

Aus der Klinik für Dermatologie und Allergologie Augsburg
Klinikum Augsburg Süd
Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Julia Welzel

**Routinetaugliche mikromorphometrische
Klassifikationssysteme für
Sentinel-Lymphknoten-Metastasen.
Ein monozentrischer Vergleich hinsichtlich der
prognostischen Aussagekraft für
Melanompatienten.**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Lena Müller
aus
Augsburg
2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Hans Starz

Mitberichterstatter: PD Dr. Bernhard G. Weiß
PD Dr. Rachel Würstlein

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 23.07.2020

gewidmet
in großer Dankbarkeit
meinen Eltern
und meinen Schwestern
Carla, Hanna und Christiane

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
1.1 Das maligne Melanom	1
1.1.1 Definition und klinisches Erscheinungsbild	1
1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie	2
1.1.3 Histologie und Diagnostik	4
1.2 Die Sentinel-Lymphonodektomie	5
1.2.1 Terminologie und historische Entwicklung	5
1.2.2 Indikation zur Sentinel-Lymphonodektomie	7
1.2.3 Ablauf der Sentinel-Lymphonodektomie	7
1.3 Bereits etablierte Klassifikations-Systeme für die Tumorlast im SLN	9
1.3.1 Die S-Klassifikation	9
1.3.2 Die Rotterdam-Klassifikation	9
1.4 Die radikale regionäre Komplettierungsdissektion	11
2 Zielsetzung	13
3 Patienten und Methoden	15
3.1 Patienten	15
3.1.1 Datenbank	15
3.1.2 Patientenkollektiv	16
3.2 Messung des maximalen Durchmessers	17
3.3 Statistische Auswertung	18
4 Ergebnisse	21
4.1 Absolute und relative Häufigkeiten der relevanten Parameter und Ereignisse	21
4.2 Verteilung der Parameter auf die S- und R-Klassifikation	22
4.3 Univariate Analyse nach Kaplan-Meier	24
4.3.1 Rezidivfreies Überleben	24
4.3.2 Fernmetastasenfreies Überleben	26
4.3.3 Melanombezogenes Überleben	29
4.3.4 Gesamtüberleben	30
4.4 Multivariate Analyse mit Hilfe der Cox-Regression	33
4.4.1 Im Hinblick auf das Erstrezidiv	34

4.4.2	Im Hinblick auf die Fernmetastasierung	36
4.4.3	Im Hinblick auf das melanombezogene Überleben	38
4.4.4	Im Hinblick auf das Gesamtüberleben	40
4.5	Kombinationsmöglichkeiten der S- und R-Klassifikationen	42
4.5.1	Die Augsburg-Rotterdam- (AR-) Klassifikation	42
4.5.2	Die RS-Klassifikation	52
4.6	Analyse der non-SLN	62
4.6.1	Häufigkeitsverteilung der befallenen LKs im weiteren Verlauf auf die Parameter	63
4.6.2	non-SLN und regionale LK-Metastasen: Verteilung auf die Klassifikationen	64
4.6.3	Multivariate Analyse mit Hilfe der logistischen Regression: non-SLN + Regionale Metastasen	65
5	Diskussion	69
5.1	Die aktuell gültige Stadieneinteilung nach AJCC	69
5.2	Die Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE)	69
5.3	S- und R-Klassifikation im Vergleich	70
5.3.1	Vergleich der univariaten Analyse	70
5.3.2	Vergleich der multivariaten Analyse	70
5.3.3	Vergleiche der beiden Klassifikations-Systeme in der Literatur	72
5.4	Beurteilung der Ergebnisse der AR- und RS-Klassifikation	74
5.5	Die Komplettierungsdissektion (CLND)	75
5.5.1	Beurteilung der Ergebnisse aus der non-SLN-Analyse	75
5.5.2	Analyse der CLND im Kontext der Literatur	75
5.6	Weitere Diagnose-Verfahren	77
5.7	Bedeutung der Tumorlastbestimmung für die adjuvante Melanomtherapie im Stadium III und IV	78
6	Zusammenfassung	79
	Literaturverzeichnis	81
	Danksagung	97
	Eidesstattliche Versicherung	99

Abbildungsverzeichnis

1.1	RKI-Daten zur Epidemiologie des malignen Melanoms	3
1.2	Eindringtiefe TPD und maximaler Durchmesser MD	10
3.1	Anti-S100 Färbung und HMB45 Markierung einer Melanommikrometastase	18
4.1	KM-Kurven für das rezidivfreie Überleben, abhängig von der S-Klassifikation	25
4.2	KM-Kurven für das rezidivfreie Überleben, abhängig von der R-Klassifikation	26
4.3	KM-Kurven für das fernmetastasenfreie Überleben, abhängig von der S-Klassifikation	27
4.4	KM-Kurven für das fernmetastasenfreie Überleben, abhängig von der R-Klassifikation	28
4.5	KM-Kurven für das melanombezogene Überleben, abhängig von der S-Klassifikation	30
4.6	KM-Kurven für das melanombezogene Überleben, abhängig von der R-Klassifikation	31
4.7	KM-Kurven für das Gesamtüberleben, abhängig von der S-Klassifikation	32
4.8	KM-Kurven für das Gesamtüberleben, abhängig von der R-Klassifikation	33
4.9	Verteilungsmuster für die AR-Klassifikation	43
4.10	KM-Kurven für das rezidivfreie Überleben, abhängig von der AR-Klassifikation	45
4.11	KM-Kurven für das fernmetastasenfreie Überleben, abhängig von der AR-Klassifikation	46
4.12	KM-Kurven für das melanombezogene Überleben, abhängig von der AR-Klassifikation	47
4.13	KM-Kurven für das Gesamtüberleben, abhängig von der AR-Klassifikation	48
4.14	Verteilungsmuster für die RS-Klassifikation	52
4.15	KM-Kurven für das rezidivfreie Überleben, abhängig von der RS-Klassifikation	55
4.16	KM-Kurven für das fernmetastasenfreie Überleben, abhängig von der RS-Klassifikation	56
4.17	KM-Kurven für das melanombezogene Überleben, abhängig von der RS-Klassifikation	57
4.18	KM-Kurven für das Gesamtüberleben, abhängig von der RS-Klassifikation	58

Tabellenverzeichnis

1.1	klinisch-histologische Subtypen	4
1.2	TNM-Kategorie der AJCC-Klassifikation	6
3.1	Statistisch relevante Parameter der augsburger Datenbank	16
4.1	Absolute und relative Häufigkeiten der Parameter	22
4.2	Absolute Häufigkeiten der Parameter bezogen auf die S- und R-Klassifikation	23
4.3	Cox-Regressionsanalyse der S-Klassifikation im Hinblick auf das ER . . .	35
4.4	Cox-Regressionsanalyse der R-Klassifikation im Hinblick auf das ER . . .	36
4.5	Cox-Regressionsanalyse der S-Klassifikation im Hinblick auf die FM . . .	37
4.6	Cox-Regressionsanalyse der R-Klassifikation im Hinblick auf die FM . . .	38
4.7	Cox-Regressionsanalyse der S-Klassifikation im Hinblick auf das MMÜ . .	39
4.8	Cox-Regressionsanalyse der R-Klassifikation im Hinblick auf das MMÜ .	39
4.9	Cox-Regressionsanalyse der S-Klassifikation im Hinblick auf das GÜ . . .	41
4.10	Cox-Regressionsanalyse der R-Klassifikation im Hinblick auf das GÜ . . .	41
4.11	Absolute Zahlen der in Augsburg untersuchten Melanompatienten für die AR-Klassifikation	42
4.12	Häufigkeiten der Parameter bei der AR-Klassifikation	44
4.13	Cox-Regressionsanalyse der AR-Klassifikation im Hinblick auf das ER . .	49
4.14	Cox-Regressionsanalyse der AR-Klassifikation im Hinblick auf die FM . .	50
4.15	Cox-Regressionsanalyse der AR-Klassifikation im Hinblick auf das MMÜ	51
4.16	Cox-Regressionsanalyse der AR-Klassifikation im Hinblick auf das GÜ . .	51
4.17	Absolute Zahlen der in Augsburg untersuchten Melanompatienten für die RS-Klassifikation	52
4.18	Häufigkeiten der Variablen bei der RS-Klassifikation	54
4.19	Cox-Regressionsanalyse der RS-Klassifikation im Hinblick auf das ER . .	59
4.20	Cox-Regressionsanalyse der RS-Klassifikation im Hinblick auf die FM . .	60
4.21	Cox-Regressionsanalyse der RS-Klassifikation im Hinblick auf das MMÜ .	61
4.22	Cox-Regressionsanalyse der RS-Klassifikation im Hinblick auf das GÜ . .	61
4.23	Häufigkeiten der non-SLN Befunde bezogen auf die Parameter	63
4.24	Logistische Regressionsanalyse der S-Klassifikation	66
4.25	Logistische Regressionsanalyse der R-Klassifikation	67
4.26	Logistische Regressionsanalyse der AR-Klassifikation	68
4.27	Logistische Regressionsanalyse der RS-Klassifikation	68

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Akrolentiginöses Melanom
CLND	radikale regionäre Komplettisierungsdissektion, Complete Lymph Node Dissection
CR	Competing Risk
DeCOG	Dermatologic Cooperative Oncology Group, Deutschland
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ER	Erstrezidiv
FNAC	Feinnadelaspirationsbiopsie (<i>fine needle aspiration cytology</i>)
FM	Fernmetastase
GÜ	Gesamtüberleben
H.E.	Hämatoxylin - Eosin - Färbung
KM	Kaplan-Meier
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität, München
MD	maximaler Durchmesser der Mikrometastase (maximum diameter)
MM	malignes Melanom

MMÜ	melanombezogenes Überleben
MSLT-I	Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial 1
MSLT-II	Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial 2
N-SNORE	non-sentinel node risk score
NA	not applicable = nicht anwendbar
NBZ	Nachbeobachtungszeit
NM	Noduläres Melanom
non-SLN	Nicht-Sentinel-Lymphknoten
OP	Operation
PT	Primärtumor
RKI	Robert-Koch-Institut
SLN	Sentinel-Lymphknoten (Sentinel Lymph Node)
SLNE	Sentinel-Lymphonodektomie
SPSS	Statistiksoftware der Firma IBM (ursprünglich: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>)
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
TNM	Tumor - Node - Metastasis
TPD	tumour penetrative depth = max. Eindringtiefe der Mikrometastase
UCM	Nichtklassifizierbares (unclassified) Melanom
UICC	Union internationale contre la Cancer
US	Ultraschall - ultrasound
UV	ultraviolett (UV-Licht, UV-Strahlung)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)

1 Einleitung

1.1 Das maligne Melanom

Eine immer noch steigende Inzidenzrate, welche sich seit den 1970er Jahren versiebenfacht hat, verbunden mit einer hohen Aggressivität machen das maligne Melanom (MM) zu einem der wichtigsten medizinischen Forschungsgebiete unserer Zeit. Es steht an fünfter Stelle der häufigsten Krebsarten in Deutschland [36].

1.1.1 Definition und klinisches Erscheinungsbild

Definition Das MM ist ein invasiver Tumor, der von den Pigmentzellen der Haut, den Melanozyten ausgeht [76].

Für über 90 % der Tumoren ist der Ausgangspunkt des Wachstums der Tumorzellen das Stratum basale der Epidermis. Hier sind die Melanozyten überwiegend lokalisiert. Darüber hinaus befinden sich diese auch in den Schleimhäuten, sowie Organen, die entwicklungsgeschichtlich aus dem Neuroektoderm entstehen. Dazu gehören insbesondere die Retina des Auges, das Innenohr, das Zerebrum und die Leptomeningen [37, 40].

Diese Arbeit beschränkte sich ausschließlich auf die Haut als Entstehungsorgan für das MM.

MMs können sich spontan auf vorher völlig normaler Haut oder auf dem Boden eines vorbestehenden Nävuszellnävus (Leberfleck, Muttermal) entwickeln [105, S.300].

Als frühe Melanomstadien werden das Melanoma in situ und die Lentigo maligna angesehen. Beide weisen bereits klinisch morphologische Merkmale des MM auf, haben aber die Basalmembran der Epidermis noch nicht durchbrochen und sind daher noch nicht metastasierungsfähig [20, 60].

Klinisches Erscheinungsbild Das MM stellt sich als Pigmentmal mit meist besonders dunkler (bis fast schwarzer) oder variierender Pigmentierung dar.

1985 wurde zur besseren Diagnostik die ABCD-Regel aufgestellt, um Frühformen des MM rechtzeitig zu erkennen [34]. Diese wurde 2004 um das Kriterium **E** für Erhabenheit erweitert [1]. Es wird allerdings kontrovers diskutiert, ob dieses wirklich mit aufgenommen werden sollte, da auch benigne Nävi erhaben sein können [83, 84].

Die Verdachtsdiagnose ‘kutanes Melanom’ besteht, wenn mindestens zwei der folgenden ABCD-Kriterien erfüllt sind [55]:

- **A**symmetrie
- **B**egrenzung unregelmäßig
- **C**olorit innerhalb der Läsion variierend
- **D**urchmesser größer als 5 mm

Eine deutliche Verbesserung der klinischen Diagnostik brachte die Dermatoskopie (Auflichtmikroskopie) [79, 104]. Durch sie wurde es möglich auch schon kleinere MM als 5 mm zu erkennen. Gerade die digitale Dermatoskopie hat die Aussagekraft nochmals verstärkt, da nun auch eine Verlaufskontrolle der einzelnen Male einfach möglich ist [5, 52].

1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

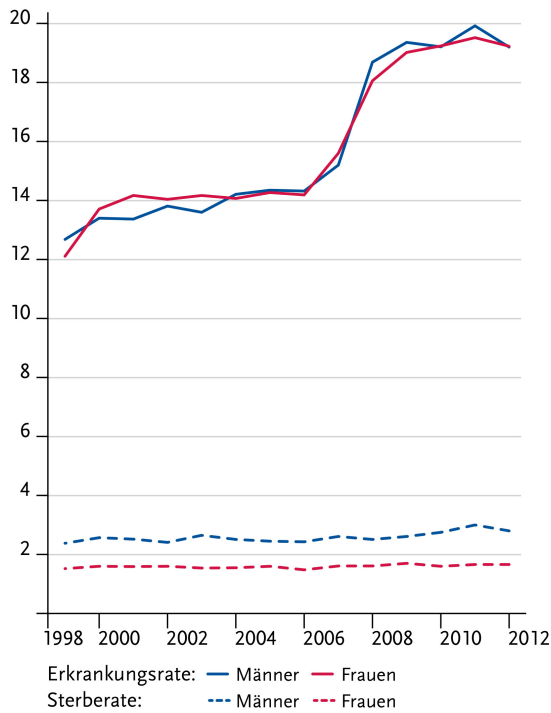
Epidemiologie Die Inzidenz des MM sowie des Hautkrebses insgesamt zeigte in den letzten Jahrzehnten die stärkste Zunahme unter allen soliden Tumoren [36, 129].

Für die aktuellen Zahlen wurden die Krebsregisterdaten aus der ‘Dachdokumentation Krebs’ des Robert-Koch-Instituts (RKI) in Berlin herangezogen.

Im Jahr 2012 erkrankten in Deutschland etwa 20.800 Personen am malignen Melanom der Haut, was einem Anteil von 4 % aller Krebsneuerkrankungen entspricht. Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen ist mit 59 Jahren vergleichsweise niedrig. Männer erkranken im Mittel 8 Jahre später. Seit den 1980er Jahren haben sich die altersstandardisierten Erkrankungsraten von Frauen und Männern mehr als verdreifacht. Der sprunghafte Anstieg der erstdiagnostizierten Melanomfälle seit 2008 bei beiden Geschlechtern ist vermutlich auf die Einführung des Hautkrebscreenings im Juli 2008 zurückzuführen. Die Mortalitätsraten blieben jedoch über die beobachtete Zeit weitgehend unverändert (vgl. hierzu Abb.1.1)[51].

Ätiologie Als Hauptursache für die steigende Inzidenz des MM gilt vor allem eine gesteigerte Exposition gegenüber der sowohl natürlichen UV-Strahlung als auch der künstlichen (z.B. im Solarium) [51, 90]. Weitere Faktoren für die Einordnung des Patienten in die Hoch-Risikogruppe, sind viele Nävi sowie eine positive Eigen- und/oder Familienanamnese [127]. Neben den epigenetischen Veränderungen spielen auch Modifikationen auf genetischer Ebene eine Rolle bei der Tumorgenese. Mit als wichtigste Erkenntnis des letzten Jahrzehnts gilt der Befund, dass BRAF-Mutationen (BRAF V600) im RAS-RAF-MEK-ERK Signalweg eine bedeutende Rolle für die Ätiologie des MM spielen [48].

Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C43, Deutschland 1999–2012 je 100.000 (Europastandard)



Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach Geschlecht, ICD-10 C43, Deutschland 1999–2012

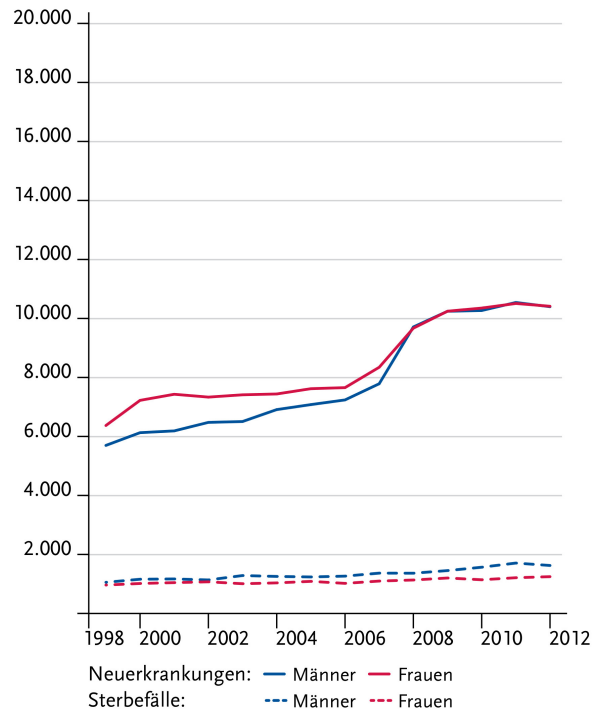


Abbildung 1.1: RKI-Daten zur Epidemiologie des malignen Melanoms, [51]

1.1.3 Histologie und Diagnostik

Histologie Je nach Ausbreitungsbestreben der malignen Tumorzelle werden drei verschiedene Wachstumsformen unterschieden: horizontal-intraepidermal, superfiziell-dermal und horizontal-intraepidermal, oder vertikal exo- bzw. endophytisch [16, 17, 50, 76]. Diese Wachstumsformen dienen als Grundlage für die Einteilung der klinisch-histologischen Subtypen (siehe Tab.1.1). Es bleibt ein Rest von nichtklassifizierbaren (UCM) und sonstigen Melanomen.

Typen	Abk.	Anteile (%)	Medianes Erkrankungsalter (Jahre)
Superfiziell spreitendes Melanom	SSM	57,4	51
Noduläres Melanom	NM	21,4	56
Lentigo-maligna-Melanom	LMM	8,8	68
Akrolentiginöses Melanom	ALM	4,0	63
nichtklassifizierbare Melanome	UCM	3,5	54
Sonstige		4,9	54

Tabelle 1.1: Klinisch-histologische Subtypen kutaner MM im deutschsprachigen Raum. Nach Daten des Zentralregisters Malignes Melanom (n = 30015). [105, S.302]

Diagnostik Nach der AJCC-Stadieneinteilung von 2009 gilt Folgendes für die diagnostischen Parameter des MM als berichtenswert [6]:

(1) Tumordicke nach Breslow, Mitose Rate (histologisch definiert als Mitosen/mm²) und das Vorhandensein einer Ulzeration des Primärmelanoms. Sie gelten als Hauptparameter für die T-Klassifikation. (2) Das Invasionslevel nach Clark spielt für die Unterscheidung zwischen pT1a und pT1b keine Rolle mehr, stattdessen wird die Mitose-Rate verwendet. (3) Die N-Kategorie wird durch die Zahl befallener regionaler Lymphknoten (LK) und ihrer Nachweisbarkeit klinisch/sonografisch oder nur durch SLNE, ferner durch das Vorhandensein oder Fehlen kutaner Metastasen in Tumorumgebung oder auf der Intransitstrecke zur ersten LK-Station definiert. (4) Für die M-Klassifikation gelten nach wie vor der Ort der Fernmetastase (FM) und ein erhöhtes Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Level im Serum als bestimmend.

Die Tumordicke stellt den wichtigsten prognostischen Parameter beim primären Melanom dar. Sie wird am histologischen Präparat nach der von Breslow vorgeschlagenen

Methode vermessen. Als Tumordicke gilt der vertikale Durchmesser ab dem Stratum granulosum bis zur tiefsten identifizierbaren Tumormanifestation [11].

Unter einer Satelliten- oder Intransit-Metastase versteht man eine lokoregionäre Hautmetastase zwischen der Lokalisation des Primärtumors (PT) und der Station der regional befallenen LKs [35, S.639][105, S.360]. Regional befallene LKs sind Metastasen in LKs, die im weiteren Verlauf des Lymphabflussgebietes auftreten.

FMs können in der Haut abseits des Lymphabflussgebietes des Primärmelanoms, subkutan, in entfernten LKs vom PT, als Lungenmetastasen oder als sonstige viszerale Metastasen auftreten (vgl. Tab.1.2).

Die oben genannten Parameter finden sich in der TNM-Kategorie des kutanen malignen Melanoms der 7. Edition des *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) wieder [24]. (Durch die stetige Forschung und nötige Weiterentwicklung der bestehenden Klassifikation ist im Jahr 2017 eine 8. AJCC-Edition ([43, 42, 44]) erschienen. Die darin veröffentlichten Änderungen wurden nicht mehr nachträglich in die Arbeit aufgenommen, zumal sie erst 2018 offiziell in Kraft gesetzt werden sollen.)

1.2 Die Sentinel-Lymphonodektomie

Nach langjähriger Diskussion zwischen Befürwortern und Gegnern einer elektiven, radikalen Lymphknotendisektion hat sich mit der Erstpublikation von Morton et. al (1992) die Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) für einen Großteil der Melanompatienten etabliert[69]. Sie gilt mittlerweile als ‘standard of care’ und soll im Folgenden genauer erläutert werden [7].

1.2.1 Terminologie und historische Entwicklung

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit richtet sich auf die Diagnostik der Sentinel-Lymphknoten (Sentinel Lymph Nodes, SLN). Das englische Wort ‘Sentinel’ heißt übersetzt ‘Schildwache, Wächter’. Als SLN sind die ersten Ziellymphknoten des von einem malignen Tumor ausgehenden Lymphabflusses definiert [13, 46]. Je nach Lage und Größe des PT sowie der Konvergenz oder Divergenz hiervon ausgehender Lymphbahnen kann es sich um einen einzigen LK, mehrere LKs in einer Region oder auch einige auf verschiedene Stationen verteilte LKs handeln [8, 105].

Unter der ‘Sentinel-Lymphonodektomie’ (SLNE) versteht man die selektive, aber auch

1 Einleitung

Klassifikation		
T	Tumordicke (mm)	Ulzeration/Mitose Rate
Tis	NA	NA
T1	$\leq 1,0$	a: ohne Ulzeration und Mitose Rate $< 1/\text{mm}^2$ b: mit Ulzeration oder Mitose Rate $\geq 1/\text{mm}^2$
T2	1,01 - 2,0	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01 - 4,0	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	$> 4,0$	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
N	Anz. der regional befallenen LKs	Nodal Metastatic Burden
N0	0	NA
N1	1	a: Mikrometastase* b: Makrometastase†
N2	2-3	a: Mikrometastase* b: Makrometastase† c: Satelliten-Metastase/Intransit-Metastase ohne befallene reg. LK
N3	4+ regional befallene LKs, oder verbackene LKs, oder Intransit-Metastasen/Satelliten-Met. mit befallenen regionalen LKs	
M	Ort	Serum LDH
M0	keine Fernmetastasen	NA
M1a	Fernmetastasen in Haut, Subkutan, oder LKs	Normal
M1b	Lungenmetastasen	Normal
M1c	alle anderen viszerale Met. Jede Fernmetastase	Normal Erhöht

* Mikrometastasen werden nach der SLN-Biopsie diagnostiziert.

† Makrometastasen sind als klinisch erkennbare Metastasen der regionalen LKs definiert.

Tabelle 1.2: TNM-Kategorie der AJCC-Klassifikation des kutanen malignen Melanoms von 2009 (Balch et al. 2009 [6])

vollständige operative Entfernung aller einem PT zugehörigen SLN zur Früherkennung und Beseitigung gegebenenfalls darin befindlicher Metastasen [3].

Die Anfänge der gezielten Entnahme aller einem Tumor zugehörigen SLN lagen bei wenigen, anatomisch eng begrenzten Tumoren wie dem Parotis- und dem Peniskarzinom [13, 46]. Ende der 1980er Jahre wurde von der Arbeitsgruppe um D.L. Morton und A.J. Cochran in Kalifornien eine verlässliche Methodik für das maligne Melanom der Haut entwickelt, die später in Kooperation mit anderen weiter optimiert wurde [2, 69, 100, 107].

Im Rahmen des 'Augsburg Consensus Symposiums' gelang 1999 eine international anerkannte und multidisziplinäre Standardisierung des Verfahrens der SLNE [18].

Etwa zeitgleich bezeichnete die WHO diese Methode als 'Standard of Care' für die Erstbehandlung von Melanompatienten [14].

1.2.2 Indikation zur Sentinel-Lymphonodektomie

International anerkannt ist die SLNE bei Melanomen ab einer Tumordicke von 1 mm [80, 88, 130]. Es wird noch kontrovers diskutiert, ob nicht auch Patienten mit einem nichtulzerierten Melanom der Tumordicke nach Breslow zwischen 0,76 mm und 1 mm mit einbezogen werden sollen. Laut Starz et. al (2007) wiesen 11,5% dieser Patienten einen positiven SLN auf, weshalb die Augsburger Empfehlung lautet, auch bei einer Tumordicke ab 0,76 mm eine SLNE durchzuführen [96]. Auch Bichakjian et. al (2011) räumt ein, dass eine SLNE bei einer Tumordicke zwischen 0,76 mm - 1 mm mit dem Patienten diskutiert werden sollte. Für pT1b Melanome mit einer Tumordicke $\leq 0,75$ mm wird von einer SLNE aber abgeraten [10].

Im Update 2015/2016 der S3-Leitlinie wird die SLNE bei zusätzlichen Risikofaktoren wie Ulzeration und/oder erhöhte Mitoserate und/oder ein jüngeres Lebensalter (<40 Jahre), für dünnere PTs (0,75 mm - 1 mm) empfohlen [28].

1.2.3 Ablauf der Sentinel-Lymphonodektomie

Präoperative Lymphszintigraphie Sie wird in der Regel am Tag vor der SLNE durchgeführt [54, 122]. Als Radiotracer eignet sich ^{99m}Tc -Zinn(2)-Sulfid oder ^{99m}Tc -markiertes kolloidales Albumin mit Partikelgrößen von bis zu 80 nm [2, 12, 45]. Dieser wird im Abstand von 0,5 cm - 1 cm in 6-12 Aktivitätsdepots injiziert. Die Injektion erfolgt sowohl

intra- als auch subkutan entweder um den PT herum oder, falls schon exzidiert wurde, entlang der Ränder bzw. ins Zentrum der Exzisionsnarbe [3, 70]. Unter Bleiabdeckung der Injektionsstellen werden unmittelbar und 1–6 h nach Injektion planare Szintigramme in mindestens zwei Ebenen angefertigt. Mit den Frühaufnahmen lassen sich die Lymphbahnen, mit den Spätaufnahmen die LKs gut darstellen [4, 9]. Das Ziel dieser präoperativen Lymphszintigraphie ist eine exakte 3-dimensionale Vorstellung der anatomischen Lage aller SLNs.

Operative Phase Die eigentliche SLNE erfolgt üblicherweise 24 h nach der Lymphszintigraphie, sodass die Restradioaktivität in den SLNs für eine Ortung durch geeignete Gammasonden noch ausreicht [3, 54, 94, 121].

Ein zusätzliches Lymphatic Mapping mittels Patentblau ist für den Erfolg der SLN-Detektion zwar nicht erforderlich, erleichtert aber die visuelle Markierung des LK und v.a. der zuführenden Bahnen [9, 64, 68]. Allerdings sollte dabei das Risiko einer permanenten, intradermalen Tätowierung in Betracht gezogen werden, weshalb Bachter et al. (1998) im Kopf-Hals-Bereich und an den Händen regelmäßig darauf verzichten [4].

Histologische Auswertung der SLN Nach Formalinfixierung erfolgt die Auflamellierung des SLN parallel zu seiner Längsachse in 1 mm dünne Gewebescheiben. Diese werden nach Paraffineinbettung jeweils in eine Serie von 3 bis 4 Mikrotomschnitten ($3\ \mu\text{m}$) zerkleinert, um möglichst das gesamte Profil des LK zu erhalten. Die einzelnen Schnitte werden zum einen konventionell mittels Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H.E.) eingefärbt und zum anderen der Immunhistochemie (Markierung mit Anti-S100-, sowie HMB45- und ggf. Melan A - Antikörper) zugeführt [18, 94, 97].

Das S100-Protein findet sich neben den Melanomzellen auch in weiteren Zellen, wie eingewanderten Langerhanszellen, interdigitierenden Retikulumszellen, Schwannschen Zellen sowie hauptsächlich kapsulär oder trabekulär auftretender Nävuszellen [19, 93]. Deshalb ist es absolut erforderlich neben der Anti-S100-Markierung noch mindestens eine weitere immunhistochemische Markierung, wie HMB45- oder Melan-A, zu betrachten [100].

Ziel ist die spezifische und sensitive Identifikation von Melanommikrometastasen und deren Klassifikation als Basis einer Prognoseabschätzung für die weitere Therapieplanung.

1.3 Bereits etablierte Klassifikations-Systeme für die Tumorlast im SLN

Im folgenden Abschnitt sollen zwei Klassifikations-Systeme für die Tumorlast im SLN vorgestellt werden, welche hauptsächlich von Dermatologen und Pathologen verwendet werden. Sie dienen als Grundlage dieser wissenschaftlichen Arbeit.

1.3.1 Die S-Klassifikation

Entstehung Die Mitte der 1990er Jahre in Augsburg entstandene S-Klassifikation orientierte sich anfangs noch an zwei Parametern. Zum einen an der Zahl derjenigen 1 mm dünnen LK-Scheiben eines SLN, in denen sich Malignomzellen nachweisen ließen (Parameter n) und zum anderen an der maximalen Eindringtiefe d von Malignomzellen in Richtung SLN-Zentrum [94, 95].

S0 entsprach dem Fehlen (immun-)histologisch nachgewiesener Tumorzellen; S1 wurde definiert als $1 \leq n \leq 2$ und $d \leq 1$ mm, entsprach also dem lokalisierten, peripheren Befall von Tumorzellen; S2 wurde definiert als $n > 2$ und $d \leq 1$ mm, entsprach somit dem ausgedehnten oder multifokalen, peripheren Befall und S3 wurde definiert mit $d > 1$ mm und bedeutete eine tiefer als 1 mm unter Kapselniveau reichende Metastasierung [99]. Als nahezu gleichwertig hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft erwies sich folgende Vereinfachung der Methode [100]:

Einteilung Sie fokussiert sich heute allein auf die maximale Eindringtiefe d . Im weiteren Text wird sie mit der englischen Abkürzung **TPD** (= tumour penetrative depth) tituliert. Zur Abgrenzung von der ersten Methode erfolgt die Einteilung in römischen Ziffern [102].

- S0: keine nachweisbaren Malignomzellen in allen SLN der Region
- SI: $TPD \leq 0,3$ mm; ausschließlich subkapsulärer Malignomzellnachweis
- SII: $0,3 \text{ mm} < TPD \leq 1$ mm; etwas tiefer, aber noch peripherer Befall
- SIII: $TPD > 1$ mm; weit zentralwärts reichende SLN-Metastasierung

1.3.2 Die Rotterdam-Klassifikation

Entstehung Anfang der 2000er Jahre entstand die Idee, den Durchmesser der größten Mikrometastase im SLN zu messen [81, 82]. 2006 wurde dann die Rotterdam-

1 Einleitung

Klassifikation eingeführt, bei der der maximale Durchmesser (**MD**) der größten Mikrometastase - unabhängig von ihrer Lage - im SLN gemessen wird [112, 113]. Es wird angenommen, dass Patienten mit einer sehr kleinen Mikrometastase im SLN ($\leq 0,1$ mm) möglicherweise die gleichen Überlebenschancen haben wie Patienten mit negativem SLN [108, 114].

Zur Vereinheitlichung und zur besseren Vergleichbarkeit wird diese Klassifikation im Folgenden als R-Klassifikation bezeichnet. Desweiteren werden die einzelnen Kategorien mit R1, R2 und R3 titulierte.

2011 wurde diese Klassifikation um das Dewar Kriterium (Lage der Mikrometastase) erweitert [23, 117]. Für diese Arbeit wird aber das ursprüngliche Kriterium herangezogen.

Einteilung nach van Akkooi et. al (2008) [113]

- (R0: keine nachweisbaren Malignomzellen in allen SLN der Region)
- R1: $MD \leq 0,1$ mm
- R2: $0,1 \text{ mm} < MD \leq 1$ mm
- R3: $MD > 1$ mm

Zur bildlichen Veranschaulichung beider Klassifikationssysteme siehe Abb. 1.2.

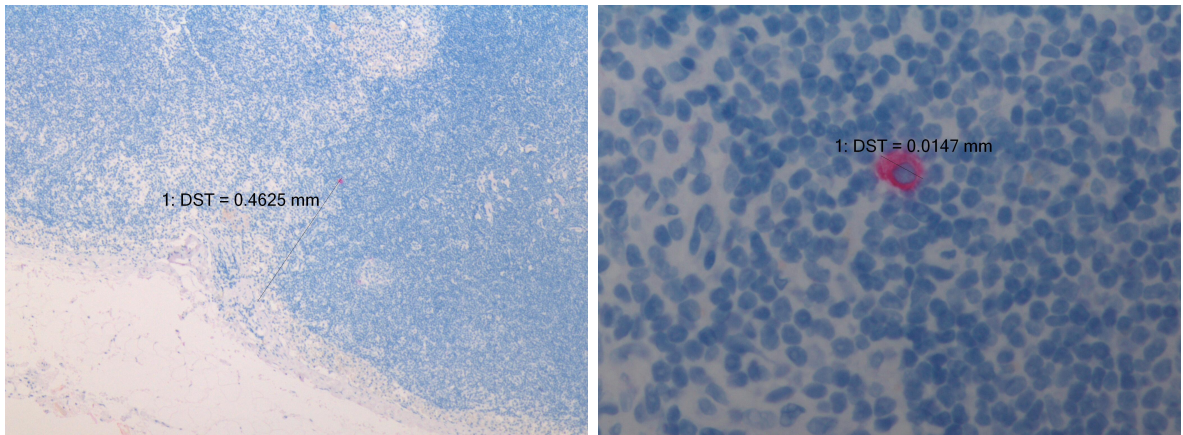


Abbildung 1.2: Eindringtiefe TPD und maximaler Durchmesser MD (Melan-A-Färbung)

1.4 Die radikale regionäre Komplettierungsdissektion

Bei der radikalen regionären Komplettierungsdissektion (Completion Lymph Node Dissection, CLND) werden alle in einem Lymphabflussgebiet eines Tumors befindlichen LKs operativ entfernt.

Unterschieden wird ob der Patient eine sofortige CLND - nach positivem SLN - oder eine spätere CLND mit Observation bekommen soll [15, 53, 77]. Dies hängt von mehreren Faktoren, wie Alter, Allgemeinzustand, Tumorgröße, Ulzerationsstatus und weiteren ab. In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie für Melanome steht die Empfehlung, dass eine CLND dem Patienten bei positivem SLN angeboten werden soll. Bei minimaler Tumorlast und/oder subkapsulärer Lage sollten weitere Risikofaktoren wie Tumordicke, Ulzeration, Mitoserate, Zahl positiver SLNs und anatomische Lage des PT miteinbezogen werden und mit dem Patienten besprochen werden [80]. Im Update der Leitlinie ist die Empfehlung offen, ob bei R1-Patienten auf eine CLND verzichtet werden kann [28]. Die gleichen Empfehlungen finden sich auch in den europäischen und amerikanischen Leitlinien wieder [38, 39, 130, 131].

Da diese OP mit einigen schwerwiegenden Komplikationen wie Infektionen, Wunddehiscenzen, Lymphödemen, Seromen/Hämatomen und venösen Thromboembolien verbunden ist, besteht Klärungsbedarf bei welchen Patienten realistisch mit weiteren Mikro-metastasen in Non-SLNs der betroffenen Region zu rechnen ist [87, 111].

2 Zielsetzung

Da das MM mit die stärkste Inzidenzzunahme unter allen soliden Tumoren zeigt, ist eine stetige Forschung und Weiterentwicklung der Bestehenden Diagnoseverfahren von großer Wichtigkeit.

Seit den 1990er Jahren haben sich hauptsächlich zwei Bewertungssysteme für die Tumormlast in SLN entwickelt. Die S- und die Rotterdam-Klassifikation.

Ziel dieser Dissertation ist eine Überprüfung der prognostischen Aussagekraft der beiden obigen Klassifikationen anhand der Verlaufsdaten der im augsburger Klinikum untersuchten und behandelten Melanompatienten.

Es sollen Indizien für die Hypothese gefunden werden, ob eine Kombination beider Klassifikationen zu einer weiteren Präzisierung der Prognoseabschätzung führen kann.

Im weiteren Verlauf soll untersucht werden, ob die Kombination beider Klassifikationen auch bei der Entscheidung für die Folgetherapieplanung, wie die CLND, zu einer Präzisierung führen kann.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Untersucht wurden alle Melanompatienten, die im Zeitraum von 2000 bis 2012 in der dermatologischen Klinik in Augsburg eine SLNE erhielten und mindestens einen positiven SLN aufwiesen. Es wurden nur Patienten herangezogen, bei denen das Primärmelanom und die dazugehörigen SLN entfernt wurden, bei denen also zu diesem Zeitpunkt keine klinisch oder radiologisch diagnostizierbaren Metastasen bekannt waren. Der Stichtag der Nachbeobachtung war der 30. Juni 2014.

3.1.1 Datenbank

Die Datenbank umfasste ein Patientenkollektiv von 280 Patienten. Die für diese Studie relevanten Parameter sind folgender Tabelle zu entnehmen:

Parameter	Beschreibung
Patientennummer (wird aus Datenschutzgründen statt des Namens zur Identifikation verwendet)	
Daten zum Zeitpunkt der OP:	
Geschlecht	männlich / weiblich
Alter des Patienten bei OP	< 55 Jahre / ≥ 55 Jahre
Dicke des PT nach Breslow	≤1 mm; 1,01-2 mm; 2,01-4 mm; >4 mm
Ulzerationsstatus des PT	ja /nein
Komplettierungsdissektion	ja / nein
bei positiver CLND der dazugehörige Befund der non-SLN (= mind. 1 befallener non-SLN)	ja / nein
Eindringtiefe (TPD) der Mikrometastase in den SLN	dazugehörige S-Klassifikation
max. Durchm. (MD) der Mikrometastase im SLN	dazugehörige R-Klassifikation

Parameter	Beschreibung
Verlaufsdaten:	
Nachbeobachtungszeit (NBZ) = Zeit von SLNE bis Tod bzw. letzte Information	in Monaten
Gesamtüberleben + NBZ in Mon.	lebt / verstorben
melanombezogenes Überleben + NBZ in Mon.	lebt, andere Todesursache / verstorben
Rezidiv (= Erstmanifestation von mind. einer Met. im Verlauf nach der op. Entfernung des PT; $\hat{=}$ reg. bef. LK, Sat-/Intransitmet., Fernmet.) + Mon. bis zum Auftreten	ja / nein
Regional befallene LKs* + Mon. bis zum Auftreten	ja / nein
Satelliten-/Intransitmetastase* + Mon. bis zum Auftreten	ja / nein
Fernmetastase + Mon. bis zum Auftreten	ja / nein

* nur der Vollständigkeit halber erwähnt; Daten sind für die stat. Auswertung zu gering und tauchen in der Analyse nicht weiter auf

Tabelle 3.1: Statistisch relevante Parameter der augsburger Datenbank

3.1.2 Patientenkollektiv

Von den 280 Patienten waren 125 weiblich und 155 männlich.

124 Patienten waren zum Zeitpunkt der OP jünger als 55 Jahre, 156 waren 55 oder älter. Der PT konnte bei 25 Patienten der Klasse T1, bei 89 der Klasse T2, bei 96 der Klasse T3 und bei 63 der Klasse T4 nach Breslow zugeordnet werden. Bei 93 der Patienten wies er eine Ulzeration auf.

139 der Patienten bekamen eine CLND, wovon 50 einen positiven non-SLN aufwiesen, bei 86 konnte kein befallener non-SLN gefunden werden. Für die verbleibenden 3 fehlen die Daten.

Desweiteren wurde das Auftreten und der Zeitpunkt in Monaten nach OP von Rezidiven untersucht. Gemeint ist hierbei nicht ein Lokalrezidiv, sondern die Erstmanifestation von mindestens einer Metastase im Verlauf nach der operativen Entfernung des PT. Metastasen können sich im Bereich der regionalen LKs, als Satelliten- oder Intransitmetastasen oder als FM manifestieren, wonach ebenfalls differenziert wurde. Dazu wurde die Zeit bis zum Eintritt des jeweiligen Ereignisses in Monaten notiert.

Außerdem wurde zwischen dem melanombedingten Überleben und dem Gesamtüberle-

ben unterschieden. Hierzu gehört immer die Nachbeobachtungszeit (NBZ). Sie wurde vom Datum der Operation bis zum Eintritt des Todes oder der letzten bekannten Information in Monaten gemessen.

3.2 Messung des maximalen Durchmessers

Um die Datenbank zu vervollständigen, musste bei dem Großteil der Patienten noch der MD der Mikrometastasen im SLN nachgemessen werden. Dazu wurden alle relevanten Fälle aus dem Archiv der Dermatologie gesichtet. Mit Hilfe des Systemmikroskops BX51 der Firma Olympus, welches die pathologische Abteilung des Zentralklinikums in Augsburg zur Verfügung stellte, wurde der MD der Mikrometastase nachgemessen. Als Objektiv-Vergrößerung waren 1.2 x, 4 x, 10 x, 20 x und 40 x vorhanden.

Zur Auswertung war das Mikroskop über eine digitale Mikroskopkamera, der ProgRes C3 der Firma Jenoptik, mit einem Bildschirm verbunden. Als Aufnahmesoftware wurde Progres Pro 2.5 verwendet.

Die Schnitte der SLN waren jeweils mit folgender Färbung bzw. immunhistochemischen Markierung zu finden:

- Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H.E.)
- Anti-S100
- HMB45
- Melan-A

Der Objektträger mit der H.E.-Färbung diente für einen groben Überblick. Meistens war mit der Anti-S100-Färbung der Großteil der veränderten Melanozyten zu identifizieren. Anti-S100 färbt, wie schon oben erwähnt, neben Melanozyten insbesondere auch eingewanderte Langerhans-Zellen, interdigitierende dendritische Zellen, Schwann-Zellen kleiner Nerven sowie gelegentlich lymphonodal anzutreffende Vater-Pacini-Körperchen und kapsulotrabeuläre Nävuszellen ein [100]. Um Fehlinterpretationen zu vermeiden wurde die Stelle der vermuteten Metastase mit den Objektträgern der anderen Färbungen verglichen. HMB45 und Melan A gelten als weitestgehend melanozytenspezifisch [47]. Allerdings zeigen beide Färbungen eine deutlich reduzierte Sensitivität im Vergleich zur S100 Färbung [100, 101]. Die Bilder aus Abb. 3.1 zeigen den Unterschied zwischen beiden Färbungen.

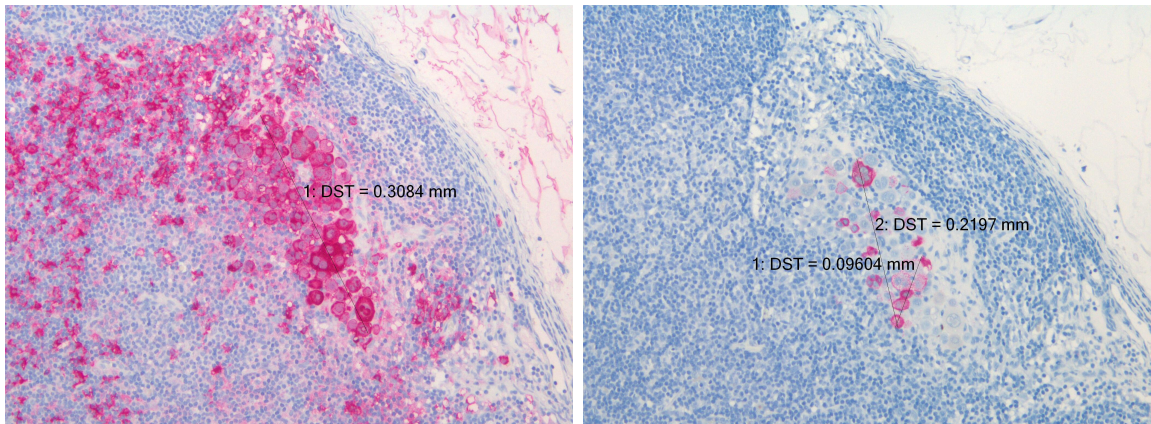


Abbildung 3.1: Anti-S100 Färbung und HMB45 Markierung einer Melanommikrometastase: Diese zeigt sich in der S100-Färbung komplett markiert, wobei in der Umgebung viele kleinere Nicht-Melanomzellen imponieren. HMB45 markiert dagegen nur eine Minderheit der Tumorzellen kräftig positiv, sodass die Messung des Tumordurchmessers hier nicht zuverlässig gelingt. Relevant ist in diesem Beispiel die Messung aus der S100-Färbung.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Statistik-Programms SPSS in der Version 24 für Windows durchgeführt.

Für die deskriptive Analyse wurden Häufigkeits- und Kreuztabellen sowie die explorative Datenanalyse (für Mittelwert und Median) und bei den non-SLN Fällen die binär logistische Regression herangezogen. Dabei wird untersucht, wie sich konstante Parameter - z.B. Alter, Geschlecht, Tumorgöße, etc. - zusammen auf eine bestimmte zeitunabhängige Variable - non-SLN - auswirken.

Für die univariate Auswertung wurde die Überlebens- bzw. Ereignisanalyse nach Kaplan-Meier verwendet, um die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträume der Patienten mitzuberechnen. Dabei wird nach einem eingetretenen Ereignis das noch bestehende Risiko für die Überlebenden neu berechnet. Unterschieden wird, ob nach Beobachtungsende das Ereignis eingetreten ist (Risiko ändert sich), oder nicht (Fall wird zensiert). Bei den zensierten Fällen wird nicht unterschieden, ob ein weiteres Ereignis (häufig der Tod des Patienten) das Risiko zusätzlich beeinflusst (Competing Risk (CR)). In dieser Arbeit wurde das CR als vernachlässigbar angesehen, da nur 7,5 % der Patienten an einer nicht melanombedingten Todesursache verstorben sind.

Die multivariate Auswertung wurde mit Hilfe der Cox-Regression durchgeführt, da auch

hier die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträume der Patienten berücksichtigt werden mussten. (Dabei wird die Auswirkung der konstanten Parameter - z.B. Geschlecht, Alter, Tumorgröße, etc. - auf eine zeitabhängige Variable - z.B. Rezidiv - untersucht.)

Bei den oben genannten Analysen besteht die Möglichkeit sie für mehrere Untergruppen (Tumorklassen, S-Klassifikation, R-Klassifikation, AR-Klassifikation) einzeln zu berechnen und auf signifikante Unterschiede zu prüfen.

Folgende zur Verfügung stehende Tests vergleichen die Gleichheit der Überlebensverteilung: der Log-Rank (alle Zeitpunkte werden gleich gewichtet), Breslow (die Zeitpunkte werden mit der Anzahl der zu den einzelnen Zeitpunkten gefährdeten Fälle gewichtet) und der Tarone-Ware-Test (die Zeitpunkte werden mit der Quadratwurzel der Anzahl der zu den einzelnen Zeitpunkten gefährdeten Fälle gewichtet). (*IBM Knowledge Center -> Kaplan-Meier*). In dieser Arbeit wurde die Signifikanz mit dem Log-Rank-Test berechnet.

Um die verschiedenen Gruppen miteinander vergleichen zu können, wurde die Signifikanz durch den p-Wert bestimmt. Als Signifikanzniveau wurde 5% angesehen. D.h. ist der p-Wert $\leq 0,05$ spricht man von einem *signifikanten* Ergebnis. Ist er $\leq 0,01$ spricht man von einem *sehr signifikanten* und ist er $\leq 0,001$ von einem *hoch signifikanten* Ergebnis.

4 Ergebnisse

4.1 Absolute und relative Häufigkeiten der relevanten Parameter und Ereignisse

In folgender Tabelle sind die absoluten und relativen Zahlen zu den in Kapitel 3.1.1 beschriebenen Parametern zu finden:

Parameter	Häufigkeit (%)
Patienten insgesamt	280 (100 %)
Geschlecht	
weiblich	125 (44,6 %)
männlich	155 (55,4 %)
Alter bei OP	
< 55 Jahre	124 (44,3 %)
≥ 55 Jahre	156 (55,7 %)
Median	57 Jahre (10 J. - 88 J.)
Tumorklassifikation des PT nach Breslow (mm)	
≤1mm	25 (8,9 %)
1,01-2mm	89 (31,8 %)
2,01-4mm	96 (34,3 %)
>4mm	63 (22,5 %)
Median	2,3mm (0,76mm - 15,0mm)
Gesamt	273 (97,5 %)
Fehlende Werte	7 (2,5 %)
Ulzeration des PT	
nicht ulzeriert	186 (66,4 %)
ulzeriert	94 (33,6 %)
Komplettierungsdissektion (CLND)	
keine CLND	141 (50,4 %)
CLND durchgeführt	139 (49,6 %)
davon befallene non-SLN	

Parameter	Häufigkeit (%)
keine positiven non-SLN	86 (63,2 %)*
mind. 1 positiver non-SLN	50 (36,8 %)*
gesamt	136 (100 %)
fehlende Information zum Non-SLN-Status nach CLND	3
Rezidiv (unabhängig von der Lokalisation)	
kein Rezidiv	172 (61,4 %)
Rezidiv	108 (38,6 %)
Rezidiv in regional befallenen LKs	
keine regional befallenen LKs	234 (83,6 %)
regional befallene LKs	46 (16,4 %)
Rezidiv als Satelliten- oder Intransitmetastase	
keine Satelliten-/Intransitmetastase	238 (85,0 %)
Satelliten-/Intransitmetastasen	42 (15,0 %)
Rezidiv als Fernmetastase	
keine Fernmetastase	192 (68,6 %)
Fernmetastase(n)	88 (31,4 %)
Gesamtüberleben	
lebt	188 (67,1 %)
verstorben	92 (32,9 %)
Melanombezogenes Überleben	
lebt, oder verstorben bei anderer Todesursache	209 (74,6 %)
melanombedingt verstorben	71 (25,4 %)

* Prozentwert bezogen auf die Gesamtzahl der vorhandenen Werte zur CLND (136)

Tabelle 4.1: Absolute und relative Häufigkeiten der Parameter

4.2 Verteilung der Parameter auf die S- und R-Klassifikation

	S-Klassifikation			R-Klassifikation		
	SI	SII	SIII	R1	R2	R3
Patienten (280)	79	72	129	75	101	104
Geschlecht						
weiblich	38	30	75	36	44	45

4.2 Verteilung der Parameter auf die S- und R-Klassifikation

	SI	SII	SIII	R1	R2	R3
männlich	41	42	72	39	75	59
Alter bei OP						
<55 Jahre	41	31	52	36	48	40
≥55 Jahre	38	41	77	39	53	64
Tumorklassifikation des PT nach Breslow						
≤1 mm	13	5	7	13	8	4
1,01 - 2 mm	29	28	32	27	39	23
2,01 - 4 mm	21	28	47	17	32	47
>4mm	14	9	40	15	21	27
Ulzeration des PT						
nicht ulzeriert	65	52	69	56	70	60
ulzeriert	14	20	60	19	31	44
CLND						
keine CLND	74	44	23	64	55	22
CLND	5	28	106	11	46	82
Melanombedingter Tod						
lebt, andere Todesursache	70	55	84	70	77	62
melanombedingt verstorben	9	17	45	5	24	42
Gesamtüberleben						
lebt	66	46	76	63	68	57
verstorben	13	26	53	12	33	47
Rezidiv (unabhängig von der Lokalisation)						
kein Rezidiv	66	41	65	64	62	46
Rezidiv	13	31	64	11	39	58
Metastasen in regionalen LKs (im weiteren Verlauf nach SLNE ± CLND)						
keine Metastasen	72	57	105	70	81	83
Metastasen	7	15	24	5	20	21
Satelliten-/Intransitmetastasen						
keine Metastasen	76	63	99	71	87	80
Metastasen	3	9	30	4	14	24
Fernmetastasen						
keine Metastasen	70	49	73	69	70	53
Metastasen	9	23	56	6	31	51

Tabelle 4.2: Absolute Häufigkeiten der Parameter bezogen auf die S- und R-Klassifikation (mediane Nachbeobachtung 48,5 Monate)

4.3 Univariate Analyse nach Kaplan-Meier

Im Folgenden wurde untersucht wie sich die S- bzw. die R-Klassifikation auf die zeitabhängigen Variablen (Erstrezidiv (ER), Fernmetastase (FM), melanombezogenes Überleben (MMÜ) und Gesamtüberleben (GÜ)) auswirken. Die Signifikanz mit dem p-Wert, wird jeweils im Gesamtvergleich und im paarweisen Vergleich der einzelnen Unterkategorien angegeben. Den dazugehörigen Graphen ist der Verlauf über 120 Monaten zu entnehmen. Die mediane Nachbeobachtungszeit (NBZ) beträgt 48,5 Monate.

4.3.1 Rezidivfreies Überleben

Ein Rezidiv, gemeint ist hier die Erstmanifestation von mindestens einer Metastase im Verlauf nach der operativen Entfernung des PT und der Mikrometastasen in SLNs, ggf. auch Non-SLNs (siehe 3.1.2), bekamen 108 Patienten, was einem Anteil von 38,6 % entspricht. Es wird hier das erste Rezidiv unabhängig von der Art (regional befallene LK, Satelliten-/Intransitmetastasen, FM) betrachtet. Der Zeitrahmen bis zum Eintreten eines ER reichte von 1 bis 167 Monate mit einem Median von 36,0 Monaten.

Kaplan-Meier-Analyse in Abhängigkeit von der S-Klassifikation beim ER

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
S-Klasse	Gesamt- zahl	Anz. d. Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
SI	79	13	66	83,5%
SII	72	31	41	56,9%
SIII	129	64	65	50,4%
Gesamt	280	108	172	61,4%

Im Gesamtvergleich ist der p-Wert des Log-Rank-Test $< 0,001$.

Beim paarweisen Vergleich der einzelnen Unterklassen ist der p-Wert des Log-Rank-Tests zwischen SI und SII $< 0,001$, zwischen SI und SIII $< 0,001$ und zwischen SII und SIII 0,200.

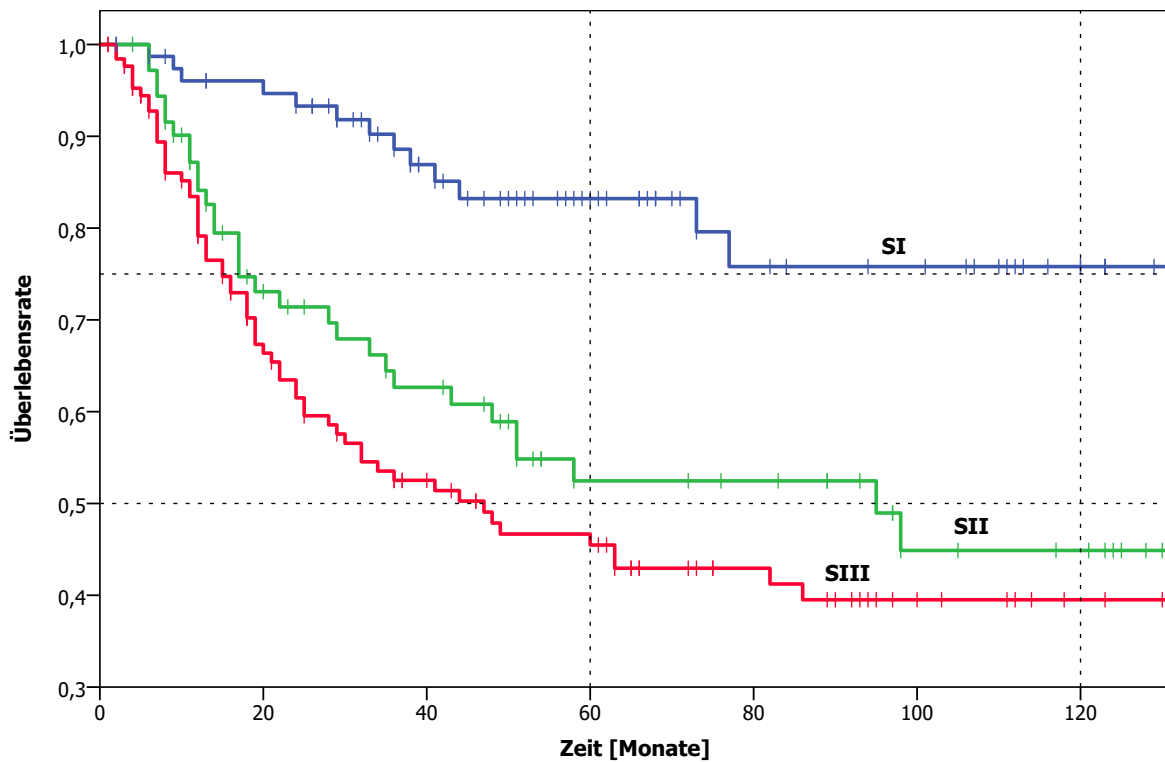


Abbildung 4.1: Kaplan-Meier-Kurven für das rezidivfreie Überleben, abhängig von der S-Klassifikation (mediane Nachbeobachtungszeit 48,5 Monate)

Kaplan-Meier-Analyse in Abhängigkeit von der R-Klassifikation beim ER

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
R-Klasse	Gesamt- zahl	Anz. d. Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
R1	75	11	64	85,3%
R2	101	39	62	61,4%
R3	104	58	46	44,2%
Gesamt	280	108	172	61,4%

Im Gesamtvergleich ist der p-Wert des Log-Rank-Test $< 0,001$.

Beim paarweisen Vergleich der einzelnen Unterklassen ist der p-Wert des Log-Rank-Tests zwischen R1 und R2 0,001, zwischen R1 und R3 $< 0,001$ und zwischen R2 und R3 0,005.

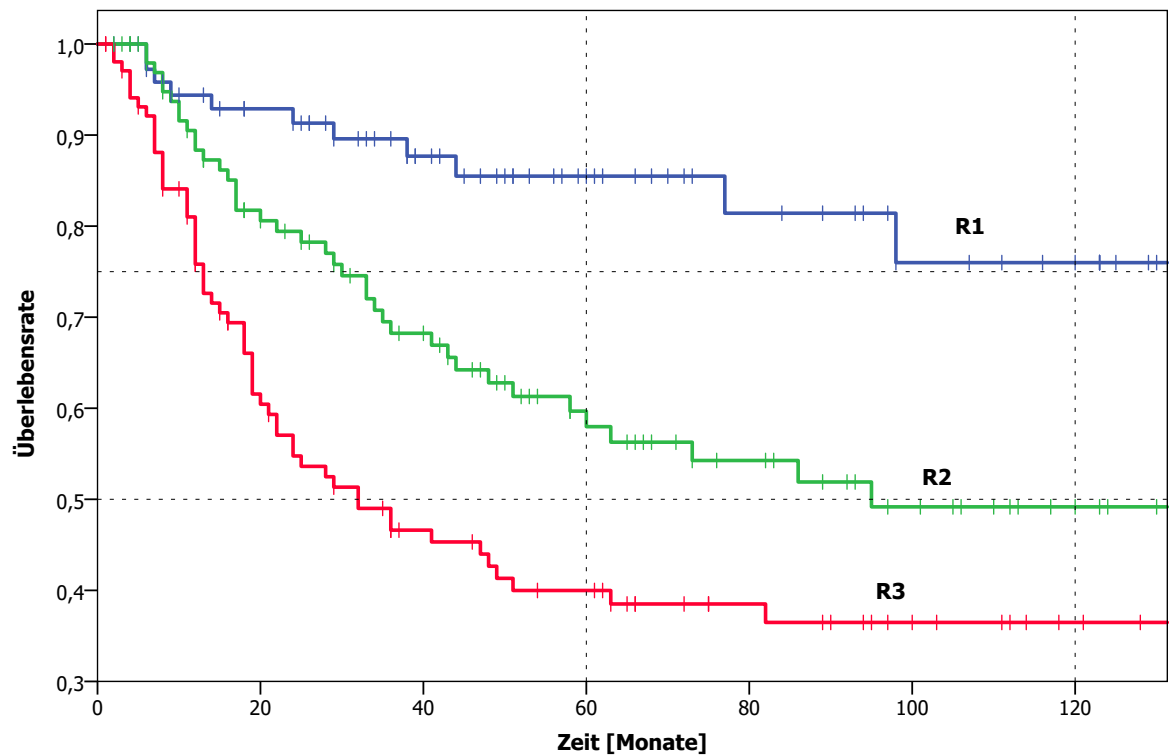


Abbildung 4.2: Kaplan-Meier-Kurven für das rezidivfreie Überleben, abhängig von der R-Klassifikation (mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 48,5 Monate)

4.3.2 Fernmetastasenfreies Überleben

Als ER oder im weiteren Verlauf bekamen 88 Patienten mindestens eine FM. Das entspricht einem Anteil von 31,4%. Der Beobachtungszeitraum bis zum Eintreten einer FM reichte von 1 bis 170 Monate mit einem Median von 41,50 Monaten.

Kaplan-Meier-Analyse in Abhängigkeit von der S-Klassifikation bei der FM

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
S-Klasse	Gesamt- zahl	Anz. d. Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
SI	79	9	70	88,6%
SII	72	23	49	68,1%
SIII	129	56	73	56,6%
Gesamt	280	88	192	68,6%

Im Gesamtvergleich ist der p-Wert des Log-Rank-Test $< 0,001$.

Beim paarweisen Vergleich der einzelnen Unterklassen ist der p-Wert des Log-Rank-Tests zwischen SI und SII 0,002, zwischen SI und SIII $< 0,001$ und zwischen SII und SIII 0,054.

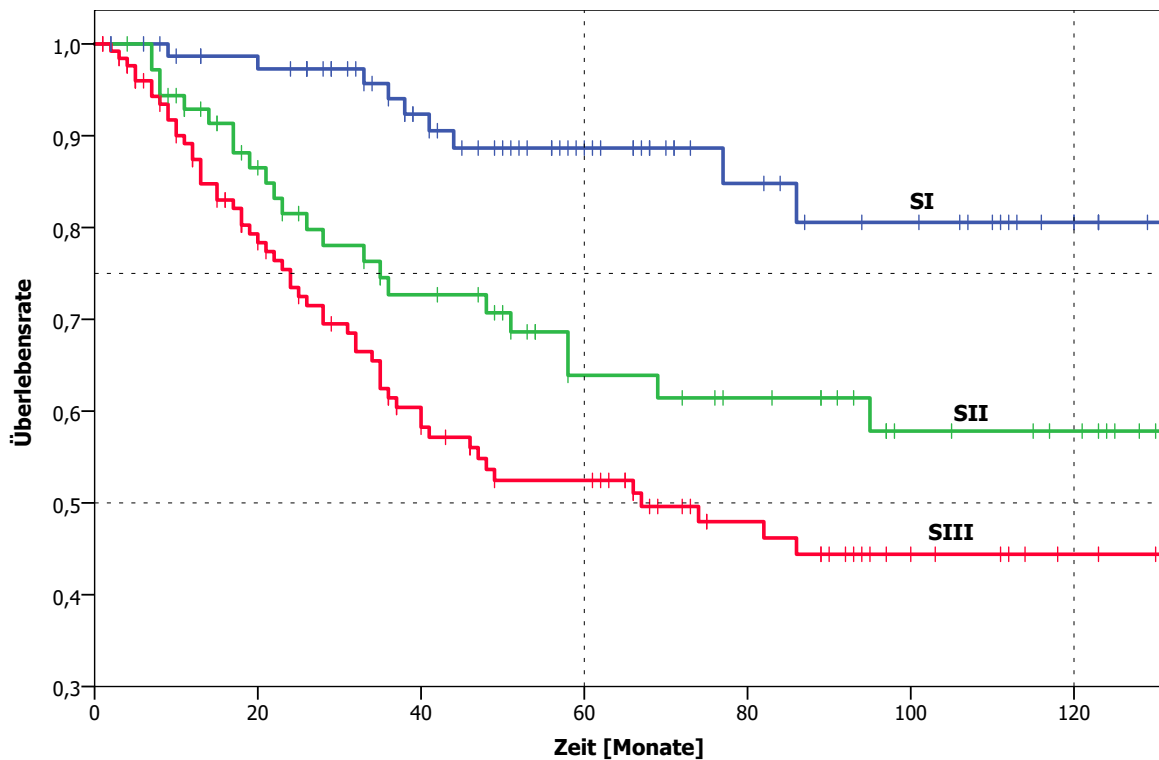


Abbildung 4.3: Kaplan-Meier-Kurven für das fernmetastasenfreie Überleben, abhängig von der S-Klassifikation (mediane Nachbeobachtungszeit 48,5 Monate)

Kaplan-Meier-Analyse in Abhängigkeit von der R-Klassifikation bei der FM

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
R-Klasse	Gesamt- zahl	Anz. d. Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
R1	75	6	69	92,0%
R2	101	31	70	69,3%
R3	104	51	53	51,0%
Gesamt	280	88	192	68,6%

Im Gesamtvergleich ist der p-Wert des Log-Rank-Test $< 0,001$.

Beim paarweisen Vergleich der einzelnen Unterklassen ist der p-Wert des Log-Rank-Tests zwischen R1 und R2 0,001, zwischen R1 und R3 $< 0,001$ und zwischen R2 und R3 0,002.

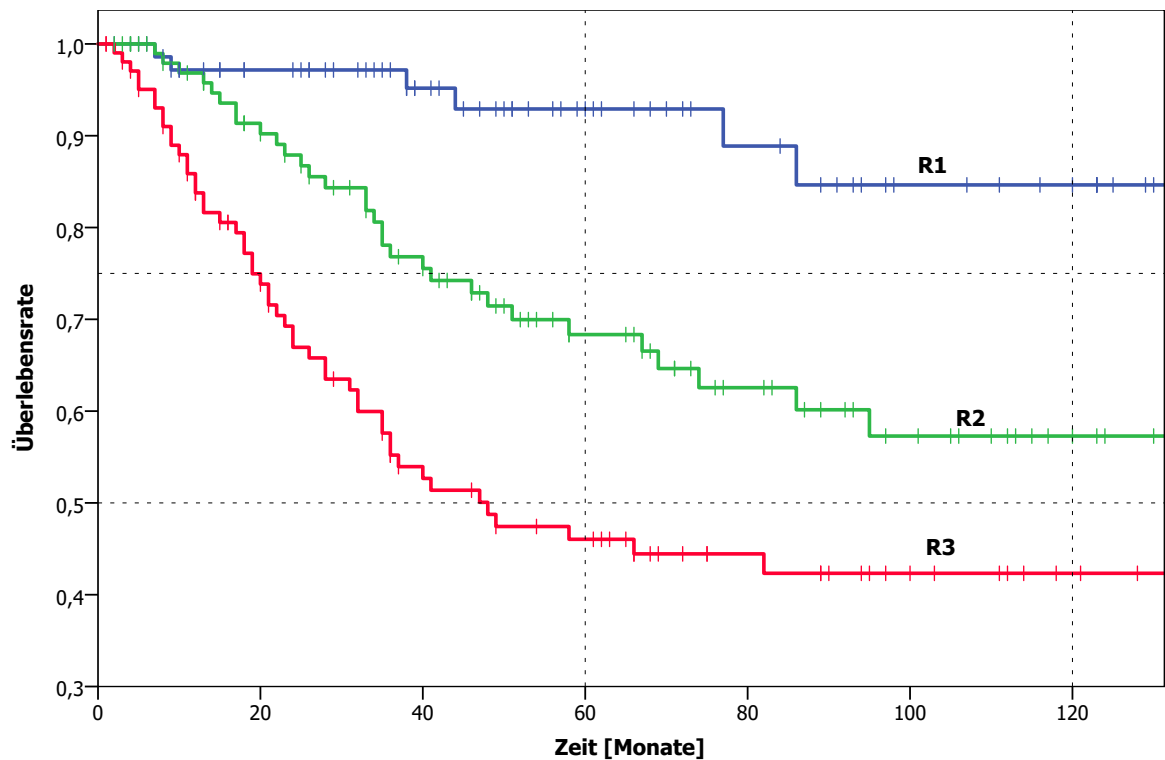


Abbildung 4.4: Kaplan-Meier-Kurven für das fernmetastasenfreie Überleben, abhängig von der R-Klassifikation (mediane Nachbeobachtungszeit 48,5 Monate)

4.3.3 Melanombezogenes Überleben

Melanombedingt verstorben sind 71 Patienten, was einem Anteil von 25,4% entspricht. Die NBZ reicht von 1 bis 170 Monate mit einem Median von 48,50 Monaten.

Kaplan-Meier-Analyse in Abhängigkeit von der S-Klassifikation beim MMÜ

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
S-Klasse	Gesamt- zahl	Anz. d. Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
SI	79	9	70	88,6%
SII	72	17	55	76,4%
SIII	129	45	84	65,1%
Gesamt	280	71	209	74,6%

Im Gesamtvergleich ist der p-Wert des Log-Rank-Test $< 0,001$.

Beim paarweisen Vergleich der einzelnen Unterklassen ist der p-Wert des Log-Rank-Tests zwischen SI und SII 0,052, zwischen SI und SIII $< 0,001$ und zwischen SII und SIII 0,047.

Kaplan-Meier-Analyse in Abhängigkeit von der R-Klassifikation beim MMÜ

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
R-Klasse	Gesamt- zahl	Anz. d. Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
R1	75	5	70	93,3%
R2	101	24	77	76,2%
R3	104	42	62	59,6%
Gesamt	280	71	209	74,6%

Im Gesamtvergleich ist der p-Wert des Log-Rank-Test $< 0,001$.

Beim paarweisen Vergleich der einzelnen Unterklassen ist der p-Wert des Log-Rank-Tests zwischen R1 und R2 0,006, zwischen R1 und R3 $< 0,001$ und zwischen R2 und R3 0,005.

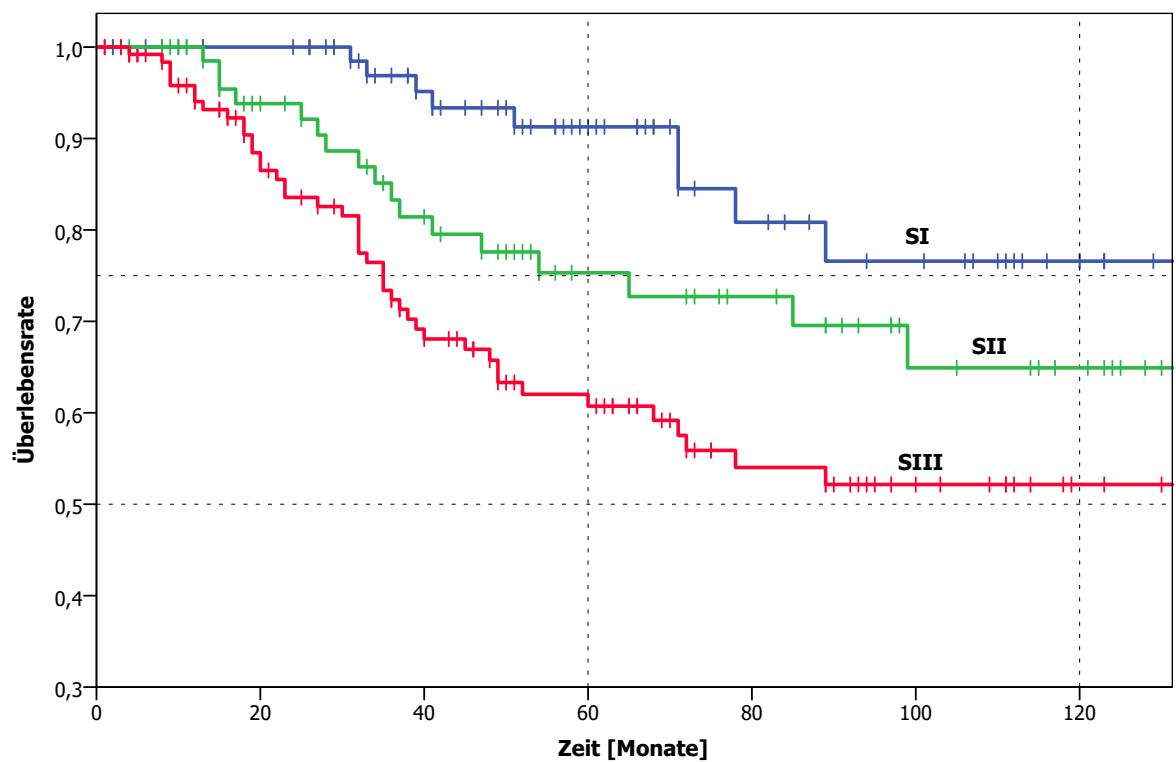


Abbildung 4.5: Kaplan-Meier-Kurven für das melanombezogene Überleben, abhängig von der S-Klassifikation (mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 48,5 Monate)

4.3.4 Gesamtüberleben

Insgesamt verstorben sind 92 Patienten, was einem Anteil von 32,9% entspricht. Die NBZ reicht von 1 bis 170 Monate mit einem Median von 48,50 Monaten.

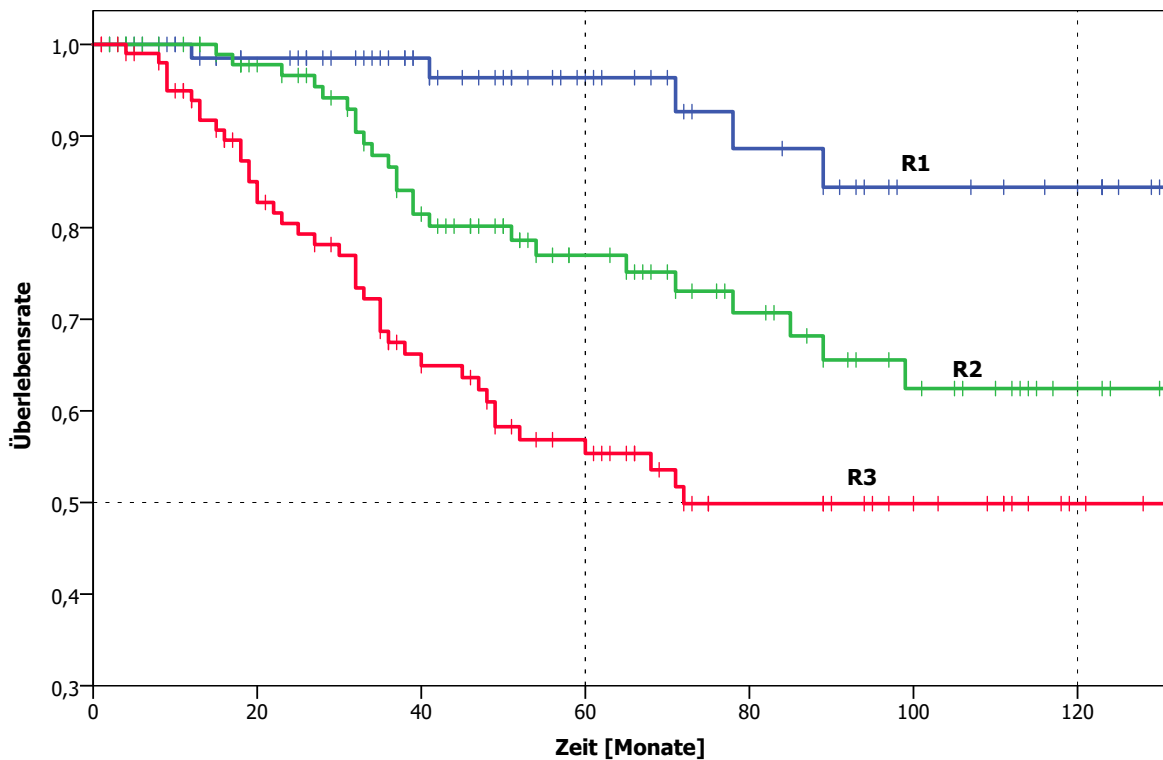


Abbildung 4.6: Kaplan-Meier-Kurven für das melanombezogene Überleben, abhängig von der R-Klassifikation (mediane Nachbeobachtungszeit 48,5 Monate)

Kaplan-Meier-Analyse in Abhängigkeit von der S-Klassifikation beim GÜ

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
S-Klasse	Gesamt- zahl	Anz. d. Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
SI	79	13	66	83,5%
SII	72	26	46	63,9%
SIII	129	53	76	58,9%
Gesamt	280	92	188	67,1%

Im Gesamtvergleich ist der p-Wert des Log-Rank-Test 0,001.

Beim paarweisen Vergleich der einzelnen Unterklassen ist der p-Wert des Log-Rank-Tests zwischen SI und SII 0,014, zwischen SI und SIII < 0,001 und zwischen SII und SIII 0,204.

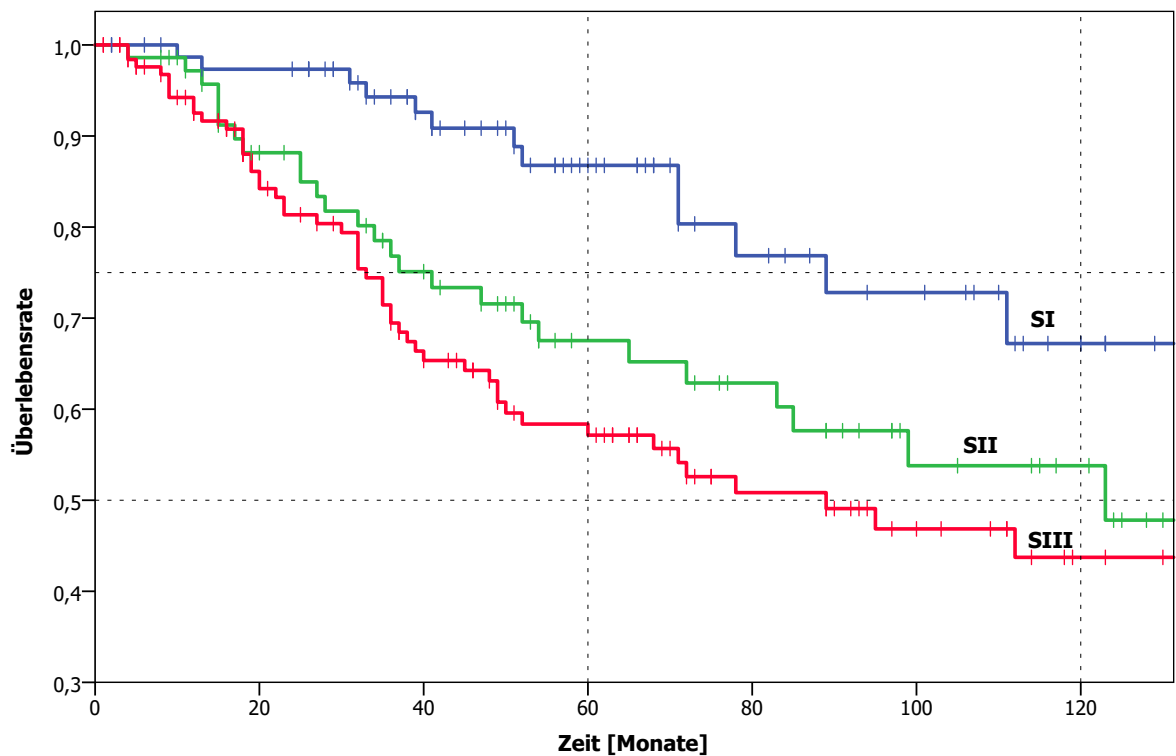


Abbildung 4.7: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben, abhängig von der S-Klassifikation (mediane Nachbeobachtungszeit 48,5 Monate)

Kaplan-Meier-Analyse in Abhängigkeit von der R-Klassifikation beim GÜ

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
R-Klasse	Gesamt- zahl	Anz. d. Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
R1	75	12	63	84,0%
R2	101	33	68	67,3%
R3	104	47	57	54,8%
Gesamt	280	92	188	67,1%

Im Gesamtvergleich ist der p-Wert des Log-Rank-Test $< 0,001$.

Beim paarweisen Vergleich der einzelnen Unterklassen ist der p-Wert des Log-Rank-Tests zwischen R1 und R2 0,033, zwischen R1 und R3 $< 0,001$ und zwischen R2 und R3 0,029.

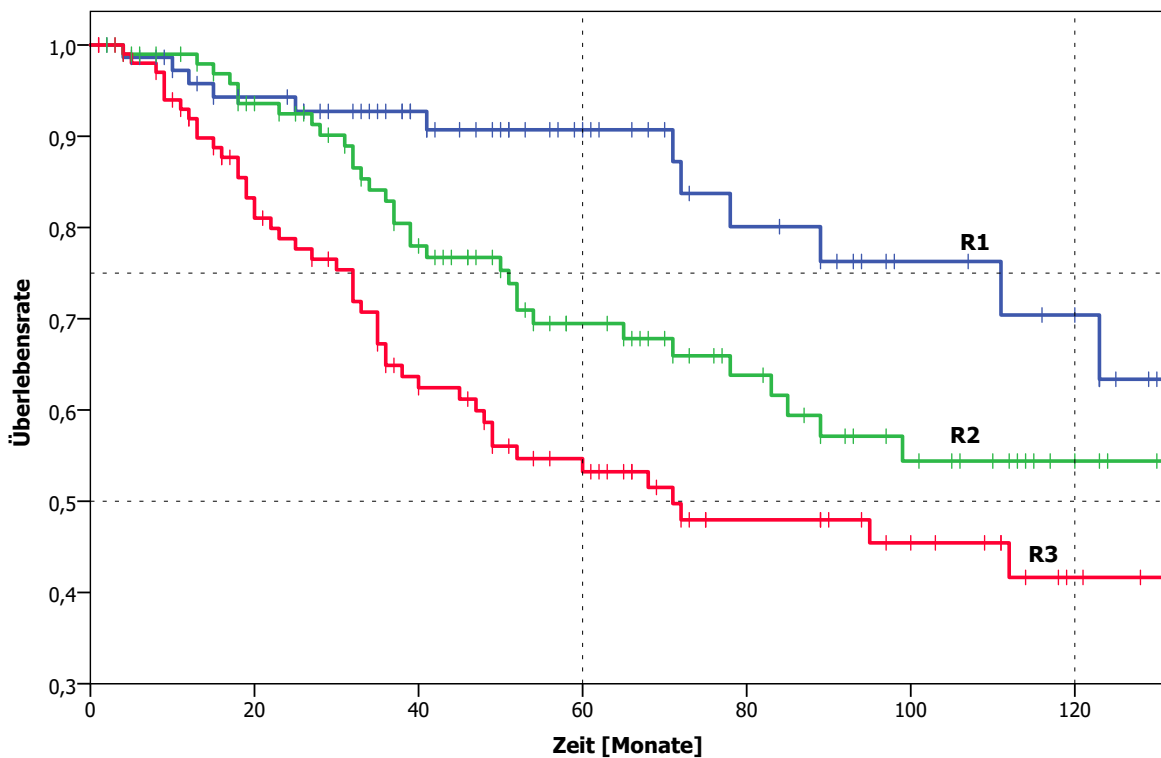


Abbildung 4.8: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben, abhängig von der R-Klassifikation (mediane Nachbeobachtungszeit 48,5 Monate)

4.4 Multivariate Analyse mit Hilfe der Cox-Regression

Mit der Cox-Regression wird ermittelt, wie die einzelnen Variablen (Geschlecht, Alter bei OP, PT-Größe, Ulzerationsstatus und die untersuchte Klassifikation (S und R)) auf die zeitabhängigen Parameter (ER, FM, MMÜ und GÜ) im Kontext der anderen Kovariaten Einfluss nehmen.

Als Referenzkategorie wurde bei jeder Kovariate die mit dem geringsten 'Risiko' gewählt. Also bei den beiden Klassifikationen jeweils SI und R1, bei der Tumorklassifikation Breslow ≤ 1 mm, bei dem Geschlecht weiblich, bei dem Alter < 55 Jahre und bei dem Ulzerationsstatus 'keine Ulzeration'.

Der Wert $\text{Exp}(B)$ entspricht der Hazard Ratio. Dieser Wert ist ein Maß dafür, wie groß das Ereignisrisiko in Gruppe 2 im Verhältnis zum Ereignisrisiko in Gruppe 1 (=Referenzkategorie) ist. (vgl.[132]).

Interessant ist also ein Blick auf diese Spalte, da hier gezeigt wird, in welchem Maße das Risiko für die jeweiligen Untergruppen steigt. Also SII versus SI und SIII versus SI, bzw. R2 versus R1 und R3 versus R1.

Als Methode wurde die Schrittweise-Vorwärts-Methode angewandt. Dies führte dazu, dass bei dem MMÜ im letzten Schritt nur noch das Alter des Patienten, der Ulzerations-Status und die jeweilige Klassifikation übrig blieb. Beim GÜ wären nach der Schrittweise-Vorwärts-Methode die S- bzw. R-Klassifikation herausgefallen, weshalb dieser Teil mit der Einschluss-Methode durchgeführt wurde. Der Gedanke war zu untersuchen, welche Variable der stärkste Prädiktor im Bezug auf die zu untersuchende Variable war.

4.4.1 Im Hinblick auf das Erstrezidiv

Cox-Analyse der S-Klassifikation

Für das ER liefert die multivariate Analyse im Gesamtvergleich einen sehr signifikanten p-Wert (0,004). Beim Vergleich von SII zu SI ist der p-Wert mit 0,007 auch sehr signifikant, beim Vergleich von SIII zu SI mit 0,001 hoch signifikant. Desweiteren sind das Alter des Patienten sowie der Ulzerationsstatus des PT hoch signifikante Faktoren mit einem p-Wert $<0,001$, während die Tumorklassifikation des PT im Gesamtvergleich ein sehr signifikantes Ergebnis (0,003) und das Geschlecht ein signifikantes Ergebnis (0,016) liefert.

Die Hazard Ratio (Exp(B)) zeigt, dass das Risiko für SII-Patienten 2,5 mal höher ist, ein ER zu bekommen, im Vergleich zu SI-Patienten, während es für SIII Patienten 2,8 mal höher ist. Beim Geschlecht ist das Risiko für Männer 1,6 mal höher, beim Alter für > 55 Jährige 2,2 mal höher, der Ulzerationsstatus erhöht das Risiko um 2,4 und bei der Tumorklassifikation ist es für T2-Patienten 2,8, für T3-Patienten 5,5 und für T4-Patienten 6,4 mal höher als für T1-Patienten.

	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
					Untere	Obere
Geschlecht	5,763	1	0,016	1,646	1,096	2,472
Alter	13,448	1	<0,001	2,218	1,449	3,396
Ulzeration des PT	16,471	1	<0,001	2,364	1,560	3,581
Tumorklassifikation (T)	14,112	3	0,003			
T2 versus T1	1,995	1	0,158	2,846	0,667	12,153
T3 versus T1	5,535	1	0,019	5,501	1,329	22,764
T4 versus T1	6,476	1	0,011	6,435	1,534	26,991
S-Klassifikation	11,224	2	0,004			
SII versus SI	7,310	1	0,007	2,475	1,283	4,774
SIII versus SI	11,113	1	0,001	2,832	1,536	5,221

Tabelle 4.3: **Cox-Regressionsanalyse der S-Klassifikation im Hinblick auf das Erstrezidiv unter Berücksichtigung der weiteren genannten, potentiell prognoserelevanten Faktoren.**

Cox-Analyse der R-Klassifikation

Bei der R-Klassifikation liefert die multivariate Analyse im Gesamtvergleich für das ER einen hoch signifikanten p-Wert (<0,001). Beim Vergleich von R2 zu R1 ist der p-Wert mit 0,010 sehr signifikant, beim Vergleich von R3 zu R1 mit <0,001 hoch signifikant. Desweiteren sind das Alter des Patienten sowie der Ulzerationsstatus des PT hoch signifikante Faktoren mit einem p-Wert <0,001, während das Geschlecht (0,010) und die Tumorklassifikation des PT im Gesamtvergleich ein sehr signifikantes Ergebnis (0,003) liefert.

Die Hazard Ratio (Exp(B)) zeigt, dass das Risiko für R2-Patienten 2,5 mal höher ist ein ER zu bekommen im Vergleich zu R1-Patienten, während es für R3 Patienten 4,3 mal höher ist. Beim Geschlecht ist das Risiko für Männer 1,7 fach, beim Alter für > 55 Jährige 2,4 mal höher, der Ulzerationsstatus erhöht das Risiko um 2,5 und bei der Tumorklassifikation ist es für T2-Patienten 3,1, für T3-Patienten 5,6 und für T4-Patienten 7,0 mal höher als für T1-Patienten.

	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
					Untere	Obere
Geschlecht	6,641	1	0,010	1,703	1,136	2,553
Alter	16,293	1	<0,001	2,379	1,562	3,623
Ulzeration des PT	19,902	1	<0,001	2,526	1,681	3,794
Tumorklassifikation (T)	13,966	3	0,003			
T2 versus T1	2,340	1	0,126	3,103	0,727	13,237
T3 versus T1	5,657	1	0,017	5,611	1,355	23,246
T4 versus T1	7,056	1	0,008	6,984	1,664	29,301
R-Klassifikation	19,542	2	<0,001			
R2 versus R1	6,659	1	0,010	2,512	1,248	5,058
R3 versus R1	17,427	1	<0,001	4,258	2,157	8,407

Tabelle 4.4: **Cox-Regressionsanalyse der R-Klassifikation im Hinblick auf das Erstrezidiv unter Berücksichtigung der weiteren genannten, potentiell prognoserelevanten Faktoren.**

4.4.2 Im Hinblick auf die Fernmetastasierung

Cox-Analyse der S-Klassifikation

Die multivariate Analyse liefert beim FM-freien Überleben im Gesamtvergleich einen sehr signifikanten p-Wert (0,007). Beim Vergleich von SII zu SI ist der p-Wert mit 0,016 signifikant, beim Vergleich von SIII zu SI mit 0,002 sehr signifikant. Hier hat nur der Ulzerationsstatus des PT einen hoch signifikanten p-Wert mit 0,001, während das Alter des Patienten (0,005) und die Tumorklassifikation des PT im Gesamtvergleich (0,003) sehr signifikante p-Werte haben. Das Geschlecht liefert mit 0,024 ein signifikantes Ergebnis.

Die Hazard Ratio (Exp(B)) zeigt, dass das Risiko für SII-Patienten 2,6 mal höher ist eine FM zu bekommen im Vergleich zu SI-Patienten, während es für SIII Patienten 3,2 mal höher ist. Beim Geschlecht ist das Risiko für Männer 1,7 mal höher, beim Alter für > 55 Jährige 1,9 mal höher, der Ulzerationsstatus erhöht das Risiko um 2,3 und bei der Tumorklassifikation ist es für T2-Patienten 4,5, für T3-Patienten 8,0 und für T4-Patienten 11,8 mal höher als für T1-Patienten.

	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
					Untere	Obere
Geschlecht	5,076	1	0,024	1,676	1,069	2,626
Alter	7,887	1	0,005	1,946	1,223	3,097
Ulzeration des PT	12,104	1	0,001	2,270	1,430	3,602
Tumorklassifikation (T)	14,043	3	0,003			
T2 versus T1	2,098	1	0,148	4,450	0,590	33,557
T3 versus T1	4,166	1	0,041	7,960	1,086	58,357
T4 versus T1	5,877	1	0,015	11,817	1,605	87,012
S-Klassifikation	10,012	2	0,007			
SII versus SI	5,814	1	0,016	2,609	1,197	5,689
SIII versus SI	10,011	1	0,002	3,205	1,558	6,594

Tabelle 4.5: **Cox-Regressionsanalyse der S-Klassifikation im Hinblick auf die Fernmetastase unter Berücksichtigung der weiteren genannten, potentiell prognoserelevanten Faktoren.**

Cox-Analyse der R-Klassifikation

Die multivariate Analyse liefert für die R-Klassifikation beim FM-freien Überleben im Gesamtvergleich einen hoch signifikanten p-Wert $<0,001$. Beim Vergleich von R2 zu R1 ist der p-Wert mit 0,012 signifikant, beim Vergleich von SIII zu SI mit $<0,001$ hoch signifikant. Hier haben wieder das Alter des Patienten (0,001) sowie der Ulzerationsstatus des PT ($<0,001$) hoch signifikante Werte, während das Geschlecht (0,020) und die Tumorklassifikation des PT im Gesamtvergleich ein sehr signifikantes Ergebnis (0,004) liefert.

Die Hazard Ratio (Exp(B)) zeigt, dass das Risiko für R2-Patienten 3,1 mal höher ist eine FM zu bekommen im Vergleich zu R1-Patienten, während es für R3 Patienten 5,5 mal höher ist. Beim Geschlecht ist das Risiko für Männer 1,7 mal höher, beim Alter für > 55 Jährige 2,1 mal höher, der Ulzerationsstatus erhöht das Risiko um 2,4 und bei der Tumorklassifikation ist es für T2-Patienten 4,9, für T3-Patienten 7,9 und für T4-Patienten 12,2 mal höher als für T1-Patienten.

	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
					Untere	Obere
Geschlecht	5,380	1	0,020	1,701	1,086	2,665
Alter	10,584	1	0,001	2,145	1,354	3,397
Ulzeration des PT	14,278	1	<0,001	2,391	1,521	3,759
Tumorklassifikation (T)	13,347	3	0,004			
T2 versus T1	2,359	1	0,125	4,869	0,646	36,698
T3 versus T1	4,135	1	0,042	7,899	1,078	57,893
T4 versus T1	6,023	1	0,014	12,180	1,654	89,679
R-Klassifikation	17,985	2	<0,001			
R2 versus R1	6,302	1	0,012	3,088	1,280	7,446
R3 versus R1	15,168	1	<0,001	5,500	2,332	12,970

Tabelle 4.6: **Cox-Regressionsanalyse der R-Klassifikation im Hinblick auf die Fernmetastase unter Berücksichtigung der weiteren genannten, potentiell prognoserelevanten Faktoren.**

4.4.3 Im Hinblick auf das melanombezogene Überleben

Wie schon oben genannt sind hier bei der Schrittweise-Vorwärts-Methode nur noch die Variablen Alter, Ulzerationsstatus und die jeweilige Klassifikation übrig. Das Geschlecht und die Tumorklassifikation scheinen für das MMÜ - zumindest in dieser Studie - kein so starker Prädiktor zu sein.

Cox-Analyse der S-Klassifikation

Im Gesamtvergleich hat die S-Klassifikation einen signifikanten p-Wert (0,018) für das MMÜ. Beim Vergleich von SII zu SI ist der p-Wert mit 0,120 nicht mehr signifikant, beim Vergleich von SIII zu SI mit 0,006 dann wieder sehr signifikant. Der p-Wert ist für das Alter des Patienten mit 0,002 sehr signifikant, während er für den Ulzerationsstatus des PT mit 0,001 hoch signifikant ist.

Die Hazard Ratio (Exp(B)) zeigt, dass das Risiko für SII-Patienten 1,9 mal höher ist melanombedingt zu versterben im Vergleich zu SI-Patienten, während es für SIII Patienten 2,8 mal höher ist. Beim Alter ist das Risiko für > 55 Jährige 2,2 mal höher, der Ulzerationsstatus erhöht das Risiko um 2,3.

		95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)					
		Wald	df	p-Wert	Exp(B)	Untere	Obere
Schritt 3	Alter	9,530	1	0,002	2,247	1,344	3,756
	Ulzeration des PT	10,206	1	0,001	2,253	1,369	3,709
	S-Klassifikation	7,999	2	0,018			
	SII versus SI	2,413	1	0,120	1,903	0,845	4,285
	SIII versus SI	7,580	1	0,006	2,800	1,345	5,828

Tabelle 4.7: **Cox-Regressionsanalyse der S-Klassifikation im Hinblick auf das melanombezogene Überleben unter Berücksichtigung der weiteren genannten, potentiell prognoserelevanten Faktoren.**

Cox-Analyse der R-Klassifikation

Im Gesamtvergleich hat die R-Klassifikation hier einen hoch signifikanten p-Wert ($<0,001$) für das MMÜ. Beim Vergleich von R2 zu R1 ist der p-Wert mit 0,023 signifikant, beim Vergleich von R3 zu R1 mit $<0,001$ hoch signifikant. Der p-Wert ist für das Alter des Patienten (0,001) und den Ulzerationsstatus des PT mit 0,001 hoch signifikant ist.

Die Hazard Ratio (Exp(B)) zeigt, dass das Risiko für R2-Patienten 3,1 mal höher ist melanombedingt zu versterben im Vergleich zu R1-Patienten, während es für R3 Patienten 5,6 mal höher ist. Beim Alter ist das Risiko für > 55 Jährige 2,3 mal höher, der Ulzerationsstatus erhöht das Risiko um 2,3.

		95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)					
		Wald	df	p-Wert	Exp(B)	Untere	Obere
Schritt 3	Alter	10,297	1	0,001	2,317	1,387	3,872
	Ulzeration des PT	11,632	1	0,001	2,338	1,435	3,808
	R-Klassifikation	15,653	2	$<0,001$			
	R2 versus R1	5,161	1	0,023	3,075	1,167	8,106
	R3 versus R1	13,060	1	$<0,001$	5,625	2,205	14,354

Tabelle 4.8: **Cox-Regressionsanalyse der R-Klassifikation im Hinblick auf das melanombezogene Überleben unter Berücksichtigung der weiteren genannten, potentiell prognoserelevanten Faktoren.**

4.4.4 Im Hinblick auf das Gesamtüberleben

Um die Klassifikationen hier betrachten zu können, musste die Einschluss-Methode verwendet werden, da ansonsten die S-Klassifikation keine Berücksichtigung gefunden hätte.

Cox-Analyse der S-Klassifikation

Für das GÜ liefert die multivariate Analyse bei der S-Klassifikation im Gesamtvergleich einen gerade nicht mehr signifikanten p-Wert (0,063). Beim Vergleich von SII zu SI ist der p-Wert mit 0,074 nicht mehr signifikant, allerdings beim Vergleich von SIII zu SI mit 0,019 wieder sehr signifikant. Das Alter des Patienten spielt hier eine hoch signifikante Rolle mit einem p-Wert $<0,001$. Der Ulzerationsstatus des PT hat einen sehr signifikanten p-Wert von 0,003, während die Tumorklassifikation des PT im Gesamtvergleich ein signifikantes Ergebnis (0,020) liefert und das Geschlecht keinen signifikanten p-Wert mehr aufweist (0,054).

Die Hazard Ratio (Exp(B)) zeigt, dass das Risiko für SII-Patienten 1,8 mal höher ist zu versterben im Vergleich zu SI-Patienten, während es für SIII Patienten 2,1 mal höher ist, was kaum noch einen Unterschied ausmacht. Gegenüber Frauen ist das Risiko für Männer 1,5 mal höher, gegenüber jüngeren Patienten für > 55 Jährige 3,0 mal höher; der Ulzerationsstatus erhöht das Risiko um den Faktor 2,0 und bei der Tumorklassifikation ist es für T2-Patienten 2,6, für T3-Patienten 3,1 und für T4-Patienten 5,3 mal höher als für T1-Patienten.

Cox-Analyse der R-Klassifikation

Für das GÜ liefert die multivariate Analyse bei der R-Klassifikation im Gesamtvergleich einen sehr signifikanten p-Wert (0,009). Beim Vergleich von R2 zu R1 ist der p-Wert mit 0,116 nicht mehr signifikant, allerdings beim Vergleich von R3 zu R1 mit 0,004 wieder sehr signifikant. Das Alter des Patienten spielt hier eine hoch signifikante Rolle mit einem p-Wert $<0,001$. Der Ulzerationsstatus des PT hat einen sehr signifikanten p-Wert von 0,002, während die Tumorklassifikation des PT im Gesamtvergleich ein signifikantes Ergebnis (0,019) liefert genauso auch das Geschlecht (0,039).

Die Hazard Ratio (Exp(B)) zeigt, dass das Risiko für R2-Patienten 1,7 mal höher ist zu versterben im Vergleich zu R1-Patienten, während es für R3 Patienten 2,6 mal höher ist. Beim Geschlecht ist das Risiko für Männer 1,6 mal höher, beim Alter für > 55 Jährige

4.4 Multivariate Analyse mit Hilfe der Cox-Regression

	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
					Untere	Obere
Geschlecht	3,710	1	0,054	1,530	0,993	2,360
Alter	19,736	1	<0,001	3,035	1,860	4,953
Ulzeration des PT	8,722	1	0,003	2,008	1,264	3,190
Tumorklassifikation (T)	9,789	3	0,020			
T2 versus T1	1,685	1	0,194	2,620	0,612	11,214
T3 versus T1	2,445	1	0,118	3,146	0,748	13,231
T4 versus T1	5,137	1	0,023	5,252	1,251	22,042
S-Klassifikation	5,520	2	0,063			
SII versus SI	3,196	1	0,074	1,853	0,942	3,646
SIII versus SI	5,478	1	0,019	2,117	1,130	3,968

Tabelle 4.9: **Cox-Regressionsanalyse der S-Klassifikation im Hinblick auf das Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der weiteren genannten, potentiell prognoserelevanten Faktoren.**

3,3 mal höher, der Ulzerationsstatus erhöht das Risiko um 2,1 und bei der Tumorklassifikation ist es für T2-Patienten 2,9, für T3-Patienten 3,3 und für T4-Patienten 5,6 mal höher als für T1-Patienten.

	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
					Untere	Obere
Geschlecht	4,243	1	0,039	1,574	1,022	2,425
Alter	22,572	1	<0,001	3,262	2,003	5,313
Ulzeration des PT	9,985	1	0,002	2,084	1,322	3,287
Tumorklassifikation (T)	9,893	3	0,019			
T2 versus T1	2,054	1	0,152	2,897	0,676	12,406
T3 versus T1	2,630	1	0,105	3,277	0,781	13,757
T4 versus T1	5,517	1	0,019	5,569	1,329	23,339
R-Klassifikation	9,316	2	0,009			
R2 versus R1	2,468	1	0,116	1,713	0,875	3,351
R3 versus R1	8,359	1	0,004	2,622	1,364	5,039

Tabelle 4.10: **Cox-Regressionsanalyse der R-Klassifikation im Hinblick auf das Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der weiteren genannten, potentiell prognoserelevanten Faktoren.**

4.5 Kombinationsmöglichkeiten der S- und R-Klassifikationen

Ziel dieser Arbeit war es unter anderem, Kombinationsmöglichkeiten der S- und der R-Klassifikation zu finden und zu untersuchen. Im Folgenden sollen zwei mögliche Kombinationen vorgestellt werden. Die AR- bzw. Augsburg-Rotterdam-Klassifikation wurde von PD Dr. Hans Starz schon in mehreren Vorträgen vorgestellt und auch veröffentlicht und soll deshalb an erster Stelle gezeigt werden [98].

Im Laufe der Arbeit stellte sich heraus, dass eventuell eine andere Kombination - sie soll als RS-Kombination eingeführt werden - die ursprünglichen Eigenschaften der schon bestehenden Klassifikationen S und R aussagekräftiger vereint.

4.5.1 Die Augsburg-Rotterdam- (AR-) Klassifikation

Für die Definition der einzelnen Untergruppen zur AR-Klassifikation wurde eine Kreuztabelle aus S- und R-Klassifikation herangezogen. Letztendlich entschied man sich für folgende Einteilung: AR1 = SI und R1, AR3 = SIII und R3, AR2 sind alle Kombinationsmöglichkeiten dazwischen.

Tabelle 4.11 zeigt die absoluten Zahlen der einzelnen Untergruppen für die in Augsburg untersuchten Melanompatienten; Abb. 4.9 das dazugehörige Verteilungsmuster.

		R-Klassifikation			Gesamt	
		MD <0,1mm	MD 0,11-1mm	MD >1mm		
S-Klassifikation	d <0,3mm	=AR1	50	29	0	79
	d 0,31-1mm		17	42	13	72
	d >1mm		8	30	=AR3	91
Gesamt			75	101	104	280

Tabelle 4.11: Absolute Zahlen der in Augsburg untersuchten Melanompatienten, verteilt auf die einzelnen Untergruppen und die daraus resultierende AR-Klassifikation

4.5 Kombinationsmöglichkeiten der S- und R-Klassifikationen

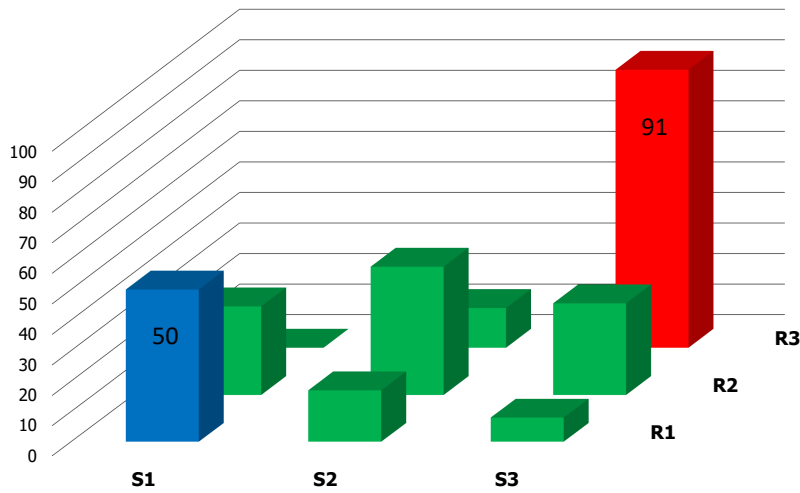


Abbildung 4.9: Verteilungsmuster für die AR-Klassifikation

Verteilung der Variablen auf die AR-Klassifikation

	AR-Klassifikation		
	AR1	AR2	AR3
Patienten (280)	50	139	91
Geschlecht			
weiblich	25	61	39
männlich	25	78	52
Alter bei OP			
<55 Jahre	27	62	35
≥55 Jahre	23	77	56
Tumorklassifikation des PT nach Breslow			
≤1 mm	11	11	3
1,01 - 2 mm	21	47	21
2,01 - 4 mm	10	49	37
>4 mm	7	29	27
Ulzeration des PT			
nicht ulzeriert	42	94	50
ulzeriert	8	45	41
CLND			
keine CLND	48	77	16
CLND	2	62	75
Melanombedingter Tod			
lebt, andere Todesursache	46	110	53

	AR1	AR2	AR3
melanombedingt verstorben	4	29	38
Gesamtüberleben			
lebt	44	95	49
verstorben	6	44	42
Rezidiv (unabhängig von der Lokalisation)			
kein Rezidiv	44	88	40
Rezidiv	6	51	51
Metastasen in regionalen LK (im weiteren Verlauf nach SLNE ± CLND)			
keine Metastasen	47	113	74
Metastasen	3	26	17
Satelliten-/Intransitmetastasen			
keine Metastasen	49	120	69
Metastasen	1	19	22
Fernmetastasen			
keine Metastasen	45	100	47
Metastasen	5	39	44

Tabelle 4.12: Häufigkeiten der Parameter bei der AR-Klassifikation

Univariate Analyse nach Kaplan-Meier

a) Rezidivfreies Überleben

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
AR-Klasse	Gesamt- zahl	Anz. d. Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
AR1	50	6	44	88,0%
AR2	139	51	88	63,3%
AR3	91	51	40	44,0%
Gesamt	280	108	172	61,4%

Im Gesamtvergleich ist der p-Wert des Log-Rank-Test $< 0,001$.

Beim paarweisen Vergleich der einzelnen Unterklassen ist der p-Wert des Log-Rank-Tests zwischen AR1 und AR2 $0,002$, zwischen AR1 und AR3 $< 0,001$ und zwischen AR2 und AR3 $0,001$.

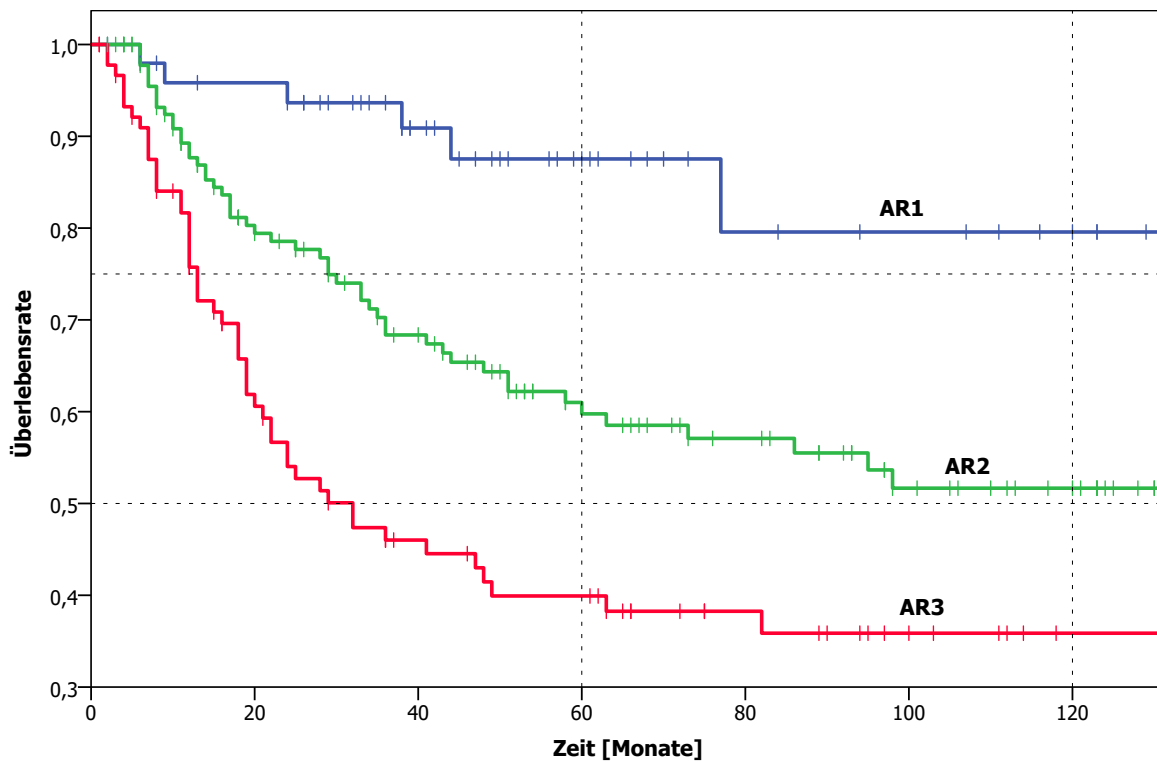


Abbildung 4.10: Kaplan-Meier-Kurven für das rezidivfreie Überleben, abhängig von der AR-Klassifikation (mediane Nachbeobachtungszeit 48,5 Monate)

b) Fernmetastasenfreies Überleben

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
AR-Klasse	Gesamtzahl	Anz. d. Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
AR1	50	5	45	90,0%
AR2	139	39	100	71,9%
AR3	91	44	47	51,6%
Gesamt	280	88	192	68,6%

Im Gesamtvergleich ist der p-Wert des Log-Rank-Test $< 0,001$.

Beim paarweisen Vergleich der einzelnen Unterklassen ist der p-Wert des Log-Rank-Tests zwischen AR1 und AR2 0,018, zwischen AR1 und AR3 $< 0,001$ und zwischen AR2 und AR3 0,001.

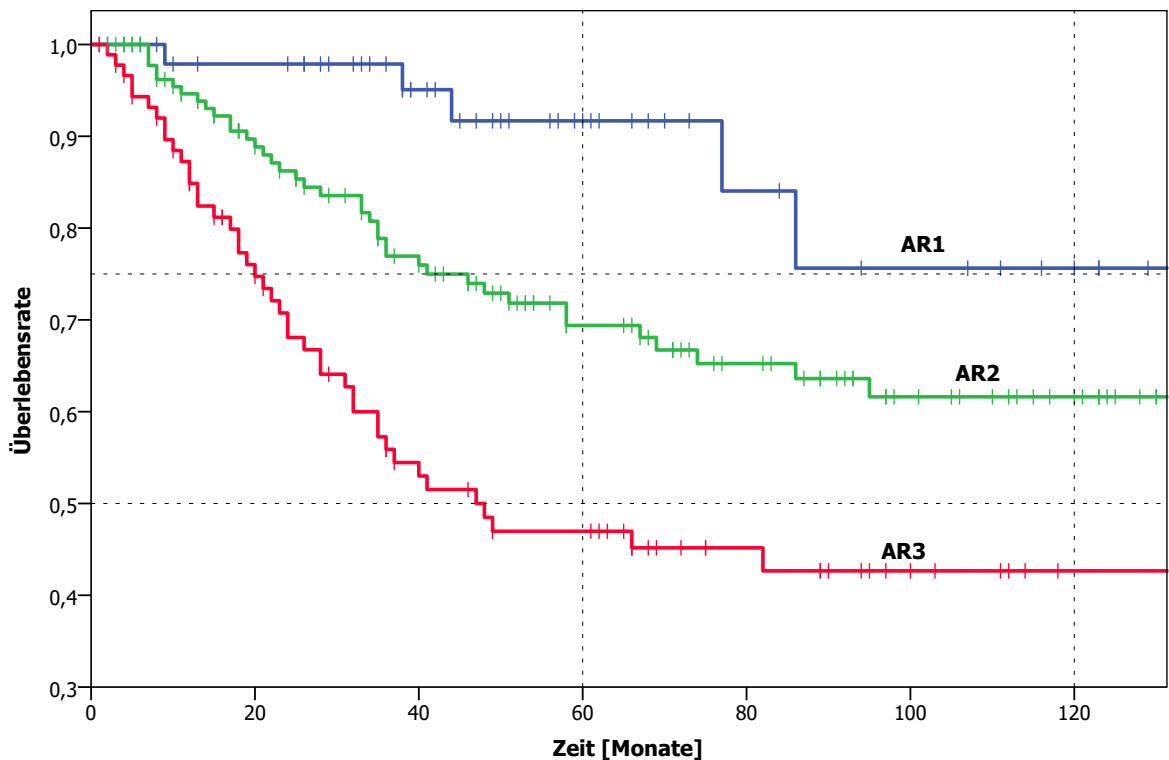


Abbildung 4.11: **Kaplan-Meier-Kurven für das fernmetastasenfreie Überleben, abhängig von der AR-Klassifikation** (mediane Nachbeobachtungszeit 48,5 Monate)

c) Melanombezogenes Überleben

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
AR-Klasse	Gesamtzahl	Anz. d. Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
AR1	50	4	46	92,0%
AR2	139	29	110	79,1%
AR3	91	38	53	58,2%
Gesamt	280	71	209	74,6%

Im Gesamtvergleich ist der p-Wert des Log-Rank-Test $< 0,001$.

Beim paarweisen Vergleich der einzelnen Unterklassen ist der p-Wert des Log-Rank-Tests zwischen AR1 und AR2 0,067, zwischen AR1 und AR3 $< 0,001$ und zwischen AR2 und AR3 $< 0,001$.

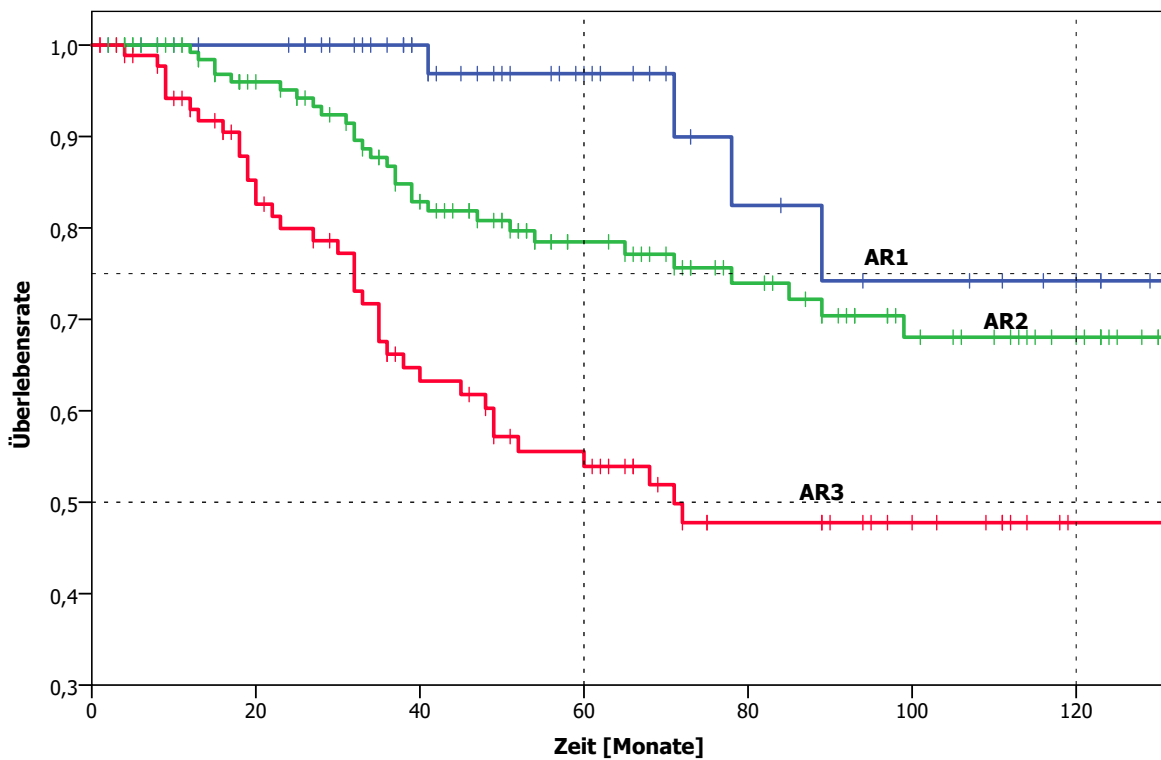


Abbildung 4.12: **Kaplan-Meier-Kurven für das melanombezogene Überleben, abhängig von der AR-Klassifikation** (mediane Nachbeobachtungszeit 48,5 Monate)

d) Gesamtüberleben

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
AR-Klasse	Gesamtzahl	Anz. d. Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
AR1	50	6	44	88,0%
AR2	139	44	95	68,3%
AR3	91	42	49	53,8%
Gesamt	280	92	188	67,1%

Im Gesamtvergleich ist der p-Wert des Log-Rank-Test $< 0,001$.

Beim paarweisen Vergleich der einzelnen Unterklassen ist der p-Wert des Log-Rank-Tests zwischen AR1 und AR2 0,029, zwischen AR1 und AR3 $< 0,001$ und zwischen AR2 und AR3 0,009.

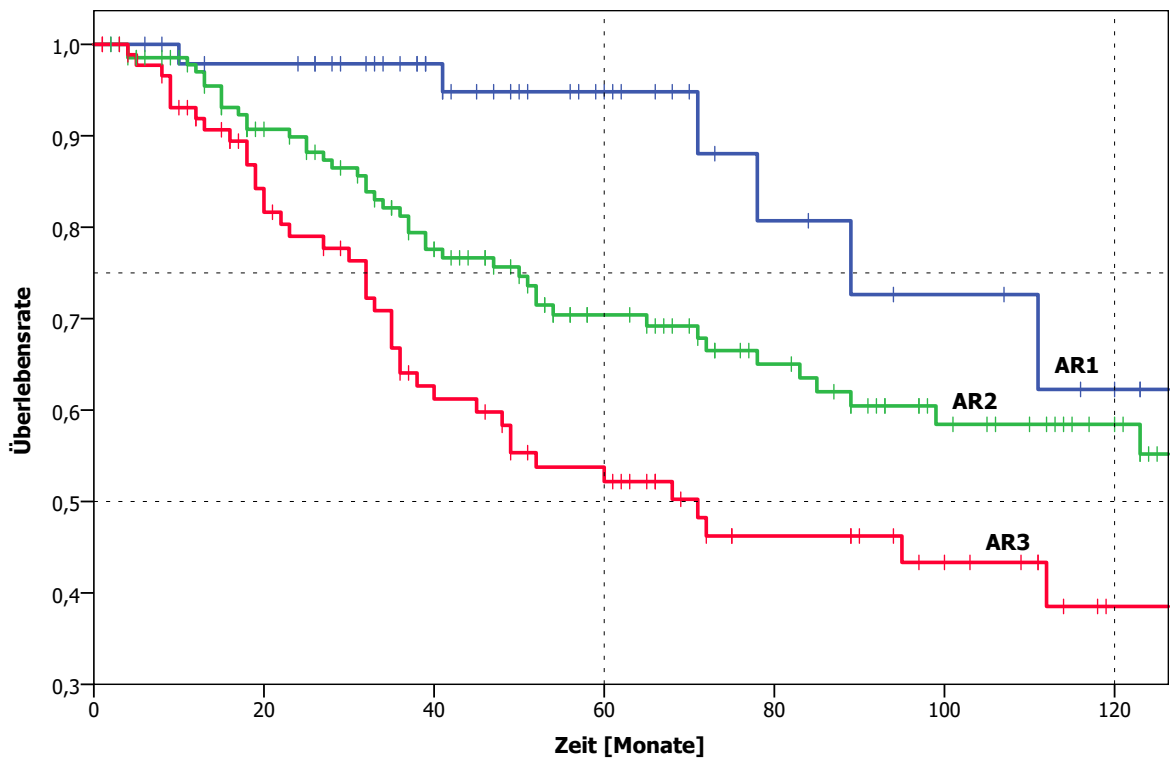


Abbildung 4.13: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben, abhängig von der AR-Klassifikation (mediane Nachbeobachtungszeit 48,5 Monate)

Multivariate Analyse mit Hilfe der Cox-Regression

a) Im Hinblick auf das Erstrezidiv

Hier liefert die multivariate Analyse im Gesamtvergleich einen hoch signifikanten p-Wert (0,001). Beim Vergleich von AR2 zu AR1 ist der p-Wert mit 0,050 signifikant, beim Vergleich von AR3 zu AR1 mit 0,001 hoch signifikant. Desweiteren sind das Alter des Patienten sowie der Ulzerationsstatus des PT hoch signifikante Faktoren mit einem p-Wert $<0,001$, während die Tumorklassifikation des PT im Gesamtvergleich ein sehr signifikantes Ergebnis (0,004) und das Geschlecht ein signifikantes Ergebnis (0,012) liefert.

Die Hazard Ratio ($\text{Exp}(B)$) zeigt, dass das Risiko für AR2-Patienten 2,3 mal höher ist ein ER zu bekommen im Vergleich zu AR1-Patienten, während es für AR3 Patienten 4,2 mal höher ist. Beim Geschlecht ist das Risiko für Männer 1,7 mal höher, beim Alter

für > 55 Jährige 2,4 mal höher, der Ulzerationsstatus erhöht das Risiko um 2,5 und bei der Tumorklassifikation ist es für T2-Patienten 3,0, für T3-Patienten 5,6 und für T4-Patienten 6,6 mal höher als für T1-Patienten.

	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
					Untere	Obere
Geschlecht	6,272	1	0,012	1,678	1,119	2,515
Alter	15,881	1	<0,001	2,360	1,547	3,601
Ulzeration des PT	19,599	1	<0,001	2,506	1,669	3,764
Tumorklassifikation (T)	13,458	3	0,004			
T2 versus T1	2,200	1	0,138	2,997	0,703	12,787
T3 versus T1	5,606	1	0,018	5,570	1,344	23,084
T4 versus T1	6,605	1	0,010	6,562	1,563	27,547
AR-Klassifikation	14,834	2	0,001			
AR2 versus AR1	3,851	1	0,050	2,348	1,001	5,505
AR3 versus AR1	10,604	1	0,001	4,156	1,763	9,795

Tabelle 4.13: **Cox-Regressionsanalyse der AR-Klassifikation im Hinblick auf das Erstrezidiv unter Berücksichtigung der weiteren genannten, potentiell prognoserelevanten Faktoren.**

b) Im Hinblick auf die Fernmetastasierung

Im Gesamtvergleich liefert die multivariate Analyse beim FM-freien Überleben einen sehr signifikanten p-Wert (0,005). Beim Vergleich von AR2 zu AR1 ist der p-Wert mit 0,131 nicht signifikant, beim Vergleich von AR3 zu AR1 mit 0,008 sehr signifikant. Der Ulzerationsstatus des PT liefert ein hoch signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von <0,001, während Geschlecht (0,024), Alter (0,002) und die Tumorklassifikation des PT im Gesamtvergleich (0,004) ein signifikantes Ergebnis liefern.

Die Hazard Ratio (Exp(B)) zeigt, dass das Risiko für AR2-Patienten 2,1 mal höher ist eine FM zu bekommen im Vergleich zu AR1-Patienten, während es für AR3 Patienten 3,6 mal höher ist. Beim Geschlecht ist das Risiko für Männer 1,7 mal höher, beim Alter für > 55 Jährige 2,1 mal höher, der Ulzerationsstatus erhöht das Risiko um 2,5 und bei der Tumorklassifikation ist es für T2-Patienten 4,7, für T3-Patienten 8,1 und für T4-Patienten 11,9 mal höher als für T1-Patienten.

	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
					Untere	Obere
Geschlecht	5,079	1	0,024	1,674	1,069	2,621
Alter	9,827	1	0,002	2,090	1,318	3,313
Ulzeration des PT	15,147	1	<0,001	2,452	1,561	3,852
Tumorklassifikation (T)	13,266	3	0,004			
T2 versus T1	2,281	1	0,131	4,738	0,629	35,688
T3 versus T1	4,248	1	0,039	8,126	1,108	59,581
T4 versus T1	5,905	1	0,015	11,899	1,615	87,687
AR-Klassifikation	10,626	2	0,005			
AR2 versus AR1	2,282	1	0,131	2,061	0,806	5,267
AR3 versus AR1	7,116	1	0,008	3,600	1,405	9,227

Tabelle 4.14: **Cox-Regressionsanalyse der AR-Klassifikation im Hinblick auf die Fernmetastasierung unter Berücksichtigung der weiteren genannten, potentiell prognoserelevanten Faktoren.**

c) Im Hinblick auf das melanombezogene Überleben

Beim MMÜ liefert die multivariate Analyse im Gesamtvergleich einen hoch signifikanten p-Wert mit 0,001. Beim Vergleich von AR2 zu AR1 ist der p-Wert mit 0,122 nicht signifikant, beim Vergleich von AR3 zu AR1 mit 0,004 sehr signifikant. Das Alter und der Ulzerationsstatus des PT liefern ein hoch signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0,001. Geschlecht und Tumorklassifikation haben in der "Schrittweise-Vorwärts-Methode" keine Berücksichtigung gefunden.

Die Hazard Ratio (Exp(B)) zeigt, dass das Risiko für AR2-Patienten 2,3 mal höher ist melanombedingt zu sterben als für AR1-Patienten, während es für AR3 Patienten 4,7 mal höher ist. Beim Alter ist das Risiko für > 55 Jährige 2,3 mal höher und der Ulzerationsstatus erhöht das Risiko auch um 2,3.

d) Im Hinblick auf das Gesamtüberleben

Beim GÜ zeigt die multivariate Analyse einen signifikanten p-Wert (0,020). Der Vergleich von AR2 zu AR1 liefert mit 0,105 keinen signifikanten p-Wert, der Vergleich von AR3 zu AR1 liefert mit 0,011 wieder einen signifikanten Wert. Das Alter und der Ulzerationsstatus des PT liefern hoch signifikante Ergebnis mit einem p-Wert von <0,001 bzw. 0,001, während das Geschlecht (0,044) und die Tumorklassifikation des PT im Gesamtvergleich (0,027) ein signifikantes Ergebnis liefern.

4.5 Kombinationsmöglichkeiten der S- und R-Klassifikationen

		95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)					
		Wald	df	p-Wert	Exp(B)	Untere	Obere
Schritt 3	Alter	10,487	1	0,001	2,338	1,398	3,910
	Ulzeration des PT	11,309	1	0,001	2,321	1,421	3,792
	AR-Klassifikation	13,252	2	0,001			
	AR2 versus AR1	2,392	1	0,122	2,288	0,802	6,533
	AR3 versus AR1	8,360	1	0,004	4,653	1,641	13,194

Tabelle 4.15: **Cox-Regressionsanalyse der AR-Klassifikation im Hinblick auf das melanombezogene Überleben unter Berücksichtigung der weiteren genannten, potentiell prognoserelevanten Faktoren.**

Die Hazard Ratio (Exp(B)) zeigt, dass das Risiko beim GÜ für AR2-Patienten 2,0 mal höher ist im Vergleich zu AR1-Patienten, während es für AR3 Patienten 3,1 mal höher ist. Beim Geschlecht ist das Risiko für Männer 1,6 mal höher, beim Alter für > 55 Jährige 3,2 mal höher, der Ulzerationsstatus erhöht das Risiko um 2,1 und bei der Tumorklassifikation ist es für T2-Patienten 2,7, für T3-Patienten 3,2 und für T4-Patienten 5,2 mal höher als für T1-Patienten.

		95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)					
		Wald	df	p-Wert	Exp(B)	Untere	Obere
Geschlecht		4,042	1	0,044	1,557	1,011	2,398
Alter		22,018	1	<0,001	3,217	1,975	5,241
Ulzeration des PT		10,084	1	0,001	2,084	1,324	3,278
Tumorklassifikation (T)		9,166	3	0,027			
T2 versus T1		1,820	1	0,177	2,721	0,635	11,647
T3 versus T1		2,468	1	0,116	3,161	0,752	13,289
T4 versus T1		5,059	1	0,024	5,184	1,236	21,749
AR-Klassifikation		7,840	2	0,020			
AR2 versus AR1		2,623	1	0,105	2,037	0,861	4,820
AR3 versus AR1		6,416	1	0,011	3,090	1,291	7,398

Tabelle 4.16: **Cox-Regressionsanalyse der AR-Klassifikation im Hinblick auf das Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der weiteren genannten, potentiell prognoserelevanten Faktoren.**

4.5.2 Die RS-Klassifikation

Bei der Datenanalyse kristallisierte sich noch eine weitere Kombinationsmöglichkeit heraus. Sie soll im folgenden genauer vorgestellt werden. Die Einteilung der Untergruppen ergab sich aus folgenden Kombinationen: RS1 = S1 und (R1 oder R2), RS3 = (S2 oder S3) und R3, RS2 sind alle Kombinationsmöglichkeiten dazwischen. Dadurch sollen die hervorstechenden Eigenschaften der Klassifikationen von S und R besser berücksichtigt werden. Tabelle 4.17 zeigt die absoluten Zahlen der einzelnen Untergruppen für die in Augsburg untersuchten Melanompatienten; Abb. 4.14 das dazugehörige Verteilungsmuster.

		R-Klassifikation			Gesamt			
		MD <0,1mm	MD 0,11-1mm	MD >1mm				
S-Klassifikation	d <0,3mm	=RS1	50	=RS1	29	0	79	
	d 0,31-1mm		17		42	=RS3	13	72
	d >1mm		8		30	=RS3	91	129
Gesamt			75		101		104	280

Tabelle 4.17: Absolute Zahlen der in Augsburg untersuchten Melanompatienten, verteilt auf die einzelnen Untergruppen und der daraus resultierenden RS-Klassifikation

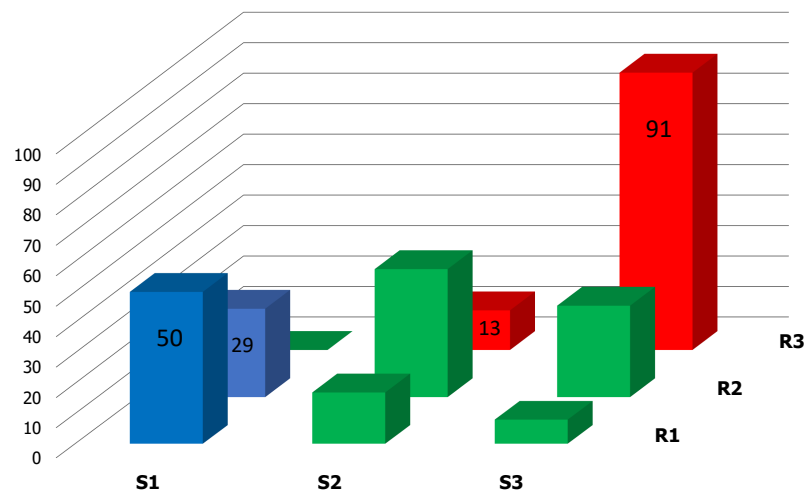


Abbildung 4.14: Verteilungsmuster für die RS-Klassifikation

Verteilung der Variablen auf die RS-Klassifikation

		RS-Klassifikation		
		RS1	RS2	RS3
Patienten	(280)	79	97	104
Geschlecht				
	weiblich	38	42	45
	männlich	41	55	59
Alter bei OP				
	<55 Jahre	41	43	40
	≥55 Jahre	38	54	64
Tumorklassifikation des PT nach Breslow				
	≤1 mm	13	8	4
	1,01 - 2 mm	29	37	23
	2,01 - 4 mm	21	28	47
	>4 mm	14	22	27
Ulzeration des PT				
	nicht ulzeriert	65	61	60
	ulzeriert	14	36	44
CLND				
	keine CLND	74	45	22
	CLND	5	52	82
Melanombedingter Tod				
	lebt, andere Todesursache	70	77	62
	melanombedingt verstorben	9	20	42
Gesamtüberleben				
	lebt	66	65	57
	verstorben	13	32	47
Erstrezidiv				
	kein Rezidiv	66	60	46
	Rezidiv	13	37	58
Metastasen in regionalen LKs				
	keine Metastasen	72	79	83
	Metastasen	7	18	21
Satelliten-/Intransitmetastasen				

	RS1	RS2	RS3
keine Metastasen	76	82	80
Metastasen	3	15	24
Fernmetastasen			
keine Metastasen	70	69	53
Metastasen	9	28	51

Tabelle 4.18: Häufigkeiten der Variablen bei der RS-Klassifikation

Univariate Analyse nach Kaplan-Meier

a) Rezidivfreies Überleben

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
RS-Klasse	Gesamt- zahl	Anz. d. Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
RS1	79	13	66	83,5 %
RS2	97	37	60	61,9 %
RS3	104	58	46	44,2 %
Gesamt	280	108	172	61,4 %

Im Gesamtvergleich ist der p-Wert des Log-Rank-Test $< 0,001$.

Beim paarweisen Vergleich der einzelnen Unterklassen ist der p-Wert des Log-Rank-Tests zwischen RS1 und RS2 $0,001$, zwischen RS1 und RS3 $< 0,001$ und zwischen RS2 und RS3 $0,014$.

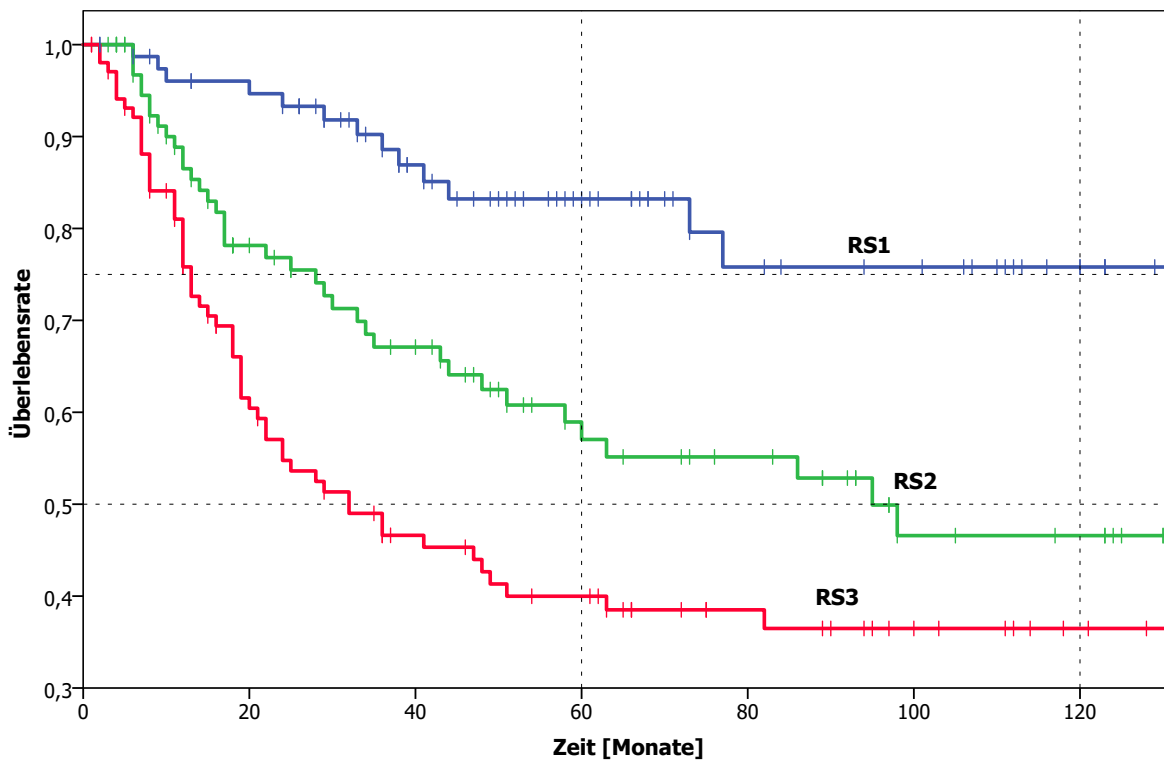


Abbildung 4.15: Kaplan-Meier-Kurven für das rezidivfreie Überleben, abhängig von der RS-Klassifikation (mediane Nachbeobachtungszeit 48,5 Monate)

b) Fernmetastasenfreies Überleben

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
RS-Klasse	Gesamtzahl	Anz. d. Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
RS1	79	9	70	88,6 %
RS2	97	28	69	71,1 %
RS3	104	51	53	51,0 %
Gesamt	280	88	192	68,6 %

Im Gesamtvergleich ist der p-Wert des Log-Rank-Test $< 0,001$.

Beim paarweisen Vergleich der einzelnen Unterklassen ist der p-Wert des Log-Rank-Tests zwischen RS1 und RS2 0,003, zwischen RS1 und RS3 $< 0,001$ und zwischen RS2 und RS3 0,003.

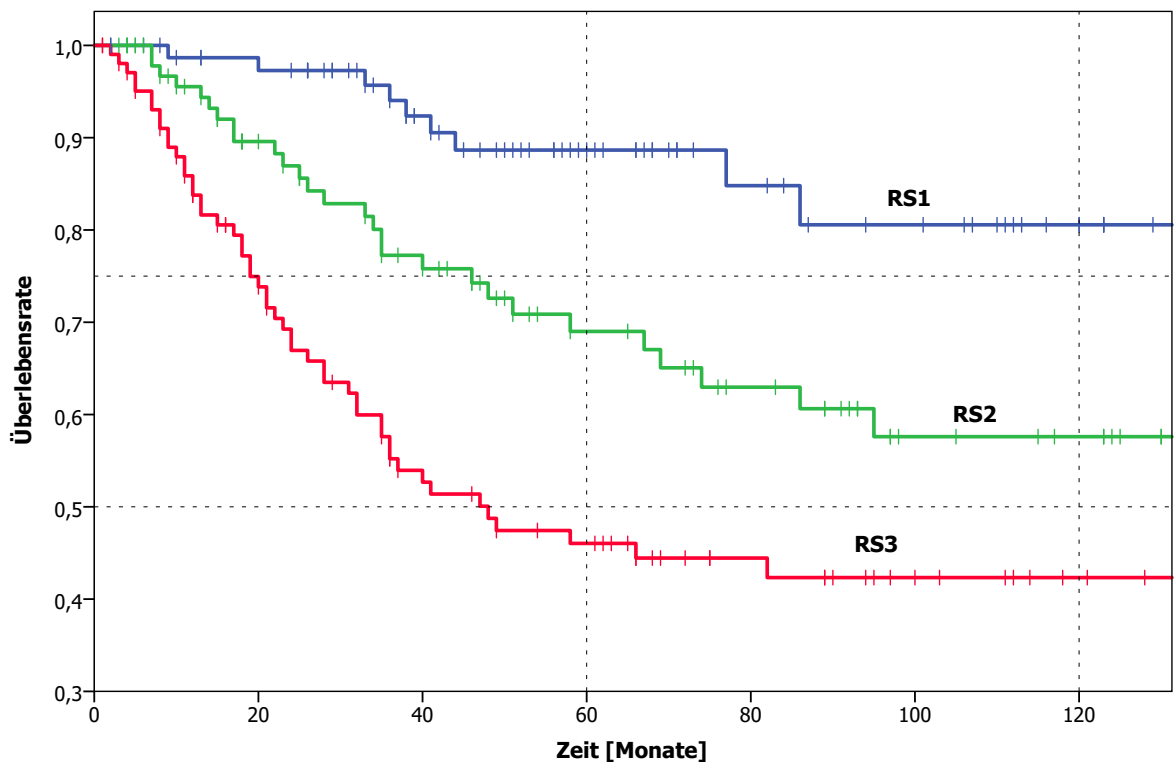


Abbildung 4.16: **Kaplan-Meier-Kurven für das fernmetastasenfreie Überleben, abhängig von der RS-Klassifikation** (mediane Nachbeobachtungszeit 48,5 Monate)

c) Melanombezogenes Überleben

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
RS-Klasse	Gesamt- zahl	Anz. d. Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
RS1	79	9	70	88,6 %
RS2	97	20	77	79,4 %
RS3	104	42	62	59,6 %
Gesamt	280	71	209	74,6 %

Im Gesamtvergleich ist der p-Wert des Log-Rank-Test $< 0,001$.

Beim paarweisen Vergleich der einzelnen Unterklassen ist der p-Wert des Log-Rank-Tests zwischen RS1 und RS2 0,080, zwischen RS1 und RS3 $< 0,001$ und zwischen RS2 und RS3 0,004.

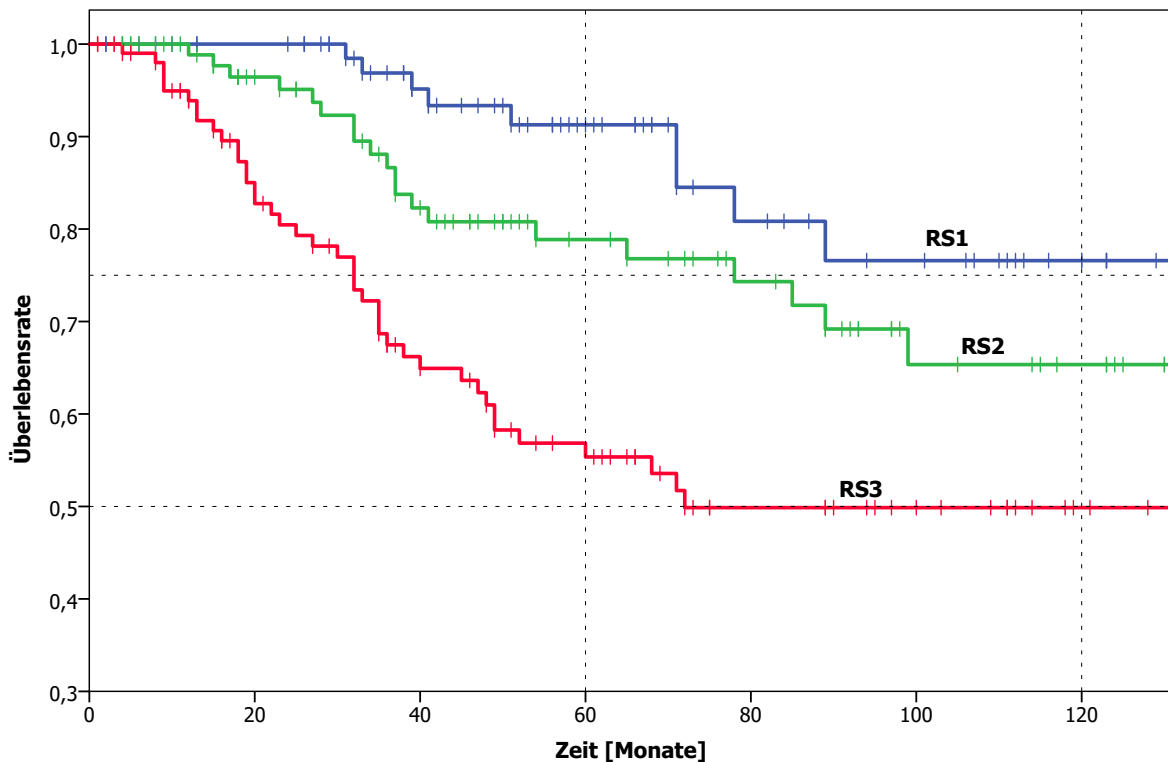


Abbildung 4.17: Kaplan-Meier-Kurven für das melanombezogene Überleben, abhängig von der RS-Klassifikation (mediane Nachbeobachtungszeit 48,5 Monate)

d) Gesamtüberleben

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
RS-Klasse	Gesamtzahl	Anz. d. Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
RS1	79	13	66	83,5 %
RS2	97	32	65	67,0 %
RS3	104	47	57	54,8 %
Gesamt	280	92	188	67,1 %

Im Gesamtvergleich ist der p-Wert des Log-Rank-Test $< 0,001$.

Beim paarweisen Vergleich der einzelnen Unterklassen ist der p-Wert des Log-Rank-Tests zwischen RS1 und RS2 0,018, zwischen RS1 und RS3 $< 0,001$ und zwischen RS2 und RS3 0,062.

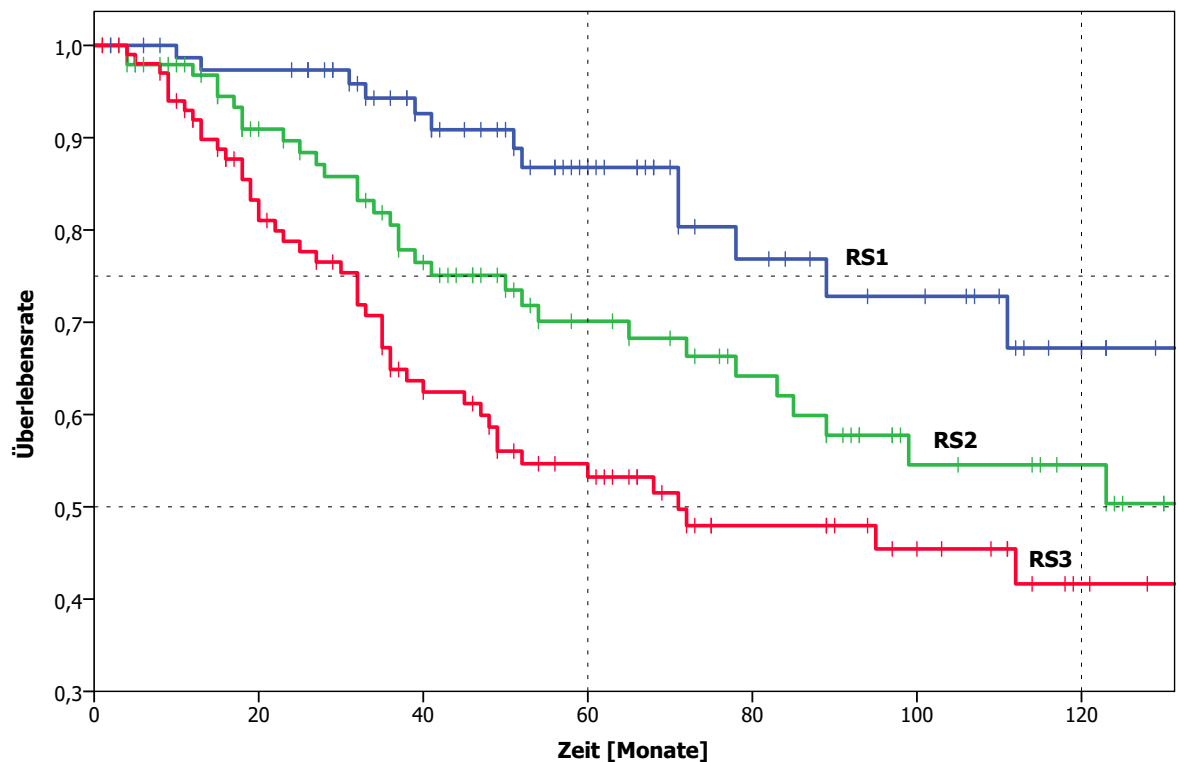


Abbildung 4.18: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben, abhängig von der RS-Klassifikation (mediane Nachbeobachtungszeit 48,5 Monate)

Multivariate Analyse mit Hilfe der Cox-Regression

a) Im Hinblick auf das Erstrezidiv

Hier liefert die multivariate Analyse im Gesamtvergleich einen hoch signifikanten p-Wert ($<0,001$). Beim Vergleich von RS2 zu RS1 ist der p-Wert mit 0,037 signifikant, beim Vergleich von RS3 zu RS mit $<0,001$ hoch signifikant. Desweiteren sind das Alter des Patienten sowie der Ulzerationsstatus des PT hoch signifikante Faktoren mit einem p-Wert $<0,001$, während die Tumorklassifikation des PT im Gesamtvergleich ein sehr signifikantes Ergebnis (0,003) und das Geschlecht ein signifikantes Ergebnis (0,014) liefert.

Die Hazard Ratio ($\text{Exp}(B)$) zeigt, dass das Risiko für RS2-Patienten 2,0 mal höher ist ein ER zu bekommen im Vergleich zu RS1-Patienten, während es für RS3 Patienten 3,5 mal höher ist. Beim Geschlecht ist das Risiko für Männer 1,7 mal höher, beim Alter

für > 55 Jährige 2,3 mal höher, der Ulzerationsstatus erhöht das Risiko um 2,5 und bei der Tumorklassifikation ist es für T2-Patienten 3,1, für T3-Patienten 5,5 und für T4-Patienten 7,0 mal höher als für T1-Patienten.

	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
					Untere	Obere
Geschlecht	5,983	1	0,014	1,659	1,106	2,488
Alter	14,680	1	<0,001	2,292	1,500	3,503
Ulzeration des PT	19,377	1	<0,001	2,515	1,668	3,791
Tumorklassifikation (T)	14,218	3	0,003			
T2 versus T1	2,268	1	0,132	3,050	0,714	13,022
T3 versus T1	5,570	1	0,018	5,536	1,337	22,926
T4 versus T1	7,047	1	0,008	6,980	1,663	29,301
RS-Klassifikation	18,379	2	<0,001			
RS2 versus RS1	4,358	1	0,037	1,984	1,043	3,775
RS3 versus RS1	15,982	1	<0,001	3,486	1,890	6,431

Tabelle 4.19: **Cox-Regressionsanalyse der RS-Klassifikation im Hinblick auf das Erstrezidiv unter Berücksichtigung der weiteren genannten, potentiell prognoserlevanten Faktoren.**

b) Im Hinblick auf die Fernmetastasierung

Im Gesamtvergleich liefert die multivariate Analyse beim FM-freien Überleben einen sehr signifikanten p-Wert (<0,001). Beim Vergleich von RS2 zu RS1 ist der p-Wert mit 0,056 nicht signifikant, beim Vergleich von RS3 zu RS1 mit <0,001 hoch signifikant. Der Ulzerationsstatus des PT liefert ein hoch signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von <0,001, während das Geschlecht (0,024) ein signifikantes und Alter (0,003) und Tumorklassifikation des PT im Gesamtvergleich (0,003) ein sehr signifikantes Ergebnis liefern.

Die Hazard Ratio (Exp(B)) zeigt, dass das Risiko für RS2-Patienten 2,1 mal höher ist eine FM zu bekommen im Vergleich zu RS1-Patienten, während es für RS3 Patienten 3,9 mal höher ist. Beim Geschlecht ist das Risiko für Männer 1,7 mal höher, beim Alter für > 55 Jährige 2,0 mal höher, der Ulzerationsstatus erhöht das Risiko um 2,4 und bei der Tumorklassifikation ist es für T2-Patienten 4,8, für T3-Patienten 7,9 und für T4-Patienten 12,4 mal höher als für T1-Patienten.

	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	95,0 % Konfidenzinterv. für Exp(B)	
					Untere	Obere
Geschlecht	4,797	1	0,029	1,652	1,054	2,588
Alter	9,023	1	0,003	2,036	1,280	3,239
Ulzeration des PT	14,252	1	<0,001	2,409	1,526	3,803
Tumorklassifikation (T)	14,000	3	0,003			
T2 versus T1	2,310	1	0,129	4,790	0,635	36,114
T3 versus T1	4,141	1	0,042	7,911	1,079	57,988
T4 versus T1	6,092	1	0,014	12,355	1,678	90,962
RS-Klassifikation	16,876	2	<0,001			
RS2 versus RS1	3,648	1	0,056	2,098	0,981	4,489
RS3 versus RS1	13,818	1	<0,001	3,927	1,909	8,076

Tabelle 4.20: **Cox-Regressionsanalyse der RS-Klassifikation im Hinblick auf die Fernmetastasierung unter Berücksichtigung der weiteren genannten, potentiell prognoserelevanten Faktoren.**

c) Im Hinblick auf das melanombezogene Überleben

Beim MMÜ liefert die multivariate Analyse im Gesamtvergleich einen hoch signifikanten p-Wert mit 0,001. Beim Vergleich von RS2 zu RS1 ist der p-Wert mit 0,251 nicht signifikant, beim Vergleich von RS3 zu RS1 mit 0,001 hoch signifikant. Das Alter und der Ulzerationsstatus des PT liefern ein hoch signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0,001 bzw. <0,001. Geschlecht und Tumorklassifikation sind in der 'schrittweise vorwärts-Methode' auch hier aus der Analyse gefallen.

Die Hazard Ratio (Exp(B)) zeigt, dass das Risiko für RS2-Patienten 1,6 mal höher ist melanombedingt zu sterben als für RS1-Patienten, während es für RS3 Patienten 3,3 mal höher ist. Beim Alter ist das Risiko für > 55 Jährige 2,3 mal höher und der Ulzerationsstatus erhöht das Risiko auch um 2,4.

d) Im Hinblick auf das Gesamtüberleben

Beim GÜ zeigt die multivariate Analyse einen signifikanten p-Wert (0,012). Der Vergleich von RS2 zu RS1 liefert mit 0,161 keinen signifikanten p-Wert, der Vergleich von RS3 zu RS1 liefert mit 0,005 wieder einen signifikanten Wert. Das Alter und der Ulzerationsstatus des PT liefern hoch signifikante Ergebnis mit einem p-Wert von <0,001 bzw. 0,001, während das Geschlecht (0,046) und die Tumorklassifikation des PT im Gesamtvergleich (0,020) ein signifikantes Ergebnis liefern.

4.5 Kombinationsmöglichkeiten der S- und R-Klassifikationen

		95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)					
		Wald	df	p-Wert	Exp(B)	Untere	Obere
Schritt 3	Alter	10,125	1	0,001	2,310	1,379	3,868
	Ulzeration des PT	12,672	1	<0,001	2,439	1,493	3,984
	RS-Klassifikation	14,112	2	0,001			
	RS2 versus RS1	1,316	1	0,251	1,592	0,719	3,525
	RS3 versus RS1	10,377	1	0,001	3,328	1,601	6,915

Tabelle 4.21: **Cox-Regressionsanalyse der RS-Klassifikation im Hinblick auf das melanombezogene Überleben unter Berücksichtigung der weiteren genannten, potentiell prognoserelevanten Faktoren.**

Die Hazard Ratio (Exp(B)) zeigt, dass das Risiko beim Gesamtüberleben für RS2-Patienten 1,6 mal höher ist im Vergleich zu RS1-Patienten, während es für RS3 Patienten 2,5 mal höher ist. Beim Geschlecht ist das Risiko für Männer 1,5 mal höher, beim Alter für > 55 Jährige 3,2 mal höher, der Ulzerationsstatus erhöht das Risiko um 2,1 und bei der Tumorklassifikation ist es für T2-Patienten 2,8, für T3-Patienten 3,2 und für T4-Patienten 5,5 mal höher als für T1-Patienten.

		95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)					
		Wald	df	p-Wert	Exp(B)	Untere	Obere
Geschlecht		3,965	1	0,046	1,551	1,007	2,388
Alter		21,143	1	<0,001	3,163	1,936	5,168
Ulzeration des PT		10,182	1	0,001	2,100	1,331	3,311
Tumorklassifikation (T)		9,863	3	0,020			
T2 versus T1		1,959	1	0,162	2,829	0,660	12,133
T3 versus T1		2,553	1	0,110	3,224	0,767	13,553
T4 versus T1		5,385	1	0,020	5,461	1,302	22,911
RS-Klassifikation		8,921	2	0,012			
RS2 versus RS1		1,969	1	0,161	1,599	0,830	3,079
RS3 versus RS1		7,909	1	0,005	2,469	1,315	4,635

Tabelle 4.22: **Cox-Regressionsanalyse der RS-Klassifikation im Hinblick auf das Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der weiteren genannten, potentiell prognoserelevanten Faktoren.**

4.6 Analyse der non-SLN

Um eine Aussage über den Nutzen einer CLND machen zu können, muss geklärt werden, in welchen CLND-Fällen noch Mikrometastasen in non-SLN gefunden wurden und bei welchen Patienten im weiteren Verlauf noch Metastasen in der entsprechenden LK-Region aufgetreten sind. Für die folgende Analyse wurden die Daten der positiven non-SLN nach CLND und die der regional befallenen LKs zusammengezogen, ausgehend von der Annahme, dass letztere aus vorher nicht entdeckten non-SLN-Mikrometastasen hervorgegangen sind.

Die Entscheidung für oder gegen eine CLND hing bei den 280 Patienten vorrangig von der Einstufung in die jeweilige S-Gruppe ab. Anfangs wurde die CLND vor allem Patienten aus der SIII-Gruppe, später auch Patienten aus der SII-Gruppe nahegelegt.

Die Frage einer CLND wurde im Vorfeld sehr ausführlich mit dem jeweils betroffenen Patienten diskutiert. Neben dem Alter spielten zusätzlich auch der Allgemeinzustand und die Lokalisation des PT in die Entscheidung mit hinein.

Die folgende Analyse sollte daher unter diesen nicht-randomisierten Gesichtspunkten betrachtet werden. Sie kann jedoch für weitere Forschungsarbeiten einen Ausblick geben und mögliche Tendenzen aufzeigen.

Von den insgesamt 280 Patienten bekamen 139 eine CLND. Für 136 dieser 139 Patienten liegen die Ergebnisse für die non-SLN, also die LKs im weiteren Lymphabflussgebiet des Tumors, vor. Hierbei wurden die Dissektate meist von PD Dr. Hans Starz persönlich ausgewertet, sowohl was das Aufsuchen der LKs, als auch deren Zuschnitt und Mikroskopie angeht. Alle gefundenen LKs wurden in mehreren Schnittstufen nach konventioneller HE-Färbung und S100-Immunmarkierung mikroskopiert, somit also wesentlich genauer untersucht, als dies sonst in der Pathologie üblich ist. Dabei waren bei 86 Patienten die non-SLN negativ, also ohne Mikrometastase. Bei 50 Patienten fand sich mindestens ein befallener non-SLN.

Regional befallene LKs im weiteren Verlauf bekamen 46 Patienten, wobei 12 davon mindestens einen positiven non-SLN nach CLND hatten, bei 16 waren trotz CLND keine mikrobefallenen non-SLNs gefunden worden. Bei den restlichen 18 Patienten war keine CLND durchgeführt worden.

4.6.1 Häufigkeitsverteilung der befallenen LKs im weiteren Verlauf auf die Parameter

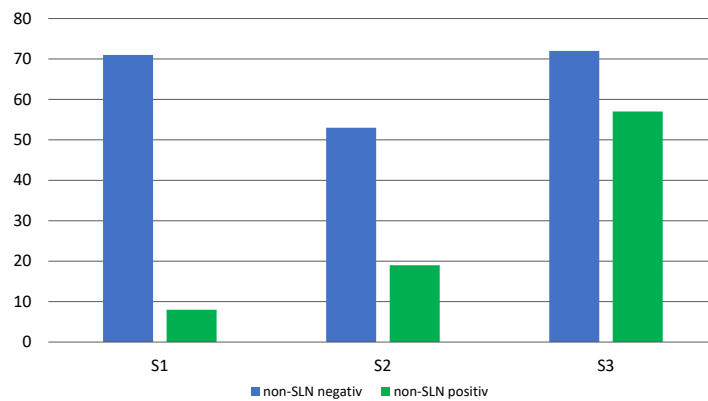
	non-SLN + Met. in reg. LK		Gesamt
	negativ	positiv	
Patienten	196	84	280
Geschlecht			
weiblich	87	38	125
männlich	109	46	155
Alter			
< 55 Jahre	92	32	124
≥ 55 Jahre	104	52	156
Ulzeration des PT			
nicht ulzeriert	137	49	186
ulzeriert	59	35	94
Tumorklassifikation nach Breslow			
≤ 1 mm	20	5	25
1,01 - 2 mm	69	20	89
2,01 - 4 mm	61	35	96
> 4 mm	40	23	63
CLND durchgeführt			
keine CLND	123	18	141
CLND	73	66	139
Satelliten-/Intransitmetastasen			
keine Metastasen	186	52	238
Metastasen	10	32	42
Fernmetastasen			
keine Metastasen	154	38	192
Metastasen	42	46	88
Melanombedingter Tod			
lebt, andere Todesursache	163	46	209
melanombedingt verstorben	33	38	71
Gesamtüberleben			
lebt	146	42	188
verstorben	50	42	92

Tabelle 4.23: Häufigkeiten der non-SLN Befunde bezogen auf die Parameter

4.6.2 non-SLN und regionale LK-Metastasen: Verteilung auf die Klassifikationen

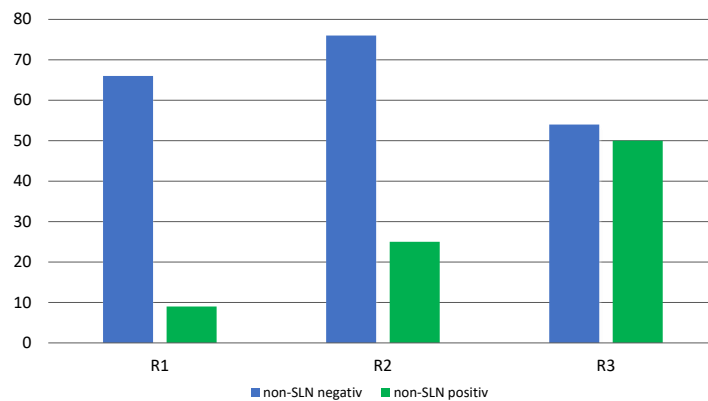
Unter der Annahme, dass die spätere Metastasenmanifestation in regionären LKs auf bereits zum Zeitpunkt der SLN-OP existenten Lymphknotenmikrometastasen zurückgeht, wurden diese im Folgenden bei der Analyse zur CLND zu den Fällen mit positiven non-SLN hinzugefügt. Der positive Wert kommt entweder von einem positiven non-SLN oder einer positiven Metastase im regionalen LK. Der Wert ist negativ, wenn beide negativ sind.

S-Klassifikation



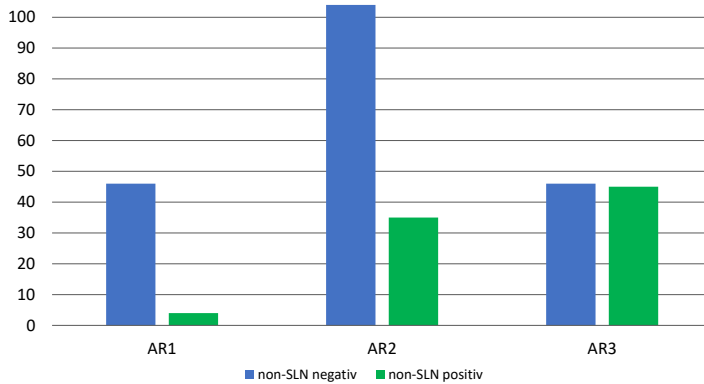
	non-SLN		Σ
	negativ	positiv	
SI	71 (89,9%)	8 (10,1%)	79
SII	53 (73,6%)	19 (26,4%)	72
SIII	72 (55,8%)	57 (44,2%)	129

R-Klassifikation



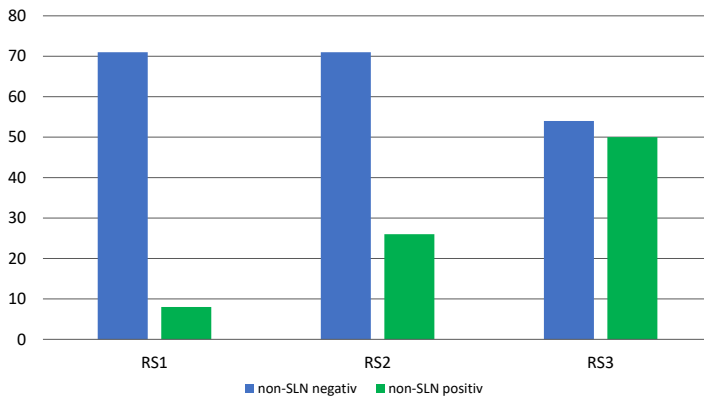
	non-SLN		Σ
	negativ	positiv	
R1	66 (88,0%)	9 (12,0%)	75
R2	76 (75,2%)	25 (24,8%)	101
R3	54 (51,9%)	50 (48,1%)	104

AR-Klassifikation



	non-SLN		Σ
	negativ	positiv	
AR1	46 (92,0%)	4 (8,0%)	50
AR2	104 (74,8%)	35 (25,2%)	139
AR3	46 (50,5%)	45 (49,5%)	91

RS-Klassifikation



	non-SLN		Σ
	negativ	positiv	
RS1	71 (89,9%)	8 (10,1%)	79
RS2	71 (73,2%)	26 (26,8%)	97
RS3	54 (51,9%)	50 (48,1%)	104

4.6.3 Multivariate Analyse mit Hilfe der logistischen Regression: non-SLN + Regionale Metastasen

Es wird von der Annahme ausgegangen, dass non-SLN-Metastasen nicht erst nach der SLNE neu entstehen, sondern als Mikrometastasen zum Zeitpunkt der OP schon vorhanden waren, wenngleich sie z.T. erst später im Verlauf manifest werden. Somit ist die Existenz von non-SLN-Metastasen nicht als eine zeitabhängige Variable anzusehen, weshalb nicht die Cox-Regression, sondern die binär-logistische Regression zur Anwendung gelangte. Abgesehen davon gilt aber das gleiche Prinzip. Es wird untersucht, wie sich die Variablen Geschlecht, Alter, Ulzerationsstatus, Primärtumorgröße und die jeweilige Klassifikation (S, R, AR, RS) zusammen auf das Vorhandensein mindestens einer non-SLN-Metastase auswirken.

S-Klassifikation

Im Gesamtvergleich liefert die S-Klassifikation mit einem p-Wert von $<0,001$ ein hoch signifikantes Ergebnis. Vergleicht man SII mit SI ist der p-Wert mit 0,027 signifikant und bei SIII mit SI ist er mit $<0,001$ hoch signifikant. Hier liefern alle anderen Parameter keine signifikanten Ergebnisse.

Auch der Blick auf die Hazard Ratio (Exp(B)) zeigt, dass hier die S-Klassifikation von Bedeutung ist, während sie bei den anderen Parametern keine starke Aussage liefert. Das Risiko für SII im Vergleich zu SI Patienten ist 2,8 fach und für SIII im Vergleich zu SI-Patienten 6,4 fach.

	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	95% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
					Untere	Obere
Geschlecht	0,262	1	0,609	0,864	0,494	1,512
Alter	1,232	1	0,267	1,382	0,780	2,448
Ulzeration des PT	0,073	1	0,786	1,087	0,596	1,979
Tumorklassifikation (T)	2,175	3	0,537			
T2 versus T1	0,025	1	0,875	0,909	0,278	2,974
T3 versus T1	0,485	1	0,486	1,504	0,477	4,744
T4 versus T1	0,125	1	0,724	1,245	0,370	4,192
S-Klassifikation	20,712	2	$<0,001$			
SII versus SI	4,906	1	0,027	2,830	1,127	7,107
SIII versus SI	18,978	1	$<0,001$	6,419	2,781	14,815

Tabelle 4.24: **Logistische Regressionsanalyse der S-Klassifikation im Hinblick auf die non-SLN unter Einbindung der weiteren potentiell prognoserelevanten Faktoren**

R-Klassifikation

Auch hier liefert nur die R-Klassifikation ein signifikantes Ergebnis. Im Gesamtvergleich ist es mit $<0,001$ hoch signifikant. Beim Vergleich von R2 zu R1 ist es mit 0,029 signifikant und beim Vergleich von R3 zu R1 mit $<0,001$ hoch signifikant.

Beim Blick auf die Hazard Ratio zeigt sich, dass das Risiko für R2 im Vergleich zu R1-Patienten 2,6 mal so hoch ist, während es für R3 im Vergleich zu R1 Patienten 7,1 mal so hoch ist. Auch hier ändert sich das Risiko innerhalb der restlichen Parameter kaum.

	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	95% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
					Untere	Obere
Geschlecht	0,312	1	0,576	0,852	0,486	1,493
Alter	1,419	1	0,234	1,416	0,799	2,508
Ulzeration des PT	0,629	1	0,428	1,271	0,703	2,298
Tumorklassifikation (T)	1,103	3	0,776			
T2 versus T1	0,056	1	0,813	0,867	0,265	2,833
T3 versus T1	0,105	1	0,746	1,211	0,381	3,845
T4 versus T1	0,123	1	0,726	1,242	0,371	4,161
R-Klassifikation	23,267	2	<0,001			
R2 versus R1	4,749	1	0,029	2,641	1,103	6,327
R3 versus R1	20,088	1	<0,001	7,057	3,003	16,583

Tabelle 4.25: **Logistische Regressionsanalyse der R-Klassifikation im Hinblick auf die non-SLN unter Einbindung der weiteren potentiell prognoserelevanten Faktoren**

AR-Klassifikation

Im Gesamtvergleich liefert die AR-Klassifikation ein mit $<0,001$ ein hoch signifikantes Ergebnis. Vergleicht man AR2 mit AR1 ist der p-Wert mit 0,029 signifikant, beim Vergleich von AR3 mit AR1 ist er mit $<0,001$ hoch signifikant. Auch hier liefern die weiteren beteiligten Faktoren keine signifikanten Ergebnisse.

Die Hazard Ratio zeigt hier, dass das Risiko für AR2 Patienten im Vergleich zu AR1 Patienten 3,4 mal so hoch ist, während es für AR3 im Vergleich zu AR1 Patienten 10,2 fach ist. Bei den verbleibenden Parametern ist das Risiko kaum unterschiedlich.

RS-Klassifikation

Auch bei der RS-Klassifikation zeigt sich, dass allein die Klassifikation mit $<0,001$ ein hoch signifikantes Ergebnis liefert, während auch hier die anderen Parameter nicht signifikant sind. Beim Vergleich von RS2 zu RS1 ist der p-Wert mit 0,016 signifikant und beim Vergleich von RS3 zu RS1 ist er mit $<0,001$ wieder hoch signifikant.

Das Risiko ist für RS2 im Vergleich zu RS1-Patienten um 2,9 erhöht und für RS3 im Vergleich zu RS1-Patienten um 7,5 höher. Die anderen Parameter zeigen auch hier keine großen Unterschiede im Risiko.

	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	95% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
					Untere	Obere
Geschlecht	0,326	1	0,568	0,849	0,485	1,488
Alter	1,349	1	0,246	1,404	0,792	2,487
Ulzeration des PT	0,301	1	0,583	1,181	0,652	2,140
Tumorklassifikation (T)	1,288	3	0,732			
T2 versus T1	0,123	1	0,725	0,808	0,246	2,654
T3 versus T1	0,102	1	0,750	1,207	0,380	3,834
T4 versus T1	0,012	1	0,913	1,070	0,317	3,611
AR-Klassifikation	22,551	2	<0,001			
AR2 versus AR1	4,748	1	0,029	3,441	1,132	10,458
AR3 versus AR1	15,958	1	<0,001	10,202	3,264	31,882

Tabelle 4.26: **Logistische Regressionsanalyse der AR-Klassifikation im Hinblick auf die non-SLN unter Einbindung der weiteren potentiell prognoserelevanten Faktoren**

	Wald	df	p-Wert	Exp(B)	95% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
					Untere	Obere
Geschlecht	0,360	1	0,548	0,841	0,479	1,478
Alter	1,047	1	0,306	1,351	0,759	2,403
Ulzeration des PT	0,310	1	0,578	1,184	0,653	2,149
Tumorklassifikation (T)	1,200	3	0,753			
T2 versus T1	0,051	1	0,821	0,872	0,266	2,854
T3 versus T1	0,143	1	0,705	1,250	0,393	3,982
T4 versus T1	0,126	1	0,722	1,246	0,370	4,197
RS-Klassifikation	23,821	2	<0,001			
RS2 versus RS1	5,756	1	0,016	2,926	1,217	7,033
RS3 versus RS1	21,286	1	<0,001	7,469	3,179	17,550

Tabelle 4.27: **Logistische Regressionsanalyse der RS-Klassifikation im Hinblick auf die non-SLN unter Einbindung der weiteren potentiell prognoserelevanten Faktoren**

5 Diskussion

5.1 Die aktuell gültige Stadieneinteilung nach AJCC

Wie schon in Kapitel 1.1.3 beschrieben, richtet sich die Stadieneinteilung der AJCC nach den gängigen Größen **Tumor**, **Nodus** und **Metastasis** (vgl. Tab1.2) [6].

Die pN-Klassifikation innerhalb dieser Stadieneinteilung unterscheidet nach der Zahl befallener LKs und nach der Frage, ob die LK-Metastasen erst durch die SLNE und CLND mikroskopisch entdeckt wurden oder schon präoperativ erkannt worden waren. pN1a bedeutet also bei einem MM-Patienten, dass als einziger LK einer seiner SLN metastatisch befallen war.

Dass aber das Risiko dieses Patienten an seiner Melanomerkrankung zu versterben, je nach der Tumorlast in dem betroffenen SLN bei 25% oder bei 50% liegen kann, findet in der bisherigen AJCC-Stadieneinteilung noch keine Berücksichtigung und verdeutlicht den Bedarf einer mikromorphometrischen Komponente als Teil der pN-Klassifikation [43, 42].

5.2 Die Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE)

Man ist sich in Fachkreisen weitestgehend einig, dass die SLNE heutzutage als ‘standard of care’ für mitteldicke und dicke Hautmelanome (>1 mm) gilt [66, 67, 89, 130]. Sie ist ein minimalinvasiver Eingriff, der vor allem eine prognostische Aussage liefert und somit als Entscheidungshilfe für weitere therapeutische Maßnahmen, wie adjuvante Therapien oder die CLND dienen kann [7, 85, 91].

Um den Nutzen der SLNE zu untermauern, wurde eine großangelegte internationale multizentrische Studie durchgeführt - der MSLT-I-Trial [63]. Die Ergebnisse dieser Studie wurden kontrovers diskutiert [106]. Zwar bestätigte sich eindeutig die prognostische Bedeutung der SLNE. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte in dieser Studie

allerdings nicht statistisch zweifelsfrei belegt werden [21, 29, 92]. Über den prognostischen Wert der Methode hinaus ließ sich immerhin klar zeigen, dass durch die SLNE und die selektiv angeschlossene CLND das Risiko für die spätere Manifestation regionärer Lymphknoten-Makrometastasen signifikant reduziert wurde [61]. Eine jüngere Metaanalyse ergab darüber hinaus auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die SLNE in Kombination mit der selektiv ergänzten CLND [86].

Eine Unterscheidung rein nach positivem oder negativem SLN-Befund ist allerdings nicht aussagekräftig genug, weshalb sich in den letzten Jahren die Notwendigkeit für eine weitere Differenzierung hinsichtlich des SLN herauskristallisiert hat. Es entstanden unter anderem die Einteilungen nach S und R, um die prognostische Aussage zu verbessern.

5.3 S- und R-Klassifikation im Vergleich

Beide Klassifikationssysteme erweisen sich als erstrangige Prognosefaktoren hinsichtlich des ER, der FM, des MMÜ und des GÜ. Allerdings sind Unterschiede in der prognostischen Wertigkeit für die oben genannten Parameter bei den Klassifikationen zu erkennen.

5.3.1 Vergleich der univariaten Analyse

Vergleicht man die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse, so zeigt sich, dass die Prognoseverschlechterung von SI zu SII ausgeprägter ist als zwischen SII und SIII. Dagegen gibt es jeweils signifikantere Prognoseabstufungen sowohl von R1 zu R2 als auch von R2 zu R3. Dies lässt die Vermutung aufkommen, dass es für den Patienten zwar durchaus relevant ist, ob die Mikrometastase subkapsulär liegt, jedoch bei größeren Eindringtiefen $> 0,3$ mm scheint der Unterschied nicht mehr so tragend zu sein. Hier ist es möglicherweise wichtiger, welchen Durchmesser die Mikrometastase hat. Letztere Erkenntnis spricht auch dafür, beide Systeme miteinander zu kombinieren.

5.3.2 Vergleich der multivariaten Analyse

Betrachtet man die Ergebnisse der multivariaten Analyse, so zeigt sich, dass hier unterschiedliche Faktoren Einfluss auf das ER, die FM, das MMÜ und das GÜ nehmen.

Das Alter und der Ulzerationsstatus des PT sind für alle untersuchten Parameter hoch signifikante Faktoren. Für Patienten > 55 Jahren ist das Risiko jeweils gut doppelt so

hoch ein ER oder eine FM zu bekommen, genauso auch beim MMÜ; für das GÜ ist das Risiko verdreifacht. Auch ein ulzerierter PT verdoppelt das Risiko für alle Parameter, da hier die Aggressivität des Tumors wesentlich höher ist. Das Geschlecht spielt dagegen eine geringere Rolle. Das Risiko ist bei allen Parametern für Männer ca. 1,5 mal höher als für Frauen.

Betrachtet man nun die Tumorklassifikation und jeweils die S- und die R-Klassifikation, so sind durchaus Unterschiede in der Signifikanz und dem Risiko für die einzelnen Parameter zu erkennen.

Beim ER hat die T-Klassifikation im Gesamtvergleich jeweils einen p-Wert von 0,003, also sehr signifikant. Das Risiko ein ER zu bekommen steigt mit jeder Unterkategorie. Hier lässt sich vor allem ein Unterschied zwischen S- und R-Klassifikation erkennen. Der p-Wert für die S-Klasse ist mit 0,004 sehr signifikant; für die R-Klasse ist er mit $< 0,001$ hoch signifikant. Das Risiko zwischen SII bzw. SIII versus SI ist mit 2,5 und 2,8 kaum erhöht, während es zwischen R2 bzw. R3 versus R1 mit 2,5 und 4,3 für die schlechtere R3-Kategorie stärker erhöht ist. Auch dies zeigt, dass beide Kategorien gute Prognosefaktoren für das ER sind, jedoch auch hier die Prognoseverschlechterung zwischen SII und SIII nicht so stark zu sein scheint. Dies könnte damit zusammen hängen, dass es auch Mikrometastasen gibt, die mehr in die Breite wachsen, als in die Tiefe des LK und somit bei der R-Klassifikation ins Gewicht fallen, nicht aber bei der S-Klassifikation, jedoch für das ER trotzdem eine bedeutende Rolle spielen.

Bei der FM ist der p-Wert für die S-Klassifikation wie auch für die T-Klassifikation im Gesamtvergleich sehr signifikant, wobei das Risiko zwischen SII und SIII versus SI von 2,6 auf 3,2 allerdings kaum ansteigt. Dagegen zeigt die R-Klassifikation einen Anstieg von 3,1 (R2) auf 5,5 (R3) und im Gesamtvergleich mit $< 0,001$ ein hoch signifikantes Ergebnis. Dies könnte auch mit den unterschiedlichen Wachstumsmustern der Mikrometastasen zusammen hängen, welche in der R-Klassifikation eher zum Tragen kommen, als bei der S-Klassifikation.

Beim MMÜ fällt die T-Klassifikation bei der Schrittweise-vorwärts-Methode interessanterweise aus der Analyse heraus. Auch wenn die Cox-Regression mit der Einschluss-Methode angewendet wird, zeigt sie im Gesamtvergleich kein signifikantes Ergebnis. Dies könnte daran liegen, dass es keine stetige Korrelation in dieser Studie zwischen der T-Klassifikation und der S- bzw. R-Klassifikation gibt. Die S-Klassifikation ist hier mit einem p-Wert von 0,018 signifikant. Hier steigt das Risiko von SII zu SIII mit 1,9 auf 2,8 schon deutlicher. Die R-Klassifikation liefert auch hier wieder ein hoch signifikantes

Ergebnis mit $< 0,001$ und einen deutlicheren Risikoanstieg von R2 auf R3 mit 3,1 auf 5,6.

Beim GÜ ist in unserer Studie das Alter mit Abstand der stärkste Prädiktor, gefolgt von dem Ulzerationsstatus des Primärmelanoms. Die R-Klassifikation nimmt den dritten Rang ein. Für die S-Klassifikation fand sich eine Signifikanz nur noch zwischen SI- und SIII-Befall der SLNs.

5.3.3 Vergleiche der beiden Klassifikations-Systeme in der Literatur

Wie schon unter 5.2 beschrieben, ist die Tumorlast im SLN von großer therapeutischer Relevanz hinsichtlich Risikoeinschätzung und Therapieplanung.

Madu et. al (2017) führte eine Metaanalyse über die gängigen Klassifikationssysteme zur Tumorlast durch. Er bestätigt, dass die SLNE für Tumore der Breslow-Dicke pT2/3 die größte Relevanz hat. Desweiteren ist sie auch für Melanome $> 0,75$ mm oder pT4-Tumore gebräuchlich. Die am meisten genutzte und am besten validierte Klassifikation sei die R-Klassifikation, dicht gefolgt von der S-Klassifikation und dem Dewar-Kriterium, welches aber in dieser Arbeit nicht weiter betrachtet wurde, da es nur die Lokalisation der Mikrometastase betrachtet und nicht ihre Größe [59].

Aus dieser Metaanalyse sollen sechs Studien hervorgehoben werden, die dahingehend angelegt waren, die S- und die R-Klassifikation - neben anderen - zu vergleichen.

I.M. van der Ploeg et. al stellte 2009 eine Studie vor, bei der die drei oben genannten Kriterien miteinander verglichen wurden. Die S- und die R-Klassifikation seien dem Dewar-Kriterium überlegen, allerdings sei es schwierig zwischen beiden zu unterscheiden. Der Vorteil der S-Klassifikation bestehe darin, dass sie zum einen die genaueste Prognose hinsichtlich des GÜ gäbe und zum anderen neben dem Aspekt der Größe auch die Lage mit einbeziehe, während die R-Klassifikation nur die Größe betrachte [120]. Letztgenannter Punkt spricht in gewisser Weise auch wieder für eine Kombination beider Systeme. Dadurch können die Lokalisation und die Größe der Mikrometastase zusammen validiert werden.

2014 untersuchte A.P. van der Ploeg et. al in einer multizentrischen Studie mit 11 Zentren die prognostische Relevanz oben genannter Klassifikationen und kam zu dem Ergebnis, dass alle drei Systeme voraussagende Faktoren hinsichtlich des non-SLN-Status, des MMÜ und des GÜ liefern. Allerdings seien Unterschiede in der Methodik bei den

einzelnen Zentren zu erkennen, weshalb es von großer Wichtigkeit wäre, ein gut reproduzierbares System zu finden [115]. Zu einem fast gleichen Ergebnis kommt auch die Studie von Namikawa et al. (2012) [75]. Egger et al. (2014) befindet den maximalen Durchmesser als besseren Prognosefaktor, allerdings muss man bei dieser Studie beachten, dass die Einteilung der Untergruppen nicht der Rotterdam-Einteilung entspricht, sondern in $< 1,0$ mm; $1,0 - 3,0$ mm und $> 3,0$ mm aufgeteilt wurde [25].

Fink et al. (2011) kann keine Präferenz zwischen S- und R-Klassifikation geben, allerdings seien beide dem Dewar-Kriterium überlegen. Es wird angedeutet, dass evtl. Patienten, die der SI oder der R1 Gruppe angehören, eine CLND erspart werden könne [33]. Dies spräche wieder für eine Kombination beider Systeme, wie sie in dieser Arbeit vorgestellt wurde.

Zu ähnlichen Ergebnissen wie vorliegende Arbeit kommt eine Studie aus dem Jahre 2010 von Meier et al., in welcher die R-Klassifikation als prognostisch relevanter dargestellt wird, während bei der S-Klassifikation die Prognoseverschlechterung von SI und SII signifikant und von SII zu SIII nicht mehr signifikant ist. Es wird vorgeschlagen, eventuell die Trennlinie für die SIII-Kategorie ab 2 mm statt 1 mm laufen zu lassen [62].

Allgemein kann gesagt werden, dass die durchgeführten Studien oftmals zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Debarbieux et al. (2007) sieht Schwierigkeiten in der Reproduzierbarkeit der vorhandenen Klassifikationssysteme und schlägt den kleinsten Durchmesser der größten Mikrometastase im SLN als Prognosefaktor vor [22]. Demgegenüber zeigt eine Studie von Murali et al. (2009), bei der die Ergebnisse von sieben Pathologen verglichen wurden, dass der maximale Durchmesser (R-Klassifikation) und die maximale Eindringtiefe (S-Klassifikation) als die am besten reproduzierbaren Methoden gelten [71].

Dass es nicht ganz einfach ist, die Mikrometastase genau zu vermessen, kann durchaus bestätigt werden. Neben viel Übung ist vor allem eine Betrachtung aller Färbungen und immunhistochemischen Markierungen erforderlich, um zwischen Metastase und ‘gesunder’ Zelle zu unterscheiden (vgl. Kap. 3.2).

5.4 Beurteilung der Ergebnisse der AR- und RS-Klassifikation

Die Idee, bestehende Klassifikationssysteme miteinander zu kombinieren, um eine bessere prognostische Aussagekraft zu erreichen, besteht schon länger. So kombinierte A.P. van der Ploeg et. al (2011) die R-Klassifikation mit dem Dewar-Kriterium [117]. Auf den Einwand von Starz et. al, dass die S-Klassifikation die Größe und auch die Lage in einem vereine und zudem auch noch besser reproduzierbar sei [103], kam die Antwort von van der Ploeg et. al, dass dies durchaus stimme, jedoch breit spreizende Metastasen mit einem großen Durchmesser und einer geringen Eindringtiefe relativ gut bewertet würden, während sehr kleine Mikrometastasen, die allerdings tief in den LK vorgedrungen seien, eine schlechte Prognose darstellten, obwohl dies möglicherweise gar nicht der Fall sei [118].

Bei vorliegender Arbeit sollte nun eine Möglichkeit herausgearbeitet werden, die S- und die R-Klassifikation so zu vereinen, dass die Vorzüge beider Systeme genutzt werden können. Ein daraus resultierender Vorteil wäre, dass beide Systeme gut etabliert und vor allem am leichtesten reproduzierbar sind [71].

Sowohl die univariate als auch die multivariate Analyse lieferte für beide Kombinationsmöglichkeiten durchwegs signifikante Ergebnisse. Es konnte allerdings in der vorliegenden Arbeit keine bessere Prognoserelevanz hinsichtlich ER, FM, MMÜ und GÜ im Vergleich zur R-Klassifikation herausgearbeitet werden. Bei höheren Fallzahlen unter Einbeziehung der Daten aus einem zweiten Hauttumorzentrum lässt sich durchaus eine bessere prognostische Relevanz für die AR-Klassifikation erkennen [98]. Dies sollte in weiterführenden Studien validiert werden. Vor allem im Hinblick auf die non-SLN-Analyse lieferte die AR-Klassifikation in vorliegender Studie das beste Ergebnis.

Ein 2015 veröffentlichter Artikel untermauert auch die klinische Bedeutung der AR-Klassifikation: Die Autoren schlagen vor, dass man entgegen bisherigen Leitlinien bei AR-1 Patienten auf eine CLND verzichten kann, jedoch nur unter der Bedingung zusätzlich laufender, engmaschiger sonografischer Kontrollen [98].

5.5 Die Komplettierungsdissektion (CLND)

Für eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten wird nach der SLNE bei positivem SLN häufig auch eine CLND, also das Entfernen aller LKs im direkten Abflussgebiet des Tumors, durchgeführt. Da diese mit schwerwiegenden Komplikationen, wie Infektionen, Lymphödemen, etc. einhergehen kann, ist es von großer Wichtigkeit herauszufinden, wann eine CLND nötig ist, oder ob die Beobachtung der LKs ausreichend ist [87, 111].

5.5.1 Beurteilung der Ergebnisse aus der non-SLN-Analyse

Wie schon in Kapitel 4.6 beschrieben, sind die Ergebnisse der non-SLN-Analyse unter nicht randomisierten Gesichtspunkten zu betrachten und können deshalb nur eine Tendenz andeuten. Die Hypothese müsste noch in großangelegten Studien validiert werden. Vergleicht man alle vier Klassifikationen univariat, so zeigt die AR-Klassifikation, dass der Anteil an positiven non-SLN in der kleinsten Kategorie (SI,R1,AR1,RS1) am niedrigsten ist (8,0%). (Zum Vergleich: SI und RS1 haben 10,1%; R1 hat sogar 12,0%.)

Der Blick auf die multivariate Analyse ist durchaus sehr interessant, denn er zeigt, dass alle anderen Variablen (Geschlecht, Alter, Ulzerationsstatus und Tumorklassifikation) hier nicht signifikant sind, die jeweilige Klassifikation (S,R,AR und RS) jedoch immer hoch signifikant ist. Dies bestätigt die Wichtigkeit einer mikromorphometrischen Einteilung der Metastasen im SLN.

Alle vier Klassifikationen sind auch bei der multivariaten Analyse hoch signifikant. Bei der Hazard Ratio ergeben sich für die AR-Klassifikation jeweils höhere Werte als bei den anderen Klassifikationen.

Letzteres deutet darauf hin, dass man über eine Kombination der S- und R-Klassifikation nachdenken und sie in randomisierten Studien untersuchen sollte.

5.5.2 Analyse der CLND im Kontext der Literatur

Die Therapie durch CLND wird bis heute kontrovers diskutiert. Die meisten Studien konnten noch keinen wirklichen Überlebensvorteil beim MMÜ herausarbeiten und warten die Ergebnisse der MSLT-II Studie ab, welche voraussichtlich noch bis 2022 andauern wird [41, 49, 78]. Jedoch ist man versucht aufgrund der bisherigen Datenlage eine vernünftige, für den Patienten und dessen Lebensqualität passende, Lösung zu finden.

Starz et al. (2000) war der erste, der mit seinem - 2004 weiter entwickelten - Klassifikationssystem versuchte, eine differenziertere Regelung für eine mögliche CLND zu finden [95, 102]. Er untersuchte, ob Patienten, die zwar einen positiven SLN, jedoch nur eine sehr geringe Eindringtiefe der Mikrometastase (SI) haben, möglicherweise eine CLND erspart werden kann. Parallel dazu kam die Idee auf, den maximalen Durchmesser der größten Mikrometastase zu messen [81, 82]. In der heutigen Form von van Akkooi et al. (2006) etabliert, entstand die Rotterdam-Klassifikation [112]. In seiner Studie kam er zu dem Ergebnis, dass Mikrometastasen $< 0,1$ mm wahrscheinlich als SLN-negativ behandelt werden können und diesen Patienten somit eine CLND erspart bleibt. Dies wurde in weiteren Studien bestätigt [62, 108, 113] und 2011 um das Dewar-Kriterium erweitert [117]. Murali et al. (2013) gab zu bedenken, dass die sehr kleinen Metastasen nicht unterschätzt werden sollten [73].

Zu Beginn der MSLT-1-Studie wurde die Empfehlung vertreten, bei allen Patienten, die einen positiven SLN-Befund haben, eine CLND durchzuführen [66]. Die Prognose sei bei einer sofortigen CLND besser, als bei einer verzögerten [30]. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien wieder [28, 38, 39, 80].

Es kam jedoch bald die Frage auf, ob es dabei nicht auch Abstufungen gebe, da der Großteil (80-90 %) der Komplettierungsdissektate ohne Nachweis weiterer Mikrometastasen blieb und man somit keinen Benefit der CLND bei Patienten mit einer sehr kleinen Tumorlast im SLN fand [65, 110]. Im endgültigen Report schreibt Morton et. al (2014), dass die SLNE für Patienten mit mittlerer (hier 1,20 - 3,50 mm) und großer ($>3,5$ mm) PT-Größe wichtige prognostische Informationen liefert und bei positivem SLN durch eine sofortige CLND eine bessere Überlebenschance hinsichtlich des ER, der FM und des MMÜ bestehe [67].

Van der Ploeg et. al (2012) kann keinen signifikanten Unterschied für Patienten mit sofortiger CLND im Vergleich zu denen, die keine bekommen haben, finden [116]. Das Ergebnis für die Patienten ohne CLND war besser als angenommen, was vermutlich mit den kleineren, subkapsulär gelegenen Mikrometastasen zusammenhängt. Er erkennt weiter, dass die SLN-Tumorlast-Kriterien, wie S-Klassifikation und R-Klassifikation, eine gute Prognose sowie das Risiko für positive non-SLN liefern, jedoch der Nutzen der CLND erst noch in weiterführenden Studien (MSLT-II und EORTC 1208) herausgefiltert werden muss [119]. Auch die Meta-Analyse von Nagaraja et al. (2013) findet Hinweise dafür, dass eine CLND Patienten mit kleiner Tumorlast erspart bleiben kann, es jedoch noch kein Standard-Kriterium gibt [74]. Die deutsche großangelegte Studie (DeCOG-SLT)

konnte, bei allerdings noch relativ kurzer medianer Nachbeobachtungszeit, auch keinen Überlebensvorteil für Patienten mit CLND im Vergleich zu denen mit stetiger Kontrolle zeigen [56, 57]. Auch fehlen sowohl in der MSLT-II sowie in der DeCOG-SLT-Studie eine Patientenstratifizierung nach der mikromorphometrisch gemessenen Tumorlast im SLN. Weitere, noch nicht abgeschlossene Studien, die sich mit der CLND beschäftigen, sind die EORTC-MINITUB und die ADO-Studie (kontrollierte und prospektiv randomisierte Therapiestudie zum Vergleich einer CLND versus Observation) [80].

In den aktuellen Updates der Leitlinien wird empfohlen, Patienten mit einer sehr geringen Tumorlast eventuell eine CLND zu ersparen und dafür engmaschige Kontrollen durchzuführen [28, 131]. Auch in einem ersten Report der MSLT-II-Studie konnte noch keine Verbesserung des MMÜ nach sofortiger CLND festgestellt werden [31].

5.6 Weitere Diagnose-Verfahren

Neben der SLNE werden noch weitere Diagnoseverfahren beschrieben, nach denen die Entscheidung für oder gegen eine CLND gefällt wird.

Eine Möglichkeit stellt die Ultraschall (US)-geleitete Feinnadelaspirationsbiopsie (fine needle aspiration cytology FNAC) dar, welche vor allem für Hochrisikomelanome (dicke oder ulzerierte mitteldicke MMs) empfohlen wird [109]. Durchgeführt wird sie bei diesen MM vor einer SLNE. Bei positivem FNAC wird eine sofortige Lymphknotendissektion empfohlen ohne SLNE, was dem Patienten eine weitere Operation erspart [124, 125, 123, 126].

Murali et. al (2010) versucht mit seinem Bewertungssystem N-SNORE (non-sentinel node risk score), welches fünf klinische und pathologische Parameter enthält (Geschlecht, Regression im PT, Anteil positiver SLN, perinodale lymphatische Invasion und SLN-Tumorlast), eine fundierte Prognose hinsichtlich möglicher positiver non-SLNs abzugeben [32, 72, 128].

5.7 Bedeutung der Tumorlastbestimmung für die adjuvante Melanomtherapie im Stadium III und IV

Neben der klassischen Therapie zeichneten sich in den letzten Jahren immer mehr Erfolge für adjuvante Therapien ab, vor allem für BRAF-mutierte Melanome. Die Entwicklung von BRAF und MEK Inhibitoren, sowie Antikörpertherapien, welche CTLA-4 (cytotoxic T-Lymphocyte-associated antigen 4) und PD-1 (programmed cell-death protein 1) blockieren, haben die klinische Therapie deutlich verbessert [27, 26, 58].

Aus den vielversprechenden Erfolgen moderner adjuvanter Therapien im Melanomstadium III nach R0-Operation ergeben sich für die Zukunft folgende Fragen:

- 1) Kann die CLND bei SLN-Patienten mit mittlerer bis großer Tumorlast ohne Nachteil für die Patienten durch die adjuvante Therapie ersetzt werden?
- 2) Ab welcher SLN-Tumorlast bringt eine adjuvante Therapie einen Überlebensvorteil für die betroffenen Patienten?

Für die Beantwortung beider Fragen in künftigen Studien bietet zum Beispiel die AR-Klassifikation eine exzellente Basis.

6 Zusammenfassung

Das maligne Melanom, sowie Tumore der Haut allgemein, zeigen die stärkste Inzidenzzunahme unter allen soliden Tumoren in den letzten Jahrzehnten. Dies ist ein Hauptgrund für die stetige Weiterentwicklung schon bestehender Diagnoseverfahren.

Für die Bewertung der Tumorlast im SLN haben sich im Laufe der letzten Jahre hauptsächlich zwei Ansätze etabliert: Zum einen die Mitte der 1990er in Augsburg entstandene S-Klassifikation, basierend auf der Tumoreindringtiefe im SLN und zum anderen die 2006 aus Rotterdam stammende R-Klassifikation mit dem maximalen Metastasendurchmesser als Ausgangsmaß.

Ziel dieser Arbeit war es, diese beiden Klassifikationssysteme in ihrer prognostischen Wertigkeit zu vergleichen, Kombinationen beider Systeme herauszuarbeiten und einen Ausblick auf eine differenziertere Indikation zur CLND zu geben.

Für die statistische Analyse wurden 280 in der dermatologischen Klinik Augsburg behandelte Patienten im Hinblick auf das ER, die FM, das MMÜ und das GÜ analysiert. Dies erfolgte mittels der Kaplan-Meier-Analyse univariat und mit Hilfe der Cox-Regression multivariat. Sowohl die S- als auch die R-Klassifikation lieferten in beiden Verfahren durchwegs signifikante Ergebnisse und können als erstrangige Prognosefaktoren gewertet werden. Dies gilt ebenso für zwei hier untersuchte Kombinations-Klassifikationen (AR- und RS-Klassifikation), die jeweils beide oben genannte Messkriterien einbeziehen. Im Vergleich zur S-Klassifikation konnten in vorliegender Analyse die R-, die AR- und die RS-Klassifikation etwas besser abschneiden.

Für die Frage nachgeschalteter LK-Metastasen ergab sich für AR1-Patienten das geringste Risiko (8%), weshalb diesen Patienten unter Maßgabe engmaschiger Sonographiekontrollen die CLND erspart bleiben kann.

Zusätzliche Bedeutung gewinnt die differenzierte Tumorlastbestimmung im SLN neuerdings auch für die adjuvante medikamentöse Therapie von Melanompatienten nach Abschluss der chirurgischen Maßnahmen.

Literaturverzeichnis

- [1] N. R. Abbasi, H. M. Shaw, D. S. Rigel, R. J. Friedman, W. H. McCarthy, I. Osman, A. W. Kopf, and D. Polsky.
Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria.
Jama, 292(22):2771–2776, 2004.
- [2] J. C. Alex, D. L. Weaver, J. T. Fairbank, B. S. Rankin, and D. N. Krag.
Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma.
Surg Oncol, 2(5):303–8, 1993.
- [3] D. Bachter, B. R. Balda, H. Vogt, and H. Büchels.
Die “Sentinel” Lymphonodektomie mittels Szintillationsdetektor - Eine neue Strategie in der Behandlung maligner Melanome.
Der Hautarzt, 47(10):754–758, 1996.
- [4] D. Bachter, B. R. Balda, H. Vogt, and H. Büchels.
Primary therapy of malignant melanomas: sentinel lymphadenectomy.
Int J Dermatol, 37(4):278–82, 1998.
- [5] M. L. Bafounta, A. Beauchet, P. Aegerter, and P. Saiag.
Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma?: Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests.
Archives of dermatology, 137(10):1343–1350, 2001.
- [6] C. M. Balch, J. E. Gershenwald, S. Soong, J. F. Thompson, M. B. Atkins, D. R. Byrd, A. C. Buzaid, A. J. Cochran, D. G. Coit, S. Ding, A. M. M. Eggermont, K. T. Flaherty, P. A. Gimotty, J. M. Kirkwood, K. M. McMasters, Martin C. M. Jr, D. L. Morton, M. I. Ross, A. J. Sober, and V. K. Sondak.
Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification.
Journal of Clinical Oncology, 27(36):6199–6206, 2009.
- [7] C. M. Balch, D. L. Morton, J. E. Gershenwald, K. M. McMasters, O. E. Nieweg, B. Powell, M. I. Ross, V. K. Sondak, and J. F. Thompson.
Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma.
Journal of the American Academy of Dermatology, 60(5):872–875, 2009.
- [8] B. R. Balda and H. Starz.
Die Sentinel-Lymphonodektomie in der Dermatoonkologie: Eine kritische Zwischenbilanz, pages 361–364.
Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2003.

- [9] B. R. Balda and H. Starz.
Sentinel-Lymphonodektomie bei malignen Melanomen.
Der Onkologe, 9(6):611–617, 2003.
- [10] C. K. Bichakjian, A. C. Halpern, T. M. Johnson, A. Foote Hood, J. M. Grichnik, S. M. Swetter, H. Tsao, V. H. Barbosa, T. Chuang, M. Duvic, V. C. Ho, A. J. Sober, K. R. Beutner, R. Bhushan, and W. Smith Begolka.
Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma.
Journal of the American Academy of Dermatology, 65(5):1032–1047, 2011.
- [11] A. Breslow.
Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma.
Ann Surg, 172(5):902–8, 1970.
- [12] H. K. Büchels, H. Vogt, and D. Bachter.
Szintillationssondengesteuerte Sentinel-Lymphadenektomie beim malignen Melanom.
Der Chirurg, 68(1):45–50, 1997.
- [13] R. M. Cabanas.
An approach for the treatment of penile carcinoma.
Cancer, 39(2):456–66, 1977.
- [14] N. Cascinelli, F. Belli, M. Santinami, V. Fait, A. Testori, W. Ruka, R. Cavaliere, N. Mozzillo, C. R. Rossi, R. M. MacKie, O. Nieweg, M. Pace, and K. Kirov.
Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Melanoma: The WHO Melanoma Program Experience.
Annals of Surgical Oncology, 7(6):469–474, 2000.
- [15] N. Cascinelli, A. Morabito, M. Santinami, R. M. MacKie, and F. Belli.
Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial.
The Lancet, 351(9105):793–796, 1998.
- [16] Jr. Clark, W. H., A. M. Ainsworth, E. A. Bernardino, C. H. Yang, Jr. Mihm, C. M., and R. J. Reed.
The developmental biology of primary human malignant melanomas.
Semin Oncol, 2(2):83–103, 1975.
- [17] Jr. Clark, W. H., L. From, E. A. Bernardino, and M. C. Mihm.
The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin.
Cancer Res, 29(3):705–27, 1969.
- [18] A. J. Cochran, B. R. Balda, H. Starz, D. Bachter, D. N. Krag, C. W. Cruse, R. Pijpers, and D. L. Morton.
The Augsburg consensus.

- Cancer*, 89(2):236–241, 2000.
- [19] A. J. Cochran, D. R. Wen, and H. R. Herschman.
Occult melanoma in lymph nodes detected by antiserum to S-100 protein.
Int J Cancer, 34(2):159–63, 1984.
- [20] L. M. Cohen.
Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma.
Journal of the American Academy of Dermatology, 33(6):923–936, 1995.
- [21] J. H. W. de Wilt, A. C. J. van Akkooi, C. Verhoef, and A. M. M. Eggermont.
Detection of melanoma micrometastases in sentinel nodes – the cons.
Surgical Oncology, 17(3):175–181, 2008.
- [22] S. Debarbieux, G. Duru, S. Dalle, O. Beatrix, B. Balme, and L. Thomas.
Sentinel lymph node biopsy in melanoma: a micromorphometric study relating to prognosis and completion lymph node dissection.
Br J Dermatol, 157(1):58–67, 2007.
- [23] D. J. Dewar, B. Newell, M. A. Green, A. P. Topping, B. W. E. M. Powell, and M. G. Cook.
The Microanatomic Location of Metastatic Melanoma in Sentinel Lymph Nodes Predicts Nonsentinel Lymph Node Involvement.
Journal of Clinical Oncology, 22(16):3345–3349, 2004.
- [24] S. B. Edge and C. C. Compton.
The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM.
Annals of Surgical Oncology, 17(6):1471–1474, 2010.
- [25] M. E. Egger, M. R. Bower, I. A. Czyszczon, H. Farghaly, R. D. Noyes, D. S. Reintgen, R. C. G. Martin, C. R. Scoggins, A. J. Stromberg, and K. M. McMasters.
Comparison of Sentinel Lymph Node Micrometastatic Tumor Burden Measurements in Melanoma.
Journal of the American College of Surgeons, 218(4):519–528, 2014.
- [26] A. M. M. Eggermont, C. U. Blank, M. Mandala, G. V. Long, V. Atkinson, S. Dalle, A. Haydon, M. Lichinitser, A. Khattak, M. S. Carlino, S. Sandhu, J. Larkin, S. Puig, P. A. Ascierto, P. Rutkowski, D. Schadendorf, R. Koornstra, L. Hernandez-Aya, M. Maio, A. J. M. van den Eertwegh, J. J. Grob, R. Gutzmer, R. Jamal, P. Lorigan, N. Ibrahim, S. Marreaud, A. C. J. van Akkooi, S. Suci, and C. Robert.
Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma.
N Engl J Med, 378(19):1789–1801, 2018.
- [27] A. M. M. Eggermont, V. Chiarion-Sileni, J. J. Grob, R. Dummer, J. D. Wolchok, H. Schmidt, O. Hamid, C. Robert, P. A. Ascierto, J. M. Richards, C. Lebbe,

- V. Ferraresi, M. Smylie, J. S. Weber, M. Maio, C. Konto, A. Hoos, V. de Pril, R. K. Gurunath, G. de Schaetzen, S. Suci, and A. Testori.
Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial.
Lancet Oncol, 16(5):522–30, 2015.
- [28] T. K. Eigentler, C. Muhlenbein, M. Follmann, D. Schadendorf, and C. Garbe.
S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms - Update 2015/2016, Kurzversion 2.0.
J Dtsch Dermatol Ges, 15(6):e1–e41, 2017.
- [29] M. B. Faries, A. J. Cochran, R. M. Elashoff, and J. F. Thompson.
Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I confirms the central role of sentinel node biopsy in contemporary melanoma management: response to 'No survival benefit for patients with melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy: critical appraisal of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I final report'.
Br J Dermatol, 172(3):571–3, 2015.
- [30] M. B. Faries, J. F. Thompson, A. Cochran, R. Elashoff, E. C. Glass, N. Mozzillo, O. E. Nieweg, D. F. Roses, H. J. Hoekstra, C. P. Karakousis, D. S. Reintgen, B. J. Coventry, H. J. Wang, and D. L. Morton.
The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I).
Ann Surg Oncol, 17(12):3324–9, 2010.
- [31] M. B. Faries, J. F. Thompson, A. J. Cochran, R. H. Andtbacka, N. Mozzillo, J. S. Zager, T. Jahkola, T. L. Bowles, A. Testori, P. D. Beitsch, H. J. Hoekstra, M. Moncrieff, C. Ingvar, M. W. J. M. Wouters, M. S. Sabel, E. A. Levine, D. Agnese, M. Henderson, R. Dummer, C. R. Rossi, R. I. Neves, S. D. Trocha, F. Wright, D. R. Byrd, M. Matter, E. Hsueh, A. MacKenzie-Ross, D. B. Johnson, P. Terheyden, A. C. Berger, T. L. Huston, J. D. Wayne, B. M. Smithers, H. B. Neuman, S. Schneebaum, J. E. Gershenwald, C. E. Ariyan, D. C. Desai, L. Jacobs, K. M. McMasters, A. Gesierich, P. Hersey, S. D. Bines, J. M. Kane, R. J. Barth, G. McKinnon, J. M. Farma, E. Schultz, S. Vidal-Sicart, R. A. Hofer, J. M. Lewis, R. Scheri, M. C. Kelley, O. E. Nieweg, R. D. Noyes, D. S. B. Hoon, H. J. Wang, D. A. Elashoff, and R. M. Elashoff.
Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma.
New England Journal of Medicine, 376(23):2211–2222, 2017.
- [32] R. Feldmann, A. M. Fink, W. Jurecka, K. Rappersberger, and A. Steiner.
Accuracy of the non-sentinel node risk score (N-SNORE) in patients with cutaneous melanoma and positive sentinel lymph nodes: a retrospective study.
Eur J Surg Oncol, 40(1):73–6, 2014.

- [33] A. M. Fink, F. Weihsengruber, N. Duschek, M. Schierl, H. Wondratsch, W. Jurecka, K. Rappersberger, and A. Steiner.
Value of micromorphometric criteria of sentinel lymph node metastases in predicting further nonsentinel lymph node metastases in patients with melanoma.
Melanoma research, 21(2):139–143, 2011.
- [34] R. J. Friedman, D. S. Rigel, and A. W. Kopf.
Early detection of malignant melanoma: The role of physician examination and self-examination of the skin.
CA: a cancer journal for clinicians, 35(3):130–151, 1985.
- [35] P. Fritsch.
Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas.
Springer-Verlag, 2013.
- [36] C. Garbe.
Melanom der Haut – Fakten und Irrtümer.
CME, 12(4):47–55, 2015.
- [37] C. Garbe, L. Cerroni, and H. Kerl.
Melanozytäre Nävi und malignes Melanom, pages 593–649.
Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2003.
- [38] C. Garbe, K. Peris, A. Hauschild, P. Saiag, M. Middleton, A. Spatz, J. J. Grob, J. Malvehy, J. Newton-Bishop, A. Stratigos, H. Pehamberger, and A. M. M. Eggermont.
Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline.
European Journal of Cancer, 46(2):270–283, 2010.
- [39] C. Garbe, K. Peris, A. Hauschild, P. Saiag, M. Middleton, A. Spatz, J. J. Grob, J. Malvehy, J. Newton-Bishop, A. Stratigos, H. Pehamberger, and A. M. M. Eggermont.
Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012.
European Journal of Cancer, 48(15):2375–2390, 2012.
- [40] C. Garbe and G. Schaumburg-Lever.
Klinik und Histologie des malignen Melanoms, pages 247–270.
Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1997.
- [41] J. E. Gershenwald, R. H. Andtbacka, V. G. Prieto, M. M. Johnson, A. H. Diwan, J. E. Lee, P. F. Mansfield, J. N. Cormier, C. W. Schacherer, and M. I. Ross.
Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma.
J Clin Oncol, 26(26):4296–303, 2008.
- [42] J. E. Gershenwald and R. A. Scolyer.

- Melanoma staging: American joint committee on cancer (ajcc) 8th edition and beyond.
Annals of Surgical Oncology, 2018.
- [43] J. E. Gershenwald, R. A. Scolyer, K. R. Hess, V. K. Sondak, G. V. Long, M. I. Ross, A. J. Lazar, M. B. Faries, J. M. Kirkwood, G. A. McArthur, L. E. Haydu, A. M. M. Eggermont, K. T. Flaherty, C. M. Balch, and J. F. Thompson.
Melanoma staging: Evidence-based changes in the american joint committee on cancer eighth edition cancer staging manual.
CA Cancer J Clin, 67(6):472–492, 2017.
- [44] J. E. Gershenwald, S. Soong, and C. M. Balch.
2010 TNM Staging System for Cutaneous Melanoma... and Beyond.
Annals of Surgical Oncology, 17(6):1475–1477, 2010.
- [45] J. E. Gershenwald, C. H. Tseng, W. Thompson, P. F. Mansfield, J. E. Lee, M. Bouvet, J. J. Lee, and M. I. Ross.
Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid.
Surgery, 124(2):203–10, 1998.
- [46] E. A. Gould, T. Winship, P. H. Philbin, and H. H. Kerr.
Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid.
Cancer, 13:77–8, 1960.
- [47] A. M. Gown, A. M. Vogel, D. Hoak, F. Gough, and M. A. McNutt.
Monoclonal antibodies specific for melanocytic tumors distinguish subpopulations of melanocytes.
The American Journal of Pathology, 123(2):195–203, 1986.
- [48] R. Greinert and B. Volkmer.
Übersicht - Molekulare Tumorgenese und Prävention des malignen Melanoms.
TumorDiagnostik und Therapie, 36(03):143–145, 2015.
- [49] M. M. Guggenheim, U. Hug, F. J. Jung, V. Rousson, M. C. Aust, M. Calcagni, W. Kunzi, and P. Giovanoli.
Morbidity and recurrence after completion lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma.
Ann Surg, 247(4):687–93, 2008.
- [50] M. Herlyn, G. Balaban, J. Bannicelli, D. Guerry, R. Halaban, D. Herlyn, D. E. Elder, G. G. Maul, Z. Steplewski, P. C. Nowell, and et al.
Primary melanoma cells of the vertical growth phase: similarities to metastatic cells.
J Natl Cancer Inst, 74(2):283–9, 1985.
- [51] P. Kaatsch, C. Spix, S. Hentschel, A. Katalinic, S. Luttmann, C. Stegmaier, S. Caspritz, J. Cernaj, A. Ernst, and J. Folkerts.

- Krebs in Deutschland 2011/2012.
2015.
- [52] H. Kittler, H. Pehamberger, K. Wolff, and M. Binder.
Diagnostic accuracy of dermoscopy.
The lancet oncology, 3(3):159–165, 2002.
- [53] L. Kretschmer, R. Hilgers, M. Möhrle, B. R. Balda, H. Breuninger, B. Konz, C. Kunte, W. C. Marsch, C. Neumann, and H. Starz.
Patients with lymphatic metastasis of cutaneous malignant melanoma benefit from sentinel lymphonodectomy and early excision of their nodal disease.
European Journal of Cancer, 40(2):212–218, 2004.
- [54] J. Kropp, A. Stein, I. Hackert, G. Sebastian, M. Meurer, T. Grüning, K. Liepe, J. Pinkert, and W. G. Franke.
Zuverlässigkeit der intraoperativen Lokalisation des Sentinel-Lymphknotens mittels Gammasonde 24 Stunden nach Lymphszintigraphie bei Patienten mit malignem Melanom.
Nuklearmedizin Archiv, 40(3):86–90, 2001.
- [55] M. Lehmann.
Das ABCDE des schwarzen Hautkrebs.
CME, 8(2):44–46, 2011.
- [56] U. Leiter, R. Stadler, C. Mauch, W. Hohenberger, N. Brockmeyer, C. Berking, C. Sunderkötter, M. Kaatz, K. W. Schulte, P. Lehmann, T. Vogt, J. Ulrich, R. Herbst, W. Gehring, J. C. Simon, U. Keim, and C. Garbe.
Survival of SLNB-positive melanoma patients with and without complete lymph node dissection: A multicenter, randomized DECOG trial.
Journal of Clinical Oncology, 33(18):LBA9002–LBA9002, 2015.
- [57] U. Leiter, R. Stadler, C. Mauch, W. Hohenberger, N. Brockmeyer, C. Berking, C. Sunderkötter, M. Kaatz, K. W. Schulte, P. Lehmann, T. Vogt, J. Ulrich, R. Herbst, W. Gehring, J. C. Simon, U. Keim, P. Martus, and C. Garbe.
Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial.
The Lancet Oncology, 17(6):757–767, 2016.
- [58] G. V. Long, A. Hauschild, M. Santinami, V. Atkinson, M. Mandala, V. Chiarion-Sileni, J. Larkin, M. Nyakas, C. Dutriaux, A. Haydon, C. Robert, L. Mortier, J. Schachter, D. Schadendorf, T. Lesimple, R. Plummer, R. Ji, P. Zhang, B. Mookerjee, J. Legos, R. Kefford, R. Dummer, and J. M. Kirkwood.
Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma.
N Engl J Med, 377(19):1813–1823, 2017.
- [59] M. F. Madu, M. W. J. M. Wouters, and A. C. J. van Akkooi.

- Sentinel node biopsy in melanoma: Current controversies addressed.
European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 43(3):517–533, 2017.
- [60] G. Massi and P. E. Leboit.
Melanoma in Situ, pages 403–412.
Steinkopff, Heidelberg, 2004.
- [61] J. M. McGregor and P. Sasieni.
Sentinel node biopsy in cutaneous melanoma: time for consensus to better inform patient choice.
British Journal of Dermatology, 172(3):552–554, 2015.
- [62] A. Meier, I. Satzger, B. Volker, A. Kapp, and R. Gutzmer.
Comparison of classification systems in melanoma sentinel lymph nodes - an analysis of 697 patients from a single center.
Cancer, 116(13):3178–88, 2010.
- [63] D. L. Morton, A. J. Cochran, J. F. Thompson, R. Elashoff, R. Essner, E. C. Glass, N. Mozzillo, O. E. Nieweg, D. F. Roses, H. J. Hoekstra, C. P. Karakousis, D. S. Reintgen, B. J. Coventry, and H. J. Wang.
Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial.
Ann Surg, 242(3):302–11; discussion 311–3, 2005.
- [64] D. L. Morton, D. S. Hoon, A. J. Cochran, R. R. Turner, R. Essner, H. Takeuchi, L. A. Wanek, E. Glass, L. J. Foshag, E. C. Hsueh, A. J. Bilchik, D. Elashoff, and R. Elashoff.
Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases.
Ann Surg, 238(4):538–49; discussion 549–50, 2003.
- [65] D. L. Morton, R. P. Scheri, and C. M. Balch.
Can Completion Lymph Node Dissection Be Avoided for a Positive Sentinel Node in Melanoma?
Annals of Surgical Oncology, 14(9):2437–2439, 2007.
- [66] D. L. Morton, J. F. Thompson, A. J. Cochran, N. Mozzillo, R. Elashoff, R. Essner, O. E. Nieweg, D. F. Roses, H. J. Hoekstra, C. P. Karakousis, D. S. Reintgen, B. J. Coventry, E. C. Glass, and H. J. Wang.
Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma.
N Engl J Med, 355(13):1307–17, 2006.
- [67] D. L. Morton, J. F. Thompson, A. J. Cochran, N. Mozzillo, O. E. Nieweg, D. F. Roses, H. J. Hoekstra, C. P. Karakousis, C. A. Puleo, B. J. Coventry, M. Kashani-Sabet, B. M. Smithers, E. Paul, W. G. Kraybill, J. G. McKinnon, H. J. Wang, R. Elashoff, and M. B. Faries.

- Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma.
N Engl J Med, 370(7):599–609, 2014.
- [68] D. L. Morton, J. F. Thompson, R. Essner, R. Elashoff, S. L. Stern, O. E. Nieweg, D. F. Roses, C. P. Karakousis, N. Mozzillo, D. Reintgen, H. J. Wang, M. P. H. Edwin, C. Glass, A. J. Cochran, and Group the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial.
Validation of the Accuracy of Intraoperative Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Early-Stage Melanoma: A Multicenter Trial.
Annals of Surgery, 230(4):453–453, 1999.
- [69] D. L. Morton, D. R. Wen, J. H. Wong, J. S. Economou, L. A. Cagle, F. K. Storm, L. J. Foshag, and A. J. Cochran.
Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma.
Arch Surg, 127(4):392–9, 1992.
- [70] D. L. Munz, P. Altmeyer, H. Holzmann, A. Encke, and G. Hör.
Der Stellenwert der Lymphoszintigraphie in der Behandlung maligner Melanome der Haut.
Dtsch med Wochenschr, 107(03):86–91, 1982.
- [71] R. Murali, A. J. Cochran, M. G. Cook, J. D. Hillman, R. Z. Karim, M. Moncrieff, H. Starz, J. F. Thompson, and R. A. Scolyer.
Interobserver reproducibility of histologic parameters of melanoma deposits in sentinel lymph nodes: implications for management of patients with melanoma.
Cancer, 115(21):5026–37, 2009.
- [72] R. Murali, C. Desilva, J. F. Thompson, and R. A. Scolyer.
Non-Sentinel Node Risk Score (N-SNORE): a scoring system for accurately stratifying risk of non-sentinel node positivity in patients with cutaneous melanoma with positive sentinel lymph nodes.
J Clin Oncol, 28(29):4441–9, 2010.
- [73] R. Murali, R. A. Scolyer, and J. F. Thompson.
Completion lymph node dissection in melanoma patients with positive sentinel lymph nodes.
European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 39(10):1164–1165, 2013.
- [74] V. Nagaraja and G. D. Eslick.
Is complete lymph node dissection after a positive sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma always necessary? A meta-analysis.
European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 39(7):669–680, 2013.
- [75] K. Namikawa, N. Yamazaki, Y. Nakai, H. Ihn, Y. Tomita, H. Uhara, T. Takenouchi, Y. Kiyohara, Y. Moroi, Y. Yamamoto, F. Otsuka, H. Kamiya, H. Iizuka, N. Hatta, and T. Kadono.

- Prediction of additional lymph node positivity and clinical outcome of micrometastases in sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma: a multi-institutional study of 450 patients in Japan.
J Dermatol, 39(2):130–7, 2012.
- [76] C. E. Orfanos and C. Garbe.
Malignes Melanom, pages 931–967.
Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2002.
- [77] S. Pasquali, S. Mocellin, L. G. Campana, E. Bonandini, M. C. Montesco, A. Tregnaghi, P. Del Fiore, D. Nitti, and C. R. Rossi.
Early (sentinel lymph node biopsy-guided) versus delayed lymphadenectomy in melanoma patients with lymph node metastases: personal experience and literature meta-analysis.
Cancer, 116(5):1201–9, 2010.
- [78] S. Pasquali, A. J. Spillane, J. H. de Wilt, K. McCaffery, C. R. Rossi, M. J. Quinn, R. P. Saw, K. F. Shannon, J. R. Stretch, and J. F. Thompson.
Surgeons’ opinions on lymphadenectomy in melanoma patients with positive sentinel nodes: a worldwide web-based survey.
Ann Surg Oncol, 19(13):4322–9, 2012.
- [79] H. Pehamberger, A. Steiner, and K. Wolff.
In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions.
Journal of the American Academy of Dermatology, 17(4):571–583, 1987.
- [80] A. Pflugfelder, C. Kochs, A. Blum, M. Capellaro, C. Czeschik, T. Dettenborn, D. Dill, E. Dippel, T. Eigentler, P. Feyer, M. Follmann, B. Frerich, M. K. Ganten, J. Gärtner, R. Gutzmer, J. Hassel, A. Hauschild, P. Hohenberger, J. Hübner, M. Kaatz, U. R. Kleeberg, O. Kölbl, R. D. Kortmann, A. Krause-Bergmann, P. Kurschat, U. Leiter, H. Link, C. Loquai, C. Löser, A. Mackensen, F. Meier, P. Mohr, M. Möhrle, D. Nashan, S. Reske, C. Rose, C. Sander, I. Satzger, M. Schiller, H. P. Schlemmer, G. Strittmatter, C. Sunderkötter, L. Swoboda, U. Trefzer, R. Voltz, D. Vordermark, M. Weichenthal, A. Werner, S. Wesselmann, A. J. Weyergraf, W. Wick, C. Garbe, and D. Schadendorf.
Malignes Melanom S3-Leitlinie “Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms”.
JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 11(s6):1–126, 2013.
- [81] J. M. Ranieri, J. D. Wagner, R. Azuaje, D. Davidson, S. Wenck, J. Fyffe, and 3rd Coleman, J. J.
Prognostic importance of lymph node tumor burden in melanoma patients staged by sentinel node biopsy.
Ann Surg Oncol, 9(10):975–81, 2002.

- [82] M. E. Reeves, R. Delgado, K. J. Busam, M. S. Brady, and D. G. Coit.
Prediction of nonsentinel lymph node status in melanoma.
Ann Surg Oncol, 10(1):27–31, 2003.
- [83] D. S. Rigel, R. J. Friedman, A. W. Kopf, and D. Polsky.
ABCDE—an evolving concept in the early detection of melanoma.
Archives of dermatology, 141(8):1032–1034, 2005.
- [84] J. K. Robinson and R. Turrisi.
Skills training to learn discrimination of ABCDE criteria by those at risk of developing melanoma.
Archives of dermatology, 142(4):447–452, 2006.
- [85] P. Rutkowski, K. Szydlowski, Z. I. Nowecki, M. Salamacha, T. Goryn, B. Mitrega-Korab, A. Pienkowski, W. Dziewirski, and M. Zdzienicki.
The long-term results and prognostic significance of cutaneous melanoma surgery using sentinel node biopsy with triple technique.
World J Surg Oncol, 13:299, 2015.
- [86] J. Santos-Juanes, I. Fernandez-Vega, C. Galache Osuna, P. Coto-Segura, and P. Martinez-Cambor.
Sentinel lymph node biopsy plus wide local excision vs. wide location excision alone for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis.
J Eur Acad Dermatol Venereol, 31(2):241–246, 2017.
- [87] A. A. Sarnaik, C. A. Puleo, J. S. Zager, and V. K. Sondak.
Limiting the morbidity of inguinal lymphadenectomy for metastatic melanoma.
Cancer Control, 16(3):240–7, 2009.
- [88] I. Satzger, M. Klein, C. Löser, M. Möhrle, S. Reske, A. Kapp, and R. Gutzmer.
Zum Benefit der Patienten: Die Schildwächterlymphknotenentfernung.
JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 9(11):922–926, 2011.
- [89] C. E. Schmalbach and C. R. Bradford.
Is sentinel lymph node biopsy the standard of care for cutaneous head and neck melanoma?
Laryngoscope, 125(1):153–60, 2015.
- [90] N. Schöffel, S. S. Scholz, M. H. K. Bendels, M. Bundschuh, and D. A. Groneberg.
Malignes Melanom.
Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie, 66(2):108–111, 2016.
- [91] R. A. Scolyer, R. Murali, I. Satzger, and J. F. Thompson.
The detection and significance of melanoma micrometastases in sentinel nodes.
Surgical Oncology, 17(3):165–174, 2008.
- [92] M. Sladden, S. Zagarella, C. Popescu, and M. Bigby.

- No survival benefit for patients with melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy: critical appraisal of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I final report.
Br J Dermatol, 172(3):566–71, 2015.
- [93] H. Starz.
Pathology of the sentinel lymph node in melanoma.
Seminars in Oncology, 31(3):357–362, 2004.
- [94] H. Starz, D. Bachter, B. R. Balda, C. Gerstel, and H. Büchels.
Qualitative und quantitative Auswertung der Sentinel-Lymphknoten bei malignen Hauttumoren.
Nuklearmediziner, 22:253–260, 1999.
- [95] H. Starz and B. R. Balda.
Sentinel lymphonodectomy and micromorphometric S-staging, a successful new strategy in the management of cutaneous malignancies, volume 135.
2000.
- [96] H. Starz and B. R. Balda.
Benefit of sentinel lymphadenectomy for patients with nonulcerated cutaneous melanomas in the breslow range between 0.76 and 1 mm: a follow-up study of 148 patients.
Int J Cancer, 121(3):689–93, 2007.
- [97] H. Starz, B. R. Balda, and H. Büchels.
Sentinel-Lymphonodektomie bei malignen Melanomen. Eine vorläufige Bilanz aus histomorphologischer Sicht, pages 274–277.
Springer, 1998.
- [98] H. Starz, B. R. Balda, C. Haas, K. U. Krämer, C. Pfeiffer, and J. Welzel.
Diagnostik und Therapie des Melanoms im Wandel der letzten 25 Jahre.
Akt Dermatol, 41(11):460–467, 2015.
- [99] H. Starz, B. R. Balda, K. U. Krämer, H. Büchels, and H. J. Wang.
A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma.
Cancer, 91(11):2110–2121, 2001.
- [100] H. Starz, A. J. Cochran, and B. R. Balda.
Die Sentinel-Lymphonodektomie aus histopathologischer Sicht.
Aktuelle Dermatologie, 28(8/9):273–278, 2002.
- [101] H. Starz, M. J. Flaig, and C. A. Sander.
Histopathologie des Sentinel-Lymphknotens.
Maligne Melanome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zuckschwerdt, pages 32–35, 2000.

- [102] H. Starz, K. Siedlecki, and B. R. Balda.
Sentinel lymphonodectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma.
Annals of surgical oncology, 11(3):162S–168S, 2004.
- [103] H. Starz, J. Welzel, H. P. Bertsch, and L. Kretschmer.
Tumor penetrative depth considers both the size of sentinel lymph node metastases and their location in relation to the nodal capsule.
Journal of Clinical Oncology, 29(36):4843–4844, 2011.
- [104] A. Steiner, H. Pehamberger, and K. Wolff.
In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. II. Diagnosis of small pigmented skin lesions and early detection of malignant melanoma.
J Am Acad Dermatol, 17(4):584–91, 1987.
- [105] R. M. Szeimies.
Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie.
Thieme, 2010.
- [106] J. M. Thomas.
Concerns relating to the conduct and statistical analysis of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-1 in patients with melanoma.
J Plast Reconstr Aesthet Surg, 62(4):442–6, 2009.
- [107] R. F. Uren, R. Howman-Giles, J. F. Thompson, W. H. McCarthy, M. J. Quinn, J. M. Roberts, and H. M. Shaw.
Interval nodes: the forgotten sentinel nodes in patients with melanoma.
Arch Surg, 135(10):1168–72, 2000.
- [108] A. C. van Akkooi, P. Rutkowski, I. M. van der Ploeg, C. A. Voit, H. J. Hoekstra, O. E. Nieweg, G. Schäfer-Hesterberg, Z. I. Nowecki, J. H. de Wilt, and A. M. M. Eggermont.
Long-term follow-up of patients with minimal sentinel node tumor burden (< 0.1mm) according to Rotterdam criteria: A study of the EORTC Melanoma Group.
Journal of Clinical Oncology, 27(15S):9005–9005, 2009.
- [109] A. C. J. van Akkooi.
Sentinel node followed by completion lymph node dissection versus nodal observation: staging or therapeutic? controversy continues despite final results of MSLT-1.
Melanoma Res, 24(4):291–4, 2014.
- [110] A. C. J. van Akkooi, M. G. Bouwhuis, J. H. de Wilt, M. Kliffen, P. I. Schmitz, and A. M. M. Eggermont.

- Multivariable analysis comparing outcome after sentinel node biopsy or therapeutic lymph node dissection in patients with melanoma.
Br J Surg, 94(10):1293–9, 2007.
- [111] A. C. J. van Akkooi, M. G. Bouwhuis, A. N. van Geel, R. Hoedemaker, C. Verhoef, D. J. Grunhagen, P. I. Schmitz, A. M. M. Eggermont, and J. H. de Wilt.
Morbidity and prognosis after therapeutic lymph node dissections for malignant melanoma.
Eur J Surg Oncol, 33(1):102–8, 2007.
- [112] A. C. J. van Akkooi, J. H. W. de Wilt, C. Verhoef, P. I. M. Schmitz, A. N. van Geel, A. M. M. Eggermont, and M. Kliffen.
Clinical relevance of melanoma micrometastases (< 0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative?
Annals of oncology, 17(10):1578–1585, 2006.
- [113] A. C. J. van Akkooi, Z. I. Nowecki, C. A. Voit, G. Schäfer-Hesterberg, W. Michej, J. H. W. de Wilt, P. Rutkowski, C. Verhoef, and A. M. M. Eggermont.
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.
Annals of surgery, 248(6):949–955, 2008.
- [114] A. C. J. van Akkooi, J. H. W. de Wilt, C. Verhoef, and A. M. M. Eggermont.
The Rotterdam Criteria for Sentinel Node Tumor Load: The Simplest Prognostic Factor?
Journal of Clinical Oncology, 26(36):6011–6011, 2008.
- [115] A. P. T. van der Ploeg, A. C. J. van Akkooi, L. E. Haydu, R. A. Scolyer, R. Murali, C. Verhoef, J. F. Thompson, and A. M. M. Eggermont.
The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: An international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients.
European Journal of Cancer, 50(1):111–120, 2014.
- [116] A. P. T. van der Ploeg, A. C. J. van Akkooi, P. Rutkowski, M. Cook, O. E. Nieweg, C. R. Rossi, A. Testori, S. Suci, C. Verhoef, and A. M. M. Eggermont.
Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma without immediate completion lymph node dissection.
Br J Surg, 99(10):1396–405, 2012.
- [117] A. P. T. van der Ploeg, A. C. J. van Akkooi, P. Rutkowski, Z. I. Nowecki, W. Michej, A. Mitra, J. A. Newton-Bishop, M. Cook, I. M. C. van der Ploeg, O. E. Nieweg, M. F. C. M. van den Hout, P. A. M. van Leeuwen, C. A. Voit, F. Cataldo, A. Testori, C. Robert, H. J. Hoekstra, C. Verhoef, A. Spatz, and A. M. M. Eggermont.

- Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined rotterdam tumor load and dewar topography criteria.
Journal of Clinical Oncology, 29(16):2206–2214, 2011.
- [118] A. P. T. van der Ploeg, A. C. J. van Akkooi, C. Verhoef, and A. M. M. Eggermont. Reply to H. Starz et al.
Journal of Clinical Oncology, 29(36):4844–4844, 2011.
- [119] A. P. T. van der Ploeg, A. C. J. van Akkooi, C. Verhoef, and A. M. M. Eggermont. Completion lymph node dissection after a positive sentinel node: no longer a must?
Curr Opin Oncol, 25(2):152–9, 2013.
- [120] I. M. van der Ploeg, B. B. Kroon, N. Antonini, R. A. Valdes Olmos, and O. E. Nieweg. Comparison of three micromorphometric pathology classifications of melanoma metastases in the sentinel node.
Ann Surg, 250(2):301–4, 2009.
- [121] H. van der Veen, O. S. Hoekstra, M. A. Paul, M. A. Cuesta, and S. Meijer. Gamma probe-guided sentinel node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy.
Br J Surg, 81(12):1769–70, 1994.
- [122] H. Vogt, D. Bachter, H. K. Büchels, H. Wengenmair, R. Dorn, and P. Heidenreich. Nachweis des Sentinel-Lymphknotens mittels präoperativer Lymphszintigraphie und intraoperativer Gammasondenmessung bei malignem Melanom.
Nuklearmedizin Archiv, 38(4):95–100, 1999.
- [123] C. A. Voit, S. L. Gooskens, P. Siegel, G. Schaefer, A. Schoengen, J. Rowert, A. C. J. van Akkooi, and A. M. M. Eggermont. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology as an addendum to sentinel lymph node biopsy can perfect the staging strategy in melanoma patients.
Eur J Cancer, 50(13):2280–8, 2014.
- [124] C. A. Voit, M. Kron, G. Schafer, A. Schoengen, H. Audring, A. Lukowsky, M. Schwurzer-Voit, W. Sterry, H. Winter, and J. Rademaker. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology prior to sentinel lymph node biopsy in melanoma patients.
Ann Surg Oncol, 13(12):1682–9, 2006.
- [125] C. A. Voit, A. C. J. van Akkooi, G. Schafer-Hesterberg, A. Schoengen, K. Kowalczyk, J. C. Roewert, W. Sterry, and A. M. M. Eggermont. Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma.
J Clin Oncol, 28(5):847–52, 2010.
- [126] C. A. Voit, A. C. J. van Akkooi, G. Schafer-Hesterberg, A. Schoengen, P. I. Schmitz, W. Sterry, and A. M. M. Eggermont.

- Rotterdam Criteria for sentinel node (SN) tumor burden and the accuracy of ultrasound (US)-guided fine-needle aspiration cytology (FNAC): can US-guided FNAC replace SN staging in patients with melanoma?
J Clin Oncol, 27(30):4994–5000, 2009.
- [127] C. G. Watts.
Malignes Melanom: Risikofaktoren korrelieren mit Alter und Verteilung.
Aktuelle Dermatologie, 43(06):232–232, 2017.
- [128] K. P. Wevers, R. Murali, E. Bastiaannet, R. A. Scolyer, A. J. Suurmeijer, J. F. Thompson, and H. J. Hoekstra.
Assessment of a new scoring system for predicting non-sentinel node positivity in sentinel node-positive melanoma patients.
Eur J Surg Oncol, 39(2):179–84, 2013.
- [129] T. Wild, A. Altenburg, I. Karagiannidis, C. Mauch, and C. C. Zouboulis.
Tumorigenese und Hauttumoren im alter.
Der Hautarzt, 67(2):132–139, 2016.
- [130] S. L. Wong, C. M. Balch, P. Hurley, S. S. Agarwala, T. J. Akhurst, A. Cochran, J. N. Cormier, M. Gorman, T.Y. Kim, K. M. McMasters, R. D. Noyes, L. M. Schuchter, M. E. Valsecchi, D. L. Weaver, and G. H. Lyman.
Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Joint Clinical Practice Guideline.
Journal of Clinical Oncology, 30(23):2912–2918, 2012.
- [131] S. L. Wong, M. B. Faries, E. B. Kennedy, S. S. Agarwala, T. J. Akhurst, C. Ariyan, C. M. Balch, B. S. Berman, A. Cochran, K. A. Delman, M. Gorman, J. M. Kirkwood, M. D. Moncrieff, J. S. Zager, and G. H. Lyman.
Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update.
Annals of Surgical Oncology, 25(2):356–377, 2018.
- [132] I. Zwiener, M. Blettner, and G. Hommel.
Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen.
Dtsch Ärztebl, 108:163–169, 2011.

Danksagung

An dieser Stelle bedanke mich ganz herzlich bei allen, die mir durch ihre tatkräftige Unterstützung geholfen haben das Projekt Dissertation fertig zu stellen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr.med. Hans Starz, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und sich trotz zahlreicher beruflicher Überstunden der Aufgabe des Doktorvaters gewidmet hat. Vielen Dank für die vielen Lesestunden Ihrerseits, die gemeinsamen Diskussions-Runden und die durchgängige Motivation, wenn es mal nicht so lief wie gewollt. Danke!

Daneben gilt mein Dank den immer freundlichen Damen aus dem dermatologischen Labor im Klinikum Haunstetten, die in stundenlanger Archivarbeit geholfen haben, die benötigten Präparate herauszufiltern und zu suchen.

Auch möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Bruno Märkl für die Bereitstellung des Systemmikroskops bedanken, ohne welches meine Datenvervollständigung nicht möglich gewesen wäre.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner ganzen Familie bedanken. Liebe Mama, lieber Papa, danke, dass ihr immer für mich da seid und mir mit all eurem Wissen zur Seite standet, mir nie Druck gemacht habt und mir überhaupt ermöglicht habt meinen Traumberuf Zahnärztin zu ergreifen.

Liebe Carla, vielen Dank für deine Hilfe bei der Literaturrecherche! Liebe Hanna, danke für deine Korrekturen, ohne die meine Arbeit immer noch nicht einheitlich wäre! Christiane, deine Kombinatorik ist echt der Hammer!! Danke!

Eidesstattliche Versicherung

Müller, Lena

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Routinetaugliche mikromorphometrische Klassifikationssysteme für Sentinel-Lymphknoten-Metastasen. Ein monozentrischer Vergleich hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft für Melanompatienten.

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Augsburg, 14.09.2020

Ort, Datum

Lena Müller

Unterschrift