

**Stellenwert der Sentinel-Lymphonodektomie in der
Therapie des malignen Melanoms
Eine 854 Patienten umfassende retrospektive Studie**

Till J. Geimer

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der
Ludwig - Maximilians - Universität München

Direktor : Professor Dr. med. Dr. h.c. Thomas Ruzicka

**Stellenwert der Sentinel-Lymphonodektomie in der
Therapie des malignen Melanoms
Eine 854 Patienten umfassende retrospektive Studie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig – Maximilians – Universität zu München

vorgelegt von

Till J. Geimer

aus

Düsseldorf

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr.med. Christian Kunte

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Harald Sommer
Priv. Doz. Dr. Doris Mayr

Dekan: Prof. Dr.med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2011

Publikation der Ergebnisse der Dissertationsarbeit

Gauwerky KJ, Kunte C, Geimer T, Baumert J, Flaig M, Ruzicka T, Schmidt - Wendtner MH, Berking C (2009) **The outcome of patients with melanoma is not associated with the time point of lymphatic mapping with respect to excisional biopsy of the primary tumor.**

Dermatology.2010; 220(4): 355-62.Epub 2010 May 12

(IF 2,227)

Kunte C, Geimer T, Baumert J, Konz B, Volkenandt M, Flaig M, Ruzicka T, Berking C, Schmid - Wendtner MH (2009) **Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on survival: An analysis of 1,049 Patients with cutaneous melanoma.**

Melanoma Res. 2010 Aug; 20(4): 330-7

(IF 2,336)

Kunte C, Geimer T, Baumert J, Konz B, Volkenandt M, Flaig M, Ruzicka T, Berking C, Schmid - Wendtner MH (2009) **Analysis of predictive factors for the outcome of complete lymphnode dissection in melanoma patients with metastatic sentinel lymph nodes.**

J Am Acad Dermatol. 2011 Apr; 64(4): 655-62

(IF 4,081)

	Inhaltsverzeichnis	Seite
I)	Einleitung	1
1.1	Fragestellung	1
1.2	Epidemiologie des Malignen Melanoms	2
1.3	Ätiopathogenese des Malignen Melanoms	3
1.4	Klinische Formen des Malignen Melanoms	4
1.4.1	Akrolentiginöses Melanom	5
1.4.2	Lentigo-maligna-Melanom	6
1.4.3	Noduläres Melanom	6
1.4.4	Superfiziell spreitendes Melanom	7
1.4.5	Weitere Unterformen	8
1.5	Diagnostik und Stadieneinteilung	10
1.5.1	Klinische Diagnostik	10
1.5.2	Histologische Diagnostik	11
1.5.3	Weiterführende Diagnostik	11
1.5.4	Stadieneinteilung und TNM Klassifikation	12
1.6	Therapie	14
1.6.1	Therapie des Primärtumors	14
1.6.2	Therapie von Lymphknotenmetastasen	14
1.6.3	Adjuvante Therapie des Malignen Melanoms	15
1.6.4	Grundzüge der Therapie in fortgeschrittenen Krankheitsstadien	16
1.7	Die Sentinel-Lymphonodektomie	17
II)	Patienten und Methoden	19
2.1	Patienten	19
2.2	Methoden	19
2.2.1	Technische Aspekte der Sentinel-Lymphonodektomie	19
2.2.2	Histologische Aufbereitung und Beurteilung	20
2.2.3	Chirurgische Therapie, adjuvante Therapie und Nachsorge	20
2.2.4	Statistische Methoden	21
III)	Ergebnisse	22
3.1.	Klinisch-histologische Merkmale des Studienkollektivs	22
3.2.	Ergebnisse der Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE)	25
3.2.1	Stratifizierung der SLNE-Ergebnisse nach Patientenmerkmalen	25
3.2.1.1	Geschlecht	25
3.2.1.2	Alter	26
3.2.1.3	Lokalisation des Primärtumors	26
3.2.1.4	Dicke des Primärtumors	26
3.2.1.5	Clark Level des Primärtumors	27
3.2.1.6	Histologischer Typ des Primärtumors	27
3.2.1.7	Besondere Merkmale des Primärtumors	28
3.2.2	Ergebnisse univariater und multivariater Korrelationsanalysen	29
3.2.2.1	Dicke des Primärtumors	29
3.2.2.2	Histologischer Typ des Primärtumors	30

3.3.	Ergebnisse der kompletten regionären Lymphknoten­dissektion (CLND)	31
3.3.1	Stratifizierung der CLND-Ergebnisse nach Patientenmerkmalen	31
3.3.1.1	Geschlecht	31
3.3.1.2	Alter	31
3.3.1.3	Lokalisation des Primärtumors	31
3.3.1.4	Dicke des Primärtumors	32
3.3.1.5	Clark Level des Primärtumors	32
3.3.1.6	Histologischer Typ des Primärtumors	33
3.3.1.7	Besondere Merkmale des Primärtumors	33
3.3.2	SLNE-Befund und Ergebnis der CLND	34
3.3.3	Ergebnisse univariater Korrelationsanalysen	34
3.4	Ergebnisse von Überlebenszeitanalysen	35
3.4.1	Stratifizierung des Disease-free Survivals nach Patientenmerkmalen	35
3.4.1.1	Geschlecht	35
3.4.1.2	Alter	35
3.4.1.3	Lokalisation des Primärtumors	35
3.4.1.4	Dicke des Primärtumors	36
3.4.1.5	Clark Level des Primärtumors	37
3.4.1.6	Histologischer Typ des Primärtumors	37
3.4.1.7	Besondere Merkmale des Primärtumors	38
3.4.1.8	Histologischer Befund der SLNE	38
3.4.1.9	Histologischer Befund der CLND	39
3.4.2	Stratifizierung des Overall Survivals nach Patientenmerkmalen	40
3.4.2.1	Geschlecht	40
3.4.2.2	Alter	40
3.4.2.3	Lokalisation des Primärtumors	40
3.4.2.4	Dicke des Primärtumors	41
3.4.2.5	Clark Level des Primärtumors	41
3.4.2.6	Histologischer Typ des Primärtumors	41
3.4.2.7	Besondere Merkmale des Primärtumors	41
3.4.2.8	Histologischer Befund der SLNE	42
3.4.2.9	Histologischer Befund der CLND	43
3.4.3	Ergebnisse univariater und multivariater Überlebenszeitanalysen	44
3.4.3.1	Disease-free Survival	44
3.4.3.1	Overall Survival	45
3.5	Einfluss des Operationsmodus auf den Krankheitsverlauf	46
3.5.1	Ergebnisse univariater Korrelationsanalysen	46
3.5.2	Ergebnisse univariater Überlebenszeitanalysen	47
IV)	Diskussion	50
4.1	Das Studienkollektiv	50
4.2	Prädiktive Faktoren für positive Befunde in der SLNE	50
4.3	Prädiktive Faktoren für positive Befunde in der CLND	55
4.4	Das Disease-free Survival beeinflussende Faktoren	57
4.5	Das Overall Survival beeinflussende Faktoren	61
4.6	Der Einfluss des Operationsmodus auf den Krankheitsverlauf	64
V)	Zusammenfassung	67
VI)	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	69
VII)	Literaturverzeichnis	71

VIII)	Anhang	78
IX)	Danksagung	92

I. Einleitung

1.1 Fragestellung

Die Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) ist seit ihrer Einführung im Jahr 1992 durch Morton et al. als eine wichtige diagnostische Maßnahme im Rahmen der Therapie des malignen Melanoms anerkannt.

Ziel dieser Arbeit ist es, verschiedene klinische Aspekte, die in der Melanomtherapie unmittelbar mit der SLNE verknüpft sind, auf ihre Wertigkeit und ihre den Krankheitsverlauf betreffende Relevanz hin zu prüfen.

Es sollen patienten- sowie primärtumorbezogene Merkmale identifiziert werden, die eine aussagekräftige Prognose bezüglich des zu erwartenden Sentinel-Lymphknoten (SLN) Status zulassen und so eine sinnvolle Selektion der Patienten ermöglichen, bei denen eine SLNE indiziert ist.

Finden sich in der SLNE positive Lymphknoten, wird eine komplette Dissektion aller im regionären Lymphabflussgebiet vorhandenen Lymphknoten (CLND) empfohlen. Daher sollen desweiteren patienten- und primärtumorbezogene Merkmale, sowie Merkmale des SLN-Befundes identifiziert werden, die eine prognostische Relevanz in Bezug auf den Befund einer CLND besitzen.

Darüber hinaus ist es das Ziel, Parameter zu ermitteln, anhand derer zuverlässige Aussagen über den zu erwartenden Krankheitsverlauf getätigt werden können. Weiterhin soll evaluiert werden, inwieweit die Verlässlichkeit des SLN-Befundes und der Krankheitsverlauf durch eine bereits erfolgte Operation im Gebiet des Primärtumors beeinflusst werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen dazu beitragen, dass möglichst individualisierte Planungen von SLNE beziehungsweise Folge-Operationen ermöglicht werden, und Aussagen zum Krankheitsverlauf für einzelne Patienten- und Befundkonstellationen getätigt werden können.

1.2 Epidemiologie des Malignen Melanoms

Das maligne Melanom gehört in Deutschland mit einem 1-2%igen Anteil an allen malignen Neoplasien zwar zu den selteneren Krebsarten, ist jedoch der Tumor mit der weltweit augenblicklich am schnellsten ansteigenden Inzidenz. Besonders davon betroffen ist die kaukasische Bevölkerung in sonnenexponierten Teilen Nordamerikas, Europas und Australiens. Die Inzidenzen reichen von jährlich 10-12 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner in Mitteleuropa über 10-25 pro 100.000 in den USA bis hin zu 50-60 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Australien [1]. Das Lebenszeitrisiko an einem malignen Melanom zu erkranken liegt in Mitteleuropa bei circa 1%, während es bei der hellhäutigen Bevölkerung Australiens bei 4% liegt [2]. Bei Bevölkerungsgruppen mit stärkerer Hautpigmentierung (Afrikaner, Asiaten) hingegen tritt das maligne Melanom nur äußerst selten auf, und ist in der Regel palmoplantar oder im Schleimhautbereich lokalisiert [3]. Auch innerhalb Europas ist zu beobachten, dass Inzidenzraten in Ländern, in denen die Bevölkerung stärker pigmentiert ist, zum Beispiel Italien, deutlich unter denen der Länder liegen, in denen ein Großteil der Bevölkerung helleren Hauttyps ist, wie beispielsweise in den skandinavischen Ländern [4].

In Deutschland stellt sich die Epidemiologie des malignen Melanoms wie folgt dar: Frauen und Männer erkranken etwa mit derselben Häufigkeit; Mitte der Neunziger Jahre waren 45% der Patienten männlichen Geschlechts [4]. Die Erstdiagnose wird häufig im mittleren Lebensalter zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr gestellt. Der Erkrankungsmedian liegt bei 53 Jahren, während nur 20% aller Melanome vor dem 40. Lebensjahr auftreten [2].

Betrachtet man die unterschiedlichen histologischen Subtypen des malignen Melanoms, kann man hier deutliche Unterschiede in den Inzidenzen erkennen. Basierend auf Daten des Deutschen Zentralregisters für maligne Melanome (48.928 Fälle/ 1983-2000) ist festzustellen, dass das superfiziell spreitende Melanom (57,4%) und das noduläre Melanom (21,4%) die am häufigsten diagnostizierten histologischen Subtypen sind (Lentigo-maligna-Melanom: 8%, akrolentiginöses Melanom: 4%) [4].

Bei Männern ist der größte Teil der Tumoren am Stamm zu finden, während bei Frauen meist die untere Extremität betroffen ist. Über 40% aller Melanome werden in diesen anatomischen Regionen gefunden.

Sowohl die mediane Tumordicke (1984: 1,3 mm/ 2000: 0,8 mm) also auch die mittlere Tumordicke (1984: 2,0 mm/ 2000: 1,5 mm) zum Diagnosezeitpunkt nahm im Zeitraum von 1984 bis 2000 ab [4]. Ähnliche Beobachtungen wurden auch in anderen europäischen Ländern gemacht [5, 6].

Nichtsdestotrotz besitzt das maligne Melanom heute immer noch, verglichen mit anderen kutanen Neoplasien die weitaus höchste Mortalitätsrate (ca. 1600 Todesfälle Mitte

der neunziger Jahre in Deutschland) [4]. Weltweit sind 80% aller Todesfälle durch Hautkrebs auf das maligne Melanom zurückzuführen [7].

1.3 Ätiopathogenese des malignen Melanoms

Die Ätiopathogenese des malignen Melanoms lässt sich am besten als ein multifaktorielles Geschehen beschreiben, das durch die genetische Disposition sowie das Zusammenwirken individueller und exogener Risikofaktoren bedingt ist.

Mutationen der Gene p15^{INK4b}, p16^{INK4a}, p^{19ARF} und ras sowie verschiedener Rezeptor-tyrosinkinasen (c-kit,EGFR,FGFR,Erb-B2) gelten als Auslösefaktoren der Melanomgenese [2]. Bei hereditären familiären Melanomen lässt sich eine genetische Ursache besonders deutlich nachvollziehen, da hier in der überwiegenden Zahl der Familien eine Mutation des p16 Gens beziehungsweise des Tumorsuppressors CDKN2A vorliegt. In einigen Fällen wurde hier auch eine Mutation der die Zellproliferation fördernden CDK4 nachgewiesen. Eine positive Familienanamnese muss also als klarer Risikofaktor eingestuft werden. Patienten, bei denen ein Verwandter ersten Grades an einem malignen Melanom erkrankt ist, besitzen ein zweimal höheres Melanomrisiko als Patienten ohne familiäre Belastung. Ein genetisches Risiko kann jedoch auch bei Patienten ohne positive Familienanamnese vorliegen, da Neumutationen und Veränderungen der CDKN2A und der CDK4 auftreten können [8].

Neben dem Genotyp spielen auch andere individuelle Risikofaktoren eine Rolle. Bei Patienten mit mehr als 50 melanozytären Nävi besteht ein 4,8-fach erhöhtes Risiko, an einem Melanom zu erkranken (in Bezug auf Patienten mit weniger als 10 Nävi) [2]. Jedoch entstehen maligne Melanome nur in circa 25% der Fälle direkt auf dem Boden eines zuvor bestehenden benignen melanozytären Nävus [9]. Große Nävi (>5cm) und dysplastische Nävi mit Zellatypien sind allerdings mit einem erhöhten Risiko einer konsekutiven Melanomentstehung assoziiert [10, 11].

Als weitere konstitutionelle Risikofaktoren werden Hauttyp und Haarfarbe angesehen. Bei Menschen dunkleren Hauttyps treten Melanome nur selten auf. Menschen mit roten Haaren haben gegenüber schwarzhaarigen Menschen ein 4,7-fach erhöhtes Risiko, an einem Melanom zu erkranken.

Auch immunologische Faktoren wie z.B. Immunsuppression nach Organtransplantation sind bei der Entstehung eines malignen Melanoms in Betracht zu ziehen [12]. Ein Zusammenhang zwischen Ernährungsfaktoren (Fettaufnahme, Aufnahme von Vitamin E sowie Rauchen, Alkohol und Kaffee) und der Melanomentstehung konnte bisher nicht klar belegt werden [8].

Der am weitaus bedeutendste exogene Faktor ist die UV-Strahlung, welche die Haut auf verschiedene Wege beeinflusst. UV-Strahlung bewirkt genetische Veränderungen in den verschiedenen Zellpopulationen der Haut, behindert die lokale Immunantwort, fördert die Freisetzung von zellulären Wachstumsfaktoren, und katalysiert die Bildung von reaktiven

Sauerstoffmolekülen, die letztlich eine DNA-schädigende Wirkung an Keratinozyten und Melanozyten entfalten. All dies begünstigt die Entstehung eines malignen Melanoms [7]. Nicht die kumulative UV-Exposition (anders als bei non-melanozytärem Hautkrebs), sondern die intermittierende Exposition in Verbindung mit Sonnenbränden, spielt hier die entscheidende Rolle [8]. Auch die Tatsache, dass maligne Melanome meist nicht an permanent UV-exponierten Stellen wie dem Gesicht, sondern am Stamm oder den unteren Extremitäten auftreten, spricht dafür. Diese Prädispositionsstellen sind Areale, die meist vor direkter UV-Strahlung geschützt sind und nur intermittierend intensiv exponiert sind. Von besonderer Bedeutung sind hierbei extensive UV-Exposition und Sonnenbrände während der Kindheit. Patienten, die als Kind viele Sonnenbrände hatten, sind einem deutlich erhöhten Risiko ausgesetzt, ein Melanom zu entwickeln [13].

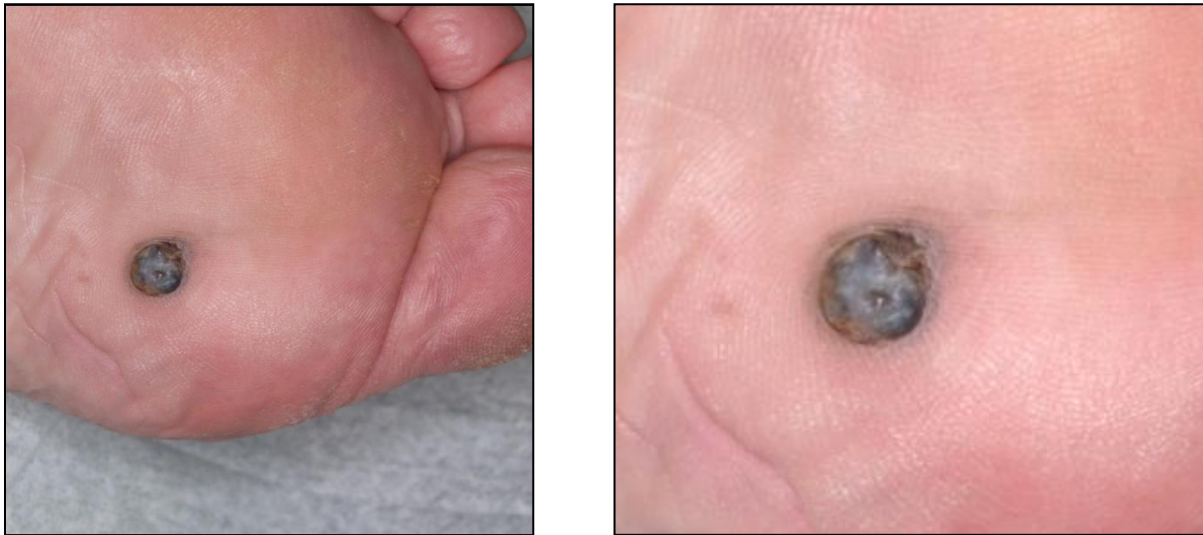
Nicht nur UVB-Strahlung, sondern auch UVA-Strahlung (zum Beispiel in Sonnenstudios oder in Kombination mit Psoralen in der PUVA Therapie) wird neueren Erkenntnissen nach als ein das Melanomrisiko steigernder Faktor angesehen [2, 14].

In wieweit das hormonelle Milieu die Melanomentstehung beeinflusst, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden. Östrogen und Progesteron könnten durch ihre wachstumsstimulierende Wirkung auf Melanozyten auch an der Melanomentstehung beteiligt sein [15]. Eine Beziehung zwischen dem hormonellen Milieu, speziell dem Östrogenspiegel, und der Melanomentstehung wird durch Studien gestützt, die einen Zusammenhang zwischen dem Melanomrisiko und verschiedenen vom Östrogenmilieu beeinflussten Faktoren (Alter zum Zeitpunkt der Menarche, Alter zum Zeitpunkt der Menopause, Zahl der Lebendgeburten) sehen (**Tabelle I im Anhang**) [8].

1.4 Klinische Formen des Malignen Melanoms

1.4.1 Akrolentiginöses Melanom

Das akrolentiginöse Melanom (ALM) ist in der kaukasischen Bevölkerung eines der seltener vorkommenden Melanome (5%). Bei stärker pigmentierten Bevölkerungsgruppen (Afrikaner, Asiaten), die nur selten Melanome an anderen Lokalisationen aufweisen, ist es jedoch die am häufigsten vorkommende Melanomform. UV-Strahlung spielt bei der Entstehung des akrolentiginösen Melanoms wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle [16].



Bilder 1a (Übersicht) u. 1b (Detail). Knotiges Akrolentiginöses Melanom (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität München)

Das ALM ist akral lokalisiert. Man findet es an Handinnenflächen, Fußsohlen, der Ferse, den Phalangen und an den Ohren. An den Phalangen tritt es meist peri- oder subungual auf [2]. Es entwickelt sich aus einer lentiginösen Läsion und präsentiert sich klinisch als unregelmäßige makulöse Veränderung mit fleckigen Farbanteilen von braun bis schwarz. Der klinische Progress manifestiert sich zunächst durch primär horizontales Wachstum, noduläre Anteile weisen auf ein vertikales Wachstum und eine Beteiligung der Dermis hin. Diese kann jedoch auch schon zum Zeitpunkt des primär horizontalen Wachstums betroffen sein [16]. Ist das ALM peri- oder subungual lokalisiert, zeichnet es sich durch eine bräunlich schwarze Pigmentierung aus und geht häufig mit Blutungsneigung, Ulzeration und Zerstörung der Nagelplatte einher [2]. Häufig findet sich eine bräunliche Pigmentierung im Nagelfalz, beziehungsweise eine Pigmentierung der das Nagelorgan umgebenden Haut, (**Bild I im Anhang**), das sogenannte „Hutchinson Zeichen“. Es kann zur Abgrenzung eines ALMs von einer traumatisch bedingten subungualen Hämorrhagie oder einer benignen Melanonychia striata dienen, da bei diesen Veränderungen ein solches Phänomen nicht zu beobachten ist [16]. Histopathologisch ist das ALM durch nestartige Aggregate atypischer Melanozyten, welche sich in der basalen Epidermis befinden und in das Korium vordringen charakterisiert [2].

1.4.2 Lentigo-maligna-Melanom

Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) entsteht auf dem Boden eines in-situ Melanoms (Lentigo maligna) auf sonnengeschädigter Haut. Solche in-situ-Melanome finden sich meistens bei älteren Patienten (>50 Jahre) an sonnenexponierten Stellen der Haut, zum Beispiel an Schläfe, Nase, Stirn und im Nacken. Eine Lentigo maligna (**Bild II im Anhang**) kann über viele Jahre hinweg als in-situ-Melanom bestehen, doch mit zunehmendem Wachstum und der Bildung von Papeln und Knoten wird die Basalmembran durch die neoplastischen Melanozyten durchbrochen, und aus einer Lentigo maligna entwickelt sich ein LMM. Dieses besitzt dann die Fähigkeit zur Metastasierung [16]. Klinisch präsentiert sich ein LMM als unscharf begrenzte, unregelmäßig konfigurierte makulöse Veränderung mit schwarzbläulichen bis bräunlichen Farbanteilen und zunehmenden nodulären und papulösen Elementen [2].



Bild II. Lentigo-maligna-Melanom (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität München)

Histologisch präsentiert sich das LMM als eine Ansammlung nestförmiger Aggregate stark pigmentierter atypischer Melanozyten, die die Basalmembran durchbrochen haben und sich bereits infiltrativ wachsend im Korium befinden [2].

1.4.3 Noduläres Melanom

Das noduläre Melanom (NM) ist nach dem superfiziell spreitenden Melanom die zweithäufigste Erscheinungsform des Melanoms, und wird meist bei älteren Patienten (>50 Jahre) diagnostiziert. Es unterscheidet sich von den anderen Melanomformen durch ein schnelles Durchbrechen der neoplastischen Melanozyten durch die Basalmembran und deren Ausdehnung in die Dermis. Hier liegt nur eine sehr geringe Zeitspanne des rein horizontalen Wachstums vor. Die Anamnese ist daher auch recht kurz (Monate bis wenige Jahre).

Klinisch erscheint das NM meist als regelmäßig und symmetrisch begrenzter Knoten, der bräunlich bis schwarzbläulich koloriert ist. Das NM kann auch als gelegentlich blutender, verkrusteter und ulzerierter Knoten mit verrukös-hyperkeratotischer Oberfläche in Erscheinung treten. Seltener gibt es amelanotische Varianten, die rötlich bis hautfarben imponieren [16].



Bild III. Noduläres Melanom (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität München)

Histologisch kann man eine Infiltration der Epidermis mit atypischen Melanozyten erkennen, die sich bis ins Korium und gelegentlich auch bis in die Subkutis ausdehnt. Begleitend findet sich oft eine stark ausgeprägte entzündliche Stromareaktion.

1.4.4 Superfiziell spreitendes Melanom

Das superfiziell spreitende Melanom (SSM) ist mit einem Anteil von 50 bis 60% an allen vorkommenden Melanomarten das Häufigste. Meist findet man es an Stellen, die einer intermittierenden Sonnenexposition ausgesetzt sind, wie dem Rücken (bei Männer die häufigste Lokalisation eines SSM) und den Rückseiten der Beine (Predilektionsstelle eines SSM bei Frauen) [8]. Das SSM ist die am häufigsten bei jüngeren Patienten (25-50 Jahre) vorkommende Variante, und auch die meist diagnostizierte Form bei Patienten mit dysplastischen Nävi [17]. Bei circa 30% der Patienten lässt sich anamnestisch feststellen, dass sich ein SSM aus einem vorbestehendem Nävus entwickelte, der über die Zeit seine Form und Größe veränderte [2]. Klinisch imponiert das SSM als scharf begrenzte, jedoch unregelmäßig konfigurierte rundliche bis ovale Makula, welche auch papulös-knotige Anteile aufweisen kann (sekundär knotiges SSM) (**Bild III im Anhang**) [2]. Das Farbspektrum der Läsion ist vielfältig: hellbraune bis grau-schwarze Schattierungen werden begleitet von weißlichen und rötlichen Anteilen. Weißliche Anteile können eine Regressionszone darstellen, während rötliche Gebiete für das Vorliegen einer lokal entzündlichen

Stromareaktion sprechen [2]. Einige superfiziell spreitenden Melanome werden noch innerhalb der horizontalen Wachstumsphase mit einem Durchmesser von wenigen Millimetern diagnostiziert und sind zum diesem Zeitpunkt noch auf die Epidermis beschränkt (SSM in-situ). Haben die Läsionen zum Diagnosezeitpunkt einen größeren Durchmesser erreicht (ca. 25 mm), ist davon auszugehen, dass schon ein vertikales Wachstum vorliegt, die Basalmembran durchbrochen und eine dermale Beteiligung wahrscheinlich ist.



Bild IV. Superfiziell spreitendes Melanom (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität München)

Histologisch zeigt sich eine Durchsetzung der Epidermis mit atypischen Melanozyten, welche reich an hellem Zytoplasma sind, und morphologisch den Zellen des Morbus Paget ähneln. Deshalb spricht man hier auch vom „pagetoiden Melanom“ [2].

1.4.5 Weitere Unterformen

Schleimhautmelanom

Schleimhautmelanome sind sehr selten, und stellen weniger als 5% aller Melanome dar. UV-Exposition ist in der Pathogenese dieser Melanomform wohl nicht entscheidend, da die Schleimhautareale an denen es auftritt (Mund, Nasennebenhölen, Nasopharynx, Tracheobronchialschleimhaut, Vulva, Vagina, Blase, distale Urethra, Analkanal) allesamt nicht der UV-Strahlung ausgesetzt sind [16].

Amelanotisches Melanom

Die dysplastischen Zellen dieser Melanomform haben durch Entdifferenzierung die Fähigkeit verloren, Pigment zu bilden. Deshalb präsentiert sich diese Läsion als hautfarben bis rötlich und kann vom Erscheinungsbild her zum Beispiel mit einem Basalzellkarzinom oder einem Granuloma pyogenicum verwechselt werden (**Bild IV im Anhang**) [16]. Bei erosiven Läsionen an den Händen und Füßen sollte an diese Form eines malignen Melanoms gedacht werden.

Die Prognose ist auf Grund des oft späten Diagnosezeitpunktes, und der dann schon fortgeschrittenen Tumordicke ungünstig.

Okuläres Melanom

Das meist von der Aderhaut ausgehende okuläre Melanom unterscheidet sich biologisch stark von einem kutanen Melanom. Besonders deutlich wird dies in seinem Metastasierungsverhalten, da es auf Grund der im Auge fehlenden Lymphabflusswege primär hämatogen in die Leber metastasiert [2].

Desmoplastisches Melanom

Desmoplastische Melanome ähneln in ihrem Äußeren Dermatofibromen und entwickeln sich meist auf schwer sonnengeschädigter Haut bei älteren Patienten [2]. Weitere seltene Prädilektionsstellen für desmoplastische Melanome sind von ionisierender Strahlung geschädigte Areale und Verbrennungsnarben [18]. Klinisch präsentiert sich das desmoplastische Melanom als rötlich bis hautfarbener Knoten oder Plaque, in manchen Fällen liegen jedoch auch schwarz-gräuliche Farbanteile vor [16]. Histologisch findet man eine Bindegewebsvermehrung und einen Neurotropismus der Tumorzellen [2].

Spitzoides Melanom

Das spitzoide Melanom ist eine der klinisch und histologisch am schwersten zu diagnostizierenden Melanomformen. Klinisch präsentiert sich der Tumor meist als knotige Läsion, wobei die knotigen Elemente oft amelanotisch sind. In selteneren Fällen enthalten die Läsionen Pigment. Differentialdiagnostisch kommen Hämangiome, Basalzellkarzinome oder auch Xanthogranulome in Frage [19]. Auch histologisch ist nur in den seltensten Fällen klar zu beurteilen, ob eine spitzoide Läsion als maligne einzustufen ist, da eine Abgrenzung gegenüber benignen Spitz-Nävi oft nicht möglich ist. Eine definitive Klassifikation spitzoider Läsionen ist weiterhin Gegenstand von Diskussionen [20].

Malignes Melanom mit unbekanntem Primärtumor

Bei weniger als 5% der Patienten mit einem metastasierten malignen Melanom lässt sich kein Primärtumor finden. Hier kommt eine Spontanremission des kutanen Melanoms oder ein Sitz des Primärtumors zum Beispiel im gastrointestinalen Trakt, dem ZNS oder dem Urogenitalsystem in Frage [2].

1.5 Diagnostik und Stadieneinteilung

1.5.1 Klinische Diagnostik

Pigmentläsionen werden klinisch nach einem Score beurteilt, der eine Abgrenzung maligner von benignen pigmentierten Hautveränderungen zulässt. Dieser „A-B-C-D- Score“ setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen [1]:

- A: Asymmetrie des Aufbaus
- B: Begrenzung unregelmäßig
- C: Colorit inhomogen
- D: Durchmesser <6 mm

Erfüllt eine Pigmentläsion eines oder mehrere dieser Kriterien, ist sie als suspekt einzustufen, und weitere Diagnostik sollte erfolgen. Zusätzlich zu diesem Score sind anamnestisch erhobene Angaben wie eine Neuentstehung, beziehungsweise Veränderungen im Pigmentmal von Bedeutung. Außerdem sollte die Gesamtheit der vorhandenen melanozytären Nävi beurteilt werden, ob einer der Nävi durch sein „Anderssein“ aus der Menge der morphologisch Ähnlichen heraussticht [2]. Die nächste Stufe der klinischen Diagnostik stellt die Dermatoskopie da, die eine Beurteilung der Läsion in 10 bis 40facher Vergrößerung zulässt. Durch den Einsatz dieses Verfahrens kann die Diagnosegenauigkeit beim malignen Melanom deutlich erhöht werden [1]. Es wurden mehrere Scores zur dermatoskopischen Beurteilung von pigmentierten Hautveränderungen entwickelt, wobei sie als gleichwertig angesehen werden können und es in der Regel nur von den Präferenzen des Untersuchers abhängig ist welcher Score zum Einsatz kommt. Vier Verfahren werden als diagnostisch wertvoll betrachtet: die modifizierte Musteranalyse [21, 22], die Bewertungsmethode nach Menzies [23], die 7 Punkte Checkliste [24] und die ABCD-Regel der Dermatoskopie [25]. Um bei der dermatoskopischen Begutachtung pigmentierter Läsionen eine hohe diagnostische Aussagekraft zu erzielen, empfiehlt sich ein systematisiertes Vorgehen. Zunächst sollte geklärt werden, ob es sich um eine melanozytäre oder um eine nicht-melanozytäre Hautveränderung handelt. Lassen sich dermatoskopisch ein Pigmentnetzwerk, verzweigte Streifen und aggregierte Schollen erkennen, ist die Veränderung mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit melanozytären Ursprungs [2]. Wird eine melanozytäre Veränderung identifiziert, sollte im nächsten Schritt ihre Dignität beurteilt werden. Dies kann mit Hilfe der A-B-C-D Regel der Dermatoskopie erfolgen:

- A: Asymmetrie
- B: Begrenzung
- C: Colour
- D: Differentialstruktur

Jedem dieser Merkmale ist ein Punktwert sowie ein Gewichtungsfaktor zugeordnet, sodass sich ein quantitativer Score errechnen lässt [25]. Bei einem Dermatoskopiepunktwert $<4,75$ ist die in Frage kommende Veränderung sehr wahrscheinlich benigne, bei einem Wert zwischen 4,76 und 5,45 ist die Veränderung als verdächtig einzustufen, und bei einem Dermatoskopiewert von $>5,45$ besteht ein hoher Melanomverdacht. Zusätzlich sollte auf Merkmale wie eine melanomspezifische Gefäßzeichnung und regressive Elemente (dermatoskopisch weißliche narbenartige Areale) geachtet werden. Insgesamt gilt, dass je mehr unterschiedliche Strukturen in der Dermatoskopie sichtbar sind, je größer die Asymmetrie und je mehr Farben auftreten, desto größer die Wahrscheinlichkeit einer Malignität ist [2].

1.5.2 Histologische Diagnostik

Um die klinische Verdachtsdiagnose eines malignen Melanoms zu bestätigen, ist eine Exzision der suspekten Läsion sowie eine histologische Aufarbeitung und Beurteilung des Exzidates notwendig. Die histologische Beurteilung umfasst in der Regel Angaben zu folgenden Merkmalen:

- Melanomtyp
- Tumordicke in Millimetern nach Breslow
- Eindringtiefe nach Clark
- Ulzeration
- Mitoseindex
- Regression
- Einbruch in Lymph- und Blutgefäße oder Perineuralscheiden
- Mikrosatelliten

Grundsätzlich sollten beim Verdacht auf ein malignes Melanom im HE-Schnitt immunhistologische Charakterisierungen, zum Beispiel Färbungen mit Protein S-100, HMB 45 Antigen, NKI/C3 und Melan-A als Proliferationsmarker vorgenommen werden [26].

1.5.3 Weiterführende Diagnostik

Die hochauflösende Sonographie (20 MHz) der Haut kann als eine weitere diagnostische Technik eingesetzt werden, denn durch sie lassen sich nicht-invasiv Informationen über die Tumordicke gewinnen. Diese können bei der Planung von Sicherheitsabständen bei Primär-OP sowie bei der Entscheidung für oder gegen eine SLNE von Bedeutung sein [27].

Eine Ausbreitungsdiagnostik wird bei Tumoren ab 1 mm Dicke empfohlen. Sie umfasst eine Lymphknotenultraschalluntersuchung (7,5 MHz) des Abflussgebietes, eine SLNE, eine Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebenen, eine Sonographie des Abdomens inklusive Becken und Retroperitoneum sowie die Erhebung laborchemischer Parameter (BSG,

Blutbild, LDH, alkalische Phosphatase, und Protein S-100 im Serum). Bei Risikopatienten kann eine Erweiterung der Diagnostik erfolgen (zum Beispiel MRT, CT oder PET) [26].

1.5.4 Stadieneinteilung und TNM Klassifikation

Es gibt mehrere Kriterien, die es erlauben, maligne Melanome zum Zeitpunkt ihrer Exzision in Stadien einzuteilen. Zu den älteren, jedoch nach wie vor gebräuchlichen Verfahren zählen die Beurteilung der vertikalen Tumordicke am histologischen Präparat nach Breslow sowie die von Clark et al. beschriebene Klassifikation der histologisch-anatomischen Eindringtiefe der Tumorzellen (**Tabelle I im Text**) [28]. Die Tumordicke in Millimeter nach Breslow beschreibt den Abstand zwischen der Hornschicht und der am tiefsten in das Gewebe infiltrierenden Melanomzelle.

Tabelle I. Eindringlevel nach Clark (modifiziert nach Braun Falco et al.) [2]

Level I	Tumorzellen nur in der Epidermis (Melanoma in situ)
Level II	Eindringtiefe bis in das Stratum papillare
Level III	Durchsetzen des ganze Stratum papillare
Level IV	Bis in das Stratum reticulare
Level V	Bis in das subkutane Fettgewebe

Das AJCC hat im Jahre 2010 ein aktualisiertes TNM Staging System für maligne Melanome vorgeschlagen, das umfassend mehrere Parameter berücksichtigt [29]. Hierbei werden nicht nur den Primärtumor betreffende Merkmale (T), wie die oben genannte Tumordicke, beziehungsweise eine Ulzeration und der Mitoseindex, sondern auch Aussagen zum Metastasierungsgrad des Tumors (Ausmaß des Lymphknotenbefalls (N), Ausmaß der Fernmetastasierung (M)) getroffen (**Tabellen II bis IV im Text**).

Das AJCC Staging-System stellt sich zusammengefasst wie folgt dar:

Tabelle II. T Klassifikation des Primärtumors (modifiziert nach Balch et. al.) [26, 29]

T Klassifikation	Tumordicke in mm	Ulzeration/Mitosen
Tis		
T1	≤ 1,00	a: ohne Ulzeration und Mitosen <1/mm ² b: mit Ulzeration, oder Mitosen >1/mm ²
T2	1,01-2,00	a: ohne Ulzeration, b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,00	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	>4,0	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

Tabelle III. N Klassifikation der regionären Lymphknoten (modifiziert nach Balch et. al.) [29]

N Klassifikation	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N1	1 LK	a: Mikrometastasierung b: Makrometastasierung
N2	2-3 LK	a: Mikrometastasierung b: Makrometastasierung c: Satelliten oder in-transit Metastasen
N3	>4 LK, Satelliten oder in Transitmetastasen plus LK Beteiligung	

Tabelle IV. M Klassifikation der Fernmetastasen (modifiziert nach Balch et. al.) [29]

M Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M1a	Haut, Subkutan oder LK	Normal
M1b	Lunge	Normal
M1c	Alle anderen Organmetastasen	Normal
	Jede Art von Fernmetastasierung	Erhöht

Basierend auf diesem TNM Staging Verfahren lassen sich maligne Melanome standardisiert in Stadien einteilen (**Tabelle II im Anhang**). Anhand dieser Stadieneinteilung können Therapieentscheidungen sowie Aussagen zum Verlauf der Erkrankung getätigt werden.

1.6 Therapie

1.6.1 Therapie des Primärtumors

Eine der wichtigsten Säulen der Melanomtherapie stellt die chirurgische Entfernung des Primärtumors dar. Eine suspekta pigmentierte Läsion sollte, insofern technisch durchführbar, durch eine Exzisionsbiopsie entfernt werden. Ausnahmen stellen zum Beispiel eine ausgedehnte Lentigo maligna oder Schleimhautläsionen da. Hier besteht eine Indikation für eine Inzisionsbiopsie, da eine ausgedehnte Exzisionsbiopsie oft schwer möglich ist [26]. Die Exzisionsbiopsie sollte jedoch in allen anderen Fällen generell bevorzugt werden, da hier die gesamte Läsion inklusive aller Resektionsränder histologisch und in Bezug auf eine vollständige Entfernung beurteilt werden kann, und nicht nur ein Ausschnitt, wie bei der Inzisionsbiopsie [30]. Es ist zunächst vermutet worden, dass Inzisionsbiopsien durch eine eventuelle Verschleppung von Tumorzellen einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben könnten, retrospektive Studien haben jedoch gezeigt, dass die Art der Biopsie keine Auswirkung auf die Prognose der Erkrankung hat [31].

Bei der chirurgischen Entfernung suspekter pigmentierter Läsionen sollte stets mit Sicherheitsabstand exzidiert werden (**Tabelle V im Text**). Ist die Diagnose präoperativ noch unsicher, kann zunächst mit einem kleinen Sicherheitsabstand exzidiert werden, welcher jedoch gegebenenfalls nach der histologischen Untersuchung des Exzidates entsprechend erweitert werden muss [2]. Die aktuellen Empfehlungen zur Wahl des Sicherheitsabstandes richten sich nach der vertikalen Tumordicke nach Breslow und basieren auf den Ergebnissen mehrerer klinischer Studien [32-35].

Tabelle V. Empfohlene Sicherheitsabstände (modifiziert nach Garbe et al.) [26]

Tumordicke nach Breslow	Sicherheitsabstand
in situ	0,5 cm
bis 2mm	1 cm
>2mm	2 cm

In manchen Fällen kann auf diese lateralen Sicherheitsabstände verzichtet werden, wenn sich das Verfahren der histologisch kontrollierten Chirurgie anbietet. Die hier angewendete lückenlose Schnittrandhistologie erlaubt in anatomisch schwierigen Lokalisationen, wie im Gesicht oder akral, eine Reduktion des Sicherheitsabstandes [36]. In Einzelfällen, zum Beispiel bei Inoperabilität oder Lentigo-maligna-Melanomen im Gesichtsbereich, kann eine alleinige Strahlentherapie des Primärtumors erwogen werden [37].

1.6.2 Therapie von Lymphknotenmetastasen

Bei der Therapie von klinisch manifesten Lymphknotenmetastasen ist die radikale Lymphknotendissektion die Standardtherapie [38-40]. Eine Besonderheit bei Melanomen im Kopf-Hals- beziehungsweise Gesichtsbereich sind die häufig überlappenden Lymph-

abflusswege welche oft die Entfernung mehrerer Lymphknotenabflussstationen nötig macht. Diese sollte als modifiziert radikale neck dissection durchgeführt werden, wenn nicht eine direkte Infiltration von Vena jugularis, Nervus accesorius oder Musculus sternocleidomastoideus eine radikale neck dissection notwendig macht [41]. Auf eine elektive Lymphknotendissektion bei Patienten ohne klinisch manifeste Lymphknotenmetastasen wird heute zugunsten der SLNE verzichtet.

1.6.3 Adjuvante Therapie des Malignen Melanoms

Zur Prognoseverbesserung (Verhinderung von Rezidiven, Zerstörung bereits vorhandener Mikrometastasen) bei Patienten mit einem malignen Melanom, das ein hohes Metastasierungsrisiko aufweist (Tumordicke >1,5 mm und/oder positive SLN) wird eine adjuvante Therapie empfohlen [26]. In der adjuvanten Therapie gibt es mehrere Ansätze, von denen sich allerdings nur wenige im Rahmen kontrollierter klinischer Studien als wirksam erwiesen haben. Die adjuvante Therapie mit Chemotherapeutika wird heute außerhalb klinischer Studien nicht als Therapiestandard empfohlen, da sich keine signifikanten Vorteile für die Patienten nachweisen ließen, sondern sogar eine Prognoseverschlechterung zu beobachten war [42].

Eine weitere Möglichkeit der adjuvanten Therapie ist die Immuntherapie, die wiederum auf unterschiedliche Arten durchgeführt werden kann und deren Rationale darauf beruht, dass das maligne Melanom ein Tumor mit sehr hoher Immunogenität ist. Die adjuvante Therapie der Wahl bei Melanomen mit hohem Metastasierungsrisiko stellt augenblicklich, trotz ihres breiten Nebenwirkungsprofils, die Therapie mit Interferon- α dar. Therapien mit dieser Substanz konnten durch mehrere Studien in ihrer Wirksamkeit bestätigt werden [43]. Man geht davon aus, dass der Wirkmechanismus dieser Therapieform darin besteht, dass die Proteinsynthese in Melanomzellen inhibiert, die Aktivierung natürlicher Killerzellen und die Expression von HLA-Klasse-1 Molekülen sowie Melanom-assoziierten Proteinen auf der Oberfläche der Zielzellen gefördert wird und die Summe dieser Faktoren somit zur Destruktion von Melanomzellen führt [44].

Die Interferon- α Therapie existiert in Niedrig-, Mittelhoch- sowie Hochdosis- Form (Tabelle VI im Text). Bei Hochrisikopatienten ohne Lymphknotenmetastasierung hat sich gezeigt, dass eine Niedrigdosistherapie einen positiven Einfluss auf das Rezidivfreie- sowie das Gesamtüberleben hat [45]. Bei Hochrisikopatienten im Stadium der Lymphknotenmetastasierung hat sich nach abgeschlossener chirurgischer Dissektion der Lymphknoten die Hochdosis-Interferon Therapie als ein signifikant das Überleben verbessernder Faktor erwiesen [46]. Studienergebnisse zur Therapie mit niedrig- beziehungsweise mittelhochdosiertem Interferon- α im Stadium der Lymphknotenmetastasierung sind uneindeutig, und lassen derzeit keine definitiven Empfehlungen zu.

Tabelle VI. Dosierungsschemata der INF- α Therapie (modifiziert nach Garbe et al.) [26]

Schema	Dosis	Frequenz	Dauer
Niedrigdosisschema	3 Mio. IU s.c.	3x pro Woche	18-24 Monate
Hochdosisschema			
Initiierung	20 Mio. IU/m ² KO i.v.	5x pro Woche	4 Wochen
Erhaltung	10 Mio. IU/m ² KO s.c.	3x pro Woche	11 Monate

Neuere Interferon- α Darreichungsformen, die pegylierten Interferone, können zu einem reduzierten Nebenwirkungsprofil führen, und müssen nur einmal wöchentlich verabreicht werden, um konstant hohe Serumspiegel zu erzielen. Die Lebensqualität der Patienten während der Therapie kann somit in manchen Fällen gesteigert werden. Ob peg-Interferone in Bezug auf herkömmliche Interferone eine erhöhte Wirksamkeit besitzen, wird derzeit in klinischen Studien geprüft.

1.6.4 Grundzüge der Therapie in fortgeschrittenen Krankheitsstadien

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien (Fernmetastasen, Rezidivtumoren) stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, welche allerdings oft unter palliativen Gesichtspunkten gesehen werden müssen und so ein sorgsames Abwägen zwischen Therapieerfolg und Lebensqualität des Patienten notwendig ist. Diese Therapiemöglichkeiten umfassen chirurgische und strahlentherapeutische Verfahren, sowie chemo- und immunchemotherapeutische Ansätze, sowie verschiedene Kombinationen dieser Verfahren.

Bei Vorliegen von Fernmetastasen und gegebener Operabilität kann eine R0-angestrebte Resektion mit dem Ziel der klinischen Tumorfreiheit erfolgen, da hier in Einzelfällen ein verbessertes Langzeitüberleben erzielt werden kann [47]. Auch im Falle von operablen symptomatischen Metastasen (zum Beispiel Hirn- oder Darmmetastasen) sollte eine chirurgische Therapie angestrebt werden. Insbesondere bei Hirnmetastasen, die beim malignen Melanom im Vergleich zu anderen Malignomen besonders häufig auftreten, sollte neben der chirurgischen Option auch die lokale Strahlentherapie in Betracht gezogen werden. Beschwerden wie Kopfschmerzen sprechen zu 80% auf eine solche Therapie an, und die mediane Überlebenszeit kann von 1,5 auf 4 Monate verlängert werden [48, 49].

Bei Inoperabilität von Rezidivtumoren, inoperablen Lokalmetastasen sowie Fernmetastasen kann die Option der Chemo- und Immunchemotherapie erwogen werden. Die Therapie wird als Mono- und Polychemotherapie sowie als Chemoimmuntherapie durchgeführt. In der Monochemotherapie stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung, von denen allerdings DTIC die am besten untersuchte darstellt. Unter Therapie mit DTIC konnten Rückbildungen der Tumormasse um mehr als 50% in bis zu 28,6% der Patienten beobachtet werden [50, 51]. Die Therapiekonzepte beim fortgeschrittenen Melanom sind im Augenblick von einer großen Dynamik geprägt, da immunmodulierende Substanzen (z.B. der CTLA4-Antikörper Ipilimumab) in Zukunft neue therapeutische Möglichkeiten eröffnen könnten [52].

Die Chemoimmuntherapie, eine Kombination verschiedener Zytostatika mit Zytokinen wie IL-2, weist eine schlechtere Verträglichkeit auf als die Monochemotherapie. Sie erzielt zwar höhere Ansprechraten, bewirkt jedoch keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit [53]. Eine Polychemotherapie, bei der unterschiedliche Chemotherapeutika kombiniert werden, besitzt eine erheblich höhere Toxizität als eine Monotherapie, kann jedoch erhöhte Remissionsraten erreichen, ohne allerdings die Gesamtüberlebensrate zu steigern [54].

1.7 Die Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE)

Die SLNE ist ein 1992 von Morton et al. entwickeltes Verfahren zur selektiven Darstellung des ersten Lymphknotens (Sentinel- oder Wächterlymphknoten) im drainierenden Lymphabflussgebiet einer malignen Neoplasie mittels Applikation von Farbstoffen und Radiopharmaka [55]. Der exstirpierte Lymphknoten wird nach seiner kompletten Entfernung auf Tumorzellbefall untersucht. Der SLN wird stellvertretend für die gesamte Lymphknotenregion angesehen, da beim lymphatischen Metastasierungsprozeß dieser erste drainierende Lymphknoten nur in seltenen Fällen übersprungen wird [55]. So ermöglicht das Verfahren ein Staging des dem Primärtumor zugehörigen Lymphabflussgebiets.

Die SLNE besitzt einen hohen Stellenwert als diagnostisches Verfahren, da das Ausmaß des Tumorbefalls im SLN sich als das wichtigste prognostischen Kriterium erwiesen hat. [56] Dementsprechend fließt der SLN-Status in das aktuelle AJCC Stagingssystem für maligne Melanome ein. Die Wertigkeit des Verfahrens wird jedoch international unterschiedlich beurteilt. In den USA ist die SLNE als aussagekräftiges Staginginstrument anerkannt, während in den britischen Leitlinien von einer Anwendung des Verfahren in der Routineversorgung von Melanompatienten abgeraten wird [57][58]. Die deutschen Leitlinien empfehlen die Durchführung einer SLNE zum pathologischen Staging ab einer Primärtumordicke von ≥ 1 mm nach Breslow oder bei geringerer Dicke und dem Vorliegen weiterer prognostisch ungünstiger Parameter (Ulzeration, Regression des Primärtumors, Clark Level IV/V) [26]. Die SLNE sollte an Zentren mit ausreichender Erfahrung in der nuklearmedizinischen Darstellung sowie der Operations- und Lymphknoten-aufbereitungstechnik erfolgen. Studien haben gezeigt, dass die Erfahrungheit des Operateurs großen Einfluss auf die diagnostische Qualität hat, denn erst ab mehr als 50 durchgeführten SLNEs gelingt eine über 90%ige Detektionsrate [26]. Dies untermauert die Empfehlung, dass SLNE präferenziell in spezialisierten Zentren durchgeführt werden sollten.

Die durch eine SLNE gewonnenen Informationen über das Ausmaß des Tumorbefalls im Lymphabstromgebiet haben neben ihrem Wert als Stagingkriterium auch Einfluss auf die weitere Therapieplanung, denn sie ermöglichen eine sinnvolle Selektion der Patienten, die von einer kompletten regionären Lymphknotendisektion (CLND) profitieren. Eine Prognoseverbesserung durch eine SLNE konnte bisher nur bei einigen Patienten-Subgruppen nachgewiesen werden [59].

Die SLNE kann dementsprechend bei Patienten mit malignem Melanom als ein diagnostischer Standard angesehen werden, wobei die Frage eines therapeutischen Effektes bisher noch nicht abschließend geklärt werden konnte.

II. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Im Zeitraum vom September 1996 bis November 2007 wurden an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität München bei 1049 konsekutiven Patienten eine SLNE durchgeführt. Die Indikation für eine SLNE wurde anhand der folgenden Kriterien gestellt: Primärtumordicke nach Breslow ≥ 1 mm, oder Tumordicken <1 mm und das Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren wie eine Ulzeration beziehungsweise Regression des Primärtumors oder Clark Level \geq IV. Bei 29 Patienten (2,76%) konnte kein SLN identifiziert werden. Bei 166 Patienten lagen unvollständige Primärtumor- oder Nachsorge-Daten vor. Insgesamt konnten somit die Daten von 854 von 1049 Patienten analysiert werden.

Die Auswertung dieser Daten erfolgte anhand einer prospektiv angelegten Datenbank, in der patienten- sowie primärtumorbezogene Informationen (Alter, Geschlecht, Primärtumordicke in Millimeter nach Breslow, Clark Level des Primärtumors, Primärtumorlokalisation, histologischer Tumortyp und besondere Merkmale des Primärtumors) erfasst wurden. Zusätzlich wurden die Ergebnisse der SLNE und CLND sowie Follow-Up Daten dokumentiert. Die Follow-Up Daten wurden durch das Tumorzentrum München erfasst und zur Verfügung gestellt.

2.2 Methoden

2.2.1 Technische Aspekte der Sentinel-Lymphonodektomie

Zwei bis sechzehn Stunden präoperativ erfolgte eine nuklearmedizinische Darstellung des Lymphabstromgebietes. Hierzu wurde ein Radiopharmakon (^{99m}Tc -markierte humane Serumalbumin Kolloide, Solco Nanokoll; Sorin Biomedica; München, Deutschland) intradermal im Abstand von 0,5 cm um den Primärtumor, beziehungsweise um die Narbe, bei Zustand nach Exzision des Tumors, herum appliziert und eine dynamische Lymphszintigraphie durchgeführt. Danach wurde die so bestimmte Position des SLN (das mit der höchsten Emission korrespondierende Hautareal) auf der Haut markiert.

Zehn bis fünfzehn Minuten vor Operationsbeginn wurde zusätzlich ein Farbstoff (Patentblau V, Guerber, Sulzbach, Deutschland) mit 3-5 mm großem Abstand peritumoral, beziehungsweise um die Primärexzisionsnarbe herum injiziert. Die Farbstoffapplikation erfolgte intradermal in mehreren Einzelfraktionen. Die Markierung des SLN auf der Haut wurde mit Hilfe einer für ^{99m}Tc kollimierten Messsonde (Gammasonde, C-Trak-System; Care Wise, Morgan Hill; California, USA), die akustische und visuelle Signale liefert, überprüft. Anschließend wurde an der markierten Stelle die Hautinzision gesetzt. Nun wurde der blau gefärbte, radioaktive SLN mit Hilfe der Gammasonde aufgesucht und präpariert. Nach Exstirpation des SLN erfolgte eine erneute Aktivitätsmessung im Operationsgebiet sowie am entfernten Lymphknoten. Die Aktivität wurde in counts per second (cps) gemessen

und betrug nach erfolgreicher Exstirpation im Operationsgebiet 0 cps oder <10% der maximalen gemessenen Aktivität des entfernten SLN [60].

Bei multidirektionalem Lymphabfluss mit mehreren SLN wurden alle nuklearmedizinisch als solche bezeichneten exstirpiert. Zudem wurden alle Lymphknoten, die mindestens 10% des Aktivitätslevels des Lymphknotens mit der maximalen gemessenen Aktivität aufwiesen, entfernt.

2.2.2. Histologische Aufbereitung und Beurteilung

Die entfernten Lymphknoten wurden nach Formalinfixierung entlang der Längsachse geteilt und in Parafin eingebettet. Anschließend wurden Schnittserien (von jedem Parafinblock 8 bis 12 Schnitte) erstellt und folgende Färbungen vorgenommen: Hämatoxylin und Eosin, Giemsa, immunhistochemische Färbungen mit S100 Antikörpern, HMB45, NKI/C3 und Melan A.

Das Ausmaß sowie die Lokalisation des metastatischen Befalls innerhalb der SLN wurde dokumentiert. Lymphknoten wurden als metastatisch befallen angesehen, wenn Tumorzellaggregate bestehend aus mehr als fünf Einzelzellen vorhanden waren. Es erfolgte eine Unterteilung der positiven Lymphknoten in mikro- und markometastatisch affizierte (Einteilung nach Carlson et al.), wobei Mikrometastasen als Ansammlungen von 5 bis 15 Tumorzellen definiert wurden [61]. Primärtumor- sowie CLND-Präparate wurden anhand von Hämatoxylin und Eosin-, Giemsa- und immunhistochemischen Spezialfärbungen (zum Beispiel S100) beurteilt.

2.2.3 Chirurgische Therapie, adjuvante Therapie und Nachsorge

Bei Patienten mit metastatisch befallenen SLN wurde empfohlen, eine komplette regionäre Lymphknotendissektion des betroffenen Basins durchzuführen (modifiziert radikale neck dissection, Level II Dissektion der axilären Lymphknoten oder ilioinguinale Dissektion).

Eine adjuvante low-dose Interferon- α Therapie (3 x 3 Mio. IU pro Woche s.c.) wurde bei allen Patienten mit Primärtumoren, die dicker als 1,5 mm waren, empfohlen. Die adjuvanten Therapien richteten sich nach den Protokollen der Arbeitsgemeinschaft Dermatookologie (ADO) [62].

Die Nachsorge wurde in definierten zeitlichen Intervallen, die sich nach dem jeweiligen Tumorstadium richteten durchgeführt. Sie erfolgte mittels klinischer Untersuchung sowie bildgebenden Verfahren (Sonographie, ggf. Röntgen Thorax, CT, MRT, PET) und Labordiagnostik und orientierte sich an den deutschen Leitlinien für die Therapie des malignen Melanoms [63, 64] [26].

2.2.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Softwarepakets SPSS (Version 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Univariate Assoziationen bei Querschnittsanalysen wurden durch Anwendung des χ^2 -Tests auf Signifikanz geprüft. Die multivariate Analyse von Assoziationen erfolgte mittels logistischer Regression mit Adjustierung nach möglichen Confoundern. Für diese multivariaten Modelle wurde jene Faktoren, die sich univariat als signifikant assoziiert mit der Zielgröße zeigten, berücksichtigt. Als Assoziationsmaß wurde für jeden Faktor aus der logistischen Regression das Odds Ratio (OR) mit zugehörigem 95% Konfidenzintervall (CI) ermittelt.

Die univariaten Überlebenszeitschätzungen zum progressionsfreiem Überleben (DFS) und zum Gesamtüberleben (OS) wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und mit dem Log-Rank-Test auf signifikante Unterschiede geprüft. Das DFS wurde vom Datum der SLNE an bis zum Datum des letzten Follow-Up oder zum Datum des ersten Krankheitsprogress kalkuliert. Das OS wurde berechnet vom Datum der SLNE an bis zum Datum des letzten Follow-Up oder Datum des Todes (tumorspezifisch). Patienten mit anderen oder unklaren Todesursachen wurden als zensierte Fälle betrachtet. Die Auswirkung von verschiedenen Faktoren auf DFS und OS wurden mittels Cox proportional hazards Regressionsmodellen überprüft. Es wurden crude-, alters-, geschlechts- und weitere multivariat- adjustierte Modelle berechnet. In diese Modelle wurden jene Faktoren aufgenommen, die univariat signifikant mit OS oder DFS assoziiert waren oder zuvor in anderen Studien als das Überleben beeinflussend beschrieben wurden. Die im Modell berücksichtigten Covariaten wurden mit 95%CI auf der Hazard Ratio (HR) Skala charakterisiert. Als Assoziationsmaß wurde für jeden Faktor aus der Cox-Regression die Hazard Ratio (HR) mit zugehörigem 95% Konfidenzintervall (CI) ermittelt.

Alle angegebenen p-Werte sind zweiseitig und wurden unter einem Wert von 0,05 als Indikator für statistische Signifikanz angesehen.

Um eine hohe Aussagekraft gewährleisten zu können, wurden für die Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier folgende Merkmalsgruppenunterpunkte auf Grund ihrer kleinen Fallzahlen zusammengefasst: In der Gruppe „Histologischer Typ des Primärtumors“ wurden die Merkmalsausprägungen „Spitzoides Melanom“ und „ALM“ zur Merkmalsausprägung „Andere“ hinzugefügt.

Für multivariate Analysen mittels logistischer Regression und Cox-Modell wurden die folgenden Merkmalsgruppenunterpunkte zusammengefasst: In der Gruppe „Dicke des PT in mm“ wurde die Merkmalsausprägungen „<0,75 mm“ und „0,76 mm-1,00 mm“ zu einer Merkmalsausprägung „0-1 mm“ zusammengefasst. In der Gruppe „Clark Level des PT“ die Merkmalsausprägungen „Level II“ und „Level III“ zur Merkmalsausprägung „Level II und III“.

III Ergebnisse

3.1 Klinisch-histologische Merkmale des Studienkollektivs

Das Studienkollektiv umfasste 854 Patienten (Tabelle VII im Text). Von diesen waren 369 weiblich (43,2%) und 485 männlich (56,8%). Das mittlere Alter betrug 52,9 Jahre, bei einer Altersspanne von 74 Jahren (9-83 Jahre). Fast die Hälfte aller Patienten (49,7%) befand sich in der Altersgruppe der 51-70 Jährigen, wobei jeweils etwa 25% auf die 51-60 und die 61-70 Jährigen entfielen (Abb. I).

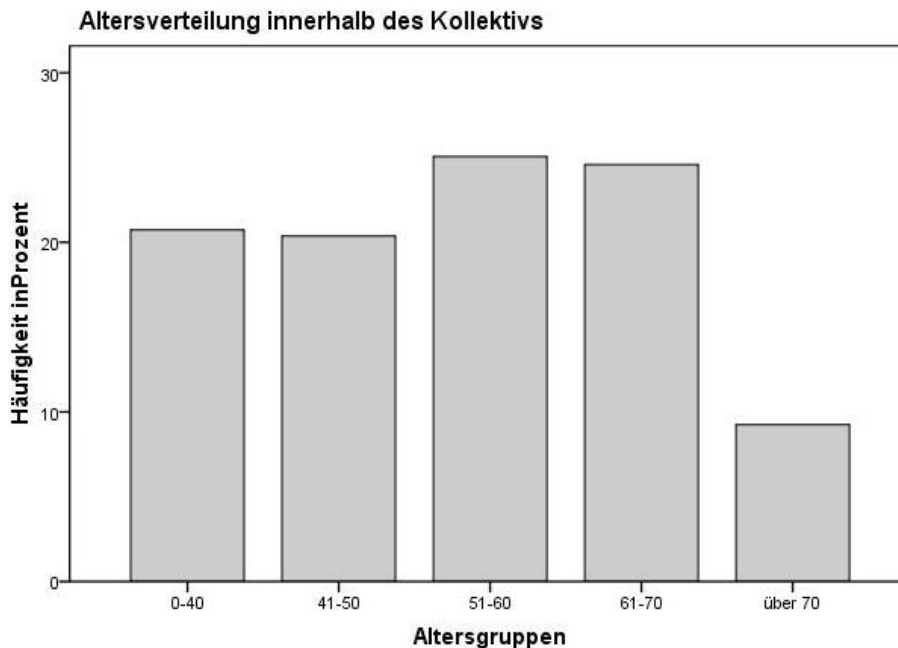


Abb. I. Altersverteilung innerhalb des Patientenkollektivs

Der Primärtumor war bei 376 Patienten (44,0%) am Rumpf, und bei 357 Patienten (41,8%) an den Extremitäten lokalisiert. Es ist jedoch zu beachten, dass der Primärtumor mehr als doppelt so häufig an der unteren Extremität zu finden war (245 Patienten, 28,7%), als an der Oberen (112 Patienten, 13,1%). Am Kopf (48 Patienten, 5,6%) oder akral (73 Patienten, 8,5%) wurde der Primärtumor seltener beobachtet.

Der Mittelwert der Tumordicke des Primärtumors betrug 2,15 mm nach Breslow. Die Spanne der Tumordickenverteilung belief sich auf 18,8 mm (0,2-19 mm). Die meisten Patienten befanden sich in den Tumordickengruppen von 1,01-1,50 mm (262 Patienten, 30,7%) und von 2,1-4,00 mm (211 Patienten, 24,7%). Bei 147 Patienten (17,2%) wurden maligne Melanome mit einer Tumordicke unter 1 mm operiert, wobei der Großteil in dieser Gruppe auf Patienten mit Tumordicken zwischen 0,75 mm-1,00 mm entfiel (94 Patienten, 63,9 %). Patienten mit sehr dünnen oder sehr dicken Tumoren fanden sich nur selten; 53 Patienten (6,2%) mit einer Primärtumordicke <0,75 mm und 75 Patienten (8,8%) mit einer Tumordicke >4 mm (Abb.II)

Am häufigsten lag das Clark Level des Primärtumors bei Level IV (493 Patienten, 57,7%). Bei 309 Patienten (36,2%) lag es bei Level III. Bei 19 Patienten (2,2%) wiesen die Primärtumoren ein Clark Level II und bei 33 Patienten (3,9%) ein Clark Level V auf.

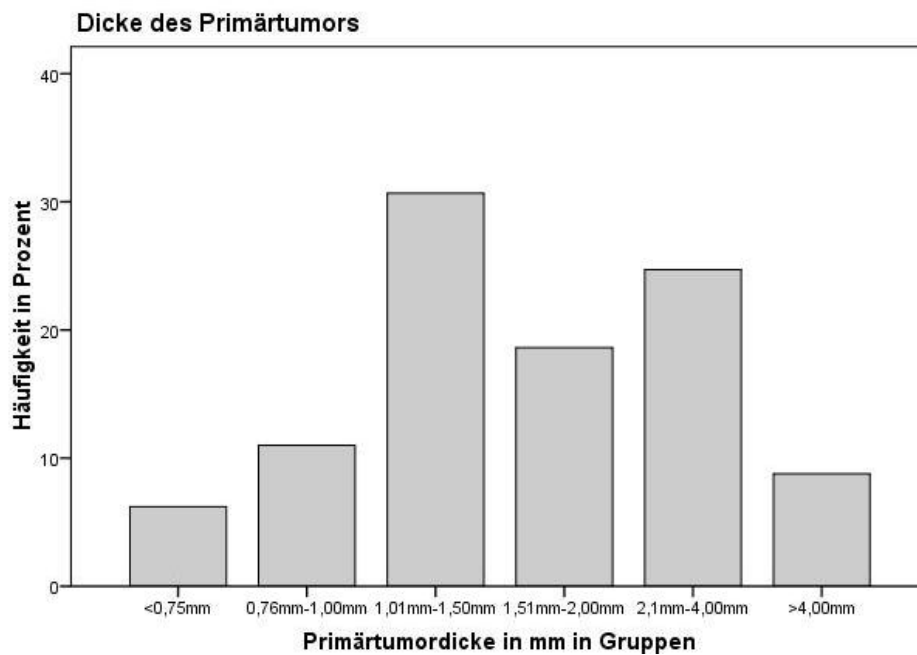


Abb. II. Dicke des Primärtumors

Der histologische Typ des Primärtumors entsprach bei 318 Patienten (37,2%) einem nodulären malignen Melanom sowie bei 283 Patienten (33,1%) einem superfiziell spreitenden Melanom. Sekundär knotige superfiziell spreitende Melanome waren bei 133 Patienten (15,6%) zu finden, während histologische Tumortypen wie das spitzoide Melanom (34 Patienten, 4,0%) und das ALM (46 Patienten, 5,4%), seltener auftraten (**Abb. III**).

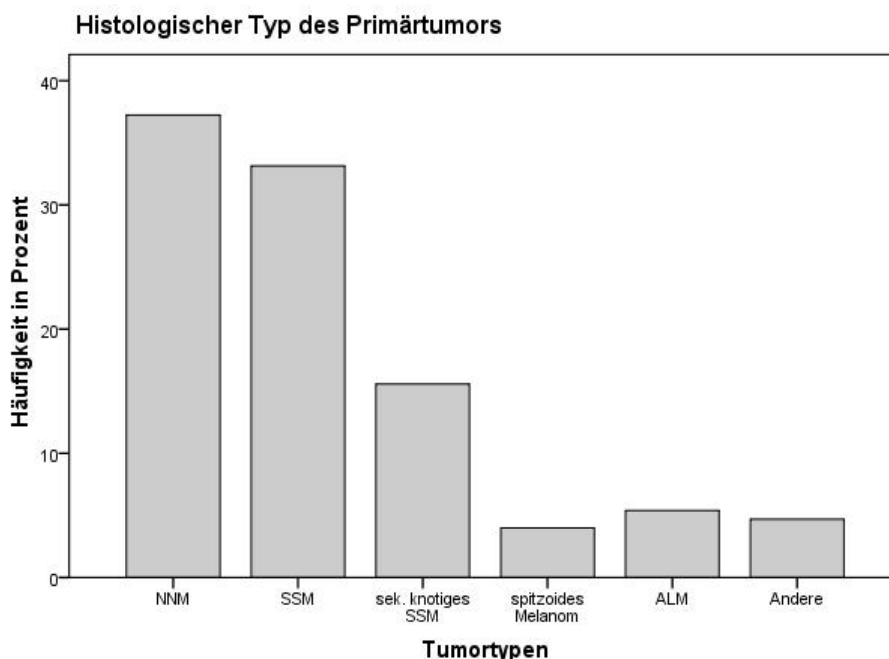


Abb III. Histologischer Typ des Primärtumors

Tabelle VII. Klinisch-pathologische Merkmale des Studienkollektivs (n=854)

	Zahl	%
Geschlecht		
Männlich	485	56,8
Weiblich	369	43,2
Alter in Jahren		
Mittelwert	52,9	
Minimum	9	
Maximum	83	
<40 Jahre	177	20,7
41-50 Jahre	174	20,4
51-60 Jahre	214	25,1
61-70 Jahre	210	24,6
>70 Jahre	79	9,3
Lokalisation des PT		
Kopf	48	5,6
Rumpf	376	44,0
Obere Extremität	112	13,1
Untere Extremität	245	28,7
Akral	73	8,5
Dicke des PT in mm		
Mittelwert	2,15	
Minimum	0,2	
Maximum	19	
<0,75mm	53	6,2
0,76-1,00mm	94	11,0
1,01mm-1,50mm	262	30,7
1,51mm-2,00mm	159	18,6
2,01mm-4,00mm	211	24,7
>4,00mm	75	8,8
Clark Level des PT		
Clark Level II	19	2,2
Clark Level III	309	36,2
Clark Level IV	493	57,7
Clark Level V	33	3,9
Histologischer Typ des PT		
NM	318	37,2
SSM	283	33,1
Sekundär knotiges SSM	133	15,6
Spitzoides Melanom	34	4,0
ALM	46	5,4
Andere	40	4,7
Merkmale des PT		
Keine Angabe	302	35,4
Knotig	161	18,9
Mit sekundärer Knotenbildung	110	12,9
Auf Nävus	96	11,2
Ulzeriert	81	9,5
Regression	42	4,9
Andere	62	7,3

Verschiedene Merkmale des Primärtumors wurden dokumentiert. So ließ sich bei 81 Patienten (9,5%) eine Ulzeration beobachten, bei 42 Patienten (4,9%) eine Regression und bei 271 Patienten (31,8%) noduläre Elemente .

3.2 Ergebnisse der Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE)

In der SLNE fanden sich bei 641 (75,1%) Patienten metastasenfremde SLN (SLN-negativ), während 213 (24,9%) Patienten metastatische Absiedlungen des Primärtumors im Lymphknoten aufwiesen (SLN-positiv) (**Tabelle III im Anhang**). Die positiven Befunde gliederten sich in Makrometastasen (n=179, 84%) und Mikrometastasen (n=34, 16%).

Die Zahl der jeweils entfernten Lymphknoten reichte von mindestens 1 bis maximal 7 (**Tabelle VIII im Text**). Im Durchschnitt wurden 1,75 Lymphknoten pro Patient exstirpiert. Insgesamt wurden bei 854 Patienten 1491 SLN entfernt, bei der Mehrzahl der Patienten (85%) nur in einem Lymphknotenbasin (**Tabelle IX im Text**).

Tabelle VIII. Anzahl gefundenen SLN pro Patient

Gefundene SLN	n	%
1	429	50,2
2	275	32,2
3	103	12,1
4	35	4,1
5	10	1,2
6	1	0,1
7	1	0,1

Tabelle IX. Anzahl der SLN Basins

SLN Basins	n	%
1	726	85,0
2	121	14,2
3	7	0,8

3.2.1 Stratifizierung der SLNE-Ergebnisse nach Patientenmerkmalen

3.2.1.1 Geschlecht

Weibliche Patienten waren in 79 Fällen SLN-positiv (21,4%). Patienten männlichen Geschlechts hatten in 134 Fällen (27,6%) einen positiven SLN-Befund. Mittels univariater Testverfahren ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Geschlecht“ und der Variablen „Histologischer Befund des SLN“ nachweisen (p=0,037).

3.2.1.2 Alter

Die Verteilung positiver SLN in den verschiedenen Altersgruppen war annähernd gleich (**Abb. IV**). Mittels univariater Testverfahren wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Alter“ und der Variable „Histologischer Befund des SLN“ nachgewiesen ($p=0,937$).

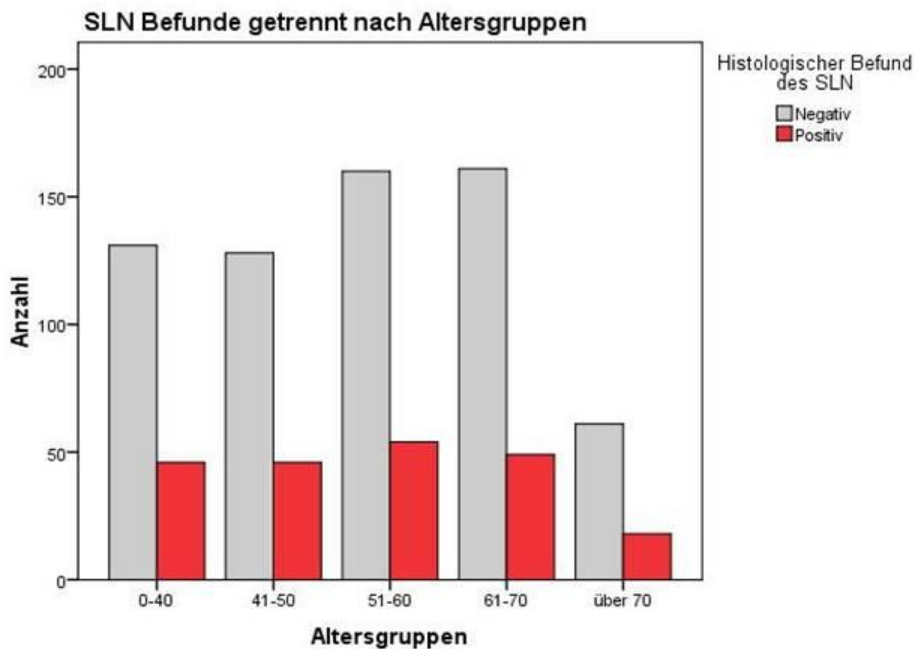


Abb. IV. SLN-Befunde getrennt nach Altersgruppen

3.2.1.3 Lokalisation des Primärtumors

War der Primärtumor im Kopf-Hals Bereich oder an der oberen Extremität lokalisiert, fanden sich bei 8 (16,7%), bzw 18 Patienten (16,1%) positive SLN. Bei Patienten, deren Primärtumor sich am Rumpf bzw. der unteren Extremität befand, ließen sich in 105 (27,9%) bzw 62 Fällen (25,3%) positive SLN beobachten. Akral lokalisierte Melanome gingen zu 27,4% mit SLN-Positivität einher.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Lokalisation des Primärtumors“ und der Variable „Histologischer Befund des SLN“ konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,075$).

3.2.1.4 Dicke des Primärtumors

In der Gruppe der Patienten mit einer Primärtumordicke $<0,75$ mm wurde in 3 Fällen (5,7%) ein positiver SLN-Befund erhoben. Patienten mit einer Primärtumordicke zwischen 0,76 und 1,00 mm waren in 8 Fällen (8,5%) SLN-positiv. Mit steigender Tumordicke stieg der Anteil positiver SLN-Befunde: betrug die Dicke des Primärtumors mehr als 4,0 mm waren in dieser Gruppe 32 Patienten (42,7%) SLN-negativ und 43 Patienten (57,3%) SLN-positiv (**Abb. V**).

Durch univariate Testverfahren konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Dicke des Primärtumors in mm“ und der Variablen „Histologischer Befund des SLN“ demonstriert werden ($p < 0,001$).

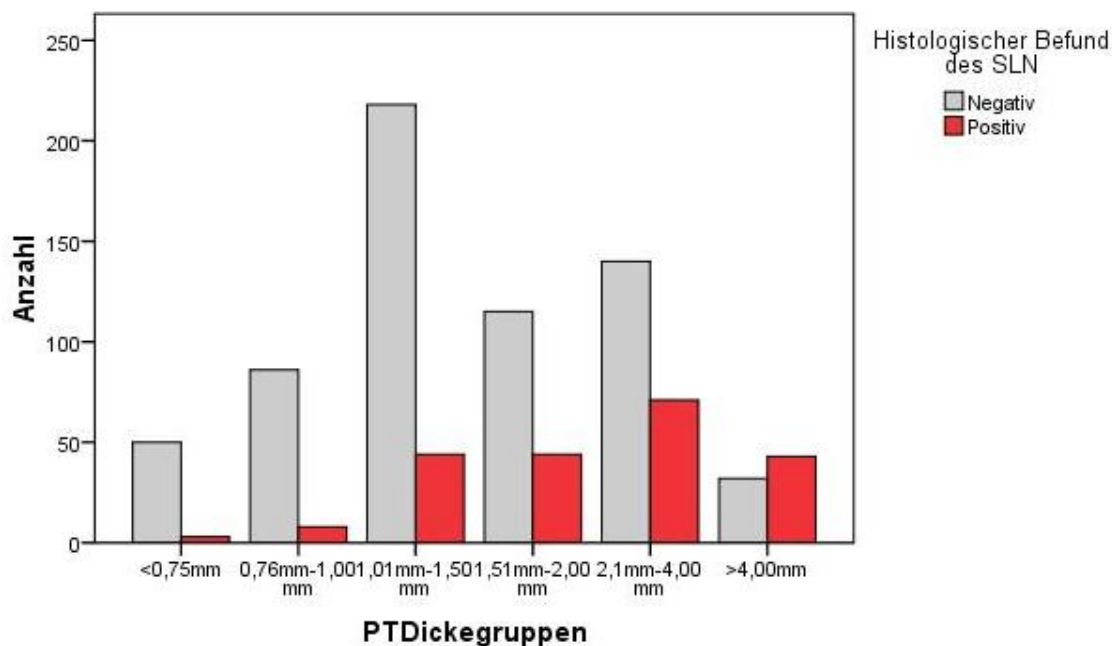


Abb. V. Anzahl positiver SLN in verschiedenen Tumordickengruppen

3.2.1.5 Clark Level des Primärtumors

Mittels univariater Testverfahren wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Clark Level“ und der Variable „Histologischer Befund des Sentinel-Lymphknotens“ nachgewiesen ($p = 0,001$)

In der Gruppe der Patienten, deren Primärtumor ein Clark Level II besaß war bei 2 (10,5%) ein positiver SLN zu beobachten. Bei Primärtumoren mit Clark Level III bzw. IV lag bei 57 (18,4%) bzw. bei 140 Patienten (28,4%) ein positiver SLN-Befund vor. Bei einem Clark Level von V wurde in 14 Fällen (42,4%) ein positiver SLN-Befund erhoben.

3.2.1.6 Histologischer Typ des Primärtumors

Patienten mit nodulärem malignen Melanom hatten in 117 Fällen (36,8%) einen positiven SLN. Entsprach der Primärtumortyp einem SSM, war der SLN in 38 Fällen (13,4%) positiv. Bei Patienten mit einem sekundär knotigen SSM war in 36 Fällen (27,1%) ein positiver SLN-Befund zu erheben. Patienten mit einem spitzoiden Melanom waren in in 3 Fällen (8,8%) SLN-positiv.

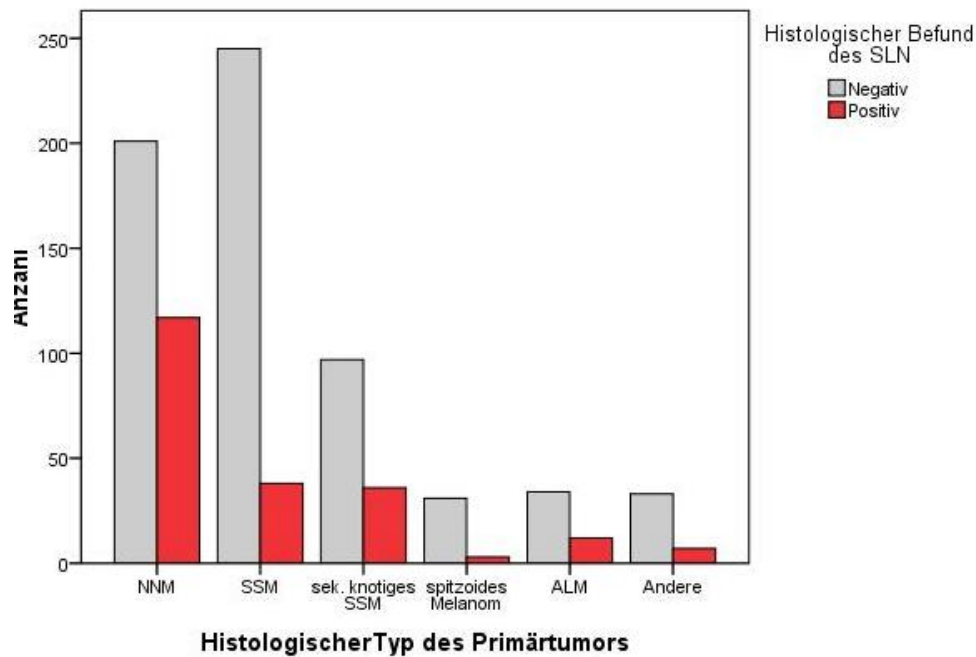


Abb.VI. Verteilung der SLN-Befunde getrennt nach histologischen Tumortypen

Entsprach der histologische Primärtumortyp einem ALM, waren bei 12 Patienten (26,1%) positive SLN zu beobachten (**Abb. VI**)

Durch univariate Testverfahren wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Histologischer Typ des Primärtumors“ und der Variable „Histologischer Befund des SLN“ nachgewiesen ($p < 0,001$).

3.2.1.7 Besondere Merkmale des Primärtumors

Bei primär knotigen Tumoren waren in 47 Fällen positive SLN (29,2%) zu beobachten. Wurde der Primärtumor als „mit sekundärer Knotenbildung“ beschrieben, lagen bei 35 Patienten (31,8%) positive SLN vor. Bei ulzerierten Primärtumoren war der SLN-Befund in 31 Fällen positiv (38,3%), bei Patienten, deren Primärtumor eine Regression aufwies, in 9 Fällen (21,4%).

Mittels univariater Testverfahren wurde zwischen der Merkmalsausprägung „Besondere Merkmale des Primärtumors“ und der Variablen „Histologischer Befund des SLN“ ein statistisch signifikanter Zusammenhang demonstriert ($p < 0,001$).

3.2.2 Ergebnisse univariater und multivariater Korrelationsanalysen

Es wurden univariate sowie multivariate Analysen (Chi² Test/ logistische Regression) bezüglich einer Korrelation zwischen den klinischen Merkmalen des Patientenkollektivs und der Ausprägung des histologischen Befundes des SLN durchgeführt.

Univariate Verfahren zeigten eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem SLN-Status und den Patientenmerkmalen „Geschlecht“ (p=0,037), „Dicke des Primärtumors“ (p<0,001), „Clark Level des Primärtumors“ (p=0,001), „Histologischer Typ des Primärtumors“ (p<0,001) und „Besondere Merkmale des Primärtumors“ (p<0,001) (Tabelle III im Anhang).

Untersuchte man in der Gruppe „Besondere Merkmale des Primärtumors“ gesondert die Ausprägung „Ulzeration“ (vorhanden/nicht vorhanden), ist auch hier eine signifikante Korrelation mit der Variablen „Histologischer Befund des SLN“ verifizierbar (p=0,004).

Durch multivariate Modelle wurden die „Dicke des Primärtumors in mm“ (p<0,001) sowie der „Histologische Typ des Primärtumors“ (p=0,03) als unabhängig korrelierende Variablen identifiziert (Tabelle X im Text).

3.2.2.1 Dicke des Primärtumors

Tumoren mit einer Dicke von 0 mm-1,00 mm wurden in dieser Merkmalsgruppe als Referenzgröße gewählt und besaßen demnach ein Odds Ratio (OR) von 1,0. Lag die Tumordicke im Bereich zwischen 2,01 mm-4,00 mm (p<0,001), besaßen diese Tumoren ein OR von 4,72. Betrug die Tumordicke mehr als 4 mm (p>0,001) so errechnete sich ein OR von 11,68 (Tabelle X im Text).

Tabelle X. Logistische Regression: SLN

Modell: Logistische Regression (AUC: 75,1%)			
Eingeschlossene Variablen: Dicke des PT in mm; Clark Level des PT; Histologischer Typ des PT; Besondere Merkmale des PT, Geschlecht			
Einschlusskriterium: p>0,05 (ermittelt durch Chi ² Test)			
Variable	p-Wert	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
Dicke des PT in mm	<0,001		
Referenzgröße: 0 mm-1 mm		1,00	
1,01mm-1,5mm	0,021	2,31	1,134- 4,713
1,51mm-2mm	<0,001	3,84	1,833-8,058
2,1mm-4,0mm	<0,001	4,72	2,257-9,868
>4mm	<0,001	11,68	5,107-26,722
Histologischer Typ des PT	0,030		
Referenzgröße: NM		1,00	
SSM	0,170	0,56	0,348-0,901
Sekundär knotiges SSM	0,301	0,78	0,493-1,245
Spitzoides Melanom	0,260	0,25	0,073-0,847
ALM	0,762	0,89	0,419-1,890
Andere	0,040	0,40	0,169-0,959

3.2.2.2 Histologischer Typ des Primärtumors

Als Referenzgröße wurde der Tumortyp „noduläres Melanom“ definiert (OR 1,0). Das SSM ($p=0,170$) war mit einem OR von 0,56 assoziiert, während ein sekundär knotiges superfiziell spreitendes Melanom ($p=0,301$) mit einem OR von 0,78 einherging. Bei spitzoiden Melanomen ($p=0,260$) betrug das OR 0,25, bei ALM ($p=0,726$) 0,89 (Tabelle X im Text).

3.3 Ergebnisse der kompletten regionären Lymphknotendisektion (CLND)

Bei 176 der insgesamt 213 Patienten mit positivem SLN wurde eine CLND durchgeführt. Es wurden bei 26 von 176 Patienten (14,8 %) in weiteren Lymphknoten (Non sentinel lymphnodes, NSLN) Metastasen gefunden (NSLN-positiv; positiver CLND-Befund), Bei 150 von 176 Patienten (85,2%) wurden keine weiteren betroffenen NSLN identifiziert (NSLN-negativ; negativer CLND-Befund) (**Tabelle IV im Anhang**).

3.3.1 Stratifizierung der CLND-Ergebnisse nach Patientenmerkmalen

3.3.1.1 Geschlecht

Weibliche Patienten waren in 8 (12,3%) NSLN-positiv. Patienten männlichen Geschlechts 18 mal (16,2%) einen positiven CLND-Befund.

Mittels univariater Testverfahren ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Geschlecht“ und der Variablen „Befund der CLND“ nachweisen ($p=0,481$).

3.3.1.2 Alter

Bei unter 40jährigen wiesen 5 Patienten (12,2%) Metastasen in NSLN auf. Patienten in der Altersgruppe zwischen 41 und 50 Jahren waren in 3 Fällen NSLN-positiv (8,3%). Zehn Patienten (22,2%) in der Altersgruppe zwischen 51 und 60 Jahren hatten einen positiven CLND-Befund. Patienten zwischen 61 und 70 Jahren waren in 5 von 40 Fällen (12,5%) NSLN-positiv. Ein positiver CLND-Befund bei Patienten über 70 Jahren wurde 3malig (21,4%) erhoben.

Durch Anwendung univariater Testverfahren wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Alter“ und der Variablen „Befund der CLND“ nachgewiesen ($p=0,400$) (**Tabelle IV in Anhang**).

3.3.1.3 Lokalisation des Primärtumors

Bei Patienten, deren Primärtumor im Kopf- Halsbereich lag, wurde ein Mal (14,3%) ein positiver CLND-Befund erhoben. Befand sich der Primärtumor am Rumpf, wurde in 14 Fällen (15,7%) ein positiver Befund in der CLND beobachtet. War der Primärtumor an der oberen Extremität lokalisiert, waren 2 Patienten (18,2%) NSLN-positiv. Bei Patienten, deren Primärtumor an der unteren Extremität lokalisiert war, wurden in 5 Fällen (9,8%) weitere positive NSLN identifiziert. Bei akral lokalisierten Tumoren fanden sich bei 4 Patienten (22,2%) positive CLND-Befunde.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Lokalisation des Primärtumors“ und der Variablen „Befund der CLND“ wurde durch univariate Testverfahren nicht nachgewiesen ($p=0,743$) (**Tabelle IV in Anhang**).

3.3.1.4 Dicke des Primärtumors

Bei keinem der Patienten, deren Primärtumoren eine Dicke kleiner als 1,00 mm besaßen, wurden metastatisch betroffene NSLN gefunden.

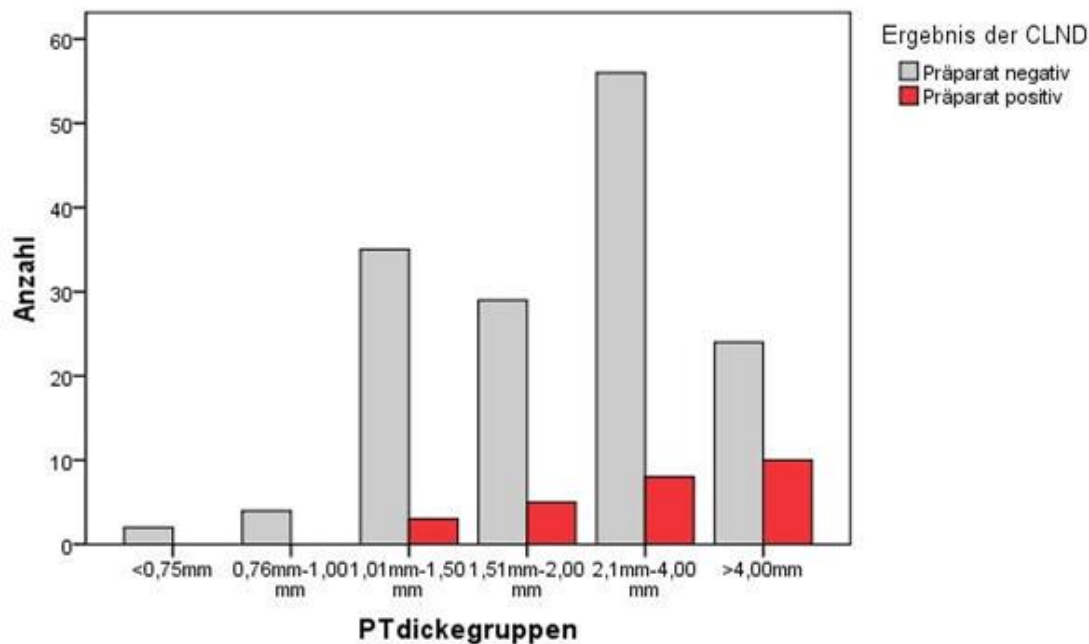


Abb. VII. CLND-Befunde getrennt nach Tumordickengruppen

Mit steigender Tumordicke stieg auch die Häufigkeit positiver CLND-Befunde: lag die Tumordicke zwischen 2,01 und 4,00 mm, fanden sich bei 8 Patienten (12,5%) positive NSLN, bei Tumordicken über 4 mm bei 10 Patienten (29,4%) (Abb. VII).

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Dicke des Primärtumors in mm“ und der Variablen „Befund der CLND“ wurde nicht nachgewiesen ($p=0,130$) solange die Dicke in definierten Gruppen erfasst wurde. Allerdings bestand eine signifikante Korrelation zwischen der medianen Tumordicke und dem Befund der CLND ($p=0,022$). So lag die mediane Tumordicke bei NSLN-negativen Patienten bei 2,22 mm und bei NSLN-positiven Patienten bei 3,03 mm (Tabelle IV im Anhang).

3.3.1.5 Clark Level des Primärtumors

Patienten mit einem Primärtumor mit Clark Level II waren zu 100% NSLN-negativ (2 Fälle), während bei Clark Level III 7 Patienten (16,3%) positive NSLN aufwiesen (Tabelle IV im Anhang). In der Gruppe der Patienten mit Clark Level IV fanden sich bei 18 Personen positive NSLN (15%). Bei Primärtumoren mit Clark Level V war in einem Fall (9,1%) ein positiver CLND-Befund zu beobachten.

Mittels univariater Testverfahren wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Clark Level des Primärtumors“ und der Variablen „Befund der CLND“ nachgewiesen ($p=0,871$).

3.3.1.6 Histologischer Typ des Primärtumors

Der Befund eines NM war in 16 Fällen (16,7%) mit positiven NSLN assoziiert. Entsprechend der histologischen Typ des Primärtumors einem SSM, fanden sich bei 5 Patienten (17,2%) positive NSLN. Bei Patienten mit einem sekundär knotigen SSM wies 1 Patient (3,1%) einen positiven CLND-Befund auf. Patienten mit einem spitzoiden Melanom waren zu 100% (3 Fälle) NSLN-negativ. Entsprechend der Primärtumortyp einem ALM waren bei 3 Patienten (30%) positive NSLN zu finden.

Univariate Testverfahren zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Histologischer Typ des Primärtumors“ und der Variable „Befund der CLND“ ($p=0,283$) (Tabelle IV in Anhang).

3.3.1.7 Besondere Merkmale des Primärtumors

Bei Patienten mit knotigen Primärtumoren in 5 Fällen (12,2%) positive CLND-Befunde zu beobachten. Wurde der Primärtumor als „sekundär knotig“ beschrieben, lag einmalig (3,2%) ein positiver Befund in der CLND vor. Bei ulzerierten Primärtumoren wurden 3 mal (12%) ein positiver CLND-Befunde erhoben (Abb VIII).

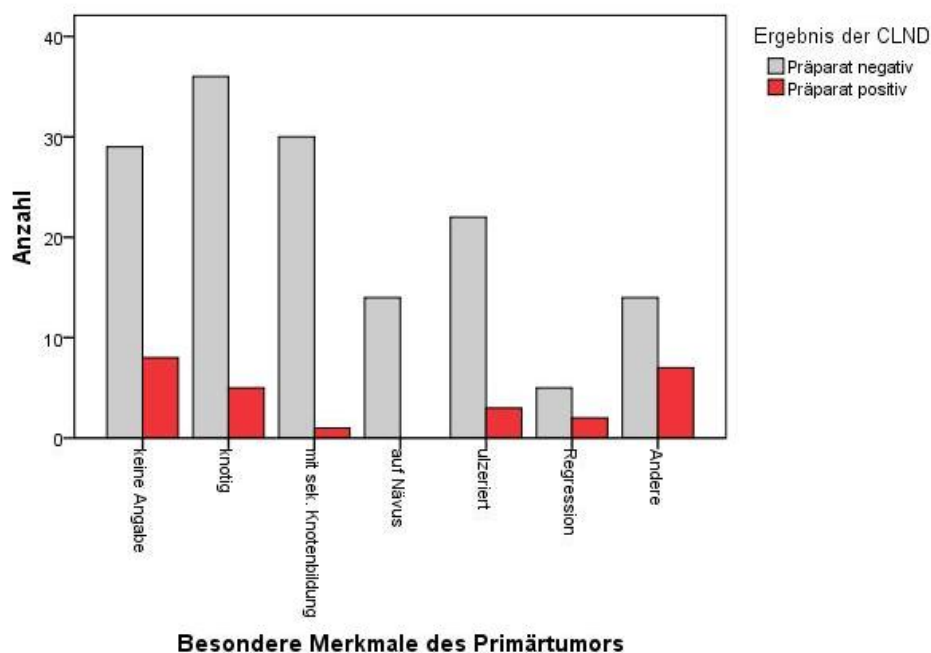


Abb VIII. CLND-Befunde getrennt nach Primärtumormerkmalen

Regressive Primärtumoren waren in 2 Fällen (28,6%) mit positiven CLND-Befunden assoziiert (Tabelle IV in Anhang).

Mittels univariater Testverfahren ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Besondere Merkmale des Primärtumors“ und der Variablen „Befund der CLND“ nachweisen. ($p=0,027$)

3.3.2 SLNE-Befund und Ergebnis der CLND

Bei insgesamt 213 Patienten wurde in der SLNE ein positiver Befund erhoben. Diese Befunde unterteilten sich in 179 Makrometastasen und 34 Mikrometastasen. In Bezug auf die Ergebnisse der CLND liegt die folgende Verteilung vor:

In der Gruppe der Patienten mit Makrometastasen wurde bei 18 (10,1%) keine CLND durchgeführt. Bei 135 Patienten (83,8%) fanden sich keine und bei 26 (16,2%) positive NSLN (Tabelle XI im Text).

Tabelle XI. SLNE-Befund und CLND-Ergebnis

SLN-positive Patienten (n=213)				
CLND-Ergebnis	Makrometastase (n=179/84%)		Mikrometastase (n=34/16%)	
	No	%	No	%
Nicht durchgeführt	18	10,1	19	55,9
Durchgeführt	161	89,9	15	44,1
Negativ	135	83,8	15	100
Positiv	26	16,2	0	0

Bei 19 (55,9%) Patienten mit SLN-Mikrometastasen wurde keine CLND durchgeführt. Bei keinem der Patienten mit einer Mikrometastase im SLN fanden sich in der CLND positive NSLN (Abb. IX).

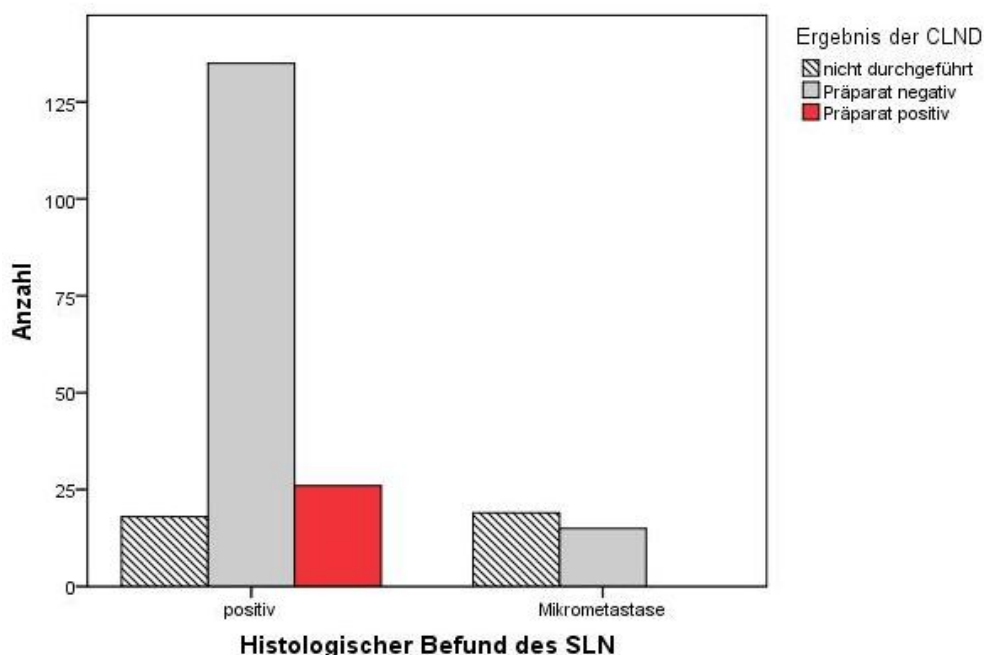


Abb. IX. Histologischer Befund des SLN und Ergebnis der CLND

3.3.3 Ergebnisse univariater Korrelationsanalysen

Univariate Analysen (Chi² Test) hinsichtlich einer Korrelation zwischen den klinisch-pathologischen Merkmalen des Patientenkollektivs und der Ausprägung des CLND-Befundes wurden durchgeführt (Tabelle IV im Anhang).

Diese zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der medianen Tumordicke und der Variable „Befund der CLND“ ($p=0,022$), sowie eine Korrelation zwischen der Merkmalsgruppe „Besondere Merkmale des Primärtumors“ und der Variable „Befund der CLND“ ($p=0,027$). Eine zusätzliche, separate Untersuchung der Tumormerkmale „Ulzeration“ und „Regression“ (als bivariate Variablen: „vorhanden/nicht vorhanden“) im Hinblick auf eine Korrelation mit dem CLND-Befund zeigte in beiden Fällen keine signifikante Korrelation (Ulzeration: $p=0,673$; Regression: $p=0,249$).

3.4 Ergebnisse von Überlebenszeitanalysen

3.4.1 Stratifizierung des Disease-free Survivals (DFS) nach Patientenmerkmalen

Der Mittelwert der erkrankungsfreien Überlebenszeit (Disease-free Survival, DFS) betrug 108,56 Monate (**Tabelle V im Anhang**).

3.4.1.1 Geschlecht

Bei weiblichen Patienten betrug die mittlere erkrankungsfreie Überlebenszeit 109,7 Monate (5JÜR: 86,1%). Bei männlichen Patienten lag der Mittelwert des DFS bei 105,9 Monaten (5JÜR: 79,0%).

Ein statistisch signifikanter Unterschied im Progressionsrisiko der beiden Gruppen wurde mittels univariater Testverfahren nicht nachgewiesen ($p=0,350$).

3.4.1.2 Alter

Der Mittelwert der erkrankungsfreien Überlebenszeit bei Patienten unter 40 Jahren betrug 107,9 Monate (5JÜR : 85,2%). Bei Patienten zwischen 41 und 50 Jahre belief sich dieser Wert auf 115,6 Monate (5JÜR: 88,4%), und bei Patienten zwischen 51 und 60 Jahren lag der Mittelwert bei 102,8 Monaten (5JÜR: 79,0%). Patienten in der Altersgruppe zwischen 61 und 70 Jahren besaßen eine mittlere erkrankungsfreie Überlebenszeit von 101,9 Monaten (5JÜR: 80,5%), während bei Patienten über 70 Jahren ein mittleres erkrankungsfreies Überleben von 93,2 Monaten beobachtet wurde (5JÜR: 73,3%).

Mittels univariater Testverfahren wurde kein statistisch signifikanter Unterschied im Progressionsrisiko der Gruppen ermittelt ($p=0,930$) (**Tabelle V im Anhang**).

3.4.1.3 Lokalisation des Primärtumors

Patienten, mit einem Tumor im Kopf- Halsbereich, hatten eine mittlere erkrankungsfreie Überlebenszeit von 89,6 Monaten (5JÜR: 74,9%). War der Primärtumor am Rumpf lokalisiert, so betrug das DFS 103,9 Monate (5JÜR: 77,0). Bei malignen Melanomen an der oberen Extremität betrug es 114,4 (5JÜR: 91,5), bei Primärtumoren an der unteren

Extremität 111,3 Monate (5JÜR: 85,4%). In der Gruppe der Patienten mit akral lokalisierten Primärtumoren belief sich das mittlere DFS auf 104,7 Monate (5JÜR: 87,9%).

Durch Anwendung univariater Testverfahren konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im Progressionsrisiko der Gruppen demonstriert werden ($p=0,007$) (Tabelle V im Anhang).

3.4.1.4 Dicke des Primärtumors

Patienten, deren Primärtumor dünner als 0,75 mm war, besaßen ein mittleres DFS von 114,1 Monaten (5JÜR: 92,6%). Bei Patienten mit Primärtumoren einer Dicke zwischen 0,76 und 1,00 mm war eine mittlere erkrankungsfreie Überlebenszeit von 119,4 Monaten (5JÜR: 98,4%) zu beobachten. Mit steigender Tumordicke ließ sich das mittlere DFS abnehmen: Patienten mit einem Primärtumor dicker als 4mm besaßen eine mittlere Überlebenszeit von 68,8 Monaten (5JÜR: 51,9%).

Nach Trennung der nach Tumordicke gestaffelten Überlebenszeiten in eine Gruppe von SLN-negativen und eine Gruppe von SLN-positiven Patienten ist erkennbar, dass die Überlebenszeitunterschiede auch dann noch persistieren (Abb. X und XI).

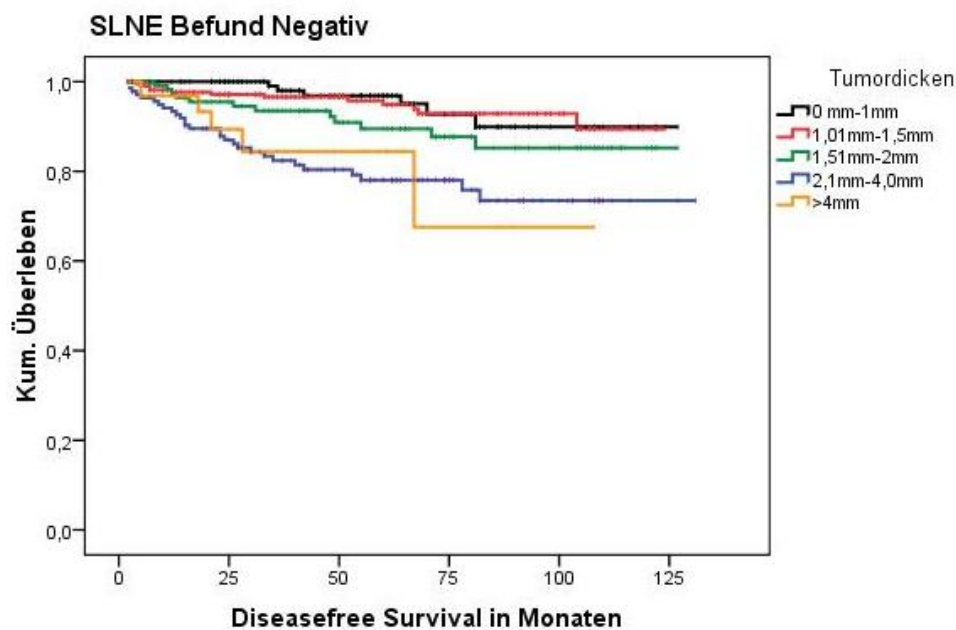


Abb. X. Disease-free Survival bei SLN-negativen Patienten getrennt nach Tumordicken

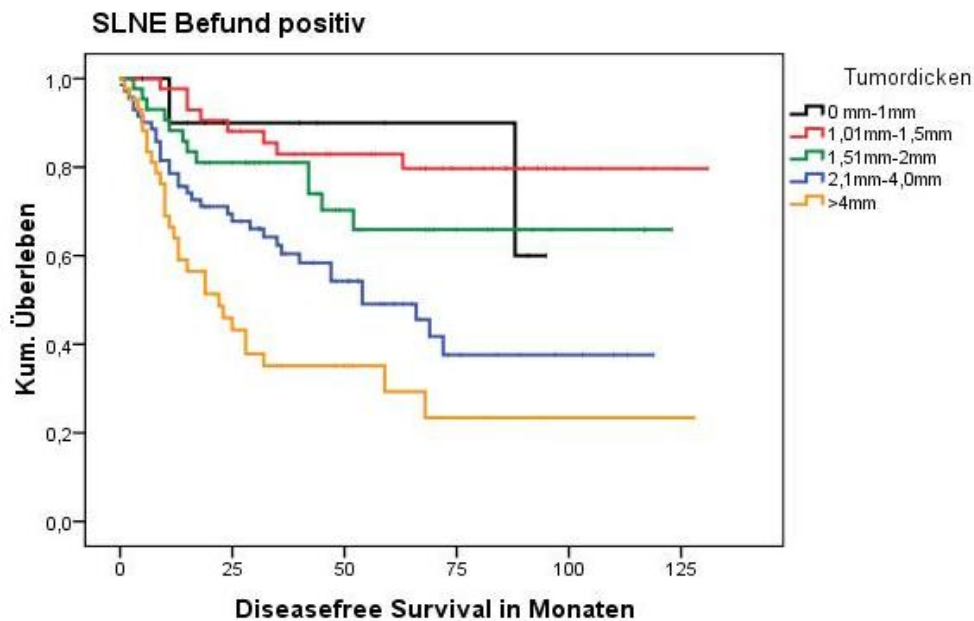


Abb. XI. Disease-free Survival bei SLN-positiven Patienten getrennt nach Tumordicken

Mittels univariater Testverfahren wurde ein statistisch signifikanter Unterschied im Progressionsrisiko der Tumordickengruppen ermittelt ($p < 0,001$).

3.4.1.5 Clark Level des Primärtumors

Bei Patienten mit einem Primärtumor-Clark Level II war eine mittlere erkrankungsfreie Überlebenszeit von 100,5 Monaten zu beobachten (5 JÜR: 88,1%). Mit einem Anstieg des Clark Levels kam es zu einem Rückgang des mittleren DFS: bei Patienten, deren Primärtumor-Clark Level V betrug, belief sich die mittlere Überlebenszeit auf 80,4 Monate (5JÜR: 66,5%) (Tabelle V im Anhang).

Es wurde durch univariate Testverfahren ein statistisch signifikanter Unterschied im Progressionsrisiko der Gruppen festgestellt ($p = 0,031$).

3.4.1.6 Histologischer Typ des Primärtumors

Patienten mit einem nodulären malignen Melanom besaßen eine mittlere erkrankungsfreie Überlebenszeit von 96,6 Monaten (5JÜR: 72,4%). Entsprach der Primärtumortyp einem SSM, war eine mittlere Überlebenszeit von 114,8 Monaten (5JÜR: 93,4%) zu beobachten, während bei Patienten mit einem sekundär knotigen SSM eine mittleres DFS von 109,4 Monaten vorlag (5JÜR: 80,1%).

Mittels univariater Testverfahren konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im Progressionsrisiko der Gruppen ermittelt werden ($p < 0,001$) (Tabelle V im Anhang).

3.4.1.7 Besondere Merkmale des Primärtumors

Gestaffelt nach besonderen Merkmalen des Primärtumors stellten die mittleren erkrankungsfreien Überlebenszeiten in den Patientengruppen wie folgend dar: primär knotig: 101,2 Monate (5JÜR: 77,8%), sekundäre Knotenbildung: 105,9 Monate (5JÜR: 77,8%), Ulzeration: 85,3 Monaten (5JÜR: 60,7%), Regression: 121,2 Monate (5JÜR: 94,9%).

Mittels univariater Testverfahren wurde ein statistisch signifikanter Unterschied im Progressionsrisiko der Gruppen demonstriert ($p < 0,001$).

Betrachtet man die Kriterien „Ulzeration“ (vorhanden/nicht vorhanden) und „Regression“ (vorhanden/nicht vorhanden) gesondert, zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied im Mortalitätsrisiko der Gruppe „Ulzeration vorhanden“ und „Ulzeration nicht vorhanden“ ($p < 0,001$). Die Gruppen „Regression vorhanden“ und „Regression nicht vorhanden“ unterscheiden sich in ihrem Progressionsrisiko nicht signifikant ($p = 0,051$).

3.4.1.8 Histologischer Befund der SLNE

Bei Patienten mit einem histologisch-negativen Befund in der SLNE lag das mittlere erkrankungsfreie Überleben bei 117,9 Monaten (5JÜR: 90,1%), während es bei Patienten mit einem positiven SLNE-Befund 80,7 Monate betrug (5 JÜR: 58,1%) (Abb. XII). In univariater Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Progressionsrisiko der beiden Gruppen ($p < 0,001$)

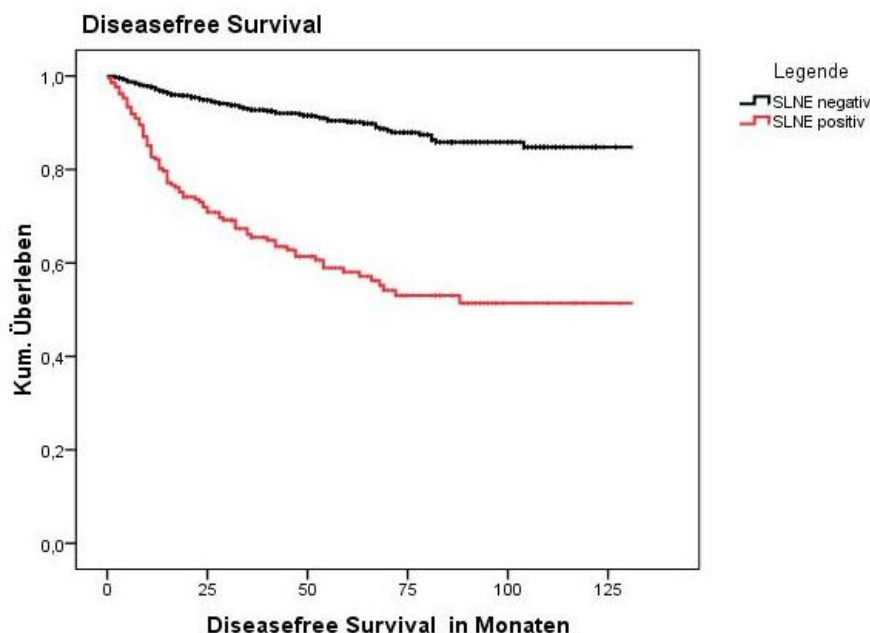


Abb. XII. Disease-free Survival getrennt nach SLNE-Befund

Trennt man in der Gruppe der SLN-positiven Patienten nach Mikro- und Markometastasen, findet man bei Patienten mit einer Mikrometastasierung ein mittleres erkrankungsfreies Überleben von 97,5 Monaten (5JÜR: 77,4%) und bei Patienten mit einer

Makrometastasierung ein mittleres DFS von 76,4 Monaten (5 JÜR: 55,0%) (Abb. XIII). Das Progressionsrisiko der Gruppen unterschied sich in univariaten Testverfahren signifikant ($p > 0,001$).

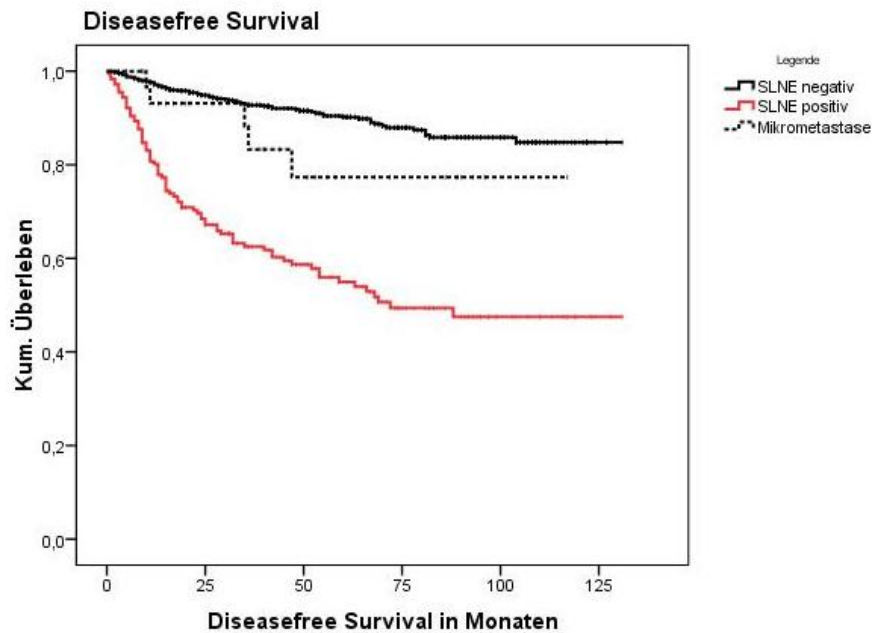


Abb. XIII. Disease-free Survival getrennt nach SLNE-Befund (Mikro, Markometastase)

3.4.1.9 Befund der CLND

Bei 176 Patienten, bei denen sowohl eine SLNE als auch eine CLND durchgeführt wurde, betrug die mittlere erkrankungsfreie Überlebenszeit 77,4 Monate.

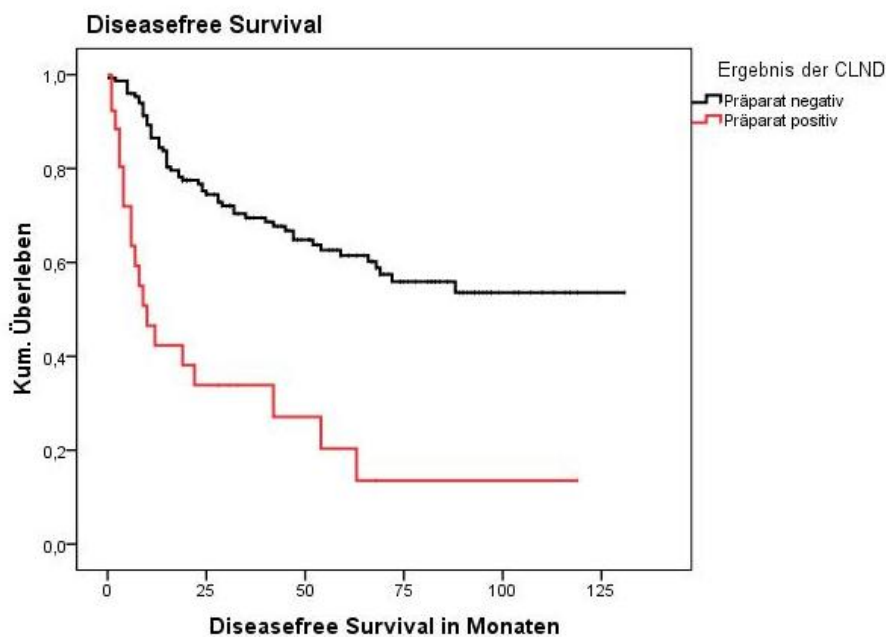


Abb. XIV. Disease-free Survival getrennt nach CLND-Befund

Patienten in dieser Gruppe, die einen negativen CLND-Befund aufwiesen, besaßen ein mittleres DFS von 84,7 Monaten (5JÜR: 61,5%)(Abb. XIV) (Tabelle VI im Anhang). Bei Patienten mit positivem CLND-Befund wurde eine mittlere Überlebenszeit von 31,8 Monaten ermittelt (5JÜR: 20,3%) (Abb. XIII) In der Gruppe der Patienten, bei denen nach positivem SLN-Befund keine CLND durchgeführt wurde (n=37), lag die mittlere Überlebenszeit bei 97,0 Monaten (5JÜR: 71%).

3.4.2 Stratifizierung des Overall Survivals nach Patientenmerkmalen

Die Gesamtüberlebenszeit (Overall Survival, OS) betrug im Mittel 113,4 Monate (Tabelle VII im Anhang).

3.4.2.1 Geschlecht

Bei weiblichen Patienten lag der Mittelwert der Überlebenszeit bei 116,6 Monaten (5JÜR: 89,9%). Bei männlichen Patienten betrug dieser Wert 108,8 Monate (5JÜR: 82,0%).

Mittels univariater Testverfahren konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im Mortalitätsrisiko der Gruppen ermittelt werden ($p=0,001$) (Tabelle VII im Anhang).

3.4.2.2 Alter

Patienten, die jünger als 40 Jahre waren, besaßen eine mittlere OS von 116,2 Monaten (5JÜR: 90,0%), während bei Patienten, die sich im Segment der 41-50-Jährigen befanden, eine mittlere Überlebenszeit von 119,0 Monaten beobachtet wurde (5JÜR: 91,5%). Bei Patienten, die zwischen 51 und 60 Jahren alt waren, lag die mittlere Überlebenszeit bei 114,7 Monaten (5JÜR: 86,3%). Bei Patienten älter als 70 Jahre lag dieser Wert bei 91,1 Monaten (5JÜR: 67,0%).

Anhand univariater Testverfahren ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Mortalitätsrisiko der Gruppen demonstrieren ($p<0,001$) (Tabelle VII im Anhang).

3.4.2.3 Lokalisation des Primärtumors

In der Gruppe der Patienten, deren Primärtumor sich im Kopf- Halsbereich befand, lag die mittlere Überlebenszeit bei 106,6 Monaten (5JÜR: 91,5%). Bei Patienten, deren Primärtumor am Rumpf lokalisiert war, wurde eine mittlere Überlebenszeit von 108,5 Monaten beobachtet (5JÜR: 81,2%). War der Primärtumor an der oberen Extremität lokalisiert, lag die mittlere Überlebenszeit der Patienten in dieser Gruppe bei 110,7 Monaten (5JÜR: 87,7%), während sich das mittlere OS bei Patienten, deren Primärtumor an der unteren Extremität lokalisiert war auf 118,9 Monate belief (5JÜR: 90,2%). Patienten mit akral lokalisierten Primärtumoren besaßen eine mittlere Überlebenszeit von 106,7 Monaten (5JÜR: 84,6%) (Tabelle VII im Anhang).

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied im Mortalitätsrisiko der Gruppen ermittelt ($p=0,230$).

3.4.2.4 Dicke des Primärtumors

Primärtumoren mit einer Dicke $<0,75$ mm waren mit einer mittleren Überlebenszeit von 116,78 Monaten assoziiert (5JÜR: 91,7%).

Besaß der Primärtumor eine Dicke zwischen 0,76 und 1,00 mm, so lag das mittlere Gesamtüberleben der Patienten in dieser Gruppe bei 122,0 Monaten (5JÜR: 98,7%). Bei Patienten mit einer Tumordicke zwischen 1,01 mm und 1,50 mm wurde eine mittlere Überlebenszeit von 122,7 Monaten beobachtet (5JÜR: 95,2%). Mit steigende Tumordicke nahm das mittlere OS ab: bei Patienten mit Primärtumordicken >4 mm lag die mittlere Überlebenszeit bei 76,43 Monaten (5JÜR: 51,8%) (**Tabelle VII im Anhang**).

Univariate Analysen zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied im Mortalitätsrisiko der Gruppen ($p<0,001$).

3.4.2.5 Clark Level des Primärtumors

In der Gruppe der Patienten, deren Primärtumor ein Clark Level von II besaß, ließ sich eine mittlere Überlebenszeit von 112,0 Monaten beobachten (5JÜR: 93,8%). Lag das Clark Level des Primärtumors bei Level III, so belief sich die mittlere Überlebenszeit in dieser Gruppe auf 116,0 Monate (5JÜR: 89,1%) (**Tabelle VII im Anhang**). Bei Patienten in der Gruppe der Primärtumoren mit Clark Level IV betrug die mittlere Überlebenszeit 110,6 Monate (5JÜR: 84,2%). Bei Patienten, deren Primärtumor ein Clark Level von V besaß, lag das mittlere OS bei 81,3 Monaten (5JÜR: 64,6%).

Mittels univariater Testverfahren konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im Mortalitätsrisiko der Gruppen ermittelt werden ($p=0,007$).

3.4.2.6 Histologischer Typ des Primärtumors

Bei Patienten, deren Primärtumortyp einem NM entsprach, wurde eine mittlere Überlebenszeit von 104,5 Monaten beobachtet (5JÜR: 76,6%). Entsprach der Primärtumor einem SSM, so ließ sich bei Patienten in dieser Gruppe ein mittleres OS von 120,8 Monaten beobachten (5JÜR: 93,6%), Patienten mit einem sekundär knotigen SSM besaßen eine mittlere Überlebenszeit von 114,5 Monaten (5JÜR: 85,9%).

Univariate Testverfahren zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied im Mortalitätsrisiko der Gruppen ($p<0,001$) (**Tabelle VII im Anhang**).

3.4.2.7 Besondere Merkmale des Primärtumors

Besondere Primärtumormerkmale waren mit unterschiedlichen mittleren Überlebenszeiten assoziiert: primär knotig: 107,6 Monate (5JÜR: 79,5%), sekundäre Knotenbildung: 111,4

Monate (5JÜR: 82,9%), Ulzeration: 96,3 Monate (5JÜR: 73,3%), Regression 121,1 Monate (5JÜR: 94,0%). Mittels univariater Testverfahren konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im Mortalitätsrisiko der Gruppen ermittelt werden ($p=0,001$).

Betrachtet man gesondert die Merkmale „Ulzeration“ (vorhanden/nicht vorhanden) und „Regression“ (vorhanden/nicht vorhanden), lässt sich Folgendes feststellen: Das Mortalitätsrisiko in den Gruppen „Ulzeration vorhanden“ (mittlere Überlebenszeit: 96,3 Monate, 5JÜR: 70,3%) und „Ulzeration nicht vorhanden“ (mittlere Überlebenszeit: 114,8 Monate, 5JÜR: 86,8%) unterscheidet sich in univariater Analyse signifikant ($p=0,001$).

Die mittlere Überlebenszeit in der Gruppe „Regression vorhanden“ liegt bei 121,1 Monaten (5JÜR: 94,1%), während sie in der Gruppe „Regression nicht vorhanden“ 112,9 Monate beträgt (5JÜR: 85%). Diese beiden Gruppen unterscheiden sich in univariater Analyse nicht statistisch signifikant in ihrem Mortalitätsrisiko ($p=0,163$) (**Tabelle VII im Anhang**).

3.4.2.8 Histologischer Befund der SLNE

Bei Patienten mit einem positiven Befund in der SLNE konnte eine mittlere Überlebenszeit von 94,9 Monaten beobachtet werden (5 JÜR: 69,1%). Lag ein negativer histologischer Befund in der SLNE vor, so betrug die mittlere Überlebenszeit von Patienten in dieser Gruppe 119,8 Monate (5JÜR: 91,1) (**Abb.XV**).

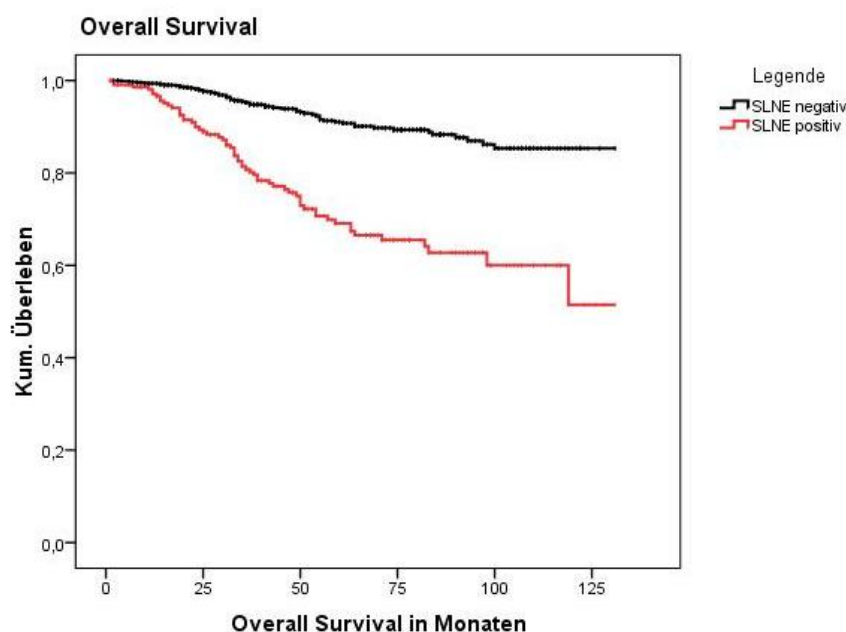


Abb. XV. Overall Survival getrennt nach SLNE-Befund

Betrachtet man gesonderten SLNE-positive Patienten und trennt sie nach Metastasierungsgrad, zeigt sich, dass Patienten mit Mikrometastasen ein mittleres OS von 100,4 Monaten besaßen (5JÜR: 77,7%), während die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit Makrometastasen bei 92,6 Monaten lag (5JÜR: 67,5%) (**Abb. XVI**).

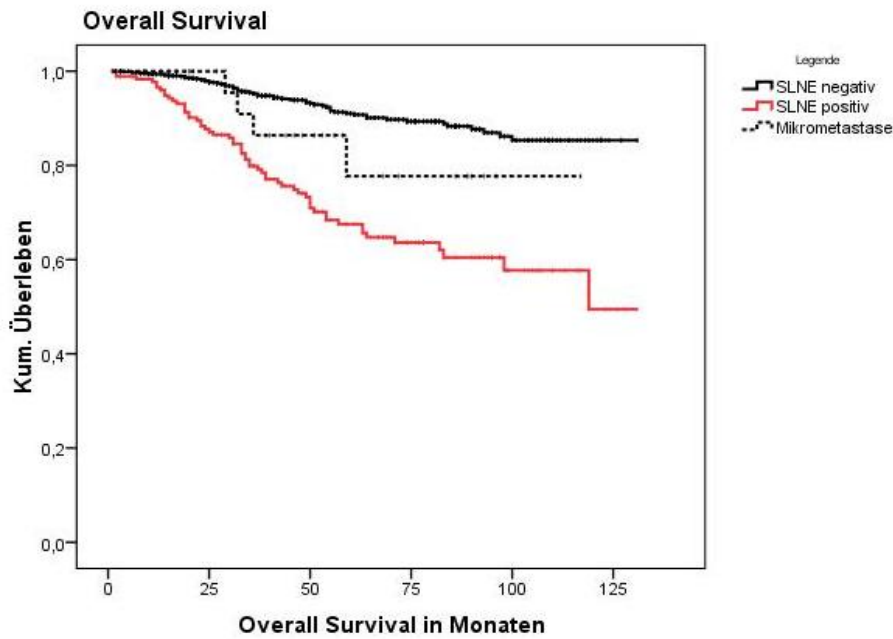


Abb XVI. Overall Survival getrennt nach SLNE-Befund (SLN-negativ, Makrometastase, Mikrometastase)

3.4.2.9 Histologischer Befund der CLND

In der Gruppe der Patienten, bei denen nach einem positiven SLNE-Befund eine CLND (mittlere Gesamtüberlebenszeit: 91,9 Monate) durchgeführt wurde, stellt sich die Verteilung der Überlebenszeiten wie folgt dar (**Abb.XVII**):

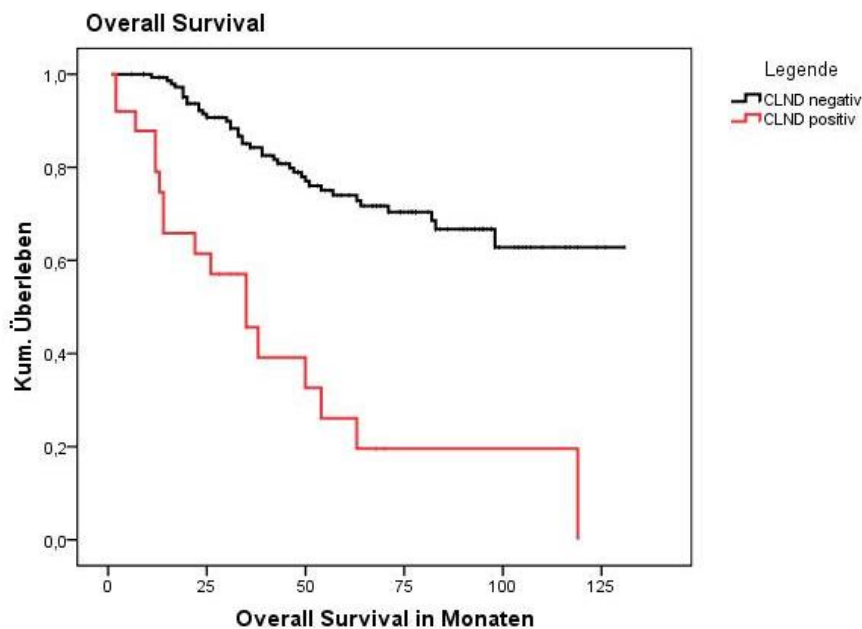


Abb XVII. Overall Survival getrennt nach CLND-Befund

Patienten mit einem positiven Befund in der CLND besitzen eine mittleres OS von 46,0 Monaten (5JÜR: 26,1%), während in der Gruppe der Patienten mit einem negativen CLND-Befund eine mittlere Überlebenszeit von 100,3 Monaten zu beobachten war (5JÜR: 74,0%).

3.4.3 Ergebnisse univariater und multivariater Überlebenszeitanalysen

3.4.3.1 Disease-free Survival

Es wurden univariate sowie multivariate (Log Rank Test und Cox-Modell) überlebenszeitbezogene Modelle berechnet, um Merkmale des Patientenkollektivs zu identifizieren, welche mit einem erhöhten Progressionsrisiko einhergehen.

Mittels univariater Analyse konnten innerhalb der Merkmalsgruppen „Lokalisation des Primärtumors“ ($p=0,007$), „Dicke des Primärtumors“ ($p<0,001$), „Clark Level des Primärtumors“ ($p=0,031$), „Histologischer Typ des Primärtumors“ ($p<0,001$), „Besondere Merkmale des Primärtumors“ ($p<0,001$), „Histologischer Befund der SLNE“ ($p<0,001$), „Befund der CLND“ ($p<0,001$) sowie „Ulzeration vorhanden/nicht vorhanden“ ($p<0,001$) statistisch signifikant Unterschiede im Progressionsrisiko festgestellt werden (**Tabelle V im Anhang**).

Um Merkmale zu identifizieren, die als unabhängige Variablen mit einem erhöhten Progressionsrisiko assoziiert sind, wurden multivariate Modelle berechnet. Als unabhängig das DFS-beeinflussende Faktoren konnten die Tumordicke in mm ($p<0,001$), der histologische Befund des SLN ($p<0,001$) sowie die Lokalisation des Primärtumors ($p=0,014$) identifiziert werden (**Tabelle XI im Text**).

Die Verteilung des Hazard Ratios (HR) in Bezug auf die Primärtumordicke stellte sich wie folgt dar:

Als Referenzgruppe wurden Tumoren mit einer Dicke zwischen 0 und 1 mm gewählt ($HR=1$). Tumoren in der Dickengruppe 1,01-1,50 mm besaßen ein HR von 1,09, während für Tumoren mit einer Dicke zwischen 1,51 und 2,00 mm ein HR von 1,92 berechnet wurde. Tumoren deren Dicke zwischen 2,01 und 4 mm lag, waren mit einem HR von 4,22 assoziiert, während Tumoren, die dicker als 4 mm waren, ein HR von 6,50 besaßen.

Betrachtet man das Merkmal „Histologischer Befund des SLN“ als unabhängigen prognostischen Faktor, geht ein positiver SLN-Befund mit einem HR von 3,47 einher.

In Bezug auf die Lokalisation des Primärtumors, ebenfalls ein unabhängiger prognostischer Faktor, liegt die folgende Verteilung der HR in den Subgruppen vor: Als Referenzgruppe wurden hier die am Rumpf lokalisierten Tumoren gewählt ($HR=1$). Primärtumoren im Kopf-Halsbereich: HR 1,54; Tumoren an der oberen bzw. unteren Extremität: HR 0,41 bzw. 0,72; akral lokalisierte Tumoren: HR 0,65. (**Tabelle XI im Text**).

Tabelle XI. Überlebenszeit-beeinflussende Faktoren (multivariates Modell)

Modell: Cox-Modell						
Eingeschlossene Variablen (DFS): Histologischer Befund des SLN, Dicke des PT in mm; Clark Level des PT; Histologischer Typ des PT; Ulzeration, Lokalisation des PT						
Eingeschlossene Variablen (OS): Histologischer Befund des SLN, Dicke des PT in mm; Clark Level des PT; Histologischer Typ des PT; Ulzeration, Alter, Geschlecht						
Disease-free Survival				Overall Survival		
Variable	p	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall
Dicke des PT in mm	<0,001			<0,001		
Referenzgröße: 0-1		1			1	
1,01mm-1,5mm	0,829	1,09	0,479-2,506	0,670	1,23	0,476-3,166
1,51mm-2mm	0,113	1,92	0,856-4,349	0,112	2,13	0,839-5,401
2,1mm-4,0mm	<0,001	4,22	1,994-8,940	0,020	3,99	1,680-9,541
>4mm	<0,001	6,50	2,916-14,507	<0,001	6,93	2,764-17,375
SLN-Befund	<0,001			<0,001		
Referenzgröße: negativ		1			1	
SLN-Positiv		3,47	2,452-4,899		2,61	1,774-3,840
Lokalisation des PT	0,014					
Referenzgröße: Rumpf		1				
Kopf	0,187	1,54	0,811-2,198			
Obere Extremität	0,011	0,41	0,203-0,812			
Untere Extremität	0,101	0,72	0,468-1,066			
Akral	0,177	0,65	0,344-1,217			
Alter bei OP				0,001	1,026	1,010-1,042
Geschlecht				0,012		
Referenzgröße:männlich					1	
weiblich					0,595	0,396-0,893

3.4.3.2 Overall Survival

Es wurden univariate sowie multivariate (Log Rank Test bzw. Cox-Modell) Überlebenszeitanalysen bezüglich des OS durchgeführt, um Merkmale des Patientenkollektivs zu identifizieren, die zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko führen.

Mittels univariater Analysen konnten innerhalb der Merkmalsgruppen „Geschlecht“ (p =0,001), „Alter“ (p<0,001), „Dicke des Primärtumors“(p<0,001), „Clark Level des Primärtumors“(p=0,007), „Histologischer Typ des Primärtumors“(p<0,001), „Besondere Merkmale des Primärtumors“ (p=0,001), „Histologischer Befund der SLNE“ (p<0,001), „Befund der CLND“ (p<0,001), sowie „Ulzeration vorhanden/nicht vorhanden“(p=0,001) statistisch signifikante Unterschiede im Mortalitätsrisiko nachgewiesen werden (**Tabelle VII im Anhang**).

Merkmale, die als unabhängige Variablen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert waren, wurden mittels multivariater Modellen identifiziert: Als unabhängig das OS beeinflussende Faktoren konnten die Dicke des Primärtumors in mm (p<0,001), der

histologische Befund des SLN ($p < 0,001$), das Alter bei OP ($p = 0,001$) sowie das Geschlecht ($p = 0,012$) identifiziert werden.

Die Hazard Ratios für die verschiedenen Tumordickengruppen stellten sich folgendermaßen dar: Die Referenzgruppe der Tumoren mit einer Dicke < 1 mm besaß ein HR von 1. Tumoren in der Dickengruppe zwischen 1,01 und 1,50 mm gingen mit einem HR von 1,23 einher. Tumoren mit einer Dicke zwischen 1,51 und 2,00 mm waren mit einem HR von 2,13 assoziiert, während das Hazard Ratio der Tumoren mit einer Dicke zwischen 2,01 und 4,00 mm bei 3,99 lag. Tumoren dicker als 4 mm besaßen ein HR von 6,93 (**Tabelle XI im Text**).

Betrachtet man den histologischen Befund des SLN als unabhängigen prognostischen Faktor, lag für positive Befunde ein HR von 2,61 vor, für negative Befunde betrug das HR 1.

Beim Faktor „Alter“ (betrachtet als fortlaufende Variable) betrug das HR 1,026.

Im Hinblick auf männliche Patienten lag bei weiblichen Patienten ein HR von 0,595 vor.

3.5 Einfluss des OP-Modus auf den Krankheitsverlauf

Die Verlässlichkeit der SLN-Darstellung nach zuvor erfolgter Operation im Bereich des Primärtumors soll überprüft, und einen eventueller Einfluss eines zweizeitigen Vorgehens (Primärtumor-OP und SLNE an getrennten Terminen) auf Überlebenszeiten evaluiert werden.

Die Reproduzierbarkeit der Lymphknotenszintigraphie lässt sich zunächst exemplarisch anhand der Beispiele zweier Patienten (A und B), bei denen jeweils zwei Lymphknotenszintigraphien durchgeführt wurden, je einmal vor und einmal nach Primärtumorexzision, demonstrieren. Eine ursprünglich geplante SLNE konnte bei diesen beiden Patienten nicht direkt im Anschluss an die Primärtumorexzision durchgeführt werden, da sie Metformin eingenommen hatten. Somit wurde bei Beiden nach jeweils 3 Tagen eine zweite Lymphknotenszintigraphie durchgeführt, um die SLN erneut zu markieren und exstripiert zu können. Bei beiden Patienten wurden durch die zweite Lymphknotenszintigraphie jeweils dieselben SLN in den selben Lymphabflussbasins lokalisiert, wie zuvor (**Bilder Va bis VIb im Anhang**).

Um der Frage nachzugehen, ob der Operations-Modus (OP des Primärtumors und SLNE am selben Termin/ OP des Primärtumors und SLNE an getrennten Terminen) einen signifikanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat, wurden univariate Korrelationsanalysen (Chi^2 Test) sowie Überlebenszeitschätzungen nach Kaplan-Meier (Log Rank Test zum Vergleich der Gruppen) durchgeführt.

3.5.1 Ergebnisse univariater Korrelationsanalysen

In der Gruppe der Patienten, bei denen die Operation des Primärtumors und die SLNE am selben Termin durchgeführt worden war, ließ sich bei 59 Patienten (19,30%) eine

Progression, und in 246 Fällen (80,70%) kein Fortschreiten der Krankheit beobachten. Bei 88 (16,00%) Patienten, bei denen die Operation des Primärtumors und die SLNE an getrennten Terminen erfolgt war, kam es zur Krankheitsprogression, 461 (84,0%) blieben progressionsfrei.

Es war mittels univariater Testverfahren kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem OP-Modus und der Variablen „Erstprogression“ nachweisbar ($p=0,219$) (Tabelle XI im Anhang), ebenso kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem OP-Modus und der Art der Erstprogression, speziell im Hinblick auf Lymphknotenprogression ($p=0,304$). Zu Lymphknotenprogression kam es in der Gruppe der zweizeitig operierten Patienten in 20 Fällen (3,6%), in der Gruppe der einzeitig operierten Patienten in 15 Fällen (4,91%) (Tabelle XII im Anhang).

3.5.2 Ergebnisse univariater Überlebenszeitanalysen

In der Gruppe der Patienten, bei denen Primär-OP und SLNE an unterschiedlichen Terminen erfolgten, lag das mittlere erkrankungsfreie Überleben bei 110,0 Monaten. Patienten, bei denen Primär-OP und SLNE am selben Termin erfolgten, wiesen ein mittleres DFS von 104,54 Monaten auf. Univariate Testverfahren (log Rank Test) konnten keinen signifikanten Unterschied im Progressionsrisiko der beiden Gruppen belegen ($p=0,472$) (Tabelle XII im Text).

Das mittlere OS betrug in der Gruppe der Patienten, bei denen Primärtumoroperation und SLNE an zwei Terminen erfolgten, 113,4 Monate. Bei Patienten, bei denen SLNE und Primärtumorexzision am selben Termin erfolgte, ließ sich ein mittleres Gesamtüberleben von 113,3 Monaten beobachten. Mittels univariater Testverfahren konnte kein signifikanter Mortalitätsunterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden ($p=0,844$) (Tabelle XII im Text).

Tabelle XII. Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier (DFS und OS) getrennt nach OP-Modus

	DFS (Log Rank Test: Sig=0,472)	OS (Log Rank Test: Sig=0,844)
	Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten	Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten
Primär-OP und SLNE an getrennten Terminen	110,02	113,39
Primär-OP und SLNE am gleichen Termin	104,54	113,29
Gesamt	108,56	113,41

Betrachtet man gesondert die Überlebenszeiten der SLN-positiven und SLN-negativen Patienten in den Gruppen „Primär-OP und SLNE am gleichen Termin“ und „Primär-OP und SLNE an getrennten Terminen“, zeigen sich diese Ergebnisse:

In der Gruppe der SLN-positiven Patienten lag das mittlere DFS der Patienten, bei denen Primär-OP und SLNE am selben Termin erfolgten, bei 77,6 Monaten (**Abb.XVIII**), bei den zweizeitig operierten Patienten bei 82,1 Monaten.

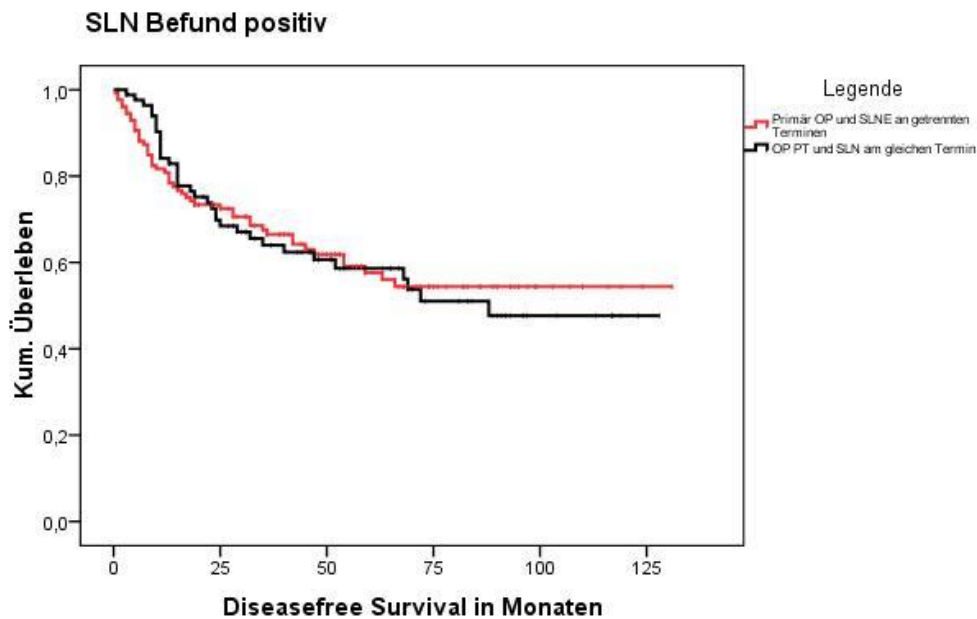


Abb. XVIII. Disease-free Survival bei SLN-positiven Patienten

Mittels univariater Testverfahren (Log Rank Test) ließ sich kein signifikanter Unterschied im Progressionsrisiko der beiden Gruppen feststellen ($p=0,805$)

In der Gruppe der SLN-negativen Patienten betrug das mittlere erkrankungsfreie Überleben der einzeitig operierten Patienten 113,9 Monate, das derer die an zwei Terminen operiert wurden 118,7 Monate (**Abb. XIX**).

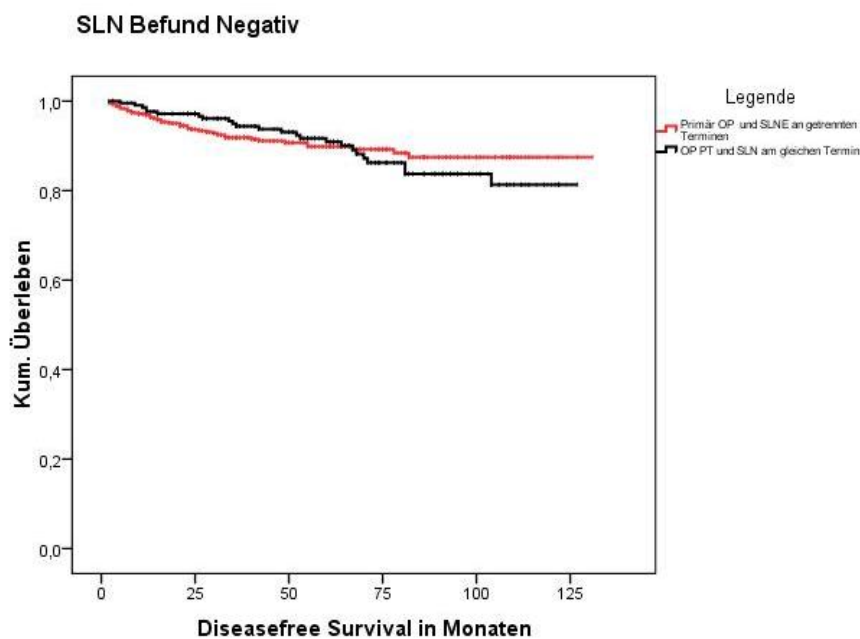


Abb.XIX. Disease-free Survival bei SLN-negativen Patienten

Ein Unterschied im Progressionsrisiko der Gruppen wurde durch univariate Testverfahren nicht nachgewiesen ($p=0,805$) .

IV Diskussion

4.1 Das Studienkollektiv

Betrachtet man das untersuchte Kollektiv im Kontext bisher publizierter Studien, die mit vergleichbaren Zielsetzungen durchgeführt wurden, das heißt prädiktive Faktoren für positive Lymphknoten-Befunde in der SLNE respektive CLND, sowie krankheitsbezogene prognostisch wichtige Faktoren zu identifizieren, zeigen sich einige relevante Übereinstimmungen:

Die untersuchte Patientengruppe bestand zu 56,8% aus männlichen und zu 43,2% aus weiblichen Patienten. Diese Daten decken sich mit den in anderen Studien beschriebenen Geschlechterverteilungen (58% männliche und 42% weibliche Patienten in einer von Roka et al. im Jahr 2005 publizierten Studie, 54% männliche und 46% weibliche Patienten in einer von Sabel et al. 2005 publizierten Studie) [65, 66].

Das mittlere Patientenalter betrug 52,9 Jahren. Auch dieser Wert ist kongruent mit bisher in der Literatur beschriebenen Altersverteilungen (56,1 Jahre einer Publikation von Roka et al. 2008 und 47 Jahre in einer Publikation von McMasters et al. aus dem Jahr 2002) [67, 68].

Die mittlere Tumordicke nach Breslow lag in den durchgeführten Untersuchungen bei 2,15 mm. Es finden sich in der Literatur beschriebene vergleichbare Patientengruppen, bei denen die mittlere Tumordicke bei 2,7 mm [65] beziehungsweise bei 2,3 mm [69] lag, allerdings existieren auch mehrere Publikationen, die Patientengruppen mit einer deutlich höheren mittleren Tumordicke beschrieben (3,5 mm [70] und 3,1 mm [71]).

Noduläre Melanome (37,2%) und superfiziell spreitende Melanome (33,1%) waren die am häufigsten vorkommenden Primärtumortypen. Dies geht mit bisher von anderen Autoren beschriebenen Verteilungen einher [68, 71].

Das hier untersuchte Kollektiv stimmte also in seiner Struktur weitgehend mit anderen in vergleichbaren Studien beschriebenen Patientengruppen überein. Da alle Patienten an der selben Institution behandelt und nachbeobachtet wurden (Monocenter Studie), war zudem eine hohe diagnostische Kongruenz und Qualität gewährleistet. Dies wird durch eine SLN-Detektionsrate von 97,24% unterstrichen. Somit ist die Aussage zulässig, dass die Ergebnisse, die durch Untersuchungen am hier vorliegenden Patientengut gewonnen worden sind, allgemein gültig sind.

4.2 Prädiktive Faktoren für positive Befunde in der SLNE

Die SLNE ist eine in der Versorgung von Melanompatienten etablierte Prozedur mit hohem diagnostischem Wert, da nachgewiesen werden konnte, dass der Tumorzellbefall des SLN der wichtigste prognostische Parameter in Bezug auf progressionsfreies- und Gesamtüberleben ist [56]. Allerdings liegt bei einem überwiegenden Anteil der Patienten, bei

denen eine SLNE durchgeführt wurde ein negativer histologischer Befund (75% negative SLN im aktuellen Kollektiv) vor. Dies wurde auch durch andere, prospektiv angelegte Studien deutlich (78% negative SLN) [69]. Deshalb ist es wichtig, Patienten zu identifizieren, die nur einem sehr geringen Risiko ausgesetzt sind, eine SLN-Metastasierung aufzuweisen, um diese Information bei der Entscheidung für oder gegen die Durchführung einer SLNE berücksichtigen zu können. Um abwägen zu können, wie hoch das Risiko einzelner Patientengruppen für einen positiven SLN-Befund ist und bei welchen Patienten auf Grund günstiger Merkmalskonstellationen auf eine SLNE verzichtet werden kann, wurden klinisch-pathologische Merkmale des Kollektivs in Bezug auf ihre Korrelation mit dem SLN-Status hin untersucht.

In univariater Analyse korrelierten mehrere Merkmale signifikant mit dem Befund des SLN. Die Dicke des Primärtumors, gemessen nach Breslow, unterteilt in die oben beschriebenen Dickengruppen, korrelierte signifikant ($p < 0,001$) mit dem SLN-Status. Auch in anderen publizierten Studien wurde die Primärtumordicke nach Breslow als univariat mit dem SLN-Status korrelierender Faktor beschrieben [72-75]. In der aktuellen Untersuchung ließ sich eine annähernd lineare Beziehung zwischen steigender Tumordicke und SLN-Positivität erkennen. Bei einer Dicke unter 0,75 mm fanden sich nur bei 5,7% der Patienten positive SLN, während in der Tumordickengruppe von 1,01-1,50 mm schon bei 16,8% der Patienten ein positiver Lymphknotenbefund vorlag. Bei Tumorendicken > 4 mm wiesen 57,3% der Patienten positive SLN auf.

Auch das Clark Level des Primärtumors korrelierte in univariater Analyse signifikant mit dem SLN-Status. Ähnlich der Tumordicke nach Breslow lag hier eine annähernd lineare Beziehung zwischen einem steigenden Clark Level und der Häufigkeit positiver SLN-Befunde vor. Bei Primärtumoren mit Clark Level I fanden sich 10,5% positive SLN-Befunde, während bei Clark Level III 18,4% und bei Clark Level V schon 42,4% der Patienten Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Diese Ergebnisse werden unterstützt durch vergleichbare Angaben anderer Autoren [69, 76]. Die Datenlage in Bezug auf das Clark Level als prädiktiven Faktor für positive Lymphknoten-Befunde bei dünnen Melanomen (< 1 mm) ist jedoch nicht eindeutig. Das Clark Level konnte in diesem Kontext bisher nicht definitiv mit dem SLN-Status korrelierend dargestellt werden [77].

Der histologische Typ des Primärtumors korrelierte univariat ebenfalls signifikant mit der Ausprägung des SLNE-Befundes ($p < 0,001$). Hierbei fiel auf, dass beim Vorliegen eines NM ein vergleichsweise hoher Prozentsatz positiver SLN-Befunde zu beobachten war (36,8%). Bei Patienten mit einem SSM wurden nur bei 13,4% positive SLN-Befunde erfasst. Lag ein SSM mit sekundärer Knotenbildung vor, stieg der Anteil positiver Lymphknotenbefunde auf 27,1%. Insgesamt erhöhte somit das Vorhandensein nodulärer Elemente im Primärtumor das Risiko der SLN-Metastasierung. In der Literatur gibt es ebenfalls Anhaltspunkte dafür, dass histologische Merkmale des Primärtumors univariat mit

dem SLN-Status korrelieren. Es wurde beschrieben, dass SSM seltener mit positiven SLN-Befunden einhergehen, während NM ein höheres Risiko der SLN-Metastasierung besitzen [69, 78]. Allerdings konnte anhand des aktuell beschriebenen Kollektivs eine Aussage von Homolak et al., dass akrolentiginöse Melanome mit einem höheren Risiko einhergehen, Lymphknotenmetastasen aufzuweisen als noduläre Melanome, nicht bestätigt werden.

Betrachtet man besondere Merkmale des Primärtumors hinsichtlich ihrer Korrelation mit dem SLN-Befund, zeigt sich hier eine in univariater Analyse signifikante Beziehung ($p < 0,001$). Besonders auffällig ist, dass ulzerierte Tumoren zu einem hohen Prozentsatz (38,3%) mit positiven Lymphknoten-Befunden einhergingen. Dies wird dadurch unterstützt, dass auch dann eine signifikante Korrelation zu beobachten war ($p < 0,004$), wenn man das Merkmal „Ulzeration“ als bivariate Variable (vorhanden/nicht vorhanden) in Bezug auf eine Beziehung zum SLN-Befund untersuchte. Zudem decken sich diese Ergebnisse mit denen anderer Autoren, die eine Ulzeration des Primärtumors ebenfalls als ein prognostisches Kriterium beschreiben [69, 79, 80]. Auffällig war auch, dass knotige Tumoren, beziehungsweise Tumoren mit sekundärer Knotenbildung zu einem relativ hohen Prozentsatz positive SLN-Befunde aufwiesen (29,2% bzw. 31,8%). Diese Assoziation wurde bisher in nur wenigen Studien beschrieben [81].

Tumoren, deren besondere Merkmale in die Untergruppe „Andere“ fielen, besaßen ebenfalls einen hohen Prozentsatz (37,1%) positiver SLN. Dies ist damit zu erklären, dass in dieser Gruppe unter anderem Primärtumoren mit prognostisch ungünstigen Merkmalen (wie amelanotische Melanome, desmoplastische Melanome, Melanome mit lokalen Satellitenmetastasen) zusammengefasst wurden, da hier nur geringe Fallzahlen vorlagen.

Eine in der Literatur oft hinsichtlich ihrer Korrelation mit dem SLN-Status untersuchte Größe ist die Regression des Primärtumors. In den vorliegenden Daten ließ sich in univariater Analyse jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein einer Regression und dem SLN-Befund nachweisen ($p = 0,589$). Dies steht somit im Gegensatz zu Ergebnissen von Testori et al., die einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Tumorregression und dem SLN-Status demonstrieren [79]. Diese Diskrepanz könnte damit zusammenhängen, dass im aktuellen Studienkollektiv die Zahl der Patienten, welche eine Primärtumorregression aufwiesen im Vergleich zu der Patientengruppe in der Studie von Testori et al. relativ klein war. Somit lassen sich von der hier betrachteten Untergruppe nur bedingt verallgemeinerbare statistische Trends ableiten. Allerdings wurde die Beobachtung, dass eine Regression kein prädiktiver Faktor für positive SLN-Befunde ist, kürzlich auch von Socrier et al. an einem größeren Patientenkollektiv bestätigt [82]. Die Datenlage hinsichtlich der Tumorregression als Entscheidungskriterium für oder gegen eine SLNE ist somit weiterhin nicht eindeutig. Auch in der aktuellen AJCC Klassifikation ist die Regression nicht mehr von Relevanz. Daher sollte diesem Merkmal in der Entscheidungsfindung eine untergeordnete Bedeutung beigemessen werden.

Um Merkmale zu identifizieren, die unabhängig voneinander mit dem SLN-Status korrelieren, wurden multivariate Modelle erstellt, die alle Variablen einschlossen, die univariat signifikant mit dem SLN-Befund assoziiert waren.

Als wichtigstes unabhängiges Kriterium konnte die Dicke des Primärtumors in Millimetern nach Breslow identifiziert werden ($p < 0,001$). Betrachtet man die Odds Ratios in den Tumordickengruppen, so ist zu erkennen, dass diese mit steigender Tumordicke zunehmen. Ein Tumor mit einer Dicke zwischen 1,01 und 1,50 mm besaß ein Odds Ratio von 2,31. Das heißt, dass ein Tumor in dieser Dickengruppe mit einem, in Bezug auf Tumoren mit einer Dicke unter 1 mm, 2,3fach erhöhtem Risiko einherging, einen SLN-Befall aufzuweisen. Bei Tumoren >4 mm (OR: 11,68) lag sogar ein um den Faktor 11,7 erhöhtes Risiko einer SLN-Metastasierung vor. Die Tatsache, dass in den hier vorliegenden Daten das Risiko eines positiven Lymphknotenbefundes mit steigender Tumordicke kontinuierlich anstieg, unterstreicht, dass die Tumordicke nach Breslow als wichtiges und zuverlässiges prognostisches Kriterium in Bezug auf den SLN-Status anzusehen ist. Dies wird durch andere Publikationen, welche die Primärtumordicke nach Breslow ebenfalls als äußerst wichtigen prognostischen Faktor identifizierten, bestätigt [79, 83, 84].

Das Clark Level, das in univariater Analyse signifikant mit der Ausprägung des SLN-Befundes korrelierte, konnte in multivariaten Modellen nicht als unabhängiges prognostisches Kriterium bestätigt werden. Dies widerspricht zunächst den Ergebnissen von McMasters et al. aus dem Jahr 2001, denn hier wurde das Clark Level als unabhängiger prognostischer Faktor dargestellt [69]. Allerdings stimmen die aktuellen Ergebnisse jedoch mit denen einiger anderer Autoren überein [83]. Die Ursache für diese unklare Studienlage könnte darin liegen, dass ein Zusammenhang und eine Überlagerung zwischen den Faktoren „Clark Level“ und „Tumordicke nach Breslow“ besteht. Die Tumordicke nach Breslow wird jedoch, dokumentiert auch durch die hier vorliegenden Daten, als der prognostisch wichtigere Faktor eingestuft.

Als zweiter unabhängig korrelierender Faktor konnte der histologische Typ des Primärtumors identifiziert werden ($p=0,03$). Anhand der Odds Ratios der verschiedenen Tumortypen ist zu erkennen, dass besonders Tumoren mit knotigen Elementen und ALM mit einem erhöhten Risiko der SLN-Metastasierung einhergingen. In Bezug auf das NM besaß das sekundär knotige SSM ein OR von 0,78 während ein SSM ohne Knotenbildung (OR: 0,56) ein fast halbiertes Risiko eines Lymphknotenbefalls aufwies. Akrolentiginöse Melanome (OR: 0,89) waren mit einem Risiko SLN-Metastasen aufzuweisen assoziiert, das ähnlich dem des nodulären Melanoms war. Die Tatsache, dass histologische Merkmale des Primärtumors einen prädiktiven Wert besitzen könnten und besonders Tumoren mit knotigen Elementen mit erhöhten Risiken einhergehen, einen SLN-Befall aufzuweisen, wurde in dieser Form nur von wenigen anderen Autoren beschrieben [81].

Beim spitzoiden Melanom (OR: 0,25) bestand ein deutlich reduziertes Risiko der Lymphknotenmetastasierung, was nochmal durch die sehr geringe (8,8%) Anzahl an positiven SLN-Befunden bei Patienten mit dieser Melanomform unterstrichen wurde. In der Literatur wurden ähnliche Trends beschrieben [85, 86]. Da ein spitzoides Melanom jedoch in vielen Fällen histologisch nur schwer von einem benignen Spitz-Nävus abzugrenzen ist, und deshalb eine klare Differenzierung und Aussage über die Malignität der Läsion problematisch ist, fällt es schwer, trotz der hier vorliegenden Daten eine grundsätzliche Aussage gegen eine SLNE bei Patienten mit solchen Tumoren zu tätigen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die oben beschriebenen Daten zeigen, dass die Tumordicke gemessen nach Breslow der am weitaus wichtigste prognostische Faktor hinsichtlich des SLN-Status ist. Auch, dass eine Dicke von 1 mm als Trennpunkt für die Durchführung einer SLNE etabliert ist, wird durch die aktuellen Ergebnisse bekräftigt, da Patienten mit Tumoren <1,00 mm einem weniger als halb so großen Risiko ausgesetzt sind, positive SLN-Befunde aufzuweisen als Patienten mit Melanomen einer Tumordicke von 1,01-1,5 mm. Somit sollte bei Patienten mit Tumoren <1,00 mm, sofern keine weiteren prognostisch ungünstigen Faktoren vorliegen, auch weiterhin routinemäßig keine SLNE durchgeführt werden, um diesen die zusätzliche Morbidität dieses Eingriffs zu ersparen. Nichtsdestotrotz muss erwähnt werden, dass auch in dieser Gruppe ein, wenn auch geringes, Restrisiko besteht, einen Lymphknotenbefall aufzuweisen (5,7% - 8,5 % positive SLN-Befunde). Bei der Entscheidung für oder gegen eine SLNE bei Patienten mit Primärtumoren <1 mm sollten zusätzliche Kriterien wie das Vorhandensein einer Ulzeration, die Mitoserate und eventuell auch der histologische Primärtumortyp berücksichtigt werden.

In den aktuellen Daten wurde der histologische Typ des Primärtumors als unabhängiges Kriterium in Bezug auf den SLN-Status identifiziert. Tumoren mit knotigen Anteilen, beziehungsweise akrolentiginöse Tumoren waren mit vergleichsweise hohen Raten positiver Lymphknotenbefunde assoziiert. Somit kann überlegt werden, diese Merkmale mit zu berücksichtigen, um das Risiko einer SLN-Metastasierung abzuschätzen. Ob bei Patienten mit spitzoiden Melanomen und sonstiger vorteilhafter Befundkonstellation von der Durchführung einer SLNE abgesehen werden kann, ist auf Grund des äußerst niedrigen Risikos dieser Patienten SLN-Metastasen zu besitzen zu diskutieren, und im Einzelfall abzuwägen.

4.3 Prädiktive Faktoren für positive Befunde in der CLND

Patienten, bei denen in der SLNE ein metastatischer Befall von einem oder mehreren Sentinel-Lymphknoten diagnostiziert worden ist, wird, dem augenblicklichen Therapiestandard entsprechend, die Durchführung einer CLND empfohlen [26]. Es ist jedoch Gegenstand aktueller Diskussionen, in wieweit eine Entscheidung für oder gegen eine CLND vom Ausmaß und der Morphologie des SLN Befalls abhängig gemacht werden sollte [87-89]. Man muss davon ausgehen, dass im Falle von SLN-Metastasen auch andere im Lymphabflussgebiet vorhandene Lymphknoten, sogenannte NSLN, betroffen sein können. Dementsprechend wird bei SLN-positiven Patienten eine CLND durchgeführt, um lokoregionäre Tumorfreiheit zu erreichen. Morton et. al konnten im Rahmen einer Subgruppenanalyse der Melanoma-selective-lymphadenectomy-trial-I-Studie demonstrieren, dass Patienten, bei denen nach positiver SLNE eine CLND durchgeführt wurde, im Vergleich zu Patienten, bei denen eine Lymphknotendissektion erst im klinisch manifesten Metastasierungsstadium durchgeführt wurde, einen signifikanten Überlebensvorteil besitzen [90]. Dass Patienten speziell in frühen Metastasierungsstadien von einer CLND profitieren, konnte auch von Kretschmer et al. gezeigt werden [91].

Trotzdem ist die CLND eine Prozedur, die für den Patienten mit einer zusätzlichen Morbidität verbunden ist. Hinzu kommt, dass nur bei einem geringen Prozentsatz der Patienten mit positiven SLN-Befund tatsächlich auch weitere Metastasen in NSLN diagnostiziert werden (14,8% in der aktuellen Studie, 20,8% beziehungsweise 24% in bisher beschriebenen Kollektiven) [71, 92]. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, Patienten identifizieren zu können, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit weitere Lymphknoten betroffen sind und die somit von einer CLND profitieren. Auf der anderen Seite könnte Patienten, bei denen das Risiko einer weiteren Lymphknotenmetastasierung nur sehr gering ist, die zusätzliche Belastung einer CLND erspart werden.

Um patienten- und primärtumorbezogene Merkmale zu identifizieren, die einen signifikanten prädiktiven Wert in Bezug auf das CLND-Ergebnis haben, wurde zunächst eine univariate Analyse der erhobenen Daten durchgeführt. Die Merkmalsgruppe „Besondere Charakteristika des Primärtumors“ ($p=0,027$) und die Tumordicke in Millimeter nach Breslow (mediane Tumordicke, $p=,022$) wurden als signifikant mit dem CLND-Ergebnis korrelierende Faktoren dargestellt. Alle anderen erhobenen Parameter korrelierten nicht signifikant mit dem CLND-Befund. Es wurde keine zusätzliche multivariate Analyse durchgeführt, da die univariate Assoziation des CLND-Befundes mit besonderen Charakteristika des PT auf Grund der teilweise geringen Fallzahlen in den Untergruppen kritisch interpretiert werden muss. In anderen bisher publizierten Studien konnten mitunter bereits auf der Stufe der univariaten Analyse keine prädiktiven Faktoren in Bezug auf CLND-Ergebnisse nachgewiesen werden [67, 68].

Bereits von Reeves et al. konnte gezeigt werden, dass histologische Merkmale des Primärtumors, insbesondere eine Ulzeration, prognostische Relevanz hinsichtlich des NSLN-Status besitzen, da der hier angewendete S-U Score (Size/Ulceration) als unabhängiger prädiktiver Parameter beschrieben wurde [93]. Die Analyse der aktuellen Daten zeigte jedoch, dass nicht bei Patienten mit ulzerierten Primärtumoren (12% positive CLND-Ergebnisse), sondern bei Patienten mit regressiven Primärtumoren (28,6% positive CLND-Ergebnisse) der höchste Prozentsatz an NSLN-Positivität beobachtet wurde. Betrachtete man „Ulzeration“ und „Regression“ in Bezug auf die Ausprägung des CLND-Befundes gesondert als bivariate Variablen, ließen sich in beiden Fällen jedoch keine signifikanten Korrelationen mehr nachweisen. Diese Beobachtung, und die oft uneindeutigen Ergebnisse anderer Autoren zeigen, dass es weiterhin problematisch ist, definitive patienten- oder primärtumorbezogene Kriterien festzulegen, die eine reproduzierbar signifikante Korrelation mit dem CLND-Befund aufweisen [92].

Die aktuell vorliegenden Daten basieren nur auf den Ergebnissen univariater Analysen und müssen auf Grund teilweise geringer Fallzahlen differenziert betrachtet werden. Es ist allerdings zu diskutieren, ob das Vorhandensein einer Regression oder Ulzeration in Bezug auf eine CLND-Positivität als negativer Prädiktor in Betracht zu ziehen ist.

Ein Tumormerkmal, das von mehreren Autoren als prognostisches Kriterium identifiziert wurde, ist die Primärtumordicke in Millimetern [66, 71, 94]. Anhand der aktuellen Daten konnte dieses Merkmal nicht als signifikant mit dem CLND-Befund korrelierend dargestellt werden, solange man die Tumordicke in definierte Gruppen einteilte ($p=0,130$). Allerdings bestand eine statistisch signifikante Korrelation ($p= 0,022$) der medianen Tumordicke (3,03 mm bei NSLN-positiven und 2,22 mm bei NSLN-negativen Patienten) und dem CLND-Ergebnis. Diese Korrelation wird dadurch unterstrichen, dass eine fast lineare Beziehung zwischen dem Anstieg der Tumordicke innerhalb der Tumordickengruppen und dem Prozentsatz positiver CLND-Befunde im Sinne eines statistischen Trends bestand. Die Beobachtungen stützen somit die Aussage der oben genannten Autoren, die Primärtumordicke nach Breslow als das prognostisch relevanteste Kriterium anzusehen.

Patienten mit mikrometastatischem Befall des SLN, bei denen darauffolgend eine CLND durchgeführt wurde, wiesen zu 100% negative NSLN-Befunde auf. Dies wurde ebenfalls von anderen Autoren in ähnlicher Weise beschrieben [95]. Demnach sollte bei Patienten mit SLN-Mikrometastasen eine sorgfältige Abwägung erfolgen, und eine CLND nur im Falle weiterer prognostisch ungünstiger Befundkonstellationen (wie zum Beispiel eine Ulzeration oder Regression des Primärtumors) definitiv empfohlen werden. Ein Großteil dieser Patienten scheint von einer zusätzlichen Operation nicht zu profitieren.

Anhand der aktuellen Ergebnisse konnten zwar keine patienten- oder primärtumorbezogenen Merkmale eingegrenzt werden, die eine durch multivariate Modelle

bestätigte signifikante Korrelation mit dem CLND-Befund besaßen. Es wurden jedoch Tumormerkmale wie „Ulzeration“, „Regression“ sowie „Dicke in mm“ identifiziert, bei denen statistische Assoziationen zu beobachten waren, die auf eine prognostische Relevanz dieser Merkmale hinweisen. Bei der Indikationsstellung für eine CLND könnten diese Faktoren also mit berücksichtigt werden, um zu einer auf individuelle Merkmalskonstellationen abgestimmten Abwägung beizutragen.

Von verschiedenen Autoren wie Starz, Dewar und Reeves wurde bereits beschrieben, dass neben patienten- und primärtumorbezogenen Merkmalen weitere morphologische Charakteristika der SLN-Metastasierung bestehen, die eine prognostische Wertigkeit bezüglich des CLND-Befundes besitzen [93, 96, 97]. In diese Richtung besteht weiterhin Forschungsbedarf, um durch eine gezielte Aufarbeitung und Analyse der histologischen SLN-Befunde Informationen zu gewinnen, die dazu beitragen können, Patienten, die von einer CLND profitieren, von denen abzugrenzen, denen die Belastung einer zusätzlichen Operation erspart werden könnte.

4.4 Das Disease-free Survival beeinflussende Faktoren

Die Bedeutung der Sentinel-Lymphonodektomie als ein wichtiges Verfahren im Rahmen des Tumorstagings beim malignen Melanom ist international weitgehend anerkannt, und dementsprechend sind SLNE-Befunde mit in das aktuelle AJCC Staging System integriert [33]. Neben der Tatsache, dass abhängig vom SLN-Befund wichtige Therapieentscheidungen getroffen werden, ist die Information über den Verlauf und eventuellen Progress der Krankheit natürlich für den Patienten selbst von allergrößter Bedeutung. Deshalb ist es wichtig möglichst viele Parameter zu identifizieren, die zuverlässige prognostische Aussagen zum Krankheitsverlauf zulassen. So kann eine so individuell wie möglich auf den Patienten zugeschnittene Prognose abgegeben und Therapie geplant werden.

Um die prognostische Wertigkeit des SLN-Befundes im Hinblick auf das DFS differenzierter beurteilen zu können, und um patienten- sowie primärtumorbezogene Merkmale zu identifizieren die eine Relevanz hinsichtlich des DFS besitzen, wurden die vorliegenden Daten anhand von Kaplan-Meier Modellen und multivariaten Analysen (Cox-Modell) aufgearbeitet.

Die Auswertung der Daten mittels Kaplan-Meier Methode und Log Rank Test ergab, dass innerhalb dieser Merkmalsgruppen signifikante Unterschiede im Progressionsrisiko bestanden:

- „Histologischer Befund des SLN“,
- „Lokalisation des Primärtumors“
- „Dicke des Primärtumors in Millimetern“
- „Clark Level des Primärtumors“
- „Histologischer Typ des Primärtumors“
- „Besondere Merkmale des Primärtumors“

Nach multivariater Analyse der Variablen mittels Cox-Modell wurden jedoch nur noch der SLN-Status, die Dicke des Primärtumors, sowie die Lokalisation des Primärtumors als unabhängige signifikante prognostische Faktoren im Hinblick auf das DFS identifiziert.

Dass der Status des SLN ein äußerst wichtiger und signifikanter prognostischer Faktor ist ($p < 0,001$), ist daran zu erkennen, dass Patienten mit einem positiven SLN-Befund gegenüber SLN-negativen Patienten einem um den Faktor 3,47 (HR: 3,47) erhöhtem Risiko ausgesetzt sind, einen Krankheitsprogress zu bekommen. Betrachtete man die Hazard Ratios eines positiven SLN-Befundes im Kontext verschiedener multivariater Modelle, zeigte sich auch hier seine prognostische Wertigkeit, da das HR trotz des Einschlusses mehrerer Co-Faktoren in die Modelle konstant blieb.

Auch andere Autoren berichteten von der hohen prognostischen Relevanz des SLN-Status. Von Roka et al. wurde das HR für positive SLN-Befunde mit 4,26 beziffert und auch Gershenwald et al. beschreiben ein ähnlich hohes HR (3,41) [56, 65]. Betrachtete man die Überlebenszeiten des Kollektivs in Hinblick auf den SLN-Status, war für SLN-negative Patienten ein signifikanter Vorteil in Bezug auf das DFS ersichtlich. Dies zeigte sich auch in der deutlich höheren 5 Jahres-Überlebensrate der SLN-negativen Patientengruppe (SLN-negativ 5JÜR: 90,1%; SLN-positiv 5JÜR: 58,1%). Insgesamt wurden bei SLN-negativen Patienten deutlich weniger Progressionen beobachtet (9,8%) als bei SLN-positiven (39,4%). Diese Ergebnisse bestätigen die Aussagen anderer Autoren, die ebenfalls deutliche Überlebenszeitvorteile für SLN-negative Patienten und ein häufigeres Auftreten von Progressionen bei SLN-positiven Patienten beschreiben [56, 65, 98, 99]. Die Progressionshäufigkeiten in der Gruppe der SLN-positiven Patienten liegen studienabhängig zwischen 15,5% und 46% [100, 101]. Trennte man in der Gruppe der SLN-positiven Patienten noch einmal nach Metastasierungsgrad, so wurde der Unterschied im Progressionsrisiko der Untergruppen noch deutlicher. Patienten mit Mikrometastasen wiesen zwar eine geringere 5JÜR als SLN-negative Patienten auf, besaßen jedoch im Vergleich zu Patienten mit SLN-Makrometastasen eine deutlich bessere 5JÜR (Mikrometastase 5JÜR: 77,4%; Makrometastase 5JÜR: 55,0%). Von anderen Autoren wurde ebenfalls beschrieben,

dass die Ausdehnung der Metastasierung im SLN einen signifikanten Einfluss auf das DFS hat [61, 70].

Der zweite unabhängige Faktor mit prognostischer Relevanz ist die Dicke des Primärtumors in mm ($p < 0,001$). Das HR stieg mit zunehmender Tumordicke. Während Tumoren mit einer Dicke zwischen 1,01 und 1,50 mm im Bezug auf Tumoren < 1 mm nur ein gering erhöhtes Risiko der Progression bargen, stieg die Progressionswahrscheinlichkeit bei Tumoren $> 2,01$ mm schon um den Faktor 4,22. Bei Tumoren $> 4,01$ mm lag dieser Faktor sogar bei 6,5. Auch von Carlson et al., Cochran et al. und Starz et al. wurde die Primärtumordicke als prognostisch relevanter Faktor hinsichtlich des DFS identifiziert [61, 94, 96].

Betrachtete man die erkrankungsfreien Überlebenszeiten in den verschiedenen Tumordickengruppen, so zeigte sich hier ebenfalls die hohe Relevanz der Tumordicke. So lag die 5JÜR bei Patienten mit Primärtumordicken zwischen 0,75 und 1,00 mm bei 98,4%. Diese Patienten besitzen somit eine exzellente Prognose. Bei Patienten mit deutlich dickeren Tumoren (2,01-4,00 mm) waren nach 5 Jahren nur noch 68,3% progressionsfrei, während bei Tumoren $> 4,00$ mm nach 5 Jahren schon bei der Hälfte aller Patienten ein Fortschreiten der Erkrankung zu beobachten war. Auffällig war hier jedoch, dass Patienten mit Tumoren $< 0,75$ mm eine schlechtere 5JÜR besaßen als Patienten, deren Tumordicken zwischen 0,75 und 1,00 mm lagen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass bei Patienten mit Tumoren $< 0,75$ mm eine unvorteilhafte Befundkonstellation vorlag (z.B. Ulzeration des PT) und deshalb überhaupt erwogen, wurde eine SLNE durchzuführen. Somit bestand diese Gruppe zu einem überwiegenden Anteil aus Patienten, die eine per se schlechtere Prognose hatten. Ein weiterer Aspekt, der die Wichtigkeit der Primärtumordicke als eigenständiges prognostisches Kriterium unterstreicht, ist unter Punkt „3.4.1.4 Dicke des Primärtumors“ dargestellt. Hier wird deutlich, dass das DFS unabhängig von der Ausprägung des zweiten wichtigen prognostischen Faktors, dem SLN Status, mit steigender Tumordicke abnahm.

Die dritte, im Cox-Modell als unabhängiger prognostischer Faktor identifizierte Variable ist die Lokalisation des Primärtumors ($p = 0,014$). Im Vergleich zu Tumoren am Rumpf besaßen Tumoren im Kopf- Halsbereich (HR: 1,54) ein um den Faktor 1,54 erhöhtes Risiko eines Progresses. Akral oder an den Extremitäten lokalisierte Tumoren wiesen ein vergleichsweise geringeres Risiko eines Fortschreitens der Erkrankung auf. Carlson et al. beschrieben ebenfalls, dass Tumoren, die im Kopfbereich lokalisiert sind, mit einem erhöhten Progressionsrisiko behaftet sind. Hier wurde eine Lokalisation des Tumors im Kopf/Halsbereich als ein unabhängiger prädiktiver Faktor identifiziert, der mit einem Hazard Ratio von 2,70 einherging [61]. Dies könnte mit dem oft multidirektionalen Lymphabfluss in dieser Region, und der damit erschwerten Identifikation potentieller SLN-Metastasen im Kopf-Halsbereich zusammenhängen. Andere Publikationen konnten allerdings zeigen, dass zwar nicht explizit das DFS, jedoch ein verwandter Parameter, die Zeit bis zur

Erstprogression, bei Patienten mit Melanomen im Kopf-Halsbereich und bei Patienten mit Tumorlokalisation an anderer Stelle identisch ist [102]. Betrachtete man auch die Überlebenszeiten getrennt nach Primärtumorlokalisation, zeigten sich hier ebenfalls signifikante Unterschiede. Die 5JÜR bei am Rumpf lokalisierten Tumoren betrug 77,0%, während sie bei im Kopfbereich lokalisierten Tumoren leicht vermindert war (5JÜR: 75%). An der oberen Extremität lokalisierte Primärtumoren gingen mit der höchsten 5JÜR einher (91,5%).

Ein von anderen Autoren oft beschriebenes unabhängiges prognostisches Kriterium ist die Ulzeration des Primärtumors [56, 61, 70]. In den aktuell vorliegenden Daten konnte durch den Log Rank Test ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) im Mortalitätsrisiko der Gruppen „Ulzeration vorhanden“ und „Ulzeration nicht vorhanden“ festgestellt werden. Auch hinsichtlich der 5JÜR konnten deutliche Unterschiede beobachtet werden (60,7% bzw 84,1%). Jedoch wurde dieser Faktor in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiges prognostisches Kriterium identifiziert. Auch bei anderen Variablen wie zum Beispiel in der Gruppe „Histologischer Typ des Primärtumors“ zeigten sich im Log Rank Test signifikante Unterschiede in den Untergruppen, und es fiel auf, dass speziell knotige Tumoren mit einer deutlich verringerten 5JÜR assoziiert waren. Jedoch konnte der histologische Typ des Primärtumors ebenfalls nicht durch eine multivariate Analyse in seiner unabhängigen prognostischen Signifikanz bestätigt werden.

Darüber hinaus konnte bei Patienten, bei denen eine CLND durchgeführt wurde, beobachtet werden, dass signifikante Überlebenszeitunterschiede zwischen den NSLN-positiven Patienten (5JÜR: 61,5%) und den NSLN-negativen Patienten (5JÜR: 20,3) existierten. Dieser Befund war zu erwarten, da man davon ausgehen muss, dass bei Patienten, bei denen neben dem SLN weitere NSLN metastatisch befallen sind, auch eine erhöhte Gefahr der schon erfolgten Fernmetastasierung besteht.

Zusammenfassend bestätigen die aktuellen Ergebnisse die Relevanz der SLNE als diagnostisches- und Stagingverfahren, da der SLN-Status als das wichtigste DFS-bezogene prognostische Kriterium identifiziert wurde.

Auch der prädiktive Wert der Primärtumordicke konnte hier bestätigt werden, und es wurde gezeigt, dass speziell dünne Melanome bis 1,5 mm eine sehr gute Prognose mit 5 Jahres- Überlebensraten (bezogen auf das DFS) über 90% besitzen. Der dritte, besonders im Kontext des AJCC Staging Systems relevante Faktor, eine Ulzeration des Primärtumors, konnte hier zwar nicht durch multivariate Analysen als unabhängiges prognostisches Kriterium bestätigt werden, univariat zeigten sich jedoch deutliche statistische Trends, die die prädiktive Bedeutung dieses Faktors nahe legen. Darüber hinaus wurde ein selten beschriebenes Kriterium, die Lokalisation des Primärtumors, als prognostisch relevant dargestellt. Es könnte somit erwogen werden, dieses Kriterium, neben dem Sentinel-Lymphknotenbefund und der Primärtumordicke, mit zu berücksichtigen, wenn es darum geht,

eine Therapie zu planen oder den Patienten über die zu erwartende Entwicklung seiner Erkrankung zu informieren.

4.4 Das Overall Survival beeinflussende Faktoren

Die durch eine SLNE gewonnenen Informationen über den metastatischen Befall des ersten drainierenden Lymphknoten im Lymphabflussgebiet eines malignen Melanoms sind, wie oben beschrieben, von hohem prognostischem Wert im Hinblick auf das erkrankungsfreie Überleben. Eine prognostische Größe, die noch bedeutsamer für den Patienten ist, und von der auch wesentliche Therapieentscheidungen abhängig gemacht werden, ist allerdings die Gesamtüberlebenszeit, das Overall Survival. Für den Patienten ist es essentiell zu erfahren, inwieweit die Erkrankung seine Lebenserwartung beeinflusst. Zusätzlich werden Entscheidungen für oder gegen z.B. eine adjuvante Therapie oft abhängig davon getroffen, ob sie zu einer Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit führen.

Wie schon oben in Bezug auf das DFS beschrieben, ist es notwendig, Faktoren zu identifizieren, die verlässliche Aussagen zur Gesamtüberlebenszeit zulassen. Deshalb wurden verschiedene Patienten-, Primärtumor-, und SLN-Befund-bezogene Merkmale einer univariaten sowie multivariaten Analyse unterzogen, um ihren Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit zu ermitteln.

Die in univariater Analyse signifikanten Merkmale wurden in ein multivariates Modell integriert (Cox-Modell). Nach multivariater Analyse wurden die Faktoren „Histologischer Befund des SLN“, „Dicke des PT in mm“, „Alter in Jahren“, sowie „Geschlecht“ als unabhängige prädiktive Faktoren identifiziert.

Der histologische Befund des SLN ($p < 0,001$) bestätigte sich als wichtigster OS-bezogener prognostischer Parameter. Verglichen mit SLN-negativen Patienten besaßen Patienten mit einem positiven SLN-Befund (HR: 2,61) ein um den Faktor 2,61 erhöhtes Mortalitätsrisiko. Dies geht mit Ergebnissen anderer Autoren einher, die den SLN-Befund ebenfalls als das aussagekräftigste prognostische Kriterium beschrieben haben [79, 103]. In einer kürzlich von Testori et al. publizierten Studie wurde das HR für positive SLN-Befunde mit 3,61 beziffert [79]. Wenn man Studien betrachtet, in die nur Patienten mit sehr dicken (>4 mm) Tumoren eingeschlossen wurden, fällt auf, dass gerade hier der SLN-Befund als ein äußerst wichtiges prognostisches Kriterium gilt [104, 105]. Von Roka et al. wurde jedoch 2005 eine 309 Patienten umfassende Studie publiziert, in welcher der SLN-Befund nicht als prädiktives Kriterium für das Overall Survival angesehen wurde [65].

Betrachtete man die Überlebensraten in der Gruppe der SLN-negativen Patienten (5JÜR: 90,1%) im Vergleich zu den Überlebensraten der SLN-positiven Patienten (5JÜR: 69,1%) war in unserem Patientenkollektiv ersichtlich, dass ein klarer Unterschied in den Überlebenszeiten bestand und der SLN-Status somit eine hohe Wertigkeit als prognostisches Kriterium besitzt. Eine weiteres Ergebnis, das die Aussage stützt, dass der

SLN-Befund ein relevantes prädiktives Kriterium darstellt, ist, dass das HR für positive SLN in verschiedenen multivariaten Modellen, in die unterschiedliche Covariaten eingeschlossen wurden einen konstant hohen Wert annahm.

Die aktuellen Daten verdeutlichen ebenfalls, dass eine noch präzisere Aussage zum Progress der Krankheit ermöglicht wird, wenn man das Ausmaß der SLN-Metastasierung betrachtet. Patienten mit Mikrometastasen hatten eine 5-Jahres Überlebensrate von 77,7% während diese bei Patienten mit Makrometastasen mit 67,5% deutlich geringer war. Solche Beobachtungen stützen die Ergebnisse anderer Autoren, die das Ausmaß der SLN-Metastasierung ebenfalls als ein relevantes OS-bezogenes prognostische Kriterium beschrieben haben [94, 106, 107]. In einer von van Akkooi et al. 2008 publizierten Studie, zeigte sich sehr deutlich, wie wichtig es ist, das Ausmaß der Metastasierung differenziert zu beurteilen, da hier Patienten mit Mikrometastasen <1 mm die selben Überlebensraten besaßen wie Sentinel-negative Patienten [106].

Die Dicke des Primärtumors, der zweite in multivariater Analyse prognostisch relevante Faktor, besaß ebenfalls Signifikanz ($p < 0,001$). Verglichen mit Patienten, deren Primärtumoren dünner als 1 mm waren, wiesen Patienten mit deutlich dickeren Tumoren stark erhöhte Harzard Ratios auf (PT Dicke zwischen 2,01 und 4,00: HR: 3,99), während bei Patienten mit Tumoren im Bereich zwischen 1,01 und 1,50 mm das relative Risiko nur um den Faktor 1,23 erhöht war. Die Primärtumordicke ist als prognostisches Kriterium hinsichtlich des Gesamtüberlebens in der Literatur weitgehend einstimmig anerkannt [65, 79, 94, 96]. Somit unterstützen die aktuellen Ergebnisse die Beobachtungen anderer Autoren und bestätigen die Primärtumordicke in ihrer Relevanz als prädiktiven Faktor. Dies spiegelt sich auch in den 5-Jahres Überlebensraten wieder. So haben Patienten mit dünnen Tumoren, wie schon im Rahmen der Analysen zum DFS beschrieben, exzellente Prognosen (z.B.: 5JÜR bei Patienten mit Primärtumoren der Dicke 0,76 mm -1,00 mm: 99%).

Diese Daten gehen mit den Ergebnissen epidemiologischer Untersuchungen einher, die das OS von Patienten mit dünnen Melanomen als gleichwertig zu dem der Normalbevölkerung ansehen [108]. Selbst bei Patienten, deren Tumoren eine Dicke zwischen 1,01 und 1,50 mm besaßen, konnten noch 5JÜR von 95,2% beobachtet werden. Die Überlebensraten sinken jedoch mit zunehmender Tumordicke deutlich. Zudem ist auffällig, dass Patienten mit sehr dünnen Primärtumoren ($TD < 0,75$ mm) eine vermeintlich schlechtere Prognose besaßen als Patienten mit Tumordicken zwischen 0,75 mm und 1,50 mm. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass bei Patienten mit Tumoren dünner als 0,75 mm nur eine SLNE durchgeführt wurde, wenn diese eine per se ungünstige Befundkonstellation (z.B. Ulzeration des PT) besaßen. Durch diese Negativselektion war in der betroffenen Gruppe auch eine insgesamt schlechtere Prognose zu erwarten.

Nach multivariater Analyse wurde auch das Alter und das Geschlecht als OS-bezogene prognostisch wichtige Faktoren eingestuft. Die Relevanz des Faktors „Alter“

könnte damit zusammenhängen, dass, wie durch andere Autoren dargestellt, eine Assoziation zwischen fortgeschrittenem Alter und erhöhter Dicke des PT nach Breslow besteht [109]. Das Modell zeigte weiterhin, dass männliche Patienten ein im Vergleich zu weiblichen Patienten erhöhtes HR besaßen (HR männlich: 1; HR weiblich: 0,595), sowie geringere 5JÜR aufwiesen (5JÜR männlich: 82,0%; 5JÜR weiblich: 89,9%). Von anderen Autoren wurden diese geschlechtsbezogenen Unterschiede ebenfalls beschrieben [79, 110]. Die Ursache dieser Überlebensunterschiede ist bisher weitgehend unbekannt, eine Auswirkung des geschlechtsspezifischen hormonellen Milieus auf die Tumorprogression wird jedoch diskutiert [111]. Die aktuellen Daten legen nahe, dass auch der Faktor Geschlecht mit in Betracht gezogen werden sollte, wenn Prognosen hinsichtlich des Gesamtüberlebens getätigt werden.

Desweiteren konnten teilweise deutliche Unterschiede in den 5JÜR verschiedener Untergruppen beobachtet werden, jedoch ohne dass diese in der multivariaten Analyse bestätigt wurden. So war zum Beispiel bei Patienten mit nodulären Melanomen eine gegenüber Patienten mit histologisch andersartigen Tumoren verminderte 5-Jahres Überlebensrate zu beobachten (76,0%). Auch wenn man Patienten mit ulzerierten Primärtumoren betrachtete, fiel auf, dass hier eine Verminderung der 5JÜR (70,3%) im Vergleich zu Patienten mit nicht ulzerierten Primärtumoren (5JÜR: 86,8%) vorlag.

Das Clark Level des Primärtumors wurde von Testori et al. als ein weiterer unabhängiger OS-bezogener prognostischer Parameter beschrieben [79]. Die aktuell vorliegenden Daten zeigen, dass die 5-Jahres Überlebensraten mit steigendem Clark Level deutlich abnehmen, und unterstützen somit durchaus die These von Testori et al.. Das Clark Level wurde jedoch nach multivariater Analyse nicht als unabhängiges prognostisches Kriterium bestätigt.

Weitere OS-bezogene prädiktive Kriterien, welche von einer Vielzahl von Autoren beschrieben wurden, sind das Ausmaß sowie die Morphologie der Lymphknotenmetastasierung [107, 112-114]. Da durch die Analyse der Metastasierungsmorphologie im SLN weitere wertvolle prognostische Informationen gewonnen werden können, wäre es von Vorteil die bereits vorhandenen histologischen Kriterien weiterzuentwickeln, um so noch verlässlichere Krankheitsprognosen tätigen zu können.

Die Beobachtung, dass Patienten, bei denen nach positiver SLNE keine CLND durchgeführt wurde, ein besseres OS besitzen als Patienten, bei denen konsekutiv eine CLND durchgeführt wurde, lässt sich darauf zurückführen, dass sich in der Gruppe SLN-Positiv/keine CLND überwiegend Patienten mit Mikrometastasen befanden und so das Ergebnis hier durch einen Selektionsbias beeinflusst wurde. Trotzdem muss ebenso erwogen werden, dass die Entfernung weiterer Lymphknoten dazu führen könnte, dass wichtige Stationen der immunologischen Tumorkontrolle wegfallen, und so hierdurch eine Prognoseverschlechterung eintritt. Dies bleibt weiterhin Gegenstand von Kontroversen.

Es kann somit zusammenfassend festgestellt werden, dass die vorliegenden Daten die große Relevanz der SLNE als prognostisches Staging-Instrument unterstreichen, da eine eindeutige Korrelation zwischen dem SLN-Status und dem Gesamtüberleben nachgewiesen wurde. SLNE-Befunde sind nicht nur wichtig für die Therapieplanung, sondern ermöglichen es, dem Patienten eine zuverlässige Prognose über den zu erwartenden Krankheitsverlauf mitzuteilen. Neben dem SLNE-Befund ist die Primärtumordicke als der wichtigste prognostische Parameter anzusehen. Auch die Bedeutung des Geschlechts als prädiktives Kriterium sollte diskutiert werden.

4.6 Der Einfluss des Operationsmodus auf den Krankheitsverlauf

Die SLNE ist in ihrem Wert als diagnostischer Eingriff anerkannt und in der Therapie des malignen Melanoms etabliert. Es existieren standardisierte Protokolle zur praktischen Vorgehensweise bei einer SLNE und daher ist davon auszugehen, dass in Zentren, die Erfahrung mit diesem operativen Verfahren vorweisen können, eine hohe Reproduzierbarkeit der Methodik und damit auch hohe diagnostische Aussagekraft der Befunde gewährleistet ist. Eine solche Reproduzierbarkeit und Validität der SLNE-Ergebnisse ist äußerst wichtig [115].

Die Frage ob der Operationsmodus (Primär-OP und SLNE an einem Termin; Primär-OP und SLNE an getrennten Terminen) die Aussagekraft der SLNE-Befunde oder gar den Krankheitsverlauf beeinflusst ist jedoch immer wieder Gegenstand von Diskussionen. Der Hintergrund ist, dass man in Erwägung ziehen muss, dass durch einen chirurgischen Eingriff im Bereich des Primärtumors die ursprünglich vorhandenen Lymphabflusswege verändert werden. Demnach würde in den Fällen, in denen die Operation des Primärtumors und die SLNE zeitlich versetzt durchgeführt werden, die SLNE eventuell falsch negative Ergebnisse liefern, da der nach Primär-OP dargestellte SLN durch iatrogene Lymphabflussveränderungen nicht mehr dem ursprünglich ersten drainierenden Lymphknoten im Abflussgebiet entspricht [115]. Dies hätte zur Folge, dass als falsch negativ eingestufte Patienten keiner weiteren chirurgischen oder adjuvanten Therapie zugeführt und somit nicht dem Therapiestandard entsprechend behandelt würden.

Dieses Problem wäre zu umgehen, wenn man alle SLNE gleichzeitig mit der Operation des Primärtumors durchführen würde. Ein solches Vorgehen ist allerdings nicht realisierbar, da bei vielen Patienten die Diagnose eines malignen Melanoms erst durch eine Exzision und anschließende histologische Beurteilung gesichert wird. Zudem wird bei vielen Patienten der Primärtumor mit dem Verdacht auf ein malignes Melanom ambulant exzidiert. Die hier erhobenen Daten zeigen, dass in 64,2% aller Fälle ein zweizeitiges Vorgehen nicht vermeidbar ist. Daher müssen weitere Daten gewonnen werden, die eine Beurteilung ermöglichen, ob ein zweizeitiges Vorgehen bei Primärtumor OP und SLNE eine Auswirkung auf die Verlässlichkeit der SLNE-Befunde und den Verlauf der Krankheit hat.

Um diese Fragestellung anhand größerer Patientenzahlen zu überprüfen, wurden univariate Korrelationsanalysen durchgeführt. Diese zeigten, dass weder ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem OP-Modus und der Häufigkeit einer generellen Krankheitsprogression ($p=0,219$), noch ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem OP-Modus und der Häufigkeit speziell von Lymphknotenrezidiven ($p=0,304$) bestand.¹ Dass in der Gruppe der zweizeitig operierten Patienten die prozentuale Häufigkeit von Lymphknotenprogressionen (3,60%) sogar geringer ausfiel als in der Gruppe der einzeitig operierten Patienten (4,91%) ist ein weiterer Anhaltspunkt dafür, dass eine Primär-OP keine relevanten Veränderungen der lokalen Lymphabflusswege verursacht. Würde der lokale Lymphabfluss relevant beeinflusst, müsste man mit einer höheren Anzahl an Lymphknotenprogressionen in der Gruppe der zweizeitig operierten Patienten rechnen, da hier eine größere Anzahl falsch negativer SLN-Befunde vorliegen müsste, die sich im Verlauf als Lymphknotenprogressionen äußern würden.

Auch wenn man die Follow-up Daten im Hinblick auf erkrankungsfreies und Gesamtüberleben betrachtet, fällt auf, dass ein zweizeitiges Vorgehen hier zu keinen signifikanten Veränderungen führt. Es sind weder in Bezug auf das DFS ($p=0,472$) noch in Bezug auf das OS ($p= 0,844$) signifikante Unterschiede im Mortalitätsrisiko der beiden Gruppen (Primär-OP und SLNE einzeitig; Primär-OP und SLNE zweizeitig) zu erkennen. Dies bestätigt sich auch dann, wenn man die Daten getrennt für SLN-positive und SLN-negative Patienten berechnet.

Zusammenfassend betrachtet sprechen diese Daten dafür, dass eine zuvor erfolgte Operation im Bereich des Primärtumors die Zuverlässigkeit der SLN-Darstellung nicht relevant beeinträchtigt. Auch führt ein zweizeitiges Vorgehen wahrscheinlich weder zu einer gesteigerten Rate an falsch negativen SLN-Befunden und somit im Verlauf zu Lymphknotenprogressionen, noch hat es negativen Einfluss auf die Überlebenszeit. Diese Daten werden gestützt durch die Ergebnisse anderer Autoren. So konnten Trifiro et al. in einer prospektiv angelegten Studie bei 23 von 31 Patienten die präoperativen Lymphknotenszintigraphieergebnisse nach einer Primärtumorexzision (1 cm Sicherheitsabstand) postoperativ exakt reproduzieren [116]. Hier wurden ebenfalls keine erhöhten Zahlen von Lymphknotenprogressionen im Krankheitsverlauf beobachtet.

Weitere Daten anderer Autoren legen ebenfalls nahe, dass die szintigraphische Darstellung des SLN nach Operationen am Primärtumor (bis 1 cm Sicherheitsabstand) verlässliche Ergebnisse liefert [117, 118, 119]. Ariyan et al. beschrieben, dass selbst ein

¹ Da die Daten nicht prospektiv randomisiert erfasst wurden, musste beurteilt werden, ob hier ein Selection Bias bezüglich der Verteilung in die beiden Gruppen (Patienten mit einer einzeitiger OP und Patienten mit einer zweizeitigen OP) vorliegt und ob dies Auswirkungen auf die Validität der Ergebnisse besitzt. Mehrere verschieden adjustierte multivariate Modelle konnten zeigen, dass der OP Modus in Bezug auf Survival Zeiten eine eigenständigen Variable ist, deren Signifikanz und HR nicht von anderen Variablen (z.B. Risikofaktoren wie Tumordicke oder Ulzeration, die zu einem Bias in der Gruppenverteilung hätten führen können) abhängig ist (Tabelle XII im Anhang).

größer gewählter Sicherheitsabstand von 2 cm keinen negativen Einfluss auf die Validität der Ergebnisse der Lymphknotenszintigraphie hat [118].

Es ist somit davon auszugehen, dass die SLNE-Befunde, auch nach Operationen am Primärtumor, insofern diese keine großflächigen rekonstruktiven Maßnahmen beinhalten, verlässlich sind. Ein zweizeitiges Vorgehen ist zudem nicht mit einem Überlebenszeitnachteil oder häufigerem Auftreten von Progressionen assoziiert .

V) Zusammenfassung

Durch die Auswertung der Daten von 854 Patienten wurden eine Vielzahl von Ergebnissen gewonnen, die dazu beitragen können, verschiedene Aspekte der Sentinel-Lymphonodektomie im Rahmen der Melanomtherapie differenziert zu beurteilen.

In Bezug auf die Indikationsstellung für eine SLNE wurde demonstriert, dass die Tumordicke in Millimetern nach Breslow hierbei das bei weitem wichtigste Kriterium ist. Anhand der Tumordicke kann verlässlich eine potentielle SLN-Metastasierung prognostiziert werden. Ebenso ist eine Tumordicke von 1 Millimeter als sinnvoller Grenzwert für die Indikation einer SLNE bestätigt worden. Zudem wurde gezeigt, dass bestimmte Tumormerkmale, wie zum Beispiel noduläre Elemente, prognostische Relevanz in Bezug auf SLN-Positivität besitzen. Daher sollte erwogen werden diese Merkmale, neben etablierten Kriterien wie einer Ulzeration des Primärtumors oder der Mitoserate, mitzuberücksichtigen, wenn Patienten identifiziert werden sollen, bei denen auch bei einer Tumordicke <1 mm ein erhöhtes Risiko einer SLN-Metastasierung besteht und bei denen somit eine SLNE durchgeführt werden sollte.

Die Indikation für eine CLND muss ebenfalls sehr sorgfältig gestellt werden, da dieser Eingriff mit zusätzlicher Morbidität verbunden sein kann, und nur bei weniger als einem Siebtel der Patienten positive NSLN gefunden werden.

Das primäre Kriterium für die Durchführung einer CLND ist nach wie vor der metastatische Befall des SLN. Jedoch ist weiterhin unklar, welches Vorgehen im Falle von Mikrometastasen und Sub-Mikrometastasen gewählt werden sollte. Die hier erhobenen Daten legen nahe, dass Patienten mit SLN-Mikrometastasen nur ein minimales Risiko besitzen positive NSLN aufzuweisen. Allerdings müssen solche Daten durch aktuell laufende prospektiv randomisierte Studien (z.B. Melanoma-Selective-Lymphadenectomy-Trial II) in ihrer Aussagekraft bestätigt werden. Es wurde zudem gezeigt, dass mit zunehmender Primärtumordicke sowie mit einem nodulären Tumortyp die Häufigkeit von positiven NSLN-Befunden ansteigt. Somit kann in Betracht gezogen werden, diese Kriterien in eine Indikationsstellung für eine CLND mit einfließen zu lassen.

Das zu recht sehr kontrovers betrachtete Thema, inwieweit die SLNE selbst einen Einfluss auf Überlebenszeiten hat, konnte auf Grund des Aufbaus der aktuellen Studie nicht diskutiert werden, ist jedoch weiterhin Gegenstand aktueller klinischer Studien. Allerdings wurde ein Teilaspekt der SLNE, der Operationsmodus (PT-OP und SLNE am selben Termin und PT-OP und SLNE an unterschiedlichen Terminen), auf eine Beeinflussung der Überlebenszeiten untersucht. Hier zeigte sich, dass die Wahl des Operationsmodus keinen relevanten Einfluss auf DFS und OS hat.

Zudem konnte die Bedeutung der SLNE als äußerst wichtiges diagnostisches und prognostisches Verfahren bestätigt werden. Der Befund der SLNE wurde, neben der Primärtumordicke in Millimetern nach Breslow, als wichtigster, sowohl das DFS als auch das OS betreffender unabhängiger Prädiktor dargestellt. Als weitere Faktoren, die neben dem SLN-Befund und der Primärtumordicke prognostische Bedeutung besitzen, wurden die Lokalisation des Primärtumors (DFS), das Alter und das Geschlecht (OS) identifiziert. Eine Kombination all dieser Faktoren kann es ermöglichen, differenzierte Prognosen zum Krankheitsverlauf zu tätigen und individuell zugeschnittene Empfehlungen, zum Beispiel für adjuvante Therapien, zu geben.

Vor dem Hintergrund der hier betrachteten Daten kann zusammenfassend gesagt werden, dass SLNE-Ergebnisse die augenblicklich wichtigsten prognostischen Parameter in der Therapie des malignen Melanoms sind. Solche Parameter sind unabdingbar, da sie nicht nur eine optimale Therapieplanung ermöglichen, sondern, was noch wichtiger ist, es zulassen, den Patienten, falls er es wünscht, differenziert über die Prognose und den Verlauf seiner Erkrankung aufzuklären. Dies kann dazu beitragen, die Lebensqualität der Betroffenen zu steigern.

VI) Verzeichnis verwendeten Abkürzungen

5JÜR	5 -Jahres Überlebensrate
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Akrolentiginöses Melanom
AUC	Area under the Curve
BSG	Blutkörperchen Senkungsgeschwindigkeit
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
CLND	Komplette Lymphknotendisektion (Complete Lymphnode Dissection)
CDK4	Cyclin-dependent kinase 4
CT	Computertomographie
DFS	Disease-free Survival
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4
DTIC	Dacarbazin
HE	Hämatoxylin-Eosin
HLA	Human Leukocyte Antigen
HMB45	Human Melanoma Black-45
HR	Hazard Ratio
IU	International Unit
I.V.	Intravenös
KI	Konfidenz Intervall
KO	Körperoberfläche
LDH	Laktat Dehydrogenase
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo-maligna Melanom
MRT	Magnetresonanztomographie
NM	Noduläres Melanom
NSLN	Nonsentinel Lymphnode
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PET	Positronenemmissionstomographie
PUVA	Psoralen plus UVA
PT	Primärtumor
S.C.	Subkutan
SLN	Sentinel Lymphnode
SLNE	Sentinel Lymphnodektomie
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
Sek. Knotiges SSM	Sekundär knotiges superfiziell spreitendes Melanom

TD	Tumordicke
TNM	Tumor-Node-Metastasis
UV	Ultraviolett

VII) Literaturverzeichnis

1. Garbe C et al., *Leitlinie Malignes Melanom der ADO*. 2005.
2. Braun Falco O et.al, *Dermatologie und Venerologie*. 5 Auflage. 2005.
3. Garbe C, D.R., Kaufmann R, Tilgen W (eds) *Dermatologische Onkologie*. 1997: Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio.
4. Garbe, C. and A. Blum, *Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide*. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2001. **14**(5) : p. 280-90.
5. Armstrong, B.K. and A. Kricger, *Cutaneous melanoma*. *Cancer Surv*, 1994. **19-20**: p. 219-40.
6. Thorn, M., et al., *Trends in tumour characteristics and survival of malignant melanoma 1960-84: a population-based study in Sweden*. *Br J Cancer*, 1994. **70**(4) : p. 743-8.
7. Miller, A.J. and M.C. Mihm, Jr., *Melanoma*. *N Engl J Med*, 2006. **355**(1) : p. 51-65.
8. Markovic, S.N., et al., *Malignant melanoma in the 21st century, part 2: staging, prognosis, and treatment*. *Mayo Clin Proc*, 2007. **82**(4) : p. 490-513.
9. Bevona, C., et al., *Cutaneous melanomas associated with nevi*. *Arch Dermatol*, 2003. **139**(12) : p. 1620-4;
10. Garbe, C., et al., *Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society*. *J Invest Dermatol*, 1994. **102**(5) : p. 695-9.
11. Naldi, L., et al., *Pigmentary traits, modalities of sun reaction, history of sunburns, and melanocytic nevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in the Italian population: results of a collaborative case-control study*. *Cancer*, 2000. **88**(12) : p. 2703-10.
12. Euvrard, S., J. Kanitakis, and A. Claudy, *Skin cancers after organ transplantation*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(17) : p. 1681-91.
13. Elwood, J.M. and J. Jopson, *Melanoma and sun exposure: an overview of published studies*. *Int J Cancer*, 1997. **73**(2) : p. 198-203.
14. Stern, R.S., K.T. Nichols, and L.H. Vakeva, *Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA) . The PUVA Follow-Up Study*. *N Engl J Med*, 1997. **336**(15) : p. 1041-5.
15. Snell, R.S., *Effect of Alpha M.S.H. and Estrogen on Melanin Pigmentation in the Albino*. *J Invest Dermatol*, 1965. **44**: p. 17-21.
16. Porras, B.H. and C.J. Cockerell, *Cutaneous malignant melanoma: classification and clinical diagnosis*. *Semin Cutan Med Surg*, 1997. **16**(2) : p. 88-96.
17. Holly, E.A., et al., *Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma*. *J Am Acad Dermatol*, 1987. **17**(3) : p. 459-68.
18. Jain, S. and P.W. Allen, *Desmoplastic malignant melanoma and its variants. A study of 45 cases*. *Am J Surg Pathol*, 1989. **13**(5) : p. 358-73.
19. Kamino, H., *Spitzoid melanoma*. *Clin Dermatol*, 2009. **27**(6) : p. 545-55.
20. Barnhill, R.L. and K. Gupta, *Unusual variants of malignant melanoma*. *Clin Dermatol*, 2009. **27**(6) : p. 564-87.

21. Pehamberger, H., et al., *In vivo epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma*. J Invest Dermatol, 1993. **100**(3) : p. 356S-362S.
22. Soyer, H.P., et al., *Dermoscopy of pigmented skin lesions*. Eur J Dermatol, 2001. **11**(3) : p. 270-6; quiz 277.
23. Menzies, S.W., C. Ingvar, and W.H. McCarthy, *A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopy features of invasive melanoma*. Melanoma Res, 1996. **6**(1) : p. 55-62.
24. Argenziano, G., et al., *Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis*. Arch Dermatol, 1998. **134**(12) : p. 1563-70.
25. Stolz W., R.A., *ABCD rule of dermoscopy : a new practical method fo early recognition of malignant melanoma*. Eur J Dermatol, 1994.
26. Garbe, C., et al., *Evidence and interdisciplinary consense-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma*. Melanoma Res, 2007. **17**(6) : p. 393-9.
27. Krahn, G., et al., *Dermoscopy and high frequency sonography: two useful non-invasive methods to increase preoperative diagnostic accuracy in pigmented skin lesions*. Pigment Cell Res, 1998. **11**(3) : p. 151-4.
28. Clark, W.H., Jr., et al., *The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin*. Cancer Res, 1969. **29**(3) : p. 705-27.
29. Balch, C.M., et al., *Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification*. J Clin Oncol, 2009. **27**(36) : p. 6199-206.
30. Hauschild, A., et al., *Sicherheitsabstände bei der Exzision des primären malignen Melanoms Diskussionsvorschläge aufgrund von Ergebnissen aus kontrollierten klinischen Studien*. Hautarzt, 2001. **52**(11) : p. 1003-10.
31. Bong, J.L., R.M. Herd, and J.A. Hunter, *Incisional biopsy and melanoma prognosis*. J Am Acad Dermatol, 2002. **46**(5) : p. 690-4.
32. Veronesi, U. and N. Cascinelli, *Narrow excision (1-cm margin) . A safe procedure for thin cutaneous melanoma*. Arch Surg, 1991. **126**(4) : p. 438-41.
33. Balch, C.M., et al., *Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma*. J Clin Oncol, 2001. **19**(16) : p. 3635-48.
34. Ringborg, U., et al., *Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group*. Cancer, 1996. **77**(9) : p. 1809-14.
35. Heaton, K.M., et al., *Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (>4mm) primary melanoma*. Ann Surg Oncol, 1998. **5**(4) : p. 322-8.
36. Breuninger, H. and G. Schaumburg-Lever, *Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique*. J Pathol, 1988. **154**(2) : p. 167-71.
37. Seegenschmiedt, M.H., et al., *Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **44**(3) : p. 607-18.

38. Morton, D.L., et al., *Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic.* Ann Surg, 1991. **214**(4) : p. 491-9; discussion 499-501.
39. White, R.R., et al., *Long-term survival in 2,505 patients with melanoma with regional lymph node metastasis.* Ann Surg, 2002. **235**(6) : p. 879-87.
40. Coit, D.G., A. Rogatko, and M.F. Brennan, *Prognostic factors in patients with melanoma metastatic to axillary or inguinal lymph nodes. A multivariate analysis.* Ann Surg, 1991. **214**(5) : p. 627-36.
41. Mack, L.A. and J.G. McKinnon, *Controversies in the management of metastatic melanoma to regional lymphatic basins.* J Surg Oncol, 2004. **86**(4) : p. 189-99.
42. Hill, G.J., 2nd, et al., *DTIC and combination therapy for melanoma: III. DTIC (NSC 45388) Surgical Adjuvant Study COG PROTOCOL 7040.* Cancer, 1981. **47**(11) : p. 2556-62.
43. Wheatley, K., et al., *Interferon as adjuvant treatment for melanoma.* Lancet, 2002. **360**(9336) : p. 878.
44. Bonnem, E.M., *alpha Interferon: the potential drug of adjuvant therapy: past achievements and future challenges.* Eur J Cancer, 1991. **27** (4) : p. S2-6.
45. Pehamberger, H., et al., *Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group.* J Clin Oncol, 1998. **16**(4) : p. 1425-9.
46. Kirkwood, J.M., et al., *Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684.* J Clin Oncol, 1996. **14**(1) : p. 7-17.
47. Leo, F., et al., *Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted?* Br J Cancer, 2000. **83**(5) : p. 569-72.
48. Rate, W.R., et al., *Palliative radiotherapy for metastatic malignant melanoma: brain metastases, bone metastases, and spinal cord compression.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988. **15**(4) : p. 859-64.
49. Stevens, G., et al., *Cerebral metastases from malignant melanoma.* Radiother Oncol, 1992. **23**(3) : p. 185-91.
50. Chiarion Sileni, V., et al., *Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients.* Melanoma Res, 2001. **11**(2) : p. 189-96.
51. Van Dyk, J.J. and G. Falkson, *A clinical trial of procarbazine plus vincristine plus bis-chloroethyl-nitrosourea plus imidazole carboxamide dimethyl triazeno in metastatic malignant melanoma.* Med Pediatr Oncol, 1975. **1**(2) : p. 107-11.
52. Hodi, F.S., et al., *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.* N Engl J Med., 2010. **363**(8) : p. 711-23.
53. Dorval, T., et al., *Randomized trial of treatment with cisplatin and interleukin-2 either alone or in combination with interferon-alpha-2a in patients with metastatic melanoma: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Multicenter, parallel study.* Cancer, 1999. **85**(5) : p. 1060-6.

54. Atzpodien, J., et al., *Combination chemotherapy with or without s.c. IL-2 and IFN-alpha: results of a prospectively randomized trial of the Cooperative Advanced Malignant Melanoma Chemoimmunotherapy Group (ACIMM)* . Br J Cancer, 2002. **86**(2) : p. 179-84.
55. Morton, D.L., et al., *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch Surg, 1992. **127**(4) : p. 392-9.
56. Gershenwald, J.E., et al., *Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients*. J Clin Oncol, 1999. **17**(3) : p. 976-83.
57. Roberts, D.L., et al., *U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma*. Br J Dermatol, 2002. **146**(1) : p. 7-17.
58. McMasters, K.M., et al., *Sentinel lymph node biopsy for melanoma: controversy despite widespread agreement*. J Clin Oncol, 2001. **19**(11) : p. 2851-5.
59. Satzger, I., et al., *Sentinel node dissection delays recurrence and prolongs melanoma-related survival: an analysis of 673 patients from a single center with long-term follow-up*. Ann Surg Oncol. 2011. **18**(2) : p. 514-20.
60. Kaufmann R., Landes E., *Dermatologische Operationen*. Vol. 3. 2005: Thieme.
61. Carlson, G.W., et al., *The amount of metastatic melanoma in a sentinel lymph node: does it have prognostic significance?* Ann Surg Oncol, 2003. **10**(5) : p. 575-81.
62. Hauschild, A., et al., *Efficacy of low-dose interferon { alpha} 2a 18 versus 60 months of treatment in patients with primary melanoma of >= 1.5 mm tumor thickness: results of a randomized phase III DeCOG trial*. J Clin Oncol. 2010. **28**(5) : p. 841-6.
63. Garbe, C., et al., *Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting*. Melanoma Res, 2008. **18**(2) : p. 152-60.
64. Garbe, C., et al., *Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma*. Melanoma Res, 2008. **18**(1) : p. 61-7.
65. Roka, F., et al., *Sentinel node status in melanoma patients is not predictive for overall survival upon multivariate analysis*. Br J Cancer, 2005. **92**(4) : p. 662-7.
66. Sabel, M.S., et al., *Predictors of nonsentinel lymph node positivity in patients with a positive sentinel node for melanoma*. J Am Coll Surg, 2005. **201**(1) : p. 37-47.
67. Roka, F., et al., *Prediction of non-sentinel node status and outcome in sentinel node-positive melanoma patients*. Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(1) : p. 82-8.
68. McMasters, K.M., et al., *Frequency of nonsentinel lymph node metastasis in melanoma*. Ann Surg Oncol, 2002. **9**(2) : p. 137-41.
69. McMasters, K.M., et al., *Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma*. Surgery, 2001. **130**(2) : p. 151-6.
70. Govindarajan, A., et al., *Histological features of melanoma sentinel lymph node metastases associated with status of the completion lymphadenectomy and rate of subsequent relapse*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(2) : p. 906-12.

71. Lee, J.H., et al., *Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymph nodes after tumor-positive sentinel lymph node dissection for melanoma*. J Clin Oncol, 2004. **22**(18) : p. 3677-84.
72. Berk, D.R., et al., *Sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: the Stanford experience, 1997-2004*. Arch Dermatol, 2005. **141**(8) : p. 1016-22.
73. Thompson, J.F., *The Sydney Melanoma Unit experience of sentinel lymphadenectomy for melanoma*. Ann Surg Oncol, 2001. **8**(9) : p. 44S-47S.
74. Landi, G., et al., *Sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma: study of 455 cases*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2000. **14**(1) : p. 35-45.
75. Mandala, M., et al., *Clinical and histopathological risk factors to predict sentinel lymph node positivity, disease-free and overall survival in clinical stages I-II AJCC skin melanoma: outcome analysis from a single-institution prospectively collected database*. Eur J Cancer, 2009. **45**(14) : p. 2537-45.
76. Morton, D.L., et al., *Multivariate analysis of the relationship between survival and the microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thickness*. Cancer, 1993. **71**(11) : p. 3737-43.
77. Wong, S.L., et al., *Results of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma*. Ann Surg Oncol, 2006. **13**(3) : p. 302-9.
78. Homolak, D., et al., *Our experience of melanoma thickness as a predictor of outcome of sentinel node biopsy*. Coll Antropol, 2008. **32** (2) : p. 57-60.
79. Testori, A., et al., *Clinical Considerations on Sentinel Node Biopsy in Melanoma from an Italian Multicentric Study on 1,313 Patients(SOLISM-IMI)*. Ann Surg Oncol, 2009. **16** (7) :2018-27
80. Paek, S.C., et al., *The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma*. Cancer, 2007. **109**(1) : p. 100-8.
81. Cadilli, A. and K. Dabbs, *Predictors of sentinel lymph node metastasis in melanoma*. Can J Surg. 2010. **53**(1) : p. 32-6.
82. Socrier, Y., et al., *Histological regression in primary melanoma: not a predictor of sentinel lymph node metastasis in a cohort of 397 patients*. Br J Dermatol, 2010, **162** (4) : p.830-4
83. Wagner, J.D., et al., *Predicting sentinel and residual lymph node basin disease after sentinel lymph node biopsy for melanoma*. Cancer, 2000. **89**(2) : p. 453-62.
84. Mraz-Gernhard, S., et al., *Prediction of sentinel lymph node micrometastasis by histological features in primary cutaneous malignant melanoma*. Arch Dermatol, 1998. **134**(8) : p. 983-7.
85. Lohmann, C.M., et al., *Sentinel lymph node biopsy in patients with diagnostically controversial spitzoid melanocytic tumors*. Am J Surg Pathol, 2002. **26**(1) : p. 47-55.
86. Busam, K.J. and M. Pulitzer, *Sentinel lymph node biopsy for patients with diagnostically controversial Spitzoid melanocytic tumors?* Adv Anat Pathol, 2008. **15**(5) : p. 253-62.
87. Coldiron, B.M., et al., *Sentinel lymph node biopsy and completion lymph node dissection for malignant melanoma are not standard of care*. Clin Dermatol, 2009. **27**(4) : p. 350-4.

88. Jakub, J.W., et al., *The number of lymph nodes involved with metastatic disease does not affect outcome in melanoma patients as long as all disease is confined to the sentinel lymph node.* Ann Surg Oncol, 2009. **16**(8) : p. 2245-51.
89. van der Ploeg, I.M., et al., *Is completion lymph node dissection needed in case of minimal melanoma metastasis in the sentinel node?* Ann Surg, 2009. **249**(6) : p. 1003-7.
90. Morton, D.L., et al., *Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma.* N Engl J Med, 2006. **355**(13) : p. 1307-17.
91. Kretschmer, L., et al., *Patients with lymphatic metastasis of cutaneous malignant melanoma benefit from sentinel lymphonodectomy and early excision of their nodal disease.* Eur J Cancer, 2004. **40**(2) : p. 212-8.
92. Rossi, C.R., et al., *Factors Predictive of Nonsentinel Lymph Node Involvement and Clinical Outcome in Melanoma Patients With Metastatic Sentinel Lymph Node.* Ann Surg Oncol, 2007.
93. Reeves, M.E., et al., *Prediction of nonsentinel lymph node status in melanoma.* Ann Surg Oncol, 2003. **10**(1) : p. 27-31.
94. Cochran, A.J., et al., *Prediction of metastatic melanoma in nonsentinel nodes and clinical outcome based on the primary melanoma and the sentinel node.* Mod Pathol, 2004. **17**(7) : p. 747-55.
95. Glumac, N., et al., *Sentinel lymph node micrometastasis may predict non-sentinel involvement in cutaneous melanoma patients.* J Surg Oncol, 2008. **98**(1) : p. 46-8.
96. Starz, H., K. Siedlecki, and B.R. Balda, *Sentinel lymphonodectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma.* Ann Surg Oncol, 2004. **11**(3) : p. 162S-8S.
97. Dewar, D.J., et al., *The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement.* J Clin Oncol, 2004. **22**(16) : p. 3345-9.
98. Wagner, J.D., et al., *Patterns of initial recurrence and prognosis after sentinel lymph node biopsy and selective lymphadenectomy for melanoma.* Plast Reconstr Surg, 2003. **112**(2) : p. 486-97.
99. Mattsson, J., et al., *Sentinel node biopsy in malignant melanoma: Swedish experiences 1997-2005.* Acta Oncol, 2008. **47**(8) : p. 1519-25.
100. Chao, C., et al., *Patterns of early recurrence after sentinel lymph node biopsy for melanoma.* Am J Surg, 2002. **184**(6) : p. 520-4; discussion 525.
101. Staius Muller, M.G., et al., *Pattern and incidence of first site recurrences following sentinel node procedure in melanoma patients.* World J Surg, 2002. **26**(12) : p. 1405-11.
102. Agnese, D.M., et al., *Head and neck melanoma in the sentinel lymph node era.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2007. **133**(11) : p. 1121-4.
103. Cascinelli, N., et al., *Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience.* Ann Surg Oncol, 2000. **7**(6) : p. 469-74.
104. Gutzmer, R., et al., *Sentinel lymph node status is the most important prognostic factor for thick (> or = 4 mm) melanomas.* J Dtsch Dermatol Ges, 2008. **6**(3) : p. 198-203.
105. Cecchi, R., et al., *Sentinel lymph node biopsy in patients with thick (= 4 mm) melanoma: a single-centre experience.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007. **21**(6) : p. 758-61.

106. van Akkooi, A.C., et al., *Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes*. Ann Surg, 2008. **248**(6) : p. 949-55.
107. Pearlman, N.W., et al., *Size of sentinel node metastases predicts other nodal disease and survival in malignant melanoma*. Am J Surg, 2006. **192**(6) : p. 878-81.
108. Volkenandt, M., et al., *Klinisch-epidemiologische Daten von Patienten mit malignen Melanomen aus dem Bereich des Tumorzentrums München von 1977-1997* Hautarzt,1999. **50**(7) : p. 470-8.
109. Mandala, M., et al., *Association of Socioeconomic Status With Breslow Thickness and Disease-Free and Overall Survival in Stage I-II Primary Cutaneous Melanoma*. Mayo Clin Proc. 2011. **86**(2) : p. 113-9.
110. Scoggins, C.R., et al., *Gender-related differences in outcome for melanoma patients*. Ann Surg, 2006. **243**(5) : p. 693-8; discussion 698-700.
111. Richardson, B., et al., *Investigation of female survival benefit in metastatic melanoma*. Br J Cancer, 1999. **80**(12) : p. 2025-33.
112. van Akkooi, A.C., et al., *Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative?* Ann Oncol, 2006. **17**(10) : p. 1578-85.
113. Starz, H., et al., *A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma*. Cancer, 2001. **91**(11) : p. 2110-21.
114. Ranieri, J.M., et al., *Prognostic importance of lymph node tumor burden in melanoma patients staged by sentinel node biopsy*. Ann Surg Oncol, 2002. **9**(10) : p. 975-81.
115. Thompson, J.F. and R.F. Uren, *Lymphatic mapping in management of patients with primary cutaneous melanoma*. Lancet Oncol, 2005. **6**(11) : p. 877-85.
116. Trifiro, G., et al., *Modification of lymphoscintigraphic sentinel node identification before and after excisional biopsy of primary cutaneous melanoma*. Melanoma Res, 2008. **18**(6) : p. 373-7.
117. Gannon, C.J., et al., *Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma*. Cancer, 2006. **107**(11) : p. 2647-52.
118. Ariyan, S., et al., *Reliability of lymphatic mapping after wide local excision of cutaneous melanoma*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(8) : p. 2377-83.
119. da Silva, N., Jr., et al., *The surgical management of the sentinel lymph node in cutaneous melanoma might be different when the primary lesion was previously resected with 1 cm margin*. Nucl Med Commun, 2009. **30**(7) : p. 565-8.

VIII) Anhang

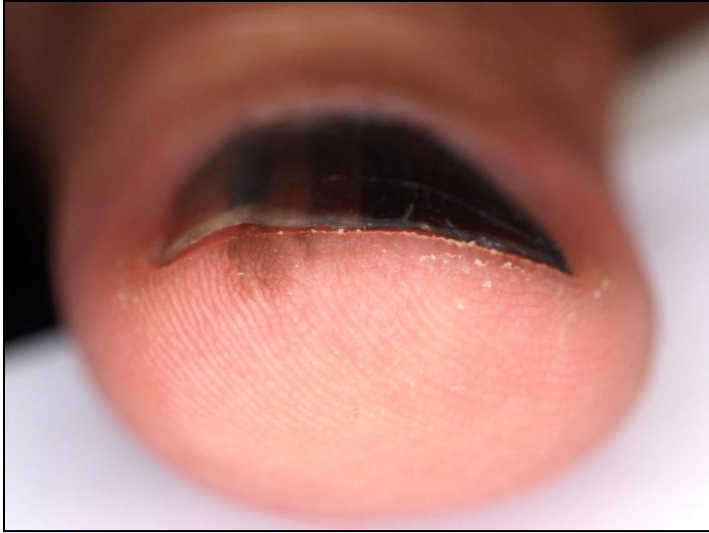


Bild I. Subunguales Melanom mit positivem Hutchinson-Zeichen (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität München)



Bild II. Lentigo maligna (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität München)



Bild III. Sekundär knotiges superfiziell spreitendes Melanom (Quelle : Klinik Poliklinik und für Dermatologie und Allergologie der Universität München)



Bild IV. Amelanotisches Melanom (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität München)

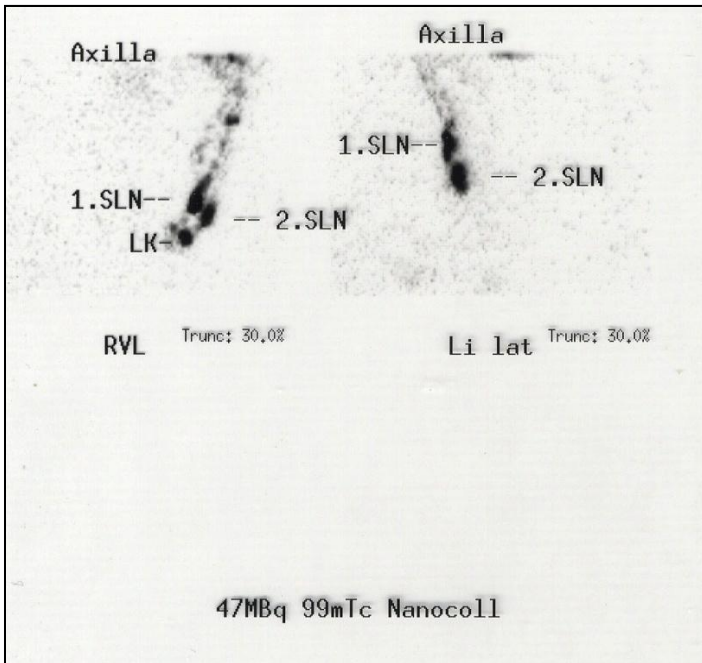


Bild Va. Lymphknotenszintigraphie Patient A vor Primärtumorexizision

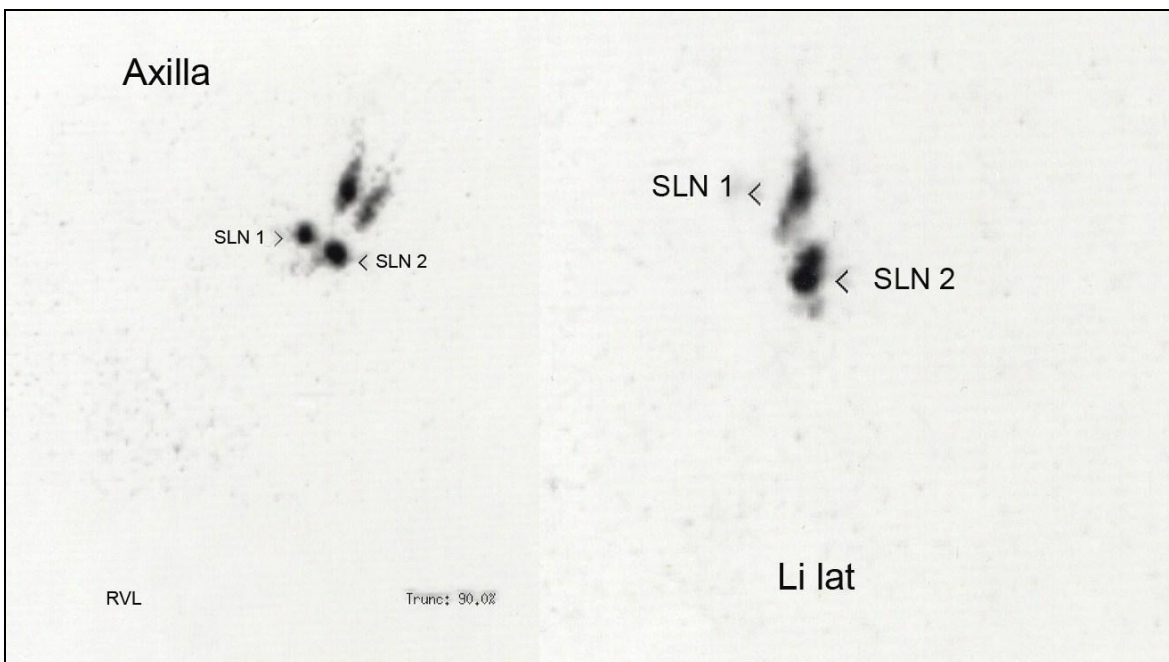


Bild Vb. Lymphknotenszintigraphie Patient A nach Primärtumorexizision

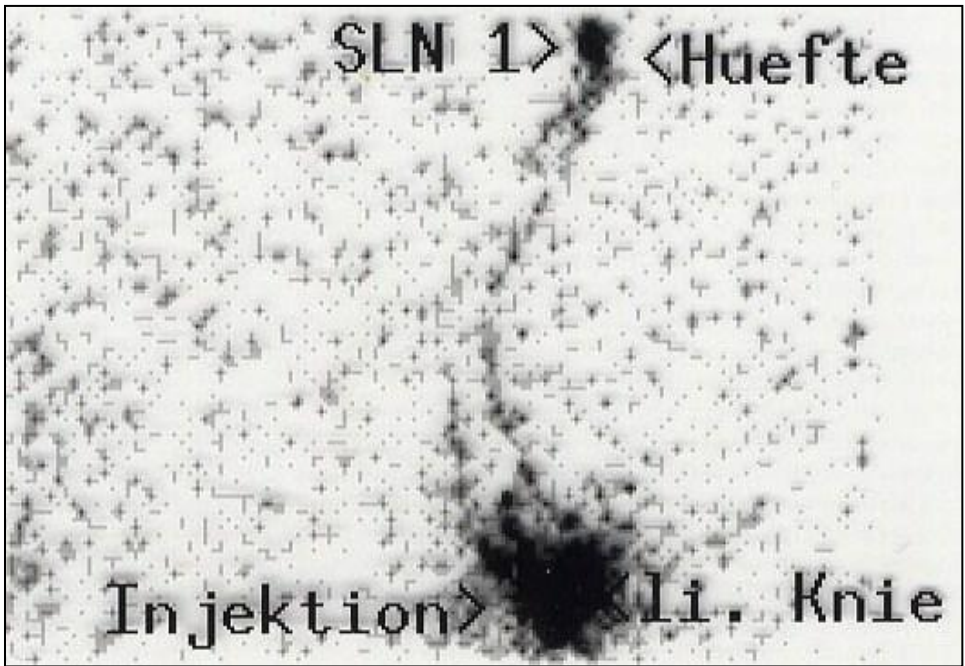


Bild VIIa. Lymphknotenszintigraphie Patient B vor Primärtumorexzision

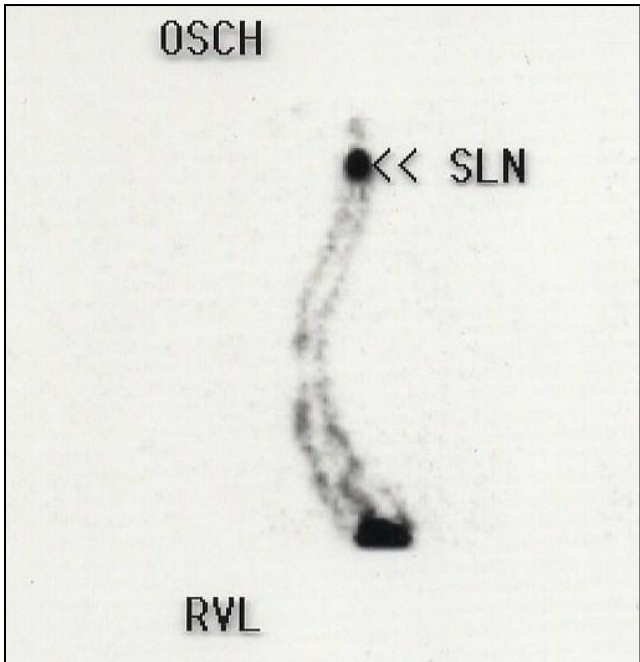


Bild VIIb. Lymphknotenszintigraphie Patient B nach Primärtumorexzision

Tabelle I. Zusammenfassung der Risikofaktoren der Melanomgenese, geordnet nach Evidenzgrad

Modifiziert nach Markovic et al. [8]

Hohe Evidenz	Schwache Evidenz	Unklare Studienlage
Umweltfaktoren		
Sonnenexposition	Besuch von Solarien	Exogener hormoneller Einfluss
Geographische Lokalisation	Übergewicht	Alkohol, Rauchen
		Vitamin A und E
		Kaffeekonsum
Individuelle Faktoren		
Anzahl Nävi	Hoher sozioökonomischer Status	Schwangerschaft
Dysplastische Nävi	Braune Haare	
Positive Familienanamnese	Männliches Geschlecht	
Immunsuppression	Endogener hormoneller Einfluss	
Blonde oder rote Haare	Positive Hautkrebsanamnese	
Augenfarbe Grün oder Blau		
Hohe Sonnensensitivität		

Tabelle II. Stadieneinteilung des Malignen Melanoms (modifiziert nach Balch et. al.) [26]

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastase (N)	Fernmetase (M)
0	In-situ Tumoren	keine	keine
IA	<1,0mm, keine Ulzeration, Mitosen<1mm ²	keine	keine
IB	<1,0mm mit Ulzeration oder Mitosen>1mm ²	keine	keine
	1,01-2,0mm,keine Ulzeration	keine	keine
IIA	1,01-2,0mm mit Ulzeration	keine	keine
	2,01-4,0mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIB	2,01-4,0mm mit Ulzeration	keine	keine
	>4,0mm keine Ulzeration	keine	keine
IIC	>4,0mm mit Ulzeration	keine	keine
IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikrometastasen	keine
IIIB	Jede Tumordicke,mit Ulzeration	Mikrometastasen	keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	bis 3 Makrometastasen	keine
	Jede Tumordicke mit/ohne Ulzeration	keine aber Satelliten /in-transit Metastasen	keine
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	bis 3 Makrometastasen	keine
	Jede Tumordicke mit/ohne Ulzeration	4 oder mehr Makrometastasen oder kapselüberschreitender LK Befall	keine
IV			Fernmetastasen

Tabelle III. Stratifizierung der SLNE-Ergebnisse nach Patientenmerkmalen

	SLN Negativ		SLN Positiv		p-Wert
	n=641		n=213		
	No	%	No	%	
Geschlecht					0,037
Männlich	351	72,4	134	27,6	
Weiblich	290	78,6	79	21,4	
Alter in Jahren					0,937
<40 Jahre	131	74	46	26	
41-50 Jahre	128	73,6	46	26,4	
51-60 Jahre	160	74,8	54	25,2	
61-70 Jahre	161	76,7	49	23,3	
>70 Jahre	61	77,2	18	22,8	
Lokalisation des PT					0,075
Kopf	40	83,3	8	16,7	
Rumpf	271	72,1	105	27,9	
Obere Extremität	94	83,9	18	16,1	
Untere Extremität	183	74,7	62	25,3	
Akral	53	72,6	20	27,4	
Dicke des PT in mm					<0,001
<0,75mm	50	94,3	3	5,7	
0,76-1,00mm	86	91,5	8	8,5	
1,01mm-1,50mm	218	83,2	44	16,8	
1,51mm-2,00mm	115	72,3	44	27,7	
2,01mm-4,00mm	140	66,4	71	33,6	
>4,00mm	32	42,7	43	57,3	
Clark Level des PT					0,001
Clark Level II	17	89,5	2	10,5	
Clark Level III	252	81,6	57	18,4	
Clark Level IV	353	71,6	140	28,4	
Clark Level V	19	57,6	14	42,4	
Histologischer Typ des PT					<0,001
NM	201	63,2	117	36,8	
SSM	245	86,6	38	13,4	
Sek.knotiges SSM	97	72,9	36	27,1	
Spitzoides Melanom	31	91,2	3	8,8	
ALM	34	73,9	12	26,1	
Andere	33	82,5	7	17,5	
Merkmale des PT					<0,001
Keine Angabe	252	83,4	50	16,6	
Knotig	114	70,8	47	29,2	
Mit sek.Knotenbildung	75	68,2	35	31,8	
Auf Nävus	78	81,2	18	18,8	
Ulzeriert	50	61,7	31	38,3	
Regression	33	78,6	9	21,4	
Andere	39	62,9	23	37,1	
Ulzeration					0,004
Vorhanden	50	61,7	31	38,3	
Nicht vorhanden	591	76,5	182	23,5	
Regression					0,589
Vorhanden	33	78,6	9	21,4	
Nicht vorhanden	608	74,9	204	25,1	

Tabelle IV. Ergebnisse der CLND (213 SLN-positive Patienten, CLND bei 176 Patienten)

	CLND Negativ		CLND Positiv		p-Wert
	n=150		n=26		
	No	%	No	%	
Geschlecht					0,481
Männlich	93	83,8	18	16,2	
Weiblich	57	87,8	8	12,3	
Alter in Jahren					0,400
<40 Jahre	36	87,8	5	12,2	
41-50 Jahre	33	91,7	3	8,3	
51-60 Jahre	35	77,8	10	22,2	
61-70 Jahre	35	87,5	5	12,5	
>70 Jahre	11	78,6	3	21,4	
Lokalisation des PT					0,743
Kopf	6	85,7	1	14,3	
Rumpf	75	84,3	14	15,7	
Obere Extremität	9	81,8	2	18,2	
Untere Extremität	46	90,2	5	9,8	
Akral	14	77,8	4	22,2	
Mediane Tumordicke in mm		2,22		3,03	0,022
Dicke des PT in mm					0,130
<0,75mm	2	100	0	0	
0,76-1,00mm	4	100	0	0	
1,01mm-1,50mm	35	92,1	3	7,9	
1,51mm-2,00mm	29	85,3	5	14,7	
2,01mm-4,00mm	56	87,5	8	12,5	
>4,00mm	24	70,6	10	29,4	
Clark Level des PT					0,871
Clark Level II	2	100	0	0	
Clark Level III	36	83,7	7	16,3	
Clark Level IV	102	85	18	15	
Clark Level V	10	90,9	1	9,1	
Histologischer Typ des PT					0,283
NM	80	83,3	16	16,7	
SSM	24	82,2	5	17,2	
Sek.knotiges SSM	31	96,9	1	3,1	
Spitzoides Melanom	3	100	0	0	
ALM	7	70	3	30	
Andere	5	83,3	1	16,7	
Merkmale des PT					0,027
Keine Angabe	29	78,4	8	21,6	
Knotig	36	87,8	5	12,2	
Mit sek.Knotenbildung	30	96,8	1	3,2	
Auf Nävus	14	100	0	0	
Ulzeriert	22	88	3	12	
Regression	5	71,4	2	28,6	
Andere	14	66,7	7	33,3	
Ulzeration					0,673
Vorhanden	22	88	3	14,2	
Nicht vorhanden	128	84,8	23	15,2	
Regression					0,249
Vorhanden	5	71,4	2	28,6	
Nicht vorhanden	145	85,8	24	14,2	

Tabelle V. Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier: Disease-free Survival (DFS)

	Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten	95% Konfidenzintervall	5 JÜR	p-Wert (Log Rank Test)
Gesamt	108,56	105,298-111,829		
Histologischer Befund des SLN				<0,001
Negativ	117,91	114,866-120,965	0,901	
Positiv	80,75	72,655-88,862	0,581	
Histologischer Befund des SLN				<0,001
Negativ	117,91	114,866-120,965	0,901	
Positiv	76,43	67,671-85,198	0,550	
Mikrometastase	97,50	82,246-112,760	0,774	
Geschlecht				0,350
Männlich	105,92	101,410-110,445	0,790	
Weiblich	109,72	105,250-114,206	0,861	
Alter in Jahren				0,930
<40	107,94	101,384-114,496	0,852	
41-50	115,61	109,509-121,717	0,884	
51-60	102,83	96,455-109,205	0,790	
61-70	101,93	95,351-108,528	0,805	
>70	93,26	81,704-104,824	0,733	
Lokalisation des PT				0,007
Kopf	89,62	75,026-104,231	0,749	
Rumpf	103,94	98,687-109,198	0,770	
Obere Extremität	114,44	108,467-120,417	0,915	
Untere Extremität	111,37	105,630-117,101	0,854	
Akral	104,73	95,430-114,032	0,879	
Dicke des PT in mm				<0,001
<0,75mm	114,15	105,003-123,315	0,926	
0,76mm-1,00mm	119,46	112,247-126,506	0,984	
1,01mm-1,50mm	121,12	116,975-125,284	0,928	
1,51mm-2,00mm	108,75	102,104-115,412	0,833	
2,01mm-4,00mm	92,82	85,024-100,621	0,683	
>4,00mm	68,86	54,220-83,507	0,519	
Clark Level des PT				0,031
Level II	100,56	82,772-118,354	0,881	
Level III	113,13	108,243-118,019	0,864	
Level IV	104,61	100,316-108,903	0,803	
Level V	80,04	64,731-95,351	0,665	
Histologischer Typ des PT				<0,001
NNM	96,62	90,512-102,734	0,724	
SSM	114,86	111,114-118,597	0,934	
Sek.knotiges SSM	109,40	101,459-117,332	0,801	
Andere	108,56	99,685-116,099	0,840	
Merkmale des PT				<0,001
Keine Angabe	116,12	111,555-120,699	0,911	
Knotig	101,23	93,362-109,102	0,778	
Mit sek. Knotenbildung	105,93	96,665-115,204	0,778	
Auf Nävus	111,64	103,620-119,673	0,859	
Ulzeriert	85,34	72,121-98,574	0,607	
Regression	121,25	113,495-129,013	0,949	
Andere	86,55	74,003-99,102	0,673	

Tabelle V. Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier: Disease-free Survival (DFS) (Fortsetzung)

Ulzeration				<0,001
Vorhanden	85,34	72,121-98,574	0,607	
Nicht vorhanden	110,64	107,337-113,939	0,841	
Regression				0,051
Vorhanden	121,25	113,495-129,013	0,949	
Nicht vorhanden	107,84	104,464-111,217	0,817	

Tabelle VI. Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier: Disease-free Survival bei Patienten mit positiven SLN und durchgeführter CLND

	Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten	95% Konfidenzintervall	5JÜR	p-Wert (Log Rank Test)
Gesamt	77,48	68,596-86,373	0,558	
Ergebnis der CLND				<0,001
Negativ	84,68	75,333-94,032	0,615	
Positiv	31,81	14,906-48,713	0,203	
Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier bei Patienten mit positivem SLN und nicht durchgeführter CLND (n=37)				
Gesamt	97,02	79,798-114,247	0,71	

Tabelle VII. Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier: Overall Survival (OS)

	Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten	95% Konfidenzintervall	5-JÜR	p-Wert (Log Rank Test)
Gesamt	113,41	110,463-116,358		
Histologischer Befund des SLN				<0,001
Negativ	119,84	117,026-122,659	0,911	
Positiv	94,91	87,577-102,253	0,691	
Histologischer Befund des SLN				<0,001
Negativ	119,84	117,026-122,659	0,911	
Positiv	92,69	84,813-100,582	0,675	
Mikrometastase	100,44	85,787-115,103	0,777	
Geschlecht				0,001
Männlich	108,89	104,567-113,230	0,820	
Weiblich	116,64	113,020-120,272	0,899	
Alter in Jahren				<0,001
<40	116,28	111,148-121,431	0,900	
41-50	119,08	113,565-124,594	0,915	
51-60	114,07	108,667-119,485	0,863	
61-70	102,94	96,657-109,204	0,819	
>70	91,17	80,096-102,252	0,670	
Lokalisation des PT				0,230
Kopf	106,68	96,332-117,031	0,915	
Rumpf	108,59	103,774-113,415	0,812	
Obere Extremität	110,72	104,024-117,420	0,877	
Untere Extremität	118,98	114,272-123,694	0,902	
Akral	106,78	98,138-115,433	0,846	
Dicke des PT in mm				<0,001
<0,75mm	116,78	108,948-124,611	0,917	
0,76mm-1,00mm	122,00	116,477-127,527	0,987	
1,01mm-1,50mm	122,78	118,926-126,649	0,952	
1,51mm-2,00mm	112,97	107,195-118,748	0,874	
2,01mm-4,00mm	103,278	96,384-110,173	0,756	
>4,00mm	76,434	61,988-90,881	0,518	
Clark Level des PT				0,007
Level II	112,06	100,795-123,330	0,938	
Level III	116,08	111,618-120,555	0,891	
Level IV	110,60	106,821-114,381	0,842	
Level V	81,31	67,159-95,474	0,646	
Histologischer Typ des PT				<0,001
NNM	104,52	99,061-109,994	0,766	
SSM	120,84	116,699-124,988	0,936	
Sek.knotiges SSM	114,53	107,579-121,491	0,859	
Andere	116,92	110,687-123,165	0,903	
Merkmale des PT				0,001
Keine Angabe	118,04	113,085-122,283	0,918	
Knotig	107,64	100,688-114,597	0,795	
Mit sek. Knotenbildung	111,46	103,315-119,614	0,829	
Auf Nävus	119,67	112,242-127,114	0,897	
Ulzeriert	96,35	84,540-108,169	0,733	
Regression	121,10	113,170-129,038	0,941	
Andere	95,65	84,730-106,579	0,770	

Tabelle VII. Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier: Overall Survival (OS)

(Fortsetzung)

Ulzeration				0,001
Vorhanden	96,35	84,540-108,169	0,703	
Nicht vorhanden	114,89	111,912-117,869	0,868	
Regression				0,163
Vorhanden	121,10	113,170-129,038	0,941	
Nicht vorhanden	112,96	109,925-115,998	0,850	

Tabelle VIII. Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier: Disease-free Survival getrennt nach mikroskopischen SLN-Befund und CLND-Befund

		Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten	95% Konfidenzintervall	5JÜR
Histologischer Befund des SLN				
Positiv	Ergebnis der CLND			
	Negativ	81,98	72,118-91,859	0,596
	Positiv	31,81	14,906-48,713	0,203
Mikrometastase				
	Ergebnis der CLND			
	Negativ	84,17	69,175-99,165	0,812
	Positiv	•	•	•

Tabelle IX. Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier: Overall-Survival getrennt nach mikroskopischem SLN-Befund und CLND-Befund

		Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten	95% Konfidenzintervall	5JÜR
Histologischer Befund des SLN				
Positiv	Ergebnis der CLND			
	Negativ	98,71	90,128-107,301	0,727
	Positiv	46,07	27,705-64,441	0,261
Mikrometastase				
	Ergebnis der CLND			
	Negativ	89,33	85,787-115,103	0,889
	Positiv	•	•	•

Tabelle X. Korrelation zwischen OP-Modus und Progression

Chi ² ; p=0,219						
	Erstprogression					
	keine Progression		Progression		Gesamt	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%
Primär-OP und SLNE an getrennten Terminen	461	84,00	88	16,00	549	100
Primär-OP und SLNE an gleichen Termin	246	80,70	59	19,30	305	100
Gesamt	707	82,80	147	17,20	854	100

Tabelle XI. Korrelation zwischen OP – Modus und Progressionsart

Chi ² ; p=0,343								
	Erstprogression							
	keine Progression		Andere Progressionsart		Lymphknoten Progression		Gesamt	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
Primär-OP und SLNE an getrennten Terminen	461	84,00	68	12,40	20	3,60	549	100,00
Primär-OP und SLNE am gleichen Termin	246	80,70	44	14,42	15	4,91	305	100,00
Gesamt	707	82,80	112	13,30	35	4,30	854	100,00

Tabelle XII. Crude Model , multivariat adjustierte Modelle (Bezugsvariable: **OP Modus: einzeitig/zweizeitig**)

	Disease-free Survival			Overall Survival		
	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Modell I	0,886	0,637-1,233	0,473	0,963	0,662-1,401	0,844
Modell II	0,952	0,683-1,327	0,771	1,092	0,749-1,591	0,648
Modell III	1,027	0,733-1,438	0,877	1,129	0,772-1,650	0,532

Modell I: Eingeschlossene Variablen: OP Modus

Modell II: Eingeschlossene Variablen: OP Modus; Alter; Geschlecht

Modell III: Eingeschlossene Variablen: OP Modus; Alter; Geschlecht; Charakteristika des Primärtumors; Dicke des Primärtumors; Lokalisation des Primärtumors; Histologischer Typ des Primärtumors

Tabelle XIII. Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier getrennt nach OP-Modus und SLNE-Ergebnis bei SLN-positiven Patienten

SLN-positiv		
	DFS (Log Rank Test: Sig=0,805)	OS (Log Rank Test: Sig=0,913)
	Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten	Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten
Primär-OP und SLNE an getrennten Terminen	82,11	94,73
Primär-OP und SLNE am gleichen Termin	77,65	92,33
Gesamt	80,75	94,91

Tabelle XIV. Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier getrennt nach OP-Modus und SLNE-Ergebnis bei SLN-negativen Patienten

SLN-negativ		
	DFS (Log Rank Test: Sig=0,805)	OS (Log Rank Test: Sig=0,913)
	Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten	Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten
Primär-OP und SLNE an getrennten Terminen	118,70	119,40
Primär-OP und SLNE am gleichen Termin	113,96	120,93
Gesamt	117,92	119,84

Tabelle XV. Crude Model, multivariat adjustierte Modelle (Bezugsvariable: SLN-Befund)

	Disease-free Survival			Overall Survival		
	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Modell I	4,98	3,587-6,903	<0,001	3,82	2,649-5,514	<0,001
Modell II	5,00	3,640-6,946	<0,001	3,75	2,596-5,410	<0,001
Modell III	3,27	2,290-4,643	<0,001	2,50	1,673-3,729	<0,001

Modell I: Eingeschlossene Variablen: Histologischer Befund des SLN

Modell II: Eingeschlossene Variablen: Histologischer Befund des SLN; Alter; Geschlecht

Modell III: Eingeschlossene Variablen: Histologischer Befund des SLN; Alter; Geschlecht; Charakteristika des Primärtumors; Dicke des Primärtumors; Clark Level des Primärtumors; Lokalisation des Primärtumors; Histologischer Typ des Primärtumors

Tabelle XVI. Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier: Overall-Survival bei Patienten mit positiven SLN und durchgeführter CLND/nicht durchgeführter CLND

	Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten	95% Konfidenzintervall	5JÜR	p-Wert (Log Rank Test)
Gesamt	91,91	83,715-100,113	0,642	
Ergebnis der CLND				<0,001
Negativ	100,31	92,132-108,486	0,740	
Positiv	46,07	27,705-64,441	0,261	
Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier bei Patienten mit positivem SLN und nicht durchgeführter CLND (n=37)				
Gesamt	107,445	92,752-122,138	0,759	

X) Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Ruzicka, ärztlicher Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians Universität München für die Möglichkeit meine Dissertationsarbeit in seiner Abteilung anfertigen zu können.

Meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Kunte danke ich ganz herzlich nicht nur für die fachliche Bewertung meiner Arbeit und die jederzeit rasche Rückmeldung, sondern auch für die fortwährende Unterstützung und Motivation.

Herrn Dr. Baumert danke ich herzlich für seine geduldige und unkomplizierte Hilfe in statistischen Fragen.

Ich danke Lea dafür, dass sie mir die ganze Zeit liebevollen Rückhalt gegeben hat.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Bruder und meinen Eltern. Für jedes Problem hatten Sie ein offenes Ohr, und Ihre umfassende Unterstützung, auf die ich mich nicht nur während des Verfassens der Dissertationsarbeit immer verlassen konnte, ist von allergrößtem Wert.