

Aus der Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Augsburg Süd  
Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktorin: Frau Professor Dr. Julia Welzel

**Verlaufsstudie bei Melanompatienten nach Entfernung  
tumorbefallener Sentinel-Lymphknoten**

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

vorgelegt von  
Claudia Bader  
aus  
München  
2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:

Priv. Doz. Dr. Hans Starz

Priv. Doz. Dr. Christian Kunte

Prof. Dr. Jürgen Stausberg

Prof. Dr. Rolf Issels

Dekan:

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

Tag der mündlichen Prüfung:

01.03.2012

gewidmet  
in großer Dankbarkeit  
meiner Tochter Carina,  
meiner Mutter,  
meinen Brüdern  
Reinhold und Hans  
sowie meinem Cousin Bobby

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Die Jahrmillionengeißel Krebs und ihre biologischen Hintergründe.....	6
1.2	Aktuelles Therapiekonzept beim Melanom .....	6
2	Patienten und Methoden .....	8
2.1	Die vorliegenden zwei Patientengruppen .....	8
2.2	Procedere zur Datensammlung .....	8
2.2.1	Primärtumorexzision.....	8
2.2.2	Sentinellymphonodektomie und Therapieentscheidung.....	9
2.2.3	Komplette Lymphknotendisektion (CLND) und Folgeparameter.....	9
2.2.4	Follow-up-Termine und Qualitätssicherung durch Standardisierung .....	10
2.3	Die SLNE und die folgende Einordnung in die S-Klassifikationen.....	10
2.3.1	Die Sentinellymphonodektomie .....	10
2.3.2	Zwei und eindimensionale S-Klassifikationen nach Starz .....	11
2.4	Die komplette Lymphknotendisektion und ihre Implikationen .....	12
2.4.1	Allgemeines Procedere der CLND im jeweiligen Lymphabflussgebiet....	13
2.4.2	Lymphknotentracing.....	14
2.5	Konkrete Ausgangsdaten beider Gruppen .....	15
2.5.1	Lokalisation der Primärtumoren .....	15
2.5.2	Tumorklassifikation nach Eindringtiefe.....	16
2.5.3	Histologie und Ulzerationsstatus.....	17
2.5.4	Patientengruppen: partim cum dissectione partim sine dissectione.....	19
2.6	Zytokin-Immunotherapie, hier: Alpha -Interferon.....	20
2.7	Software und Programme .....	20
3	Ergebnisse .....	21
3.1	Evaluation der Augsburger Daten.....	21
3.1.1	Anzahl der positiven SLNs: histologisches Ergebnis und S-Klasse .....	21
3.1.2	Patienten mit einem positiven SLN .....	22
3.1.3	Patienten mit zwei positiven SLNs.....	26
3.1.4	Die sieben Patienten mit drei positiven SLNs.....	28
3.1.5	Die drei Patienten mit vier positiven SLNs.....	29
3.2	Evaluation der Göttinger Daten .....	30
3.2.1	Anzahl der positiven SLNs: histologisches Ergebnis und S-Klasse .....	30
3.2.2	Patienten mit einem positiven SLN .....	31
3.2.3	Patienten mit zwei positiven SLNs.....	34
3.2.4	Patienten mit drei positiven SLNs.....	35
3.2.5	Patienten mit vier positiven SLNs .....	36

3.3	Anzahl der positiven Non-SLNs in Augsburg und Göttingen .....	36
3.4	Non-SLN Ergebnisse bei S I / S II / S III-CLND Patienten beider Städte.....	37
3.5	Überblick über Verläufe aller S-Gruppen beider Städte.....	38
3.5.1	Augsburger und Göttinger Patienten ohne CLND .....	38
3.5.2	Augsburger und Göttinger Patienten mit CLND .....	39
3.6	Binär logistische Regressionsanalysen für Patienten beider Städte.....	40
3.7	Manifestation von Melanommetastasen im Verlauf .....	42
3.7.1	Augsburg: S I / S II Patienten und Bildung regionärer LK-Metastasen .	42
3.7.2	Göttingen: S I / S II Patienten und Bildung regionärer LK-Metastasen .	43
3.7.3	Augsburg: S I / S II Patienten und Bildung von Fernmetastasen .....	44
3.7.4	Göttingen: S I / S II Patienten und Bildung von Fernmetastasen .....	45
3.8	Melanombezogenes Überleben.....	46
3.8.1	Augsburger Gruppe: S I / S II Patienten .....	46
3.8.2	Göttinger Gruppe: S I / S II Patienten .....	47
3.9	Verlaufsübersicht über alle S III Patienten beider Städte .....	47
3.9.1	Kaplan-Meier-Kurven: Entwicklung reg. LK-Metastasen bei S III.....	48
3.9.2	Kaplan-Meier-Kurven: Entwicklung von Fernmetastasen bei S III .....	48
3.9.3	Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtüberleben bei S III.....	49
3.10	Multivarianzanalysen nach Cox zur Ermittlung voneinander unabhängiger Einflussfaktoren auf verschiedene Zielgrößen.....	49
3.10.1	Zielgröße regionäre Lymphknotenmetastasen .....	49
3.10.2	Zielgröße Fernmetastasen .....	50
3.10.3	Zielgröße metastasenbedingter Tod .....	51
4	Diskussion.....	51
4.1	Wie ist das aktuelle Procedere bei positiven SLNs? .....	51
4.2	Wie lassen sich die Ergebnisse dieser Arbeit interpretieren? .....	52
4.2.1	Hat die Anzahl der positiven SLNs prognostischen Aussagewert? .....	52
4.2.2	Ist die CLND für S I / S II Patienten wirklich notwendig? .....	52
4.2.3	Sollte ein Verzicht auf die CLND auch bei S III erwogen werden?.....	54
4.3	Welche Klassifikation verhilft zur richtigen Entscheidung? .....	54
5	Zusammenfassung.....	56
	Literatur .....	58
	Abkürzungen.....	64
	Danksagung.....	67
	Curriculum Vitae.....	69

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Jahrmillionengeißel Krebs und ihre biologischen Hintergründe

Alle Lebewesen, die sich dadurch auszeichnen, dass sie eine hohe Entwicklungsstufe erreicht haben und mit vielen Zellarten ausgestattet sind, die selbst eine ausgeprägte Differenzierung zeigen, können an Krebs erkranken, sowohl Menschen als auch Tiere und Pflanzen: Die Fossilienforschung gibt Hinweis darauf, dass es diese - wie man heute weiß - auf Zellentartung beruhende Erkrankung wahrscheinlich schon länger als 500 Millionen Jahre gibt. Auch bei den frühen Hominiden wie z.B. dem Australopithecus aus Kenia oder dem Homo erectus aus Java geben entsprechend deformierte Skelettfunde Anlass zur Verdachtsdiagnose Krebs. An etwa 5000 Jahre alten Mumien sind Tumoren verschiedener Art nachweisbar. Beim einbalsamierten Leichnam von König Ferrante I von Aragón (gestorben 1494) konnte mit moderner Genanalysetechnik die Diagnose "Dickdarmkarzinom" nachgewiesen werden. (M. Reitz, 2006)

Ärzte des alten Ägypten, aus Mesopotamien sowie der aus Griechenland stammende Hippokrates waren sich damals bezüglich der Tumorthherapie allgemein in einem Punkt einig:

"...es ist besser, den verborgen liegenden Tumor nicht zu behandeln; denn werden sie behandelt, sterben die Patienten sehr bald, bleiben sie jedoch unbehandelt, so leben sie noch eine lange Zeit." (Aphorismus Nr.38)

## 1.2 Aktuelles Therapiekonzept beim Melanom

Laut epidemiologischen Studien ist weltweit die Melanominzidenz weiter im Steigen begriffen (Blum et al., 2008). Andererseits gelingt es in Deutschland durch alle modernen Errungenschaften der Medizin, angefangen beim Dermatoskop über konfokale Laserscanmikroskopie und Sonographie sowie durch Aufklärung der Bevölkerung und Hautkrebsscreenings, die Melanome überwiegend, wie Eigentler und Garbe beschreiben (2008), in einem viel früheren Stadium zu diagnostizieren. Bei Erstdiagnose sind in 90-95% der Fälle im bildgebenden Verfahren keine Metastasen nachweisbar.

Die Vorgehensweise bei der Tumordiagnostik erfolgt, dem jeweiligen Befund entsprechend, meist in mehreren Stufen: Der Primärtumorexzision folgt das histopathologische Staging. In Abhängigkeit von Tumordicke und zum Teil auch von anderen Risikoparametern (Tumorulzeration, Mitoserate) ergibt sich die Notwendigkeit von Nachexzision – weltweit mit standardisiertem Sicherheitsabstand – und SLNE (Sentinellymphonodektomie). Abhängig vom SLN (Sentinellymphknoten)-Befund ist letztlich die Entscheidung, ob eine CLND, Alpha-Interferongabe oder nur Verlaufskontrollen vonnöten sind (SLNE-Konzept).

Zahlreiche und auch großangelegte randomisierte Studien wie beispielsweise die MSLT Studien oder der Sunbelt Melanoma Trial beobachteten und beobachteten große Patientenzahlen im Verlauf und erstatt(et)en in regelmäßigen Abständen Interimsberichte, die in der Folge von Befürwortern und Kritikern des SLNE-Konzeptes sehr kontrovers diskutiert wurden und werden. Der Hauptpunkt der Uneinigkeit wird von Kretschmer sehr scharf formuliert, wenn er sagt „ leider existiert derzeit für Melanompatienten mit positiven SLNs keine allgemein anerkannte Therapie, die das Gesamtüberleben klinisch relevant verbessern könnte“ (2009); hinzuzufügen wäre dem noch der Zusatz, der auch die Lebensqualität dieser Überlebendjahre berücksichtigt. Dennoch ist heutzutage laut den von Garbe et al. publizierten Leitlinien sowie in der internationalen Vereinbarung (Cochran et al. Augsburg Consensus, 2000; Garbe et al., 2008) bei SLN-Befall eine radikale Komplettierungslymphknotendissektion (CLND) Standard.

Der Melanompatient hat somit in Abhängigkeit vom Stagingprozess derzeit bis zu drei operative Eingriffe vor sich: Erstens muss der Primärtumor exzidiert werden, zweitens erfolgt die im Methodenteil beschriebene SLNE Prozedur, die jedoch im Vergleich zur CLND, dem dritten Eingriff, keine wesentlichen Komplikationsgefahren birgt (Starz und Balda, 2007).

Oben Gesagtes im Blick, findet im Folgenden die retrospektive Betrachtung des Verlaufes der Erkrankung von Melanompatienten aus Augsburg und Göttingen statt, deren SLNE positiv war, wobei darauf hingewiesen sei, dass es sich dabei im Vergleich zu SLNE-negativen Patienten um die Gruppe mit höherem Mortalitätsrisiko handelt: Im Rahmen der vorliegenden Studie gilt es somit zu beobachten, welchen Verlauf Patienten zeigten, deren Wächterlymphknoten tumorbefallen waren, wobei in beiden Städten bei Einteilung des Sentinellymphknotenbefalls in die noch zu erläuternden Stadien S I bis S III jeweils eine Gruppe der Patienten eine anschließende CLND erhielt und eine Vergleichsgruppe ohne CLND blieb.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Die vorliegenden zwei Patientengruppen**

896 Patienten wurden im Zeitraum von Mai 1995 bis Dezember 2006 an der Klinik für Dermatologie und Allergologie Augsburg nach Melanomexzision einer SLNE zugeführt, von denen 174 den geforderten Kriterien entsprachen, dass der SLNE-Befund positiv und das Melanom selbst kein Rezidiv war: 178 Patienten hatten einen positiven SLNE Befund, bei drei Patienten lag ein Melanomrezidiv vor und bei einer Patientin stellte sich heraus, dass die Skelettmetastasen verdachtsmäßig bereits vor Primärmelanomdiagnose diagnostiziert worden waren und bereits einen Monat nach der SLNE definitiv bildgebend gesichert werden konnten: Somit lag retrospektiv keine Indikation zur SLNE in diesem Fall vor und die Letztgenannte wurde aus der Stichprobe ausgeschlossen. Aus verschiedenen noch zu präzisierenden Gründen (siehe 2.4) wurde nur bei einem Teil der Erkrankten eine komplette Lymphknotendisektion angeschlossen. Die Nachbeobachtung der 79 Frauen und 95 Männer im Alter von 15 bis 88 Jahren (Durchschnittsalter 56 Jahre) erfolgte über einen Zeitraum zwischen zwei bis 150 Monaten post SLN-operationem, wobei die letzten Follow-up-Termine im September 2009 notiert sind.

Parallel dazu wird - ebenfalls retrospektiv - eine Patientengruppe von 102 Melanompatienten bewertet, die im Zeitraum von Januar 1997 bis Januar 2006 nach Melanomdiagnose eine Primärtumorexzision in Göttingen erfuhren und bei SLNE-Auswertung einen positiven SLN hatten, wobei auch hier lediglich an einem Teil der Patienten im weiteren Verlauf eine radikale Lymphknotendisektion vorgenommen wurde. Hier wurden die 44 Frauen und 58 Männer mit einer Altersverteilung von 16 bis 84 Jahren (Durchschnittsalter 55 Jahre) über eine Periode zwischen zwei und 128 Monate post-SLN-operationem nachbeobachtet, die letzten Follow-up-Termine wurden im April 2009 notiert.

### **2.2 Procedere zur Datensammlung**

#### **2.2.1 Primärtumorexzision**

Im Rahmen der Datenerfassung bei Primärtumorexzision wurde das Geschlecht des Patienten ebenso erfasst wie das Geburtsdatum und das Datum der SLNE: Somit ergibt sich das Alter der Patienten zu diesem Zeitpunkt, welches zu vier Altersklassen gruppiert wurde (Altersklasse 1 = Patienten bis 30 Jahre, Altersklasse 2 = Patienten von 31 bis 50 Jahre, Altersklasse 3 = Patienten von 51 bis 70 Jahre und Altersklasse 4 = Patienten über 70 Jahre).

Dokumentiert wurden noch die Lokalisation des Melanoms (mit Unterscheidung zwischen distaler und proximaler Extremität, Kopf- und Halsregion sowie Stamm), die vertikale Tumordicke nach Breslow, der histologische Typ - superfiziell spreitendes malignes Melanom (SSM), noduläres malignes Melanom (NMM), Lentigo-maligna-Melanom (LMM), akrolentiginöses malignes Melanom (ALM) und malignes Melanom nicht näherer Klassifikation (MM) - sowie der Ulzerationsstatus.



## **2.2.2 Sentinellymphonodektomie und Therapieentscheidung**

Der Zeitpunkt der Wächterlymphknotenexzision (deren Durchführung in 2.3.1 näher beleuchtet wird) setzte den Beginn der Nachbeobachtungszeit fest: Dieser Eingriff wurde, wenn er nicht unmittelbar im Anschluss an die Primärtumorexzision erfolgte, doch zeitnah bis spätestens zwei Monate danach durchgeführt. Dabei wurden die Lokalisationen der Sentinellymphknoten notiert unter genauer Angabe ihrer Gesamtzahl sowie der Anzahl der positiv Befundeten. Entsprechend den zugrundeliegenden Kriterien der SLN-Auswertung wurden die Patienten der zugehörigen S-Klasse S I, S II oder S III gemäß der in 2.3.2 beschriebenen gültigen S-Klassifikation nach Starz zugeordnet (siehe dort). Als in der folgenden Darstellung positive SLNs gelten befallene SLNs, bei denen ein Melanomzellbefall histologisch gesichert ist, negative SLNs bedeuten, dass histologisch kein Melanomzellbefall nachweisbar ist.

Es folgte ein Patientenberatungsgespräch, in dem jedem Patienten en détail erläutert wurde, welche Befunde vorlagen und welche prognostischen Rückschlüsse sich individuell daraus ableiten ließen, ferner, wie eine CLND im jeweiligen Fall ablaufen würde (siehe 2.4.1), welche potentiellen Risiken und Komplikationen sie berge und mit welcher Wahrscheinlichkeit man durch diesen Eingriff weitere Lymphknotenmikrometastasen entdecken und beseitigen würde. Dies verstand sich als Hilfestellung für die Entscheidung der einzelnen Patienten für oder gegen die Durchführung einer radikalen Lymphknotendisektion in der Folge.

Die adjuvante Interferontherapie wurde an den Institutionen in Augsburg und Göttingen im fraglichen Zeitraum nur in Ausnahmefällen und auf besonderen Wunsch der Patienten eingesetzt.

## **2.2.3 Komplette Lymphknotendisektion (CLND) und Folgeparameter**

In gleicher Weise wie bei der SLNE wurde, falls die Entscheidung zu einer kompletten Lymphknotendisektion getroffen wurde, auch hier (bei standardisierter Durchführung in Augsburg sowie Göttingen wie in 2.4.1. beschrieben) die Gesamtzahl der aufgefundenen Lymphknoten festgehalten und die Zahl der von Metastasen befallenen.

Als wichtigste Ereignisse der Nachbeobachtungsperiode wurden beschrieben:

1. das Eintreten bzw. Nichteintreten von Metastasen und, im positiven Fall,
2. die Differenzierung dieser als Intransit-, Lymphknoten bzw. Fernmetastasen;
3. melanombedingte Todesfälle
4. melanomunabhängige Todesfälle

Jedes der oben beschriebenen Einzelereignisse wurde in seinem Ablauf zeitlich auf den Monat genau erfasst.

## **2.2.4 Follow-up-Termine und Qualitätssicherung durch Standardisierung**

Die Nachsorge der Melanompatienten orientierte sich eng an den jeweils gültigen Empfehlungen und Leitlinien der DDG, DKG und ADO.

Bei den Patienten beider Gruppen erfolgten regelmäßige Follow-up-Untersuchungen nach Anraten und Möglichkeit im Abstand von drei bis sechs Monaten, wobei die jeweiligen Nachuntersuchungsergebnisse auf standardisierten Bögen festgehalten wurden: Die Follow-up-Kontrollen erfassten jeweils unter ihrem Untersuchungsdatum das Datum der Erstdiagnose, die Lokalisation des Primärtumors, den histologischen Typ, die vertikale Tumordicke nach Breslow, den Clark-Level, die pTNM-Klassifizierung, stattgefunden chirurgische Eingriffe sowie anamnestiche Auffälligkeiten im Sinne einer B-Symptomatik wie Nachtschweiß, Leistungsknick, ungewollter Gewichtsverlust und sonstige Symptome bzw. etwaige weitere Grunderkrankungen und schließlich die aktuellen Untersuchungsbefunde von Lokalrezidiven, Intransitmetastasenstatus, Palpationsstatus der Lymphknoten (LK), LK-Sonographie (inguinal, axillär), Fernmetastasenstatus, Röntgenthorax, Laborchemie inklusive S 100-Werte und Sonographie des Abdomens und ggf. weiterführende bildgebende Diagnostik wie beispielsweise CT, CCT, MRT, Knochenszintigraphie und FDG-PET.

Wiederholtes Notieren bereits bekannter Daten im Verlauf der Nachbeobachtung diente der Qualitätssicherung, da bei auftauchenden Widersprüchen ein Blick in die Originalunterlagen die richtige Information sicherstellte.

## **2.3 Die SLNE und die folgende Einordnung in die S-Klassifikationen**

### **2.3.1 Die Sentinellymphonodektomie**

Die Durchführung der SLNE gliederte sich prinzipiell in die drei Phasen der präoperativ durchgeführten Lymphabflussszintigraphie (mit Technetium), der operativen Sentinellymphonodektomie und des postoperativen SLN-Stagingprozesses:

Die Lymphabflussszintigraphie diente dem Zweck, die Lage und Zahl der SLNs präoperativ festzulegen:

Sie erfolgte, nachdem sequentiell vier bis zwölf Mal hintereinander geeignete Radiotracer definierter Partikelgröße und definierter Dosierung in fünf Millimeter Distanz zum seitlichen Tumorrand bzw., falls ein zeitlicher Abstand zur Primärtumorexzision bestand, zur verbleibenden Narbe in die Haut injiziert worden waren. Dies passierte aufeinanderfolgend in festgelegten Abständen, wobei typische Aktivitätsspeicherung zur Identifikation der SLNs im Unterschied zu der der nachgeschalteten Non-SLNs führte. Kurz danach ließen sich jeweils die Lymphwege ausgehend vom Primärtumor szintigraphisch darstellen. Die „hot spots“ am Ende dieser sich zum Teil aufzweigenden Lymphwege entsprechen den SLNs, nicht dagegen etwaige später auftauchende, nachgeschaltete „hot spots“, bei denen sich keine unmittelbare Lymphgefäßverbindung zum Primarius rückverfolgen ließ.

Am Folgetag nach Radiotracerinjektion wurden mit einer Gammasonde die Situs der SLNs auf Grund ihrer erhöhten Radioaktivität aufgespürt. Potentiell störende Reststrahlung wurde entweder durch die operative Entfernung des Primärtumors oder durch Nachexzision mit leitlinienkonformem Sicherheitsabstand beseitigt. Unter nochmaliger prä- und intraoperativer Gammasondenkontrolle der Hautmarkierungen erfolgte die Entnahme der Lymphknoten mittels kleiner gewebeschonender Inzisionen.

Der zusätzliche Einsatz von Patentblau zur visuellen Situsmarkierung von Lymphbahnen und Lymphknoten ("lymphatic mapping") musste wegen der kurzen Verweildauer der Farbe unmittelbar vor der SLNE erfolgen. Er wurde jedoch wegen des Risikos permanenter Tätowierungen bei Tumoren im Bereich von Kopf, Hals und Händen unterlassen (Morton et al., 1992, Morton et al., 1993; Bachter et al., 1998; Bachter et al., 1999).

Die histologische Aufarbeitung des SLN gliederte sich auch wieder in mehrere Phasen. Es gibt verschiedene in der Literatur beschriebene Aufarbeitungsverfahren (Morton et al., 1993; Starz et al., 2002; Cook et al., 2003), der Prozess erfolgte in Augsburg wie von Starz beschrieben (Habilitation, 2003), in Göttingen wurde ein nahezu gleiches Verfahren zum Auffinden von Mikrometastasen angewendet (Bertsch et al., 2009).

### 2.3.2 Zwei- und eindimensionale S-Klassifikationen nach Starz

Die ursprüngliche zweidimensionale S-Klassifikation, die Mitte der 90er Jahre (von Starz, Bachter et al., 1999; Starz und Balda, 2000; Starz et al., 2001) eingeführt wurde, definiert sich über die zwei Parameter  $n$  und  $d$ , wobei  $n$  angab, welche Anzahl von 1 mm-Scheiben der untersuchten Sentinellymphknoten nachweislich von Melanommetastasen durchsetzt waren, und  $d$  aussagte, wie viele Millimeter vom Innenrand der Kapsel entfernt der tiefste Eindringpunkt der Metastasen lag. Erwies sich inguinal, axillär oder am Hals mehr als ein Lymphknoten als befallen, so galt für  $n$  die jeweilige Summe der Einzelbefunde und für  $d$  das jeweilige Maximum der einzelnen Befunde:

Mithin gilt die bereits in Punkt 2.2.2 angesprochene Definition:

- **S 1** repräsentiert den örtlichen in der Peripherie befindlichen Befall des Sentinellymphknotens, wobei für  $n$  und  $d$  gilt:  $1 \leq n \leq 2$  und  $d \leq 1 \text{ mm}$
- **S 2** repräsentiert die multifokale oder extendierte periphere Positivität des Sentinellymphknotens, wobei für  $n$  und  $d$  gilt:  $n > 2$  und  $d \leq 1 \text{ mm}$
- **S 3** repräsentiert die bis in die Tiefe reichende Penetration von Metastasen des Sentinellymphknotens, wobei für  $d$  gilt:  $d > 1 \text{ mm}$

In der Folge entwickelten Starz et al. (Starz et al., 2002) die von der mit arabischen Zahlen bezeichneten Originalklassifikation abgeleitete und zur Unterscheidung mit römischen Zahlen beschriebene S-Klassifikation, die auf den Parameter n und somit die Notwendigkeit der Standardmillimeterscheibenlamellierung verzichtete und sich allein auf den Parameter d konzentrierte (eindimensional) unter den Prämissen der Entwicklung einer verlässlichen und ausreichend sensitiven Methode der SLN-Mikrometastasendetektion und der exakten Angabe der Metastaseneindringtiefe. Bei Befall von mehr als einem Sentinellymphknoten in jeweils einem Lymphknotengebiet gilt die der zweidimensionalen Definition entsprechende Maximumregel.

Der Vorteil dieser vereinfachten und doch bezüglich der Prognoserelevanz vergleichbar zuverlässigen S-Klassifikation liegt darin, dass sie aufgrund ihrer praktikablen Handhabung im Klinikalltag wesentlich besser und leichter anwendbar ist als die zweidimensionale Klassifikation, ferner, dass bei Anwendung der eindimensionalen S-Klassifikation auch in internationalen Melanomstudien eine deutlich zuverlässigere Vergleichsmöglichkeit auf internationaler Ebene stattfinden kann (Murali et al., 2009), und dass die vertikale Tumoreindringtiefe nach Breslow (Breslow, 1970 und 1975) hier ein repräsentatives Vergleichsmoment auf Sentinellymphknotenebene findet.

Somit dient gemäß dem oben Gesagten die eindimensionale S-Klassifikation als Grundlage für die Einordnung der Patienten dieser Arbeit in die einzelnen Gruppen, wobei gilt:

- **S I** repräsentiert die SLN- Durchsetzung mit Metastasen im subkapsulär liegenden Bereich, wobei für **d** gilt:  $d \leq 0,3 \text{ mm}$
- **S II** repräsentiert die ausgedehntere Penetration der Metastasen in die Lymphknotentiefe, wobei für **d** gilt:  $0,3 \text{ mm} < d \leq 1 \text{ mm}$
- **S III** repräsentiert wie **S 3** die bis in die Tiefe reichende Penetration von Metastasen des SLN, wobei für **d** gilt:  $d > 1 \text{ mm}$

## 2.4 Die komplette Lymphknotendisektion und ihre Implikationen

Die Indikation zur CLND nach internationalem Konsens (z.B. Augsburg Consensus, Cochran et al., 2000) war zwar grundsätzlich für alle Melanompatienten mit SLN-Befall gegeben, aber das Risiko nachgeschalteter Lymphknotenmetastasen hängt stark von der S-Klassifikation des SLN-Befalls ab (ca. 16% bei S I und S II, ca. 50% bei S III), sodass diese Wahrscheinlichkeiten individuell gegen die Operationsrisiken der CLND abzuwägen sind: Demgemäß wurde die Entscheidung für oder gegen eine CLND an beiden Zentren mit den betroffenen Patienten ausführlich nach dem jeweils aktuellen Kenntnisstand der Wissenschaft vorbesprochen und letztlich von den Patienten selbst getroffen. Diese Entscheidung erfolgte also nicht per Zufall.

### 2.4.1 Allgemeines Procedere der CLND im jeweiligen Lymphabflussgebiet

Bei der CLND gilt es, die meisten, wenn möglich alle, Lymphknoten zu entfernen, die die Lymphe von einem Tumorareal drainieren, um sowohl eine weitere potentielle Metastasenverbreitung auf lymphatischer Ebene zu verhindern, als auch mittels adäquater Methoden den aktuellen regionalen Lymphknotenbefall durch Tumormetastasen zu evaluieren. Die Lymphknotenregionen, die in diesem Zusammenhang von Interesse sind, befinden sich entsprechend dem Sitz des Primärtumors in der inguinoiliakalen, axillären bzw. cervikalen Region.

Die Lymphadenektomia inguino-cruralis sieht die Entnahme der nodi lymphatici inguinales superficiales und profundi vor, die sich im trigonum femorale Scarpae befinden. Von der Schenkelregion ausgehend präpariert man den medialen Haut-Unterhautrand bis zum medialen Rand des musculus adductorius longus und den lateralen Rand bis zum lateralen Rand des musculus sartorius. Nach Inzision trägt man die Faszie der oben genannten Muskeln ab en bloc mit dem Lymphfettgewebe nach Dissektion der vasa lymphatica femoralia superficialia und communia bis zum ligamentum inguinale. Schließlich wird eine Drainage auf Sog eingesetzt, die Wundränder werden zur Nekroseprophylaxe aufgefrischt und die Hautnaht gesetzt.

Die Lymphadenektomia inguino-iliaca-obturatoria beinhaltet abgesehen von dem oben Beschriebenen zusätzlich die Entfernung der nodi lymphatici iliaci externi und interni bis zu den nodi obturatorii. Die nodi iliaci communes werden bis zur Aortenbifurkation entfernt, sollte sich ein positiver Befund bei den nodi lymphatici iliaci externi ergeben. Man setzt eine ausgedehnte Inzision, die sich von der spina iliaca anterior superior bis zum ligamentum inguinale erstreckt, um dann bei dem Punkt, der das Ligament in zwei Hälften teilt, vertikal bis zur Spitze des trigonum femorale Scarpae vorzudringen. Es erfolgt die Inzision des ligamentum inguinale circa zwei Zentimeter lateral von der Arteria femoralis und die des musculus obliquus externus. Man trägt die Lymphknoten um die Iliakalgefäße bis zur Bifurkation und entlang der Arteria hypogastrica bis zur Arteria obturatoria und zum Nervus obturatorius ab. Es werden zur Lymphocele- und Seromprophylaxe zwei Drainagen auf Sog eingesetzt, woraufhin nach Rekonstruktion von Abdominalwand und Leistenband die Hautnaht gesetzt wird.

Die radikale Axilladisektion sieht die Entfernung der Lymphknoten des Levels I, II und III vor; der Hautschnitt erfolgt im Axillabereich dort, wo der laterale Rand des Musculus pectoralis maior verläuft; eine Inzision des Musculus pectoralis minor ist dazu erforderlich; man führt die Dissektion der vasa lymphatica subscapularia unter Schonung des Nervus thoracicus longus durch, wobei man die Abtragung ins Lymphfettgewebe lateral bis zum Musculus latissimus dorsi, nach unten bis zum Musculus subscapularis und medial entlang der Thoraxwand bis zur vierten Rippe erweitert.

Die Halsdissektion beinhaltet die Exhairesse der Lymphknoten der Level I bis VI bzw. der nodi lymphatici submentales und supragastrici bzw. subgastrici (jugulo-carotidei superiores), jugulo-carotidei mediales, subomoidei (jugulo-carotidei inferiores), spinales (sogenanntes triangulum posterius), praelaryngeales und infraparotidei. Die Dissektion muss "funktionell" sein, also möglichst unter Schonung der Vena iugularis interna, des Nervus accessorius und des Musculus sternocleidomastoideus. (vgl. Szeimies et al., 2010).

#### **2.4.2 Lymphknotentracing**

Im Anschluss an eine der oben beschriebenen Komplettierungslymphadenektomien galt es, alle im Dissektat befindlichen Lymphknoten aufzuspüren. Dazu wurde das über mindestens 24 Stunden formalinfixierte Dissektat in wenige Millimeter dicke Scheiben geschnitten, durch deren präzise Inspektion und Palpation sich selbst weniger als 3 mm große Lymphknoten orten ließen. Nach deren Isolierung, Registrierung, Lamellierung in ca. 1 mm dicke Scheiben sowie Paraffineinbettung wurden mindestens zwei Semidünnschnitte hergestellt zwecks konventioneller histologischer Untersuchung mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung sowie zur Immunmarkierung etwaiger Melanomzellen mit anti-S100.

Diese aufwändige Untersuchungstechnik sowohl in Augsburg wie auch in Göttingen gestattet einen Vergleich der SLN-Befunde mit denen der Non-SLNs sowie eine verlässliche Abschätzungsmöglichkeit des Risikos von Mikrometastasen der Non-SLNs in Abhängigkeit von der S-Klassifikation.

## 2.5 Konkrete Ausgangsdaten beider Gruppen

### 2.5.1 Lokalisation der Primärtumoren

Bei der Augsburger Gruppe fanden sich 53 der Primärtumore sub genu sive sub cubito (30,5%), also im Bereich der distalen Extremität, 33 saßen an der proximalen Extremität (19%), elf hatten sich im Kopf-Hals-Bereich gebildet (6,3%) und 77, mit 44,3% der Löwenanteil, am Stamm: Die Verteilung auf Anzahl der Männer und Frauen ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

		Lokalisation				
Geschlecht:		1	2	3	4	Gesamt
weiblich		33	20	4	22	<b>79</b>
männlich		20	13	7	55	<b>95</b>
<b>Gesamt</b>		<b>53</b>	<b>33</b>	<b>11</b>	<b>77</b>	<b>174</b>

**Tabelle 1:** Lokalisation: 1=dist. Extremität, 2=prox. Extremität, 3=caput/collum, 4=Stamm (Augsburger Patienten)

Von den 102 Göttinger Patienten hatten (bei einer fehlenden Angabe) 38 das Melanom an der distalen Extremität, also der Großteil (37,6%), 19 an der proximalen Extremität (18%), neun im Kopf-Hals-Bereich (8,9%), und bei 35 Erkrankten war der Stamm betroffen (34,7%). Die Verteilung auf die jeweilige Anzahl der Männer und Frauen ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

		Lokalisation				
Geschlecht:		1	2	3	4	Gesamt
weiblich		15	12	7	23	<b>57</b>
männlich		23	7	2	12	<b>44</b>
<b>Gesamt</b>		<b>38</b>	<b>19</b>	<b>9</b>	<b>35</b>	<b>101</b>

**Tabelle 2:** Lokalisation: 1=dist. Extremität, 2=prox. Extremität, 3=caput/collum, 4=Stamm (Göttinger Patienten)

## 2.5.2 Tumorklassifikation nach Eindringtiefe

Die Klassifizierung der Melanome ergab sich bei der Augsburger Gruppe - mit einem fehlenden Wert - bei Tumordicken von 0,76 mm bis 15,00 mm (Mittelwert 3,8 mm) wie in Tabelle 3 dargestellt:

		Häufigkeit	Prozent
Breslow	≤ 1 mm	19	10,9
Breslow	1,01- 2 mm	62	35,6
Breslow	2,01- 4 mm	53	30,5
Breslow	> 4 mm	39	22,4

**Tabelle 3: Absolute bzw. relative Häufigkeit der verschiedenen Tumordicken (Augsburg)**

In ähnlicher Weise stellen sich die Göttinger Tumordicken bei vollständigen Angaben mit einer Bandbreite von 0,7 mm bis 14 mm (Mittelwert 3,2 mm) so dar (Tabelle 4):

		Häufigkeit	Prozent
Breslow	≤ 1 mm	10	9,8
Breslow	1,01-2 mm	35	34,3
Breslow	2,01-4 mm	30	30,4
Breslow	> 4 mm	27	25,5

**Tabelle 4: Absolute bzw. relative Häufigkeit der verschiedenen Tumordicken (Göttingen)**

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick darüber, wie viele Patienten der jeweiligen Tumordicken eine CLND erhielten und wie viele nicht: Die Tumordicken wurden bei der Augsburger Gruppe bei insgesamt 173 von den 174 Patienten bestimmt:

Primärtumordicken:	Patientenzahl mit CLND:	Patientenzahl ohne CLND:	Gesamtzahl Patienten
Breslow ≤ 1mm	8	11	<b>19</b>
Breslow 1,01-2mm	41	20	<b>62</b>
Breslow 2,01-4mm	38	15	<b>53</b>
Breslow > 4mm	24	15	<b>39</b>
<b>Gesamt</b>	<b>112</b>	<b>61</b>	<b>173</b>

**Tabelle 5: Kontingenztabelle (Augsburg) Primärtumordicke bei Patienten mit/ohne CLND: Anzahl der Patienten**



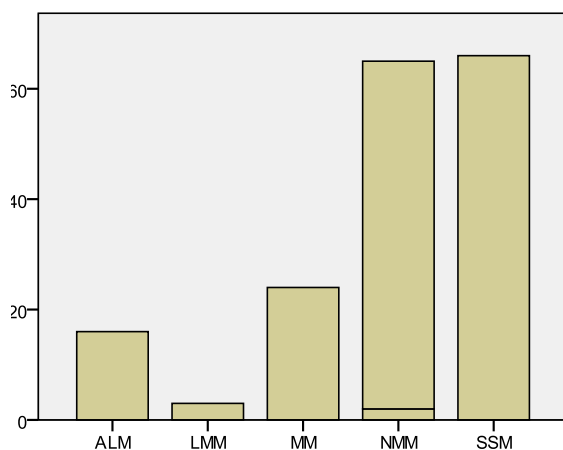
Bei den Patienten aus Göttingen wurden in allen 102 Fällen die Tumordicken bestimmt. Der Anteil der Patienten, die sich einer CLND unterzogen, sieht in diesem Fall aus wie folgt (Tabelle 6):

Primärtumordicken:	Patientenzahl mit CLND:	Patientenzahl ohne CLND:	Gesamtzahl Patienten
Breslow ≤ 1mm	8	4	<b>12</b>
Breslow 1,01-2mm	28	5	<b>33</b>
Breslow 2,01-4mm	20	11	<b>31</b>
Breslow > 4mm	20	6	<b>26</b>
<b>Gesamt</b>	<b>76</b>	<b>26</b>	<b>102</b>

**Tabelle 6:** Kontingenztabelle (Göttingen) Primärtumordicke bei Patienten mit/ohne CLND Anzahl der Patienten

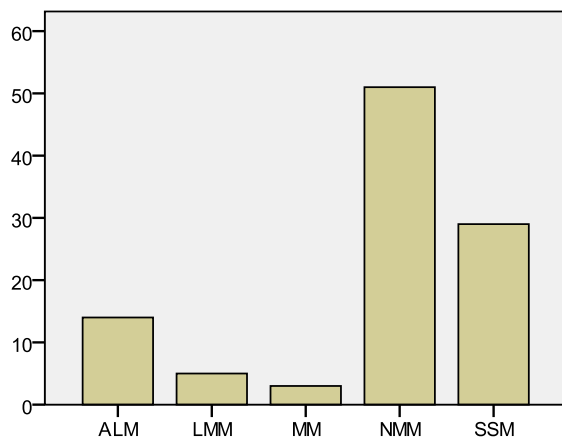
### 2.5.3 Histologie und Ulzerationsstatus

Die histologischen Subtypen der Augsburger Patientengruppe verteilen sich mit 66 auf SSM (37,9%), 65 auf NMM (37,4%), 16 auf ALM (9,2%) und drei auf LMM (1,7%); 24 Melanome ließen sich keinem der vier Typen zuordnen (MM 13,8%). Das folgende Histogramm bietet einen Überblick:



**Abbildung 1:** Histogramm der den histologischen Typen zugeordneten Patientenzahl der Augsburger Patienten

Die Göttinger Gruppe hingegen zeigte folgende Verteilung: 29 Patienten wiesen den SSM-Typ auf (28,4%), bei 51 Erkrankten wurde ein NMM diagnostiziert (50%), 14 Patienten hatten ein ALM (13,7%), fünf ein LMM (4,9%) und bei drei Patienten konnte keine Zuordnung zu einer der vier Gruppen getroffen werden (MM); hierzu zum Vergleich ebenso eine bildliche Darstellung:



**Abbildung 2: Histogramm der den histologischen Typen zugeordneten Patientenzahl der Göttinger Patienten**

34 der 174 Patienten aus der Augsburger Gruppe (20%) hatten einen ulzerierten Primärtumor, bei der Göttinger Gruppe waren es 40 von 102 Erkrankten (40%). Die Verteilung auf die einzelnen histologischen Typen ist für beide Gruppen den folgenden Tabellen zu entnehmen:

		nicht ulzeriert	ulzeriert	<b>Gesamt</b>
<b>Histologie</b>	ALM	9	7	<b>16</b>
	LMM	2	1	<b>3</b>
	MM	23	1	<b>24</b>
	NMM	48	17	<b>65</b>
	SSM	58	8	<b>66</b>
	<b>Gesamt</b>	<b>140</b>	<b>34</b>	<b>174</b>

**Tabelle 7: Kontingenztabelle Histologie und ulzeriertes Melanom Patientenzahlen (Augsburg)**

		nicht ulzeriert	ulzeriert	<b>Gesamt</b>
<b>Histologie</b>	ALM	6	8	<b>14</b>
	LMM	3	2	<b>5</b>
	MM	3	0	<b>3</b>
	NMM	25	26	<b>51</b>
	SSM	25	4	<b>29</b>
	<b>Gesamt</b>	<b>62</b>	<b>40</b>	<b>102</b>

**Tabelle 8: Kontingenztabelle Histologie und ulzeriertes Melanom Patientenzahlen (Göttingen)**

In beiden Gruppen zeigte, wie auch aus der Literatur bekannt ist, das akrolentiginöse Melanom die höchste Tendenz zur Ulzeration.

#### **2.5.4 Patientengruppen: partim cum dissectione partim sine dissectione**

Von den 174 Augsburger Patienten unterzogen sich insgesamt 113 Patienten einer anschließenden CLND (65%), in der Göttinger Gruppe waren es 76 von 102 Erkrankten, also 75%, die eine CLND erfuhren. Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über die Verteilung der jeweiligen Patienten aus S I, S II und S III aus Augsburg und Göttingen mit und ohne CLND:

<b>S - Stadium:</b>	<b>Anzahl der Patienten mit CLND:</b>	<b>Anzahl der Patienten ohne CLND:</b>
S I	16	34
S II	34	20
S III	63	7

**Tabelle 9: Kontingenztabelle mit der Zuordnung S-Klasse und Therapie der Augsburger Patienten mit bzw. ohne CLND**

<b>S - Stadium:</b>	<b>Anzahl der Patienten mit CLND:</b>	<b>Anzahl der Patienten ohne CLND:</b>
S I	17	10
S II	22	12
S III	37	4

**Tabelle 10:** Kontingenztabelle mit der Zuordnung S-Klasse und Therapie der Göttinger Patienten mit bzw. ohne CLND

## 2.6 Zytokin-Immunotherapie, hier: Alpha-Interferon

Im Rahmen dieser Arbeit wurden auch die Patienten notiert, die eine adjuvante Immuntherapie erhielten, d.h. bei denen sich zum Zeitpunkt des Therapiebeginns aus den Routinestaginguntersuchungen keine Hinweise auf noch bestehende Metastasen ergaben.

Für den adjuvanten Einsatz von Alpha-Interferon lagen jedoch während des genannten Zeitraums keine klaren Indikationskriterien vor, sodass diese Therapie nur in Ausnahmefällen meist auf besonderen Patientenwunsch hin durchgeführt wurde: Dies betraf in Augsburg 15 Patienten und in Göttingen zehn Patienten.

## 2.7 Software und Programme

Zur Darstellung aller notwendigen Daten und zu ihrer Auswertung wurden das statistische EDV - Programm von SPSS/PASW der Versionen 14/16/17 und 18 benutzt, Word 2003, 2007 und 2010 sowie Excel zu Tabellenergänzungen, -berechnungen und -verifizierung.

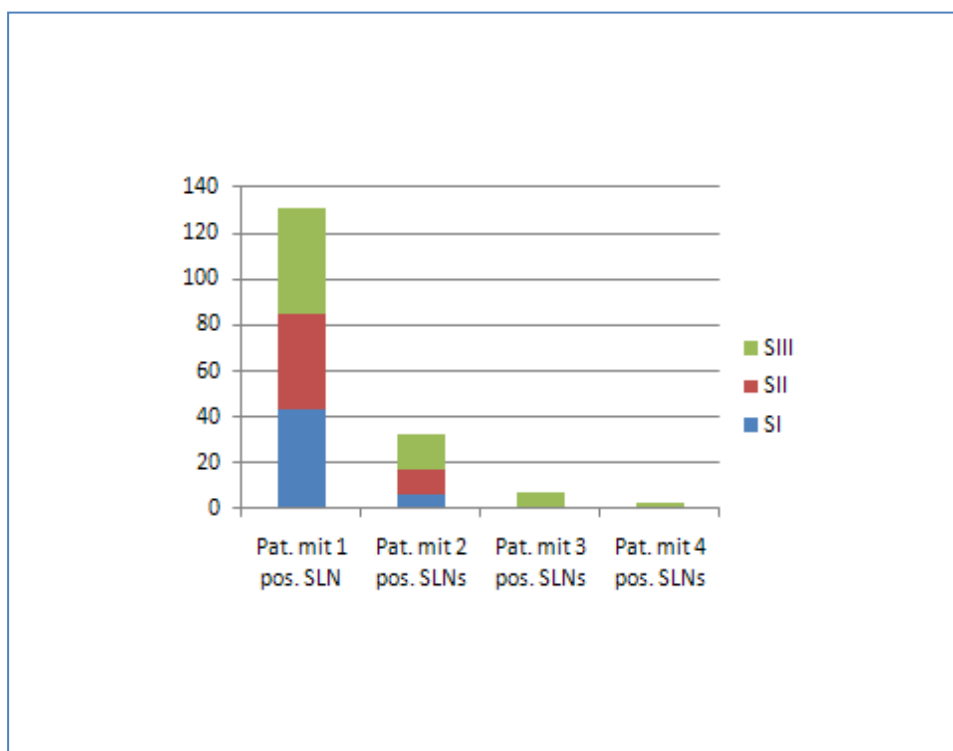
Im Rahmen der Evaluation wurden die binär logistische Regressionsanalyse, die Kaplan-Meier-Methode, Logranktests, Kontingenztabelle, Histogramme und die Multivarianzanalysen nach Cox verwendet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Evaluation der Augsburger Daten

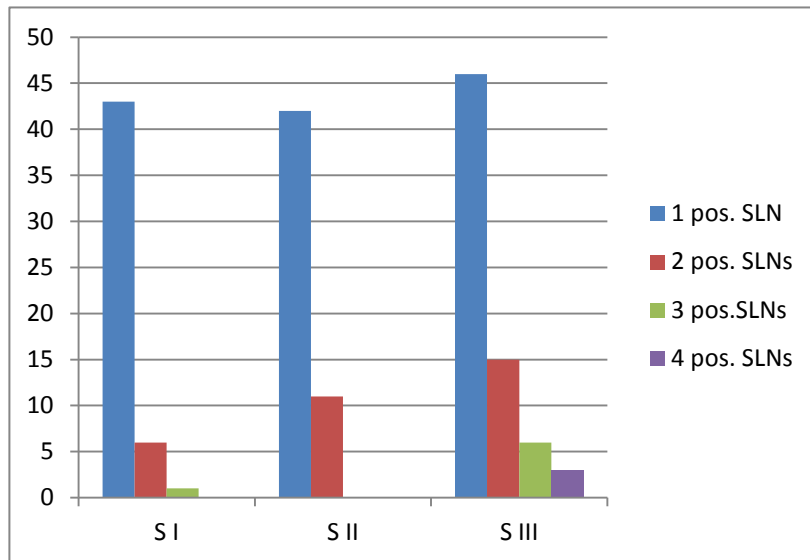
##### 3.1.1 Anzahl der positiven SLNs: Histologisches Ergebnis und S-Klasse

Insgesamt ließen sich bei den 174 Patienten - bei einer fehlenden Angabe – 228 Positive und 111 Negative (aus 339 aufgefundenen) SLNs detektieren mit folgender Verteilung der Positiven: Bei 131 Patienten stellte sich ein SLN als positiv heraus, bei 32 Erkrankten wurden zwei befallene SLNs diagnostiziert, es gab sieben Fälle mit drei positiven SLNs und drei Patienten mit vier befallenen SLNs: Das Gros der Melanompatienten (76%) hatte somit einen befallenen SLN, das folgende Schaubild gibt einen Überblick:



**Abbildung 3: Verteilung der Patienten nach Anzahl der befallenen SLNs und der jeweils höchsten festgestellten S-Klasse**

Bezieht man die Zahl positiver SLNs auf die jeweils festgestellte maximale S-Klasse, so verteilen sich die Patienten mit einem positiven SLN fast gleichmäßig auf alle S-Klassen: 43 x S I Klasse, 42 x S II und 46 x S III. Im Vergleich dazu gab es bei den Patienten mit zwei befallenen SLNs (18%) eine deutliche Tendenz zur höheren S-Klasse mit sechs S I -, elf S II - und 15 S III - Erkrankten. Die 4% der Betroffenen, die drei positive SLNs aufgewiesen hatten, gehörten zu 86% der S III-Klasse an (1 x S I und 6 x S III); alle drei Patienten mit vier positiven SLNs waren der S III - Klasse zuzuordnen; bei Patienten aller drei S-Klassen gab es überwiegend solche mit einem einzigen positiven SLN, wie die folgende Graphik zeigt:



**Abbildung 4: Zuordnung der SLN-Zahl zu den Klassen S I – S III**  
Vertikal: Jeweilige Patientenzahl in S I – S III

### 3.1.2 Patienten mit einem positiven SLN

#### 3.1.2.1 Vergleich der 30 S I Erkrankten ohne CLND mit den 13 S I Erkrankten mit CLND

Die Überlebenszeit der fünf melanombedingt verstorbenen S I Patienten mit einem positiven SLN, die keine CLND hatten, betrug durchschnittlich 64 Monate, wohingegen die vier melanombedingt Verstorbenen mit CLND im Mittel 59 Monate überlebten, folgende Tabellen bieten einen Überblick über den Metastasenverlauf:

S I Patienten : melanombedingt Verstorbene mit einem positiven SLN ohne CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose (=Erstdiagnose= Ed) bzgl. der Bildung von Metastasen und Todeszeitpunkt:

	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK-Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen	Todeszeitpunkt
Patient Nr.04	33 Monate nach Ed	67 Monate nach Ed	67 Monate nach Ed	73 Monate nach Ed
Patient Nr.07	-	12 Monate nach Ed	33 Monate nach Ed	33 Monate nach Ed
Patient Nr.21	-	18 Monate nach Ed	18 Monate nach Ed	71 Monate nach Ed
Patient Nr.27	-	-	44 Monate nach Ed	71 Monate nach Ed
Patient Nr.31	-	18 Monate nach Ed	42 Monate nach Ed	71 Monate nach Ed

**Tabelle 11: Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: S I Patienten ohne CLND**

S I Patienten : melanombedingt Verstorbene mit einem positiven SLN mit CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose bzgl. der Bildung von Metastasen und Todeszeitpunkt:

	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK-Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen	Todeszeitpunkt
Patient Nr.12	02 Monate nach Ed	-	64 Monate nach Ed	127 Monate nach Ed
Patient Nr.20	10 Monate nach Ed	24 Monate nach Ed	20 Monate nach Ed	31 Monate nach Ed
Patient Nr.36	-	-	41 Monate nach Ed	51 Monate nach Ed
Patient Nr.46	-	-	22 Monate nach Ed	25 Monate nach Ed

**Tabelle 12 : Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: S I Patienten mit CLND**

Bei keinem der vier verstorbenen S I Patienten mit einem positiven SLN und CLND hatte sich im Rahmen des Folgeeingriffs ein positiver Non-SLN gefunden.

Von den übrigen 25 S I Patienten mit einem befallenen SLN ohne CLND verstarben drei Patienten nach durchschnittlich 38 Monaten an einer melanomunabhängigen Todesursache und ohne jegliche Metastasenbildung im beobachteten Zeitraum.

Die verbliebenen 22 S I Patienten aus dieser Gruppe blieben während der gesamten Follow-up-Periode von im Mittel 77 Monaten ohne Fernmetastasen und ohne Intransitmetastasen und mit einer Ausnahme ohne regionäre LK-Metastasen melanombezogen gesund: Bei einer Patientin, die nach 38 Monaten regionäre LK-Metastasen entwickelte, konnte nach operativer Entfernung in der Folge aber innerhalb einer Beobachtungsperiode von 144 Monaten eine Vollremission verzeichnet werden.

Die übrigen neun Erkrankten mit einem befallenen SLN und anschließender CLND blieben mit zwei Ausnahmen im Gesamtbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 116 Monaten völlig metastasenfrei: Bei einem Patienten wurde nach neun Monaten eine regionäre LK-Metastasierung festgestellt, bei einem Weiteren nach 97 Monaten Intransitmetastasierung, beide wurden operativ saniert und erreichten im Beobachtungszeitraum von 119 bzw. 150 Monaten im weiteren Verlauf eine Vollremission.

Bei nur zwei der oben beschriebenen neun Patienten hatte sich bei der CLND ein positives Ergebnis herausgestellt mit je einer Mikrometastase im Non-SLN, nämlich bei dem erwähnten Patienten, der nach neun Monaten eine erneute regionäre Lymphknotenmetastase entwickelte, und bei einem im bisherigen Verlauf von 81 Nachbeobachtungsmonaten gesund gebliebenen Melanompatienten.

### 3.1.2.2 Vergleich der 15 S II Erkrankten ohne CLND mit den 27 S II Erkrankten mit CLND

Die Überlebenszeit der zwei verstorbenen S II Patienten mit einem positiven SLN, die keine CLND hatten, betrug durchschnittlich 28 Monate, wohingegen diejenigen (sechs Erkrankte) mit CLND im Mittel 42 Monate überlebten.

Auffällig ist hierbei, dass die oben beschriebenen Patienten mit einem befallenen SLN und einem positiven CLND-Befund (zwei Patienten) nach im Mittel 36 Monaten verstarben. Die folgenden Tabellen gewähren einen vergleichenden Überblick über den Verlauf:

S II Patienten : melanombedingt Verstorbene mit einem positiven SLN ohne CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose bzgl. der Bildung von Metastasen und Todeszeitpunkt:

	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK-Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen	Todeszeitpunkt
Patient Nr.86	-	-	06 Monate nach Ed	19 Monate nach Ed
Patient Nr.88	-	-	33 Monate nach Ed	37 Monate nach Ed

**Tabelle 13: Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: S II Patienten ohne CLND, die rot gekennzeichneten Patientenfälle waren bei der histologischen CLND Auswertung Non-SLN positiv, also in diesem Fall keiner**

S II Patienten : melanombedingt Verstorbene mit einem positiven SLN mit CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose bzgl. der Bildung von Metastasen und Todeszeitpunkt:

	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK-Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen	Todeszeitpunkt
Patient Nr.60	09 Monate nach Ed	71 Monate nach Ed	74 Monate nach Ed	85 Monate nach Ed
Patient Nr.62	-	14 Monate nach Ed	26 Monate nach Ed	32 Monate nach Ed
Patient Nr.66	-	-	37 Monate nach Ed	40 Monate nach Ed
Patient Nr.83	-	-	51 Monate nach Ed	52 Monate nach Ed
Patient Nr.96	-	-	19 Monate nach Ed	25 Monate nach Ed
Patient Nr.99	08 Monate nach Ed	-	09 Monate nach Ed	17 Monate nach Ed

**Tabelle 14: Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: S II Patienten mit CLND, die rot gekennzeichneten Patientenfälle waren bei der histologischen CLND Auswertung Non-SLN positiv**

Von den übrigen 13 S II Patienten mit einem befallenen SLN ohne CLND verstarben drei Patienten nach durchschnittlich 51 Monaten an einer melanomunabhängigen Todesursache und ohne jegliche Metastasenbildung im beobachteten Zeitraum.

Die verbliebenen zehn S II Patienten aus dieser Gruppe blieben während der gesamten Follow-up-Periode von im Mittel 80 Monaten ohne Fernmetastasen und ohne Intransitmetastasen und mit zwei Ausnahmen ohne regionäre LK-Metastasen melanombezogen gesund: Bei zwei Patienten, die nach sechs bzw. zwölf Monaten regionäre LK-Metastasen entwickelten und sich dann einer radikalen regionalen LK-Dissektion unterzogen, konnte jedoch in der Folge innerhalb einer Beobachtungsperiode von durchschnittlich 69 Monaten eine Vollremission verzeichnet werden.

Von den 21 Patienten mit einem befallenen Wächterlymphknoten mit CLND, die in einer Follow-up-Periode von durchschnittlich 85 Monaten überlebten, blieben 19 völlig metastasenfrei, zwei Patienten entwickelten Fernmetastasen nach im einen Fall 17 Monaten (kutan, sakral) und nach im anderen Fall 42 Monaten (Lungenmetastasen): Beide Erkrankte erlangten im weiteren Verlauf mit Hilfe von lokaler Exzision im ersten Fall und mittels Chemotherapie von 20 Zyklen DTIC im zweiten Fall die bislang anhaltende Vollremission (letzte Beobachtungszeitpunkte: Nach 64 bzw. 113 Monaten).

Bei vier von den insgesamt 27 S II Patienten (15%) mit einem positiven SLN und CLND stellte sich bei dem Folgeeingriff ein Non-SLN-Befall heraus: Bei dreien fand sich je ein positiver Lymphknoten, bei einer Patientin zwei. Zwei von diesen vier Melanomerkranken verstarben im Verlauf an den Folgen der fortschreitenden Melanomerkkrankung.

### **3.1.2.3 Vergleich der sechs S III Erkrankten ohne CLND mit den 40 S III Erkrankten mit CLND**

Von den sechs S III Patienten mit einem befallenen SLN und ohne CLND verstarb im Verlauf einer (17%) an Melanommetastasen. Er überlebte 24 Monate. In der folgenden Tabelle ist der Metastasenverlauf zu verfolgen:



S III Patient: metastasenbedingt Verstorbener mit einem positiven SLN ohne CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose bzgl. der Bildung von Metastasen und Todeszeitpunkt:

	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK-Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen	Todeszeitpunkt
Patient Nr.155	07 Monate nach Ed	07 Monate nach Ed	24 Monate nach Ed	24 Monate nach Ed

**Tabelle 15: Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: S III Patient ohne CLND**

Vier weitere Erkrankte aus dieser Gruppe verstarben nach durchschnittlich 27 Monaten an melanomunabhängigen Ursachen, wobei keiner von ihnen Metastasen nach Erstdiagnose und Therapie hatte. Bei einer Patientin wurden nach 115 Monaten sowohl regionäre LK-Metastasen als auch Intransitmetastasen diagnostiziert, sie wurde operativ saniert und ihr letzter Beobachtungszeitpunkt war ohne Progression nach 125 Monaten.

Von den 40 S III Patienten mit einem positiven SLN, die sich dann einer CLND unterzogen, starben 15 (38%) innerhalb von im Mittel 32 Monaten an den Folgen der Melanomerkrankung, im Folgenden ist eine tabellarische Übersicht über den Metastasierungsverlauf zusammengestellt:

S III Patienten : melanombedingt Verstorbene mit einem positiven SLN mit CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose bzgl. der Bildung von Metastasen und Todeszeitpunkt:

	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK-Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen	Todeszeitpunkt
Patient Nr.108	-	30 Monate nach Ed	35 Monate nach Ed	37 Monate nach Ed
Patient Nr.109	-	-	24 Monate nach Ed	26 Monate nach Ed
Patient Nr.123	-	19 Monate nach Ed	23 Monate nach Ed	32 Monate nach Ed
Patient Nr.124	13 Monate nach Ed	-	20 Monate nach Ed	20 Monate nach Ed
Patient Nr.135	-	10 Monate nach Ed	10 Monate nach Ed	23 Monate nach Ed
Patient Nr.143	-	-	20 Monate nach Ed	25 Monate nach Ed
Patient Nr.145	25 Monate nach Ed	25 Monate nach Ed	40 Monate nach Ed	45 Monate nach Ed
Patient Nr.153	-	-	12 Monate nach Ed	12 Monate nach Ed
Patient Nr.154	21 Monate nach Ed	-	21 Monate nach Ed	35 Monate nach Ed
Patient Nr.158	-	-	19 Monate nach Ed	19 Monate nach Ed
Patient Nr.162	11 Monate nach Ed	11 Monate nach Ed	18 Monate nach Ed	35 Monate nach Ed
Patient Nr.167	-	27 Monate nach Ed	13 Monate nach Ed	33 Monate nach Ed
Patient Nr.169	-	-	49 Monate nach Ed	49 Monate nach Ed
Patient Nr.170	11 Monate nach Ed	15 Monate nach Ed	22 Monate nach Ed	30 Monate nach Ed
Patient Nr.173	-	-	48 Monate nach Ed	65 Monate nach Ed

**Tabelle 16: Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: Verstorbene S III Patienten mit CLND, die rot gekennzeichneten Patientenfälle waren bei der histologischen CLND Auswertung Non-SLN positiv**

47% dieser verstorbenen S III Patienten hatten einen positiven CLND Befund.

Von den übrigen 25 Patienten aus dieser Gruppe verstarben zwei weitere melanomunabhängig nach durchschnittlich 17 Monaten. Sie hatten keine Metastasen entwickelt. Von den verbleibenden 23 Patienten (im Mittel 70 Monate nachbeobachtet), entwickelten vier eine Metastasierung: Bei zweien traten regionäre LK-, Intransit- und Fernmetastasen auf, bei einem Patienten regionäre LK- und Fernmetastasen und bei einem weiteren regionäre LK- und Intransitmetastasen. Tabelle 17 gibt über die vier Letztgenannten einen Verlaufsüberblick:

S III Patienten : überlebende Erkrankte mit einem positiven SLN mit CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose bzgl. der Bildung von Metastasen:

	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK- Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen
Patient Nr.106	49 Monate nach Ed	47 Monate nach Ed	47 Monate nach Ed
Patient Nr.147	08 Monate nach Ed	32 Monate nach Ed	-
Patient Nr.150	-	24 Monate nach Ed	35 Monate nach Ed
Patient Nr.160	28 Monate nach Ed	55 Monate nach Ed	30 Monate nach Ed

**Tabelle 17: Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: Erkrankte S III Patienten mit CLND, die rot gekennzeichneten Patientenfälle waren bei der histologischen CLND Auswertung Non-SLN positiv**

Bei 22 von den oben beschriebenen 40 S III Patienten (55%) ergab sich bei histologischer Auswertung des CLND-Präparates ein positiver Non-SLN Befund; davon verstarben melanombedingt im Verlauf sieben Patienten (32%) mit einer mittleren Überlebenszeit von 34 Monaten. Die durchschnittliche Überlebenszeit der 15 Übrigen lag zum letzten Beobachtungszeitpunkt bei im Mittel 54 Monaten, wobei einer nach 25 Monaten nicht melanomassoziiert verstarb, und drei weitere trotz Metastasen noch lebten: Regionäre LK-Metastasen bildeten sich bei allen dreien und zusätzlich Fernmetastasen bei zweien davon.

Zwölf der 22 Patienten mit einem positiven Non-SLN bei S III Befall blieben im Verlauf durchschnittlich 63 Monate metastasenfrei. Von den 18 S III Patienten ohne Non-SLN Lymphknotenbefall galt dies für neun Patienten über durchschnittlich 66 Monate.

### **3.1.3 Patienten mit zwei positiven SLNs**

#### **3.1.3.1 Vergleich der vier S I Erkrankten ohne CLND mit den zwei S I Erkrankten mit CLND**

Eine S I Patientin mit zwei positiven SLNs und ohne CLND verstarb nach vier Monaten nicht melanomassoziiert und ohne dass bei ihr weitere Metastasen festgestellt worden wären. Die übrigen drei dieser Gruppe blieben während der gesamten Follow-up-Zeit von 56 Monaten ebenfalls metastasenfrei.

Die zwei S I Patienten mit zwei positiven SLNs und mit CLND blieben ebenfalls vollständig metastasenfrei in einem Beobachtungszeitraum von 100 Monaten: Bei keinem von beiden hatte der Folgeeingriff einen positiven Non-SLN zu Tage gefördert.

#### **3.1.3.2 Vergleich der vier S II Erkrankten ohne CLND mit den sieben S II Erkrankten mit CLND**

Die durchschnittliche Nachbeobachtungsszeit der vier S II Patienten mit zwei befallenen SLNs ohne anschließende CLND lag bei 112 Monaten: Drei von ihnen blieben melanommetastasenfrei, eine Patientin bildete zwar Intransitmetastasen nach zehn Monaten, erreichte nach lokaler operativer Sanierung in der Folge aber eine Vollremission (letztes Follow-up nach 117 Monaten).

Von den sieben S II Patienten, die sich nach Diagnose zweier befallener SLNs einer CLND gestellt hatten, verstarben zwei nach im Mittel 59 Monaten am Melanom: Bei beiden war der histologische CLND-Befund negativ ausgefallen. Ein weiterer Patient entwickelte nach 95 Monaten regionäre LK- und Fernmetastasen (letzter Beobachtungszeitpunkt: Nach 98 Monaten). Auch bei ihm war kein befallener Non-SLN entdeckt worden. Die übrigen vier blieben über durchschnittlich 78 Monate metastasenfremd: Nur eine Patientin hatte einen metastasenbefallenen Non-SLN gehabt, wobei ihr letzter Beobachtungszeitpunkt bei 45 Monaten lag.

Die folgende Tabelle bietet einen Überblick über den Metastasenverlauf der zwei verstorbenen S II Patienten mit CLND:

S II Patienten : melanombedingt Verstorbene mit zwei positiven SLNs mit CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose bzgl. der Bildung von Metastasen und Todeszeitpunkt:

	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK-Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen	Todeszeitpunkt
Patient Nr.065	-	-	14 Monate nach Ed	77 Monate nach Ed
Patient Nr.103	-	35 Monate nach Ed	35 Monate nach Ed	41 Monate nach Ed

**Tabelle 18: Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: Verstorbene S II Patienten mit CLND, der histologische Befund des CLND Präparates war in beiden Fällen ohne pathologischen Befund gewesen**

### 3.1.3.3 Vergleich des S III Erkrankten ohne CLND mit den 14 S III Erkrankten mit CLND

Der einzige S III Patient mit zwei positiven SLNs und ohne CLND verstarb nach fünf Monaten im Alter von 83 Jahren an nicht melanomassoziierter Todesursache: In diesen fünf Monaten war er ohne Nachweis neuer Melanommetastasen geblieben.

Drei von den 14 Patienten (21%) mit zwei befallenen SLNs und mit CLND verstarben an den Folgen des Melanoms nach im Mittel 14 Monaten: Hier hatten sich bei zwei von drei Erkrankten mit sieben und elf metastasendurchsetzten Non-SLNs bei der CLND außergewöhnlich ausgedehnte Befunde ergeben. Die histologische Auswertung des CLND-Präparates des dritten Verstorbenen hatte sich als negativ herausgestellt, der Metastasierungsverlauf aller dreier Verstorbener ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

S III Patienten : melanombedingt Verstorbene mit zwei positiven SLNs mit CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose bzgl. der Bildung von Metastasen und Todeszeitpunkt:

	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK-Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen	Todeszeitpunkt
Patient Nr.129	-	-	04 Monate nach Ed	04 Monate nach Ed
Patient Nr.134	13 Monate nach Ed	-	13 Monate nach Ed	17 Monate nach Ed
Patient Nr.151	-	-	19 Monate nach Ed	21 Monate nach Ed

**Tabelle 19: Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: Verstorbene S III Patienten mit CLND, die rot gekennzeichneten Patientenfälle waren bei der histologischen CLND Auswertung Non-SLN positiv**

Zwei weitere Patienten mit oben beschriebener Konstellation verstarben nach durchschnittlich 68 Monaten melanomunabhängig: Sie waren metastasenfrei geblieben, bei beiden hatte man nach der CLND in der histologischen Auswertung des CLND-Präparates eine Non-SLN Metastasierung festgestellt.

Von den übrigen neun Patienten, deren Nachbeobachtungszeit im Durchschnitt 100 Monate betrug, beklagten zwei eine Folgemetastasierung, der eine bildete nach acht Monaten regionäre Lymphknoten-, der andere nach 36 Monaten Intransitmetastasen, sie wurden operativ saniert: Nach 102 bzw. 45 Monaten sind sie progressionsfrei. Bei beiden hatte sich im CLND-Präparat ein Befall von Non-SLNs ergeben. Zwei von den im Beobachtungszeitraum gesund Gebliebenen hatten ebenfalls Non-SLN Befall gehabt.

Insgesamt hatten sich in acht von 14 Fällen (58%) positive Non-SLNs ergeben.

### 3.1.4 Die sieben Patienten mit drei positiven SLNs

Alle sieben Erkrankten mit drei positiven SLNs unterzogen sich einer radikalen CLND (1 x S I und 6 S III).

#### 3.1.4.1 S I Patient mit drei positiven SLNs und CLND:

Der eine S I Patient mit drei von Mikrometastasen befallenen SLNs und folgender CLND blieb bisher über 58 beobachtete Monate melanombezogen gesund. Die histologische Auswertung seiner CLND hatte keinen pathologischen Befund ergeben.

#### 3.1.4.2 Die sechs S III Patienten mit drei befallenen SLNs und CLND:

Drei von den sechs S III Patienten (50%), bei denen nach Detektion dreier positiver SLNs eine anschließende CLND gemacht wurde, verstarben nach durchschnittlich 35 Monaten. Bei zweien von ihnen hatte die CLND drei bzw. vier positive Non-SLNs zu Tage gefördert, bei einem war ein negatives Ergebnis vorgelegen, die folgende Tabelle bietet einen Verlaufsüberblick:

S III Patienten : melanombedingt Verstorbene mit drei positiven SLNs mit CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose bzgl. der Bildung von Metastasen und Todeszeitpunkt:

	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK-Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen	Todeszeitpunkt
Patient Nr.156	16 Monate nach Ed	-	34 Monate nach Ed	39 Monate nach Ed
Patient Nr.157	08 Monate nach Ed	21 Monate nach Ed	24 Monate nach Ed	35 Monate nach Ed
Patient Nr.161	Angabe fehlend	Angabe fehlend	32 Monate nach Ed	32 Monate nach Ed

**Tabelle 20: Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: Verstorbene S III Patienten mit CLND, die rot gekennzeichneten Patientenfälle waren bei der histologischen CLND Auswertung Non-SLN positiv**

Die übrigen drei Erkrankten aus dieser Gruppe überlebten während einer mittleren Follow-up-Zeit von 70 Monaten, wobei zwei Rezidive hatten: Beide entwickelten Fernmetastasen, es bestand einmal die Kombination mit Intransit- und das andere Mal mit regionären Lymphknotenmetastasen. In einem der drei Fälle, der im Verlauf metastasenbehaftet war, hatte der Non-SLN Befund Befall gezeigt; hier ein tabellarischer Überblick:

S III Patienten : Erkrankte mit drei positiven SLNs mit CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose bzgl. der Bildung von Metastasen:

	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK-Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen	Nachbeobachtungszeit
Patient Nr.121	22 Monate nach Ed	-	35 Monate nach Ed	55 Monate
Patient Nr.164	-	-	-	93 Monate
<b>Patient Nr.172</b>	-	<b>35 Monate nach Ed</b>	<b>15 Monate nach Ed</b>	<b>64 Monate</b>

**Tabelle 21: Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: Erkrankte S III Patienten mit CLND, der rot gekennzeichnete Patientenfall war bei der histologischen CLND Auswertung Non-SLN positiv**

### 3.1.5 Die drei Patienten mit vier positiven SLNs

Alle drei S III Erkrankten mit vier positiven SLNs unterzogen sich einer CLND: Zwei verstarben nach im Mittel 22 Monaten, der Dritte blieb über 50 Monate Beobachtung metastasenfrei: Der Letztgenannte und eine der Verstorbenen hatten mit drei bzw. zehn befallenen Lymphknoten einen positiven Non-SLN Befund aufgewiesen, beim anderen Verstorbenen war kein Non-SLN Befall vorgelegen; die folgende Tabelle bietet einen Überblick:

S III Patienten : melanombedingt Verstorbene mit vier positiven SLNs mit CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose bzgl. der Bildung von Metastasen und Todeszeitpunkt:

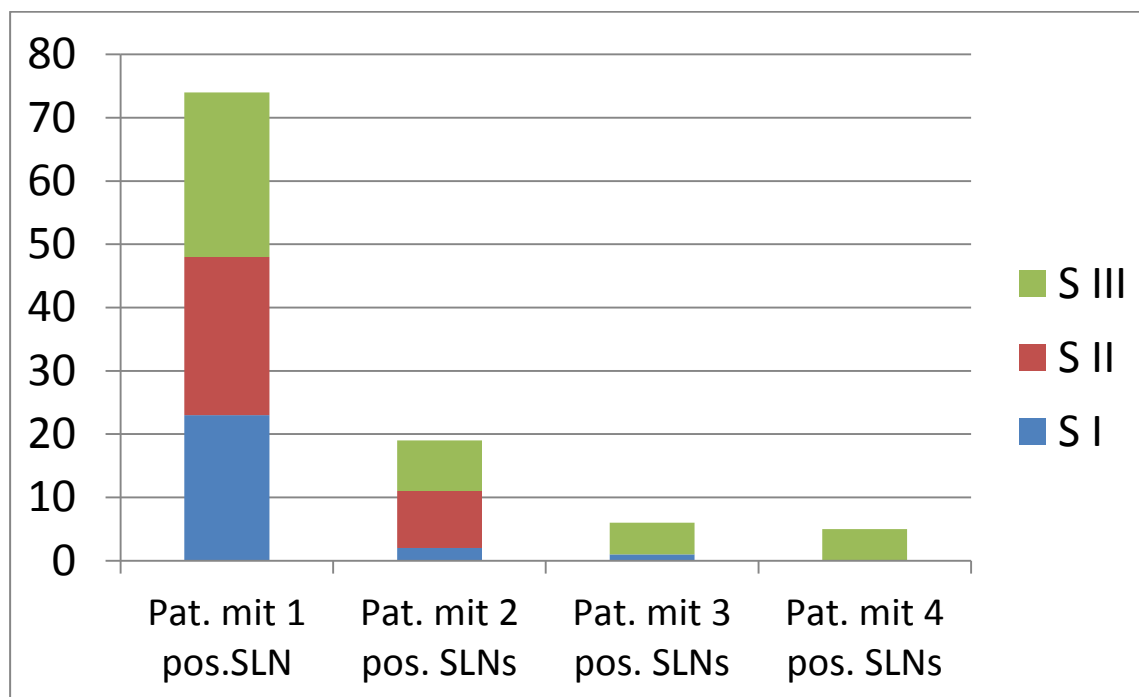
	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK-Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen	Todeszeitpunkt
<b>Patient Nr.126</b>	<b>08 Monate nach Ed</b>	<b>06 Monate nach Ed</b>	<b>09 Monate nach Ed</b>	<b>23 Monate nach Ed</b>
Patient Nr.166	13 Monate nach Ed	-	20 Monate nach Ed	21 Monate nach Ed

**Tabelle 22: Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: Verstorbene S III Patienten mit CLND, der rot gekennzeichnete Patientenfall war bei der histologischen CLND Auswertung Non-SLN positiv**

## 3.2 Evaluation der Göttinger Daten

### 3.2.1 Anzahl der positiven SLNs: Histologisches Ergebnis und S-Klasse

Die 102 Göttinger Patienten hatten insgesamt – bei auch hier einem fehlenden Eintrag – 57 negative und 138 positive SLNs (von im Ganzen 195 entnommenen), wobei sich eine Distribution von 74 x 1 SLN, 19 x 2 SLNs, 6 x 3 SLNs und 2 x 4 SLNs ergab, wie folgende Abbildung zeigt:



**Abbildung 5: Verteilung der Patienten nach Anzahl der befallenen SLNs und der jeweils höchsten festgestellten S-Klasse**

Ähnlich wie in Augsburg verteilten sich ebenfalls in Göttingen die Patienten mit einem positiven SLN vergleichbar auf alle drei S-Klassen, d.h. 23 von ihnen gehörten zu S I, 25 zu S II und 26 waren S III zuzuordnen. Auch hier tendierten die Betroffenen mit zwei und mehr positiven SLNs zur höheren S-Klasse: Nur zwei Patienten mit zwei positiven SLNs wurden als S I klassifiziert, neun als S II und acht als S III. Von den sechs Patienten mit drei positiven SLNs war einer in die S I Klasse zu ordnen, der Rest gehörte zu S III, ebenso wie die zwei an vier SLNs Erkrankten; die vorausgehende Graphik veranschaulicht auch die Prädominanz eines einzigen SLN in allen drei S-Klassen.

### 3.2.2 Patienten mit einem positiven SLN

#### 3.2.2.1 Vergleich der 10 S I Erkrankten ohne CLND mit den 13 S I Erkrankten mit CLND

Die Überlebenszeit der drei verstorbenen S I Patienten mit einem positiven SLN, die keine CLND erhalten hatten, betrug durchschnittlich 45 Monate, wohingegen diejenige Verstorbene mit CLND 39 Monate überlebte; in den Folgetabellen sei ein vergleichender Verlaufsüberblick gegeben:

S I Patienten : melanombedingt Verstorbene mit einem positiven SLN ohne CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose bzgl. der Bildung von Metastasen und Todeszeitpunkt:

	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK-Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen	Todeszeitpunkt
Patient Nr.05	05 Monate nach Ed	08 Monate nach Ed	09 Monate nach Ed	12 Monate nach Ed
Patient Nr.13	21 Monate nach Ed	-	30 Monate nach Ed	31 Monate nach Ed
Patient Nr.17	30 Monate nach Ed	65 Monate nach Ed	79 Monate nach Ed	91 Monate nach Ed

**Tabelle 23: Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: Verstorbene S I Patienten ohne CLND**

S I Patient : melanombedingt Verstorbene mit einem positiven SLN mit CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose bzgl. der Bildung von Metastasen und Todeszeitpunkt:

	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK-Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen	Todeszeitpunkt
Patient Nr.16	-	-	36 Monate nach Ed	39 Monate nach Ed

**Tabelle 24: Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: Verstorbene S I Patientin mit CLND, die histologische Auswertung des CLND-Präparates ergab keinen pathologischen Non-SLN Befund**

Auch hier hatte sich bei dem verstorbenen S I Patienten mit einem positiven SLN und CLND im Rahmen dieses Folgeeingriffs kein Befall von Non-SLNs herausgestellt.

Fünf von den sieben S I Patienten, die sich nach einem positiven SLN Befund keiner CLND unterzogen hatten, blieben im Follow-up-Zeitraum von durchschnittlich 59 Monaten metastasenfrei (71%), während zwei nach im Mittel 31 Monaten Intransitmetastasen mit folgender operativer Therapie bildeten (ohne weitere Progression nach 33 bzw. 64 Monaten).

Vergleichbar mit den Augsburger Erfahrungen blieben auch in Göttingen mit zwei Ausnahmen die übrigen Erkrankten mit einem befallenen SLN und anschließender CLND (in diesem Fall zwölf) im Gesamtbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 69 Monaten völlig metastasenfrei: Bei einem Patienten wurde nach sechs Monaten eine regionäre Lymphknotenmetastasierung festgestellt (operative Sanierung), er verstarb nach 80 Monaten melanomunabhängig und ohne Progression, bei einem Weiteren nach 20 Monaten Intransit- und nach 25 Monaten Fernmetastasierung (letzter Beobachtungszeitpunkt: Nach 82 Monaten ohne Progression bei jeweils stadiengerechter Therapie).

Bei nur einem der oben beschriebenen zwölf Patienten, der im weiteren Verlauf metastasenlos blieb, hatte sich bei der CLND ein positives Ergebnis herausgestellt.

### 3.2.2.2 Vergleich der 12 S II Erkrankten ohne CLND mit den 13 S II Erkrankten mit CLND

Die Überlebenszeit der vier verstorbenen S II Patienten mit einem positiven SLN, die keine CLND hatten, betrug durchschnittlich 47 Monate, wohingegen diejenigen (zwei Erkrankte) mit CLND im Mittel 31 Monate überlebten; den folgenden Tabellen ist der jeweilige Metastasenverlauf im Überblick zu entnehmen:

S II Patienten : melanombedingt Verstorbene mit einem positiven SLN ohne CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose bzgl. der Bildung von Metastasen und Todeszeitpunkt:

	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK-Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen	Todeszeitpunkt
Patient Nr.28	-	23 Monate nach Ed	23 Monate nach Ed	54 Monate nach Ed
Patient Nr.32	23 Monate nach Ed	32 Monate nach Ed	39 Monate nach Ed	39 Monate nach Ed
Patient Nr.46	48 Monate nach Ed	-	49 Monate nach Ed	67 Monate nach Ed
Patient Nr.48	18 Monate nach Ed	20 Monate nach Ed	21 Monate nach Ed	31 Monate nach Ed

**Tabelle 25: Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: Verstorbene S II Patienten ohne CLND**

S II Patienten : melanombedingt Verstorbene mit einem positiven SLN mit CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose bzgl. der Bildung von Metastasen und Todeszeitpunkt:

	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK-Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen	Todeszeitpunkt
Patient Nr.37	-	-	32 Monate nach Ed	33 Monate nach Ed
Patient Nr.40	-	-	23 Monate nach Ed	30 Monate nach Ed

**Tabelle 26: Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: Verstorbene S II Patienten mit CLND die histologische Auswertung des CLND-Präparates ergab keinen pathologischen Non-SLN Befund**

Die verbliebenen acht S II Patienten mit Befall eines SLNs ohne CLND blieben mit einer Ausnahme während der gesamten Follow-up-Periode von im Mittel 58 Monaten ohne weitere Metastasierung: Lediglich ein Patient entwickelte nach 37 Monaten Intransitmetastasen (OP und letzter Beobachtungszeitpunkt nach 62 Monaten ohne Progression).

Von den elf S II Patienten mit einem befallenen Wächterlymphknoten mit CLND, die in einer Follow-up-Periode von durchschnittlich 61 Monaten überlebten, blieben zehn völlig metastasenfrem, ein Patient entwickelte nach 17 Monaten Intransitmetastasen (OP und letztes Follow-up nach 59 Monaten ohne Progression).

Bei nur einem von den insgesamt 13 Patienten (8%) mit einem positiven SLN und CLND stellte sich bei dem Folgeeingriff ein Non-SLN-Befall heraus: Es handelt sich hierbei um den im Vorabsatz erwähnten einzigen Patienten, bei welchem nach 17 Monaten Intransitmetastasen diagnostiziert wurden.



### 3.2.2.3 Vergleich der zwei S III Erkrankten ohne CLND mit den 24 S III Erkrankten mit CLND

Von den zwei S III Patienten mit einem positiven SLN ohne CLND verstarb der eine nach 29 Monaten melanomunabhängig, wobei er nach fünf Monaten regionäre LK-Metastasen gebildet hatte (operative Sanierung). Der andere entwickelte nach sechs Monaten Intransitmetastasen (operative Sanierung), blieb aber bis zur letzten Beobachtung nach 47 Monaten ohne Tumorprogression.

Von den 24 S III Patienten mit einem positiven SLN, die sich anschließend einer CLND unterzogen, verstarben zwölf (50%) innerhalb von im Mittel 37 Monaten an den Folgen der Melanomerkrankung, und ein Erkrankter aus dieser Gruppe starb nach 14 Monaten melanomunabhängig und ohne Metastasenbildung während des Follow-ups. Tabelle 27 bietet einen Verlaufsüberblick:

S III Patienten : melanombedingt Verstorbene mit einem positiven SLN mit CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose bzgl. der Bildung von Metastasen und Todeszeitpunkt:

	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK-Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen	Todeszeitpunkt
Patient Nr.063	-	-	09 Monate nach Ed	12 Monate nach Ed
<b>Patient Nr.065</b>	-	-	<b>18 Monate nach Ed</b>	<b>24 Monate nach Ed</b>
Patient Nr.066	-	-	88 Monate nach Ed	92 Monate nach Ed
<b>Patient Nr.068</b>	-	<b>19 Monate nach Ed</b>	<b>20 Monate nach Ed</b>	<b>45 Monate nach Ed</b>
Patient Nr.069	09 Monate nach Ed	-	36 Monate nach Ed	59 Monate nach Ed
Patient Nr.076	-	-	90 Monate nach Ed	93 Monate nach Ed
Patient Nr.079	-	-	17 Monate nach Ed	18 Monate nach Ed
Patient Nr.085	09 Monate nach Ed	27 Monate nach Ed	11 Monate nach Ed	29 Monate nach Ed
Patient Nr.087	13 Monate nach Ed	-	13 Monate nach Ed	15 Monate nach Ed
Patient Nr.090	09 Monate nach Ed	12 Monate nach Ed	10 Monate nach Ed	18 Monate nach Ed
<b>Patient Nr.091</b>	<b>12 Monate nach Ed</b>	-	<b>15 Monate nach Ed</b>	<b>20 Monate nach Ed</b>
<b>Patient Nr.102</b>	<b>06 Monate nach Ed</b>	-	<b>14 Monate nach Ed</b>	<b>14 Monate nach Ed</b>

**Tabelle 27: Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: Verstorbene aus S III mit CLND, die rot gekennzeichneten Patientenfälle waren bei der histologischen Auswertung Non-SLN positiv**

Von den übrigen elf Patienten, die im Mittel 76 Monate nachbeobachtet wurden, entwickelte nur einer Metastasen, nämlich Intransitmetastasen nach 114 Monaten (operative Sanierung), wobei das letzte Follow-up ein halbes Jahr später keine Progression zeigte.

Bei acht von den oben beschriebenen 24 S III Patienten (33%) ergab sich auch ein positiver Non-SLN Befund bei histologischer Auswertung des CLND-Präparates; davon verstarben metastasenbedingt im Verlauf vier Patienten (50%) mit einer mittleren Überlebenszeit von 26 Monaten. Einer verstarb an einer nicht melanom-assoziierten Todesursache nach 14 Monaten und die durchschnittliche Beobachtungszeit der drei Überlebenden lag zum letzten Follow-up-Zeitpunkt bei 53 Monaten bei bisher völliger Metastasenfreiheit.

### 3.2.3 Patienten mit zwei positiven SLNs

#### 3.2.3.1 Die 11 S I / S II Patienten mit zwei positiven SLNs - alle mit CLND:

Alle elf S I und S II Erkrankten mit zwei befallenen SLNs unterzogen sich einer CLND:

Die beiden S I Patienten blieben im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 62 Monaten metastasenfrei: Bei einem von ihnen hatte sich ein positiver Non-SLN-Befund ergeben, bei dem Anderen ein negativer.

Von neun S II Patienten mit zwei positiven SLNs und CLND verstarb einer metastasenbedingt nach 22 Monaten: Er hatte befallene Non-SLNs gehabt; der Verlauf seiner Erkrankung ist in Tabelle 28 dargestellt:

S II Patient : melanombedingt Verstorbener mit zwei positiven SLNs mit CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose bzgl. der Bildung von Metastasen und Todeszeitpunkt:

	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK-Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen	Todeszeitpunkt
Patient Nr.44	04 Monate nach Ed	-	06 Monate nach Ed	22 Monate nach Ed

**Tabelle 28: Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: Verstorbener S II Patient mit CLND, die rote Kennzeichnung des Patienten bedeutet Non-SLN Befall**

Die übrigen acht Patienten aus dieser Gruppe zeigten mit einer Ausnahme über durchschnittlich 65 Monate ein unauffälliges Follow-up: Nach zwölf Monaten stellten sich bei einem Erkrankten Intransitmetastasen ein (operative Sanierung), der weitere Verlauf blieb jedoch unauffällig bis zum letzten Beobachtungstermin nach 95 Monaten.

Bei drei dieser neun S II Patienten hatte man bei der CLND Metastasen gefunden, an den Folgen verstarb letztendlich der oben Erwähnte nach 22 Monaten, die beiden anderen blieben über im Mittel 68 Monate rezidivfrei.

#### 3.2.3.2 Vergleich der einzigen S III Patientin ohne CLND mit den sieben S III Patienten mit CLND

Die einzige S III Patientin mit zwei positiven SLNs und ohne CLND verstarb nach 22 Monaten melanomunabhängig und ohne Nachweis neuer Melanometastasen.

Von den insgesamt sieben S III Erkrankten mit zwei befallenen SLNs und mit CLND verstarben an den Folgen des Melanoms vier (57%) nach durchschnittlich 30 Monaten: Zwei davon hatten bei CLND einen Positivbefund gehabt und zwei einen Negativbefund; der Krankheitsverlauf stellt sich tabellarisch dar wie folgt:

S III Patienten : melanombedingt Verstorbene mit zwei positiven SLNs mit CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose bzgl. der Bildung von Metastasen und Todeszeitpunkt:

	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK-Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen	Todeszeitpunkt
Patient Nr.62	-	19 Monate nach Ed	19 Monate nach Ed	20 Monate nach Ed
Patient Nr.67	-	-	09 Monate nach Ed	37 Monate nach Ed
<b>Patient Nr.77</b>	<b>05 Monate nach Ed</b>	<b>10 Monate nach Ed</b>	<b>17 Monate nach Ed</b>	<b>46 Monate nach Ed</b>
<b>Patient Nr.97</b>	<b>-</b>	<b>04 Monate nach Ed</b>	<b>05 Monate nach Ed</b>	<b>16 Monate nach Ed</b>

**Tabelle 29: Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: Verstorbene aus S III mit CLND, die rot gekennzeichneten Patientenfälle waren bei der histologischen Auswertung Non-SLN positiv**

Die übrigen drei Patienten aus dieser Gruppe wurden im Mittel 92 Monate nachbeobachtet, wobei nur einer von ihnen nach 56 Monaten Intransitmetastasen hatte (operative Sanierung), im weiteren Verlauf aber keine Tumorprogression zeigte (letzter Follow-up-Zeitpunkt nach 103 Monaten). Bei allen dreien waren Non-SLNs befallen gewesen.

### 3.2.4 Patienten mit drei positiven SLNs

#### 3.2.4.1 Die S I Patientin mit CLND:

Die S I Patientin, die sich nach Diagnose dreier befallener SLNs für eine CLND entschieden hatte, blieb innerhalb der Beobachtungsperiode von 61 Monaten rezidivfrei: Ihr histologischer CLND-Befund war negativ ausgefallen.

#### 3.2.4.2 Vergleich der einzigen S III Patientin ohne CLND mit den vier S III Patienten mit CLND

Auch die S III Erkrankte mit drei befallenen SLNs ohne CLND erfreute sich während ihres Follow-ups von 31 Monaten der Metastasenfreiheit.

Von den vier übrigen S III Patienten mit drei positiven SLNs und CLND verstarben drei nach im Mittel 32 Monaten melanombedingt, die vierte Patientin hatte über 60 beobachtete Monate keine Metastasen: Bei ihr und einer verstorbenen Patientin hatte der Non-SLN-Befund Befall gezeigt, die beiden anderen Verstorbenen waren bzgl. ihrer Non-SLNs histologisch unauffällig gewesen, Tabelle 30 zeigt den jeweiligen Verlauf:

S III Patienten : melanombedingt Verstorbene mit drei positiven SLNs mit CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose bzgl. der Bildung von Metastasen und Todeszeitpunkt:

	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK-Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen	Todeszeitpunkt
<b>Patient Nr.64</b>	<b>-</b>	<b>12 Monate nach Ed</b>	<b>19 Monate nach Ed</b>	<b>39 Monate nach Ed</b>
Patient Nr.71	16 Monate nach Ed	35 Monate nach Ed	35 Monate nach Ed	35 Monate nach Ed
Patient Nr.75	-	-	21 Monate nach Ed	23 Monate nach Ed

**Tabelle 30: Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: Verstorbene aus S III mit CLND, der rot gekennzeichnete Patientenfall war bei der histologischen CLND Auswertung Non-SLN positiv**

### 3.2.5 Patienten mit vier positiven SLNs

#### 3.2.5.1 Die zwei S III Patienten mit CLND:

Beide Patienten mit vier positiven SLNs und CLND verstarben nach durchschnittlich 27 Monaten an den Folgen des Melanoms. Bei einem von ihnen hatten sich Non-SLN Metastasen herausgestellt. Tabelle 31 bietet einen Verlaufsvergleich:

S III Patienten : melanombedingt Verstorbene mit vier positiven SLNs mit CLND : Monatsangabe nach Primärtumordiagnose bzgl. der Bildung von Metastasen und Todeszeitpunkt:

	Nachweis von Intransitmetastasen	Nachweis von reg. LK-Metastasen	Nachweis von Fernmetastasen	Todeszeitpunkt
Patient Nr.092	-	07 Monate nach Ed	25 Monate nach Ed	27 Monate nach Ed
Patient Nr.100	-	-	22 Monate nach Ed	26 Monate nach Ed

**Tabelle 31: Übersicht über die Metastasenbildung im Verlauf: Erkrankte S III Patienten mit CLND, der rot gekennzeichnete Patientenfall war bei der histologischen CLND Auswertung Non-SLN positiv**

### 3.3 Anzahl der positiven Non-SLNs in Augsburg und Göttingen

Insgesamt wurden in Augsburg bei der Auswertung der CLND-Dissektate von 2.680 aufgefundenen Non-SLNs mit Minimum sieben Non-SLNs und Maximum 48 Non-SLNs (Mittelwert 27 Non-SLNs) 100 positive Non-SLNs diagnostiziert (4%), in Göttingen stellten sich von 1.255 gefundenen Non-SLNs mit Minimum sieben Non-SLNs und Maximum 54 Non-SLNs (Mittelwert 17 Non-SLNs) 36 als positiv heraus (3%).

Die 100 positiven Non-SLNs in Augsburg verteilten sich mit 22 x 1 Non-SLN, 9 x 2 Non-SLNs, 2 x 3 Non-SLNs, 3 x 4 Non-SLNs, 1 x 6 Non-SLNs, 1 x 7 Non-SLNs, 1 x 8 Non-SLNs, 1 x 10 Non-SLNs und 1 x 11 Non-SLNs, die 36 positiven Non-SLNs in Göttingen mit 13 x 1 Non-SLN, 7 x 2 Non-SLNs und 3 x 3 Non-SLNs.

### 3.4 Non-SLN Ergebnisse bei S I / S II / S III CLND Patienten beider Städte

Wie aus der folgenden Tabelle zu entnehmen ist, hatten 88% der Augsburger S I Patienten bei histologischer Auswertung des CLND-Präparates keinen Non-SLN-Befall, ebenso 85% der S II Patienten und 46% der S III Patienten:

S-Stadium:	Patientenzahl mit Befall nachgeschalteter LK:		Gesamtzahl
	Zahl ohne Befall	Zahl mit Befall	
<b>I</b>	14	2	<b>16</b>
<b>II</b>	29	5	<b>34</b>
<b>III</b>	29	34	<b>63</b>
<b>Gesamt</b>	<b>72</b>	<b>41</b>	<b>113</b>

**Tabelle 32: Kontingenztabelle S - Stadium und Non-SLN-Befunde der CLND Patienten aus Augsburg: Insgesamt zeigte sich im CLND-Dissektat bei 36% der Patienten ein positiver Non-SLN Befund**

Tabelle 33 weist ein ähnliches Verhältnis auf: 88% der Göttinger S I Patienten zeigten keinen Non-SLN-Befall, ebenso 82% der S II Patienten und 57% der S III Patienten:

S-Stadium:	Patientenzahl mit Befall nachgeschalteter LK:		Gesamtzahl
	Zahl ohne Befall	Zahl mit Befall	
<b>I</b>	15	2	<b>17</b>
<b>II</b>	18	4	<b>22</b>
<b>III</b>	21	16	<b>37</b>
<b>Gesamt</b>	<b>54</b>	<b>22</b>	<b>76</b>

**Tabelle 33: Kontingenztabelle für das S - Stadium und die Non-SLN-Befunde der CLND Patienten aus Göttingen: Insgesamt zeigte sich im CLND-Dissektat bei 29% der Patienten ein positiver Non-SLN Befund**

### 3.5 Überblick über Verläufe aller S-Gruppen beider Städte

#### 3.5.1 Augsburg und Göttinger Patienten ohne CLND

Wie Tabelle 34 zeigt, entwickelten sieben von 54 S I / S II Patienten aus Augsburg ohne CLND regionäre Lymphknotenmetastasen im Verlauf (13%), ebenso viele hatten Fernmetastasen und starben letztendlich an den Melanommetastasen, wohingegen von den sieben S III Patienten ohne CLND zwei regionäre Lymphknotenmetastasen entwickelten (29%), wobei einer der Patienten danach Fernmetastasen hatte und im Verlauf verstarb:

	reg. LK-Metastasen	Fernmetastasen	melanommetastasen-bedingter Tod	Gesamtzahl der Pat. ohne CLND
S I	5	5	5	34
S II	2	2	2	20
S III	2	1	1	7

**Tabelle 34:** Augsburg Gruppe ohne CLND: Anzahl der Patienten, die im Verlauf regionäre LK- und/oder Fernmetastasen entwickelten und /oder metastasenbedingt verstarben sowie Gesamtanzahl der Patienten ohne CLND für S I, S II und S III

In Göttingen hatten fünf von 22 S I / S II Patienten ohne CLND im Verlauf regionäre Lymphknotenmetastasen (23%), sieben von den 22 (32%) entwickelten Fernmetastasen, und fünf davon verstarben an den Folgen des Melanoms. Von den vier S III Patienten aus Göttingen ohne CLND entwickelte ein Patient regionäre Lymphknotenmetastasen (25%), keiner verstarb in der Beobachtungszeit am Melanom. Die Tabelle 35 gibt einen Überblick:

	reg. LK-Metastasen	Fernmetastasen	melanommetastasen-bedingter Tod	Gesamtzahl der Pat. ohne CLND
S I	2	3	1	10
S II	3	4	4	12
S III	1	0	0	4

**Tabelle 35:** Göttinger Gruppe ohne CLND: Anzahl der Patienten, die im Verlauf regionäre LK- und/oder Fernmetastasen entwickelten und /oder metastasenbedingt verstarben sowie Gesamtanzahl der Patienten ohne CLND für S I, S II und S III

### 3.5.2 Augsburgener und Göttinger Patienten mit CLND

Sechs von 50 Augsburgener S I / S II Patienten mit CLND entwickelten im Verlauf regionäre Lymphknotenmetastasen (12%), 15 von diesen 50 hatten Fernmetastasen (30%) und zwölf davon verstarben in der Folge melanombedingt (24%). Im Vergleich dazu hatten 15 Augsburgener S III Patienten von 62 (24%) regionäre Lymphknotenmetastasen, 28 entwickelten Fernmetastasen (45%), und 23 verstarben in der Beobachtungszeit an den Folgen der Metastasen (37%). Einen tabellarischen Überblick bietet die folgende Aufstellung:

	reg. LK-Metastasen	Fernmetastasen	melanommetastasen-bedingter Tod	Gesamtzahl der Pat. mit CLND
S I	2	4	4	16
S II	4	11	8	34
S III	15	28	23	62

**Tabelle 36:** Augsburgener Gruppe mit CLND: Anzahl der Patienten, die im Verlauf regionäre Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen entwickelten und /oder melanommetastasenbedingt verstarben sowie Gesamtanzahl der Patienten ohne CLND für S I, S II und S III

Im Vergleich dazu bildete nur einer von 29 Göttinger S I / S II Patienten mit CLND regionäre Lymphknotenmetastasen (3%), fünf entwickelten Fernmetastasen (17%) und vier verstarben an den Folgen (14%). Von den 37 S III Patienten mit CLND entwickelten neun regionäre Lymphknotenmetastasen (24%), 17 hatten Fernmetastasen (46%) und 16 davon verstarben an den Folgen (43%). Tabelle 37 bietet einen Überblick:

	reg. LK-Metastasen	Fernmetastasen	melanommetastasen-bedingter Tod	Gesamtzahl der Pat. mit CLND
S I	1	2	1	17
S II	0	3	3	22
S III	9	17	16	37

**Tabelle 37:** Göttinger Gruppe mit CLND: Anzahl der Patienten, die im Verlauf regionäre Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen entwickelten und /oder melanommetastasenbedingt verstarben sowie Gesamtanzahl der Patienten mit CLND für S I, S II und S III

### 3.6 Binär logistische Regressionsanalysen für Patienten beider Städte

Betrachtet man nun die in der Literatur gewöhnlich genannten Faktoren (Geschlecht, Alter, Primärtumorlokalisation am Bein, Primärtumordicke nach Breslow, Ulzerationsstatus, Zahl der positiven SLNs und SLN-Eindringtiefe), von denen ein Non-SLN Befall abhängt, mittels binär logistischer Regression, so ergibt sich bei der Augsburger Gruppe allein für die SLN-Eindringtiefe ein sehr signifikantes Ergebnis mit  $p = 0,009$ , die Primärtumorlokalisation am Bein erweist sich in seiner Voraussagekraft als signifikanter Parameter mit  $p = 0,019$  (Tabelle 38):

Potentielle Einflussfaktoren für Non-SLN-Befall:	Wald	Signifikanz (p)	Exp(B)
Geschlecht	1,276	0,259	0,590
Alter	1,198	0,274	1,018
Bein	5,493	0,019	2,985
Breslow	0,082	0,775	1,079
Ulzeration	0,099	0,753	0,825
Zahl der pos. SLNs	0,156	0,693	1,136
SLN-Eindringtiefe	6,851	0,009	1,703
Konstante	6,062	0,014	0,053

**Tabelle 38:** Augsburg: Binär logistische Regressionsanalyse zur Ermittlung unabhängiger Einflussfaktoren auf den Befall nachgeschalteter Lymphknoten

In Göttingen ergibt sich bei derselben Analyse derselben Faktoren die sehr signifikante Einflussgröße des Ulzerationsstatus mit  $p = 0,01$  und die SLN-Eindringtiefe zeigt signifikanten Einfluss mit  $p = 0,015$ , wie die folgende Tabelle zeigt:

Potentielle Einflussfaktoren für Non-SLN-Befall:	Wald	Signifikanz (p)	Exp(B)
Geschlecht	1,144	0,285	0,520
Alter	0,769	0,380	1,017
Bein	0,001	0,971	1,022
Breslow	0,381	0,537	0,909
Ulzeration	6,563	0,010	5,917
Zahl der pos. SLNs	3,247	0,072	2,231
SLN-Eindringtiefe	5,904	0,015	1,748
Konstante	6,757	0,009	0,012

**Tabelle 39:** Göttingen: Binär logistische Regressionsanalyse zur Ermittlung unabhängiger Einflussfaktoren auf den Befall nachgeschalteter Lymphknoten



Betrachtet man hingegen die Patientenstichproben von Augsburg und Göttingen in der Synopsis (Tabelle 40), so ergibt sich ein höchst signifikantes Ergebnis für die SLN-Eindringtiefe als Voraussageparameter ( $p < 0,001$ ). In diesem Fall wurde zu den oben angegebenen Einflussgrößen die Einflussgröße „Stadt“ hinzugefügt:

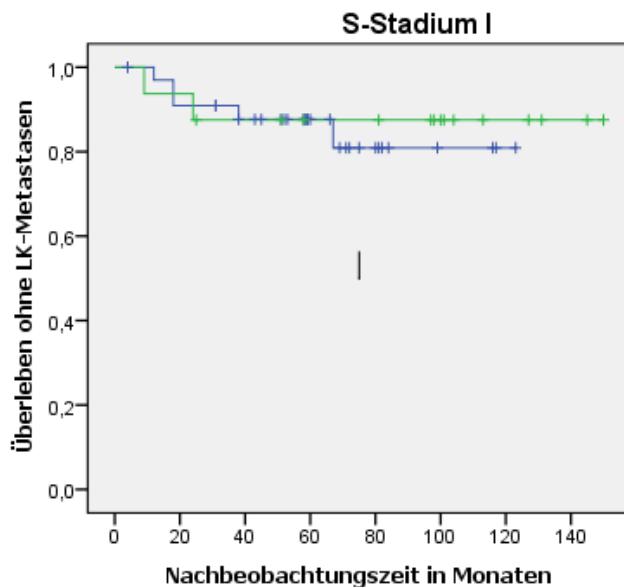
Potentielle Einflussfaktoren für Non-SLN-Befall:	Wald	Signifikanz (p)	Exp(B)
Stadt	0,754	0,385	1,359
Geschlecht	3,389	0,066	0,531
Alter	0,226	0,634	1,005
Bein	1,832	0,176	1,576
Breslow	0,475	0,491	0,953
Ulzeration	1,159	0,282	1,510
Zahl der pos. SLNs	3,216	0,073	1,515
<b>SLN-Eindringtiefe</b>	26,022	<b>&lt;0,001</b>	2,117
Konstante	16,319	<0,001	0,043

**Tabelle 40: Kombination von Augsburg und Göttingen: Binär logistische Regressionsanalyse zur Ermittlung unabhängiger Einflussfaktoren auf den Befall nachgeschalteter Lymphknoten, das Hinzufügen des Parameters „Stadt“ ergab keine Signifikanz**

### 3.7 Manifestation von Melanometastasen im Verlauf

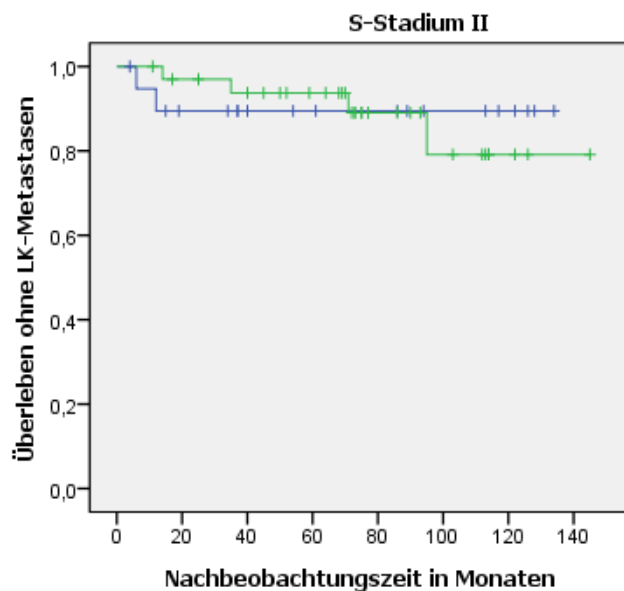
#### 3.7.1 Augsburg: S I / S II Patienten und Bildung regionärer LK-Metastasen

Die folgenden zwei Kaplan-Meier Kurven der Augsburger Patienten mit Stadium S I und S II zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit CLND bzw. ohne CLND im Hinblick auf die Bildung regionärer Lymphknotenmetastasen im Verlauf [p (S I) = 0,756, p (S II) = 0,945]:



**Abbildung 6:**

Manifestation von LK-Metastasen bei den Augsburger S I Patienten mit CLND (grüne Kurve) und ohne CLND (blaue Kurve). Die senkrechten Strichmarken in den Kaplan-Meier-Kurven definieren die sog. zensierten Fälle, bei welchen bis zum durch den Strich bezeichneten Ende der individuellen Nachbeobachtungszeit keine regionären LK-Metastasen auftraten.

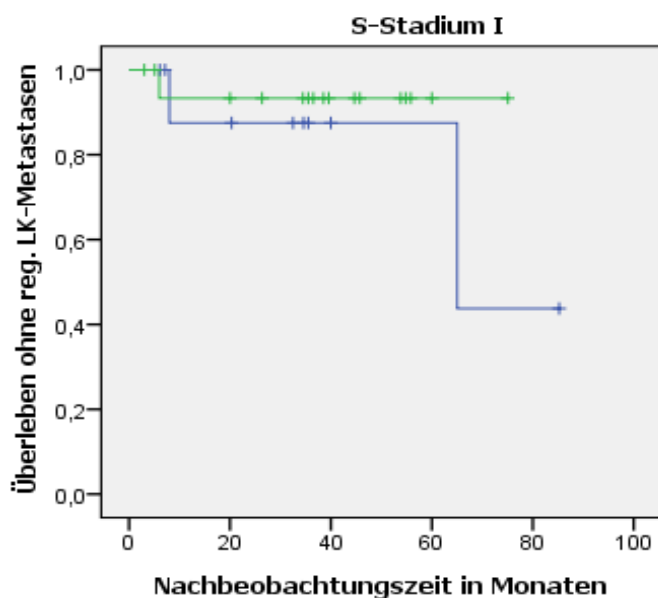


**Abbildung 7:**

Manifestation von LK-Metastasen bei den Augsburger S II Patienten mit CLND (grüne Kurve) und ohne CLND (blaue Kurve). Die senkrechten Strichmarken in den Kaplan-Meier-Kurven definieren die sog. zensierten Fälle, bei welchen bis zum durch den Strich bezeichneten Ende der individuellen Nachbeobachtungszeit keine regionären LK-Metastasen auftraten.

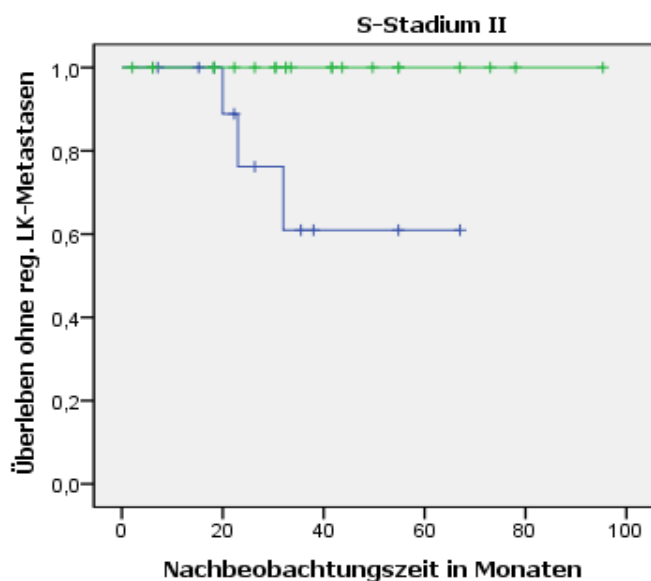
### 3.7.2 Göttingen: S I / S II Patienten und Bildung regionärer LK-Metastasen

Für die Göttinger Patienten zeigen die Kaplan-Meier Kurven ebenfalls keinen signifikanten Unterschied, was die Entwicklung regionärer Lymphknotenmetastasen der S I Patienten mit bzw. ohne CLND im Verlauf angeht ( $p = 0,202$ ; Abb. 8), für die S II Patienten ergibt sich mit  $p = 0,021$  ein signifikanter Unterschied zugunsten der Patienten mit CLND (Abb. 9):



**Abbildung 8:**

Manifestation von LK-Metastasen bei S I Patienten aus Göttingen mit CLND (grüne Kurve) und ohne CLND (blaue Kurve). Die senkrechten Strichmarken in den Kaplan-Meier-Kurven definieren die sog. zensierten Fälle, bei welchen bis zum durch den Strich bezeichneten Ende der individuellen Nachbeobachtungszeit keine regionären LK-Metastasen auftraten.

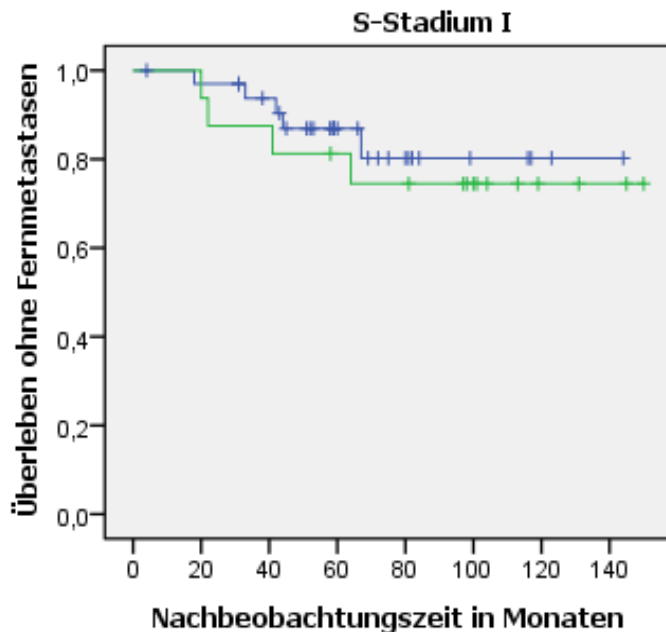


**Abbildung 9:**

Manifestation von LK-Metastasen bei S II Patienten aus Göttingen mit CLND (grüne Kurve) und ohne CLND (blaue Kurve). Die senkrechten Strichmarken in den Kaplan-Meier-Kurven definieren die sog. zensierten Fälle, bei welchen bis zum durch den Strich bezeichneten Ende der individuellen Nachbeobachtungszeit keine regionären LK-Metastasen auftraten.

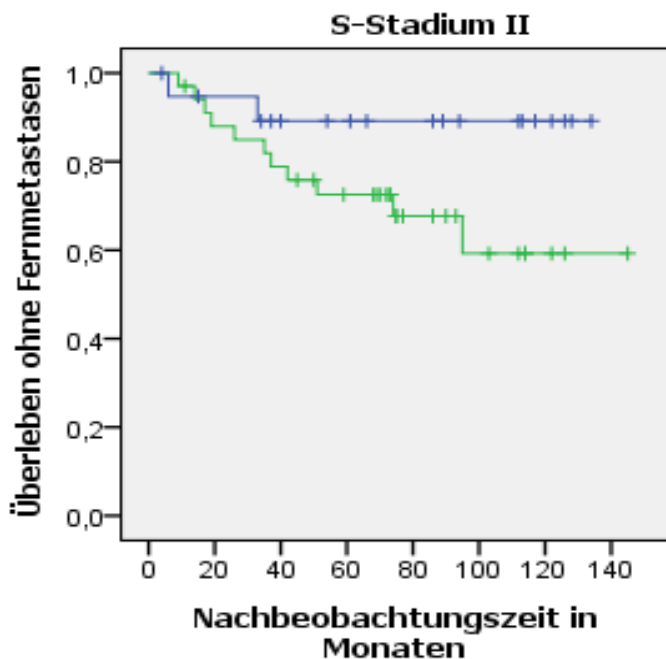
### 3.7.3 Augsburg: S I / S II Patienten und Bildung von Fernmetastasen

Die Kaplan-Meier-Kurven, die die Verläufe der Augsburger S I / S II Patienten mit bzw. ohne CLND hinsichtlich der Bildung von Fernmetastasen darstellen (Abb. 10 und 11) zeigen mit  $p(S I) = 0,575$  und  $p(S II) = 0,107$  keine signifikanten Unterschiede:



**Abbildung 10:**

Manifestation von Fernmetastasen bei den Augsburger S I Patienten mit CLND (grüne Kurve) und ohne CLND (blaue Kurve). Die senkrechten Strichmarken in den Kaplan-Meier-Kurven definieren die sog. zensierten Fälle, bei welchen bis zum durch den Strich bezeichneten Ende der individuellen Nachbeobachtungszeit keine Fernmetastasen auftraten.

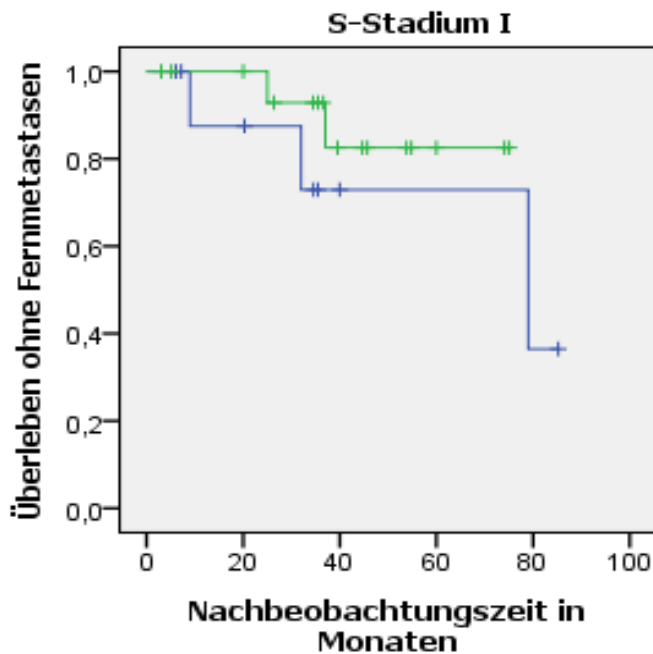


**Abbildung 11:**

Manifestation von Fernmetastasen bei den Augsburger S II Patienten mit CLND (grüne Kurve) und ohne CLND (blaue Kurve). Die senkrechten Strichmarken in den Kaplan-Meier-Kurven definieren die sog. zensierten Fälle, bei welchen bis zum durch den Strich bezeichneten Ende der individuellen Nachbeobachtungszeit keine Fernmetastasen auftraten.

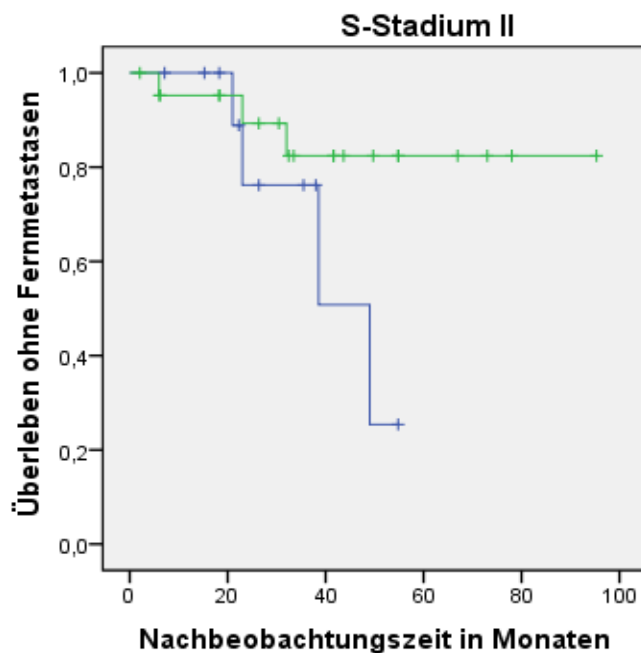
### 3.7.4 Göttingen: S I / S II Patienten und Bildung von Fernmetastasen

Auch die Kurvenverläufe der Göttinger S I / S II Patienten mit bzw. ohne CLND (Abb. 12 und 13) weisen keinen signifikanten Unterschied auf, wobei gilt:  $p(S I) = 0,231$  und  $p(S II) = 0,195$ .



**Abbildung 12:**

Manifestation von Fernmetastasen bei den Göttinger S I Patienten mit CLND (grüne Kurve) und ohne CLND (blaue Kurve). Die senkrechten Strichmarken in den Kaplan-Meier-Kurven definieren die sog. zensierten Fälle, bei welchen bis zum durch den Strich bezeichneten Ende der individuellen Nachbeobachtungszeit keine Fernmetastasen auftraten.



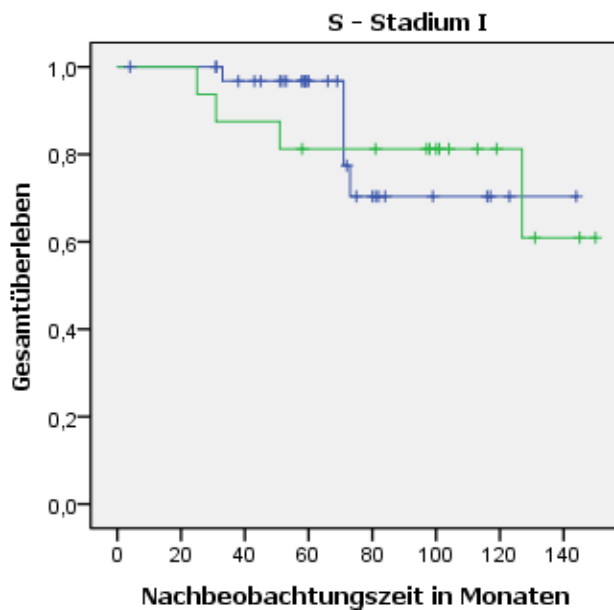
**Abbildung 13:**

Manifestation von Fernmetastasen bei den Göttinger S II Patienten mit CLND (grüne Kurve) und ohne CLND (blaue Kurve). Die senkrechten Strichmarken in den Kaplan-Meier-Kurven definieren die sog. zensierten Fälle, bei welchen bis zum durch den Strich bezeichneten Ende der individuellen Nachbeobachtungszeit keine Fernmetastasen auftraten.

## 3.8 Melanombezogenes Überleben

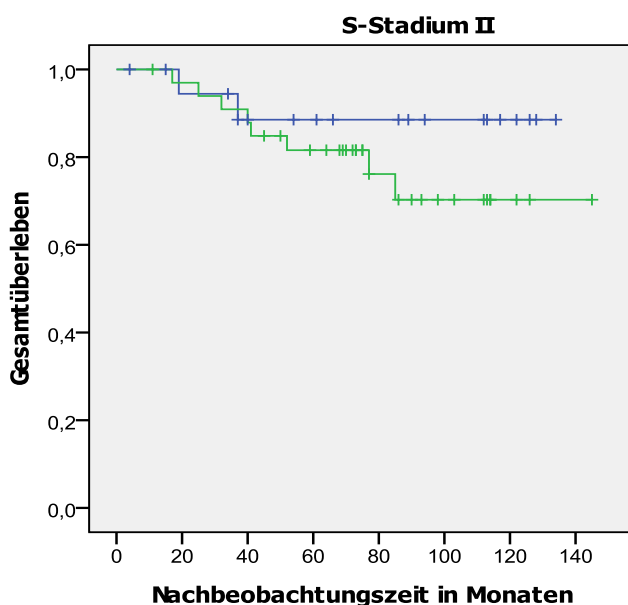
### 3.8.1 Augsburger Gruppe: S I / S II Patienten

Vergleichbar stellt sich das melanombezogene Gesamtüberleben der S I und S II Patienten mit bzw. ohne CLND bei beiden S-Klassen ohne signifikanten Unterschied dar, bei den S I Patienten beträgt  $p = 0,970$ , bei S II nimmt  $p$  den Wert  $0,302$  an. Die im Folgenden dargestellten Kaplan-Meier Kurven (Abb. 14 und 15) zeigen das melanombezogene Gesamtüberleben beider Klassen:



**Abbildung 14:**

Melanombezogenes Gesamtüberleben bei den Augsburger S I Patienten mit CLND (grüne Kurve) und ohne CLND (blaue Kurve). Die senkrechten Strichmarken in den Kaplan-Meier-Kurven definieren die sog. zensierten Fälle, bei welchen bis zum durch den Strich bezeichneten Ende der Nachbeobachtungszeit des einzelnen Patienten kein melanombedingter Tod eintrat.



**Abbildung 15:**

Melanombezogenes Gesamtüberleben bei den Augsburger S II Patienten mit CLND (grüne Kurve) und ohne CLND (blaue Kurve). Die senkrechten Strichmarken in den Kaplan-Meier-Kurven definieren die sog. zensierten Fälle, bei welchen bis zum durch den Strich bezeichneten Ende der Nachbeobachtungszeit des einzelnen Patienten kein melanombedingter Tod eintrat.

### 3.8.2 Göttinger Gruppe: S I / S II Patienten

Mit  $p = 0,508$  (S I) und  $p = 0,173$  ergibt sich weder für das melanombezogene Gesamtüberleben der Patienten der Göttinger S I Gruppe noch für das der S II Gruppe ein signifikanter Unterschied für die Therapieform mit CLND bzw. ohne CLND. Aufgrund der geringen Patientenanzahl gebe anstelle der Kaplan-Meier-Kurven die zugehörige Ereignistabelle einen Verlaufsüberblick:

<b>S-Stadien:</b>	<b>CLND: 0=keine CLND 1 = CLND</b>	<b>Anzahl der Patienten:</b>	<b>Anzahl der melanombedingt verstorbenen Patienten:</b>
S I	0	10	1
	1	17	1
S II	0	12	4
	1	22	3
S III	0	4	0
	1	37	16

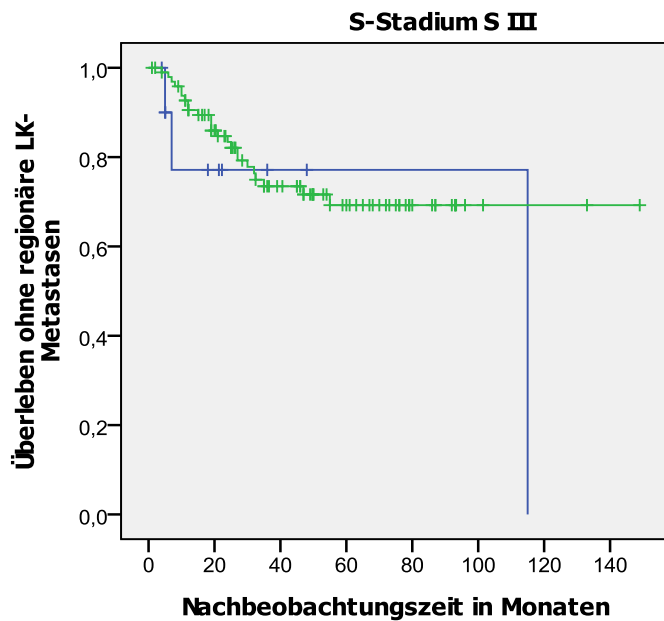
**Tabelle 41: Übersicht über das Gesamtüberleben der 102 Göttinger Patienten mit und ohne CLND (0 = es wurde keine CLND durchgeführt; 1 = es wurde eine CLND durchgeführt) mit Einordnung der Patienten in S I, S II und S III.**

### 3.9 Verlaufsübersicht über alle S III Patienten beider Städte

Die relativ kleine Anzahl der Patienten ohne CLND der S III Gruppe (in beiden Zentren wurden im Ganzen nur elf S III Patienten von insgesamt 111 S III Patienten ohne CLND therapiert) legt nahe, eine Evaluation aus der Zusammenschau beider Städte vorzunehmen.

### 3.9.1 Kaplan-Meier-Kurven: Entwicklung reg. LK-Metastasen bei S III

Der Log-Rank Test ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit CLND und der Gruppe ohne CLND ( $p = 0,404$ ; Abb.16):

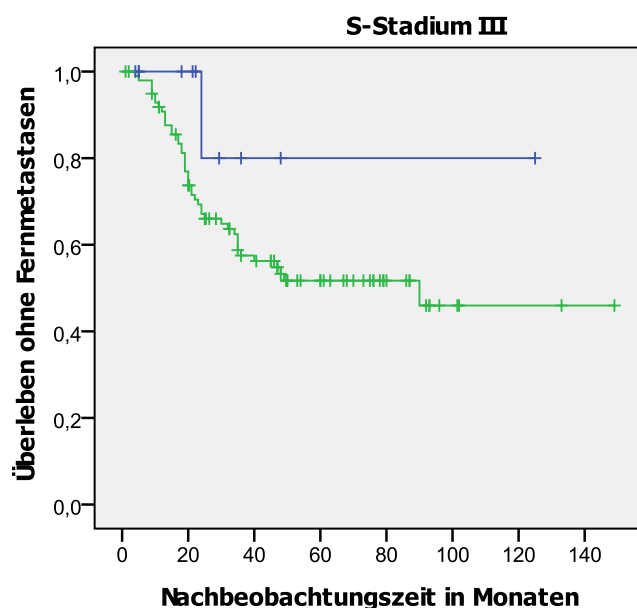


**Abbildung 16:**

Manifestation von LK-Metastasen bei den Augsburger und Göttinger S III Patienten mit CLND (grüne Kurve) und ohne CLND (blaue Kurve). Die senkrechten Strichmarken in den Kaplan-Meier-Kurven definieren die sog. zensierten Fälle, bei welchen bis zum durch den Strich bezeichneten Ende der individuellen Nachbeobachtungszeit keine regionären LK-Metastasen auftraten. Drei von elf Patienten ohne CLND (27%) entwickelten im Verlauf regionäre LK-Metastasen und ebenso 24 von 100 Patienten mit CLND (24%).

### 3.9.2 Kaplan-Meier-Kurven: Entwicklung von Fernmetastasen bei S III

Auch in diesem Fall ergibt der Log-Rank-Test mit  $p = 0,167$  keinen signifikanten Unterschied zwischen der Therapie ohne CLND und mit CLND (Abb.17).



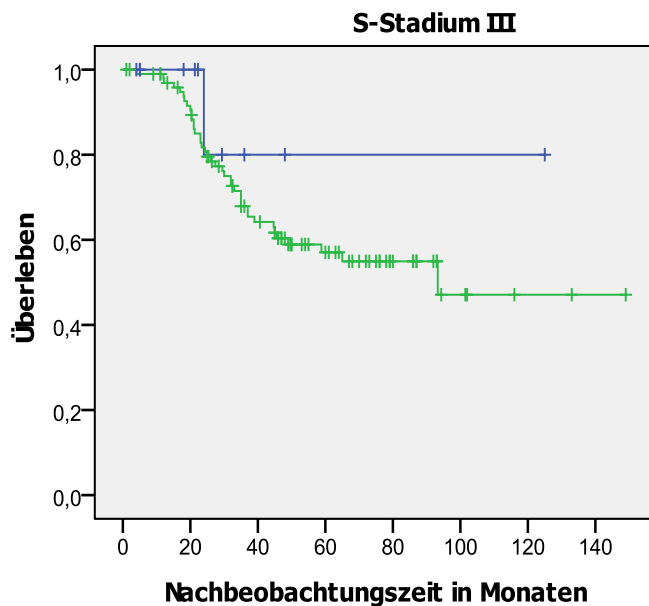
**Abbildung 17:**

Manifestation von Fernmetastasen bei den Augsburger und Göttinger S III Patienten mit CLND (grüne Kurve) und ohne CLND (blaue Kurve). Die senkrechten Strichmarken in den Kaplan-Meier-Kurven legen die sog. zensierten Fälle fest, bei welchen bis zum durch den Strich bezeichneten Ende der individuellen Nachbeobachtungszeit keine Fernmetastasen auftraten. Einer von elf Patienten ohne CLND (9%) entwickelte im Verlauf Fernmetastasen und ebenso 44 von 100 Patienten mit CLND (44%).



### 3.9.3 Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtüberleben bei S III

Der Log-Rank Test zeigt mit  $p = 0,352$  keinen signifikanten Unterschied zwischen den S III Patienten mit CLND und jenen ohne CLND, die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sehen aus, wie in der Abbildung 18 folgt:



**Abbildung 18:**

Melanombezogenes Gesamtüberleben bei den Augsburger und Göttinger S III Patienten mit CLND (grüne Kurve) und ohne CLND (blaue Kurve). Die senkrechten Strichmarken in den Kaplan-Meier-Kurven definieren die sog. zensierten Fälle, bei welchen bis zu dem durch den Strich bezeichneten Ende der angegebenen individuellen Nachbeobachtungszeit kein melanombedingter Tod eintrat. Einer von elf Patienten ohne CLND (9%) verstarb im Verlauf metastasenbedingt und ebenso verstarben 39 von 100 Patienten mit CLND (39%) melanombedingt.

## 3.10 Multivarianzanalysen nach Cox zur Ermittlung voneinander unabhängiger Einflussfaktoren auf verschiedene Zielgrößen

### 3.10.1 Zielgröße regionäre Lymphknotenmetastasen

Betrachtet man die im Folgenden tabellarisch aufgelisteten Variablen „Stadt Geschlecht, Alter, Tumorlokalisierung am Bein, Primärtumordicke, Ulzerationsstatus, Zahl der positiven SLNs, SLN-Eindringtiefe d und die CLND“ als mögliche die spätere Metastasenbildung in den regionalen Lymphknoten beeinflussende Faktoren, so ergibt sich als einziger hochsignifikanter Faktor die SLN-Eindringtiefe, wie die nachfolgende Übersicht in Tabelle 42 zeigt:

	Wald	Signifikanz	Exp(B)
Stadt	0,111	0,738	1,123
Geschlecht	0,303	0,582	0,842
Alter	0,736	0,391	1,009
Bein	2,187	0,139	1,601
Primärtumordicke	1,091	0,296	1,056
ulzeriert	1,333	0,248	1,521
Zahl pos. SLNs	0,569	0,451	1,187
SLN Eindringtiefe d	10,784	0,001	1,421
CLND	1,576	0,209	0,611

**Tabelle 42: Coxregression zur Ermittlung unabhängiger Einflussfaktoren auf die Metastasenbildung in Non SLNs, die Operationszentren Augsburg und Göttingen sind in der Analyse mit berücksichtigt**

### 3.10.2 Zielgröße Fernmetastasen

Unter Verwendung derselben Variablen, wie oben beschrieben, ergibt sich bei der multivariaten Analyse zur Ermittlung voneinander unabhängiger Einflussfaktoren auf die Bildung von Fernmetastasen eine hohe Signifikanz für die SLN-Eindringtiefe und die Primärtumordicke sowie eine Signifikanz für den Ulzerationsstatus; die folgende Tabelle (Tab.43) zeigt die Werte im Vergleich:

	Wald	Signifikanz	Exp(B)
Stadt	0,023	0,880	0,963
Geschlecht	2,192	0,139	1,432
Alter	2,061	0,151	1,012
Bein	0,742	0,389	1,232
Primärtumordicke	6,077	0,014	1,097
ulzeriert	3,941	0,047	1,709
Zahl pos. SLNs	0,044	0,834	0,965
SLN Eindringtiefe d	6,231	0,013	1,244
CLND	2,504	0,114	1,691

**Tabelle 43: Coxregression zur Ermittlung unabhängiger Einflussfaktoren auf die Fernmetastasenbildung, die Operationszentren Augsburg und Göttingen sind in der Analyse mit berücksichtigt**

### 3.10.3 Zielgröße metastasenbedingter Tod

Multivarianzanalysen mit den oben genannten identischen Variablen und dem Zielfaktor des metastasenbedingten Todes ergaben höchste Signifikanz für die SLN-Eindringtiefe und das Alter und hohe Signifikanz für den Ulzerationsstatus, wie Tabelle 44 zeigt:

	Wald	Signifikanz	Exp(B)
Stadt	0,021	0,885	0,961
Geschlecht	2,137	0,144	1,466
Alter	6,830	0,009	1,024
Bein	0,010	0,919	1,027
Primärtumordicke	2,784	0,095	1,072
ulzeriert	5,131	0,023	1,950
Zahl pos. SLNs	0,287	0,592	0,902
SLN Eindringtiefe d	7,799	0,005	1,303
CLND	1,642	0,200	1,601

**Tabelle 44: Coxregression zur Ermittlung unabhängiger Einflussfaktoren auf den metastasenbedingten Tod, die Operationszentren Augsburg und Göttingen sind in der Analyse mit berücksichtigt**

## 4 Diskussion

### 4.1 Wie ist das aktuelle Procedere bei positiven SLNs?

Die vorliegenden zwei Kohorten von Melanompatienten zeichnen sich dadurch aus, dass sich bei allen am Hautkrebs Erkrankten histologisch einer oder mehrere Sentinellymphknoten als von Melanomzellen befallen herausstellte bzw. herausstellten. Bisher galt in der Therapie die Lehrmeinung, bei positiven SLNs müsse in jedem Fall eine radikale Lymphknotendissektion angeschlossen werden (Cascinelli et al., 2006; Cecchi et al., 2006; Balch et al, 2009; Krönig, 2008) in den „Leitlinien und Empfehlungen“ der „Dermatologischen Qualitätssicherung“ stellt sich dies unmissverständlich formuliert dar, wie folgt: „Vorgehen bei Patienten mit Wächterlymphknotenbiopsie mit Nachweis von Mikrometastasen: Bisher ist nicht durch Studien gesichert, dass eine radikale Lymphadenektomie einen prognostischen Vorteil bringt. Eine Ausräumung der entsprechenden Lymphknotenstation (radikale Lymphadenektomie) wird (...) allerdings empfohlen [Essner et al. 1999, Wagner et al. 1999, 2000] (...).“ (E 3.3.6, Korting et al. 2005, 4. Auflage).

## **4.2 Wie lassen sich die Ergebnisse dieser Arbeit interpretieren?**

### **4.2.1 Hat die Anzahl der positiven SLNs prognostischen Aussagewert?**

Die Tatsache, dass sich bei beiden Stichproben die Patienten mit einem positiven SLN fast gleichmäßig auf alle S-Klassen verteilen, die Tendenz zur höheren S-Klasse ab zwei befallenen SLNs aber deutlich war, führt zur Annahme, dass die Anzahl der befallenen SLNs - wie auch in der AJCC-Klassifikation von 2009 (Balch et al., 2009) ausgewiesen - einen möglichen Vorhersageparameter für den weiteren Verlauf darstellt; die Verifizierung dieser These jedoch ergibt in den vorliegenden Stichproben weder in der binär logistischen Regressionsanalyse für den späteren Non-SLN Befall eine Signifikanz noch in den Multivarianzanalysen nach Cox mit den Zielgrößen von regionären Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen und metastasenbedingtem Tod. Die Diskrepanz dieser Forschungsergebnisse zwischen der AJCC-Klassifikation und dieser Arbeit könnte beispielsweise dadurch bedingt sein, dass die AJCC-Klassifikation sich auf eine vergleichsweise große Stichprobe mit ungefähr 3000 Melanomkranken bezieht, und bei der Zahl der befallenen LK weder quantitativ noch qualitativ klar unterscheidet zwischen SLN-Befall und Non-SLN-Befall.

### **4.2.2 Ist die CLND für S I / S II Patienten wirklich notwendig?**

Die Ergebnisse von Augsburg und Göttingen zeigen übereinstimmend, dass jeweils fast 90% der S I Patienten und über 80% der S II Patienten bei histologischer Auswertung des CLND-Präparates keinen Non-SLN Befall aufwiesen. Hier ist es von großer Bedeutung zu erwähnen, dass in den beiden Städten sowohl das Auswertungsverfahren der SLNs als auch das der Non-SLNs standardisiert gleichwertig durchgeführt wurde, d.h. dass beide Städte in der Aussage vergleichbar sind. Ähnliche Ergebnisse werden von zahlreichen Studien ausgewiesen (Akkooi et al., 2006; Dewar et al., 2004; Cascinelli et al., 2006; van der Ploeg et al., 2009). Van der Ploeg et al. weisen in ihrer Studie von 2009 auf die Tatsache hin, dass in der Mammakarzinomforschung bei heutigem Forschungsstand auf eine radikale axilläre Lymphknotenausräumung bei Patienten mit Mikrometastasen < 0,2 mm im SLN mit Sicherheit verzichtet werden kann (van der Ploeg et al., 2009). Eine ähnliche Ausgangsposition ergibt sich nun aus den Ergebnissen dieser Arbeit. Mögliche Konsequenzen werden im Verlauf zu diskutieren sein.

Die hier im Fokus stehenden Verlaufparameter „regionäre Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen“ und „Gesamtüberleben“ ergeben in Augsburg und Göttingen ein auf den ersten Blick unterschiedliches Bild. Die Anzahl der Augsburger Patienten, die ohne CLND und derjenigen, die mit CLND regionäre Lymphknotenmetastasen entwickeln, hält sich die Waage (13% versus 12%), während das Zahlenverhältnis in Göttingen bei 23% (Patienten ohne CLND mit LK-Metastasen) versus 3% (Patienten mit CLND mit LK-Metastasen) liegt. Die Kaplan-Meier Kurven mit dem Log-Rank Test zeigen hier lediglich bei den Göttinger S II Patienten mit  $p=0,021$  einen signifikanten Unterschied zugunsten der Patienten mit CLND.

Was die Bildung von Fernmetastasen bzw. den melanombedingten Tod betrifft, so schneidet die Augsburger S I / S II Gruppe ohne CLND besser ab als die Gruppe mit CLND (13% der Patienten ohne CLND mit Fernmetastasen versus 30% Patienten mit CLND mit Fernmetastasen und 13% der Patienten ohne CLND mit melanombedingtem Tod versus 24% der Patienten mit CLND mit melanombedingtem Tod). In Göttingen hingegen liegt genau der umgekehrte Sachverhalt vor mit 32% der Patienten ohne CLND mit Fernmetastasen versus 17% der Patienten mit CLND mit Fernmetastasen und 23% der Patienten ohne CLND mit melanombedingtem Tod versus 14% der Patienten mit CLND mit melanombedingtem Tod.

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven mit den Log-Rank-Tests ergeben für beide S I / S II-Gruppen aus beiden Städten allerdings weder für Fernmetastasenbildung noch für melanombedingten Tod einen signifikanten Unterschied zwischen der Therapie ohne CLND und mit CLND, aber sowohl bei beiden Gruppen (S I und S II) aus Augsburg als auch bei beiden aus Göttingen zeigen sich vor allem in den Log-Rank-Tests für die Patienten mit S II Stadium deutliche Tendenzen zugunsten der Therapie ohne CLND, bei der Augsburger Gruppe läßt sich zusätzlich bei den Kaplan-Meier-Kurven bezüglich der Fernmetastasenbildung und bezüglich des Gesamtüberlebens in den Abbildungen 10 und 11 (Fernmetastasen) sowie in den Abbildungen 14 und 15 (melanombezogenes Überleben) für S I und S II Patienten ohne CLND ein deutlich günstigerer Verlauf erkennen.

Die Tatsache, dass die Göttinger Gruppe mit insgesamt 22 untersuchten S I / S II Patienten ohne CLND weniger als die Hälfte Betroffene aufweist als Augsburg mit der Zahl von 54 S I / S II Patienten fällt hier bei der statistischen Auswertung sicher ebenso schwer ins Gewicht wie der außerordentliche Unterschied von durchschnittlich lediglich 38 Monaten Beobachtungszeit bei den Göttinger S I / S II Patienten im Vergleich zur durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 76 Monaten bei den Augsburger S I / S II Erkrankten. So bliebe abzuwarten, was der weitere Beobachtungszeitraum von 38 Monaten im Verlauf für die Göttinger Gruppe an den Tag legt.

Diese Ergebnisse sprechen zunächst für den von van Ploeg et al angedachten Ansatz, bei S I und S II Patienten auf eine CLND zu verzichten, und nicht nur, weil, wie in ihrer Studie von 2009 festgehalten, S I / S II Patienten per se schon ein relativ geringes Risiko von zusätzlichen Lymphknotenmetastasen haben, sondern auch weil die CLND in der Multivarianzanalyse nach Cox weder einen signifikanten Einfluss auf die Bildung von regionären LK-Metastasen und Fernmetastasen hat noch auf den metastasenbedingten Tod. Leider liegt die Beobachtungszeit der oben genannten Studie von van Ploeg et al. (2009) nur bei 33 Monaten und es fehlt eine Vergleichsgruppe von S I / S II Patienten mit CLND, sodass auch hier ein Gesamtvergleich nur bedingt möglich ist.

Gegner des Verzichts auf eine CLND bei positivem SLN wie z.B. Balch et al. (2009) führen allerdings ins Feld, dass bereits ein SLN Befall die Prognose per se verschlechtert und laut MSLT-1 eine CLND bei positiven SLNs das melanombezogene Überleben der Patienten mit positiven Non-SLNs signifikant verbessere. Der Fehler der Ausführung liegt allerdings darin, dass die Gruppe mit den negativen Non-SLNs in dieser Betrachtung offensichtlich ausgeblendet wird, abgesehen von der Tatsache, dass keine wirkliche Differenzierung der Eindringtiefen und somit eines höheren oder geringeren Metastasierungsrisikos vorhanden ist wie bei der S-Klassifikation: Keine

Studie bietet vergleichbar alle in dieser Arbeit berücksichtigten Parameter, z.B. die Patienten mit positiven Non-SLNs und die mit negativen Non-SLNs, und hat mit signifikanten Ergebnissen bewiesen, dass die CLND die Prognose beider Gruppen entscheidend verbessert.

#### **4.2.3 Sollte ein Verzicht auf die CLND auch bei S III erwogen werden?**

Zusammengenommen fand sich in den Kohorten aus beiden Städten in 50% der S III Fälle ein Non-SLN-Befall. Die Multivarianzanalyse nach Cox zur Ermittlung voneinander unabhängiger Einflussfaktoren auf die drei Zielgrößen „regionäre LK-Metastasen, Fernmetastasen und melanombedingter Tod“ ergab in allen drei Fällen (mit  $p = 0,001$ ,  $p = 0,013$  und  $p = 0,005$ ) ein sehr signifikantes Ergebnis für die SLN-Eindringtiefe. Auch in der Analyse für die Fernmetastasenbildung war die SLN-Eindringtiefe somit der höchst signifikante Einflussfaktor ( $p = 0,001$ ), begleitet von einer hohen Signifikanz für die Primärtumordicke ( $p = 0,014$ ) sowie einer Signifikanz für den Ulzerationsstatus ( $p = 0,047$ ) und in der Analyse für das Gesamtüberleben mit einer hohen Signifikanz für das Alter ( $p = 0,009$ ) und einer Signifikanz für die Ulzeration ( $p = 0,023$ ). Keine Signifikanz war in den genannten Cox-Regressionen für die CLND zu verzeichnen.

Es wurden allerdings 100 S III Patienten mit CLND und elf Patienten ohne CLND - also zahlenmäßig nur 11% der Gegengruppe - nachbeobachtet; angesichts des melanomunabhängigen Todes von insgesamt sieben S III Patienten ohne CLND im Verlauf fällt es schwer, hier eine valide statistische Aussage zu treffen. Ebenso führen die vielen zensierten Fälle für die Patienten mit CLND zu einer insgesamt vergleichsweise kurzen Beobachtungszeit, auch hier leidet die Qualität der statistischen Auswertung erheblich.

Zahlreiche Studien jedoch zeigen, dass, wie Kretschmer und Bertsch (2009) im Sinne der Forschungen von Starz et al. formulieren, je höher die Tumorlast im SLN ist, desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit einer positiven CLND. Die Diskrepanz der Zahlen in dieser Arbeit (in Augsburg ergab sich bei 54% der S III Patienten ein positiver Non-SLN-Befund, in Göttingen waren es dagegen 43%) mag auch wieder durch die stark unterschiedlich großen Gruppen (63 Augsburger S III Patienten mit CLND versus 37 Göttinger Patienten mit CLND) zustande gekommen sein. In keinem der beiden Fälle jedoch erscheint es nach der gegenwärtigen Datenlage akzeptabel, die CLND wegzulassen, wenn man bedenkt, dass die Metastasierung doch in so hohen Prozentsätzen zu erwarten ist, und durch die CLND zum frühestmöglichen Zeitpunkt beseitigt werden kann.

#### **4.3 Welche Klassifikation verhilft zur richtigen Entscheidung?**

Wie bei der Diagnostik und Therapie vieler Erkrankungen, ergibt sich auch beim Melanom grundsätzlich die Problematik der vielen verschiedenen potentiellen Vorgehensweisen basierend auf den entsprechenden individuellen Forschungen und Publikationen, die jede für sich einen eigenen Ansatz hat. So sind sich z.B. die Forscher zwar darüber einig, dass die akribische histologische Aufarbeitung der SLNs die Melanomforschung einen großen Schritt weitergebracht hat (Starz et al., 2001; Bachter et Goerdts, 2002; Akkooi et al., 2009); trotzdem existieren parallel mehrere Klassifikationen, beispielsweise u.a. die S-Klassifikation, die AJCC-Klassifikation, die Rotterdamklassifikation (2008) und die von Dewar publizierte Klassifikation (2004) mit voneinander abweichenden Grundempfehlungen.

Die Verfasser der AJCC-Klassifikation sehen die SLNE für ansonsten gesunde T2, T3 und T4 Melanompatienten mit klinisch unauffälligen LK vor bzw. selektiv für Patienten mit T1b-Melanom (Melanom  $\leq 1,00$  mm und  $\geq 0,76$  mm und mit Ulzeration oder mit einer Mitoserate von  $\geq 1$  pro  $\text{mm}^2$ ). In jedem dieser Fälle ist die SLNE hier festgelegt als „Stagingvorgang bei Patienten, für welche die Information von Bedeutung sein wird für die Planung der folgenden Therapien und der Follow-up Sorge.“ (AJCC 2009, Final Version). Die Anzahl mikrometastatisch befallener SLNs ist allerdings vom Prognosewert her nach unseren vorliegenden Ergebnissen in Übereinstimmung mit den Berichten anderer Autoren (van der Ploeg et al., 2009; Akkooi et al., 2008; Dewar et al., 2004) mikromorphometrischen Klassifikationen deutlich unterlegen.

Die Dewar-Klassifikation stellt im Gegensatz zu den oben beschriebenen eine qualitativ deskriptive Lymphknotenbefallsbewertung dar, indem sie den Befall lokal definiert (isoliert subkapsulär, kombiniert subkapsulär und parenchymal, isoliert parenchymal, multifokal oder extensiv); die Empfehlung von Dewar lautet, Patienten mit isoliert subkapsulärem Befall die CLND zu ersparen (Dewar et al., 2004). Das Problem dieser Klassifikation besteht in der eingeschränkten Reproduzierbarkeit, da sie mehr als alle anderen auf einer subjektiven Bewertung beruht, was denn nun subkapsulär, parenchymal etc. genau sei. (Murali et al., 2009)

Als ähnlich gut praktikabel wie die S-Klassifikation erwies sich die Rotterdamklassifikation, die die Tumorlast des SLN durch die Messung des maximalen Durchmessers der größten Metastase abschätzt. Sie trifft die Einteilung nach  $d < 0,1$  mm;  $0,1 \text{ mm} < d < 1 \text{ mm}$  und  $d > 1 \text{ mm}$  und empfiehlt, den Patienten mit einer Tumorlast von  $d < 0,1$  mm eine CLND zu ersparen, da sie dieselbe Prognose hätten wie Patienten mit negativem SLN (Akkooi et al., 2008). Allerdings ist für letztere Aussage die Nachbeobachtungszeit der publizierten Melanompatienten zu kurz. Meier et al. (2010) bestätigen aus ihrem Patientengut die Erfahrung, dass bei SLN-Mikrometastasen  $< 0,1$  mm nicht mit nachgeschalteten Lymphknotenmetastasen zu rechnen ist. Jedoch erweist sich in ihrem Vergleich der Rotterdamklassifikation mit der für die S-Klassifikation maßgeblichen Tumoreindringtiefe im SLN letztere als prognostisch aussagekräftiger für das rezidivfreie Überleben und für das Gesamtüberleben der Melanompatienten, analog auch den Aussagen von van der Ploeg et al. (2009).

Ob eine Kombination beider Klassifikationen (Rotterdam und S-Klassifikation) zu einer weiteren Präzisierung auch hinsichtlich der Indikation zur CLND führt, muss künftigen Untersuchungen überlassen bleiben.

## 5 Zusammenfassung

Der bisherige Konsens, dass bei melanompositivem SLN-Befund eine CLND indiziert ist, wird zunehmend in Frage gestellt, da sich dabei selbst mit aufwändiger Diagnostik nur in 15-30% der Dissektate noch weitere Lymphknotenmikrometastasen finden lassen. Noch existiert aber kein neuer Konsens, bei welchen Melanompatienten mit SLN-Befall auf die erheblich morbiditätsbehaftete CLND verzichtet werden kann.

Die vorliegende Daten- und Verlaufsanalyse bei insgesamt 276 Patienten mit jeweils mindestens einem melanombefallenen SLN aus zwei großen deutschen Hautkliniken (Augsburg und Göttingen) zielt darauf ab, geeignete Entscheidungskriterien für oder gegen eine CLND bei künftigen Melanompatienten zu erarbeiten.

Als Voraussageparameter sowohl für die CLND-Befunde als auch für die Metastasierungsverläufe erwies sich die von Starz mikromorphometrisch definierte S-Klassifikation der in der aktuellen AJCC-Klassifikation berücksichtigten Anzahl der befallenen SLN als weitaus überlegen.

Jeweils mindestens eine Melanommikrometastase in den auch immunhistochemisch aufgearbeiteten CLND-Dissektaten ließ sich nur bei 12% der S I Patienten und bei 16% der S II Patienten nachweisen. Im Gegensatz dazu lag bei S III der Prozentsatz der Dissektate mit Mikrometastasen bei 50%.

Bei insgesamt 76 S I / S II Patienten, die sich nach ausführlicher Aufklärung gegen eine CLND entschieden hatten, ergab die Kaplan-Meier-Auswertung für den Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren eine Manifestationsrate regionärer Lymphknotenmetastasen von 14%. Dies entsprach fast exakt den Erwartungen aus den o.g. histologischen Non-SLN-Untersuchungsergebnissen der anderen S I / S II Patienten mit CLND. Interessanterweise blieb aber auch diese Patientengruppe trotz CLND nicht komplett verschont von regionären oder postregionären Lymphknotenmetastasen im weiteren Verlauf. Die 5-Jahres-Rate betrug 10,5% und war im Log-Rank-Test nicht signifikant niedriger als bei den S I / S II Patienten ohne CLND. Die für denselben Zeitraum errechnete Fernmetastasierungsrate lag für S I / S II Patienten ohne CLND bei 14%, für jene mit CLND bei 19,5%, die melanombedingte Sterberate ohne CLND bei 6%, mit CLND bei 19%. Auch diese jeweiligen Unterschiede waren im Log-Rank-Test nicht signifikant.

Die Anzahl der S III Patienten ohne CLND ist mit insgesamt elf aus beiden Städten für eine valide statistische Aussage zu klein. In diesem Fall muss auf die Ergebnisse aus laufenden multizentrischen Studien, speziell des Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial 2 (MSLT-2) und der ähnlich von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) konzipierten deutschen Studie, gewartet werden. Vorläufig spricht die o.g. CLND-Datenlage mit einer Non-SLN-Metastasen-Detektionsrate von ca. 50% für eine Beibehaltung der CLND-Indikation bei dieser Patientengruppe.



Demgegenüber deuten die Erfahrungen bei S I / S II Patienten auf einen zweifachen therapeutischen Effekt der nur gering invasiven SLNE hin:

1. Sie erspart der Mehrzahl dieser Patienten die spätere klinische Manifestation regionärer Lymphknotenmetastasen und potentiell daraus sich entwickelnder, meist fataler Fernmetastasen.
2. Sie kann ihnen mehrheitlich auch die Morbidität einer radikalen regionären Lymphknotendisektion ersparen.

## Literatur

Ackerknecht E.  
Historical Notes on Cancer.  
Med Hist 1958, 2: 114-119

AJCC Staging Manual, Version 6, part 1-7, AJCC 2002  
<http://www.cancerstaging.org/products/pasteditions.html>. Aufruf 18.07.2010, 16h40

Akkooi van AJC, Wilt de JHW, Verhoef C, Schmitz PIM, Geel van AN, Eggermont AMM, Kliffen M.  
Clinical relevance of melanoma micrometastases (< 0,1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative?  
Ann Oncol 2006, 17: 1578-1585

Akkooi van AJC, Nowecki ZI, Voit Ch, Schäfer-Hesterberg G, Michej W, Wilt de JHW, Rutkowski P, Eggermont AMM.  
Sentinel Node Tumor Burden According to the Rotterdam Criteria Is the Most Important Prognostic Factor for Survival in Melanoma Patients.  
Ann Surg 2008, 248: 949-955

Bachter D, Balda BR, Vogt H, Büchels H.  
Primary therapy of malignant melanoma: sentinel lymphadenectomy.  
Int J Derm 1998, 37: 278-282

Bachter D, Starz H, Volkmar Ch, Vogt H, Büchels H, Balda BR  
Die Sentinel lymphonodektomie beim malignen Melanom.  
Nuklearmedizin 1999, 22: 245-252

Bachter D et Goerdts S.  
Präoperative Identifikation und chirurgische Entfernung des Sentinel-Lymphknotens bei malignen Hauttumoren.  
Akt Dermatol 2002, 28: 265-272

Balch ChM, Gershenwald JE, Soong S, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding Sh, Eggermont AM, Plaherty KT, Gimotty PhA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm Jr MC, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK.  
Final Version of AJCC Melanoma Staging and Classification.  
J Clin Oncol 2009, 27: 6199-6206

Balch ChM, Morton DL, Gershenwald JE, McMasters KM, Nieweg OE, Powell B, Ross MI, Sondak VK, Thompson JF  
Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma.  
J Am Acad Dermatol 2009, 60: 872-875

Bertsch HP, Mitteldorf C, Kretschmer L.  
Göttinger Vorgehen bei der Aufarbeitung von Sentinel-Lymphknoten beim malignen Melanom.  
Akt Dermatol 2009, 35: 84-86

Blum A, Garbe C, Bauer J  
Epidemiologie und Risikofaktoren des malignen Melanoms.  
Der Onkologe 2008, Vol.10 Nr.7: 688-700

Breslow A.  
Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma.  
Ann Surg 1970, 172: 902-908

Breslow A.  
Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma.  
Ann Surg 1975, 182: 572-575

Cascinelli N, Bombardieri E, Bufalino R, Camerini T, Carbone A, Clemente C, Lenisa L, Mascheroni L, Maurichi A, Pennacchioli E, Patuzzo R, Santinami M, Tragni G.  
Sentinel and Nonsentinel Node Status in Stage IB and II Melanoma Patients: Two-Step Indicators of Survival.  
J Clin Oncol 2006, 24: 4464-4471

Cecchi R, De Gaudio C, Buralli L, Innocenti S.  
Lymphatic Mapping And Sentinel Lymph Node Biopsy In The Management Of Primary Cutaneous Melanoma: Report Of A Single-Centre Experience.  
Tumori 2006, 92: 113-117

Cochran A, Balda BR, Starz H, Bachter D, Krag DN, Cruse CW, Pijipers R, Morton DL.  
The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies.  
Cancer 2000, 89: 236-241

Cook MG, Green MA, Anderson B, Eggermont AMM, Ruiter DJ, Spatz A, Kissin MW, Powell BWEM.

The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma.

J Pathol 2003, 200: 314-319

Dewar DJ, Newell B, Green MA, Topping AP, Powell BWEM, Cook MG.

The Microanatomic Location of Metastatic Melanoma in Sentinel Lymph Nodes Predicts Nonsentinel Lymph Node Involvement.

J Clin Oncol 2004, 22: 3345-3349

Eason AM, Rotstein LE, McCready DR.

Lymph Node Assessment in Melanoma.

J Surg Oncol 2009, 99: 176-185

Eigentler TK, Garbe C.

Aktuelle Therapie des malignen Melanoms-Moderne Aspekte der Dermato-Onkologie.

Akt Dermatol 2008, 34: 465-471

Garbe C.

Management des Melanoms.

Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006

Garbe C, Terheyden P, Keilholz U, Kölbl O, Hauschild A.

Therapie des Melanoms.

Dtsch Arztebl 2008, 49: 845-851

Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Kortmann RD, Kettelhack Ch, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R:

Kurzleitlinie – Malignes Melanom der Haut.

JDDG.2008b; 6 (Suppl.1): 9-15

Gershenwald JE, Andtbacka RH, Prieto VG, Johnson MM, Diwan AH, Lee JE, Mansfield PF, Cormier JN, Schacherer CW, Ross MI.

Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma.

J Clin Oncol 2008, 26: 4296-4303

Jung EG

Kleine Kulturgeschichte der Haut.

Steinkopff-Verlag, 2007

Korting HC, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W.  
Dermatologische Qualitätssicherung, Leitlinien und Empfehlungen.  
ABW Wissenschaftsverlag, 2005

Kretschmer L, Bertsch HP.  
Sentinel Lymphonodektomie, komplette regionale Lymphadenektomie oder keine Lymphknoten Chirurgie? Wie sind die Ergebnisse des Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1 zu interpretieren?  
Akt Dermatol 2009, 35: 79-83

Kröning Y.  
Stellung der Sentinel-Lymph-Node-Biopsie bei malignem Melanom.  
Akt Dermatol 2008, 34: 472-474

Meier A, Satzger I, Volker B et al.  
Comparison of classification systems in melanoma sentinel lymph nodes – an analysis of 697 patients from a single centre.  
Cancer, United States, 2010, 116 (13): 3178-88

Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran A.  
Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma.  
Arch Surg, 1992, 127: 392-399

Morton DL, Wen DR, Foshag LJ, Essner R, Cochran A.  
Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early stage melanomas of the head and neck.  
J Clin Oncol 1993, 11: 1751-1756

Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Glass EC, Wang HJ.  
Sentinel-Node Biopsy or Nodal Observation in Melanoma.  
N Engl J Med 2006, 355: 1307-1317

Murali R, Cochran A, Cook M, Hillman JD, Karim RZ, Moncrieff M, Starz H, Thompson JF, Scolyer R.  
Interobserver reproducibility of histologic parameters of melanoma deposits in sentinel lymph nodes.  
Cancer 2009, 115: 5026-5037

Nitz DW, Heidenreich P.  
Der Nuklearmediziner.  
Demeterverlag 1999

Paukstadt, W.  
Selektive Lymphknoten-Dissektion, Wo bleibt die Evidenz?  
hautnah dermatologie 2009, 2: 76-77

Reitz M.  
Die Chaos-Zellen, Biologie der Krebserkrankung.  
Hirzel Verlag Stuttgart, 2006

Starz H, Bachter D, Balda BR, Gerstel C, Büchels H.  
Qualitative und quantitative Auswertung der Sentinel-Lymphknoten bei malignen  
Hauttumoren.  
Nuklearmediziner 1999, 22: 253-260

Starz H, Balda BR.  
Sentinel lymphonodectomy and micromorphometric S-staging, a successful new  
strategy in the management of cutaneous malignancies.  
Giorn Ital Dermatol Venereol 2000, 135: 161-169

Starz H, Balda BR, Kramer KU, Buchels H, Wang H.  
A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph nodes  
metastases and its clinical relevance for patients with melanoma.  
Cancer 2001, 91: 2110-2121

Starz H, Cochran AJ, Balda BR.  
Die Sentinel-Lymphonodektomie aus histopathologischer Sicht.  
Akt Dermatol 2002, 28: 273-278

Starz H.  
Stellenwert des Sentinel-Lymphknotens in der Dermatoonkologie.  
Habilitationsschrift LMU, 2003

Starz H, Balda BR.  
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 2007, 121: 689-693

Szeimies RM, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M.  
Tumoren der Haut.  
Georg Thieme Verlag, 2010: 345-374

Van der Ploeg IMC, Kroon BR, Antonini N, Valdés Olmos RAV, Nieweg OE.  
Is Completion Lymph Node Dissection Needed in Case of Minimal Melanoma  
Metastasis in the Sentinel Node?  
Ann Surg 2009 a, 249: 1003-1007

Van der Ploeg IMC, Kroon BR, Antonini N, Valdés Olmos RAV, Nieweg OE.  
Comparison of three Micromorphometric Pathology Classifications of Melanoma  
Metastases in the Sentinel Node.  
Ann Surg 2009 b, 250: 301-304

## Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	akrolentiginöses malignes Melanom
anti-...	Antikörper gegen ...
ax.	axillär
bzgl.	bezüglich
ca.	circa
CLND	radikale komplette Lymphknotendisektion (complete lymph node dissection)
CT	Computertomographie
CCT	kraniale Computertomographie
d	Durchmesser: Millimeterangabe des tiefsten Eindringabstandes von Metastasen vom inneren Rand der Lymphknotenkapsel aus gemessen
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
d.h.	das heißt
dist.	distal
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure (desoxyribonuclein acid)
Ed	Erstdiagnose
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie
ggf.	gegebenenfalls
HE	Hämatoxylin-Eosin (Histologiestandardfärbung)
ing.	inguinal
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo malignes Melanom
m	männlich
mel.bez.	melanombezogen
mm	Millimeter



MM	nicht klassifizierbares malignes Melanom, d.h. kein ALM, kein LMM, kein NMM, kein SSM
MRT	Magnetresonanztomographie
MSLT	Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial: Studie mit Beginn am 4. Januar 1994, um den Nutzen der SLNE bei Patienten mit klinisch okkulten Metastasen erforschen und den klinischen Effekt von unmittelbarer CLND bei Patienten mit positiven SLNs zu evaluieren
n	number: Anzahl der SLN-Scheiben von 1 mm Maß pro LK-Region, in welchen mittels Histologie/Immunhistochemie Malignomzellen diagnostiziert wurden
NMM	noduläres malignes Melanom
neg.	negativ
Non-SLN	nicht mit Wächterlymphknoten identischer Lymphknoten
OP	Operation (z.B. als therapeutische Konsequenz der Diagnose von reg. LK-Metastasen oder Intransitmetastasen)
OS	Oberschenkel
PAS	Perjodsäure-Schiff-Reagens
PASW	Predictive Analytics Software: PASW Statistics 18 löste im Juli 2009 SPSS ab, als IBM die Firma übernahm (sog. neue SPSS-Version)
PC	Personal Computer
PET	Positronen-Emissions-Tomographie: Nuklearmedizinisches Verfahren zur Funktionsdiagnostik des Organismus
prox.	proximal
pT1	Primärtumordicke nach Breslow < 0,75 mm (DDG,1994)
pT2	Primärtumordicke nach Breslow 0,76 mm bis 1,5 mm (DDG,1994)
pT3	Primärtumordicke nach Breslow 0,51 mm bis 4 mm (DDG,1994)
pT4	Primärtumordicke nach Breslow > 4 mm (DDG,1994)
re.	rechts
reg.	regionär

S 0	in keinem SLN der betroffenen LK-Region läßt sich mittels Histologie oder Immunhistochemie ein Tumorzellnachweis erbringen
S 1	lokalisiert- peripherer Tumorbefall des Wächterlymphknotens mit $1 \leq n \leq 2$ und $d \leq 1$ mm
S 2	multifokaler oder extendiert peripherer Tumorbefall des Wächter-Lymphknotenbefall mit $n > 2$ und $d \leq 1$ mm
S 3	tiefer zentripetaler Tumorbefall des Wächterlymphknotens mit $d > 1$ mm (entspricht in der Definition S III)
S I	ausschließlich subkapsulärer Tumorbefall des Wächterlymphknotens mit $d \leq 0,3$ mm
S II	Tumorbefall des Wächterlymphknotens mit $0,3 \text{ mm} < d \leq 1$ mm
S III	tiefer zentripetaler Tumorbefall des Wächterlymphknotens mit $d > 1$ mm (entspricht in der Definition S 3)
SLN	sentinel lymph node: Sentinellymphknoten, Wächterlymphknoten
SLNE	Sentinellymphonodektomie
SSM	superfiziell spreitendes (malignes) Melanom
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (ursprünglicher Name) Superior Performing Software System (zwischenzeitlicher Name) in Amerika entwickeltes Softwaresystem für statistische Untersuchungen in u.v.a. Wirtschaft und Medizin
TNM	von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) vorgeschlagene Stadieneinteilung maligner Tumoren (T= Tumor; N = Nodus, M =Metastase): pTNM bezeichnet die postoperative histopathologische Klassifikation
T1	Primärmelanomdicke nach Breslow $< 1$ mm (AJCC, 2002)
T2	Primärmelanomdicke nach Breslow: 1,01 mm bis 2 mm (AJCC, 2002)
T3	Primärmelanomdicke nach Breslow : 2,01 mm bis 4 mm (AJCC, 2002)
T4	Primärmelanomdicke nach Breslow $> 4$ mm (AJCC, 2002)
Tc	Technetium (chemisches Element der Ordnungszahl 43)
w	weiblich

## Danksagung

Das Projekt „Dissertation“ sollte für mich ein Abenteuer ungeahnten Ausmaßes werden und nicht nur, was den Inhalt dieser Arbeit betrifft, sondern auch bezüglich der für mich erstaunlichen und wunderbaren inneren Beteiligung aller Menschen, die mich auf diesem Weg begleitet haben:

In diesem Sinne möchte ich von ganzem Herzen als erstes Herrn PD Dr. H. Starz danken, der es für mich wie kein Zweiter verstand, den Anspruch auf wissenschaftliche Akribie auf menschlich höchstem Niveau mit didaktischem Feinsinn und organisatorischer Flexibilität so zu verbinden, dass die Entfernung von München nach Augsburg immer gefühlte Millimeter waren. In jeder noch so kleinen Frage war er stets ansprechbar und trotz der sehr hohen Belastung in seiner Funktion als leitender Oberarzt stets mit konstruktiven Vorschlägen und hilfreich kritischem Blick da, wenn ich darum bat.

Von ganzem Herzen danke ich auch meinem Cousin Herrn L. Kugel, der mit unvergleichlicher Fachkenntnis alle computertechnischen Hardware- und Softwarefragen mit unendlicher Geduld und höchster Effektivität löste und mich lehrte, dass eine Dissertation auf dem PC ohne interdisziplinäre Kooperation mit höchst kompetentem IT Experten unmöglich ist. Hier wurde mir wirklich absolut bewusst, wie abhängig die wissenschaftliche Welt von der Kompetenz in Bezug auf die Instrumentarien der Technik ist.

Herrn Prof. Dr. L. Kretschmer aus Göttingen möchte ich ebenfalls herzlichst dafür danken, dass er die so sorgfältig archivierten Daten der Göttinger Gruppe zur Verfügung stellte und auch bei immer wieder auftauchenden Fragen bezüglich des Procedere in Göttingen diese trotz seiner vielfältigen Verpflichtungen mit hohem Bewusstsein stets sehr schnell, sehr geduldig und sehr zuverlässig beantwortete.

Einen sehr großen unverzichtbaren Beitrag zum Zustandekommen dieser Arbeit leisteten auch Frau H. Kruska vom Tumorzentrum Augsburg und Herr Dr. med. G. Schenkirsch, der Leiter dieses Tumorzentrums: Letztgenannter gestattete mir in flexibelster Weise je nach Bedarf die entsprechenden Recherchen benötigter Daten, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre und Frau Kruska stand mit ebenso großer Flexibilität, außergewöhnlicher Sachkenntnis, Akribie, Korrektheit sowie wunderbarem Humor in allen Notsituationen bis zum Schluss helfend zur Seite.

Sehr großen Dank schulde ich auch Herrn Dr. Czempiel, der mir in seiner Funktion als sehr erfahrener Medizinphysiker mit außerordentlicher Sachkenntnis und höchster Geduld den geistigen Hintergrund der Strahlenphysik näherbrachte und bei allen diesbezüglich auftauchenden Fragen immer gerne bereit war, Rede und Antwort zu stehen. Auch an diesem Punkt kommt die Bedeutung interdisziplinärer Zusammenarbeit mehr als deutlich ins Bewusstsein.

Herr Prof. Dr. P. Bartenstein sei an dieser Stelle auch mit sehr großem Dank erwähnt, der sehr schnell, sehr freundlich und sehr unbürokratisch eine Verlängerung der Promotionsstudienzeit für diese Arbeit genehmigte, die aufgrund der Verwendung von SPSS die Inskription an der LMU benötigte.

Die besten Voraussetzungen, um mit hoher Motivation und großer Konzentration ein solch wichtiges Projekt anzugehen ist eine stabile soziale Umgebung, die mit sehr großer Geduld, unerschöpflicher Zuneigung und oftmals Verzicht zur Entstehung beitragen:

An dieser Stelle möchte ich meine tiefe Verbundenheit zu und meinen tiefen Dank gegenüber meiner Kollegin und sehr lieben Freundin Fr. Dr. K. Vogt sowie meiner sehr lieben Freundin Frau H. Krost zum Ausdruck bringen, die beide mit ihrem unermüdlichen Engagement und ihrer unglaublichen Sachkenntnis und ihrem Weitblick stets inhaltsreiche Diskussionen initiierten und immer höchste Qualität einforderten. Dies brachte mich Stück für Stück nach vorne.

Diese Dissertation widme ich von ganzem Herzen und in tiefster Dankbarkeit meiner Tochter Carina, meiner Mutter und meinen Brüdern Reinhold und Hans sowie meinem Cousin Bobby, die mich alle liebevollst auf dem langen Weg begleiteten und ihn möglich machten.