansen D, Cyrus N and Galan A (2017) LN2, CD10, and Ezrin Do Not Distinguish Between Atypical Fibroxanthoma and Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma or Predict Clinical Outcome. *Dermatol Surg* 2017;0:1–6

35. Harding-Jackson N, Sanguenza M, Mackinnon A, Suster S, Plaza JA (2015) Spindle cell atypical fibroxanthoma: Myofibroblastic differentiation represents a diagnostic pitfall in this variant of AFX. *Am J Dermatopathol*: 509-516

36. Helbig D, Ihle MA, Pütz K, Tantcheva-Poor I, Mauch C, Büttner R, Quaas a (2016) Oncogene and therapeutic target analyses in atypical fibroxanthomas and pleomorphic dermal sarcomas. *Oncotarget*, Vol.7, No.16

37. Hilgers M, Wahl RU, Megahed M (2014) 33. Aachener Dermatologenabend, Atypisches Fibroxanthom am Capillitium. *Hautarzt* 2014, 65, 1008-1010

38. Iorizzo LJ and Brown (2011) Atypical Fibroxanthoma: A Review of the Literature. *Dermatol Surg* 2011;37:146–157

39. Kaae J, Hansen AV, Biggar RJ, Boyd HA, Moore PS, Wohlfahrt J, Melbye M (2010) Merkel cell carcinoma: incidence, mortality, and risk of other cancers. *J. Natl Cancer Inst.* 2010; **102**: 793–801.
40. Kazemian M, Ren M, Lin J-X, Liao W, Spolski R, Leonard WJ (2015) Possible Human Papillomavirus 38 Contamination of Endometrial Cancer RNA Sequencing Samples in The Cancer Genome Atlas Database.
41. Kim J, Choi Y-J, Seo H-M, Kim H-S, Lim JY, Kim D-H, Chae SW, Lee G-Y, Won-Kim S (2016) Case of Pleomorphic Dermal Sarcoma of the Eyelid Treated with Micrographic Surgery and Secondary Intention Healing. *Ann Dermatol* Vol. 28, No. 5, 2016
42. Kim JP, Ko GH, Kim JY, Woo SH (2014) Atypical Fibroxanthoma in Head and Neck. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* Vol. 7, No. 1: 73-75
43. Koch M, Freundl AJ, Agaimy A, Kiesewetter F, Künzel J, Cicha I and Alexiou C (2015) Atypical Fibroxanthoma - Histological Diagnosis, Immunohistochemical Markers and Concepts of Therapy. *ANTICANCER RESEARCH* 35: 5717-5736
44. Kohlmeyer J, Steimle-Grauer SA, Hein R (2017) Cutaneous sarcomas. *JDDG* 1601-0379/2017/1506
45. Koljonen V, Kukko H, Tukiainen E, Tukiainen E, Böhling T, Sankila R, Joensuu H, Pukkala E (2010) Second cancers following the diagnosis of Merkel cell carcinoma: a nationwide cohort study. *Cancer Epidemiol.* **34**: 62–5.
46. Kunisada M, Hosaka C, Takemori C, Nakano E, Nishigori C (2017) CXCL1 inhibition regulates UVB-induced skin inflammation and tumorigenesis in Xpa-deficient mice. *The Journal of Investigative Dermatology* (2017), doi: 10.1016/j.jid.2017.04.034. S0022-202X(17)31536-
47. Lee SS, Lewis JM, Liaw K, Bushkell LL, Young YD, Googe PB (2015) Recurrent atypical fibroxanthoma with satellite metastasis. *J Cutan Pathol* 2015; 42: 56-60

48. López L, Vélez R (2016) Atypical Fibroxanthoma. Arch Pathol Lab Med.;140:376–379
49. Liu W, MacDonald M and You J(2016) Merkel cell polyomavirus infection and Merkel cell carcinoma . Current Opinion in Virology 2016, 20:20–27
50. Luzar B & Eduardo Calonje E (2010) Cutaneous fibrohistiocytic tumours – an update. Histopathology 56, 148–165
51. Luzar B & Eduardo Calonje E (2010) Morphological and immunohistochemical characteristics of atypical fibroxanthoma with a special emphasis on potential diagnostic pitfalls: a review. J Cutan Pathol 37: 301–309
52. Łyszczarz B (2017) Gender bias and sex-based differences in health care efficiency in Polish regions. Łyszczarz International Journal for Equity in Health (2017) 16:8
53. Mahalingam S, Shah A, Stewart A (2015) Atypical Fibroxanthoma: A case series and review of literature. Auris Nasus Larynx 42 (2015) 469–471
54. Mattioli LR, Mattioli L, Mattioli G, de Moraes Mattioli SZ, Moura CE, Kirschnick A (2012) Recurrence of atypical fibroxanthoma. Diagnosis and treatment Int. Arch. Otorhinolaryngol. 16(4):530-532.
55. Mentzel T, Requena L, Brenn T (2017) Atypical Fibroxanthoma Revisited. Surgical Pathology 10 (2017) 319-335
56. Mentzel T (2015) Fibrohistiozytäre Tumoren der Haut. Pathologe, 36, 79-88
57. Mertz KD, Junt T, Schmid M, Pfaltz M and Kempf W (2010) Inflammatory Monocytes Are a Reservoir for Merkel Cell Polyomavirus . Journal of Investigative Dermatology (2010) 130, 1146–1151
58. Mihic-Probst D, Zhao J, Saremaslani P, Baer A, Oehlschlegel C, Pareds B, Komminoth P and Heitz (2004) CGH Analysis Shows Genetic Similarities and Differences in Atypical Fibroxanthoma and Undifferentiated High Grade Pleomorphic Sarcoma. ANTICANCER RESEARCH 24: 19-26

59. Miller K, Goodlad JR, Brenn T (2012) Pleomorphic dermal sarcoma adverse histologic features predict aggressive behavior and allow distinction from atypical fibroxanthoma. *Am J Surg Pathol*; 36: 1317-1326
60. Mirza B and Weedon D (2005) Atypical fibroxanthoma: A clinicopathological study of 89 cases. *Australian Journal of Dermatology* 46, 235–238
61. Němejcová K, Dundr P (2014) Granular cell variant of atypical fibroxanthoma. A case report. *Cesk Patol* 2014; 50(1): 34-37
62. Nergard J, Glener J, Reimer D, Greenwald JS (2016) Atypical fibroxanthoma of the scalp with recurrent and multiple regional cutaneous metastases. *JAAD Case Reports* 2016;2:491-3.
63. Nguyen CM, Chong K and Cassarino D (2016) Clear cell atypical fibroxanthoma: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 43: 538–542
64. Offman S, Pasternak S and Walsh N (2010) Keloidal and Other Collagen Patterns in Atypical Fibroxanthoma. *Am J Dermatopathol* 32:326–332
65. O'Reilly AG, Schmitt WR, Roenigk RK, Moore EJ, Price DL (2012) Closure of Scalp and Forehead Defects Using External Tissue Expander. *ARCH FACIAL PLAST SURG/VOL 14 (NO. 6), NOV/DEC 2012*
66. Pagliarello C, Peccerillo F, Zucchi A, Tortorella RG, Ricci R, Stanganelli I, Feliciani C, Di Nuzzo S (2016) Lesion presenting with a “blue amber” pattern. *World J Clin Cases* 16; 4(10)
67. Patel SA, Liu JJ, Murakami CS, Berg D, Akkina SR, Bhrany AD, MD (2016) Complication Rates in Delayed Reconstruction of the Head and Neck After Mohs Micrographic Surgery. *JAMA Facial Plast Surg*. May 26, 2016.
68. Patton A, Page R, Googe PB and King R (2009) Myxoid atypical fibroxanthoma: a previously undescribed variant. *J Cutan Pathol* 36: 1177–1184
69. Petersen I (2013) Die neue WHO-Klassifikation und aktuelle Ergebnisse in der Weichteiltumorpathologie. *Pathologe* 2013 · 34:436–448

70. Pesapane F, Nazzaro G, Lunardon L, Coggi A, Gianotti R (2015) Two friends with eroded nodules on the ears: atypical fibroxanthoma case report. *An Bras Dermatol.* 90(4):577-9.
71. Regitz-Zagrosek V (2012) Sex and gender differences in health. *EMBO reports* VOL 13 | NO 7
72. Requena L, Sanguenza, Yus ES and Furio V (1997) Clear-cell atypical fibroxanthoma: an uncommon histopathologic variant of atypical fibroxanthoma. *J Cutan Pathol* 1997; 24:176-182
73. Rysz M, Grzelecki D, Mazurek M, Starosciak S, DMD, PhD, Krajewski R (2017) Scalp Defect After Resection of Skin Malignancy. *Dermatol Surg* 2017;43:715–723
74. Sachdev R, Goel R, Gajendra S (2015) Atypical Fibroxanthoma of Scalp: A Paradoxical Benign Tumour. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* Dec, Vol-9(12): EL02-EL03
75. Sahi H, Sihto H, Artama M, Koljonen V, Böhling T and Pukkala E (2016) History of chronic inflammatory disorders increases the risk of Merkel cell carcinoma, but does not correlate with Merkel cell polyomavirus infection. *British Journal of Cancer* 1–5
76. Sakamoto A, Oda Y, Itakura E, Oshiro Y, Nikaido O, Iwamoto Y, M.D., Tsuneyoshi M, (2001) Immunoexpression of Ultraviolet Photoproducts and p53 Mutation Analysis in Atypical Fibroxanthoma and Superficial Malignant Fibrous Histiocytoma. *Mod Pathol* 14(6):581–588
77. Satteson ES, Crantford JC, Wood J, David LR (2015) Outcomes of Vacuum-Assisted Therapy in the Treatment of Head and Neck Wounds. *The Journal of Craniofacial Surgery* Volume 26, Number 7, October
78. Schadendorf D, Lebbé C, zur Hausen A, Avril MF, Hariharan S, Bharmal M, Becker JC (2017) Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *European Journal of Cancer* 71 53-69

79. Scola N, Wieland U, Silling S, Altmeyer P, Stücker M and Kreuter A (2012) Prevalence of human polyomaviruses in common and rare types of non-Merkel cell carcinoma skin cancer. *British Association of Dermatologists* 2012 167, pp1315–1320
80. Shao L, Newell B, Quintanilla N (2007) Atypical fibroxanthoma and squamous cell carcinoma of the conjunctiva in xeroderma pigmentosum. *Pediatr Dev Pathol*. 2007 10 (2): 149-52
81. Steinman HK, Clever H and Dixon A (2016) The characteristics of Mohs surgery performed by dermatologists who learned the procedure during residency training or through postgraduate courses and observational preceptorships. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 29(2):119–123
82. Tadmor T, Liphshitz I, Aviv A, Landgren O, Barchana M, Polliack A (2012) Increased incidence of chronic lymphocytic leukaemia and lymphomas in patients with Merkel cell carcinoma – a population based study of 335 cases with neuroendocrine skin tumour. *Br. J. Haematol*. 2012; **157**: 457–62.
83. Tardío JC, Pinedo F, Aramburu JA, Martínez-González MA, Arias D, Khedaoui R, Suárez-Massa D, Santonja C (2016) Clear Cell Atypical Fibroxanthoma: Clinicopathological Study of 6 Cases and Review of the Literature With Special Emphasis on the Differential Diagnosis. *Am J Dermatopathol* 0:1–7
84. Tardío JC, Pinedo F, Aramburu JA, Suárez-Massa D, Pampín A, Requena L and Santonja C (2016) Pleomorphic dermal sarcoma: a more aggressive neoplasm than previously estimated. *J Cutan Pathol* 43: 101–112
85. Tchernev G, Tronnier M, Ananiev J, Taneva T, Patterson JW, Gulubova M, Tafeli JP, Gegova A, Harrell M, Guarneri C, Wollina U, Cardoso JC, Kanazawa N, Zisova L, Forsea A, Zouboulis CC (2013) Atypical fibroxanthoma—a diagnosis of exclusion!. *Wien Med Wochenschr* 163:380–386
86. Tolkachjov SN, Schmitt AR, Muzic JG, Weaver AL and Baum CL (2017) Incidence and Clinical Features of Rare Cutaneous Malignancies in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *Dermatol Surg* 2017;43:116–124

87. Toll A, Gimeno J, Baró T, Hernández-Muñoz MI and Pujol RM (2016) Study of Epithelial to Mesenchymal Transition in Atypical Fibroxanthoma and Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma to Discern an Epithelial Origin. *Am J Dermatopathol*;38:270–277
88. Tolstov YL, Diana V, Pastrana DV, Huichen Feng H, Becker JC, Jenkins FJ, Moschos S, Chang Y, Buck CB and Moore PS (2009) Human Merkel cell polyomavirus infection II. MCV is a common human infection that can be detected by conformational capsid epitope immunoassays. *Int. J. Cancer*: 125, 1250–1256
89. Tur E (1997) Physiology of the Skin-Differences Between Women and Men. *Clinics in Dermatology*: 15:5-16
90. Wang W-L, Torres-Cabala C, Curry JL, Ivan D, McLemore M, Tetzlaff M, Zembowicz A, Prieto VG, Lazar AJ (2015) Metastatic atypical fibroxanthoma: A Series of 11 cases including with minimal and no subcutaneous involvement. *Am J Dermatopathol* 2015; 37: 455-461
91. Windhager R, Hovy L, Prietzel T, von Salis-Soglio G (2002) AWMF online Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO) Weichteilsarkome
92. Wollina U, Koch A, Hansel G, Schönlebe J, Kittner T, Friedemann P, Haroske G, Nowak A (2013) A 10-year analysis of cutaneous mesenchymal tumors (sarcomas and related entities) in a skin cancer center. *International Journal of Dermatology* 2013, 52, 1189-1197
93. Wollina U, Schönlebe J, Ziemer M, Friedling F, Koch A, Haroske G, Kaatz M, Simon J-C (2015) Atypical fibroxanthoma: A series of 56 tumors and an unexplained uneven distribution of cases in southeast Germany. *Wiley Periodicals, Inc. Head Neck* 37: 829-834
94. Wollina U, Schönlebe J, Koch A, Haroske G (2010) Atypical fibroxanthoma: a series of 25 cases. *JEADV*, 24, 943-946

95. Ziemer M (2012) Atypical fibroxanthoma. JDDG; 10:537–548
96. Zogbi L, Juliano C, and Neutzling A (2015) CASE REPORT Atypical fibroxanthoma. Journal of Surgical Case Reports 3, 1–4

Eigene Publikation

Expression of 3q oncogene SEC62 in atypical fibroxanthoma – immunohistochemical analysis of 41 cases and correlation with clinical, viral and histopathologic features. Cornelia S. L. Müller, Léa Kreie, et al. Manuscript submitted.

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich auf dem Weg zum Abschluss dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums unterstützt haben.

Ein ganz besonders herzlicher Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Cornelia Müller für die Überlassung des Themas. Sie hatte immer ein offenes Ohr und war zu jedem Zeitpunkt für Hilfe, Fragestellungen, Anregungen, Kritik und Lob offen und unterstützte mich in jeder Hinsicht. Danke für die stets aufmunternden und motivierenden Worte. Es war eine tolle Zusammenarbeit.

Ich möchte weiterhin Frau Prof. Sigrun Smola aus dem Institut für Virologie danken für ihre Zusammenarbeit und Hilfe.

Einen weiteren Dank möchte ich den Mitarbeitern der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie aussprechen für ihre Mühe und Unterstützung in der Datenerhebung- und bereitstellung.

Ich möchte mich bedanken bei dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik in Homburg, insbesondere bei Herrn Jakob Schöpe und Herrn PD Dr. med. Stefan Gräber, die jederzeit offen für Fragen waren und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich nicht nur während meines gesamten Studiums, sondern in allen Lebenslagen begleitet und unterstützt haben. Sie haben sich mit mir zusammen gefreut, mitgefiebert, gejubelt, gebangt, geweint, gelacht, nach Prüfungen überrascht, getröstet, ermutigt, aufgemuntert, mit mir gefeiert und mir meinen Optimismus wieder gegeben wenn ich ihn mal verloren habe.

Ein Dank gilt auch all meinen lieben und tollen Freunden, die immer an mich geglaubt und mich unterstützt haben.

