

**Aus der Klinik für Viszeralmedizin
(Viszeral- und Thoraxchirurgie, Gastroenterologie)
Klinikum München Schwabing, Klinikum München GmbH
akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität
München
Prof. Dr. med. Helmut Waldner**

**DIE THERAPEUTISCHE LYMPHADENEKTOMIE BEI MALIGNEM MELANOM
EINE RETROSPEKTIVE STUDIE AN 183 PATIENTEN**

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

vorgelegt von

Christian Heidemanns
aus
Aachen

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. Helmut Waldner

Mitberichterstatter: Professor Dr. Markus Braun-Falco

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Marco Rudolph

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

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.2015

Meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Definition	1
1.2 Epidemiologie.....	1
1.3 Ätiopathogenese und Risikofaktoren	3
1.4 Klinische Formen	9
1.5 Diagnostik.....	12
1.6 Stadieneinteilung	19
1.7 Therapieansätze	25
1.8 Fragestellungen und Ziele der Arbeit.....	31
2 Patienten und Methoden	33
2.1 Patientengut.....	33
2.2 Klinische Variablen	34
2.2.1 Patientendaten	34
2.2.2 Primariusdaten.....	35
2.2.3 SLN-Daten	35
2.2.4 TLAD-Daten.....	35
2.2.5 Nachsorgedaten	36
2.3 Zielgrößen	37
2.3.1 Schwerpunkt: Chirurgisches Management-TLAD	37
2.3.2 Schwerpunkt: NSLN	39
2.3.3 Schwerpunkt: Nachsorgeanalyse	39
2.4 TLAD	40
2.5 Histologische Untersuchung der NSLN	42
2.6 Statistische Analyse	44
3 Ergebnisse	45
3.1 Klinische Variablen	45
3.1.1 Patientendaten	45
3.1.2 Primariusdaten.....	47
3.1.3 SLN-Daten	51
3.1.4 TLAD-Daten.....	56
3.1.5 Nachsorgedaten	61
3.2 Schwerpunkt: Chirurgisches Management-TLAD	62
3.2.1 Erfassung der Art und Anzahl der postoperativen Komplikationen.....	62
3.2.2 Postoperative Komplikationen.....	65
3.2.3 Lymphozelenbildung	68
3.2.4 Krankenhausverweildauer.....	70
3.3 Schwerpunkt: NSLN	72
3.3.1 Positiver NSLN.....	72
3.4 Schwerpunkt: Nachsorgeanalyse.....	74
3.4.1 MMS.....	75
3.4.2 Rezidivfreies Überleben	77
3.4.3 Überlebenszeitanalyse	79
4 Diskussion.....	81
4.1 Schwerpunkt: Chirurgisches Management-TLAD	81
4.1.1. Beurteilung der TLAD anhand der postoperativen Komplikationen.....	81
4.1.2 Analyse der Zielgrößen im chirurgischen Kontext	83
4.1.2.1 Risikofaktoren für postoperative Komplikationen.....	84
4.1.2.2 Risikofaktoren für eine Lymphozelenbildung	87
4.1.2.3 Risikofaktoren für eine verlängerte Krankenhausverweildauer.....	88

4.2 Schwerpunkt: NSLN	90
4.2.1 Prognostische Faktoren für einen positiven NSLN	90
4.3 Schwerpunkt: Nachsorgeanalyse	96
4.3.1 Beeinflussende Faktoren auf die MMS und das rezidivfreie Überleben	97
4.4 Geltungsbereich der Arbeit	108
5 Zusammenfassung	109
6 Literaturverzeichnis	111
7 Danksagung	127

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABCDE-Regel	Asymmetrie, Border, Color, Diameter, Evolution
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Akrolentiginöses Melanom
BMI	Body Mass Index
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CT	Computer-Tomographie
EU	Europäische Union
FCKW	Fluorchlorkohlenwasserstoffe
GCP	Good clinical practice
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
He-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HIV	Human Immunodeficiency Syndrom
HR	Hazard ratio
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
MMS	Melanomspezifische Gesamtüberlebenszeit
MPM	Muskel pectoralis minor

MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MW	Mittelwert
NiSG	Gesetz zum Schutz vor nichtionisierender Strahlung bei der Anwendung am Menschen
NM	Noduläres Melanom
NSLN	Nicht-Sentinel-Lymphknoten
OP	Operation
OR	Odds-ratio
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PUVA	Psoralen plus UVA
RCS	Randomisierte kontrollierte Studien
RKI	Robert-Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
RO-Situation	Kein Residualtumor
R1-Situation	Mikroskopischer Residualtumor
R2-Situation	Makroskopischer Residualtumor
SLN	Sentinel-Lymphknoten
SLNB	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
Tab.	Tabelle
TLAD	Therapeutische Lymphadenektomie
TNM-Klassifikation	Tumor, Nodes, Metastasen
UCM	Unklassifizierbares Melanom
UV	Ultraviolett
UVA	Nahes UV

UVB	Mittleres UV
UVC	Fernes UV
UVSV	Verordnung zum Schutz vor schädlichen Wirkungen künstlicher ultravioletter Strahlung
z.B.	Zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Definition

Das kutane maligne Melanom (MM) (aus dem griechischem μέλας „schwarz“) ist ein maligner Tumor, der aus dem melanozytären Zellsystem entspringt und tendenziell frühzeitig lymphogen und hämatogen metastasiert [1].

1.2 Epidemiologie

Inzidenz

Weltweit wird eine steigende Inzidenz des MM in der weißen Bevölkerung registriert. Hierbei zeigen sich deutliche kontinentale und länderspezifische Unterschiede. Die altersstandardisierte Inzidenz wird in der Europäischen Union (EU 27) mit 9,1 angegeben. Innerhalb dieser kommt es zu einem Gefälle zwischen Nordeuropa (12,7) und Südeuropa (6,5). Im Verhältnis dazu wies z.B. die USA (14,2) deutlich höhere Werte auf. Absoluter Spitzenreiter ist Australien mit einer standardisierten Inzidenz von 36,7. Im Gegensatz dazu belegen die Inzidenzraten aus Afrika (1,5) und Asien (0,3) die hinteren Positionen im weltweiten Vergleich, zum größten Teil bedingt durch die dunklere Hautpigmentierung der Bevölkerung [2]. Richtet man den Fokus auf die Epidemiologie des MM in Deutschland, so sind im Jahr 2008 knapp 18 000 Menschen, zu etwa gleichen Teilen Männer und Frauen, an einem MM erkrankt (exklusive 5100 In-situ-Melanome) [3].

Dieser Wert stieg im Vergleich zum Vorjahr um 15 bis 20 Prozent. Als partiell ursächlich wird das in Deutschland im Jahr 2008 eingeführte Früherkennungsprogramm für Hautkrebs angesehen [3].

Bezieht man sich auf die letzten zwei Jahrzehnte (1980 bis 2004) der altersstandardisierten Inzidenzrate des MM in Deutschland, ergibt sich bei beiden Geschlechtern ein Anstieg auf das dreifache [4]. Diese deutliche Zunahme spiegelt sich ebenfalls im prozentualen Anteil ausgewählter Tumorentitäten an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2008 wieder. Das MM nimmt bei Frauen bereits Rang fünf und bei Männern Rang acht ein [5]. Betrachtet man den Verlauf seit 2008 ist diesbezüglich zu erwähnen, dass seit der Einführung des Hautkrebs-Screenings im Jahr 2008 ein deutlicher Anstieg an Neuerkrankungen zu verzeichnen war. Dies ist aber eher einem Screening-Effekt als einem tatsächlichen Anstieg zu verdanken. Von 2010 bis 2014 ist mit einer relativ stabilen Inzidenz bei beiden Geschlechtern zu rechnen.

Im Hinblick auf die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate in den Bundesländern ergeben sich eindeutige regionale Unterschiede. Bei Männern weisen Rheinland-Pfalz, Niedersachsen und Bayern, bei Frauen Niedersachsen, Rheinland-Pfalz und Nordrhein-Westfalen die höchsten Inzidenzen auf. Die niedrigsten Inzidenzraten wurden beidgeschlechtlich in Brandenburg, Berlin sowie Baden-Württemberg registriert [3].

Prävalenz

In Deutschland wurde bei 65100 Menschen (30900 Männer und 34200 Frauen) in den letzten fünf Jahren ein MM diagnostiziert (5-Jahresprävalenz) [3]. Dieser Wert wurde für das Jahr 2008 ermittelt. Beurteilt man darüber hinaus die Datenlage beginnend ab 1990 bis 2004, kristallisiert sich ein mehr als doppelt so großer Prävalenzanstieg heraus [4].

Mortalität

Die Mortalität hat sich seit den achtziger Jahren in der weiblichen Bevölkerung um etwa zehn Prozent reduziert, währenddessen der Wert in der männlichen Population um den gleichen Prozentwert stieg. Seit Beginn des 21. Jahrhunderts blieb die standardisierte Sterberate bei beiden Geschlechtern annähernd unverändert (männlich 2,5, weiblich 1,6, Stand 2008).

Derzeit geht man von einer prognostisch günstigen relativen 5-Jahresüberlebensrate von ca. 91% (Frauen) und 87% (Männer) aus. Diese Zahlen resultieren zu einem gewissen Anteil daraus, dass mehr als die Hälfte der erstdiagnostizierten MM sich noch im T1-Stadium befinden [3].

Zusammenfassend zeichnete sich zum einen in Deutschland ein rapider Anstieg der Inzidenz ab, der sich in Zukunft zu stabilisieren scheint. Diese anfängliche Steigerung ist neben exogenen Faktoren sicherlich teilweise bedingt durch das neu eingeführte Hautkrebs-Screeningprogramm.

Darüber hinaus führte die Kombination aus einer deutlich verbesserten Überlebensrate und dem demographischen Alterswandel in Deutschland zu einer starken Zunahme der Prävalenz in den letzten Dekaden.

1.3 Ätiopathogenese und Risikofaktoren

Das Verständnis über die Ätiopathogenese und Risikofaktoren des MM ist eine elementare Säule für dessen Prävention und Therapie.

Das MM entwickelt sich aus dem melanozytären Zellsystem und ist das Resultat des Zusammenspiels endogener und exogener umweltbedingter Einflüsse.

Endogene Einflüsse

Nävi

Die Anzahl an Nävi am gesamten Körper ist ein wichtiger endogener Faktor für eine Melanomentstehung. Metaanalysen konnten einen direkten Zusammenhang zwischen der Menge an Nävi und der Genese eines MM darlegen. Das relative Risiko (RR) stieg bereits ab einer Nävianzahl von 16-41 um das 1,47-fache. Hochrisikogruppen mit 101 bis 120 Nävi, im Vergleich zu wenig pigmentierten Menschen (1-15 Nävi), wiesen ein fast siebenfach höheres RR auf [6].

Hierbei spielt nicht nur die Anzahl an Nävi, sondern auch deren Lokalisation am Körper eine entscheidende Rolle für das Hautkrebsrisiko. Personen mit einer Nävimanifestation (11-15) im Armbereich hatten gegenüber einem negativen Armbefall ein bis zu fünffach höheres RR ein MM zu entwickeln [6].

Darüber hinaus stellt das Vorhandensein atypischer (dysplastischer) Nävi einen weiteren und gewichtigen Faktor der MM-Pathogenese dar. Atypische Nävi lassen das RR eines MM auf das zehnfache anwachsen. Bei multiplen atypischen Nävi variiert das RR von 1,60 (einem atypischen Nävi) bis 10,49 (fünf atypische Nävi) [6]. In Bezug auf die Genese dysplastischer Nävi existieren erhebliche Unterschiede zwischen einem sporadisch (zehnfach erhöhtes RR) und einem familiär auftretenden dysplastischen Nävi (500-fach erhöhtes RR). Das Syndrom der dysplastischen Nävi, mit einer Prävalenz von drei bis sieben Prozent in der Bevölkerung, stellt beispielsweise eine solche genetische familiäre Disposition dar [7, 8]. In Zusammenschau dieser Ergebnisse sei darauf hingewiesen, dass nur in etwa 22 % der Fälle eine Assoziation zwischen einem MM und einem histologischen Korrelat (Nävi) besteht. Der restliche, weitaus größere Anteil der MM entsteht de novo ohne das Vorbestehen eines Nävi [9].

Familiäre genetische Disposition

Gegenwärtig gilt die familiäre genetische Disposition als eine der Hauptrisikofaktoren ein MM zu entwickeln. Gemäß derzeitiger Studienlage treten zwischen acht und zwölf Prozent der MM familiär gehäuft auf [10]. Personen, die in Ihrer Familie über eine positive Familienanamnese berichten, haben im Vergleich zu einer blanden Anamnese ein knapp zweifach (1,74) erhöhtes RR für eine Melanomentstehung. Bei einer familiär genetischen Disposition entsteht ein MM häufig vor dem 40. Lebensjahr und tritt vorrangig multipel oder dysplastisch auf [8]. In Anbetracht dieser Datenlage konzentriert sich das derzeitige Interesse auf die Erforschung der genetischen Veränderungen des MM. Dabei wird der Fokus auf die familiären MM und deren Hochrisikogene und Genvariationen mit hoher Prävalenz gerichtet. Infolgedessen war es möglich einige Hochrisikogene wie CDKN2A, CDK4, RB1 und BRAF zu identifizieren [8].

Es ist anzumerken, dass diese melanozytären Hochrisikogene derzeit noch selten identifiziert werden können und beim familiären MM ein spezifischer genetischer Fingerabdruck, in Form einer Mutation, in 50 % der Fälle unentdeckt blieb [8].

Diese Beobachtungen machen ein momentanes genetisches MM-Screening, vor allem bei Hochrisikopatienten, noch sinnlos.

Immunsuppression

Ein weiterer endogener Faktor, der für ein hohes Erkrankungsrisiko spricht, ist die generelle Immunsuppression. Diese kann beispielsweise iatrogen durch Medikation nach Organtransplantationen, genetische Immundefizienzsyndrome, oder immunsuppressive Krankheiten (z.b. HIV, CLL) hervorgerufen werden [8]. Es existieren verschiedene Studien, die ein steigendes MM-Risiko (1,6 bis 3,4-fach in

Europa) mit einer Organtransplantation und iatrogener Medikation in Verbindung bringen [11-13]. Auch in Bezug auf eine HIV-Infektion wurde eine erhöhte standardisierte Inzidenzrate (1,24) in der Population registriert [14].

Hautschäden

Zeichen eines aktinischen Hautschadens und Präkanzerosen unterschiedlicher Ätiopathogenese zählen ebenfalls zu den endogenen Risikofaktoren. In Metaanalysen konnte für diese Gruppen ein ca. vierfach erhöhtes (4,28) Melanomrisiko gegenüber der blanden Vergleichsgruppe nachgewiesen werden [15]. Betrachtet man die Anzahl und das Vorhandensein von Epheliden, zeigte sich auch hier ein ansteigendes RR. Eine hohe Ephelidenanzahl geht ungefähr mit einem zweifach größeren (2,10) RR einher [15].

Phänotyp

Ferner ist dem Phänotyp einer Person, der sich im Hauttyp nach Fitzpatrick, der Haut-, Augen- und Haarfarbe exprimiert, eine wichtige Bedeutung in Bezug auf das MM beizumessen. Ein Hauttyp I/II sowie eine blonde und rote Haarfarbe stellen bereits ein Risiko für eine MM-Entstehung dar (OR 1,7) [16].

Analysiert man diese Risikoparameter noch detaillierter, erwies sich die Haarfarbe im Vergleich mit dem Hauttyp als höherer Risikofaktor [8]. Rothaarige Personen haben im Gegensatz zu schwarzhaarigen ein ungefähr 3,5-fach höheres Hautkrebsrisiko [15]. Im Hinblick auf das MM-Risiko spielt die Augenfarbe hierbei wohl nur eine geringere Rolle [8]. Blaue Augen versus schwarze Augen haben ein ca. 1,5-fach erhöhtes RR [15].

Exogene Einflüsse

UV-Exposition

Den wohl bedeutendsten exogenen Risikofaktor für die Entstehung eines MM stellt die UV-Lichtexposition dar, die in Ihrer Intensität geographisch variiert. Seit mehreren Jahrzehnten belegen zahlreiche Publikationen diesen komplexen Zusammenhang [17-23]. Es wurde bezüglich des UV-Spektrums nicht nur die UVB-, sondern unlängst auch die UVA-Strahlung als Gefahrenquelle für eine Melanombildung entdeckt.

Um die Kausalität zwischen UV-Exposition und Melanomrisiko besser zu verstehen und zu verdeutlichen wurde die UV-Exposition in der Literatur meist in verschiedene Subgruppen aufgefächert: die totale, intermittierende und chronische Sonnenbelichtung sowie Sonnenbrände und deren zeitliches Eintreffen (Kindheit/Adoleszenz). Personen aus fast allen diesen Subgruppen, die in Studien immer wieder schwer exakt zu erfassen und zu definieren sind, wiesen ein erhöhtes Risiko auf.

Bei einem Vergleich dieser Subgruppen stellte sich heraus, dass eine akute intermittierende intensive UV-Exposition und Sonnenbrände, gerade in der Kindheit, das höchste RR darstellen [8, 17, 18]. Im Vergleich dazu zeigte eine chronische, oft berufliche UV-Exposition einen inversen Risikoeffekt (RR 0,95). Dessen ungeachtet darf bei diesem Ergebnis nicht der Eindruck entstehen, dass eine chronische Sonnenbelastung ein protektiver Faktor ist. Vielmehr soll hier abermals auf die schwer zu erfassende Heterogenität der Subgruppe „chronische UV-Exposition“ mit ihrer Bandbreite von wenig niedriger bis zu intermittierend hoher UV-Belastung hingewiesen werden [17].

Ozonschicht

In direkter Verbindung mit der UV-Strahlung als Risikofaktor steht die Ozonschicht, die sich vorwiegend in der unteren Stratosphäre befindet. Aufgrund ihrer chemischen Beschaffenheit und des daraus resultierenden Absorptionsspektrums ist sie in der Lage UVB- und UVC-Strahlung zu absorbieren. Angesichts starker FCKW-Emissionen in den letzten Jahrzehnten hat sich das Volumen der schützenden Ozonschicht reduziert. In Anbetracht der UVC-Strahlung, die bereits von geringen Ozonmengen absorbiert wird, sowie der kaum absorbierbaren UVA-Strahlung stellt dies kein Problem dar. Allerdings ist der Anteil und die Stärke der UVB-Strahlung angesichts einer reduzierten Ozonschicht im 20. Jahrhundert angestiegen. Zahlreiche Studien geben pro einem Prozent Ozonschichtverlust einen ca. zwei prozentigen Anstieg der schädlichen UVB-Exposition an [24]. Hoffnung macht hierbei, dass sich laut der World Meteorological Organization die Ozonschichtlöcher in den nächsten Jahrzehnten aufgrund eines konsequenten FCKW-Verbotes stabilisieren und eventuell schließen werden.

Artifizielle UV-Exposition

Neben der natürlichen UV-Strahlung stellt die artifizielle UV-Exposition, bedingt durch Solarien und iatrogenen Induktion (z.B. PUVA-Therapie), einen ebenso großen Risikofaktor dar. Gerade die in Deutschland sehr favorisierte Benutzung von Solarien erhöht das RR für eine Melanomentstehung gemäß Studienlage um das ca. 1,2-fache. Darüber hinaus ergibt sich ein steigendes Risikopotential aus der Anwendung vor dem 35. Lebensjahr sowie der Dosissteigerung [25]. Die Bundesregierung reagierte auf diese beunruhigenden Forschungsergebnisse

indem am ersten Januar 2012 die Verordnung zum Schutz vor schädlichen Wirkungen künstlicher ultravioletter Strahlung (UVSV) auf Grundlage des Gesetzes zum Schutz vor nichtionisierender Strahlung bei der Anwendung am Menschen (NiSG) in Kraft trat. Diese Gesetzestexte beinhalten unter anderem ein Nutzungsverbot für Minderjährige, strenge Wartungsaufgaben sowie damit gekoppelte Bußgelder [26, 27]. Es bleibt zu hoffen, dass diesem Schritt zur Bekämpfung und Prävention des MM in Deutschland weitere folgen werden.

1.4 Klinische Formen

Das MM kann nach Clark et al. in verschiedene histologische und klinische Subtypen gegliedert werden [28-30]:

- **das superfiziell spreitende Melanom (SSM, Häufigkeit ca. 60%)**
- **das noduläre Melanom (NM, Häufigkeit ca. 20%)**
- **das Lentigo-maligna-Melanom (LMM, Häufigkeit ca. 10%)**
- **das akrolentiginöse Melanom (ALM, Häufigkeit ca. 5%)**
- **unklassifizierbare Melanome (UCM, Häufigkeit ca. 5%)**

Das Melanoma In-situ ist von diesen klinischen Typen klar abzugrenzen. Hierbei handelt es sich um eine rein junctionale Zellproliferation ohne zellulären Durchbruch der Basalmembran.

In ungefähr 80% der Fälle ist es für einen erfahrenen Dermatologen möglich mit Hilfe der dermatologischen ABCDE-Regel und dem Dermatoskop eine exakte klinische Einteilung des dermalen Befundes zu treffen.

Es ist anzumerken, dass die bis heute gültige Clark Einteilung kontrovers diskutiert wird. Neuere Studien zweifeln daran, ob es sich um verschiedene biologische Formen eines MM handelt. Vielmehr soll das MM im Laufe seiner Genese verschiedene genetische Expressionswege einschlagen. Durch diese chromosomalen Veränderungen der Onkogene und Supressorgene entsteht ein spezifischer genetischer Fingerabdruck, der höchstwahrscheinlich in verschiedenen MM-Typen variiert und mittels Hybridisierung detektiert werden kann. Diese neue Kartierung könnte in Zukunft das Tor für eine neuartige effizientere Therapie öffnen.

SSM

Das SSM präsentiert sich zumeist als makulöse Hautläsion mit Anteilen von papulösen exzentrischen Mustern. Es weist ein überwiegend horizontales Wachstumsmuster mit unregelmäßiger scharfer Begrenzung auf. Die Kolorierung kann eine große Bandbreite von schwarzbraun und graublau bis hin zu rosa umfassen. Das mediane Erkrankungsalter wird mit 51 Jahren angegeben. Den bevorzugten Lokalisationsort stellt der Rumpf dar. Im Laufe der Pathogenese des SSM kann es knotige Anteile bilden und wird dann als sekundär knotiges SSM bezeichnet.

NM

Das noduläre Melanom stellt sich als knotige exophytische Läsion dar. Es wächst primär in die vertikale Richtung. Seine Farbpigmentierung weist überwiegend schwarzbraune Anteile auf. Gehäuft treten beim NM erosive blutige

Manifestationen auf. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 40 und 50 Jahren.

LMM

Beim Lentigo-maligna-Melanom kommt es zur Ausbildung einer unregelmäßigen, unscharf abgrenzbaren, makulösen Pigmentläsion. Seine Kolorierung setzt sich hauptsächlich aus unterschiedlichen Brauntönen mit schwarzen Anteilen zusammen. Es entsteht auf dem Boden einer Lentigo maligna (Melanoma In-situ, Melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh) und exprimiert sich vorwiegend auf sonnenexponierten Arealen (70% Gesicht/Kopf sowie Extremitäten). Das mediane Erkrankungsalter wird darüber hinaus mit 68 Jahren beziffert.

ALM

Bei der makroskopischen Analyse eines akrolentiginösen Melanoms präsentieren sich unscharf abgrenzbare, inhomogene Pigmentläsionen, die häufig denen eines SSM ähneln. Sein bevorzugter Manifestationsort ist vorwiegend palmar und plantar sowie subungual und periungual. In Bezug auf das mittlere Erkrankungsalter wird ein Wert von ca. 63 Jahren angegeben.

UCM

Die unklassifizierbaren Melanome stellen eine heterogene Gruppe seltener Melanomvarianten dar. Zu dieser zählen das Melanom der Schleimhäute, das amelanotische Melanom, der maligne blaue Nävus, das desmoplastische Melanom, das okkulte Melanom und das Melanom auf großem kongenitalen Nävus. Aus Gründen der Übersichtlichkeit in dieser Arbeit werden diese einzelnen

Subgruppen nicht inhaltlich vertieft.

1.5 Diagnostik

Primärversorgung

Inspektion

Steht die Verdachtsdiagnose eines kutanen MM im Raum, liefert die vollständige Inspektion des Integuments und der Schleimhäute sowie die Palpation der Lymphknotenabflussgebiete erste wertvolle diagnostische Hinweise [31]. Hierbei sollte die ABCDE-Regel diagnostisch mit einfließen.

Dermatoskopie

Unter Zuhilfenahme eines Dermatoskops kann die Aussagekraft der Beurteilung einer pigmentierten Hautveränderung, im Gegensatz zur Inspektion mit dem Auge, erheblich gesteigert werden (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1b) [31, 32]. Hierbei wird durch Auflichtmikroskopie eine ca. 10- bis 60-fache Lupenvergrößerung der mit einer Lösung benetzten (z.B. Immersionsöl) Hautläsion erzielt. Die Beleuchtung wird mit Leuchtdioden oder neuerdings polarisiertem Licht durchgeführt. Eine Fortentwicklung stellt die sequenzielle digitale Dermatoskopie dar, die auf dem Grundprinzip der Dermatoskopie basiert und neuerdings Einzug in die klinische Diagnostik findet (Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 2b) [31]. Durch digitale Speicherung und Analyse der Hautläsionen ist es hierbei besser möglich ein MM im Frühstadium zu detektieren sowie Langzeitverläufe zu erheben [31]. Ergänzend sei hierbei noch erwähnt, dass

es weitere unterstützende diagnostische Verfahren wie beispielsweise die konfokale Laserscanningmikroskopie oder optische Kohärenztomografie gibt.

Hochfrequente Sonografie (20 MHz)

Die hochfrequente Sonografie der Haut und Subcutis nimmt einen enormen Stellenwert in der Diagnostik des MM ein. Es werden Eindringtiefen von ca. 8 mm erreicht, bei einer axialen Auflösung von 80 μm und einer lateralen von 200 μm . Somit ist es möglich, die Dermis und Subcutis sonographisch optimal darzustellen. Mit Hilfe der gewonnenen Bildinformationen kann die präoperative Tumordicke gemessen werden und das weitere therapeutische Vorgehen (Sicherheitsabstand, Entfernung SLN) definiert werden.

Histologische Befundung

Nachdem man durch die beschriebenen diagnostischen Verfahren verschiedene Informationen über die Hautläsion gewonnen hat, wird durch die anschließende histologische Diagnostik mittels Exzision die Diagnose gesichert und die Dignität des MM definiert. Dabei sollte der histopathologische Befund folgende Punkte aufweisen [8]:

- **Lokalisation**
- **Klinischer Subtyp**
- **Tumordicke nach Breslow** (absolute Tumorausdehnung vom Stratum granulosum/Epidermis bis zum tiefsten detektierbaren malignen Gewebe, gemessen in mm)

- **Clark Level I-V** (histologische Tumorausdehnung in verschiedenen Hautschichten, ausgehend von der Hautoberfläche)
- **Laterale und tiefe Begrenzung**
- **Mitoserate (Anzahl der Mitosen pro mm²)**
- **Ulzerationen**
- **Satellit- oder in-transit-Metastasen**
- **Perineurale und vaskuläre Invasion**
- **Zellpopulation**
- **Chronischer Sonnenschaden**
- **Schnittträger**
- **Regression**
- **Weitere pathologische Befunde**

Immunhistochemie

In jüngster Zeit findet die Immunhistochemie immer mehr Einzug in die histopathologische Diagnostik. Gerade bei schlecht klassifizierbaren Tumoren liefert sie ergänzende Informationen. Es ist allerdings derzeit nicht möglich einen malignen Tumor mit Immunmarkern exakt zu detektieren und von gesunden Zellen abzugrenzen. Folgende immunhistochemische Antikörper finden aktuell Verwendung in der Diagnostik: MelanA/MART-1, HMB45, S100 Protein-AK, MITF, NKI-C3, Ki67 [8].

Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB)

Stand die Diagnose eines Primarius, ohne eine lymphogene, regionäre und Fernmetastasierung, im diagnostischen Raum, wurde früher ab einem höheren

Tumorstadium aus prophylaktischen Gesichtspunkten eine elektive Lymphadenektomie vollzogen. Dabei kam es zur kompletten Resektion der LK des regionären Abflussgebietes des Primarius. Randomisierte Studien fanden heraus, dass dieser elektive prophylaktische Eingriff die Gesamtüberlebenszeit nicht signifikant verlängert [33-35]. Daraufhin wurde eine Empfehlung gegen diese Methode ausgesprochen (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1a) [31].

Ein weitaus eleganteres Verfahren, dass sich aus dieser Problematik heraus entwickelte, repräsentiert die SLNB. Der SLN oder Wächterlymphknoten ist definiert als erster LK, der im lymphogenen Abflussgebiet des Primarius liegt. Beträgt die Tumordicke nach Breslow eines MM mindestens 1mm, exklusive regionärer und Fernmetastasierung, ist eine SLNB indiziert (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1a) [31]. Diese Tumordickengrenze kann durch zusätzliche Risikofaktoren, wie Alter < 40 Jahre, Ulzerationen und steigende Mitoserate, auf 0,75-1mm reduziert werden (Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 1a) [31]. Es handelt sich hierbei bei allen Parametern um Leitlinien bzw. Empfehlungen. Die aktuelle Studienlage ist derzeit noch nicht in der Lage signifikante und etablierte klinische Parameter oder Scores für eine SLNB auszusprechen.

Liegt die Indikation für eine SLNB vor, sollte diese einen operativen Standard erfüllen. Um einen SLN sicher reseziieren zu können, wird er präoperativ mit einer radioaktiven Tracersubstanz (^{99m}Tc-Technetium) identifiziert. Dieser Tracer wird intracutan in die Resektionsstelle des Primarius injiziert. Aufgrund der lymphatischen Abflusswege des Primarius reichert sich das Nanokolloid im SLN an. Mit einer Gammasonde/Kamera besteht anschließend die Möglichkeit den SLN prä- und intraoperativ in zwei Ebenen zu lokalisieren. Dieses Verfahren liefert gemäß Studienlage eine Detektionsrate von ca. 98 % [31]. Die Detektion des SLN

kann durch eine lymphgängige Farbstofflösung (Patentblau V) zusätzlich erhöht werden.

Wurde die Resektion des SLN durchgeführt, ist die histologische (standardisierte Protokolle) Aufarbeitung und Befundung von elementarer Wichtigkeit. Sie gibt Auskunft über die Tumorlast sowie Metastasenlokalisation im SLN. Dabei wird eine Empfehlung für folgende histologische Parameter gegeben [8, 31]:

- **Detektion von Nävus oder Melanomzellen**
- **Anzahl befallener SLN**
- **Größter Metastasendurchmesser (Rotterdam-Klassifikation)**
- **Maximale Invasionstiefe mindestens einer Melanomzelle in das LK-Parenchym, gemessen von der SLN-Kapselinnenwand (S-Klassifikation)**
- **Invasion oder Durchbruch der Lymphknotenkapsel**
- **Perinodale Lymphangiosis**
- **Anatomische Lage der Tumorzellen im Parenchym (Dewar-Klassifikation)**

Bei allen diesen histologischen SLN-Parametern wurde in zahlreichen Studien eine Aussagekraft im Hinblick auf die Prognose und den Befall der regionären Nicht-Sentinel-Lymphknoten (NSLN) festgestellt [31]. Endgültige signifikante prognostische klinische Parameter, ein Cut off sowie ein Score stehen noch nicht fest und müssen durch weitere prospektive randomisierte kontrollierte Studien (RCS) erhärtet werden. Die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des MM“ empfiehlt generell bei einer Mikrometastasierung des SLN dem Patienten

eine therapeutische Lymphadenektomie (TLAD) dem Patienten anzubieten. (Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 2b) [31].

Weiterführende Ausbreitungsdiagnostik

Stadium I bis IIB

Je nach Stadieneinteilung des Primarius (siehe Abschnitt Stadieneinteilung) ergeben sich daraus weitere diagnostische Empfehlungen. Gemäß der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des MM“ sollen sich Patienten, bis einschließlich Stadiums IIB, weiteren diagnostischen Schritten unterziehen. Darunter fällt die Empfehlung ab Stadium Ib eine Sonographie der LK sowie die Tumormarkerbestimmung S100B durchführen zu lassen [31]. Mit Hilfe der mittelfrequenten Sonographie (7,5-15 MHz) (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1a) wird eine Eindringtiefe von ca. 8 cm erreicht und es ist möglich Filiae von minimal 2-3mm zu detektieren [8]. Darüber hinaus konnte in einigen Studien der Tumormarker S100B (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 1a) als unabhängiger prognostischer Faktor bestätigt werden [31]. Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die bereits angesprochene Ausbreitungsdiagnostik im Stadium I bis IIB.

Untersuchungsmethode	Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Level of Evidence
MRT Kopf	Nein	A	3b-
Schnittbildgebung (Ganzkörper ohne Kopf) PET/CT,CT,MRT	Nein	A	1a
Röntgen-Thorax	Nein	A	2b
Abdomen-Sonographie	Nein	B	2b
LK-Sonographie	Ja (ab Stadium 1B)	A	1a
Skelettszintigraphie	Nein	A	3b
Tumormarker S100B	Ja (ab Stadium 1B)	0	1a
Tumormarker LDH	Nein	B	2b
Konsensstärke: 95%			

Tabelle 1: Empfohlene Ausbreitungsdiagnostik im Stadium I bis IIB [31]

Stadium IIC bis III

Befindet sich der Patient im Stadium IIC bis III werden gemäß der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des MM“ die tabellarisch dargestellten diagnostischen Untersuchungen empfohlen (s. Tab. 2).

Untersuchungsmethode	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of Evidence
MRT Kopf	Ja	GCP	-
Schnittbildgebung (Ganzkörper ohne Kopf) PET,CT,MRT	Ja	B	1a
Röntgen-Thorax	Nein	B	2b
Abdomen-Sonographie	Nein	B	2b
LK-Sonographie	Ja	A	1a
Tumormarker S100B	Ja	A	1a
Tumormarker LDH	Ja	0	1b
Konsensstärke: 95%			

Tabelle 2: Empfohlene Ausbreitungsdiagnostik im Stadium IIC bis III [31]

Stadium IV

Da das Stadium IV (Fernmetastasierung) ein Ausschlusskriterium der Probandenerhebung war, wurde auf eine detaillierte Beschreibung in dieser Arbeit verzichtet.

1.6 Stadieneinteilung

Um eine weitere Planung der Diagnostik, Therapie, Prognose und Nachsorge durchführen zu können, ist es unabdinglich den Primarius gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation einzuordnen [31]. Als Grundlage fungiert die von der American Joint Committee on Cancer (AJCC) im Jahr 2009 überarbeitete Leitlinie [31]. Diese TNM-Klassifikation definiert generell die Ausbreitung des Tumors. Hierbei

steht **T** für die Tumordicke, **N** für die regionäre LK-Expansion und **M** für die Fernmetastasierung.

T-Klassifikation

Die Tumordicke basiert auf dem Breslow-Index, der den wichtigsten prognostischen Faktor darstellt. Er definiert die absolute Tumordicke, gemessen vom Stratum granulosum der Epidermis bis zum tiefsten malignen melanozytären Zellbefall, und wird in mm angegeben. Zusätzlich fließt als prognostischer Faktor die Ulzeration in die Klassifikation mit ein, die bei Vorhandensein mit dem Index b oder bei Abwesenheit mit a gekennzeichnet wird. Als Neuerung wurde 2009 von der AJCC die Mitoserate (Mitosen/mm²) bei Tumoren ≤ 1 mm als prognostischer Bestandteil eingeführt. Der Clark-Level, der noch in der Klassifikation von 2002 Verwendung fand, wurde nach der aktuellen Überarbeitung weggelassen (s. Tab. 3).

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis		Melanoma In-situ, keine Tumordinvasion
Tx	Keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar
T1	$\leq 1,0$ mm	a: ohne Ulzeration, Mitosen $< 1/\text{mm}^2$ b: mit Ulzeration oder Mitoserate/ $\text{mm}^2 \geq 1$
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	$> 4,0$ mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

Tabelle 3: T-Klassifikation eines MM [31]

N-Klassifikation

Die N-Klassifikation erfolgt anhand des Befalls und der Zahl der regionären LK. Zur exakteren nodalen Klassifikation findet hierbei noch eine Differenzierung in makroskopische und mikroskopische Metastasen sowie Satellit- und in-transit-Metastasen statt. Makroskopische Metastasen sind klinisch manifest, wohingegen mikroskopische Metastasen nur histologisch gesichert werden können. Befindet sich die Metastasierung maximal 2cm vom Primarius entfernt, spricht man von einer Satellitenmetastase. Werden diese 2 cm von einer Haut- oder Subcutismetastase überschritten und liegt diese aber noch vor den regionären abfließenden LK, handelt es sich um eine in-transit-Metastase. In der aktuellen AJCC-Klassifikation von 2009 wurde die Grenze (0,2 mm) für eine Mikrometastase revidiert und durch mindestens eine einzelne vorhandene oder nachweisbare maligne Tumorzelle definiert (s. Tab. 4).

N-Klassifikation	Zahl metastatisch befallener LK (inklusive SLN)	Ausmaß der Lk-Metastasierung
N1	1 LK (meist SLN)	a: nur mikroskopische Metastase(n) b: nur makroskopische Metastase(n)
N2	2-3 LK (meist SLN)	a: nur mikroskopisch nodale Metastase(n) b: nur makroskopisch nodale Metastase(n) c: Satellit(en) oder in-transit-Metastase(n) ohne regionäre LK-Metastasen
N3	≥ 4 LK, oder verbackene LK, oder Satelliten oder in-transit-Metastasen mit regionärer LK-Beteiligung	

Tabelle 4: N-Klassifikation eines MM [31]

M-Klassifikation

Die Fernmetastasierung, als abschließender Parameter der TNM-Klassifikation, beinhaltet die Metastasierung jenseits der regionären LK-Stationen. Zusätzlich spielt die Lactatdehydrogenase (LDH) als Serumparameter eine prognostische Rolle (s. Tab. 5).

M-Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M1a	Metastasen in Haut, Subcutis oder LK jenseits der regionären LK	Normal
M1b	Lungenmetastase(n)	Normal
M1c	Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der LDH	Normal Erhöht

Tabelle 5: M-Klassifikation eines MM [31]

Stadieneinteilung

Wurde die TNM-Klassifikation eines Primarius mit Hilfe der gültigen Parameter festgelegt, ist es nun möglich eine Stadieneinteilung vorzunehmen. Hierbei werden für das MM vier Stadien unterschieden. Bis zum Stadium IIC findet keine regionäre und Fernmetastasierung statt. Ab dem Stadium IIIA bis IIIC kommt es zu einer Infiltration der regionären LK, allerdings nicht zu einer Fernmetastasierung. Liegt bereits eine Fernmetastase vor, befindet man sich im Stadium IV (s. Tab. 6.1 und 6.2).

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre LK-Metastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In-situ-Tumoren	keine	keine
IA	≤ 1,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IB	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥ 1	keine	keine
	1,01-2,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIA	1,01-2,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
	2,01-4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIB	2,01-4,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIC	> 4,0 mm, mit Ulzeration	keine	keine
IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikroskopische Metastasen in bis zu 3 LK	keine
IIIB	Jede Tumordicke, mit Ulzeration	Mikroskopische Metastasen in bis zu 3 LK	keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen	keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/oder in-transit-Metastasen	keine

Tabelle 6.1: Stadieneinteilung eines MM [31]

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre LK-Metastasen (N)	Fernmetastasen (M)
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder in-transit-Metastase(n) ohne regionäre LK-Metastasen	keine
	Jede Tumordicke± Ulzeration	Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene LK oder Satelliten und/oder in-transit-Metastasen mit regionären LK-Metastasen	keine
IV			Fernmetastasen

Tabelle 6.2: Stadieneinteilung eines MM [31]

Zusammenfassend sei nochmals darauf hingewiesen, dass durch die TNM-Klassifikation (AJCC) und der daraus resultierenden Stadieneinteilung unverzichtbare Informationen gewonnen werden können. Diese spielen für die weitere Diagnostik, Therapie, Prognose und Nachsorge eine entscheidende Rolle.

1.7 Therapieansätze

Je nach Stadium des MM und dessen Krankheitsverlauf ergeben sich verschiedene Therapieoptionen.

Primärversorgung

In der Primärversorgung eines MM ist ein kurativer Ansatz das vorrangige Ziel. Den Goldstandard stellt hierbei die radikale Exzision (bis zur Faszie) des Primarius dar (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1a) [31]. In Abhängigkeit der Tumordicke nach Breslow und dem Tumorstadium erfolgt die Exzision unter fest definierten Sicherheitsabständen (s. Tab. 7).

Stadium	Tumordicke nach Breslow	Sicherheitsabstand
pT1, pT2	≤ 1-2 mm	1 cm
pT3, pT4	2,01- > 4,0 mm	2 cm
Konsensstärke: 100%		

Tabelle 7: Sicherheitsabstände des MM [31]

Gemäß der aktuellen Studienlage ist die Frage nach dem optimalen Sicherheitsabstand noch nicht endgültig geklärt. Allerdings gibt es mittlerweile Hinweise, dass ein größerer Sicherheitsabstand ≥ 1 cm die Gesamtmortalität verringert [36-38]. Handelt es sich um ein Melanoma In-situ erfolgt ein ebenso kurativer Ansatz unter kompletter Exzision des Tumors mit 5 mm Sicherheitsabstand [31].

Ergänzend findet die mikrographische kontrollierte Chirurgie (3-D-Histologie) Einzug bei schwer operativ zugänglichen Stellen (zb. Akren und Gesicht). Darüber hinaus kann mit Hilfe dieser operativen Methode bei bestimmten Melanomarten (zb. Lentigo-maligna Melanom) der definierte Sicherheitsabstand reduziert werden. Studiendaten belegten hierbei keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben [31].

Ziel jeglicher Tumorexzision ist die anschließende R0-Situation. Wird diese nicht erreicht bzw. liegen eine R1- (mikroskopischer Residualtumor) oder R2- (makroskopischer Residualtumor) Resektion vor, muss eine Nachresektion erfolgen. Die Sicherheitsabstände der Nachresektion beziehen sich wieder auf den Breslow-Index und das Tumorstadium des Primarius. Ist es nicht möglich, aufgrund einer Inoperabilität, eine R0-Tumorfreiheit zu erreichen, bieten sich andere Verfahren zur Tumorreduktion an. Beispiele hierfür sind die Radiotherapie, Kryochirurgie sowie hypertherme Extremitätenperfusion.

Lokoregionäre Metastasierung

Entwickelt sich im Verlauf der Krankheitsgeschichte eine lokoregionäre Metastasierung des MM, handelt es sich um ein Stadium III. Dieses Stadium weist eine gewisse Heterogenität der Befunde auf, die von Satellitenmetastasen über in-transit-Metastasen bis zu regionären LK-Metastasen differiert.

Stadium IIIA

Im Stadium IIIa (keine Fernmetastasierung) ist eine komplette kurative R0-Resektion des Primarius und der Metastasen anzuraten [8]. Im Falle einer Inoperabilität aufgrund von multiplen Metastasen kommen ergänzende, vorrangig

palliative tumorreduzierende Maßnahmen zum Einsatz. Darunter fallen die Radiotherapie, Elektrochemotherapie, lokale Immuntherapie, Kryochirurgie sowie die isolierte Extremitätenperfusion.

Stadium IIIB und IIIC

Wurde eine regionäre LK-Metastase ohne Fernmetastasierung klinisch oder histologisch gesichert (Stadium IIIB und IIIC), wird die TLAD als generell kurativer Ansatz empfohlen [31]. Hierbei werden alle LK des regionären Abflussgebietes des Primarius, inklusive des Fett- und Bindegewebes, radikal entfernt. Da es sich um ein operativ anspruchsvolles Vorgehen handelt, sollten nur erfahrene Operateure nach einer sorgfältigen präoperativen Ausbreitungsdiagnostik den Eingriff durchführen. Je nach regionärem Abflussgebiet des Primarius werden für die TLAD verschiedene kompartimentgerechte Operationsgebiete ausgewählt:

- **Kopf-Hals-Region**
- **Axilla**
- **Leiste**

Kopf-Hals-Region

Das konsensbasierte operative Verfahren der Wahl stellt die modifizierte radikale Neck Dissection dar [31]. Da in dieser Arbeit aus Übersichts- und Selektionsgründen nur MM mit regionärem Abflussgebiet in der Axilla und Leiste erfasst wurden, wird dieser Bereich nicht weiter inhaltlich vertieft. Die Tabelle 8 gibt einen allgemeinen Überblick über diese operative Methode.

Gebiet	Ausdehnung	Erweiterung
Kopf-Hals-Bereich	Modifiziert radikale Neck Dissection	Superfizielle (laterale, nerverhaltende) Parotidektomie, posterolaterale Neck Dissection (retroaurikuläre, subokzipitale LK-Gruppen, seitliches Halsdreieck, Anteile der Level II-IV dorsal der V. jugularis interna)
Axillär (obere Extremität, Stamm)	Level I-III, (je nach Tumorausbreitung)	
Inguinal (untere Extremität, Stamm)	Femorale trianguläre LK	LK iliakal und obturatorisch

Tabelle 8: Ausdehnung der TLAD in Abhängigkeit von der Operationslokalisation [31]

Axilla

Ein Primarius, der sich an der oberen Extremität/Stamm befindet, hat seinen lymphatischen Abflussweg in der Axilla. Je nach Operationstiefe wird die ipsilaterale TLAD in der Axilla nach Berg (1955) in drei Level eingeteilt [39]. Leitstruktur dieser Differenzierung stellt der Muskel pectoralis minor (MPN) dar. Level I umfasst das Resektionsgebiet lateral des MPN, Level II hinter dem MPN und der Level III die apikale Axilla sowie den Bereich medial und kranial des MPN (s. Tab. 8).

Leiste

Eine inguinale Metastasierung resultiert aus dem lymphatischen Abflussweg eines Primarius der unteren Extremität/Stammes. Die inguinale TLAD beinhaltet die Resektion der LK im Trigonum femorale, seitlich begrenzt durch den Musculus

gracilis (medial) und Musculus sartorius (lateral). Darüber hinaus wird die Vena saphena magna ebenfalls teilweise entfernt. Bei bildmorphologischem Verdacht auf eine iliakale Metastasierung werden die iliakalen LK-Gebiete und die LK der Obturatoriagruppe in einer Sitzung, vorwiegend laparoskopisch, mitreseziert (s. Tab. 8).

Nach Resektion im regionären LK-Gebiet erfolgt die standardisierte (nach Protokollen) histologische Aufarbeitung. Die abschließende Befundung sollte die nachfolgenden histopathologischen Parameter beinhalten [31]:

- **Anzahl resezierter LK**
- **Anzahl metastasierter LK (inklusive Grenzlymphknoten/Rosenmüller-LK)**
- **Größe der LK-Metastasen**
- **Aussagen über eine extrakapsuläre Expansion der Metastasen**

Zum besseren Verständnis und Einordnung der TLAD in den Gesamtkontext sei darauf hingewiesen, dass die TLAD in der aktuellen Studienlage durchaus kontrovers diskutiert wird. Es ist bis heute noch unklar, ob eine TLAD die Gesamtüberlebenszeit der Patientengruppen signifikant verlängern kann [40-44]. Um dies zu überprüfen, wurde in den Studien meist eine frühzeitige mit einer verzögerten Lymphadenektomie verglichen. Eine frühzeitige TLAD könnte einen kurativen Ansatz darstellen, der die regionäre Rezidiv- und Metastasierungsrate möglicherweise senkt und darüber hinaus sicherlich wichtige prognostische Informationen liefert [40, 45-47].

Allerdings stellt die TLAD einen invasiven Eingriff dar, der mit vielen postoperativen Komplikationen einhergeht. Beispiele hierfür sind Lymphödeme, Lymphfisteln, Lymphozelen, Wundinfektionen sowie Par- und Hypästhesien [8].

Nachdem eine kurative Lymphadenektomie in dem betroffenen Gebiet durchgeführt wurde, besteht die Möglichkeit, je nach Stadium und individueller Situation des Patienten, adjuvante Therapieoptionen anzubieten. Einen hohen Stellenwert nehmen hierbei die adjuvante Radiotherapie (Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 2b) und die pegylierte Interferontherapie ein (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1a-) [31]. Der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie mit Dacarbazin, Vakzinationstherapie, Extremitätenperfusion (Melphalan), Immunstimulation (Levamisol) und Mistelpräparaten sollte vermieden werden. Alle diese Verfahren sichern keinen signifikanten Überlebensvorteil [31].

Fernmetastasierung

Das Stadium IV beinhaltet die bereits eingetretene Fernmetastasierung. Ist es möglich eine R0-Resektion zu erzielen, sollte diese erst nach sorgfältiger individueller Patientensituation und interdisziplinärer Absprache empfohlen werden (Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 2b) [31]. Eine signifikante Datenlage über eine adjuvante medikamentöse Chemotherapie in diesem Stadium fehlt, so dass keine generellen Therapieempfehlungen ausgesprochen werden können [31]. Derzeit finden klinische Studien mit BRAF-Inhibitoren, c-KIT-Inhibitoren sowie Mono- und Polychemotherapien statt.

1.8 Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Um ein besseres Verständnis zu gewährleisten, wurden die nachfolgenden Fragestellungen in drei Themenblöcke unterteilt:

- **Chirurgisches Management-TLAD**
- **Nicht-Sentinel-Lymphknoten (NSLN)**
- **Melanomspezifische Gesamtüberlebenszeit (MMS) und rezidivfreies Überleben**

Chirurgisches Management

- Wie viele Patienten hatten nach der TLAD postoperative Komplikationen?
- Welche postoperativen Komplikationen entstanden nach der TLAD und wie gestaltete sich das postoperative Komplikationsmanagement?
- Existieren in Bezug auf die TLAD prognostische Risikofaktoren für postoperative Komplikationen (insbesondere Lymphozelenbildung) und die Krankenhausverweildauer?

NSLN

- Erlauben klinische und histopathologische Variablen der Patienten, Primarius und SLN eine Voraussage für einen positiven NSLN-Befall in der SLN positiven Patientengruppe?

MMS und rezidivfreies Überleben

- Welche klinischen Faktoren beeinflussen in der SLN positiven Gruppe das melanomspezifische und das rezidivfreie Überleben bei einer regionären Metastasierung (NSLN positiv) und einer fehlenden regionären Metastasierung (NSLN negativ)?
- Gibt es Unterschiede zwischen den Überlebensraten bei einer regionären Metastasierung (NSLN positiv), keiner regionären Metastasierung (NSLN negativ) und dem Patientenkollektiv, das sich keiner frühzeitigen SLNB (Watch and Wait) unterzogen hat?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientengut

Im Zeitraum von 2005 bis 2011 wurde bei 183 Patienten in der Klinik für Viszeralmedizin und Thoraxchirurgie des Klinikums Schwabing, Klinikum München GmbH, eine TLAD an Axilla oder Leiste durchgeführt. Bei all diesen Patienten wurde in der Vorgeschichte mindestens ein MM diagnostiziert und therapiert, das sich in den Tumorstadien pTx bis pT4b befand. Der SLN-Befall war in diesem Kollektiv sowohl positiv, negativ, als auch nicht untersucht worden. Die Indikation zur TLAD wurde gemäß der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des MM“ entweder aufgrund einer makroskopischen regionären Lymphknotenmetastasierung, die klinisch (Untersuchung, Sonographie, oder CT) diagnostiziert wurde, oder nach histologischer Sicherung eines positiven SLN gestellt. Eine Fernmetastasierung bei stationärer Aufnahme zur TLAD stellte in der Regel ein Ausschlußkriterium dar.

Um ein streng selektiertes Patientengut zu erhalten, wurden ausschließlich Patienten mit einer Lymphadenektomie an Axilla und Leiste erfasst. Patienten die sich einer Neck Dissection unterziehen mussten, wurden ausgeschlossen. Eine anschließende adjuvante Chemo- und/oder Radiotherapie wurde bei einem Teil des Patientenkollektivs veranlasst.

Die Nachsorge wurde in der Abteilung für Dermatologie, Allergologie und Umweltmedizin des Klinikums Schwabing, Klinikum München GmbH, sowie den betreuenden Haus- und Hautarztzentren durchgeführt.

183 Patientenakten des oben genannten Patientenguts wurden gesichtet und eine Datentabelle zur retrospektiven Analyse erstellt. Diesbezüglich wurden klinische

Variablen des Patientenkollektivs, Primarius, SLN, TLAD sowie der Nachsorge erhoben und die Zielgrößen definiert.

2.2 Klinische Variablen

Aus Übersichtsgründen und zum besseren Verständnis wurde die Vielzahl an klinischen Variablen in verschiedene Themenblöcke unterteilt:

- **Patientendaten**
- **Primariusdaten**
- **SLN-Daten**
- **TLAD-Daten**
- **Nachsorgedaten**

2.2.1 Patientendaten

An klinischen Variablen wurden das **Alter**, **Geschlecht** und **Gewicht** der Patienten bei stationärer Aufnahme erfasst. Darüber hinaus wurde die **Krankenhausverweildauer** auf der viszeralchirurgischen Station im Klinikum Schwabing der städtischen Klinikum München GmbH nach durchgeführter TLAD erhoben. Verantwortlich für mehrmalige Krankenhausaufenthalte waren postoperativen Komplikationen und daraus resultierende stationäre Nachbehandlungen.

2.2.2 Primariusdaten

Der **histologische Typ, Ulzeration, Clark-Level, Breslow-Index** und **pT-Stadieneinteilung** stellten die ermittelten klinischen Variablen des Primarius dar.

2.2.3 SLN-Daten

Um den SLN in dieser Arbeit genauer charakterisieren zu können, wurden unterschiedliche klinisch-histologische Parameter definiert und aufgenommen:

Positiver SLN, negativer SLN, nicht durchgeführte SLNB, SLN-Lokalisation, SLN-Metastasenanzahl sowie **Infiltration der LK-Kapsel**. Ferner wurden aktuelle anerkannte Klassifikationssysteme wie die **Rotterdam-, Dewar- und S-Klassifikation** integriert.

2.2.4 TLAD-Daten

In der klinisch retrospektiven Studie wurde bei allen 183 Patienten eine TLAD durchgeführt. Diesbezüglich wurde die **Op-Lokalisation** und **Op-Dauer** als klinische Variable definiert. Das **Op-Ausmaß** unterteilte sich im axillären Bereich in verschiedene Level (I-III). Im Gegensatz dazu wurde die inguinale TLAD in keine differierende Level/Tiefen untergliedert. Perioperativ verwendete **Drainagen** wurden als Variablen in **Anzahl** und **Dicke** eingeteilt.

Die während der TLAD entnommenen NSLN wurden histologisch aufgearbeitet und nachfolgende klinische Parameter definiert: **Anzahl resezierter NSLN, positive oder negative NSLN, NSLN-Ratio, Grenzlymphknotenbefall** sowie **Metastasendurchmesser**.

Im Anschluss an die TLAD wurde das **Auftreten** und die **Anzahl postoperativer Komplikationen** sowie eine nachfolgende notwendige **postoperative Komplikationsbehandlung** im Patientenkollektiv erfasst.

2.2.5 Nachsorgedaten

Mithilfe der Nachsorgeinformationen der Abteilung für Dermatologie, Allergologie und Umweltmedizin des Klinikums Schwabing, Klinikum München GmbH und den betreuenden Haus- und Hautarztzentren war es möglich Rezidivdaten zu akquirieren.

Diesbezüglich wurde aus Übersichtsgründen nur das **erste Rezidiv** nach stattgefundener TLAD als klinische Variable in diese Arbeit aufgenommen. Eine genauere Differenzierung der Art des Rezidivs (z.B. Lokalrezidiv) wurde aufgrund anderer Fragestellungen und aus Übersichtsgründen nicht durchgeführt.

Die **rezidivfreie Zeit** in Tagen wurde vom Zeitpunkt der TLAD bis zum Auftreten des ersten Rezidivs als weiterer Parameter erhoben.

Abschließend wurde die **MMS** im Patientenkollektiv untersucht. Diese wurde vom Zeitpunkt der stationären Aufnahme zur TLAD bis zum Todeseintritt oder Studienaustritt erfasst.

2.3 Zielgrößen

Die nachfolgenden definierten Zielgrößen in dieser Arbeit wurden in statistischer Korrelation zu den erfassten klinischen Variablen gesetzt.

2.3.1 Schwerpunkt: Chirurgisches Management-TLAD

Postoperative Komplikationen

Hierbei handelte es sich um die Komplikationen, die nach der TLAD auftraten und entweder klinisch diagnostiziert wurden oder behandlungsbedürftig waren. Es wurden sowohl die akuten postoperativen stationären Komplikationen, als auch die Langzeitkomplikationen bis zu einer Zeitspanne von acht Monaten, die zu einer erneuten stationären Behandlung führten, erfasst. Folgende postoperative Komplikationen wurden genauer definiert:

Lymphozele/Serom

Eine für die retrospektive Arbeit wichtige Zielgröße stellte die postoperative Ausbildung einer Lymphozele im Resektionsgebiet dar. Diese definiert sich als eine Ansammlung von Lymphflüssigkeit im Bereich des Interstitiums oder endothelfreien Raumes des resezierten Operationsgebiets. Unklare, klinisch auffällig Befunde wurden sonographisch als Flüssigkeitsansammlung im Operationsgebiet erfasst.

Lymphfistel

Entstand postoperativ eine Hautöffnung mit Austritt von Lymphe aus dem Operationsgebiet, handelte es sich um eine Lymphfistel. Falls die

Sekretionsmenge in der Drainage nicht sistierte, wurde dies als prolongierte Fistel definiert.

Lymphödem

Als Lymphödem wurde eine sicht- und tastbare Flüssigkeitsansammlung im Interstitium bezeichnet.

Wundheilungsstörungen

Wunden, die wegen multifaktorieller Ursachen sich postoperativ infizierten und sekundär heilten, wurden klinisch diagnostiziert und als Wundheilungsstörung definiert.

Es sei zum besseren Verständnis darauf hingewiesen, dass eine postoperative Therapienotwendigkeit nicht in allen Fällen gegeben war.

Komplikationsbehandlungen

Traten nach vollzogener TLAD behandlungsbedürftige postoperative Komplikationen auf, wurden diese in der Regel stationär therapiert. Diesbezüglich wurden auch, neben konservativen Heilansätzen, Folgeoperationen miteinbezogen.

Krankenhausverweildauer

Sie beschreibt die erfasste Spanne vom Zeitpunkt der stationären Aufnahme zur TLAD bis zur endgültigen Entlassung der Patienten.

Weitere zwingende stationäre Krankenhausaufenthalte, aufgrund von postoperativen Komplikationen oder deren Behandlung, wurden ebenfalls aufgenommen und addiert. Die Krankenhausverweildauer wurde in Tagen erfasst.

2.3.2 Schwerpunkt: NSLN

Im Anschluss an die Lymphadenektomie wurden die dabei entnommenen NSLN histologisch untersucht. Diesbezüglich wurde die NSLN-Ratio zum besseren Verständnis eingeführt. Sie gibt den Quotienten aus der Anzahl an metastasierten NSLN zu der Gesamtmenge an entnommenen NSLN eines Patienten an. War die NSLN-Ratio des jeweiligen Patienten größer als null %, wurde der NSLN positiv gewichtet. Auf der anderen Seite wurde eine NSLN-Ratio gleich null % als negativer NSLN definiert. Ein positiver SLN wurde berücksichtigt und in die Ratio mit einberechnet.

2.3.3 Schwerpunkt: Nachsorgeanalyse

Rezidiv und rezidivfreies Überleben

Als Rezidiv wurden Satelliten-, in-transit-, regionäre LK- sowie Fernmetastasen definiert. Hierbei wurde nur das erste Rezidiv nach stattgefunder TLAD in diese Arbeit aufgenommen. Eine Differenzierung der Art des Rezidivs und Beurteilung anhand des unterschiedlichen SLN-Status wurde aus Übersichtsgründen und aufgrund anderer Fragestellungen nicht vorgenommen.

Die rezidivfreie Zeit wurde vom Zeitpunkt der Lymphadenektomie bis zum Auftreten des ersten Rezidivs erhoben und in Tagen bemessen.

MMS

Sie ist definiert als Zeitspanne vom Zeitpunkt der stationären Aufnahme zur TLAD bis zum Todeseintritt oder Studienaustritt und wurde ebenfalls in Tagen erhoben. Diesbezüglich wurden nur Ereignisse gewertet, die unmittelbar mit der Erkrankung in Verbindung stehen. Andere Todesursachen wurden folglich ausgeschlossen.

2.4 TLAD

Bei klinischer oder histologischer Sicherung einer regionären NSLN-Metastasierung oder einer positiven SLNB, jeweils ohne Fernmetastasierung (Stadium IIIB und IIIC), wurde die TLAD in der Klinik für Viszeralmedizin und Thoraxchirurgie des Klinikums Schwabing, Klinikum München GmbH, durchgeführt. Dabei wurden alle NSLN des regionären Abflussgebiets des Primarius oder des positiven SLN, inklusive des Fett- und Bindegewebes, en bloc entfernt. Je nach regionärem Abflussgebiet des Primarius wurden für die TLAD verschiedene kompartmentgerechte Operationsgebiete ausgewählt:

- **Axilla**
- **Leiste**

Axilla

Ein Primarius, der sich an der oberen Extremität/Stamm befindet, hat in der Regel seinen lymphatischen Abfluss in der Axilla. Die ipsilaterale axilläre TLAD (s. Abb. 1) ist abhängig vom LK-Befall der Patienten in drei Operationstiefen/Level eingeteilt. Leitstruktur dieser Differenzierung stellte der MPM dar. Level I umfasste

das Resektionsgebiet lateral des MPM, Level II hinter dem MPM und Level III die apikale Axilla sowie den Bereich medial und kranial des MPM.

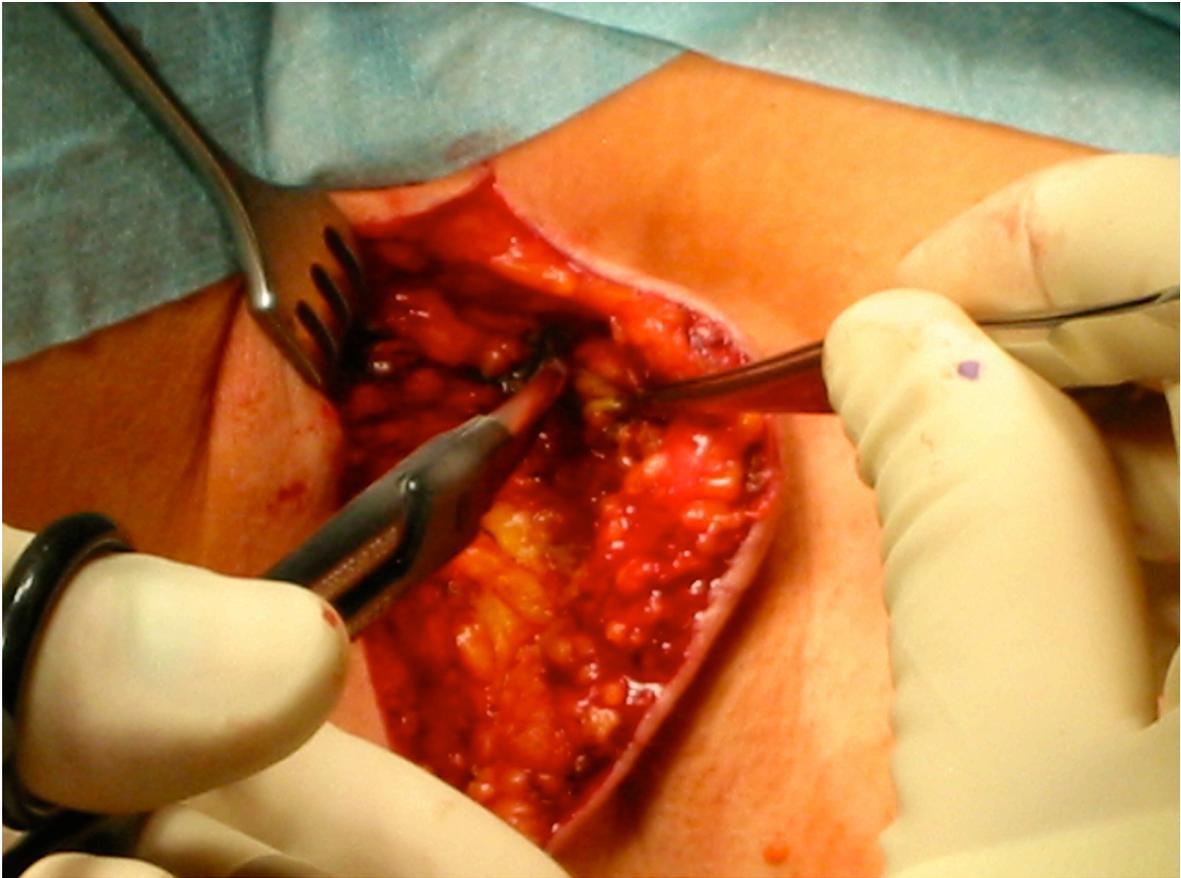


Abbildung 1: Axilläre Lymphknotenresektion

Leiste

Eine inguinale Metastasierung resultierte in der Regel aus dem lymphatischen Ablauf eines Primarius der unteren Extremität/Stammes. Die ipsilaterale inguinale TLAD im Studienkollektiv beinhaltete die Resektion der LK im Trigonum femorale, seitlich begrenzt durch den Musculus gracilis (medial) und Musculus sartorius (lateral) sowie kranial bis zu 2 cm oberhalb des Leistenbandes. Darüber hinaus wurde die Vena saphena magna meistens entfernt. Bei bildmorphologischem Verdacht auf eine iliakale Metastasierung wurden die iliakalen LK-Gebiete und die

LK der Obturatoriagruppe in einer Sitzung laparoskopisch oder gegebenenfalls offen reseziert (s. Abb. 2).

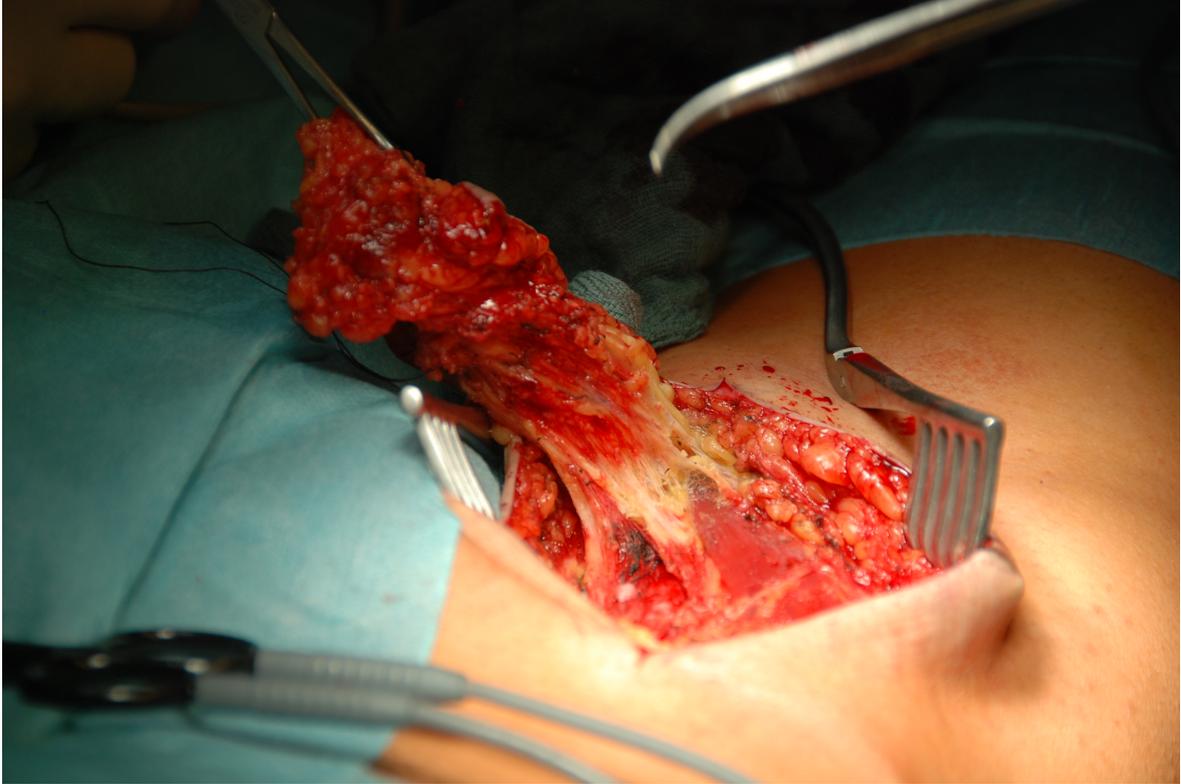


Abbildung 2: Inguinale Lymphknotenresektion

2.5 Histologische Untersuchung der NSLN

Nach Resektion der regionären NSLN erfolgte die histologische Aufarbeitung im pathologischen Institut des Klinikums Schwabing, Klinikum München GmbH. Hierbei wurden die LK-Resektate sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch beurteilt (s. Abb. 3).



Abbildung 3: Fadenmarkiertes Lymphknotenresektat der Leiste

Makroskopische Aufarbeitung

Um etwaige LK zu identifizieren und beurteilen zu können, wurde das fadenmarkierte Resektat in engen Stufen lamelliert. Die gewonnenen LK wurden im Anschluss daran in einem speziellen Behälter aufbewahrt und histologisch untersucht.

Mikroskopische Aufarbeitung

Makroskopisch gewonnene LK wurden nach einem Stufenschnitt einer HE-Färbung unterzogen und mikroskopiert. Bei Malignitätsverdacht wurde zur genaueren immunhistochemischen Beurteilung Berliner Blau-, Melan A-, HMB45- und S100-Färbungen verwendet.

Die abschließende Befundung beinhaltet die nachfolgenden histopathologischen Parameter:

- **Anzahl resezierter LK**
- **Anzahl metastasierter LK**
(inklusive Grenzlymphknoten/Rosenmüller-LK)
- **Größe der LK-Metastasen**
- **Aussagen über ein extrakapsuläres Wachstum der Metastasen**

2.6 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung der Daten dieser Doktorarbeit wurde die Software R in der Version 2.15.3. verwendet (The R Foundation for Statistical Computing c/o Institute for Statistics and Mathematics, Wirtschaftsuniversität Wien).

Zum einen war dadurch eine streng deskriptive Beschreibung mithilfe von Mittelwert-, Maximum-, Minimum- und Häufigkeitsberechnungen des Patientenkollektivs möglich. Zum anderen konnte die statistische Korrelation zwischen den klinischen Variablen und Zielgrößen erhoben werden.

Die prognostischen Faktoren wurden zuerst mithilfe der univariaten logistischen oder linearen Regression erfasst. Um die statistische Aussagekraft dieser Arbeit zu potenzieren, wurden anschließend die signifikantesten Parameter der ersten Berechnung unter Verwendung eines multivariaten Modells nach der Stepwise-Forward-Suche analysiert. Ferner wurden zur Berechnung des tumorabhängigen-, als auch des rezidivfreien Überlebens uni- und multivariate Coxmodelle, Log-Rank-Tests sowie Kaplan-Meier-Kurven eingesetzt. Das Signifikanzniveau bzw. der p-Wert in dieser Arbeit wurde mit \leq fünf Prozent festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Variablen

Aus Übersichtsgründen und zum besseren Verständnis wurde die Vielzahl an klinischen Variablen in verschiedene Themenblöcke unterteilt:

- **Patientendaten**
- **Primariusdaten**
- **SLN-Daten**
- **TLAD-Daten**
- **Nachsorgedaten**

3.1.1 Patientendaten

Geschlechterverteilung

Insgesamt bestand das Patientenkollektiv aus 183 Personen. Davon waren 108 (59,02%) Personen männlich und 75 (40,98%) weiblich.

Altersverteilung

Die Altersverteilung bei stationärer Aufnahme war zwischen 17 Jahre im Minimum und 85 Jahre im Maximum. Der Altersmittelwert (MW) des Patientenkollektivs betrug 59,01 Jahre.

Körpergewicht bei Aufnahme

Das Körpergewicht bei Aufnahme der Patienten lag zwischen 49 kg und 130 kg. Der MW betrug 77,78 kg.

Krankenhausverweildauer

Eine weitere erhobene klinische Variable war die Krankenhausverweildauer der Patienten nach TLAD. Diese lag zwischen 3 und 57 Tagen, im MW bei 10,69 Tagen.

Krankenhausaufenthalte

Die Anzahl der Krankenhausaufenthalte auf der viszeralchirurgischen Station nach durchgeführter TLAD wurde ebenfalls erfasst. Verantwortlich für einen mehrmaligen Krankenhausaufenthalt waren postoperative Komplikationen und daraus resultierende stationäre Nachbehandlungen.

154 Patienten hatten einen stationären Aufenthalt zur TLAD. 25 Patienten hatten aufgrund von postoperativen Komplikationen zwei, vier Patienten drei weitere Krankenhausaufenthalte.

Die Tabelle 9 gibt noch einmal einen Überblick über alle Variablen.

Geschlecht	
Männlich	n=108 (59,02%)
Weiblich	n=75 (40,98%)
Alter	17-85 Jahre, MW (59,01 Jahre)
Gewicht	49-130 kg, MW (77,78 kg)
Krankenhausverweildauer	3-57 Tage, MW (10,69 Tage)
Anzahl der Krankenhausaufenthalte	
Einmal	n=154 (84,15%)
Zweimal	n=25 (13,66%)
Dreimal	n=4 (2,19%)

Tabelle 9: Patientendaten

3.1.2 Primariusdaten

Histologischer Typ

Bezüglich des histologischen Typs des MM stellte das SSM mit 60 Fällen (32,79%) den Hauptanteil dar, dicht gefolgt vom NM mit 55 histologischen Zuordnungen (30,05%). Das ALM wurde bei 12 (6,56%) und das LMM bei keinem (0%) Patienten festgestellt. Ferner gehörten 19 (10,38%) MM zu der Gruppe der UCM, drei (1,64%) waren okkulte MM und 34 (18,58%) aufgrund von fehlender Datenlage nicht histologisch erhebbar.

Ulzeration

Bei 57 Patienten (31,15%) war das MM zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung ulzeriert, 82 MM (44,81%) wurden als nicht ulzeriert identifiziert. 44 MM (24,04%) konnten aufgrund mangelnder Datenlage nicht klassifiziert werden.

Lokalisation

Hinsichtlich der Lokalisation des Primarius zeigte sich eine diffuse Verteilung über der gesamten Haut- und Körperoberfläche (s. Tab. 10). Hervorzuheben ist mit 20 Fällen eine konzentrierte Lokalisation des MM auf der Rückenmitte sowie mit jeweils 11 Fällen der Schulter links und rechts.

Lokalisation	Anzahl Rechts	Anzahl Links
Brust	7	8
Rücken	8	8
Abdomen	3	4
Oberarm	9	9
Unterarm	2	2
Hand	0	2
Oberschenkel	8	7
Unterschenkel	8	10
Fuß	8	8
Axilla	0	1
Schulter	11	11
Kniekehle	1	1
Knie	1	3
Glutealregion	1	1
Hüfte	1	1
Flanke	3	6
Rücken Mitte		20
Schulter Mitte		1
Abdomen Mitte		4
Mons pubis		1
Nicht erhebbar		4

Tabelle 10: Lokalisation des Primarius

Clark-Level

Die Einteilung des Primarius in Clark-Level zeigte bei 109 (59,56 %) Patienten einen Level IV und stellte damit die absolute Mehrheit dar. Der Level III wurde mit 32 (17,49 %), Level V mit 16 (8,74 %) und der Level II lediglich mit einem (0,55 %)

Fall repräsentiert. Keine Person hatte ein MM mit Clark Level I vorzuweisen. Bei 25 (13,66 %) Patienten konnte kein Clark Level erfasst werden.

Breslow-Index

Der Breslow-Index des Primarius lag nach histologischer Untersuchung im Kollektiv zwischen 0,4 mm und 25 mm mit einem MW von 3,3 mm.

pT-Stadieneinteilung

Abschließend wurde nach Erfassung der Primariusdaten das Tumorstadium des Primarius nach der TNM-Klassifikation definiert. Zur Vereinfachung wurde hier der Schwerpunkt ausschließlich auf das pT-Stadium gelegt. Nach deskriptiver Analyse fand sich folgende Verteilung über die jeweiligen pT-Stadien:

den Höchstwert bildete das pT2a-Stadium mit 31 (16,94 %) Patienten, daran anschließend pT4b mit 26 (14,21 %) und pT3a und pT3b mit jeweils 24 (13,11 %) Fällen (s. Tab. 11).

pT-Stadium	Patienten
pT1 (≤1mm)	5 (2,73%)
pT1a (ohne Ulzeration)	13 (7,10%)
pT1b (mit Ulzeration)	2 (1,09%)
pT2 (1,01-2,0 mm)	15 (8,20%)
pT2a (ohne Ulzeration)	31 (16,94%)
pT2b (mit Ulzeration)	5 (2,73%)
pT3 (2,01-4,0mm)	9 (4,92%)
pT3a (ohne Ulzeration)	24 (13,11%)
pT3b (mit Ulzeration)	24 (13,11%)
pT4 (>4,0mm)	7 (3,83%)
pT4a (ohne Ulzeration)	14 (7,65%)
pT4b (mit Ulzeration)	26 (14,21%)
Nicht erhebbar	8 (4,37%)

Tabelle 11: pT-Stadien-Einteilung des Primarius

Tabelle 12 gewährt noch einmal einen Überblick über die wichtigsten Primariusdaten dieses Themenblocks.

Histologischer Typ	Patienten
SSM	60 (32,79%)
NM	55 (30,05%)
LMM	0
ALM	12 (6,56%)
UCM	19 (10,38%)
Okkulter Primarius	3 (1,64%)
Nicht erhebbar	34 (18,58%)
Clark-Level	Patienten
Level I	0 (0%)
Level II	1 (0,55%)
Level III	32 (17,49%)
Level IV	109 (59,56%)
Level V	16 (8,74%)
Nicht erhebbar	25 (13,66%)
Ulzeration Primarius	Patienten
Ja	57 (31,15%)
Nein	82 (44,81%)
Nicht erhebbar	44 (24,04%)
Breslow-Index	0,4-25mm, MW (3,3mm)

Tabelle 12: Zusammenfassung der Primariusdaten

3.1.3 SLN-Daten

SLN-Erfassung

Bei den 183 Patienten mit diagnostiziertem MM wurde während des gesamten Krankheitsverlaufs in 120 (65,57%) Fällen mindestens ein positiver SLN entdeckt. 17 (9,29%) Patienten wiesen negative SLN auf. 44 (24,04%) Personen hatten

klinisch auffällige LK. In diesen Fällen kam es erst im Krankheitsverlauf zur klinischen Diagnose eines regionären NSLN-Befalls. Bei zwei (1,09%) Patienten kam es aufgrund eines atypischen Lymphabflusses zu keiner Detektion des SLN (s. Tab. 13).

SLN	Patienten
positiv	120 (65,57%)
negativ	17 (9,29%)
nicht durchgeführt	44 (24,04%)
atypischer Abfluss	2 (1,09%)

Tabelle 13: SLN-Erfassung

Anzahl der positiven und negativen SLN

Die absolute Anzahl der positiven und negativen entnommenen SLN rangierte zwischen null im Minimum und vier im Maximum. Unter weiterer Auswertung der 120 positiven SLN des Kollektivs ergab sich eine Verteilung von 92 Fällen mit einem positiven SLN, 25 Fällen mit zwei positiven SLN, zwei mit drei positiven SLN und ein Fall mit 4 positiven SLN (s. Tab. 14).

Anzahl positive SLN	Patienten
1	92 (76,67%)
2	25 (20,83%)
3	2 (1,67%)
4	1 (0,83%)

Tabelle 14: Anzahl der positiven SLN

SLN-Lokalisation

Die Verteilung der positiv und negativ detektierten SLN erreichte in der Axilla rechts und links mit jeweils 44 bzw. 38 ihr Maximum. Die Leiste links war mit 31 und rechts mit 24 Fällen vertreten (s. Tab. 15).

Lokalisation	Rechts	Links
Axilla	44	38
Leiste	24	31

Tabelle 15: SLN-Lokalisationen

SLN-Metastasen

Um eine detailliertere Beurteilung der positiven SLN zu erreichen, wurde die Anzahl der Metastasen im SLN histologisch gesichert und angegeben. Im positiven SLN waren in 13 Fällen eine, in acht zwei, in drei drei und in 92 vier LK-metastasen. In vier Fällen war eine histologische Auswertung des positiven SLN nicht möglich (MW 3,5, s. Tab. 16).

SLN-Metastasen	Patienten
1	13 (10,83%)
2	8 (6,67%)
3	3 (2,5%)
4	92 (76,67%)
Nicht erhebbar	4 (3,33%)

Tabelle 16: SLN-Metastasen

Rotterdam-Klassifikation

Eine weitere wichtige histologische Variable des positiven SLN, die Rotterdam Klassifikation, bewegte sich zwischen 0,05 mm und 12 mm (MW 1,47 mm). Damit auch Mikrometastasen als klinische Variable des SLN aufgenommen werden konnten, wurden Zellnester als eigenständige Gruppe klassifiziert. Diese wurden 42 mal im Gesamtkollektiv erfasst.

S-Klassifikation

Im Hinblick auf die S-Klassifikation des positiven SLN befanden sich 58 Patienten im Stadium SI, 23 im Stadium SII und 7 Patienten im Stadium SIII. In 32 Fällen konnte keine definierte S-Klassifikation angegeben werden (s. Tab. 17).

S-Klassifikation	Patienten
SI	58 (48,33%)
SII	23 (19,17%)
SIII	7 (5,83%)
Nicht erhebbar	32 (26,67%)

Tabelle 17: S-Klassifikation

Dewar-Klassifikation

Die Dewar-Klassifikation wurde ebenfalls als histologische Variable des SLN integriert und aus Übersichtsgründen in die Kategorien **subkapsulär**, **subkapsulär und parenchymal**, **parenchymal**, **multifokal** und **extensive** (komplett zerstört) unterteilt.

Ausgehend davon waren 46 SLN subkapsulär, 19 SLN subkapsulär und parenchymal, 7 SLN parenchymal und 32 SLN multifokal okkupiert. Lediglich ein SLN war extensiv befallen. 15 Patienten SLN konnten nicht untersucht werden (s. Tab. 18).

Dewar-Klassifikation	Patienten
Subkapsulär	46 (38,33%)
Subkapsulär und parenchymal	19 (15,83%)
Parenchymal	7 (5,83%)
Multifokal	32 (26,67%)
Extensive	1 (0,83%)
Nicht erhebbar	15 (12,5%)

Tabelle 18: Dewar-Klassifikation

SLN-Metastasenexpansion

Abschließend wurde histologisch die SLN-Metastaseninfiltration der LK-Kapsel untersucht. Diese wurde bei 28 Patienten einmal und bei 90 Patienten nicht beobachtet. In 16 Fällen lag eine perinodale Infiltration vor, in 102 SLN wurde diese verneint (s. Tab. 19).

Infiltration LK-Kapsel	Patienten
Positiv	28 (23,33%)
Negativ	90 (75%)
Nicht erhebbar	2 (1,67%)
Perinodale Infiltration	Patienten
Negativ	102 (85%)
Positiv	16 (13,33%)
Nicht erhebbar	2 (1,67%)

Tabelle 19: SLN-Metastasenexpansion

3.1.4 TLAD-Daten

In der klinisch retrospektiven Studie wurde bei allen 183 Patienten eine TLAD durchgeführt.

Op-Lokalisation

Im Hinblick auf die Op-Lokalisation wurde die Axilla links in 55 und rechts in 51 Fällen disseziert. Die inguinale TLAD wurde links 40 und rechts 34 mal durchgeführt. Das Abdomen, das Mediastinum sowie die supraclavikuläre Lokalisation als OP-Gebiet wurde mit je einem Fall registriert (s. Tab. 20).

Op-Gebiet	Anzahl Patienten
Axilla links	56 (30,60%)
Axilla rechts	51 (27,87%)
Inguinal links	39 (21,31%)
Inguinal rechts	34 (18,58%)
Abdomen	1 (0,55%)
Mediastinum	1 (0,55%)
Supraclavikulär	1 (0,55%)

Tabelle 20: Op-Lokalisation

Axillärer Level

Bei den durchgeführten Lymphadenektomien wurde das axilläre Operationsgebiet in verschiedene Level (I bis III) oder Operationstiefen eingeteilt.

Dadurch war es möglich, diese spezielle klinische Variable für die retrospektive Analyse zu präzisieren. Dabei wurden der axilläre Level I und II als eigenständige Gruppe zusammengefasst. Diesbezüglich wiesen 92 Patienten einen axillären Level I/II und nur 15 Patienten einen Level III auf.

Im Gegensatz dazu wurde die inguinale TLAD aus Übersichtsgründen in keine Operationstiefen/gebiete (z.b. iliakal) untergliedert (s. Tab. 21).

Op-Tiefe	Anzahl Patienten
Axillärer Level I und II	92 (50,27%)
Axillärer Level III	15 (8,20%)
Inguinal	73 (39,89%)
Lokalexzision supraklavikulär	1 (0,55%)
Mediastinoskopie	1 (0,55%)
Laparoskopie	1 (0,55%)

Tabelle 21: Op-Tiefe

Operationsdauer

Mit Hilfe der Operationsprotokolle war es möglich die Operationsdauer der TLAD zu erfassen. Der MW lag bei 103,72 Minuten.

Drainagen

Eine zusätzliche klinische Variable stellte die Erfassung der postoperativen Drainagen dar. Zur präziseren Datenanalyse wurde diese in Art, Anzahl und Dicke der Drainagen selektioniert. Postoperativ wurde bei dem Patientenkollektiv insgesamt 177 mal eine Redondrainage, fünf mal eine Robinsondrainagen und dreimal keine Drainage verwendet (s. Tab. 22).

Drainageart	Anzahl
Redondrainage	177
Robinsondrainage	5
Nicht erhebbbar	3

Tabelle 22: Drainageart

Die Anzahl der postoperativ gelegten Drainagen pro Patient fluktuierte zwischen viermal einer Drainage, 172 mal zwei Drainagen sowie einmal drei Drainagen (s. Tab. 23).

Anzahl Drainage	Patienten
1	4
2	172
3	1
Nicht erhebbar	6

Tabelle 23: Anzahl Drainagen

Die Dicke der Drainagen bewegte sich zwischen 10 CH und 17 CH. Innerhalb dieser Datenlage erreichte die Drainagedicke 12 CH mit 89 und 14 CH mit 54 postoperativen Drainagen ihr Maximum (s. Tab. 24).

Drainagedicke	Anzahl Patienten
10	26
12	89
14	54
15	1
16	6
17	1

Tabelle 24: Drainagedicke

Radikalität des Eingriffs-Anzahl der entnommenen NSLN

Im Verlauf der durchgeführten TLAD wurden den Patienten die LK und das umgebende Fettgewebe en bloc entnommen und histologisch aufgearbeitet. Hierbei wurden zwischen einem und maximal 31 LK reseziert (MW 13,59). Innerhalb der Menge der entnommenen LK wurden im Minimum keine bis im Maximum 19 LK-Metastasen erfasst (MW 1,31).

Bildete man abschließend bei jedem Patienten den Quotient aus der Anzahl der metastasierten NSLN und der Menge der insgesamt entnommenen NSLN (inklusive SLN), bildete sich eine diffuse Verteilung von im Minimum 0 und 3,4 % bis im Maximum von 92,2 und 100 %. Der MW lag bei 11,74 %.

Grenzlymphknotenbefall

Der Befall des Grenzlymphknotens repräsentierte eine weitere wichtige klinische Variable. Diesbezüglich handelte es sich um den histologisch aufgearbeiteten LK im fadenmarkierten Resektionsgebiet, der vom Primärtumorabfluss nach zentral am weitesten distanziert gelegen war. Im untersuchten Patientenkollektiv war der Grenzlymphknoten dreizehnmal metastasiert und 151 mal tumorfrei.

Metastasendurchmesser

Um den Metastasierungsgrad der resezierten LK deutlicher zu quantifizieren und zu veranschaulichen, wurde in der makroskopischen Aufarbeitung der Durchmesser der größten Metastase der LK in cm gemessen und protokolliert. Es wurden hierbei Metastasendurchmesser zwischen 0,1 cm und 8,5 cm (MW 2,19 cm) erhoben.

3.1.5 Nachsorgedaten

Das Kollektiv bestand diesbezüglich aus SLN positiven und SLN negativen Patienten sowie aus Patienten, bei denen keine SLNB durchgeführt wurde.

Es wurde nur das erste Rezidiv nach stattgefundener Lymphadenektomie in diese Arbeit aufgenommen. Eine Differenzierung der Art des Rezidivs und Beurteilung anhand des unterschiedlichen SLN-Status wurde aus Übersichtsgründen und anderer Fragestellungen nicht vorgenommen.

Rezidivfassung

Von den 183 Patienten erlitten 79 ein Rezidiv, 104 blieben rezidivfrei.

Rezidivfreie Zeit

Die erhobene rezidivfreie Zeit wurde vom Zeitpunkt der Lymphadenektomie bis zum Auftreten des ersten Rezidivs erhoben und in Tagen angegeben. Es konnte hierbei eine zeitliche Reichweite von bis zu 1574 Tagen dokumentiert werden, so dass Langzeitverläufe im Patientengut möglich waren.

MMS

Abschließend wurde die MMS im Patientenkollektiv untersucht. Hierzu wurden drei verschiedene Gruppen verglichen: SLN positiv mit positiven NSLN, SLN positiv mit negativen NSLN sowie keine durchgeführte SLNB mit im späteren Krankheitsverlauf klinisch auffälligen NSLN.

Die Gesamtüberlebenszeit wurde vom Zeitpunkt der stationären Aufnahme zur TLAD bis zum Todeseintritt oder Studienaustritt erhoben und bewegte sich zwischen drei und 2750 Tagen. Auch hier war eine Langzeiterfassung möglich.

3.2 Schwerpunkt: Chirurgisches Management-TLAD

Um bei diesem Themenschwerpunkt ein homogeneres und signifikanteres Ergebnis erzielen zu können, wurden lediglich die 180 standardisierten TLAD der Axilla und Leiste im gesamten Patientenkollektiv erfasst und ausgewertet. Die drei weiteren Lymphadenektomien (Lokalexzision, Mediastinoskopie sowie Laparoskopie) wurden folglich ausgeschlossen.

3.2.1 Erfassung der Art und Anzahl der postoperativen Komplikationen

107 Fälle (59,44%) waren ohne eine postoperative Beeinträchtigung. Innerhalb der 180 vollzogenen standardisierten TLAD kam es in 73 Fällen zu postoperativen Komplikationen. Dies entspricht einer prozentualen Quote von 40,56%. Um die 40,56% der postoperativen Komplikationen weiter differenzieren zu können, wurde die TLAD in eine axilläre und inguinale Gruppe unterteilt. 33 von 107 Patienten (30,84%) die sich einer axillären TLAD unterzogen, wiesen postoperative Komplikationen auf. Im Vergleich dazu kam es bei 40 von 73 Probanden (54,79%) nach einer inguinalen TLAD zu einer postoperativen Beeinträchtigung (s. Abb. 4).

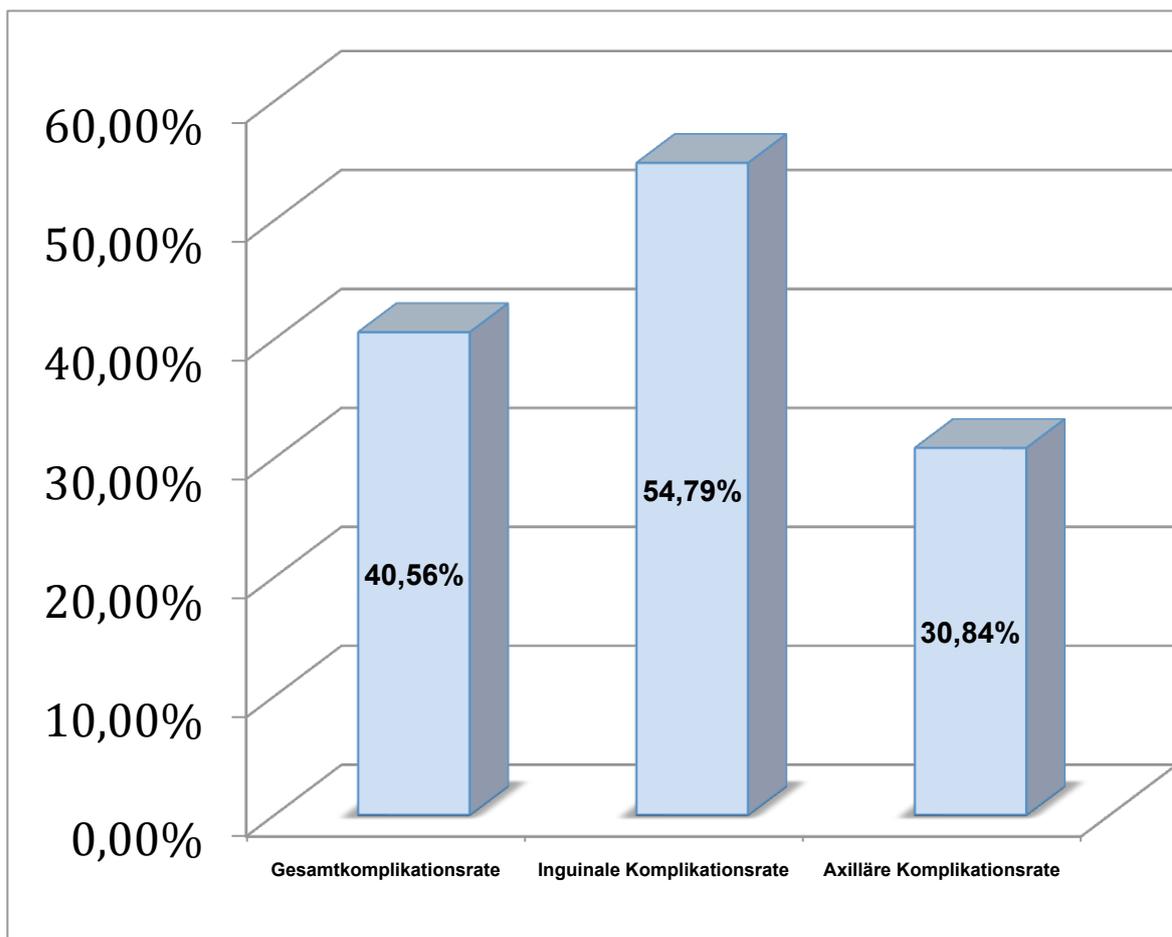


Abbildung 4: Erfassung der postoperativen Komplikationen

Wenn man in den beiden Gruppen die Anzahl der Komplikationen pro Patient ermittelte, wiesen nach axillärer TLAD 72,73% eine, 21,21% zwei und 6,06% Probanden drei postoperative Komplikationen während Ihres gesamten stationären Krankenhausaufenthaltes auf. In der inguinalen Gruppe hingegen wurden bei 62,50% eine, bei 27,50% zwei sowie bei 10% der Patienten drei postoperative Komplikationen erfasst. Die häufigsten postoperativen Komplikationen waren in beiden Gruppen die Bildung einer Lymphozele/Serom sowie Lymphfistel. Insgesamt mussten in beiden Gruppen 56 (76,71%) Patienten anschließend stationär operativ oder konservativ behandelt werden. 17 (23,29%) Patienten mit postoperativen Komplikationen blieben hingegen ohne weitere

Therapie oder wurden im Verlauf ihrer Krankengeschichte ambulant weiter behandelt (s. Abb. 5).

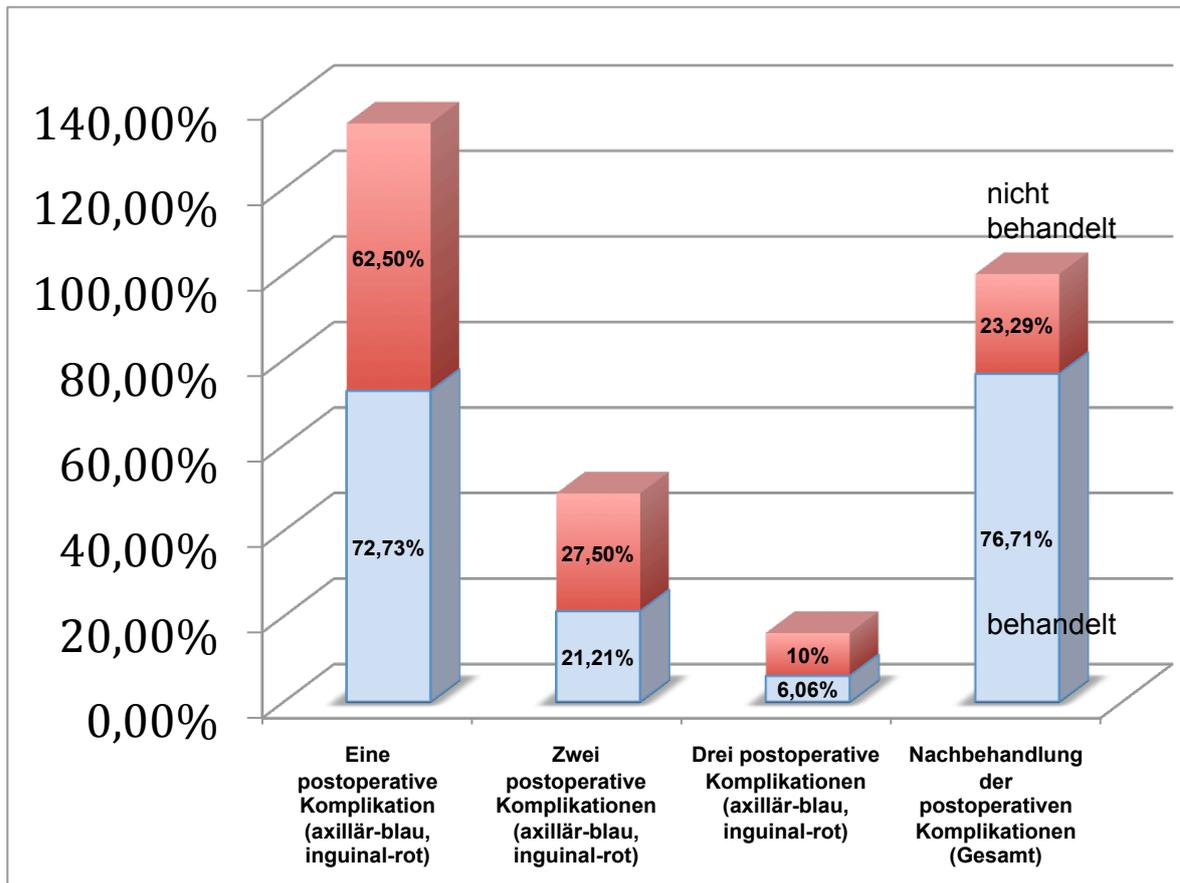


Abbildung 5: Anzahl der postoperativen Komplikationen pro Patient

Fokussiert man sich auf die Art der postoperativen Komplikationen im Gesamtkollektiv stellt die Bildung einer Lymphozele/Serom mit 35 Fällen (34,31%) die häufigste Komplikation dar. Wundheilungsstörungen bzw. Infektionen (23 Fälle, 22,55%) sowie Lymphfistelbildungen (21 Fälle, 20,59%) nehmen Rang zwei und drei ein. Die nachfolgende Tabelle 25 veranschaulicht nochmal alle erfassten postoperativen Komplikationen.

Postoperative Komplikationen	Anzahl Patienten (%)
Lymphozele/Serom	35 (34,31%)
Postinfektiöse Wundheilungsstörung	23 (22,55%)
Lymphfistel	21 (20,59%)
Akutes Lymphödem	9 (8,82%)
Nachblutung/Hämatom	4 (3,92%)
Arzneimittlexanthem	3 (2,94%)
Erysipel	2 (1,96%)
Sensibilitätsstörungen	2 (1,96%)
Phlegmone	1 (0,98%)
Pneumonie	1 (0,98%)
Thrombophlebitis	1 (0,98%)

Tabelle 25: Postoperative Komplikationen

3.2.2 Postoperative Komplikationen

Nach der deskriptiven Erfassung der postoperativen Komplikationen wurde die statistische Abhängigkeit der Zielgrößen (postoperative Komplikationen, Lymphozelenbildung und Krankenhausverweildauer) aus den erfassten klinischen Variablen berechnet.

Multivariate Analyse

Nach statistischer Analyse mithilfe des multivariaten Modells nach Stepwise-Forward-Suche wurde ein direkter Zusammenhang zwischen den postoperativen Komplikationen und dem Operationsgebiet festgestellt. Es wurde hierbei aus Übersichtsgründen und statistischer Signifikanz keine Unterscheidung innerhalb der registrierten postoperativen Komplikationen vorgenommen. Die Wahrscheinlichkeit für eine postoperative Komplikation ist bei einer inguinalen

TLAD (Koeffizient 1,096, p-Wert 0,002) signifikant höher als bei einer axillären TLAD (Level I und II). Vergleicht man innerhalb der Gruppe der axillären TLAD die Level III Resektion (Koeffizient 0,490, p-Wert 0,404) mit der Level I/II Resektion, resultiert daraus kein signifikanter Unterschied bezüglich des postoperativen Risikos.

Des Weiteren wiesen Patienten mit einem NM als Primarius (Koeffizient 0.912, p-Wert 0,025), verglichen mit einem SSM, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit auf eine postoperative Komplikation zu entwickeln (s. Tab. 26).

Univariate Analyse

Bezogen auf die univariate logistische Regressionsanalyse offenbarte die Anzahl entnommener NSLN (Koeffizient -0,058, p-Wert 0,019) einen gewissen Trend zur Signifikanz, der jedoch in der anschließenden multivariaten Berechnung nicht weiter bestätigt werden konnte.

Die restlichen erfassten klinischen Variablen zeigten keine signifikante Korrelation mit den Zielgrößen (s. Tab. 27).

Variable	Koeffizient	p-Wert
Geschlecht	-0,113	0,716
Alter	0,016	0,161
Gewicht	-0,007	0,524
NM	0,892	0,024
ALM	1,038	0,122
UCM	0,537	0,326
Clark-Level	0,384	0,203
Breslow-Index	0,053	0,323
Ulzerationen	-0,313	0,374
pT-Stadium	0,069	0,158
SLN negativ	-0,316	0,585
SLNB nicht durchgeführt	0,103	0,774
SLN-Ratio	0,003	0,634
SLN Anzahl Metastasen	0,255	0,217
SLN Rotterdam-Klassifikation	0,002	0,664
SLN S-Klassifikation II	0,973	0,057
SLN S-Klassifikation III	0,243	0,765
SLN Infiltration LK-Kapsel	-0,118	0,790
SLN perinodale Infiltration	0,078	0,778
TLAD Op-Tiefe axillär III	0,458	0,426
TLAD Op-Tiefe inguinal	1,055	0,001
TLAD Op-Dauer	0,003	0,465
Drainagenanzahl	1,210	0,283
Drainagendicke	0,086	0,412
Anzahl NSLN	-0,058	0,019
NSLN-Ratio	0,004	0,581
NSLN Befall Grenzlymphknoten	0,178	0,764
Durchmesser NSLN-Metastase	0,008	0,522

Tabelle 27: Univariate Analyse der postoperativen Komplikationen

Variable	Koeffizient	p-Wert
Intercept	- 1,291	0,0001
TLAD Op-Tiefe axillär III	0,490	0,404
TLAD Op-Tiefe inguinal	1,096	0,002
NM	0,912	0,025

Tabelle 26: Multivariate Analyse der postoperativen Komplikationen

3.2.3 Lymphozellenbildung

Multivariate Analyse

Die Lymphozellenbildung stellte in der deskriptiven Analyse mit 34,31% die häufigste postoperative Komplikation dar und wurde deswegen als Zielgröße in diese Arbeit aufgenommen. Die multivariate statistische Suche nach prognostischen klinischen Variablen für eine postoperative Lymphozellenentwicklung lieferte allerdings in dieser Arbeit keine signifikanten Ergebnisse.

Univariate Analyse

Lediglich der Clark-Level (Koeffizient 0,782, p-Wert 0,049) sowie ein UCM (Koeffizient 1,367, p-Wert 0,037) wurden in der univariaten Berechnung als signifikante Größen identifiziert. Diese Signifikanz ging allerdings in der darauffolgenden multivariaten Analyse verloren (s. Tab. 28).

Variable	Koeffizient	p-Wert
Geschlecht	-0,693	0,091
Alter	0,027	0,071
Gewicht	0,009	0,485
Krankenhausverweildauer	0,024	0,299
NM	0,754	0,169
ALM	1,159	0,149
UCM	1,367	0,037
Clark-Level	0,782	0,049
Breslow-Index	0,086	0,137
Ulzerationen	-0,352	0,403
pT-Stadium	0,062	0,300
SLN negativ	0,087	0,899
SLNB nicht durchgeführt	0,250	0,562
SLN Axilla rechts	-0,956	0,239
SLN Axilla links	-0,033	0,963
SLN Leiste links	1,063	0,111
SLN-Ratio	0,005	0,487
SLN Anzahl Metastasen	-0,064	0,782
SLN Rotterdam-Klassifikation	-0,0001	0,982
SLN S-Klassifikation II	0,568	0,343
SLN S-Klassifikation III	0,693	0,448
SLN Infiltration LK-Kapsel	0,406	0,504
SLN perinodale Infiltration	0,267	0,524
TLAD Op-Tiefe axillär III	-0,934	0,385
TLAD Op-Tiefe inguinal	0,730	0,062
TLAD Op-Dauer	0,006	0,255
Drainagenanzahl	0,880	0,505
Drainagendicke	0,030	0,812
Anzahl NSLN	-0,040	0,189
NSLN-Ratio	0,007	0,386
NSLN Befall Grenzlymphknoten	0,319	0,689
Durchmesser NSLN-Metastase	0,004	0,753

Tabelle 28: Univariate Analyse der Lymphozelenbildung

3.2.4 Krankenhausverweildauer

Multivariate Analyse

In Hinblick auf die Krankenhausverweildauer wurde eine signifikante Korrelation mit dem Alter der Patienten sowie der SLN-Lokalisation gefunden. Ältere Patienten (Koeffizient 0,103, p-Wert 0,006) wiesen eine längere Krankenhausverweildauer auf als jüngere Patienten.

War der SLN in der Axilla lokalisiert, ergab sich daraus im Vergleich mit einem inguinalen SLN-Befall eine reduzierte Krankenhausverweildauer. Patienten mit einer Lokalisation im rechten axillären SLN blieben 3,36 Tage kürzer im Krankenhaus (Koeffizient -3,36, p-Wert 0,021). Bei einem Befall des linken axillären SLN wurde der Aufenthalt um 4,27 Tage verkürzt (Koeffizient -4,269, p-Wert 0,004). Es wurde bei beiden Ergebnissen eine multivariate Analyse und ein Vergleich mit einer SLN-Lokalisation in der rechten Leiste durchgeführt (s. Tab. 29).

Univariate Analyse

Die deutliche Signifikanz der S-Klassifikation II im univariaten Modell (Koeffizient 5,111, p-Wert 0,0006) konnte in der multivariaten Auswertung nicht bestätigt werden. Die restlichen verbleibenden klinischen Daten des Patientenguts, Primarius, SLN und der TLAD blieben ohne signifikante Aussagekraft (s. Tab. 30).

Variable	Koeffizient	p-Wert
Geschlecht	1,102	0,337
Alter	0,127	0,002
Gewicht	0,007	0,864
NM	1,338	0,347
ALM	2,392	0,335
UCM	-1,368	0,492
Clark-Level	0,574	0,607
Breslow-Index	0,208	0,281
Ulzerationen	0,213	0,874
pT-Stadium	0,257	0,145
SLN negativ	-3,601	0,079
SLN Axilla rechts	-2,958	0,048
SLN Axilla links	-4,310	0,005
SLN Leiste links	1,308	0,411
SLN-Ratio	0,029	0,066
SLN Anzahl Metastasen	0,409	0,499
SLN Rotterdam-Klassifikation	0,010	0,466
SLN S-Klassifikation II	5,111	0,0006
SLN S-Klassifikation III	3,540	0,130
SLN Dewar-Klassifikation subkapsulär/parenchymal	-2,600	0,571
parenchymal	-2,000	0,701
multifokal	-3,586	0,327
extensive	-7,500	0,209
SLN Infiltration LK-Kapsel	0,481	0,734
SLN perinodale Infiltration	0,949	0,277

Tabelle 30: Univariate Analyse der Krankenhausverweildauer

Variable	Koeffizient	p-Wert
Intercept	6,573	0,005
Alter	0,103	0,006
SLN Axilla rechts	-3,360	0,021
SLN Axilla links	-4,269	0,004
SLN Leiste links	1,658	0,281

Tabelle 29: Multivariate Analyse der Krankenhausverweildauer

3.3 Schwerpunkt: NSLN

Dieses Schwerpunktthema umfasste die positiven NSLN bzw. regionären LK der TLAD. Hierbei sollten klinische Parameter gefunden werden, die einen prognostischen Einfluss auf einen positiven NSLN haben. Um die statistische Aussagekraft der Prognosefaktoren zu maximieren, wurde lediglich das SLN positive Patientenkollektiv analysiert. Innerhalb dieses Kollektivs wurde die positive NSLN- mit der negativen NSLN-Patientengruppe verglichen. Unter Zuhilfenahme der uni- und multivariaten Berechnung wurden die klinischen Parameter mit der Zielgröße in Bezug gesetzt.

3.3.1 Positiver NSLN

Univariate Analyse

Die abhängige Zielgröße stellte einen positiven NSLN-Befall dar. Um diese statistische Größe exakter definieren zu können, bediente man sich der NSLN-Ratio des resezierten regionären Gebiets. Nahm die NSLN-Ratio den Wert Null

an, wurde die NSLN-Metastasierung als negativ festgelegt. Im Gegensatz dazu wurden NSLN-Ratiowerte die größer als Null waren als positive NLSN-Infiltration gewertet.

In der statistischen univariaten Untersuchung kristallisierte sich ein NM als signifikante Größe heraus. Vergleich man innerhalb der histologischen Primariusgruppen das SSM mit dem NM, zeigte sich für ein NM ein deutlich höheres Risiko eines positiven NSLN-Befalls (Koeffizient 1,361, p-Wert 0,0207).

Unter weiterer Betrachtung der Histologie des MM und dessen Klassifikationssysteme erwiesen sich der Breslow-Index und der Clark-Level als prognostisch bedeutende Parameter. Sowohl ein steigender Breslow-Index (Koeffizient 0,200, p-Wert 0,0391), als auch ein Clark-Level (Koeffizient 0,9294, p-Wert 0,0449) verstärkten das Risiko für eine NSLN-Metastasierung. Abschließend kam es mit höheren pT-Stadien des MM zu einer signifikanten Risikoerhöhung für einen regionären NSLN-Befall (Koeffizient 0,179, p-Wert 0,0259). Die restlichen klinischen untersuchten Variablen, insbesondere die klinisch-histologischen Variablen des SLN, zeigten keine signifikante Korrelation (s. Tab. 31).

Multivariate Analyse

Die nachfolgende Stepwise-Prozedur zur Etablierung eines optimalen multivariaten Modells ergab, dass die pT-Klassifikation für sich allein genommen (univariat) die beste Modellgüte aufweist. Die vier univariat signifikanten Variablen wiesen zusammen in einem multivariaten Modell keine statistische Korrelation mit der Zielgröße (positiver NSLN) mehr auf.

Variable	Koeffizient	p-Wert
Geschlecht	-0.177	0.7030
Alter	0.029	0.0978
Gewicht	-0.011	0.485
NM	1,361	0,0207
ALM	1,058	0,2721
UCM	0.182	0.8396
Clark-Level	0.9294	0.0449
Breslow-Index	0.200	0.0391
Ulzerationen	-0.409	0.3950
pT-Stadium	0.179	0.0259
SLN Axilla rechts	-1,189	0,7572
SLN Axilla links	-0.929	0.1961
SLN Leiste links	0,170	0,7907
SLN-Ratio	0.046	0.0766
SLN Anzahl Metastasen	-0.224	0.2830
SLN Rotterdam-Klassifikation	0.0007	0.8940
SLN S-Klassifikation II	-0,028	0,9627
SLN S-Klassifikation III	-0.539	0.6330
SLN Dewar-Klassifikation subkapsulär/parenchymal	-0.036	0,9610
SLN Dewar-Klassifikation parenchymal	-0,154	0,8940
SLN Dewar-Klassifikation multifokal	0,582	0,3180
SLN Dewar-Klassifikation extensive	17.204	0.9910
SLN Infiltration Lymphknotenkapsel	-0.545	0.2770
SLN perinodale Infiltration	-0.484	0.0943

Tabelle 31: Univariate Analyse der prognostischen Faktoren für einen positiven NSLN

3.4 Schwerpunkt: Nachsorgeanalyse

Die Nachsorge befasste sich sowohl mit der MMS, als auch mit dem rezidivfreien Überleben der Patienten. Diesbezüglich wurde innerhalb des gesamten positiven SLN-Kollektivs die NSLN positive mit der NSLN negativen Patientengruppe statistisch verglichen und auf prognostische Faktoren bezüglich der Zielgrößen

überprüft. Darüber hinaus wurde eine Überlebenszeitanalyse zwischen der positiven und negativen NSLN-Gruppe sowie der Gruppe an Patienten, die sich keiner SLNB unterzogen hatte, durchgeführt. Die Zielgrößen (MMS und rezidivfreies Überleben) wurden mithilfe des uni- und multivariaten Cox-Modells mit den klinischen Parametern in Beziehung gesetzt.

3.4.1 MMS

Multivariate Analyse

In Hinblick auf die MMS legten die Ergebnisse in der multivariaten Cox-Analyse eine signifikante Korrelation mit einem klinischen Parameter des Primarius dar. Ein wachsender Breslow-Index des Primarius führte zu einer Reduktion der MMS (HR 1,204, Koeffizient 0,186, p-Wert 0,0088, s. Tab. 32).

Univariate Analyse

Ein erhöhtes pT-Stadium des MM ließ in der univariaten Analyse einen gewissen Trend zur Signifikanz erkennen (Koeffizient 0,128, p-Wert 0,0510), verlor aber in der darauffolgenden multivariaten Berechnung seine statistische Signifikanz. Die verbliebenen erfassten klinischen Parameter des Kollektivs, vor allem jene der TLAD sowie der NSLN, ließen keine prognostische Aussagekraft erkennen (s. Tab 33).

Variable	Koeffizient	p-Wert
Geschlecht	0,098	0,8010
Alter	0,008	0,5590
Gewicht	0,007	0,5810
Krankenhausverweildauer	0,030	0,2100
NM	0,296	0,4810
ALM	0,523	0,6250
UCM	-19,21	0,9980
Clark-Level	0,540	0,1550
Breslow-Index	0,168	0,0166
Ulzerationen	-0,548	0,2100
pT-Stadium	0,128	0,0510
SLN Axilla rechts	0,571	0,2950
SLN Axilla links	-0,019	0,9740
SLN Leiste links	-0,130	0,8370
SLN Anzahl Metastasen	-0,246	0,1450
SLN Rotterdam-Klassifikation	0,001	0,8230
SLN S-Klassifikation II	0,506	0,3190
SLN S-Klassifikation III	0,759	0,4760
SLN Dewar-Klassifikation subkapsulär/parenchymal	0,427	0,4060
Dewar-Klassifikation parenchymal	-0,082	0,9380
Dewar-Klassifikation multifokal	-0,525	0,3050
SLN Infiltration LK-Kapsel	-0,052	0,9060
SLN perinodale Infiltration	-0,003	0,9910
TLAD Op-Tiefe axillär III	0,405	0,4870
TLAD Op-Tiefe inguinal	-0,259	0,5350
TLAD Op-Dauer	-0,001	0,8690
Anzahl NSLN	0,015	0,6330
NSLN-Ratio	0,013	0,2860
NSLN positiv/negativ	0,175	0,6920
NSLN Befall Grenzlymphnoten	-0,060	0,9530
Durchmesser NSLN-Metastase	0,037	0,1110
Postoperative Komplikationen ja/nein	-0,277	0,4660
Anzahl postoperativer Komplikationen	-0,112	0,8280
Postoperative Komplikationsbehandlung ja/nein	-0,127	0,8480

Tabelle 33: Univariate Analyse der prognostischen Faktoren für die MMS

Variable	HR	Koeffizient	p-Wert
Breslow-Index	1,204	0,186	0,0088

Tabelle 32: Multivariate Analyse der prognostischen Faktoren für die MMS

3.4.2 Rezidivfreies Überleben

Multivariate Analyse

Im multivariaten Modell erwies sich der NSLN-Status als bedeutende prognostische Größe. Patienten bei denen nach einer TLAD positive NSLN in der Axilla oder Leiste diagnostiziert wurde, hatten ein signifikant höheres Risiko für ein Rezidiv (HR 2,470, Koeffizient 0,904, p-Wert 0,0174, s. Tab 34).

Univariate Analyse

In Anbetracht des histologischen Primariustyps der Patienten ließen ein NM (Koeffizient 0,833, p-Wert 0,0234) sowie ein ALM (Koeffizient 1,678, p-Wert 0,0388) die Rezidivwahrscheinlichkeit ansteigen.

Darüber hinaus führte ein wachsender Breslow-Index (Koeffizient 0,180, p-Wert 0,0229), als histologisches Klassifikationssystem des MM, zu einer Risikoerhöhung der Rezidivrate.

Abschließend ließ sich innerhalb der zwei verglichenen positiven und negativen NSLN-Probandengruppen ebenfalls ein entscheidender Unterschied in der Rezidivrate ausmachen. Ein positiver gegenüber einem negativen NSLN-Befall erhöhte die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv (Koeffizient 0,950, p-Wert 0,0054). Ferner stieg nicht nur mit positiven NSLN, sondern auch mit wachsendem NSLN-Metastasendurchmesser das Rezidivrisiko signifikant an (Koeffizient 0,058, p-Wert 0,0103). Bis auf den NSLN-Status verloren alle diese genannten sowie die übrigen

aufgelisteten Parameter in der nachfolgenden multivariaten Stepwise-Forward-Suche ihr Signifikanzniveau (s. Tab 35).

Variable	Koeffizient	p-Wert
Geschlecht	-0,003	0,9930
Alter	-0,007	0,6990
Gewicht	0,0006	0,9630
Krankenhausverweildauer	-0,018	0,3690
NM	0,833	0,0234
ALM	1,678	0,0388
UCM	0,585	0,4518
Breslow-Index	0,180	0,0229
Ulzerationen	-0,534	0,1230
pT-Stadium	0,054	0,3830
SLN Axilla rechts	-0,297	0,4940
SLN Axilla links	-0,126	0,7790
SLN Leiste links	-0,384	0,4530
SLN-Ratio	-0,007	0,3910
SLN Anzahl Metastasen	-0,220	0,0907
SLN Rotterdam-Klassifikation	-0,007	0,0796
SLN S-Klassifikation II	-0,365	0,3980
SLN S-Klassifikation III	-1,582	0,1380
SLN Infiltration LK-Kapsel	-0,352	0,3280
SLN perinodale Infiltration	-0,184	0,3860
TLAD Op-Tiefe axillär III	-0,093	0,8550
TLAD Op-Tiefe inguinal	0,018	0,9590
TLAD Op-Dauer	-0,001	0,8100
Anzahl NSLN	0,001	0,9570
NSLN-Ratio	0,008	0,3460
NSLN positiv	0,950	0,0054
NSLN Befall Grenzlymphknoten	-1,278	0,2280
Durchmesser NSLN-Metastase	0,058	0,0103
Postoperative Komplikationen ja/nein	-0,028	0,9270
Anzahl postoperative Komplikationen	-0,207	0,5800
Postoperative Komplikationsbehandlung	1,125	0,0668

Tabelle 35: Univariate Analyse der prognostischen Faktoren für das rezidivfreie Überleben

Variable	HR	Koeffizient	p-Wert
NSLN positiv	2,470	0,904	0,0174

Tabelle 34: Multivariate Analyse der prognostischen Faktoren für das rezidivfreie Überleben

3.4.3 Überlebenszeitanalyse

Unter Zuhilfenahme von Kaplan-Meier-Kurven wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen der positiven und negativen NSLN-Gruppe (positiver SLN) sowie den Patienten, die sich keiner SLNB unterzogen hatten, analysiert und graphisch dargestellt (s. Abb. 6). Hier waren Langzeitbeobachtungen von über 2500 Tagen möglich. Der dafür verwendete Log-Rank-Test wies mit $p < 0,0001$ eine starke Signifikanz auf. Der Vergleich der drei Überlebenskurven zeigte innerhalb einer Zeitspanne von 1500 Tagen deutliche Unterschiede:

Patienten die sich keiner SLNB unterzogen hatten, wiesen insgesamt die geringste Überlebenswahrscheinlichkeit auf. Nach 1000 Tagen waren in dieser Gruppe 54 % ($p < 0,0001$) der Patienten verstorben. Innerhalb einer Zeitspanne von 1000 Tagen verstarben Patienten mit positiven NSLN (29 %, $p < 0,0001$) früher als mit negativen NSLN (13 %, $p < 0,0001$), lebten aber länger als die Gruppe der Patienten, bei denen keine SLNB (54 %, $p < 0,0001$) durchgeführt wurde. Im Verlauf von 1500 Tagen erzielte das Kollektiv mit negativen NSLN im gesamten Vergleich die längste Überlebensrate. Ab einer Zeitspanne von 1500 Tagen kam es zu Überschneidungen der einzelnen Überlebenskurven, zum Teil aufgrund eines quantitativen bzw. statistischen Verlusts der einzelnen Patientengruppen. Hierbei glichen sich die Überlebenszeiten der Gruppen mit positiven und negativen NSLN einander an.

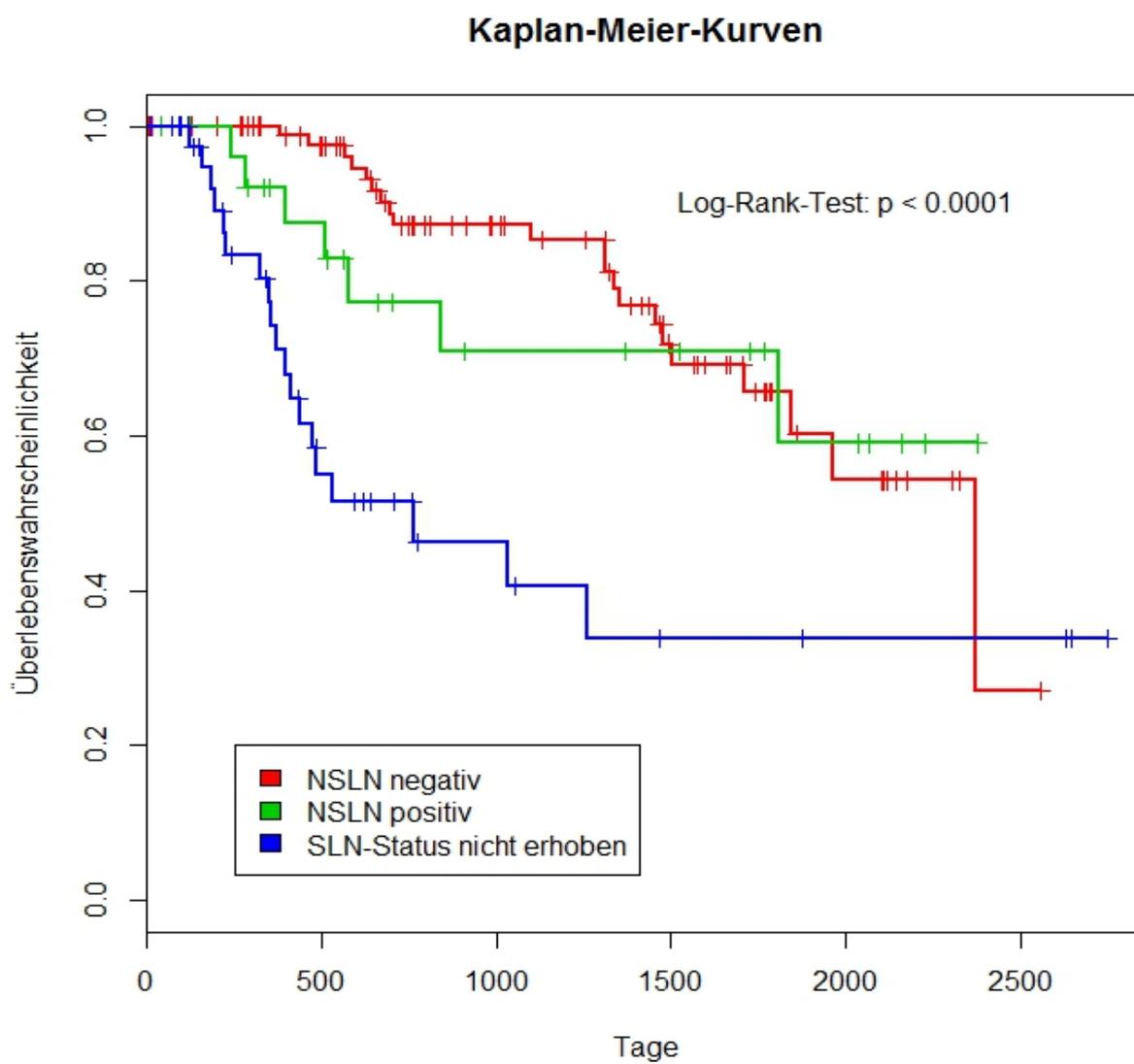


Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse der einzelnen Patientengruppen

4 Diskussion

4.1 Schwerpunkt: Chirurgisches Management-TLAD

In diesem Abschnitt wurden die erhobenen Ergebnisse der TLAD unter Zuhilfenahme der aktuellen Studien in den wissenschaftlichen Gesamtkontext eingeordnet.

4.1.1 Beurteilung der TLAD anhand der postoperativen Komplikationen

Der klinische Nutzen einer TLAD wird kontrovers diskutiert. Auf der einen Seite wurde der Vorteil einer frühzeitigen TLAD in zahlreichen Studien belegt. Auf der anderen Seite stellt dieses Verfahren einen invasiven operativen Eingriff dar, der mit zahlreichen postoperativen Komplikationen behaftet ist [40, 45-47]. Die postoperative Morbidität einer inguinalen und axillären TLAD schwankt in der Literatur und liegt innerhalb einer Bandbreite von 23,2% (Sunbelt Melanoma Trial), 37,2% (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I), ca. 47% (Guggenheim MM et al.), bis zu 50% (Kretschmer L et al.) [47-50].

Der in dieser Arbeit ermittelte Wert für die postoperative Morbidität der TLAD von 40,56% liegt innerhalb dieser Bandweite und stellt somit keinen Ausreißer dar.

Beleuchtet man die Häufigkeit der postoperativen Komplikationen einer TLAD, gibt es wenig ausführliche und einheitliche Studiendaten. Lymphozellenbildung/Serome (13%-35%), Lymphfistelung (10,2%-33%), Wundinfektionen (16%-23%), chronische Lymphödeme (17%) und Hämatome (3%) stellen in zahlreichen Publikationen die häufigsten postoperativen Komplikationen dar [48, 50-53]. Die erfassten Daten dieser Arbeit präsentieren

ähnliche Ergebnisse und befinden sich innerhalb der Publikationsbandbreite. Eine Lymphozelenbildung/Serom (34,31%) war die häufigste Komplikation in dieser Arbeit, gefolgt von Wundheilungsstörungen/infektionen (22,55%), Lymphfistelbildungen (20,59%) und Lymphödemen (8,82%). Hinsichtlich der in dieser Abhandlung erfassten Lymphfistelbildung existieren in der Literatur wenig entsprechende Korrelate. Auf der einen Seite wird der Begriff „Lymphfistel“ in der englischsprachigen Literatur häufig fälschlicherweise mit einer „Lymphozele“ gleichgesetzt [47]. Auf der anderen Seite war ein Vergleich der Daten erschwert, da sich die Literaturdaten einer postoperativen Lymphfistelung fast ausschließlich auf eine inguinale TLAD beziehen [52, 53]. Studien über eine axilläre Lymphfistelung sind selten und nehmen in vielen Fällen Bezug auf die Brustkrebschirurgie [54].

Die Gegenüberstellung der erfassten Lymphödeme dieser Doktorarbeit mit denen der Publikationen ist differenziert zu betrachten, da Lymphödeme in der Literatur häufig unterschiedlich zeitlich oder anhand subjektiver Messtechnik definiert wurden [49-51]. Hingegen wurden in diese Arbeit nur klinisch diagnostizierte Lymphödeme bis zu einer postoperativen Zeitspanne von maximal 8 Monaten aufgenommen. Ein weiterer Versuch die Morbidität der TLAD charakterisieren zu können, stellte die Erfassung des postoperativen Managements dar. 76,71% der postoperativen Komplikationen mussten entweder konservativ oder chirurgisch stationär nachbehandelt werden. Darüber hinaus wurden 23,29% der postoperativen Komplikationen stationär nicht therapiert. Hierbei ist aber anzumerken, dass die weitere außerstationäre Behandlung dieses Patientenkollektivs in dieser Arbeit nicht erfasst wurde. Es konnte also durchaus der Fall eintreffen, dass bei diesen 23,29% Patienten auch eine weitere

postoperative ambulante Nachbehandlung vollzogen wurde. Zu diesen Werten finden sich in der aktuellen Literaturrecherche kaum Korrelate. Vergleichsweise ermittelten Poos et al. in ihrer Studie eine Rate von 49,7% an mindestens einer postoperativen Komplikation im Patientenkollektiv [55]. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die genannten Zahlen Ausdruck der hohen Morbidität der TLAD sind. Die große Vielzahl an postoperativen Komplikationen, deren hohe Morbidität (40,56%) sowie der daraus resultierende postoperative Behandlungsaufwand verlangen nach einem konsequenten peri- und postoperativen Management (frühzeitige Mobilisierung, Kompressionsstrümpfe, physiotherapeutische Maßnahmen) sowie einem standardisierten operativen Vorgehen (Protokoll). Prognostische Risikofaktoren sowie neue Therapieansätze (Erhalt der Muskelfaszie und Vena saphena magna, Omentum-Muskelplastik) können die postoperativen Komplikationen in Zukunft reduzieren. Hier ist in Zukunft noch einiger Forschungsbedarf unter Zuhilfenahme RCS notwendig.

4.1.2 Analyse der Zielgrößen im chirurgischen Kontext

Da die TLAD mit einer hohen postoperativen Morbidität und daraus resultierenden Krankenhauskosten verbunden ist, stellt gerade die Suche nach prognostisch klinischen Parametern für postoperative Komplikationen (insbesondere einer Lymphozellenbildung) und eine Verlängerung der Krankenhausverweildauer einen substanziellen Faktor dar.

4.1.2.1 Risikofaktoren für postoperative Komplikationen

Multivariate Analyse

Das Resektionsgebiet der TLAD zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen. Die inguinale, verglichen mit der axillären TLAD, wies ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen auf (Koeffizient 1,096, p-Wert 0,002). In dieser Arbeit konnte darüber hinaus, bei einer Gesamtkomplikationsrate der TLAD von 40,56%, in der inguinalen mit 54,79% eine höhere postoperative Komplikationsrate als in der axillären Gruppe mit 30,84% nachgewiesen werden. Auch bezüglich des postoperativen Managements (Anzahl der Komplikationen pro Patient) ergaben sich ähnliche Ergebnisse. Patienten wiesen nach inguinaler TLAD, im Vergleich zur axillären Lymphadenektomie, eine deutlich höhere Anzahl an zwei oder drei Komplikationen pro Patient auf. Ein Unterschied bezüglich der Art der postoperativen Komplikationen konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. Sowohl in der axillären, als auch in der inguinalen Probandengruppe waren Lymphozelen-/Serombildung und Lymphfistelung die häufigsten Komplikationen. Diese Zusammenhänge wurden in zahlreichen Publikationen belegt [47, 50, 56]. A.C.J. van Akkooi et al. konnten beispielsweise in Ihrer Studie eine signifikante Erhöhung der postoperativen Morbidität in der inguinalen Resektionsgruppe identifizieren [51]. Ein Grund für die postoperative Risikoerhöhung der inguinalen TLAD könnte der wesentlich invasivere Eingriff unter Einbeziehung wichtiger Gefäße und Strukturen sein mit größerer Wundfläche und geringerer Weichteildeckung. Im Vergleich zur axillären Dissektion besteht postoperativ eine größere mechanische Belastung beim Gehen (Scherkräfte) sowie eine geringere Möglichkeit der konsequenten Ruhigstellung.

Im Hinblick darauf werden derzeit verschiedene operative Methoden und Vorgehensweisen erprobt, um die postoperative Morbidität zu verringern. Einer dieser neuen Methoden stellt beispielsweise der Erhalt der Vena saphena magna während einer oberflächlichen inguinalen Lymphadenektomie dar. Hierbei konnte eine postoperative Reduktion von Lymphödemen von 30% auf 13% erzielt werden. Auch die inguinale Transposition des Musculus Sartorius ist eine weitere vielversprechende Methode, die gerade bei einer regionären Metastasierung oberhalb der Femoralgefäße durchgeführt werden kann und eventuell die Morbidität zu reduzieren vermag [57, 58]. Da viele dieser Studien retrospektiver Natur mit kleinen Fallzahlen sind, bedarf es allerdings bis zur Etablierung dieser operativen Methoden noch weiteren Forschungsbedarf durch RCS. Richtet man den Fokus auf die axilläre TLAD, wurde keine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit postoperativer Komplikationen innerhalb der verschiedenen axillären Level festgestellt. Level I/II und Level III wiesen keinen signifikanten Unterschied auf (Koeffizient 0,490, p-Wert 0,404). Hinsichtlich der postoperativen Komplikationen nach axillärer TLAD existieren Literaturdaten, die bei einer axillären Level III Dissektion ein erhöhtes postoperatives Risiko belegen. Dies betraf vor allem die Entstehung von Lymphödemen [59-61]. Ein Vergleich dieses Resultats mit denen der Arbeit dürfte sich hierbei als äußerst schwer erweisen. Zum einen war das Patientenkollektiv (15 Patienten) mit Level III Dissektionen sehr klein für eine aussagekräftige Analyse. Darüber hinaus wurden diese Eingriffe von verschiedenen Operateuren durchgeführt. Zum anderen existiert in der aktuellen Literatur ein Mangel an Studien über die Level I-III Morbidität. Oft werden die regionären Resektionsgebiete (axillär, inguinal, Neck Dissection) zusammengefasst und es fehlt zudem ein genau definiertes operatives Ausmaß

sowie eine Eingrenzung der axillären Lymphadenektomie. Des Weiteren beziehen sich viele Studien über eine axilläre Lymphadenektomie auf den Brustkrebs. Eine direkte kausale Übertragung dieser Ergebnisse auf das MM, aufgrund zweier vollkommen verschiedener Tumorentitäten, ist hierbei fragwürdig. Trotzdem wird in vielen Leitlinien die Indikation zur axillären Level I-III Lymphadenektomie empfohlen [31].

Das Risiko eine postoperative Komplikation zu entwickeln stieg ebenfalls bei einem Patienten mit dem histologischen Typ NM, im Vergleich zu einem Patienten mit dem histologischen Typ SSM (Koeffizient 0,912, p-Wert 0,025). Es fanden sich in der Literaturrecherche keine vergleichbaren Publikationen mit ähnlichen Ergebnissen. Serpell JW et al. konnten beispielsweise keine statistische Signifikanz nachweisen [56]. Hier lassen sich im Moment nur Vermutungen anstellen, dass ein NM ein expansiveres Wachstums-/Metastasierungsmuster besitzen könnte und somit zu invasiveren operativen Eingriffen mit höherer Morbidität führt. Weitere Studien wären diesbezüglich notwendig.

Univariate Analyse

Wenngleich die univariate Analyse in ihrer statistischen Aussagekraft begrenzt ist, ist sie durchaus in der Lage Verdachtsmomente und eventuelle Trends aufzuzeigen.

Die Anzahl entnommener NSLN (Koeffizient -0,058, p-Wert 0,019) zeigte einen prognostischen Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate. In der Literaturrecherche finden sich wenig entsprechende Daten dazu. Beitsch et al. dokumentierten in ihrer Studie oberflächliche inguinale und kombinierte tiefe ilioinguinale Dissektionen. Hierbei wies die tiefe inguinale Lymphadenektomie ein

erhöhtes postoperatives Risiko für Lymphödeme auf [62]. Es könnte durchaus sein, dass eine steigende Anzahl an entnommenen NSLN mit einem expandierten Operationsgebiet gleichzusetzen ist, das wiederum die postoperative Morbidität erhöht. Weitere RCS wären an dieser Stelle von Nöten um ein signifikantes Ergebnis zu erzielen.

Das Alter (Koeffizient 0,016, p-Wert 0,161), Geschlecht (Koeffizient -0,113, p-Wert 0,716) sowie das Gewicht (Koeffizient -0,007, p-Wert 0,524) hatten in dieser Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf die postoperative Morbidität. Einzelne Publikationen konnten eine prognostische Aussagekraft für das Gewicht (BMI), Nikotinabusus, Geschlecht sowie das Alter in Bezug auf das postoperative Risiko belegen [55, 56, 62-66]. Ein signifikantes, durch Metaanalysen untermauertes Ergebnis, bleibt hierbei vorerst noch offen.

Um die derzeitige Studienlage über die prognostischen Faktoren für postoperative Komplikationen besser in den Gesamtkontext einordnen zu können sei darauf hingewiesen, dass wenig exakte Daten existieren. Ferner sind die Ergebnisse noch oft uneinheitlich und fluktuierend. Zu diesem Thema bedarf es sicherlich noch einiges an Forschungsarbeit, um in Zukunft genaue prognostische Parameter oder Scores definieren zu können.

4.1.2.2 Risikofaktoren für eine Lymphozelenbildung

Univariate Analyse

Die Lymphozelenbildung stellte in dieser Arbeit sowie in der Literatur eine der häufigsten postoperativen Komplikationen dar. Gerade deswegen wurde diese Zielgröße einzeln herausgegriffen und mit den erhobenen klinischen Parametern in eine statistische Korrelation gesetzt. Es gibt derzeit in der Literatur wenige

Hinweise auf signifikante Parameter für eine postoperative Lymphozelenbildung. Prognostische Faktoren wie das Resektionsgebiet, Resektionsausmaß, Körpergewicht, Alter und Drainagenverweildauer zeigten in einigen Publikationen eine moderate statistische Korrelation [56, 67-69]. Allerdings herrscht auch hier ein Mangel an zahlreichen exakten und einheitlichen Publikationsdaten. Zumal sich die meisten Ergebnisse auf die axilläre Brustkrebs-Chirurgie beziehen, die nicht immer direkt mit denen der MM-Chirurgie korreliert. Die univariate Analyse konnte in dieser Arbeit den Clark-Level (Koeffizient 0,782, p-Wert 0,049) und ein UCM (Koeffizient 1,367, p-Wert 0,037) als prognostische Risikofaktoren für eine Lymphozelenbildung identifizieren. Beide Variablen verloren in der darauffolgenden multivariaten Berechnung ihre Signifikanz. Studienkorrelate zu diesem Sachverhalt waren in der Literaturrecherche nicht zu finden. Im Gegensatz zur axillären, zeigte die inguinale TLAD in der univariaten Berechnung einen Trend zur Lymphozelenbildung (Koeffizient 0,730, p-Wert 0,062), der im multivariaten Modell ebenfalls nicht weiter bestätigt werden konnte. Dieses Ergebnis würde die erhöhte postoperative Morbidität einer inguinalen TLAD stützen, die vielfach in Studien nachgewiesen worden ist [47, 50].

In Bezug auf die Auswertung dieses Themenschwerpunktes sei abschließend auf die niedrige Patientenzahl mit einer postoperativen Lymphozele (35 Patienten) hingewiesen, die sicherlich eine signifikante Auswertung erschwerte.

4.1.2.3 Risikofaktoren für eine verlängerte Krankenhausverweildauer

Multivariate Analyse

Die mittlere Krankenhausverweildauer nach einer TLAD betrug 10,7 (3-57) Tage. Studien ermittelten eine kontinentale Bandbreite der Klinikverweildauer, die

zwischen 2,8 (Amerika), 9,5 (Australien) und 10,6 (Europa) Tagen variierte [40]. Das Ergebnis dieser Arbeit befindet sich in dem Normbereich der Publikationen und stellt keinen Ausreißerwert dar.

Bezogen auf die prognostischen Risikofaktoren der Krankenhausverweildauer wurde das Patientenalter (Mittelwert 59,01 Jahre, 17-85 Jahre, Koeffizient 0,103, p-Wert 0,006) als signifikante Größe ermittelt. Die Multicenter Selective Lymphadenectomy Studie (I) wies diese Korrelation ebenfalls nach [40]. Gründe für eine verlängerte Hospitalisierung mit steigendem Alter könnten die erhöhte Multimorbidität, reduzierte Mobilität sowie verlangsamte Regenerationsprozesse sein. Ferner erwies sich die inguinale Resektion als Risikofaktor und verlängerte den Klinikaufenthalt der Patienten. Im Vergleich zur inguinalen Resektion verkürzte eine rechte (Koeffizient -3,360, p-Wert 0,021) und linke (Koeffizient -4,269, p-Wert 0,004) axilläre Dissektion die Hospitalisierung um 3,4 bzw. 4,3 Tage. Van Akkooi et al. wiesen ebenso eine verlängerte Klinikaufenthaltsdauer nach einer inguinalen Resektion nach. Hierbei wurde die axilläre, inguinale und Neck Dissektion miteinander verglichen [51]. Es könnte sein, dass die inguinale Resektion durch ein größeres operatives Ausmaß mit daraus resultierenden steigenden postoperativen Komplikationen zu einer verlängerten Hospitalisierung und Morbidität führen könnte [56, 70].

Univariate Analyse

In Bezug auf die Krankenhausverweildauer zeigte die SII-Klassifikation in der univariaten Analyse eine hochgradige Signifikanz und verlängerte die Krankenhausverweildauer (Koeffizient 5,111, p-Wert 0,0006). Dieser Zusammenhang konnte in der multivariaten Berechnung nicht gehalten werden.

Die S-Klassifikation gilt aktuell als einer der bedeutendsten histologischen Parameter des SLN zur Vorhersage einer NSLN-Metastasierung und des melanombezogenen Überlebens [8, 71-73]. Eine höhere S(II)-Klassifikation führt demzufolge zu einem erhöhten Risiko eines Befalls der NSLN mit nachfolgender TLAD und etwaigen postoperativen Komplikationen, die den Krankenhausaufenthalt verlängern könnten. Dies wäre eine mögliche Erklärung des univariaten Ergebnisses, über dessen genauen Zusammenhang zwischen der S-Klassifikation und Krankenhausverweildauer bislang keine Daten in der Literatur zu finden sind. Auch hier wäre der Raum für neue RCS gegeben.

4.2 Schwerpunkt: NSLN

Die Analyse der regionären NSLN stellt, ähnlich wie der SLN, einen wichtigen Faktor für die Stadieneinteilung, adjuvante Therapieplanung sowie Prognose der Patienten dar. Demzufolge wurde den NSLN in dieser Doktorarbeit ein Schwerpunkt gewidmet. Um die statistische Aussagekraft zu verstärken, wurde nur das SLN positive selektionierte Patientengut in diese Berechnung mit einbezogen und innerhalb dieser ein Vergleich zwischen dem NSLN positiven und dem NSLN negativen Kollektiv angestrebt.

4.2.1 Prognostische Faktoren für einen positiven NSLN

Die Voraussage eines positiven SLN bezüglich einer weiteren regionären Metastasierung ist laut Literatur begrenzt. In nur ca. 15-20% der Fälle sind bei einem positiven SLN nach indizierter TLAD die regionären NSLN befallen [31, 74-

78]. Die Rate an positiven NSLN nach TLAD in der SLN positiven Probandengruppe lag bei 22,70 % und liegt hiermit in der Literaturbandbreite. Eine geplante TLAD bei positivem SLN ist hierbei als ambivalent zu betrachten. Zum einen verfolgt diese Maßnahme durch Resektion einen kurativen Ansatz und liefert wichtige Informationen für die Stadieneinteilung und Prognose der Erkrankung [79]. Zum anderen gibt es bis dato keinen eindeutigen Beweis, dass sich nach einer TLAD die Gesamtüberlebenszeit der Probandengruppe verlängert. Es existieren hierbei nur Hinweise retrospektiver Natur von kurzer Beobachtungszeit und kleiner Probandenanzahl auf eine Verbesserung des rezidivfreien Intervalls und des krankheitsfreien Überlebens [31]. Ferner sollte man die vielen (post-)operativen Risiken einer TLAD nicht vergessen. Um dieses Problem zu umgehen, wären dringend signifikante prognostische Faktoren für einen gesicherten NSLN-Befall erforderlich. Leider existieren derzeit keine exakten SLN-/Primarius-/Patienten-Parameter, die signifikant einen positiven NSLN-Befall vorhersagen können und eine TLAD rechtfertigen. Vielmehr geht der Weg, ähnlich wie beim Mammakarzinom, in Richtung eines Zusammenspiels oder Scores einzelner signifikanter histologischer Parameter, die in ihrer Summe die Vorhersagbarkeit steigern können. Aufgrund dieser geschilderten Problematik wurde in der Dissertation der Versuch unternommen prognostische Faktoren für einen positiven NSLN zu finden. Einerseits sollte dadurch die prognostische Aussagekraft des (positiven) SLN durch weitere klinische Parameter gestützt werden. Andererseits war es das Ziel den Patienten, im Falle eines negativen NSLN Befalls, eine unnötige TLAD mit hoher Morbidität zu ersparen.

Multivariate Analyse

Eine Stepwise-Prozedur zum Finden eines optimalen multivariaten Modells ergab, dass das pT-Stadium als Primariusparameter allein, also univariat, die beste Modellgüte aufwies. Aus Übersichtsgründen wurde bei der Tumorklassifikation das N- und M-Stadium nicht erhoben. In dieser Arbeit setzte sich laut Leitlinien das pT-Stadium aus dem Breslow-Index und dem Ulzerationsstatus zusammen. Die zur Stadienklassifizierung neu eingeführte Mitoserate wurde aus Datenmangel nicht in diese Dissertation mit aufgenommen [8, 31]. Ein höheres pT-Stadium führte zu einer Risikosteigerung für einen NSLN-Befall (Koeffizient 0,179, p-Wert 0,0259) und stellte in diesem Themenblock die signifikanteste Variable dar. Ein Zusammenhang der für viele neoplastische Erkrankungen gilt und bezüglich des MM in zahlreichen Studien ebenfalls nachgewiesen werden konnte [77, 79-81]. Quaglino et al. konnten hierbei in ihrer retrospektiven Studie eine signifikant höhere NSLN-Metastasierung in Abhängigkeit vom Breslow-Index und Ulzerationen herausarbeiten [80]. Somit gibt es Hinweise, dass eine größere Ausdehnung des Primarius für eine regionäre Metastasierung mitverantwortlich sein könnte und dies wiederum zu einer schlechteren Prognose führt. Ob es sich hierbei um ein Epiphänomen oder einen kausalen Zusammenhang handelt, bleibt vorerst offen. In der Praxis wird die Tumorklassifikation als einer der bedeutendsten Parameter für die Stadieneinteilung, Therapieplanung sowie Prognose eingesetzt [8, 31]. Die Tatsache, dass vor allem Parameter des Primarius das Potential haben den Befall von NSLN zu beeinflussen, unterstützt die Inkubator-Hypothese. Diese besagt, dass eine Expansion von Tumorzellen mithilfe immunologischer Modulatoren kontinuierlich vom Primarius über den SLN in die regionären NSLN sowie die Fernmetastasen voranschreitet und nur ein

begrenzter Prozentsatz an Tumorzellen über eine hämatogene Streuung fernmetastasiert. Diese Hypothese wird derzeit kontrovers diskutiert und lässt sich allerdings nicht ohne weiteres auf alle Melanom-Patientengruppen übertragen [82].

Zusätzlich wurden Parameter des SLN, die ebenfalls für die Prognose, Stadieneinteilung und adjuvante Therapieplanung des MM eine wichtige Rolle spielen, in dieser Arbeit auf ihre Korrelation mit einem NSLN-Befall untersucht [31]. Diesbezüglich zeigten histopathologisch bedeutende SLN-Parameter, wie beispielsweise die Rotterdam- (p-Wert 0,8940), S- (II, p-Wert 0,9627, III, p-Wert 0,6330), Dewar-Klassifikation (2, p-Wert 0,9610), sowie perinodale Infiltration (p-Wert 0,0943) und Lymphknotenkapselinfiltration (p-Wert 0,2770) keine Signifikanz. In der aktuellen Forschungsdebatte wird der Schwerpunkt auf die Suche nach prognostischen histopathologischen Parametern des SLN gelegt. Viele Studien identifizierten prognostische Variablen wie die Rotterdam-, S- und Dewar-Klassifikation, perinodale Expansion, Kapseldurchbruch, Lymphangiosis, LK-Metastasendurchmesser und Metastasenfläche [72, 77, 80, 83-92]. Nagaraja et al. konnten in ihrer Metaanalyse beispielsweise Makrometastasen >2mm (OR 1,95), perinodale Expansion (OR 3,38), Kapselinfiltration (OR 3,16) sowie die S III-Klassifikation (OR 1,83) als Risikofaktoren für eine NSLN-Metastasierung aufzeigen [77]. Die S-Klassifikation gilt darüber hinaus, gemäß aktueller Studienlage, als der prognostisch stärkste Faktor zur Vorhersage einer regionären Metastasierung [8]. Auch die Rotterdam-Klassifikation als Marker für die mikroskopische SLN-Tumorlast ist ein bedeutender Parameter für die Voraussage positiver NSLN, was durch van Akkooi et al. und Gershenwald et al. in zwei voneinander unabhängigen Studien bewiesen wurde [87]. Der Verdacht, dass vor

allem die Parameter eines positiven SLN das Potential haben den Befall von NSLN zu beeinflussen würde auch hier die Inkubator-Hypothese unterstützen.

Man sollte jedoch bei allen diesen Studienergebnissen bedenken, dass die gefundenen Parameter oft uneinheitlich und ungenau sind. Zudem sind fast alle Studien mit einem kleinen Patientenkollektiv und retrospektiver Natur, sowie mit einer relativ kurzen Nachbeobachtungszeit von zwei bis vier Jahren behaftet. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein signifikanter exakter Parameter der sicher einen positiven NSLN hervorsagen kann, derzeit leider noch nicht existiert. Es zeichnet sich hierbei ein Trend ab, dass es mehrere unabhängige prognostische Variablen gibt, die in ihrer Kombination aus Primariusdaten, Tumorlast und Lokalisation des SLN die größte Aussagekraft besitzen. Der Versuch, die bisher gefundenen aussagekräftigsten Parameter bezüglich einer NSLN-Metastasierung zu einem gewichteten Score zusammenzufassen, stellt einen guten Ansatz dar [77, 80, 86, 91-94]. Der Non-Sentinel Node Risk Score (N-SNORE) teilt, je nach erreichter Punktzahl der einzelnen Prognoseparameter, den NSLN-Befall in unterschiedliche Risikogruppen ein [93]. Um aber in Zukunft eine signifikante und übertragbare Aussage zu gewährleisten, müssen diese Scoring-Systeme noch weiter validiert und verbessert werden.

Zusätzlich zeichnet sich bei Mikrometastasen im SLN und subkapsulärer Lokalisation aufgrund eines nahezu identischen melanomspezifischen Überlebens, im Vergleich mit der SLN negativen Gruppe, ein Trend zur Vermeidung der TLAD ab. Van der Ploeg et al. konnte diesen Zusammenhang ab einer SLN-Metastasengröße $< 0,1$ mm nachweisen [78]. Van Akkooi et al. konnte bei einer Rotterdam-Klassifikation $< 0,1$ mm eine Überlebensrate von 90 % im Kollektiv sowie keinen signifikanten Zusammenhang mit einem regionären NSLN-

Befall aufzeigen [95]. In der vorliegenden Arbeit wurde aus Übersichtsgründen und Fokussierung auf andere Fragestellungen auf eine Gruppierung/Differenzierung der Metastasendurchmesser verzichtet, so dass ein Vergleich hier nicht erfolgte. Des Weiteren sollte auch die Suche nach klinisch-histologischen und prognostischen Variablen für einen negativen NSLN-Befall, gerade bei Patienten mit hohen Komorbiditäten und Operationsrisiken, nicht außer Acht gelassen werden. Es sollte gerade aufgrund der Vielzahl an retrospektiven Studien neue prospektive multizentrische Studien mit langer Nachbeobachtung sowie Metaanalysen angelegt werden, um etwaige Risiko-Gruppen herauszufiltern. Die Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials I/II und EORTC MINITUB-Studien sind dafür ein sehr gutes Beispiel [77, 82]. Wünschenswert wäre bei wachsender Bedeutung der histologischen Lymphknotenlast international zu einer Vereinheitlichung und Standardisierung der histologischen LK-Protokolle/Aufarbeitung zu kommen, um Studien adäquater vergleichen zu können.

Univariate Analyse

Richtet man den Fokus auf den histologischen Typ eines MM, wiesen Patienten mit einem NM ein signifikant höheres Risiko für einen Tumorbefall der NSLN auf (Koeffizient 1,361, p-Wert 0,0207). Diesbezüglich können nur Vermutungen für eine Erklärung geäußert werden. Verantwortlich könnte das unterschiedliche (invasive) Wachstumsmuster im Vergleich zu anderen Melanomtypen sein, dass daher zu einem schnelleren Befall der NSLN führen könnte. Die Anzahl an NM in der selektionierten Studiengruppe war jedoch reduziert, was sicherlich Einfluss auf die statistische Aussagekraft hat. Es existieren einzelne aktuelle Studien, in denen

die histologischen MM-Typen in die prognostische Risikoberechnung einbezogen wurden. Hier wurde allerdings keine statistisch aussagekräftige Korrelation festgestellt [76, 77, 79, 85, 93]. Es besteht weiterer Forschungsbedarf in Form von multizentrischen Studien.

Daneben waren bei der Berechnung mithilfe der univariaten logistischen Regression vor allem zwei histopathologische Parameter signifikant auffällig: der Breslow-Index (Koeffizient 0,200, p-Wert 0,0391) und der Clark-Level (Koeffizient 0,9294, p-Wert 0,0449). In der anschließenden multivariaten Analyse verloren beide für sich alleine genommen ihre statistische Signifikanz. Man kann diese zwei Parameter als prognostischen Trend oder Verdachtsmoment für einen positiven NSLN werten. Zumal der Breslow-Index sowie der Clark-Level in zahlreichen uni- und multivariaten Publikationen als Risikofaktoren für eine NSLN-Metastasierung bestätigt wurden [76, 77, 80, 83, 96]. Allerdings sei hier auch darauf hingewiesen, dass der Clark-Level in der neuen TNM-Klassifikation keine Relevanz mehr besitzt und rausgenommen wurde [31].

4.3 Schwerpunkt: Nachsorgeanalyse

Die Nachsorgeanalyse fokussierte sich auf die MMS und das rezidivfreie Überleben des Patientenkollektivs. Beide Zielgrößen sind eine elementare Säule für die Einordnung und Beurteilung der OP-Indikation (TLAD) sowie der klinisch prognostischen Parameter in dieser Dissertation. Durch eine lange und exakte Nachsorge (bis zu 2750 Tage) im Gesamtkollektiv war es möglich signifikante Ergebnisse hinsichtlich der MMS und dem rezidivfreien Überleben zu gewinnen. Um die statistische Aussagekraft zu maximieren und ein klinisch realistisches Bild

abbilden zu können, wurde ausschließlich innerhalb des SLN positiven Probandenkollektivs mit anschließender TLAD die Suche nach prognostischen Faktoren bezüglich der MMS und des rezidivfreien Überlebens durchgeführt.

4.3.1 Beeinflussende Faktoren auf die MMS und das rezidivfreie Überleben

MMS-multivariate und univariate Analyse

Ein Grundgedanke der TLAD ist der kurative Ansatz. Der Großteil der MM-Forschung sowie diese Arbeit haben ebenfalls das Ziel evidenzbasierte Methoden und Daten bereit zu stellen, die die Patienten heilen und ihnen helfen können. Eine der bedeutsamsten Zielgrößen, die einen Indikator für Heilung darstellt und eine Methode bewertet, ist die MMS. Aus diesem Grund wurde nach klinischen Parametern der Patienten gesucht, die einen wesentlich prognostischen Einfluss auf die MMS hatten. Diesbezüglich wurde nur das SLN positive Kollektiv (119 Patienten) untereinander verglichen und ausschließlich die MMS als Zielgröße berücksichtigt.

Patienten mit einem positiven SLN haben verglichen mit einem negativen SLN, laut derzeitiger Studienlage, eine schlechtere Gesamtprognose und eine reduzierte MMS [81]. Der positive SLN-Status stellt einen der bedeutendsten prognostischen Faktoren bezüglich der MMS dar [77-79, 86, 97]. Diese Zusammenhänge konnten in dieser Arbeit nicht statistisch untersucht und bestätigt werden, da kein kongruentes und adäquates SLN negatives Kollektiv erfasst werden konnte. Es sollte vielmehr selektiv das SLN positive Patientengut auf ihre MMS analysiert werden. Die laut S3-Leitlinien empfohlene Therapie eines positiven SLN ist die TLAD [8, 31]. Bezüglich des therapeutischen und heilenden

Einflusses dieser Methode existiert in der aktuellen Forschungsdebatte immer noch eine große Diskrepanz. Studien, die nach Primariusresektion eine sofortige TLAD bei positiven SLN mit einer alleinigen Nachbeobachtung ("Watch and Wait") mit erst durchgeführter TLAD bei klinischen Indizien auf NSLN verglichen, erbrachten uneinheitliche Ergebnisse bezüglich des MMS [82, 98]. Ein signifikanter lebensverlängernder Einfluss der TLAD konnte bis dato nicht sicher erbracht werden [31]. Deswegen gibt es nach Primariusresektion auf der einen Seite Befürworter für eine sofortige TLAD bei positivem SLN und auf der anderen Seite Anhänger für eine kontrollierte klinische Nachbeobachtung mit etwaiger TLAD. Hierbei kommt erschwerend hinzu, dass es scheinbar auch unterschiedliche Einflussfaktoren auf die MMS gibt, wie beispielsweise die Primariusdicke [82]. Aktuell laufen einige prospektive Studien, um diese geschilderten Probleme weiter zu untersuchen (MLST I/II, EORTC MINITUB) [82]. Um diese genannte Entscheidungsfindung zu umgehen wird aktuell, neben einer qualitativen und quantitativen Verbesserung der Detektion eines positiven SLN, nicht nur der positive SLN für sich alleine genommen, sondern vielmehr seine Tumorlast und Metastasenlokalisierung auf die MMS analysiert. Das Ziel ist prognostische und signifikante Parameter (inklusive cutt-offs), wie z.B. die S-, Rotterdam-, und Dewar-Klassifikation, zu identifizieren, die einen verlängerten oder verkürzenden Einfluss auf die MMS haben und somit für oder gegen eine TLAD sprechen. Diese genannten SLN-Parameter zeigten in einzelnen retrospektiven Studien einen signifikanten reduzierenden Einfluss auf die Überlebenszeit [31, 44, 72, 79, 80, 97, 99-102]. Van der Ploeg et al. konnten in ihrer internationalen Multicenterstudie mit 1539 SLN positiven Patienten eine wachsende Tumordinfiltrationstiefe sowie Tumorflächenausdehnung des SLN mit

einer verringerten MMS in Zusammenhang setzen. Hierbei war innerhalb der Zentren eine Tumorgroße $> 1\text{mm}$ der beständigste Parameter für eine verkürzte MMS [97]. Des Weiteren zeigte die Rotterdam-Klassifikation in der Studie von van Akkooi et al. bei steigenden Werten von $< 0,1\text{ mm}$ bis hin zu $> 1\text{mm}$ eine reduzierte Überlebensrate im Kollektiv [87]. Bei einem Studienvergleich der drei Klassifikationssysteme (Rotterdam-, S-, Dewar-Klassifikation) hatte die S-Klassifikation die größte Vorhersagekraft bezüglich des Überlebens und gilt laut jüngster Studienergebnisse als der wichtigste prognostische Faktor [8, 101].

Im Gegensatz dazu waren die SLN-Parameter in dieser Arbeit nicht aussagekräftig und signifikant (z.B. S-Klassifikation 2 Koeffizient 0,506, p-Wert 0,3190, Dewar-Klassifikation 2 Koeffizient 0,427, p-Wert 0,406, Rotterdam-Klassifikation Koeffizient 0,001, p-Wert 0,8230). Der wissenschaftliche Blick auf beeinflussende Faktoren der MMS sollte allerdings nicht nur dem positiven SLN gelten, sondern darüber hinaus auch anderen ebenso bedeutenden Parametern des Primarius, den NSLN und den Patienten. Ein steigendes Patientenalter zeigte in einigen Studien einen positiven Einfluss auf das Sterberisiko. Murali et al. bestätigten in Ihrer Publikation in der Altersgruppe >50 Jahren diesen Aspekt [79, 97, 103]. Veränderte hormonelle und immunologische Interaktionen könnten hierfür eine Begründung sein. Dieser Zusammenhang konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden (Alter, Koeffizient 0,008, p-Wert 0,5590). Interessanterweise kristallisieren sich in der derzeitigen Literatur vor allem die NSLN-Parameter, wie z.B. die Anzahl der befallenen NSLN oder extrakapsuläre Expansion, als prognostische Parameter für die MMS heraus. Rutkowski et al. und viele weitere Studien konnten genauso in Ihren retrospektiven Arbeiten nach multivariater Auswertung eine regionäre Metastasierung als einflussreichen prognostischen

Risikofaktor für eine verkürzte Überlebenszeit detektieren [44, 79, 97, 99, 104-108]. Gemäß der Inkubatorthese würde diesbezüglich eine wachsende regionäre Ausbreitung des Tumors für eine Verschlechterung der Prognose bzw. des Überlebens sprechen. Ferner besteht bei einer derart regionären Expansion ein steigendes Risiko für eine okkulte hämatogene Fernmetastasierung. Daneben könnten noch nicht vollständig aufgeklärte immunologische Veränderungen existieren, die ebenfalls das Sterberisiko erhöhen [31, 105, 107-109]. Diese geschilderten Zusammenhänge des NSLN erreichten in dieser Datenanalyse nicht die notwendige Signifikanz (z.B. NSLN positiv Koeffizient 0,175, p-Wert 0,6920). Fokussiert man sich auf die Primariusdaten, kristallisierte sich in der multivariaten Auswertung der Breslow-Index, ähnlich wie bei der Analyse des NSLN-Risikos, als einzige aussagekräftige prognostische Größe (Koeffizient 0,186, p-Wert 0,0088) für die MMS heraus. Ein steigender Breslow-Index des Primarius erhöhte das Sterberisiko im Kollektiv (HR 1,133). Die Tumordicke, gemessen mit Hilfe des Breslow-Index, ist ein häufiger Risiko-Parameter für das Überleben, der sich in vielen Publikationen offenbarte [44, 79, 81, 97, 104, 109]. Freeman et al. konnten in ihrer Metaanalyse belegen, dass ein wachsender Breslow-Index bei positivem SLN eine herausragende und gleichzeitig überlebensverkürzende Aussagekraft besitzt. Gerade bei einem Breslow-Index > 4mm erhöhte sich das Sterberisiko deutlich (HR 2,42) [110]. Dieser Aspekt erscheint unter Betrachtung der Inkubatorthese im Kontext der Arbeit logisch. Ein wachsender Breslow-Index des Primarius führt größtenteils durch seine fortlaufend gebildeten immunsuppressiven Faktoren zu einem lymphogenen stationären Befall des SLN und nachfolgend zu einer regionären NSLN-Metastasierung, die in ihrer Gesamtheit die MMS verkürzt [82]. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass analog zur Analyse des NSLN-

Befalls derzeit kein einziger exakter und signifikanter Parameter gefunden wurde, der die Gesamtüberlebenszeit positiv oder negativ beeinflusst. Auch wenn die SLNB sowie die TLAD den aktuellen medizinischen Standard verkörpern, ist eine Verlängerung der Überlebenszeit gemäß der Metaanalyse der American Society of Clinical Oncology und Society of Surgical Oncology bei beiden bisher nicht signifikant nachgewiesen [111].

Es deutet sich aber diesbezüglich in zahlreichen Studien ein Trend und Verdachtsmomente in Richtung Überlebensverlängerung an. Diese Diskrepanz der Ergebnisse lässt folgende Schlussfolgerungen zu: die Vielzahl an Publikationen über dieses Thema sind retrospektiver Natur und von geringer Nachbeobachtungszeit. Zusätzlich fehlt es dem Datensatz der Studien an finaler Exaktheit und Einheitlichkeit. In Hinsicht auf diese Probleme könnte der Trend in Richtung NSLN-, Primarius-, SLN- Parameter, Cut-offs sowie gewichtete Scores gehen. Des weiteren müssen multizentrische prospektive Studien mit langer Nachbeobachtung, von denen die MLST I/II EORTC MINITUB die hoffnungsvollsten sind, in Zukunft weitere Daten akquirieren und Klarheit schaffen [82].

Um die Überlebensraten der verschiedenen Patientengruppen dieser Arbeit zu verdeutlichen, wurde mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven eine graphische Analyse erstellt. Es sollte hierbei die Frage beantwortet werden, ob eine regionäre Metastasierung und eine später (nach klinischer Beobachtung, Watch and Wait) durchgeführte regionäre Lymphadenektomie die Überlebensrate beeinflusst. Bis zu einem Beobachtungsintervall von 1500 Tagen differierten die Überlebensraten der Probandengruppen deutlich signifikant auseinander. In der NSLN positiven Gruppe (SLN positiv) waren 29 % ($p < 0,0001$), in der NSLN negativen Gruppe

(SLN positiv) 13 % ($p < 0,0001$) sowie in der Gruppe mit verzögerter TLAD (SLN-Status nicht erhoben) 54 % ($p < 0,0001$) Patienten verstorben. Ein positiver NSLN bzw. eine regionäre Metastasierung führte demzufolge zu einer verringerten Überlebensrate im Vergleich zu einem negativen NSLN bzw. keiner regionären Metastasierung. Rutkowski et al. und viele weitere Studien konnten genauso in ihren retrospektiven Arbeiten nach multivariater Auswertung eine regionäre Metastasierung als einflussreichen prognostischen Risikofaktor für eine verkürzte Überlebenszeit detektieren [44, 79, 97, 99, 104-108]. Gemäß der Inkubatorthese würde diesbezüglich ein positiver NSLN, als Ausdruck einer voranschreitenden regionären Metastasierung bzw. eines progredienten Krankheitsstadiums, für eine Verschlechterung der Prognose bzw. des Überlebens aufgrund einer erhöhten Morbidität und daraus folgenden Komplikationen sprechen. Ferner besteht bei einer derart regionären Expansion ein steigendes Risiko für eine okkulte hämatogene Fernmetastasierung. Daneben könnten noch nicht vollständig aufgeklärte immunologische Veränderungen existieren, die ebenfalls das Sterberisiko erhöhen [31, 105, 107-109].

Die höchste Mortalität wies die Gruppe mit verzögerter TLAD ohne erhobenen SLN-Status auf. Dies würde im Umkehrschluss bedeuten, dass eine SLNB mit frühzeitiger TLAD lebensverlängernd sein kann. Bezüglich der erhöhten Sterblichkeit in dieser Gruppe könnte es eine Erklärung geben. Zum einen wurde diese Patientengruppe erst vorstellig und einer TLAD unterzogen als sich ein klinisch auffälliger regionärer Befund zeigte und die Krankheit bzw. Metastasierung bereits vorangeschritten war. Zum anderen handelte es sich um ein negativ selektiertes Patientengut. Patienten die sich keiner SLNB unterzogen und klinisch nie auffällig wurden, haben sich nie in einer Klinik zur

TLAD vorgestellt. Lediglich der „erkrankte“ Anteil der Patienten, der ohne eine SLNB klinisch auffällig wurde, hat sich einer TLAD unterzogen und wurde in die klinische Analyse einbezogen. In der aktuellen Literaturrecherche wurde in dieser Beziehung immer wieder eine sofortige (nach SLNB) mit einer verzögerten (klinisch auffällig) TLAD verglichen. In der Literatur-Metaanalyse von Pasquali et al. gibt es in einigen Multicenterstudien, ähnlich wie in dieser Arbeit, Hinweise auf einen 12 % bis 22 % 5-Jahres-Überlebensvorteil der frühen versus verzögerten TLAD. Es existieren Anhaltspunkte, dass vor allem bestimmte Subgruppen von einer frühen TLAD profitieren könnten. Ein Überlebensvorteil konnte beispielsweise bei einer Tumordicke zwischen 1 bis 4 mm festgestellt werden [41]. Lens et al. waren ebenso mit ihrer Metaanalyse von RCS in der Lage bei einem nicht-ulzerierten MM mit einem Breslow-Index zwischen 1 und 2 mm die Überlegenheit einer frühzeitigen TLAD aufzuzeigen [33]. Morton et al. konnten darüber hinaus in Ihrer randomisierten prospektiven Studie mit Langzeitbeobachtungen bis zu zehn Jahren an 2001 Patienten zeigen, dass nach SLNB innerhalb einer Subgruppe (1,20 bis 3,5 mm Melanomdicke) ein Überlebensvorteil besteht [112]. Allerdings ist die gesamte Datenlage aktuell als kontrovers anzusehen. Die meisten Studien sind retrospektiver Natur mit kleinen Fallzahlen und uneinheitlichem Patientengut. Lediglich prospektive RCS, von denen die MLST I/II die vielversprechendsten sind, können diese Problematik in Zukunft lösen. Ein weiterer Aspekt der sich bei der Analyse der Überlebensraten in dieser Arbeit zeigte, war die Tatsache, dass sich die Kurven der NSLN positiven und NSLN negativen Gruppe nach ca. 1500 Tagen angleichen. Unabhängig von einer möglichen Reduktion der statistischen Stärke aufgrund einer verringerten Patientenzahl, könnte dies Ausdruck einer Mortalitätsangleichung im

Gesamtkollektiv (unabhängig von der Melanomdicke) ab 1500 Tagen sein. Zu ähnlichen Ergebnissen sind auch Morton et al. gekommen, als sie eine frühzeitige (plus SLNB) mit einer verspäteten (ohne SLNB) TLAD verglichen und bezüglich des zehnjährigen melanomspezifischen Überlebens keinen signifikanten Unterschied innerhalb des Gesamtkollektivs der NSLN positiven und NSLN negativen Gruppe aufzeigen konnten [112]. Auch hier bedarf es noch einiges an Forschungsarbeit mit detaillierter Analyse von Subgruppen mittels RCS.

Rezidivfreies Überleben-multivariate und univariate Analyse

In Gegenüberstellung zur Gesamtüberlebenszeit ist das rezidivfreie Überleben nicht minder wichtig. Ein Rezidiv impliziert immer ein Wiederaufkeimen der Krankheit, stellt eventuell die Therapie in Frage und verschlechtert die Prognose eines Patienten. Es war im letzten Schwerpunktbereich ein Anliegen in dieser Arbeit klinische Parameter zu identifizieren, die nach einer TLAD bei positiven SLN in Zusammenhang mit einer Rezidivierung stehen und diese begünstigen. Es wurde, wie auch schon im MMS-Bereich, ausschließlich das SLN positive Kollektiv (119 Patienten) untersucht, um dieses zu präzisieren.

Die rezidivfreie Zeit im Gesamtkollektiv bewegte sich innerhalb einer Spannweite von bis zu 1574 Tagen. 37 % der Patienten innerhalb der SLN positiven Gruppe entwickelten ein Rezidiv in Form einer Satelliten-, in-transit-, regionären-, oder Fernmetastasierung. In der Literatur wird ein Wert von ca. 33 % für ein Rezidiv im bereits voroperierten Resektionsgebiet angegeben [8, 113, 114]. Der in dieser Arbeit ermittelte Wert deckt sich demzufolge mit der Literatur und stellt keinen statistischen Ausreißer dar. Diesbezüglich ist darauf hinzuweisen, dass in der Literatur nicht immer eine Begriffs-Homogenität des "rezidivfreien Überlebens"

gewährleistet war. Oft wurden "Disease-free-Survival" oder "Recurrence-free-Survival" vermischt oder nicht klar definiert.

Analog zum MMS stellt ein positiver SLN in der Literatur einen starken prognostischen Faktor für ein Rezidiv dar [103, 106, 113, 115-118]. Es ist hierbei gesichert, dass eine SLNB mit anschließender TLAD die regionäre Rezidivrate frühzeitig kontrollieren und reduzieren kann [31, 78, 81]. Diese Zusammenhänge konnten und wurden in dieser Arbeit nicht untersucht, da kein kongruentes SLN negatives Kollektiv erhoben wurde und damit keine statistische Signifikanz aufgrund von Verzerrungen gegeben war. Aber nicht nur der SLN-Status für sich alleine genommen beeinflusst das rezidivfreie Überleben, sondern darüber hinaus seine histologischen Parameter. Extrakapsuläre Invasion, Größe des SLN-Tumors sowie eine perinodale lymphatische Ausbreitung konnten in der Literaturrecherche als Variablen für das rezidivfreie Überleben verifiziert werden [44, 51, 103, 106, 114, 119, 120]. Murali et al. konnten in ihrer Studie mit 409 SLN positiven Patienten aufzeigen, dass die maximale SLN-Tumorgröße (HR 1,53), extranodales Wachstum (HR 2,05) und perinodale lymphatische Tumorerinfiltration des SLN (HR 1,85) mit einer schlechteren Prognose des krankheitsfreien Überlebens einhergeht [103]. Ähnliche Ergebnisse konnten auch Roka et al. in ihrer retrospektiven Arbeit mit 504 Probanden zeigen. Hierbei war eine SLN-Tumorgröße >2 mm ein starker prognostischer Faktor des krankheitsfreien Überlebens [106]. Die passenden Korrelate der SLN-Parameter waren in dieser Arbeit nicht signifikant (Infiltration LK-Kapsel, p-Wert 0,3280, perinodale Infiltration, p-Wert 0,3860). Des Weiteren spielen die Variablen des Primarius eine nicht minder wichtige Rolle in Bezug auf die Rezidivrate. Der Breslow-Index, Ulzeration sowie der histologische MM-Typ zeigten in vereinzelt Studien einen

signifikanten Einfluss auf die lokale Rezidivrate [121]. Die MLST I (Phase III), eine der derzeit bedeutendsten randomisierten prospektiven Studien, fand bei einer intermediären Breslow-Dicke von 1,2 bis 3,5 mm die größte Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs. Dünnere MM haben eine geringere Metastasierungsinzidenz. Im Gegensatz dazu hat ein Breslow-Index $> 3,5$ mm ein sehr hohes Risiko für eine Fernmetastasierung [82]. Rutkowski et al. sowie mehrere andere Studien erzielten ähnliche Ergebnisse [44, 99, 106, 113]. Ein erhöhtes Rezidivrisiko konnte auch in der univariaten Analyse der Arbeit bezüglich des histologischen Typs (NM Koeffizient 0,833, p-Wert 0,0234, ALM, Koeffizient 1,678, p-Wert 0,0388) sowie des Breslow-Index (Koeffizient 0,180, p-Wert 0,0229) nachgewiesen werden. Neben den Parametern des SLN und des Primarius, als wichtige Einflussgrößen einer Rezidivierung, rückt der NSLN in seiner Bedeutung immer mehr in den Vordergrund. Die Positivität der NSLN war in der multivariaten Analyse dieser Arbeit der stärkste prognostische Faktor für ein rezidivfreies Überleben (Koeffizient 0,904, p-Wert 0,0174). Mehrere uni- und multivariate Publikationen vertieften dieses Thema und konnten ähnlich signifikante Resultate erzielen [44, 51, 99, 114, 119, 120]. Nathansohn et al. konnten in Ihrer retrospektiven Arbeit eine steigende Rezidivrate (jede Form des lokalen oder systemischen Rezidivs) in Abhängigkeit vom Befall und der Tumorlast der NSLN aufdecken [120]. Hierbei beeinflusste nicht nur das Vorhandensein von positiven NSLN die Rezidivrate, sondern auch die Größe der NSLN-Metastase [8, 119]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch diese Arbeit. In der univariaten Modellberechnung wurde ein steigender NSLN-Metastasendurchmesser mit einem erhöhten Rezidivrisiko in Verbindung gebracht (Koeffizient 0,058, p-Wert 0,0103).

Zusammenfassend stellt im Kontext der aktuellen Literatur ein positiver SLN einen

starken prognostischen Parameter für die Rezidivrate, Stadieneinteilung und adjuvante Therapieplanung dar. Es ist hierbei gesichert, dass eine SLNB mit anschließender frühzeitiger TLAD (im Vergleich zu einer „Watch and Wait“ - Therapie) die regionäre Rezidivrate frühzeitig kontrollieren und reduzieren kann und beim Patienten zusätzlich ein psychologischer Vorteil bei negativem SLN-Befall erzielt werden kann [31, 41]. Darüber hinaus spielt neben der Tumorbiologie und einigen Patientenvariablen gerade der Status der NSLN eine bedeutsame prognostische Rolle. Eine Erklärung für die wachsende Bedeutung der NSLN könnte in der Tumorbiologie begründet liegen. Demzufolge könnte ein positiver NSLN, laut der Inkubatorhypothese, ein kontinuierlicher genetischer (Stoffwechsel-/Mutations-) Weg vom Primarius über den SLN bis hin zum NSLN sein [82]. Wäre diese These wahr, könnte man in Zukunft genetische und immunologische Prozesse des SLN und NSLN analysieren die eine Metastasierung begünstigen.

4.4 Geltungsbereich der Arbeit

Es sollte erwähnt werden, dass es bei der Dissertation Vor- und Nachteile gab die Ergebnisse in den wissenschaftlichen Kontext einzugliedern.

Einerseits stellt diese Arbeit eine retrospektive klinische Studie dar, andererseits wurde das Patientengut bezüglich ihres SLN-Status klinisch selektioniert. Um die spezifischen Fragestellungen hierbei zu beantworten und die statistische Aussagekraft zu maximieren, wurden in den Themenblöcken „NSLN“ und „Nachsorge“ ausschließlich SLN positive Kollektive verglichen. Aufgrund mangelnder SLN negativer Probandengruppen und daraus resultierender statistischer Verzerrungen, konnten keine signifikanten Berechnungen bezüglich des SLN-Status und seiner prognostischen Kraft durchgeführt werden.

Darüber hinaus bestand die einmalige Gelegenheit eine hohe Anzahl an Patienten (183) über einen langen Zeitraum (bis zu 2750 Tage) nach zu beobachten. Es konnten klinische Daten mit einer enormen Spannweite erhoben werden. Dies beinhaltete klinische Parameter der Patienten, Primarius, SLN, TLAD, NSLN, rezidivfreies Überleben sowie des MMS. Ferner war die Datenerfassung in der Lage detaillierte und aktuelle histopathologische und klinische Parameter zu differenzieren. Um eine aussagekräftige signifikante Auswertung zu ermöglichen und zu maximieren, wurden alle auffälligen klinischen Variablen nach einer ersten univariaten Berechnung einer multivariaten Analyse unterzogen.

5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven klinischen Studie sind die Daten von 183 Patienten aufgearbeitet, bei denen in einem Zeitraum von 2005 bis 2011 eine inguinale oder axilläre TLAD durchgeführt worden war. Es wurde auf drei Themenschwerpunkte eingegangen.

TLAD-Chirurgisches Management

Die Gesamtkomplikationsrate der TLAD betrug 40,56 % (axillär 30,84 %, inguinal 54,79 %). 76,71 % der postoperativen Komplikationen mussten erneut operativ oder konservativ behandelt werden. Eine Lymphozelenbildung (34,31 %), Lymphfistelung (20,59 %) und Wundheilungsstörungen (22,55 %) stellten die häufigsten Komplikationen dar. Als postoperative Risikofaktoren wurden die inguinale Dissektion (Koeffizient 1,096, p-Wert 0,002) sowie ein NM (Koeffizient 0,912, p-Wert 0,025) identifiziert. Die Krankenhausverweildauer wurde mit steigendem Patientenalter sowie bei einer inguinalen im Vergleich zu einer axillären TLAD verlängert.

Risikofaktoren für einen positiven NSLN (bei positivem SLN)

Ein höheres pT-Stadium führte zu einem größeren Risiko für einen NSLN-Befall (Koeffizient 0,179, p-Wert 0,0259).

Beeinflussende Faktoren der MMS und des rezidivfreien Überlebens (bei positivem SLN)

Je höher der Breslow-Index war, desto größer war das Sterberisiko (HR 1,204, Koeffizient 0,186, p-Wert 0,0088). Patienten mit regionärer Metastasierung wiesen im Vergleich zu einer fehlenden regionären Metastasierung ein geringeres Überleben auf (p-Wert < 0,0001). Das Patientenkollektiv mit verzögerter TLAD (keine SLNB, TLAD bei klinischer Auffälligkeit) zeigte diesbezüglich die niedrigste Überlebensrate (p-Wert < 0,0001).

Ein positiver NSLN (HR 2,470, Koeffizient 0,904, p-Wert 0,0174) war der bedeutendste Prognosefaktor bezüglich des rezidivfreien Überlebens.

6 Literaturverzeichnis

1. Dermatologie, Duale Reihe 2010 (7.Auflage), Thieme Verlag, I. Moll.
2. Globocan 2008: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, International Agency for Research on Cancer. Verfügbar unter <http://globocan.iarc.fr/>, 3/1/2013.
3. Krebs in Deutschland 2009/2010, Zentrum für Krebsregisterdaten, RKI, Berlin. Verfügbar unter http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html, 3/1/2013.
4. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert-Koch-Institut, Berlin 2010. Verfügbar unter http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ2t28lr8Y/PDF/23GSS31yB0GKUHU.pdf, 2/1/2013.
5. Krebs in Deutschland 2007/2008 (8. Ausgabe 2012) - aktuelle Entwicklung des epidemiologischen Krebsgeschehens in Deutschland, K. Kraywinkel, U. Wolf, J. Haberland, B. Barnes, J. Bertz, S. Dahm, Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Berlin. Verfügbar unter http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Poster/Downloads/2012/kid_krebskongress2012.pdf?__blob=publicationFile, 2/1/2013
6. Gandini, S., et al., Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. Eur J Cancer, 2005. 41(1): p. 28-44.

7. Weiss, J., et al., [Risk factors for the development of malignant melanoma in West Germany. Results of a multicenter-case control study]. *Hautarzt*, 1990. 41(6): p. 309-13.
8. *Manual Maligne Melanome, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, 6. Auflage 2011, Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag
9. Stolz, W., et al., Association of early malignant melanoma with nevocytic nevi. *Cancer*, 1989. 63(3): p. 550-5.
10. Manson, J.E., et al., The case for a comprehensive national campaign to prevent melanoma and associated mortality. *Epidemiology*, 2000. 11(6): p. 728-34.
11. DePry, J.L., et al., Iatrogenic immunosuppression and cutaneous malignancy. *Clin Dermatol*, 2011. 29(6): p. 602-13.
12. Moloney, F.J., et al., A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*, 2006. 154(3): p. 498-504.
13. Euvrard, S., J. Kanitakis, and A. Claudy, Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*, 2003. 348(17): p. 1681-91.
14. Grulich, A.E., et al., Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*, 2007. 370(9581): p. 59-67.
15. Gandini, S., et al., Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*, 2005. 41(14): p. 2040-59.

16. Chang, Y.M., et al., A pooled analysis of melanocytic nevus phenotype and the risk of cutaneous melanoma at different latitudes. *Int J Cancer*, 2009. 124(2): p. 420-8.
17. Gandini, S., et al., Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*, 2005. 41(1): p. 45-60.
18. Elwood, J.M. and J. Jopson, Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer*, 1997. 73(2): p. 198-203.
19. Kanavy, H.E. and M.R. Gerstenblith, Ultraviolet radiation and melanoma. *Semin Cutan Med Surg*, 2011. 30(4): p. 222-8.
20. Mulliken, J.S., J.E. Russak, and D.S. Rigel, The effect of sunscreen on melanoma risk. *Dermatol Clin*, 2012. 30(3): p. 369-76.
21. Elwood, J.M., Melanoma and sun exposure. *Semin Oncol*, 1996. 23(6): p. 650-66.
22. Narayanan, D.L., R.N. Saladi, and J.L. Fox, Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol*, 2010. 49(9): p. 978-86.
23. Oliveria, S.A., et al., Sun exposure and risk of melanoma. *Arch Dis Child*, 2006. 91(2): p. 131-8.
24. Mettlin, C.J., Skin cancer and ozone depletion: the case for global action. *J Surg Oncol*, 2001. 77(2): p. 76-8.
25. Boniol, M., et al., Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2012. 345: p. e4757.

26. Verordnung zum Schutz vor schädlichen Wirkungen künstlicher ultravioletter Strahlung (UV-Schutz-Verordnung - UVSV). Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verfügbar unter <http://www.gesetze-im-internet.de/uvsv/BJNR141200011.html>, 2/2/2013
27. Gesetz zum Schutz vor nichtionisierender Strahlung bei der Anwendung am Menschen. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verfügbar unter <http://www.gesetze-im-internet.de/nisg/index.html>, 2/2/2013.
28. Clark, W.H., Jr., et al., The developmental biology of primary human malignant melanomas. *Semin Oncol*, 1975. 2(2): p. 83-103.
29. Clark, W.H., Jr., et al., The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*, 1969. 29(3): p. 705-27.
30. Krementz, E.T., et al., Acral lentiginous melanoma. A clinicopathologic entity. *Ann Surg*, 1982. 195(5): p. 632-45.
31. Malignes Melanom S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“, Version 1.1 - Februar 2013, AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V., Berlin
32. Kittler, H., et al., Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol*, 2002. 3(3): p. 159-65.
33. Lens, M.B., et al., Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*, 2002. 137(4): p. 458-61.
34. Hochwald, S.N. and D.G. Coit, Role of elective lymph node dissection in

- melanoma. *Semin Surg Oncol*, 1998. 14(4): p. 276-82.
35. Balch, C.M., The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale, results, and controversies. *J Clin Oncol*, 1988. 6(1): p. 163-72.
 36. Sladden, M.J., et al., Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. CD004835.
 37. Haigh, P.I., L.A. DiFronzo, and D.R. McCready, Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg*, 2003. 46(6): p. 419-26.
 38. Lamboo, L.G., et al., The optimum excision margin and regional node management for primary cutaneous T3 melanomas (2-4 mm in Thickness): a retrospective study of 1587 patients treated at a single center. *Ann Surg*, 2014. 260(6): p. 1095-102.
 39. Mack, L.A. and J.G. McKinnon, Controversies in the management of metastatic melanoma to regional lymphatic basins. *J Surg Oncol*, 2004. 86(4): p. 189-99.
 40. Faries, M.B., et al., The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I). *Ann Surg Oncol*, 2010. 17(12): p. 3324-9.
 41. Pasquali, S., et al., Early (sentinel lymph node biopsy-guided) versus delayed lymphadenectomy in melanoma patients with lymph node metastases : personal experience and literature meta-analysis. *Cancer*, 2010. 116(5): p. 1201-9.
 42. van Akkooi, A.C., et al., Multivariable analysis comparing outcome after sentinel node biopsy or therapeutic lymph node dissection in patients with

- melanoma. *Br J Surg*, 2007. 94(10): p. 1293-9.
43. Dzwierzynski, W.W., Complete lymph node dissection for regional nodal metastasis. *Clin Plast Surg*, 2010. 37(1): p. 113-25.
 44. Rutkowski, P., et al., Lymph node status and survival in cutaneous malignant melanoma--sentinel lymph node biopsy impact. *Eur J Surg Oncol*, 2003. 29(7): p. 611-8.
 45. Cochran, A.J., et al., Principles of sentinel lymph node identification: background and clinical implications. *Langenbecks Arch Surg*, 2000. 385(4): p. 252-60.
 46. Karakousis, C.P., Therapeutic node dissections in malignant melanoma. *Ann Surg Oncol*, 1998. 5(6): p. 473-82.
 47. Guggenheim, M.M., et al., Morbidity and recurrence after completion lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg*, 2008. 247(4): p. 687-93.
 48. Morton, D.L., et al., Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg*, 2005. 242(3): p. 302-11; discussion 311-3.
 49. Wrightson, W.R., et al., Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol*, 2003. 10(6): p. 676-80.
 50. Kretschmer, L., et al., Postoperative morbidity of lymph node excision for cutaneous melanoma-sentinel lymphonodectomy versus complete regional lymph node dissection. *Melanoma Res*, 2008. 18(1): p. 16-21.
 51. van Akkooi, A.C., et al., Morbidity and prognosis after therapeutic lymph node dissections for malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol*, 2007. 33(1): p. 102-8.

52. Mohr, Z., et al., [Risk factors for the development of lymphatic fistula after ilioinguinal lymph node dissection before isolated limb perfusion and its potential clinical relevance]. *Zentralbl Chir*, 2011. 136(4): p. 386-90.
53. Mall, J.W., et al., [Surgical technique and postoperative morbidity following radical inguinal/iliacal lymph node dissection--a prospective study in 67 patients with malignant melanoma metastatic to the groin]. *Zentralbl Chir*, 2009. 134(5): p. 437-42.
54. Singh, M., et al., Chylous fistula after axillary lymph node dissection: incidence, management, and possible cause. *Clin Breast Cancer*, 2011. 11(5): p. 320-4.
55. Poos, H.P., et al., Therapeutic groin dissection for melanoma: risk factors for short term morbidity. *Eur J Surg Oncol*, 2009. 35(8): p. 877-83.
56. Serpell, J.W., P.W. Carne, and M. Bailey, Radical lymph node dissection for melanoma. *ANZ J Surg*, 2003. 73(5): p. 294-9.
57. Dardarian, T.S., et al., Saphenous vein sparing during inguinal lymphadenectomy to reduce morbidity in patients with vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2006. 101(1): p. 140-2.
58. Sarnaik, A.A., et al., Limiting the morbidity of inguinal lymphadenectomy for metastatic melanoma. *Cancer Control*, 2009. 16(3): p. 240-7.
59. Larson, D., et al., Edema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patients with stage I-II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986. 12(9): p. 1575-82.
60. Namm, J.P., et al., Is a level III dissection necessary for a positive sentinel lymph node in melanoma? *J Surg Oncol*, 2012. 105(3): p. 225-8.

61. Karakousis, C.P., Surgical procedures and lymphedema of the upper and lower extremity. *J Surg Oncol*, 2006. 93(2): p. 87-91.
62. Beitsch, P. and C. Balch, Operative morbidity and risk factor assessment in melanoma patients undergoing inguinal lymph node dissection. *Am J Surg*, 1992. 164(5): p. 462-5; discussion 465-6.
63. Urist, M.M., et al., Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients. *Cancer*, 1983. 51(11): p. 2152-6.
64. Chang, S.B., et al., Prospective assessment of postoperative complications and associated costs following inguinal lymph node dissection (ILND) in melanoma patients. *Ann Surg Oncol*, 2010. 17(10): p. 2764-72.
65. Ul-Mulk, J. and L.R. Holmich, Lymph node dissection in patients with malignant melanoma is associated with high risk of morbidity. *Dan Med J*, 2012. 59(6): p. A4441.
66. Wevers, K.P., et al., Early mobilization after ilio-inguinal lymph node dissection for melanoma does not increase the wound complication rate. *Eur J Surg Oncol*, 2013. 39(2): p. 185-90.
67. Kuroi, K., et al., Evidence-based risk factors for seroma formation in breast surgery. *Jpn J Clin Oncol*, 2006. 36(4): p. 197-206.
68. Burak, W.E., Jr., et al., Seroma formation following axillary dissection for breast cancer: risk factors and lack of influence of bovine thrombin. *J Surg Oncol*, 1997. 64(1): p. 27-31.
69. Douay, N., et al., [Seroma after axillary lymph node dissection in breast cancer]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2008. 36(2): p. 130-5.

70. Campanholi, L.L., J.P. Duprat Neto, and J.H. Fregnani, Mathematical model to predict risk for lymphoedema after treatment of cutaneous melanoma. *Int J Surg*, 2011. 9(4): p. 306-9.
71. Fink, A.M., et al., S-classification of sentinel lymph node biopsy predicts the results of complete regional lymph node dissection. *Melanoma Res*, 2005. 15(4): p. 267-71.
72. Starz, H., K. Siedlecki, and B.R. Balda, Sentinel lymphonodectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol*, 2004. 11(3 Suppl): p. 162S-8S.
73. Murali, R., J.F. Thompson, and R.A. Scolyer, Can histologic parameters of melanoma metastases in sentinel lymph nodes reliably select patients who can be safely spared completion lymph node dissection? *Ann Surg*, 2010. 251(6): p. 1188-9; author reply 1189-90.
74. McMasters, K.M., et al., Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *J Surg Oncol*, 2004. 86(4): p. 212-23.
75. Gershenwald, J.E. and M.I. Ross, Sentinel-lymph-node biopsy for cutaneous melanoma. *N Engl J Med*, 2011. 364(18): p. 1738-45.
76. Lee, J.H., et al., Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymph nodes after tumor-positive sentinel lymph node dissection for melanoma. *J Clin Oncol*, 2004. 22(18): p. 3677-84.

77. Nagaraja, V. and G.D. Eslick, Is complete lymph node dissection after a positive sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma always necessary? A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 2013. 39(7): p. 669-80.
78. van der Ploeg, A.P., et al., Completion lymph node dissection after a positive sentinel node: no longer a must? *Curr Opin Oncol*, 2013. 25(2): p. 152-9.
79. Ghaferi, A.A., et al., Prognostic significance of a positive nonsentinel lymph node in cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*, 2009. 16(11): p. 2978-84.
80. Quaglino, P., et al., Clinico-pathologic features of primary melanoma and sentinel lymph node predictive for non-sentinel lymph node involvement and overall survival in melanoma patients: a single centre observational cohort study. *Surg Oncol*, 2011. 20(4): p. 259-64.
81. Migliano, E., et al., SLN melanoma micrometastasis predictivity of nodal status: a long term retrospective study. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013. 32: p. 47.
82. Morton, D.L., Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clin Exp Metastasis*, 2012. 29(7): p. 699-706.
83. Sabel, M.S., et al., Predictors of nonsentinel lymph node positivity in patients with a positive sentinel node for melanoma. *J Am Coll Surg*, 2005. 201(1): p. 37-47.

84. Page, A.J., et al., Prediction of nonsentinel lymph node involvement in patients with a positive sentinel lymph node in malignant melanoma. *Am Surg*, 2007. 73(7): p. 674-8; discussion 678-9.
85. Frankel, T.L., et al., Do micromorphometric features of metastatic deposits within sentinel nodes predict nonsentinel lymph node involvement in melanoma? *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(9): p. 2403-11.
86. Gershenwald, J.E., et al., Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *J Clin Oncol*, 2008. 26(26): p. 4296-303.
87. van Akkooi, A.C., et al., The Rotterdam criteria for sentinel node tumor load: the simplest prognostic factor? *J Clin Oncol*, 2008. 26(36): p. 6011; author reply 6012.
88. Rossi, C.R., et al., Factors predictive of nonsentinel lymph node involvement and clinical outcome in melanoma patients with metastatic sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(4): p. 1202-10.
89. Satzger, I., et al., Criteria in sentinel lymph nodes of melanoma patients that predict involvement of nonsentinel lymph nodes. *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(6): p. 1723-32.
90. Cadili, A., et al., Prediction of nonsentinel lymph node metastasis in malignant melanoma. *J Surg Res*, 2009. 154(2): p. 324-9.
91. Cadili, A., et al., Validation of a scoring system to predict non-sentinel lymph node metastasis in melanoma. *J Surg Oncol*, 2010. 101(3): p. 191-4.

92. Satzger, I., et al., Which parameters to choose for prediction of non-sentinel lymph node positivity in melanoma? *J Clin Oncol*, 2011. 29(11): p. e315; author reply e316-7.
93. Murali, R., et al., Non-Sentinel Node Risk Score (N-SNORE): a scoring system for accurately stratifying risk of non-sentinel node positivity in patients with cutaneous melanoma with positive sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol*, 2010. 28(29): p. 4441-9.
94. Wevers, K.P., et al., Assessment of a new scoring system for predicting non-sentinel node positivity in sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Surg Oncol*, 2013. 39(2): p. 179-84.
95. van Akkooi, A.C., et al., Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol*, 2006. 17(10): p. 1578-85.
96. Shaw, H.M., et al., Prognostic histopathological factors in malignant melanoma. *Pathology*, 1985. 17(2): p. 271-4.
97. van der Ploeg, A.P., et al., The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: an international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Cancer*, 2014. 50(1): p. 111-20.
98. Bamboat, Z.M., et al., Observation After a Positive Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Melanoma. *Ann Surg Oncol*, 2014.

99. Ariyan, C., et al., Positive nonsentinel node status predicts mortality in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*, 2009. 16(1): p. 186-90.
100. van Akkooi, A.C., et al., Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg*, 2008. 248(6): p. 949-55.
101. van der Ploeg, I.M., et al., Comparison of three micromorphometric pathology classifications of melanoma metastases in the sentinel node. *Ann Surg*, 2009. 250(2): p. 301-4.
102. Balch, C.M., et al., Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 2009. 27(36): p. 6199-206.
103. Murali, R., et al., Factors predicting recurrence and survival in sentinel lymph node-positive melanoma patients. *Ann Surg*, 2011. 253(6): p. 1155-64.
104. Nowecki, Z.I., P. Rutkowski, and W. Michej, The survival benefit to patients with positive sentinel node melanoma after completion lymph node dissection may be limited to the subgroup with a primary lesion Breslow thickness greater than 1.0 and less than or equal to 4 mm (pT2-pT3). *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(8): p. 2223-34.
105. Kunte, C., et al., Analysis of predictive factors for the outcome of complete lymph node dissection in melanoma patients with metastatic sentinel lymph nodes. *J Am Acad Dermatol*, 2011. 64(4): p. 655-62; quiz 637.

106. Roka, F., et al., Prediction of non-sentinel node status and outcome in sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Surg Oncol*, 2008. 34(1): p. 82-8.
107. Wiener, M., et al., Sentinel node positive melanoma patients: prediction and prognostic significance of nonsentinel node metastases and development of a survival tree model. *Ann Surg Oncol*, 2010. 17(8): p. 1995-2005.
108. Balch, C.M., et al., Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol*, 2010. 28(14): p. 2452-9.
109. Rughani, M.G., et al., Sentinel node status predicts survival in thick melanomas: the Oxford perspective. *Eur J Surg Oncol*, 2012. 38(10): p. 936-42.
110. Freeman, S.R., et al., Prognostic value of sentinel lymph node biopsy compared with that of Breslow thickness: implications for informed consent in patients with invasive melanoma. *Dermatol Surg*, 2013. 39(12): p. 1800-12.
111. Wong, S.L., et al., Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 2012. 30(23): p. 2912-8.
112. Morton, D.L., et al., Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 2014. 370(7): p. 599-609.

113. de Vries, M., et al., Long-term follow-up reveals that ulceration and sentinel lymph node status are the strongest predictors for survival in patients with primary cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol*, 2011. 37(8): p. 681-7.
114. Pidhorecky, I., et al., Risk factors for nodal recurrence after lymphadenectomy for melanoma. *Ann Surg Oncol*, 2001. 8(2): p. 109-15.
115. Fincher, T.R., et al., Patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. *Am J Surg*, 2003. 186(6): p. 675-81.
116. Wagner, J.D., et al., Patterns of initial recurrence and prognosis after sentinel lymph node biopsy and selective lymphadenectomy for melanoma. *Plast Reconstr Surg*, 2003. 112(2): p. 486-97.
117. van Akkooi, A.C., et al., High positive sentinel node identification rate by EORTC melanoma group protocol. Prognostic indicators of metastatic patterns after sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Cancer*, 2006. 42(3): p. 372-80.
118. Dalal, K.M., et al., Patterns of first-recurrence and post-recurrence survival in patients with primary cutaneous melanoma after sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*, 2007. 14(6): p. 1934-42.
119. Lee, R.J., et al., Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 46(2): p. 467-74.

120. Nathansohn, N., J. Schachter, and H. Gutman, Patterns of recurrence in patients with melanoma after radical lymph node dissection. *Arch Surg*, 2005. 140(12): p. 1172-7.
121. Nowecki, Z.I., et al., Survival analysis and clinicopathological factors associated with false-negative sentinel lymph node biopsy findings in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*, 2006. 13(12): p. 1655-63.

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Helmut Waldner für die Überlassung des interessanten Themas der vorliegenden Arbeit und für seine freundliche Unterstützung. Seine stete Hilfsbereitschaft hat zur Erlangung und Erfassung der vorliegenden Ergebnisse entscheidend beigetragen. Auch für seine persönlichen Ratschläge bin ich Ihm sehr dankbar.

Eine unverzichtbare Hilfe war darüber hinaus mein direkter Betreuer Herr Dr. Marco Rudolph, der mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist und mit seiner fachlichen Kompetenz und humorvollen Art die Entwicklung der Arbeit im Auge hatte und mich stets motiviert hat.

Ich möchte mich bei Frau Claudia Kuhbandner für die immer währende reibungslose Organisation rund um die Doktorarbeit bedanken.

Mein persönlicher Dank gilt meiner Frau, die mich während der ganzen Schaffungsperiode immer wieder unterstützt und begleitet hat.

Eidesstattliche Versicherung

Heidemanns, Christian

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**DIE THERAPEUTISCHE LYMPHADENEKTOMIE BEI MALIGNEM MELANOM
EINE RETROSPEKTIVE STUDIE AN 183 PATIENTEN**

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

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

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand