



Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Professor Dr. med. Lars French

**Einfluss histopathologischer Faktoren bei  
Melanompatienten mit positiven Sentinellympatknoten anhand der  
Eindringtiefe der Melanommetastase in Relation zum Gesamtdurchmesser  
des Sentinellympatknotens**

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

vorgelegt von

Anne Spierer geb. Lindner

aus Lörrach

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Kunte

Mitberichterstatter: PD Dr. med. G. Meimarakis

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Till Geimer

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

Tag der mündlichen Prüfung: 21.01.2021

## Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung .....	4
1.1 Fragestellung .....	4
1.2 Definition des malignen Melanoms .....	6
1.3 Epidemiologie und Ätiologie .....	7
1.4 Formen des malignen Melanoms .....	9
1.4.1 Superfiziell spreitendes malignes Melanom .....	9
1.4.2 Noduläres malignes Melanom .....	10
1.4.3 Lentigo-maligna-Melanom .....	11
1.4.4 Akrolentiginöses malignes Melanom .....	12
1.4.5 Weitere Unterformen .....	14
1.5 Diagnostik .....	16
1.5.1 Klinische Diagnostik des Primärtumors .....	16
1.5.2 Histopathologische Diagnostik des Primärtumors .....	25
1.6 Stadieneinteilung und TNM-Klassifikation .....	26
1.6.1 TNM-Klassifikation .....	26
1.6.2 Stadieneinteilung .....	31
1.7 Sentinellymphonodektomie .....	33
1.7.1 Indikation .....	33
1.8 Therapie .....	35
1.8.1 Chirurgische Therapie .....	35
1.8.2 Primärtumor .....	36
1.8.3 Sentinellymphknoten .....	36
1.8.4 Konservative Therapie .....	39
1.8.5 Immunonkologie bei Fernmetastasierung .....	46

1.9 Prognose .....	49
1.9.1 Prognosefaktoren .....	49
2 Patienten und Methoden .....	51
2.1 Patienten .....	51
2.1.1 Primärtumor .....	52
2.1.2 Positive Sentinellymphknoten .....	54
2.1.3 Follow-Up .....	56
2.2 Methoden .....	57
2.2.1 Histologie .....	57
2.2.2 Mikroskopische Auswertung positiver Sentinellymphknoten .....	59
2.2.3 Bestimmung eines Quotienten in positiven Sentinellymphknoten zur Veranschaulichung der maximalen Invasionstiefe der Melanommetastase in Bezug zum maximalen Durchmesser des Sentinellymphknotens .....	61
2.2.4 Statistische Methoden .....	65
3 Ergebnisse .....	69
3.1 Klinisch-pathologische Merkmale des Studienkollektivs .....	69
3.2 Ergebnisse der Sentinellympphonodektomie .....	77
3.2.1 Stratifizierung der Sentinellympphonodektomie-Ergebnisse nach Patientenmerkmalen .....	81
3.3 Ergebnisse der kompletten regionären Lymphknotendissektion .....	89
3.3.1 Stratifizierung der Ergebnisse der kompletten regionären Lymphknotendissektion nach Patientenmerkmalen .....	90
3.4 Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen .....	96
3.4.1 Stratifizierung des erkrankungsfreien Überlebens nach Patientenmerkmalen .....	99
3.4.2 Stratifizierung des Gesamtüberlebens nach Patientenmerkmalen ..	110

4	Diskussion.....	119
4.1	Das Patientenkollektiv.....	120
4.2	Prädiktive Faktoren bei positivem Sentinellymphknoten-Status .....	123
4.3	Prädiktive Faktoren bei positivem Befund nach kompletter regionärer Lymphknotendissektion.....	128
4.4	Beeinflussende Faktoren für das erkrankungsfreie Überleben und das Gesamtüberleben.....	134
4.5	Kritik und Ausblick.....	138
5	Zusammenfassung .....	142
6	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen .....	146
7	Literaturverzeichnis.....	149
8	Tabellenverzeichnis .....	164
9	Abbildungsverzeichnis .....	166
10	Eidesstattliche Erklärung.....	169
11	Danksagung .....	170

# 1 Einleitung

## 1.1 Fragestellung

Die Sentinellympphonodektomie (SLNE) hat sich in der Diagnostik des malignen Melanoms fest etabliert und in ihrer Aussagekraft bewährt. [2] Diese diagnostische Methode, die bereits 1992 durch Morton et al. eingeführt wurde, ermöglicht eine zuverlässige prognostische Aussage bei Melanompatienten mit positivem Sentinelymphknoten (SLN). [3] Bei Patienten mit positivem SLN wurden früher alle Lymphknoten entfernt, die dem SLN nachgeschaltet waren (CLND). Die elektive Lymphknotendissektion wird laut aktueller Leitlinie aus 2018 bei Patienten mit malignem Melanom unabhängig von der Primärtumordicke nach Breslow nicht mehr empfohlen. [2]

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss histopathologischer Faktoren bei Melanompatienten mit positiven SLN durch eine genauere Betrachtung der Größenverhältnisse des positiven SLN und bereits bestehender prognostischer Faktoren neu zu evaluieren. Um dies zu erreichen, wurden positive SLN von 110 Patienten in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München in der Abteilung für Dermatohistologie mikroskopisch untersucht und deren histologische Daten ausgewertet.

Die Ergebnisse dieser vorliegenden Untersuchung sollen durch die Auswertung positiver SLN nach bestimmten morphologischen Kriterien zu einer Verbesserung der Prognose beim malignen Melanom beitragen. Die nachfolgende statistische Analyse ermöglicht eine Einschätzung histomorphologischer Aspekte positiver SLN auf den Krankheitsverlauf und die prognostische Relevanz.

Es wurden sowohl demographische als auch mittels mikroskopischer Analyse morphologische Aspekte erfasst. Zusätzlich zu den durchgeführten mikroskopischen Untersuchungen nach den Klassifikationen nach Starz und Dewar II wurde hier ein neuer Ansatz verfolgt, der die Größenverhältnisse des positiven SLN berücksichtigt. [4, 5] Hierbei wurde die maximale Invasionstiefe der Melanommetastase im Verhältnis zum maximalen Gesamtdurchmesser des SLN betrachtet. Somit konnte die Tumorlast

in Relation zur SLN Größe untersucht werden. Dies ist ebenfalls Gegenstand aktueller Studien. [6-8]

Anschließend wurden Korrelationsanalysen der Überlebensdaten durchgeführt, um die prognostische Relevanz zu prüfen.

Des Weiteren wurden die vom Tumorregister München erhobenen Follow-Up Daten analysiert und ausgewertet.

## 1.2 Definition des malignen Melanoms

Das maligne Melanom der Haut besitzt die höchste Metastasierungsrate aller Hauttumore und ist für über 90 % aller Todesfälle an Hauttumoren verantwortlich. Aus diesem Grund sind die Prävention, die frühzeitige Erkennung und die individuelle Therapie besonders wichtig. [2, 9]

Seit einigen Jahren steigt die Inzidenz des malignen Melanoms stark an. Seit 2012 befindet es sich bei Frauen und Männern auf dem fünften Platz der am meisten vorkommenden soliden Tumorart in Deutschland. [2] Die Zunahme dieser Tumorentität entsteht u.a. durch die vermehrte ultraviolette (UV-) Exposition aufgrund veränderter Freizeit- und Reisegewohnheiten mit möglicherweise insuffizientem oder fehlendem UV-Schutz. [10, 11] Des Weiteren können durch die erweiterte Kostenübernahme der Krankenversicherungen im Rahmen der Hautkrebsfrüherkennung maligne kutane Melanome zunehmend früher detektiert werden. Etwa 12 Monate nachdem das Hautkrebscreenings als gesetzliche Krankenkassenleistung eingeführt worden war, stieg die Inzidenz in Deutschland um 15-20 % an. [2]

Maligne Melanome gehören zu der Gruppe der neuroektodermalen Tumore. Ihre Ursprungszellen, die Melanozyten, sind überwiegend in der Haut lokalisiert. Selten finden sich maligne Melanome mit atypischen Melanozyten in der Schleim-, Aderhaut und in Leptomeningen. Die Melanozyten befinden sich in der epidermalen Basalzellschicht und haben die Eigenschaft Melanin zu produzieren. Im Elektronenmikroskop kann man ihr Sekretionsprodukt, das Melanosom, sehen. [1]

Atypische Melanozyten können sich aus in fast allen Zellschichten der Epidermis vorkommenden Einzelzellproliferationen bilden und in Nestern weiter ausbreiten. [9] Sobald die Basalmembran durchdrungen wird, spricht man nicht mehr von einem Melanoma in-situ, sondern von einem invasiven Melanom. Das invasive Melanom kann nun lymphogen oder hämatogen metastasieren. Maligne Melanome können sich sowohl vertikal als auch horizontal ausbreiten, wobei das horizontale Wachstum prognostisch günstiger ist. [1, 12, 13]

### 1.3 Epidemiologie und Ätiologie

Die Bedeutung des malignen Melanoms steigt aufgrund zunehmender Inzidenz an. Die genaue Anzahl an Neuerkrankungen in Deutschland kann anhand der noch unvollständig erhobenen Krebsregisterdaten der Bundesländer lediglich geschätzt werden. Grund hierfür ist eine bis dato nicht flächendeckende Krebsregistrierung in Deutschland. [2]

Die vom Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch Institutes erhobenen aktuellsten Daten beziehen sich auf das Jahr 2012 (Datenstand: 17.12.2015). Hier lag die Inzidenz für das maligne Melanom der Haut in Deutschland bei 20.814 Neuerkrankungen. Seit 1980 ist die Inzidenz altersstandardisiert bei Männern um 210 % und bei Frauen um 270 % angestiegen. [14]

Innerhalb Europas zeigt sich ein Nord-Süd Gefälle zwischen skandinavischen Ländern wie Dänemark, Schweden und Norwegen und Mittel- und Südeuropa. [9] Ein Grund für diesen innereuropäischen Unterschied ist u.a. der stärker pigmentierte Hauttyp der mediterranen Bevölkerung. Deshalb ist diese Bevölkerungsgruppe gegenüber UV-Strahlung geringer gefährdet. Des Weiteren können andere Freizeitgewohnheiten der mediterranen Bevölkerung mit geringerer Sonnenexposition dies ebenfalls erklären. [12] Insgesamt ist die Anzahl an Neuerkrankungen in skandinavischen Ländern und in Mittel- und Südeuropa angestiegen. [2] In Australien und Neuseeland wurde die höchste Inzidenz jährlich mit ca. 60 neu aufgetretenen Erkrankungen pro 100.000 Einwohner ermittelt. [15, 16] In dieser Bevölkerungsgruppe ist das maligne Melanom eine der häufigsten Tumorarten. [2]

Die allgemeine Inzidenzzunahme des malignen Melanoms lässt sich durch eine multifaktorielle Ätiopathogenese erklären, die sich in exogene und endogene Faktoren unterteilen lässt. [9] Zu dem wichtigsten exogenen Faktor gehört der Einfluss der UV-B Strahlung durch vermehrte Sonnenexposition. Die Belastung durch UV-A Strahlung, die z.B. in Sonnenstudios vorkommt, bewirkt ebenfalls eine DNA-Schädigung, die zur Entwicklung eines malignen Melanoms führen kann. [1, 12] Vorgegebene natürliche Auslöser sind der Hauttyp und die Haarfarbe. Hellhäutige Menschen mit Hauttyp I und II, mit vermehrter UV-Exposition und dem Vorhandensein melanozytärer Läsionen

sind im Hinblick auf die Entstehung eines malignen Melanoms besonders gefährdet. [12] Die zeitweise erhöhte UV-Exposition, wie sie z.B. im Urlaub vorkommen kann, erhöht das Melanomrisiko. Personen mit Syndrom der dysplastischen Nävuszellnävi besitzen ein 100-fach erhöhtes relatives Risiko zur Entwicklung eines malignen Melanoms. C.a. 3-7 % der Melanompatienten entwickeln multiple Nävuszellnävi. [2, 12] Durch verbesserte Früherkennungsmaßnahmen in Form von seit 2008 in Deutschland durchgeführten Hautkrebsscreenings konnten in den letzten Jahren mehr Melanompatienten frühzeitig identifiziert werden, was ebenfalls zu höheren Inzidenzzahlen führte und auch weiterhin führen wird. [2]

Die genetische Prädisposition zählt zu den endogenen Auslösern. Eine positive Familienanamnese muss als Risikofaktor angesehen werden, da Mutationen der Gene p15, p16, Ras und verschiedener Rezeptor-Tyrosinkinasen Auslöser von Mutationen sein können. Bei hereditären familiären malignen Melanomen konnte belegt werden, dass überwiegend eine Mutation im p16 Gen beziehungsweise des Tumorsuppressor-Gens CDKN2A vorliegt. [1, 17] Wenn bei einem Patienten ein malignes Melanom diagnostiziert wird, haben dessen Verwandte ersten Grades ein 2-fach höheres Erkrankungsrisiko als diejenigen ohne familiär bedingte Prädisposition. Da Neumutationen auch ohne familiäre Vorbelastung spontan auftreten können, kann auch bei diesen Patienten ein genetisches Risiko vorliegen. [9, 18]

90 % aller kutanen malignen Melanome treten als nicht familiäre, sporadische Melanome auf. Hier sind häufig Niedrigrisiko-Mutationen mit geringer Penetranz vorhanden. [1] Mutationen wie z.B. in Genen des MAPK-Signalweges u.a. BRAF V600E (insgesamt ca. 50 % der Fälle) und NRAS Q61L/R (ca. 15-20 %) bedingen am häufigsten sporadische Melanome. MAPK-Mutationen wie BRAF V600E verursachen eine wesentliche überschießende Zellteilung bei prolongiertem Zellüberleben, was vielversprechende Ansatzpunkte in der Therapie bietet. [1, 19]

## 1.4 Formen des malignen Melanoms

Das maligne Melanom lässt sich in 4 Hauptformen einordnen. Hierzu gehören das superfiziell spreitende maligne Melanom (SSM), das noduläre maligne Melanom (NMM), das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) sowie das akrolentiginöse maligne Melanom (ALM). Weitere seltenere Unterformen sind das mukosale Melanom, das amelanotische maligne Melanom, das okuläre Melanom, das desmoplastische Melanom, das spitzoide Melanom sowie das maligne Melanom mit unbekanntem Primärtumor, kurz CUP (cancer of unknown primary). [1, 2]

### 1.4.1 Superfiziell spreitendes malignes Melanom

Der am häufigsten vorkommende kutane Subtyp bei Kaukasiern ist das superfiziell spreitende maligne Melanom (SSM). Das SSM macht in dieser Bevölkerungsgruppe 60-70 % aller malignen kutanen Melanome aus. Das SSM kommt gehäuft an sonnenexponierten Körperregionen wie z.B. bei Männern am Rumpf und bei Frauen an den Unterschenkeln vor. [1] Bei jüngeren Patienten im Alter von 25 bis 50 Jahren ist das SSM der häufigste Subtyp und auch bei Patienten mit dysplastischen Nävi stellt es die am häufigsten diagnostizierte Form dar. [20]

Klinisch imponiert das SSM als scharf begrenzte rundliche, teils ovale Makula, die knotige und papulöse Anteile enthalten kann. Hier spricht man dann von einem sekundär knotigen SSM. [1] Farblich zeigt sich dieser Subtyp von hellbraun bis gräulich-schwarz, die begleitet sein kann von weißen und rötlichen Anteilen. Rötliche Gebiete deuten auf ein lokal entzündliches Geschehen hin, während weiße, depigmentierte Anteile eine Regressionszone darstellen können. [21] Von einem SSM in-situ spricht man, wenn das Tumorwachstum noch auf die Epidermis beschränkt ist. Ab einem Durchmesser von ca. 25 mm kann davon ausgegangen werden, dass meist ein invasives SSM vorliegt und tiefere Hautschichten beteiligt sein können. (Abb. 1) [1, 22]

Histopathologisch zeigt sich bei diesem Subtyp eine durchsetzte Epidermis mit atypischen Melanozyten mit hellem Zytoplasma. Da eine Ähnlichkeit zur Zellmorphologie beim Morbus Paget besteht, wird diese Melanomart auch als „pagetoides Melanom“ bezeichnet. [1, 22]



Abbildung 1: Superfiziell spreitendes malignes Melanom (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München)

#### 1.4.2 Noduläres malignes Melanom

Nach dem malignen SSM ist das noduläre maligne Melanom (NMM) bei Kaukasiern mit einem Anteil von 15-30 % am zweithäufigsten von allen Unterformen des kutanen malignen Melanoms vertreten. [1] Es wird meist bei älteren Patienten jenseits des 50. Lebensjahres diagnostiziert. Das mittlere Erkrankungsalter liegt hier bei 56 Jahren. [12] Der Unterschied zu anderen Melanomformen ist das schnelle Durchdringen der neoplastisch veränderten Melanozyten durch die Basalmembran. Diese mutierten Melanozyten können sich aggressiv in der Dermis ausbreiten. Die horizontale Wachstumsphase ist hier sehr kurz. Das Wachstum in vertikaler Richtung hingegen kann zu einer frühzeitigen Metastasierung des NMM führen.

Klinisch imponiert das NMM meist als regelmäßiger Knoten mit bräunlich bis schwarzbräunlicher Farbe. Gelegentlich kommt das NMM auch als rosa- oder hautfarbener (amelanotischer) Knoten ohne Randsaum mit häufig erodierter Oberfläche vor. (Abb. 2) [1, 23]

Histopathologisch ist eine Epidermisinfiltration mit atypisch veränderten Melanozyten erkennbar, die bis in das Korium sowie bis in die Subkutis reichen kann. Eine stark ausgeprägte entzündliche Stomareaktion begleitet oft das histopathologische Erscheinungsbild des NMM. [1, 23]



Abbildung 2: Noduläres malignes Melanom (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München)

#### 1.4.3 Lentigo-maligna-Melanom

Die Basis für die Entstehung eines Lentigo-maligna-Melanoms (LMM) ist ein in-situ Melanom (Lentigo maligna) auf chronisch sonnengeschädigter Haut. Das LMM hat unter Kaukasiern einen Anteil von 5-15 % aller kutanen malignen Melanome. [1] Zu den Prädilektionsstellen zählen sonnenexponierte Areale wie z.B. Schläfe, Nase, Stirn und Nacken. Das mediane Alter der Patienten liegt beim LMM mit 68 Jahren deutlich höher als bei den anderen Subtypen. [1] Das in-situ Lentigo maligna kann über längere Zeit bestehen. Nachdem neoplastische Melanozyten die Basalmembran durchbrochen haben, kann ein LMM mit invasiven Anteilen entstehen und eine Metastasierung erfolgen. [24]

Klinisch imponiert das LMM als eine große, unscharf begrenzte und unregelmäßig konfigurierte Makula. Farblich präsentiert sich das LMM von schwarzbläulich bis bräunlich. Bei Eindringen der Tumorzellen ins Korium entwickeln sich oft noduläre Anteile, sodass sich die Lentigo maligna zum Lentigo-maligna-Melanom entwickelt. [1, 25] Das LMM zeigt aufgrund der langen horizontalen Wachstumsphase und des höheren Erkrankungsalters eine günstigere Prognose auf als die restlichen Subtypen. (Abb. 3) [1]

Histopathologisch zeigt sich das LMM durch Einzelformationen und nestförmige Ansammlung atypischer, meist ausgeprägt pigmentierter Melanozyten. Diese bilden sich vor allem an der Junktionszone mit Infiltration in das Korium und in die

Epidermislagen. Hierbei sind eine atrophe Epidermis und eine aktinische Elastose in der oberen Dermis charakteristisch. Die Entwicklung von einem Lentigo maligna in ein LMM verläuft häufig langsam und kontinuierlich. Die Wachstumsrichtung ändert sich von horizontal-radial nach vertikal. [1, 24, 26]



Abbildung 3: Lentigo-maligna-Melanom (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München)

#### 1.4.4 Akrolentiginöses malignes Melanom

Das akrolentiginöse maligne Melanom (ALM) bildet bei Kaukasiern 5-10 % aller malignen kutanen Melanome und gehört bei Patienten mit hellerem Hauttyp (Europäer) zu den selteneren Erscheinungsformen des malignen Melanoms. Beim Hauttyp IV und V (Asiaten, Afrikaner) tritt dieser Subtyp von allen am häufigsten auf. [1] Die UV-Strahlung ist bei der Entstehung des ALM nicht entscheidend. Das ALM ist akral lokalisiert, z.B. an Hautarealen ohne Haarfollikel wie den Ohren, Handflächen, Phalangen, Ferse und Fusssohlen. An den Phalangen kommt es vor allem peri- oder subungual vor. Die Entwicklung eines ALM erfolgt basierend auf einer lentiginösen Läsion. [27, 28]

Klinisch imponiert es inhomogen makulös verändert mit braunen bis schwarzen Anteilen. Zunächst wächst das ALM horizontal. Noduläre Anteile können auf ein vertikales Wachstum mit dermaler Beteiligung hinweisen. Während des primär horizontalen Wachstums kann die Dermis bereits infiltriert sein. [1, 28] Bei peri- oder subungualen ALM zeigen sich bräunliche bis schwarze Pigmentierungen und sind häufig begleitet von Blutungsneigung, Ulzeration und Zerstörung der Nagelplatte. [1,

29] Das „Hutchinson Zeichen“ präsentiert sich als bräunliche Pigmentierung im Nagelfalz oder in der Umgebung des Nagelorgans. Differentialdiagnostisch kann das „Hutchinson Zeichen“ eine Hilfe bei der Abgrenzung posttraumatischer subungualer Hämorrhagien oder bei der benignen Melanonychia striata sein. (Abb. 4) [30]

In der histopathologischen Untersuchung ist eine Vermehrung von dendritischen oder spindelförmig veränderten atypischen Melanozyten zu finden. Diese kann vorerst in der Basalzellschicht, anschließend junktional sowie im Korium und in höher gelegenen Epithellagen auftreten. Weiterhin zeigt sich eine Durchsetzung des Matrixepithels mit atypisch mutierten Melanozyten, Einschluss nekrotischer Melanozyten in den Nagel und ein Spalt zwischen Tumor und Matrixepithel. Desweiteren ist eine Nekrose des Epithels und eine Dystrophie des Nagels sichtbar. [1, 30]



Abbildung 4: Akrolentiginöses malignes Melanom (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München)

## 1.4.5 Weitere Unterformen

### *Mukosales Melanom*

Weniger als 5 % aller malignen Melanome gehören zu den Schleimhautmelanomen und stellen somit den geringsten Anteil aller Subtypen dar. [1] Dieser Subtyp kann sich an den Schleimhäuten des Mundes, der Nasennebenhöhlen, des Nasopharynx, an der Tracheobronchialschleimhaut, im Gastrointestinaltrakt, an den Schleimhäuten der Vulva, Vagina, Blase, der distalen Urethra und im Analkanal manifestieren. Da diese Areale nicht mit UV-Strahlung in Kontakt kommen, wird diese nicht als Auslöser angesehen. [1, 31] Mukosale Melanome weisen oftmals eine erhöhte Mitoseaktivität sowie ein aggressives Wachstumsmuster auf, welches mit Befall der Submukosa und Zerstörung benachbarter Strukturen einhergehen kann. [2, 31]

### *Amelanotisches malignes Melanom*

Durch Entdifferenzierungsprozesse ist die Pigmentbildung beim amelanotischen malignen Melanom verloren gegangen. Die Läsionen präsentieren sich hautfarben bis rötlich. Somit ist hier eine Verwechslung sowohl mit einem Basalzellkarzinom als auch mit einem Granuloma pyogenicum möglich. Wenn an Händen und Füßen erosive Läsionen vorliegen, sollte an ein amelanotisches malignes Melanom gedacht werden. [1] Da dieser Subtyp meist erst spät diagnostiziert wird und die Tumordicke zum Diagnosezeitpunkt oft schon fortgeschritten ist, ist die Prognose beim amelanotischen malignen Melanom eher ungünstig. [1, 32]

### *Okuläres Melanom*

Bei okulären Melanomen wird zwischen konjunktivalen und uveal Melanomen unterschieden. Ausgehend von der Aderhaut im Auge zeigt sich beim okulären Melanom ein entscheidender Unterschied zu kutanen Melanomen. Durch die fehlenden Lymphabflusswege am Auge metastasiert das okuläre Melanom primär hämatogen in die Leber. [1]

### *Desmoplastisches Melanom*

Das desmoplastische Melanom (DM) wurde erstmals 1971 als Variante des Spindelzellmelanoms beschrieben. Häufig entwickelt sich ein DM auf schwer sonnengeschädigter Haut älterer Menschen. [1, 33] Klinisch zeigt sich das desmoplastische Melanom rötlich bis hautfarben, manchmal auch schwarz-gräulich sowie als Knoten oder Plaque. [28, 33] Der Palpationsbefund ähnelt häufig einem Dermatofibrom. Histologisch zeigt sich eine zellreiche Vermehrung des Bindegewebes mit atypischen, teilweise spindelartigen Melanomzellen. Des Weiteren findet sich typischerweise ein infiltratives und peri- oder intraneurales Wachstumsmuster der Melanomzellen. [1, 33]

### *Spitzoide Melanom*

Die Diagnosestellung des spitzoiden Melanoms kann erschwert sein, da Symptome und histologische Darstellung hierbei oft nicht eindeutig sind. [34] Klinisch erkennbar ist meist eine knotige Läsion, die auch amelanotisch auftreten und selten pigmentiert sein kann. Basalzellkarzinome, Hämangiome und Xanthogranulome kommen hier als Differentialdiagnose in Betracht. [1, 35] Ebenfalls lässt sich bei der histologischen Bewertung oft nicht unterscheiden, ob es sich um eine maligne spitzoide Läsion oder um einen benignen Spitz-Nävus handelt. Die Klassifikation von spitzoiden Melanomen ist weiterhin Gegenstand medizinischer Forschung. [34, 35]

### *Malignes Melanom mit unbekanntem Primärtumor, CUP (cancer of unknown primary)*

Bei ca. 5 % der Patienten, die an einem metastasiertem Melanom erkrankt sind, ist ein kutaner Primärtumor nicht auffindbar (CUP). In diesen Fällen befindet sich der Primärtumor an nicht kutaner Stelle wie z.B. im Gastrointestinaltrakt, ZNS oder Urogenitalsystem. [1]

## 1.5 Diagnostik

### 1.5.1 Klinische Diagnostik des Primärtumors

Zu Beginn sollte der Patient u.a. zu selber bemerkten Hautveränderungen im Rahmen einer ausführlichen Anamnese befragt werden. Anschließend erfolgt die durch den Arzt durchgeführte Ganzkörperuntersuchung. [2, 36]

#### *Die standardisierte Ganzkörperuntersuchung*

Hierbei handelt es sich um eine seit vielen Jahren durchgeführte, leichte und mit niedrigen Kosten verbundene Untersuchungsmethode, welche die Inspektion der Haut mit bloßem Auge und das Abtasten der Lymphabflusswege und Lymphknoten beinhaltet. Idealerweise wird die Inspektion bei Tageslicht, hellem weißem oder gelbem künstlichem Licht durchgeführt, wobei dies bis dato nicht in Studien getestet wurde. [2, 37] Zuerst wird das gesamte Integument inklusive einsehbarer Schleimhäute mit bloßem Auge und einer Lupe mit Vergrößerung betrachtet. Eine Fall-Kontroll-Studie von Aitken et al. zeigte eine verminderte Inzidenz dicker Melanome durch die Ganzkörperuntersuchung der Haut. [38] Anschließend erfolgt die Palpation der Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen. [2]

#### *Dermatoskopie*

Die Dermatoskopie ist eine nicht-invasive diagnostische Methode zur Beurteilung von Pigmentläsionen und zur Verdachtsdiagnostik eines malignen Melanoms. [39] Bei der Dermatoskopie können Hautstrukturen vergrößert dargestellt und unter Beleuchtung dargestellt werden. Die Reflexion des Lichtes wird mittels Kontaktmedium (Immersionsöl, Desinfektionsspray oder Ultraschallgel) oder einer Lichtquelle mit polarisierendem Licht vermieden. [40] So lassen sich Strukturen bis in die obere Dermis beurteilen und relevante Auffälligkeiten der kutanen Läsionen sichtbar gemacht werden, welche mit bloßem Auge nicht detektierbar sind. [2, 41]

In der Dermatoskopie haben sich vier Scores zur Beurteilung etabliert: die modifizierte Musteranalyse, die 7-Punkte-Checkliste, der Vergleich mit gutartigen Standardmustern melanozytärer Nävi und die ABCD-Regel (**A**symmetrie, **B**egrenzung, **C**olorit, **D**ifferentialstruktur). [42-45] Es liegt in der Präferenz des

Untersuchers welche Beurteilungsart angewandt wird. [42] In einer Studie zeigte sich, dass hinsichtlich Spezifität und Sensitivität fast alle Algorithmen eine vergleichbare Effektivität hatten, die ABCD-Regel jedoch die höchste Spezifität aufzeigte. [45] Mittels Dermatoskop sollte zunächst ermittelt werden, ob eine melanozytäre oder nicht-melanozytäre Veränderung vorliegt. [1] Handelt es sich bei der Läsion um einen melanozytären Ursprung, findet man dermatoskopisch ein Pigmentnetz, verzweigte Streifen und aggregierte Schollen. [1] In Abb. 5 und 6 sind alle wichtigen Kriterien zur Unterscheidung von melanozytären, nicht-melanozytären sowie pigmentierten Hautauffälligkeiten aufgeführt. [1]

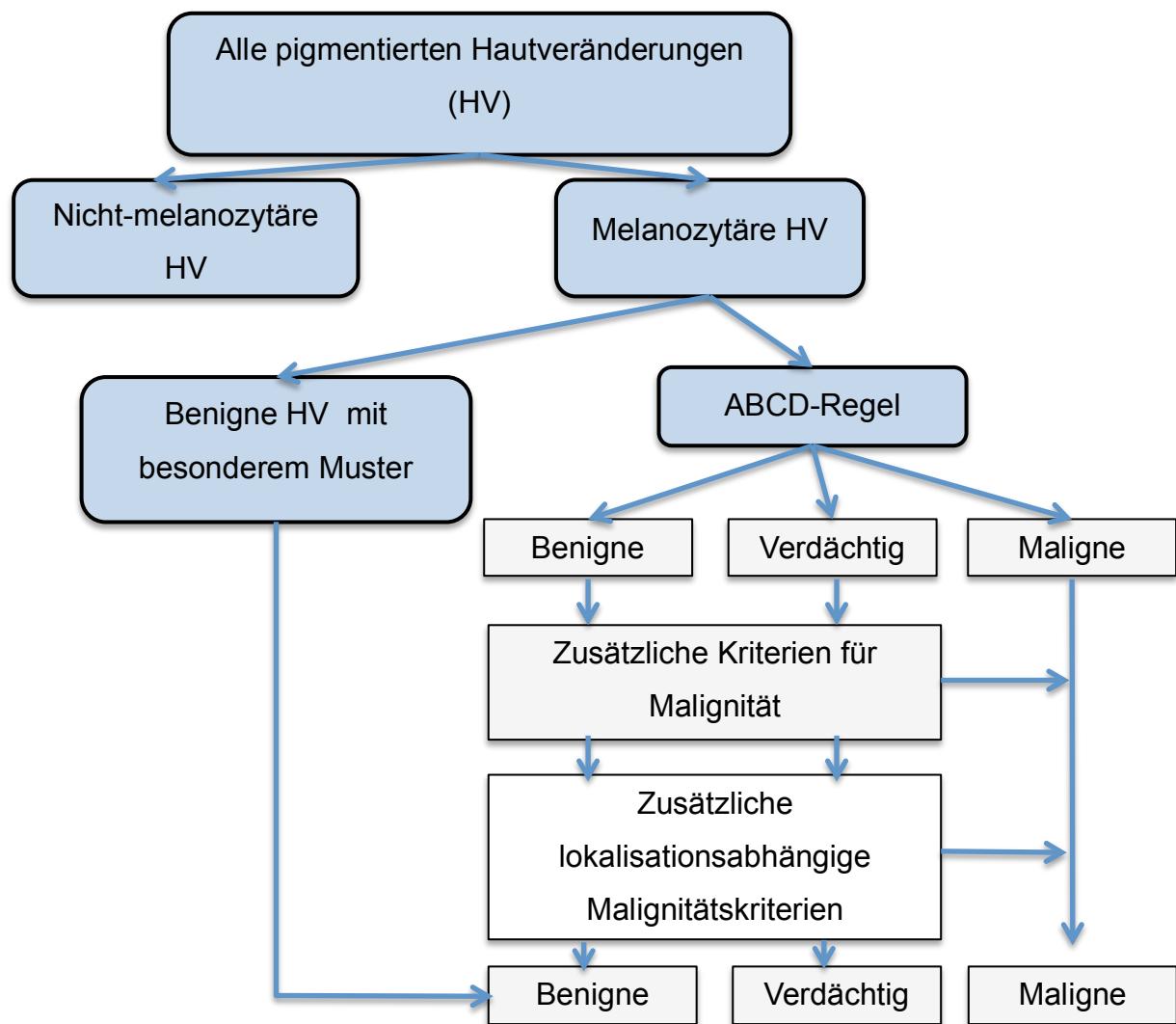


Abbildung 5: Dermatoskopischer Algorithmus zur Differentialdiagnose pigmentierter Hautveränderungen (modifiziert nach Plewig et al.) [1]

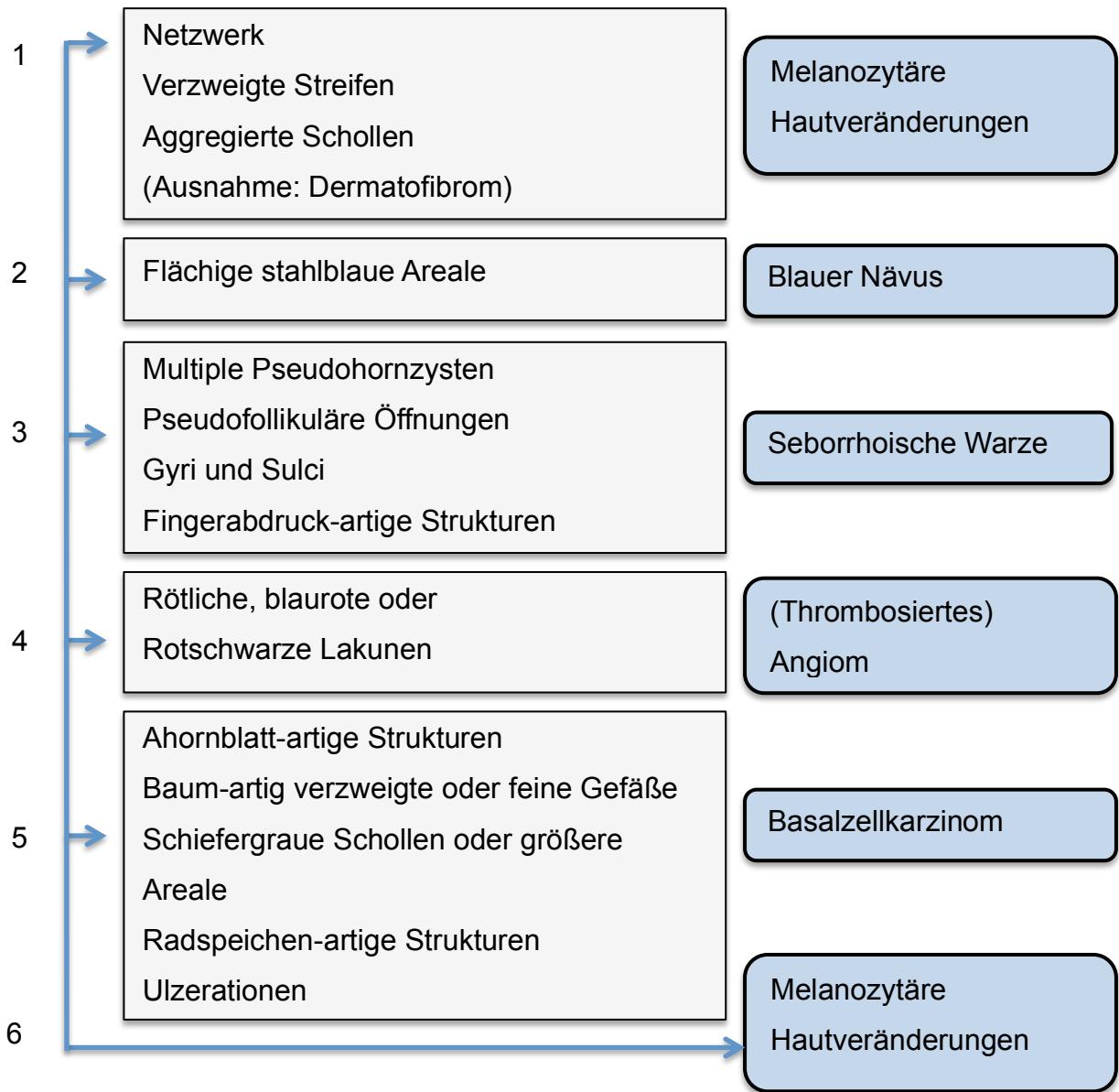


Abbildung 6: Algorithmus zur Differentialdiagnose melanozytärer und nicht-melanozytärer Hautveränderungen (modifiziert nach Plewig et al.) [1]

Wenn eine melanozytären Hautveränderung festgestellt wurde, kann mit dem ABCD-Score der Dermatoskopie sowie dem entsprechenden Dermatoskopiepunktewert eine Differenzierung zwischen benigner, suspekter oder maligner melanozytärer Hautveränderung durchgeführt werden. [1] Dieser ABCD-Score und der Dermatoskopiepunktewert setzen sich folgendermaßen zusammen: [1, 46]

#### A: Asymmetrie:

Bei der Beurteilung der Asymmetrie sollte die Läsion durch zwei zueinander gerichtete 90 Grad Achsen halbiert werden. Es wird beurteilt, ob in keiner, einer oder zwei Achsen eine Asymmetrie vorliegt. [46, 47] Dementsprechend setzt sich der Punktwert folgendermaßen zusammen: keine Asymmetrie: 0 Punkte, Asymmetrie in einer Achse: 1 Punkt, Asymmetrie in zwei Achsen: 2 Punkte. Der Gewichtungsfaktor beträgt hier 1,3, d.h., dass jeder Punkt mit 1,3 multipliziert wird. (Abb. 7,8, Tab. 1) [1]

#### B: Begrenzung:

Bei der Begrenzung der Läsion wird untersucht, ob am Rand ein abrupter Abbruch des Pigmentmusters vorliegt. Um dies systematisch analysieren zu können, wird die Läsion in acht gleich große Segmente unterteilt. [46, 47] Der Wert für die Begrenzung setzt sich je nach Anzahl der beteiligten Segmente von 0-8 zusammen und hat den Gewichtungsfaktor 0,1. Somit wird die Anzahl auffälliger Segmente mit 0,1 multipliziert. (Abb. 7,8, Tab. 1) [1]

#### C: Colorit:

Die Läsion wird auf ihre Farbverteilung untersucht, welche die Melaninverteilung innerhalb der Läsion wiedergibt. Weiße Farbareale entsprechen Regressionsbereichen und rote Farbareale weisen auf den Entzündungsgrad oder die Gefäßneubildung hin. Helle- und dunkelbraune Areale geben Hinweise auf das hauptsächlich in der Epidermis und/oder in der oberflächlichen Dermis lokalisierte Melanin. Blau-graue Areale befinden sich in der papillären Dermis, wohingegen sich das Melanin bei schwarzen Arealen in der oberen Granulaschicht oder im Stratum corneum zeigt. [46, 48] Das Vorhandensein eines Farbtypus (weiß, rot, hellbraun, dunkelbraun, blau-grau und schwarz) wird mit jeweils einem Punkt von 1-6 bewertet und addiert. Anschließend wird der Wert für das Colorit mit dem Gewichtungsfaktor 0,5 multipliziert. (Abb. 7,8, Tab. 1) [1]

#### D: Differentialstruktur:

Die Bewertung dermatoskopisch erfassbarer Strukturen beinhaltet insgesamt fünf Merkmale. Es wird untersucht, ob sich in der Läsion ein Pigmentnetzwerk oder ein

strukturloses Areal befindet. Desweiteren können verzweigte Streifen, Punkte oder Schollen vorhanden sein. Jedes Merkmal wird mit einem Punkt von 1-5 bewertet. [46] Der ermittelte Wert für die Differentialstruktur wird mit dem Gewichtungsfaktor 0,5 multipliziert. (Abb. 7,8, Tab. 1) [1]

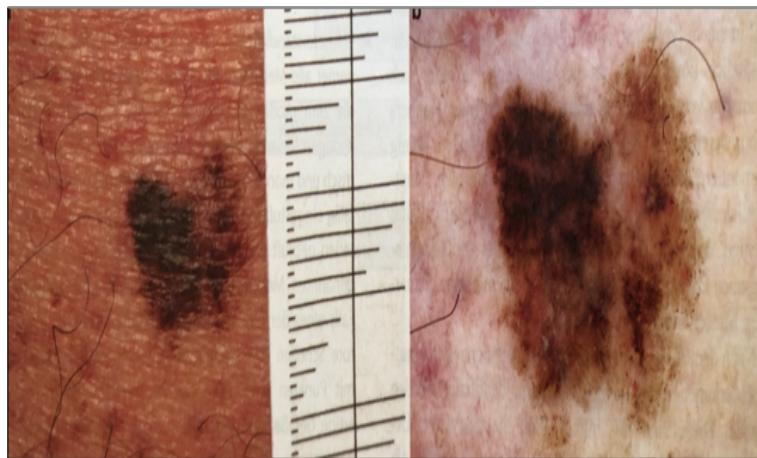


Abbildung 7: Klinik (links) und Dermatoskopie (rechts) eines superfiziell spreitenden malignen Melanoms (Tumordicke 0,25 mm) mit Asymmetrie in zwei Ebenen sowie unterschiedlichen Farben und Strukturen (modifiziert nach Plewig et al.) [1]

#### Auswertung ABCD-Regel:

Wenn anhand der ABCD-Regel für jedes Kriterium der Wert vorliegt (Asymmetrie x 1,3, Begrenzung x 0,1, Colorit x 0,5 und Differentialstruktur x 0,5), wird jeder einzelne Wert addiert. Die Summe gibt den Dermatoskopiekreiswert an. (Abb. 7, 8 Tab. 1) [1]

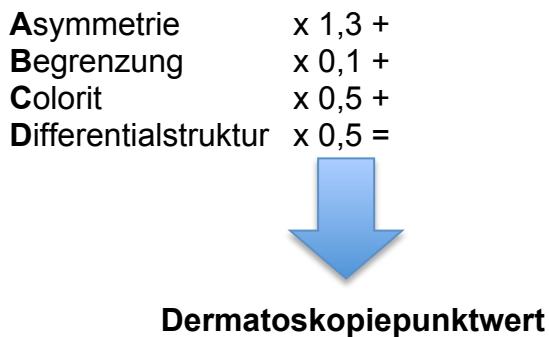


Abbildung 8: Berechnung des Dermatoskopiepunktwertes (modifiziert nach Plewig et al.) [1]

Kriterium	Beschreibung	Punktwert	Gewichtungsfaktor
Asymmetrie	In keiner, einer oder zwei Achsen	0-2	1,3
Begrenzung	Abrupter Abbruch des Pigmentnetzes in 0-8 Segmenten	0-8	0,1
Colorit	Unterschiedliche Farben: weiß, rot, hellbraun, dunkelbraun, blaugrau, schwarz	1-6	0,5
Differentialstruktur	Netzwerk, strukturlose Areale, Punkte, Schollen, Streifen	1-5	0,5

Tabelle 1: ABCD-Regel der Dermatoskopie (modifiziert nach Plewig et al.) [1]

Ein Dermatoskopiepunktwert von < 4,75 wird als gutartig angesehen. Ein Wert zwischen 4,76 und 5,45 gibt Hinweise auf eine verdächtige melanozytäre Veränderung. Ein Wert von > 5,45 zeigt einen hohen Melanomverdacht an. [1]

Eine Gesamtinspektion der Haut und somit aller vorhandener Nävi ist wichtig, um morphologische Unterschiede der melanozytären Nävi herausfinden und mittels Dermatoskopie weiter abklären zu können. [1]

### *Sequenzielle digitale Dermatoskopie*

Wenn mit dem Dermatoskop keine Malignitätskriterien nachweisbar sind, kann die sequenzielle digitale Dermatoskopie (SDD) die Früherkennung von malignen Melanomen im Verlauf verbessern. [2, 49] Die SDD zeichnet sich durch die Sicherung sowie digitaler Auswertung des erworbenen Bildmaterials basierend auf dem Prinzip der Dermatoskopie aus. [2] Anhand des Bildmaterials können ergänzende Beurteilungen zu den erfassten pigmentierten und auffälligen Veränderungen getroffen und somit frühzeitige Veränderungen bei verdächtigen Läsionen detektiert werden. Ebenfalls kann ein mittel- bis langfristiges Screening gewährleistet werden. [50, 51] Der Vorteil der ergänzend durchgeführten SDD gegenüber der alleinigen Dermatoskopie ist die Dokumentation und somit Detektion von Veränderungen im Verlauf. So können suspekte Läsionen durch morphologische oder farbliche Dynamik auffallen und weiter abgeklärt werden. [50, 52]

In Studien von Kittler et al. und Haenssle et al. konnten mittels SDD eine verbesserte Frühdetektion von malignen Melanomen im Gegensatz zur herkömmlich durchgeführten Dermatoskopie gezeigt werden. [50, 51] Im Vergleich zur Routinedermatoskopie konnten Haenssle et al. eine verbesserte Früherkennung maligner Melanome von 17 % aufzeigen. Das Follow-Up betrug hier im Mittel 32 Monate. Die Exzisionsrate maligner Melanome lag in dieser Studie bei 8,3 %. [51] Kittler et al. untersuchten 499 pigmentierte Läsionen histopathologisch. Hierbei wurden unterschiedliche Follow-Up Daten in einem Beobachtungszeitraum von 1,5-4,5 und 4,6-8,0 sowie > 8 Monaten erhoben und ausgewertet. Insgesamt konnten 92 maligne Melanome nachgewiesen werden, wobei 61,8 % im Beobachtungszeitraum von 1,5-4,5 Monaten, 45 % von 4,6-8,0 Monaten und 35,1 % von > 8 Monaten mit steigender Dauer des Beobachtungszeitraumes jeweils keine entscheidenden Merkmale für ein malignes Melanom in der dermatoskopischen Untersuchung aufzeigten. Im Verlauf konnten jedoch malignitätsverdächtige Veränderungen in der SDD festgestellt werden. [50] Somit sollte der Beobachtungszeitraum einer Läsion im Verlauf bei 1,5-4,5 Monaten bzw. zur weiteren Überprüfung bei 6-12 Monaten liegen. [2]

### *Konfokale Laserscanningmikroskopie*

Bei der konfokalen Laserscanningmikroskopie (CLSM) handelt es sich um ein lichtmikroskopisches Verfahren. Hierbei werden durch gebündeltes Laserlicht und dessen Reflexion an unterschiedlichen Hautstrukturen Schnittbilder der Epidermis sowie papillären Dermis erzeugt. [53, 54] Dadurch können Bilder in nahezu histologischer Auflösung ausgewertet werden. Die Reflektanz, bestehend aus der Reflexion und Lichtstreuung, bildet die Grundlage für die Bildgebung des Laserscanningmikroskopes. Dieses Verfahren ermöglicht es die Epidermis und die obere Dermis bis 250  $\mu\text{m}$  tief mit einer seitlichen Auflösung von 1-2  $\mu\text{m}$  und einer longitudinalen Auflösung von 3-5  $\mu\text{m}$  zu beurteilen. [53-55]

Stevenson et al. führten eine Metaanalyse durch, bei der 909 Läsionen mit Fokus auf der Identifizierung von Melanomen aus klinisch unklaren Läsionen untersucht wurden. Hier fanden sich eine Sensitivität von 93 % und eine Spezifität von 76 %. In den Untersuchungen lag die Rate der histologisch untersuchten Melanome zwischen 29 % und 37 %. [2, 56]

In einer aktuelleren Metaanalyse von Xiong et al. wurde die CLSM bezüglich ihrer Wertigkeit bei der Beurteilung maligner Melanome untersucht. Insgesamt wurden 21 Studien in die Analyse eingeschlossen, wobei bei 8 Studien ausschließlich Melanome untersucht wurden. Anhand dieser acht Studien konnten 1400 Läsionen ausgewertet werden, bei denen die Sensitivität bei 92,7 % und die Spezifität bei 78,3 % lag. Weitere acht Studien mit insgesamt 1825 Läsionen untersuchten sowohl Melanomzellen als auch Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome. Die Sensitivität lag hier bei 94,5 % und die Spezifität bei 85,4 %. Die Studien wiesen einige Unterschiede bei der Anzahl der teilnehmenden Zentren (monozentrisch, multizentrisch) und bei der Begutachtung der Untersucher auf. Des Weiteren sind prospektive und retrospektive Analysen in die Auswertung mit eingeflossen. [2, 57]

Sowohl die Studie von Stevenson et al. als auch die von Xiong et al. unterlagen unterschiedlich stark einer Verification-Bias. Hierbei wurden nicht alle Läsionen histologisch untersucht bzw. die Dermatoskopie mit der CLSM verglichen. [2, 56, 57]

### *Multiphotonenlasertomographie*

Mit der Multiphotonenlasertomographie (MPT), einer weiteren nicht-invasiven Untersuchungstechnik, ist die Beurteilung sowohl von zellulären als auch von extrazellulären Strukturen möglich. [2] Bei der MPT werden biogene Fluorophore durch zwei oder mehr langwellige Photonen niedriger Energie und durch die Induktion von Second Harmonic Generation (SHG) angeregt. Hierbei wird eine Auflösung von bis unter einem Mikrometer möglich. [2, 58] Die Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchungsmethode wurde u.a. von Seidenari et al. untersucht. In dieser Studie wurden insgesamt 125 Läsionen mittels MPT und FLIM-Messung (Fluorescence Lifetime Imaging) analysiert. Hierbei lag für die MPT die Sensitivität bei 100 % und die Spezifität bei 98 % bei der Diagnose eines malignen Melanoms. [58]

### *Optische Kohärenztomographie*

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein weiteres nicht-invasiv durchgeführtes Verfahren zur möglichen Unterscheidung melanozytärer und nicht-melanozytärer Hautveränderungen. [2] Das grundlegende Prinzip bei diesem Verfahren ist die Weißlichtinterferometrie. Hierbei wird die Signallaufzeit innerhalb des Präparates mit einem Referenzsignal, das eine bekannte optische Länge besitzt, abgeglichen. Mit der OCT werden Echtzeitaufnahmen der Epidermis und oberen Dermis mit einer Invasionstiefe bis zu einem Millimeter und einer Auflösung von 15  $\mu\text{m}$  möglich. [2, 59, 60] In einer Studie von Gambichler et al. wurden insgesamt 93 Läsionen untersucht, wovon 27 ein malignes Melanom zeigten. Hierbei konnte an einem HD-OCT-System eine Sensitivität von 74,1 % und eine Spezifität von 92,4 % nachgewiesen werden. [61]

### *Raman-Spektroskopie*

Eine weitere spektrale Untersuchungsmethode stellt die Raman-Spektroskopie dar. Die Grundlage dieser Untersuchungsmethode bildet die inelastische Lichtstreuung an Molekülen und Feststoffen. [2, 62] Lim et al. zeigten bei einem kleinen Patientenkollektiv (12 Melanome, 17 gutartige Pigmentläsionen) eine Sensitivität sowie Spezifität von jeweils 100 %. [63]

### 1.5.2 Histopathologische Diagnostik des Primärtumors

Für die abschließende histologische Diagnosesicherung eines malignen Melanoms ist eine vollständige Primärtumorexzision notwendig. Zur weiteren histologischen Abklärung werden die Symmetrie und die laterale Begrenzung des Tumors herangezogen. Deshalb sollte immer eine vollständige Entfernung des Primärtumors (R0-Resektion) angestrebt werden. [2, 64] Hierbei wird leitliniengerecht ein lateraler Sicherheitsabstand von ca. 2 mm und eine Exzision bis in das Fettgewebe empfohlen. [2] Ein größerer Sicherheitsabstand kann Lymphabflusswege zerstören und das Auffinden eines SLN zur weiteren Diagnostik behindern. [65] Eine Probebiopsie kann bei großflächigen Melanomen im sowohl Gesicht als auch an den Akren in Erwägung gezogen werden, falls eine primäre diagnostische Exzision schwierig ist. [2]

Das entnommene Hautgewebe wird in der Regel nach Formalinfixierung aufgearbeitet. Die histologische Untersuchung in Gefrierschnitt-Technik erfolgt mittlerweile nur noch in seltenen Fällen. [2, 66] Die anschließende histologische Aufarbeitung des Gewebes wird u.a. mit Hämatoxylin-Eosin (HE) und Giemsa Färbung durchgeführt. Weitere Färbungen haben sich im Rahmen der immunhistochemischen Diagnostik des malignen Melanoms bewährt. Hierbei werden u.a. Melan-A, HMB-45 Antigen, NKI/C3, Protein S-100 sowie als Marker für die Proliferation verwendet. [67, 68] Mittels Immunhistochemie können Proteine, z.B. Antigene, im Gewebeschnitt lokalisiert werden. Nach stattgehabter Antigen-Antikörper-Reaktion können die Proteine anhand einer Farbreaktion nachgewiesen und im Lichtmikroskop beurteilt werden. [69]

## 1.6 Stadieneinteilung und TNM-Klassifikation

Nach Exzision des Primärtumors erfolgt die Einordnung nach der TNM-Klassifikation, welche auf der aktuellen AJCC-Klassifikation basiert. [70] Dies ist grundlegend für das weitere diagnostische sowie therapeutische Vorgehen. In der TNM-Klassifikation sind folgende Kriterien erfasst: die Tumordicke nach Breslow in mm, Ulzeration, Mitoserate, Metastasierung der Lymphknoten, Fernmetastasierung und der Serum-Laktatdehydrogenase (LDH) Wert. [2] Eine ergänzende Bestimmung der Tumorart nach der WHO-Klassifikation ist empfehlenswert. Hierbei wird zwischen den vier Subtypen SSM, NMM, Lentigo-maligna-Melanom und akrolentiginöses malignes Melanom unterschieden. [2, 27]

Anfang 2017 ist die 8. Fassung der Klassifikation nach AJCC veröffentlicht worden und in Deutschland ab dem 01.01.2018 konsequent anzuwenden. [2, 70] Bei dieser Version wird die maximale Tumordicke nach Breslow (von der Unterseite des Stratum corneum bis zur tiefst liegenden Tumorzelle), die Ulzeration des Primärtumors (unterbrochene Epidermis durch das Tumorwachstum) und die Mitoserate bei Primärmelanomen mit einer Tumordicke  $\leq 1$  mm mit eingeschlossen. [70]

Clark et al. verfassten 1967 eine Klassifikation, die der histologischen Eindringtiefe (Level) der Tumorzellen beim kutanen malignen Melanom entsprach. Somit waren im Clark-Level I die Tumorzellen lediglich in der Epidermis zu finden. In Level II waren diese bis ins Stratum papillare eingedrungen. In Level III war das gesamte Stratum papillare mit Tumorzellen durchsetzt. In Level IV reichten die Tumorzellen bis ins Stratum reticulare und in Level V bis ins subkutane Fettgewebe. [1] Im Gegensatz zu früheren Klassifikationen ist die Erhebung des Clark-Levels für die Stadieneinteilung nicht mehr vordergründig. [22, 70]

### 1.6.1 TNM-Klassifikation

Die Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation beinhaltet Angaben zum Tumor bzw. der Tumordicke (T), regionären Lymphknotenbefall (N) und Metastasierungsstatus (M). Anhand der Stadieneinteilung können das weitere therapeutische Vorgehen und die Nachsorge bestimmt werden. [2]

Die **T**-Klassifikation der Tumordicke des malignen Melanoms beinhaltet vier Abstufungen (Tx, T0, Tis, T1-T4). Zusätzlich wird angegeben, ob der Tumor bereits ulzeriert ist oder nicht, was durch die Buchstabenbezeichnung „a“ für keine Ulzeration bzw. „b“ für bereits bestehende Ulzeration kenntlich gemacht wird. (Tab. 2) [2, 71]

Bei der **N**-Klassifikation wird die Anzahl befallener lokoregionärer Lymphknoten erfasst. Hierbei wird zwischen Mikro- oder Makrometastase unterschieden. Die Bezeichnung reicht von Nx (keine Beurteilung der regionalen Lymphknoten), N0 (keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar) bis N3 (mindestens vier Lymphknoten metastatisch befallen oder Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit mindestens zwei metastatisch befallenen Lymphknoten oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat ohne Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen). [2, 71] Die mit „a“ gekennzeichneten Mikrometastasen werden bei der Sentinellymphknotenbiopsie oder bei der elektiven Lymphadenektomie gefunden, wohingegen die mit „b“ gekennzeichneten Makrometastasen bereits klinisch oder im Ultraschall zu sehen sind. Die Bezeichnung „c“ steht für das Vorhandensein von Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen im Lymphknoten. (Tab. 3) [2, 71]

Falls Fernmetastasen aufgetreten sind, wird dies in der TNM-Klassifikation mit **M** bezeichnet. Hierbei wird die Abstufung anhand der Lokalisation der Fernmetastase/n getroffen. Zusätzlich zu der M-Einteilung wird die Höhe des LDH-Wertes bestimmt. Eine Erhöhung des LDH geht mit einer Verschlechterung der Gesamtprognose einher. [2, 71] Bei M0 gibt es keinen Hinweis auf Fernmetastasen, der LDH-Wert ist normwertig. Bei M1 wird eine Unterteilung in M1a, M1a(0), M1a(1), M1b, M1b(0), M1b(1), M1c, M1c(0), M1c(1) und M1d, M1d(0), M1d(1) mit entsprechender Veränderung des LDH-Wertes durchgeführt. (Tab. 4) [2]

<b>T-Klassifikation</b>	<b>Tumordicke</b>	<b>Ulzeration</b>
Tx (Primäre Tumordicke kann nicht bestimmt werden, z.B. bei kürretiertem Primärtumor)	Keine Angabe	Keine Angabe
T0 (Kein Anhalt für einen Primärtumor, z.B. bei okkultem Melanom oder komplett regressivem Primärtumor)	Keine Angabe	Keine Angabe
Tis (Melanoma in-situ)	Keine Angabe	Keine Angabe
T1	≤ 1,0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T1a	< 0.8 mm	ohne Ulzeration
T1b	< 0.8 mm	mit Ulzeration
	0.8 mm - 1.0 mm	mit/ohne Ulzeration
T2	> 1.0 - 2.0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T2a	> 1.0 - 2.0 mm	ohne Ulzeration
T2b	> 1.0 - 2.0 mm	mit Ulzeration
T3	> 2.0 - 4.0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T3a	> 2.0 - 4.0 mm	ohne Ulzeration
T3b	> 2.0 - 4.0 mm	mit Ulzeration
T4	> 4.0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T4a	> 4.0 mm	ohne Ulzeration
T4b	> 4.0 mm	mit Ulzeration

Tabelle 2: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (modifiziert nach AJCC und der Leitlinie aus 2018) [2, 70]

<b>N-Klassifikation</b>	<b>Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten</b>	<b>Vorhandensein von Intransit-, Satelliten und/oder Mikrosatelliten-Metastasen</b>
Nx	Regionale Lymphknoten wurden nicht beurteilt (z.B. keine Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt, regionale Lymphknoten bereits anderweitig entfernt). Für T1-klassifizierte Melanome ist die pathologische Klassifizierung (pN) nicht oligat; es soll die klinische Klassifizierung (cN) angewandt werden.	Nein
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar	Nein
N1	Ein metastatisch befallener Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen OHNE einen metastatisch befallenen Lymphknoten	
N1a	Ein klinisch "okkuler" metastatisch befallener Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N1b	Ein klinisch metastatisch befallener Lymphknoten	Nein
N1c	Kein regionärer metastatisch befallener Lymphknoten	Ja
N2	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit einem metastatisch befallenen Lymphknoten	
N2a	Zwei oder drei klinisch "okkulte" metastatisch befallene Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein

Tabelle 3: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (modifiziert nach AJCC und der Leitlinie aus 2018) [2, 70]

N2b	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mind. ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde.	Nein
N2c	Ein metastatisch befallener Lymphknoten ("okkult" oder klinisch diagnostiziert)	Ja
N3	Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit zwei oder mehr metastatisch befallenen Lymphknoten ODER „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat OHNE Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen	
N3a	Vier oder mehr klinisch "okkulte" metastatisch befallene Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N3b	Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mind. ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde	Nein
N3c	Zwei oder mehr "okkulte" oder klinisch metastatisch befallene Lymphknoten und/oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat	Ja

Tabelle 3: Fortsetzung N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (modifiziert nach AJCC und der Leitlinie aus 2018) [2, 70]

M-Klassifikation	Anatomische Lokalisation	LDH-Wert
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasen	
M1	Vorhandensein von Fernmetastasen	
M1a	Fernmetastasen im Bereich der Haut, Weichteile inkl. Muskel und/oder nicht regionale Lymphknoten	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
		normal
		erhöht
M1b	Fernmetastasen im Bereich der Lunge; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
		normal
		erhöht
M1c	Fernmetastasen im Bereich anderer viszeraler Lokalisationen ohne ZNS-Beteiligung; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a oder M1b codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
		normal
		erhöht
M1d	Fernmetastasen im Bereich des ZNS; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a, M1b oder M1c codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
		normal
		erhöht

Tabelle 4: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (modifiziert nach AJCC und der Leitlinie aus 2018) [2, 70]

### 1.6.2 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des malignen Melanoms erfolgt anhand der TNM-Kriterien und reicht von Stadium 0-IV. [2, 72]

Melanoma in-situ ohne Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung werden dem Stadium 0 zugeordnet. Stadium IA beinhaltet einen Primärtumor  $\leq 1$  mm ohne Ulzeration oder Mitosen  $< 1/\text{mm}^2$ , Stadium IB mit Ulzeration oder Mitosen  $< 1/\text{mm}^2$  sowie Tumore  $> 1,01-2$  mm ohne Ulzeration (T2a). Im Stadium IIA werden Tumore mit einer Dicke von  $> 1,01-2$  mm mit Ulzeration sowie  $> 2,01-4$  mm ohne Ulzeration

eingeschlossen. Im Stadium IIB befinden sich Tumore mit einer Dicke von > 2,01-4 mm mit Ulzeration sowie > 4 mm Dicke ohne Ulzeration. Tumore mit einer Dicke > 4 mm mit Ulzeration werden Stadium IIC zugeordnet. Im Stadium IIIB ist bereits ein klinisch metastatisch befallener Lymphknoten ohne Vorhandensein von Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen vorhanden oder kein regionärer Lymphknoten ist metastatisch befallen, jedoch sind Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen im Lymphknoten vorhanden ohne Hinweis für einen Primärtumor (z.B. bei okkultem Melanom oder vollständig regressivem Primärtumor). Im Stadium III werden Tumore eingeordnet, bei denen mehr als 1 regionärer Lymphknoten metastatisch befallen sind und ein Melanoma in-situ und jedes andere maligne Melanom vorhanden sind. Ab Stadium IV ist eine Fernmetastasierung bereits erfolgt. (Tab. 5, 6) [2, 13, 70, 71]

T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation	Stadium
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
Jedes T, Tis	≥ N1	M0	III
Jedes T	Jedes N	M1	IV

Tabelle 5: Klinische Stadieneinteilung des malignen Melanoms (modifiziert nach AJCC und der Leitlinie aus 2018) [2, 70]

T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation	Stadium
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	
T0	N1b, N1c	M0	IIB
T0	N2b, N2c, N3b oder N3c	M0	IIC
T1a/b-T2a	N1a oder N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1 b/c oder N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	
T1a-T3a	N2c oder N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Jedes N $\geq$ N1	M0	
T4b	N1a - N2c	M0	
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Jedes T, Tis	Jedes N	M1	IV

Tabelle 6: Pathologische Stadieneinteilung des malignen Melanoms (modifiziert nach AJCC und der Leitlinie aus 2018) [2, 70]

## 1.7 Sentinellymphonodektomie

Im Jahre 1992 entwickelten Morton et al. die Sentinellymphonodektomie (SLNE). Dieses Verfahren zur selektiven Darstellung und Entfernung des SLN hat sich hinsichtlich der Aussagekraft bewährt. [1, 3]

### 1.7.1 Indikation

Der SLN ist die erste drainierende Station im Lymphabflussgebiet. Deshalb wird dieser stellvertretend für die gesamte Lymphknotenregion angesehen und

begutachtet. Nur in seltenen Fällen wird durch hämatogene Metastasierung diese erste Abflussstation übersprungen. [1, 3, 73]

Bei der SLNE handelt es sich nach aktueller Studienlage primär um eine diagnostische Maßnahme. [2, 73] Der am meisten gewichtete Parameter für die Indikation einer SLNE ist die Dicke des Primärtumors nach Breslow. [74] Laut aktueller Leitlinie aus 2018 wird die Durchführung einer SLNE zur Stadienzuordnung ab einer Primärtumordicke von  $\geq 1$  mm empfohlen, insofern kein Hinweis auf lokoregionale oder Fernmetastasierung besteht. [2] Bei Vorliegen prognostisch ungünstiger Faktoren im Primärtumor wie z.B. dem Vorhandensein von Ulzeration und/oder erhöhter Mitoserate und/oder jüngerem Alter unter 40 Jahren sowie dem Detektieren von Tumorzellen in peritumoralen Lymphgefäßen (Lymphangiosis melanoblastomatosa) wird die SLNE auch bei dünneren Primärtumoren von 0,75-1 mm empfohlen. [2, 75] Das Risiko für einen positiven SLN steigt mit zunehmender Tumorgröße. [76, 77]

Warycha et al. zeigten in einer Metaanalyse von 34 Studien, dass die Tumordicke von  $< 1$  mm in 5,6 % der Fälle positive SLN aufwies. Die Studie wies eine große Streubreite von 0-14,3 % auf, die wahrscheinlich durch die unterschiedlichen Patientenkollektive bedingt war. [78] Kretschmer et al. untersuchten in ihrer Studie positive SLN bei Patienten  $< 40$  Jahren inklusive einer Primärtumordicke von 0,75-1 mm. Hierbei wiesen 19,5 % der Patienten einen positiven SLN auf. [79] In einer weiteren Studie von Kunte et al. hatten 159 Patienten von insgesamt 632 (25,2 %) mit einer Tumordicke zwischen 1 und 4 mm positive SLN. [75]

Für die Indikationsstellung einer SLNE ist die Lokalisation des Primärtumors irrelevant. [2]

Eine erfolgreich durchgeführte SLNE ist sowohl für das Staging, als auch für die weitere Therapieplanung und Prognose von großer Bedeutung. [1] Die SLNE zählt heutzutage zum diagnostischen Standard bei Patienten mit kutanem malignen Melanom. [2]

## 1.8 Therapie

Die Grundlage für ein patientenbezogenes, individuelles Therapiekonzept bildet die TNM-Klassifikation. Einen wichtigen prognostischen Faktor in den Primärstadien des malignen Melanoms stellt die Dicke des Tumors nach Breslow dar, wonach der Sicherheitsabstand bei Exzision des Primärtumors bestimmt wird. (Tab. 7) Das Therapiespektrum bei Patienten mit kutanem malignen Melanom erstreckt sich von der reinen Primärtherapie, bei der die suspekte Läsion exzidiert wird, bis hin zur medikamentösen adjuvanten Therapie. [2]

### 1.8.1 Chirurgische Therapie

Bei klinischem Verdacht auf ein malignes Melanom wird die komplette Primärexzision des Tumors empfohlen. [2] Zur sicheren histopathologischen Beurteilung sollte die pigmentierte Läsion stets so weit wie möglich komplett (R0-Resektion) exzidiert werden. Die operative Faszienentfernung zeigte keinerlei Auswirkung sowohl auf die Rezidivrate als auch auf das Gesamtüberleben. [2, 80] Es sollte in die Tiefe bis in das Fettgewebe exzidiert werden. Eine reine Flachexzision ist nicht empfehlenswert, da die Tumorzellen bei diesem Verfahren eventuell nicht vollständig erfasst werden können. [81] Eine Probebiopsie bzw. Teilexzision sollte nur bei großflächigen Tumoren im Gesichtsbereich oder an der Haut der Akren durchgeführt werden, wenn eine primäre diagnostische Exzision schwierig durchzuführen ist. [81, 82] Bei einem Melanoma in-situ wird eine komplette Exzision empfohlen, um den Übertritt in ein invasives malignes Melanom durch fortschreitendes Wachstum zu vermeiden. Hierzu gibt es noch keine randomisierten kontrollierten Studien. (Tab. 7) [1, 2]

In einer retrospektiv angelegten Studie von Joyce et al. aus 2015 zeigte sich bei 410 Patienten mit Melanoma in-situ, dass eine Exzision mit einem Sicherheitsabstand von > 3 mm durchgeführt werden sollte. Bei einem Sicherheitsabstand < 3 mm trat in 3,8 % der Fälle ein Rezidiv auf, bei > 3 mm bei lediglich 0,5 % der Fälle. [2, 64]

Die Exzision mittels 3-D-Histologie (mikrographisch kontrollierte Chirurgie) wird bei malignen Melanomen an bestimmten anatomischen Stellen wie z.B. an Grenzflächen im Gesicht, Ohren, Fingern sowie Zehen durchgeführt. [2] Hier können modifizierte Sicherheitsabstände in Erwägung gezogen werden, um verstümmelnde Eingriffe zu

vermeiden. Aufgrund der begrenzten Datenlage sollte die Entscheidung für dieses Verfahren von Operateur und Patient zusammen getroffen werden. [83, 84]

<b>Stadium</b>	<b>Tumordicke nach Breslow</b>	<b>Sicherheitsabstand</b>
pT1, pT2	≤ 1-2 mm	1 cm
pT3, pT4	2,01 bis 4,0 mm	2 cm

Tabelle 7: Empfohlene Sicherheitsabstände (modifiziert nach AJCC und der Leitlinie aus 2018) [2, 70]

## 1.8.2 Primärtumor

### 1.8.2.1 Methode der Primärtumorexzision

Steht der klinische Verdacht eines malignen Melanoms im Raum, sollte bei kurativem Ansatz eine komplette Exzision der suspekten Läsion angestrebt werden (R0-Resektion). [2] Zusätzlich zur histologischen Einordnung inklusive Bestätigung einer malignen Läsion des entnommenen Präparates sollte die Untersuchung auf Residualtumorgewebe, d.h. die Einordnung anhand der R-Klassifikation in den Befund mit einbezogen werden. Wenn nach Primärexzision ein mikroskopischer Residualtumor vorhanden ist, erfolgt die Einteilung in R1, bei Vorhandensein eines makroskopischen Residualtumors in R2. Bei einer R1- und R2-Resektion des Primärtumors, sollte eine Nachresektion durchgeführt werden, falls somit eine R0-Resektion möglich ist. Falls keine R0-Resektion erzielt werden kann, sollte zur lokalen Tumorkontrolle eine andere Therapieoption in Erwägung gezogen werden. Das Ausmaß der Nachexzision wird anhand der Primärtumordicke nach Breslow bestimmt. [2, 85] Falls die Tumorausdehnung unklar sein sollte, werden Mapping-Biopsien zur Festlegung der Resektionsgrenzen empfohlen. [86]

## 1.8.3 Sentinellymphknoten

### 1.8.3.1 Verfahren zur Detektion des Sentinellymphknotens

Der primäre Planungsschritt zur Lokalisierung des SLN ist die Aufzeichnung der Lymphabflusswege anhand einer Lymphszintigraphie. Mit dieser Methode können über 98 % der SLN detektiert werden. [3, 87] Dieses Verfahren kann dynamisch oder statisch durchgeführt werden. Bei der dynamischen Lymphszintigraphie wird nach

intrakutaner Injektion eines radioaktiven Tracers um die Exzisionsstelle herum oder in die Nähe der Exzisionsnarbe der Lymphabfluss mit einer Gammasonde dargestellt. [88, 89] In Europa wird hierzu technetiummarkiertes Nanokolloid (99mTc) mit einer Teilchengröße von 0,05–0,8 µm verwendet. [2] Durch Anreicherung des Kontrastmittels im SLN ist die Stelle mittels statischer Aufnahme in zwei Ebenen möglich und der Lymphabflussweg auf der Haut des Patienten mit einem Stift markierbar. [89, 90] Die Detektion des SLN mit der Gammasonde kann erschwert sein, wenn sich dieser in der Nähe des Primärtumors befindet. [90]

Eine exakte anatomische Lagebestimmung des SLN kann mithilfe der statischen Single-Photon-Emissionscomputertomographie/Computertomographie (SPECT/CT) erfolgen, wodurch CT-Bilder mit hoher Auflösung in Kombination mit der funktionellen Bildgebung einer Gammakamera gebracht werden. [91] Die präoperativ durchgeführte Injektion eines lymphgängigen Farbstoffes (z.B. Patentblau V) nahe des Primärtumors ermöglicht ebenfalls die Darstellung des Lymphabflusses und die blaue Anfärbung des SLN. [1, 92] Bevor die Exstirpation des SLN durchgeführt wird, sollten die Lymphknoten mittels Sonographie untersucht werden. Hierbei können diejenigen Lymphknoten lokalisiert werden, die eventuell keinen Tracer aufgenommen haben aber metastatisch verändert sind. [2]

Lange wurden bei positiven SLN die gesamten sich entlang des Lymphabflussweges befindenden Lymphknoten ebenfalls entfernt (komplettierende Lymphknotendissektion, complete lymph node dissection, CLND). Dies zog erhebliche Kollateralschäden mit sich und zeigte keine eindeutige Verbesserung im Gesamtüberleben von Melanompatienten. [93] Die Indikation zu einer CLND bei positiven SLN ist laut aktueller Datenlage differenziert zu betrachten. [2]

Van der Ploeg et al. zeigten, dass im Rahmen der CLND bei positiven SLN in ca. 20 % der Fälle weitere Mikrometastasen in non-SLN (NSLN) detektiert werden konnten. [94] NSLN sind diejenigen Lymphknoten, die dem SLN entlang des Lymphabflussweges nachgeschaltet sind und metastatisch befallen sein können. [95] In mehreren retrospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass die Rate weiterer metastasierter Lymphknoten bei positivem SLN von der Tumorlast im SLN abhängt. [96] Deshalb wurden einige Parameter zur Tumorlast im SLN beschrieben, um

Melanompatienten mit niedrigem Risiko für zusätzlich befallene Lymphknoten zu identifizieren und dieser Gruppe die CLND zu ersparen. [2] Zu diesen Parametern zählen die abhängige Anzahl weiterer befallener NSLN vom maximalen Diameter sowie der Metastasenlokalisierung innerhalb des SLN. Des Weiteren sind die Metastasenfläche, die Invasionstiefe gemessen vom Kapselrand (Klassifikation nach Starz), die Anzahl positiver SLN, die mikroanatomische Lage bezogen auf die Lymphknotenkapsel (Klassifikation nach Dewar) sowie die Kapselinfiltation relevant. [4, 5, 93, 97] Im direkten Vergleich dieser Parameter zeigte sich der maximale Metastasendurchmesser (Cut-off 1,0 mm) sowie die Fläche der Metastase (Cut-off 0,1 mm<sup>2</sup>) als zuverlässigste prädiktive Faktoren für Mikrometastasen in NSLN. [95, 98]

## 1.8.4 Konservative Therapie

### 1.8.4.1 Adjuvante Therapie

Die adjuvante Therapie bei Melanompatienten beinhaltet unterschiedliche Ansatzpunkte und wurde kürzlich in der aktuellen Leitlinie aus 2018 überarbeitet. [2]

#### *Adjuvante medikamentöse Therapie*

Nach evidenzbasierter, leitliniengerechter Empfehlung wird eine Poly-Chemo-Immuntherapie mittels Dacarbazin (DTIC), Vinblastin, Cisplatin, Interferon alfa 2b (IFN- $\alpha$ -2b), Interleukin 2 (IL-2) sowie Granulocyte-Colony Stimulating-Faktor (G-CSF) in der adjuvanten Behandlung des malignen Melanoms nicht mehr empfohlen. [2, 99] Prospektiv randomisierte Studien zeigten keinen signifikanten Vorteil der systemischen adjuvanten Zytostatikatherapie vergleichend zu Patienten ohne Therapie. Deswegen sollte eine adjuvante Chemotherapie nicht verabreicht werden. [2, 99]

#### *Adjuvante Vakzinationstherapie*

Ein weiterer Therapieansatz stellt die Vakzinationstherapie dar. In Studien wurden unterschiedliche Melanomzell-Impfstoffe untersucht. Diese bestanden aus allogenen Melanomzell-Lysaten, bestrahlten Melanomzell-Linien oder dem Gangliosid GM2-KLH21. [100, 101] In prospektiv randomisierten Studien zeigte sich kein signifikanter Vorteil der Patienten mit Vakzinierung gegenüber Patienten ohne Therapie oder mit Hochdosis IFN- $\alpha$ -2b bzw. IL-2 Behandelten. Daher sollte die adjuvante Therapie des malignen Melanoms mit Vakzinen nur im Rahmen von klinischen Studien und nicht außerhalb dieser gegeben werden. [2, 102]

#### *Adjuvante Extremitätenperfusion*

Die bei 42 °C durchgeführte Extremitätenperfusion mit Melphalan wird als adjuvante Therapie beim malignen Melanom nicht empfohlen. Studien konnten eine verbesserte lokale Tumorkontrolle an der Extremität zeigen, jedoch keine Verlängerung des Gesamtüberlebens. [2]

### *Adjuvante Immunstimulation*

Bei der adjuvanten Immunstimulation wurde die Therapie mit dem unspezifischen Immunstimulanz Levamisol und Bacillus-Calmette-Guérin (BCG) untersucht. Das Antihelminthikum Levamisol sowie der ursprünglich gegen Tuberkulose entwickelte Lebendimpfstoff BCG zeigten in Studien keinen signifikanten Vorteil im 5-Jahres-Überleben. [2, 103]

### *Adjuvante Misteltherapie*

Die Misteltherapie kann in unterschiedlicher Konzentration der Mistellektin enthaltenen Präparate durchgeführt werden. Bestandteile der Mistelextrakte können in-vitro und in-vivo immunologisch wichtige zelluläre und humorale Mechanismen stimulieren, deren Nutzen für die Therapie des malignen Melanoms bis dato nicht eindeutig belegbar ist. Aufgrund der unzureichenden Studienlage und dem fehlenden positiven Wirkungsnachweis wird in der aktuellen Leitlinie von einer Misteltherapie abgeraten. [2, 104]

### *Adjuvante Therapie mit Bevacizumab*

Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der die Neubildung von Blutgefäßen hemmt und das Signalmolekül Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) bindet. Somit wird das Wachstumssignal für die Tumorangiogenese gestoppt und das Tumorwachstum gehemmt. [105] Die adjuvante Therapie mit Bevacizumab bei Patienten im AJCC Stadium IIB, IIC und III, zeigte keinen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben und fernmetastasierungsfreien Intervall, jedoch ließ sich ein verlängertes progressionsfreies Intervall nachweisen. [2, 105]

### *Adjuvante Therapie mit Ipilimumab*

Die adjuvante Therapie mit Ipilimumab, einem Checkpointinhibitor, kann in Deutschland als „off-label“ Therapieoption bei Melanompatienten im Stadium IIIA-C (nach AJCC) in Erwägung gezogen werden. [2, 70] Durch diesen indirekt zytotoxisch und anti-tumoral wirkenden CTLA-4-Hemmer (Cytotoxic-T-Lymphocyte Antigen-4) wird die T-Zell vermittelte Immunantwort gefördert, d.h. die T-Zellen werden aktiviert, proliferieren und greifen anschließend die Tumorzellen an. [106] In einer

internationalen, multizentrischen, randomisierten, Placebo kontrollierten Phase-III-Analyse mit Patienten im Stadium IIIA-C konnte ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Behandlung mit Ipilimumab gezeigt werden. Das Gesamtüberleben, das progressionsfreie sowie das fernmetastasierungsfreie Intervall konnten durch diese Therapie verbessert werden. Dem gegenüber stehen die Nebenwirkungen mit immuntoxischen Reaktionen im Magen-Darm-Trakt, in Leber, Haut und Nervensystem sowie einige Todesfälle. Dennoch zeigte die Therapie mit Ipilimumab (10 mg/kg) einen ca. 10 %igen Überlebensvorteil gegenüber der Placebo Gruppe. [107-109] Bei der Therapieentscheidung sollte unbedingt im Hinblick auf Co-Morbidität und Compliance eine ausführliche Aufklärung des Patienten erfolgen. [2]

#### *Adjuvante Interferontherapie*

Die adjuvante Interferontherapie sollte bei Patienten im Stadium IIB/C und IIIA-C empfohlen werden. Bei Patienten im Stadium IIA kann man eine niedrigdosierte adjuvante Interferontherapie vorschlagen. [2] Die PEGylierung von Interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) führt zu einer längeren Halbwertszeit bei gleicher biologischer Aktivität. Dadurch ist eine wöchentliche Gabe von pegyliertem IFN- $\alpha$  im Vergleich zu konventionellem IFN- $\alpha$  möglich. [110] Studien von Mocellin et al. und Pirard et al. konnten demonstrieren, dass pegyliertes IFN- $\alpha$  das rezidivfreie Überleben vergleichend zu nicht therapierten Patienten im Stadium III verlängerte, jedoch das Gesamtüberleben nicht. [111, 112] Die Interferontherapie, v.a. die Hochdosistherapie, beinhaltet zahlreiche toxische Nebenwirkungen, u.a. Granulozytopenie, Leukopenie, Lebertoxizität sowie neurologische und neuro-psychiatrische Symptome. [110] Bei Melanompatienten mit höherem Rezidivrisiko ist die adjuvante Interferontherapie aktuell die einzige zugelassene wirksame systemische Behandlung. Deshalb sollte sie mit dem Patienten besprochen, über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt und die Teilnahme an einer klinischen Studie überprüft werden. [2]

#### 1.8.4.2 Therapie bei lokoregionalen Metastasen

Als Behandlungsoptionen bei lokoregionaler Metastasierung haben sich die Interleukin-2 Therapie (IL-2), die Radiotherapie, die intratumorale Elektrochemotherapie u.a. mit Cisplatin oder Bleomycin, die lokale Immuntherapie mit

Dinitrochlorobenzol (DNCB) oder Diphenyprone (DCP) sowie die isolierte Extremitätenperfusion und CO<sub>2</sub>-Laserablation bewährt. [2, 113] Bei lokoregionaler Metastasierung (Satelliten- und In-transit-Metastasen) wird in der Leitlinie aus 2018 ein bestimmter Algorithmus empfohlen. (Abb. 9) [2] Kutane/subkutane Metastasen, die bis 2 cm von Primärtumor/Exzisionsnarbe weg sind, werden als Satelliten-metastasen bezeichnet. Als In-transit-Metastasen werden kutane/subkutane Metastasen eingeordnet, die sich entlang der Lymphgefäße vor der lokoregionären Abflussstation befinden. [1, 113]

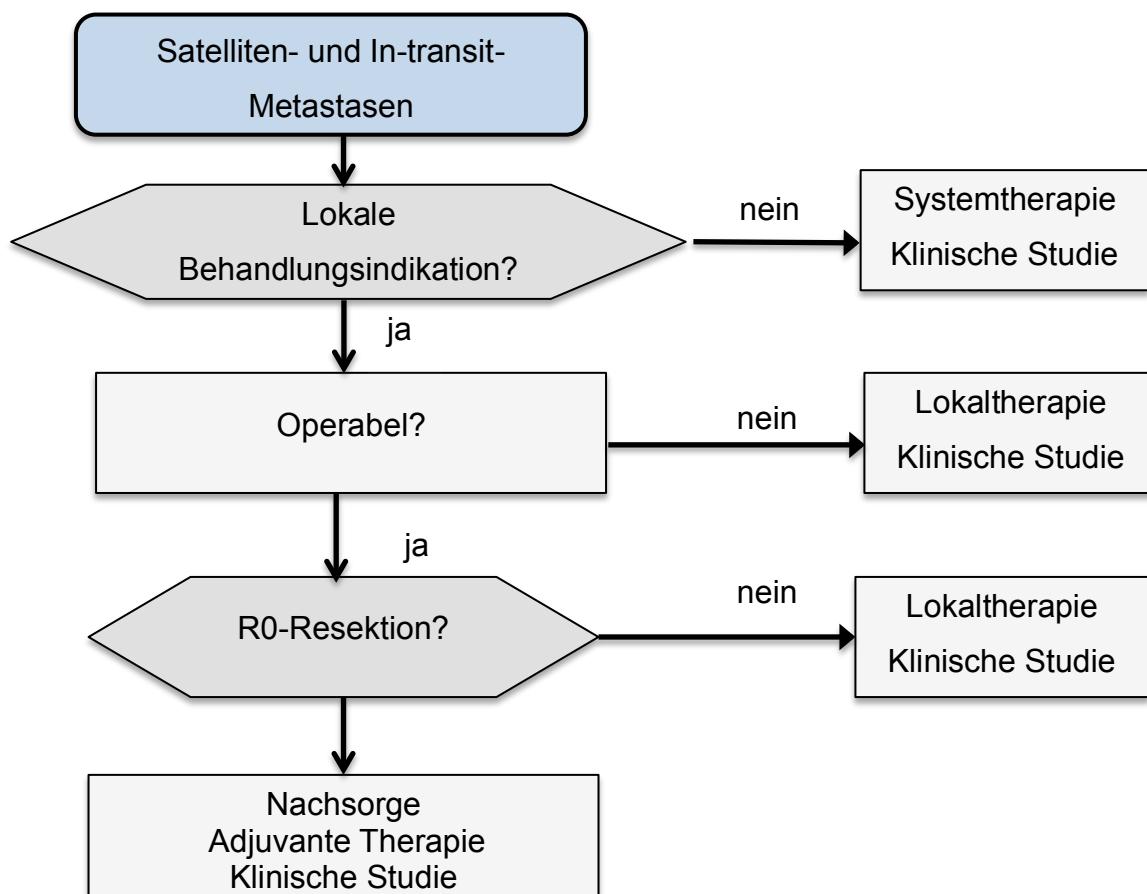


Abbildung 9: Algorithmus lokoregionaler Metastasen (modifiziert nach AJCC und der Leitlinie aus 2018) [2, 70]

### *Operative Therapie*

Die operative Metastasenentfernung ist im Stadium der Fernmetastasierung bei Melanompatienten die Therapie der ersten Wahl. [2] Wenn solitäre oder wenige kutane Metastasen auf dem In-transit-Weg vorhanden sind, sollte eine Entfernung inklusive histologischer Kontrolle des Schnittrandes erfolgen. Bei mehr als 5-10 Satelliten- und In-transit-Metastasen ist die chirurgische Exzision erschwert und sollte abgewogen werden, wenn eine vollständige Entfernung unwahrscheinlich ist. [2, 113] In solchen Fällen können lokale Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen werden. Hierzu zählen u.a. die Kryotherapie, Strahlentherapie, Elektrochemotherapie oder eine regionale Chemotherapie als solitäre Extremitätenperfusion. [114]

### *Radiotherapie*

Laut aktueller Studienlage sprechen Satelliten- und In-transit-Metastasen gut auf die lokale Radiotherapie an. Falls ein palliativer Ansatz bei Satelliten- sowie In-transit-Metastasen besteht, kann eine dosisadaptierte Strahlentherapie in Betracht gezogen werden. Hierbei zeigte sich eine Verkleinerung der Metastasen. Eine Elektronenbetsrahlung kann bei oberflächlichen Tumoren durchgeführt werden, wohingegen tiefer gelegene Tumore nach CT Second Harmonic Generation (SHG)-gestützter 3-D-Planung mit Photonen bestrahlt werden können. [2, 115]

### *Medikamentöse Optionen*

Als medikamentöse Therapieoption mit der höchsten Ansprechraten kann die intratumorale Behandlung mit IL-2 und die Elektrochemotherapie (ECT) innerhalb des Tumors mit Cisplatin und Bleomycin angewandt werden. Für IL-2 ist eine hohe Remissionsrate beschrieben worden. [2] Des Weiteren zeigen topische Therapien mit Imiquimod und mit obligaten Kontaktallergenen wie z.B. DCP oder DNCB auch eine gute Wirksamkeit. Hierdurch wird eine Immunreaktion durch eine obligate Kontaktallergie stimuliert. [116, 117]

Die ECT mit Belomycin und Cisplatin stellt eine weitere Behandlungsoption mit guter Ansprechraten dar. Diese technische Verfahrensweise sollte wegen störend empfundener Kontraktionen der Muskeln durch die Stromimpulse in Sedierung oder

Allgemein-/Regionalanästhesie angewendet werden. [2] Bei der ECT handelt es sich um eine Kombination aus lokaler zytostatischer Therapie mit Cisplatin und Bleomycin und elektrischen Impulsen. Mittels Elektroimpulse wird die Zellmembran für die Chemotherapeutika permeabel, wodurch diese stärker aufgenommen werden können. [118, 119] Normalerweise wird eine intravenöse Bleomycin-Therapie durchgeführt. Studien zeigten eine höhere Ansprechraten bei der Injektion innerhalb der Läsion ( $p<0,001$ ) für vollständige Remissionen und  $p=0,028$  für das Gesamtansprechen. [2, 119-121]

Ein weiteres intratumorales Injektionsverfahren kann mit Bengalrosa, einem Fluoreszeinderivat, durchgeführt werden. [1] Thompson et al. konnten ein Ansprechen von 48 % bei Melanompatienten mit großen Metastasen demonstrieren. Zurzeit wird die Wirkung von Bengalrosa in mehreren klinischen Studien weiter untersucht. Bengalrosa ist im Europäischen Arzneimittelbuch nicht wissenschaftlich abgehandelt und aktuell nur als Chemikalie zu erwerben. Somit ist es nicht für die Therapie am Menschen gedacht und die Reinheit dieses Stoffes nicht eindeutig bestätigt. [2, 122]

Die hypertherme Extremitätenperfusion kann angewendet werden, falls mit lokalen und topischen Behandlungsoptionen eine Malignomkontrolle bei mehreren und großen Satelliten- oder In-transit-Metastasen nicht mehr gegeben ist. Dieses aufwendige Verfahren beinhaltet Risiken und unangenehme Nebenwirkungen wie Rötung, Blasenbildung, Überwärmung und Hornhautdesquamation. [1, 2] Zuerst wird in Vollnarkose eine vaskuläre Extremitätenisolierung mit Etablierung eines extra Kreislaufes eingeleitet. Anschließend wird eine Gewebehyperthermie von 39-40 °C innerhalb des Perfusionskreislaufes eingeleitet. Mithilfe eines nuklearmedizinischen Verfahrens wird der systemische Kreislauf auf Leckage überprüft. Im neu geschaffenen Kreislauf wird anschließend 10 mg Melphalan pro Liter perfundiertem Extremitätenvolumen über ca. 90 Minuten injiziert. [2]

In Deutschland befindet sich aktuell eine neue Therapieoption im Zulassungsverfahren. [2] Diese beinhaltet die intraläsionale Applikation von Talimogene Laherparepvec (T-VEC), einem onkolytisch wirkenden transgenen Herpes-Virus Typ I. Das T-VEC repliziert elektiv im Tumor und produziert dabei den Wachstumsfaktor und Immunmodulator GM-CSF (Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor). Das

Erbgut von T-VEC wurde biotechnologisch so verändert, dass es Melanomzellen infizieren und sich in ihnen vermehren kann, die Melanomzelle zerstört wird und eine systemische tumorspezifische Immunantwort stattfindet. Resultate laufender Studien liegen noch nicht vor. [2, 123]

#### 1.8.4.3 Therapie im Stadium der Fernmetastasierung

##### *Operative Therapie*

Die Fernmetastasierung bei Melanompatienten tritt überwiegend in Form von Lungen-, Hirn- und viszeralen Metastasen sowie an weiteren Metastasenlokalisierungen wie der Nebenniere auf. [2]

An eine Resektion von Fernmetastasen sollte gedacht werden, wenn eine R0-Resektion erreichbar ist und durch die Resektion keine intolerable funktionelle Einschränkung entstehen kann. Des Weiteren kann eine Entfernung der Fernmetastasen vorgenommen werden, wenn positive prädiktive Faktoren (niedrige Metastasenzahl, langes metastasenfreies Intervall, das initiale Tumorstadium) vorliegen oder andere Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft oder weniger erfolg-versprechend sind. [2, 124] Bevor die Entfernung der Fernmetastasen durchgeführt wird, sollte mittels bildgebender Verfahren im zeitlichen Verlauf das Ausmaß und die Dynamik der Tumorausdehnung erhoben werden. [2, 125] Sollte eine palliative Situation vorliegen, kann ein chirurgischer Eingriff erfolgen, wenn dadurch eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden kann. [2]

##### *Medikamentöse Therapie nach Metastatektomie*

Nach kompletter Metastatektomie (R0-Resektion) könnte eine adjuvante medikamentöse Therapie durchgeführt werden. Eine allgemeine Empfehlung kann laut aktueller Leitlinie aufgrund fehlender Datenlage nicht gegeben werden. [2] Bei Patienten im Stadium IV (Fernmetastasierung) sollte die Teilnahme an einer klinischen Studie in Erwägung gezogen werden. Des Weiteren werden engmaschige klinische und radiologische Nachkontrollen empfohlen. [1, 2]

### 1.8.5 Immunonkologie bei Fernmetastasierung

Bei ca. 50 % der Melanome werden Mutationen im BRAF-V600-Gen beobachtet. [1, 2] Die Behandlung mit Signaltransduktionsinhibitoren, sogenannten BRAF- und MEK-Inhibitoren, bedingt eine konstitutive Aktivierung des BRAF-MEK-ERK-Signaltransduktionsweges. Dieser übt eine relevante Wirkung auf die Tumorentwicklung und –progression des malignen Melanoms aus. Laut evidenzbasierter Empfehlung soll bei BRAF-V600-mutierten malignen Melanomen eine Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor zusammen mit einem MEK-Inhibitor oder Checkpoint-Inhibitoren (PD-Monotherapie oder PD-1+CTLA-4 Antikörpertherapie) induziert werden. [2, 126, 127]

In einigen Studien wurde die Wirksamkeit von Dabrafenib und Trametinib sowie des MEK-Inhibitors Cobimetinib als Mono- oder Kombinationstherapie (BRAF-Inhibitor plus MEK-Inhibitor) untersucht. Die Kombinationstherapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor haben eine gute Ansprechraten. [128]

Bei Vorliegen einer, wenn auch selten vorkommenden c-KIT-Mutation des malignen Melanoms stellt die Therapie mit c-KIT-Kinaseinhibitoren, z.B. Imatinib, Sunitinib, Dasatinib, Nilotinib eine Option dar, falls vorher eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren erfolglos verlief. [129] Laut aktueller Leitlinie aus 2018 ist diese Therapieform als „off-label“ Therapie möglich und nur bei schwerwiegender Erkrankung zulässig. [2] Die häufigsten Nebenwirkungen bei dieser Behandlungsform sind Ödeme, Diarrhoe, Fatigue, Appetitlosigkeit, Nausea, Neutropenie sowie Leberenzymverhöhung. [129] Eine c-KIT-Mutation findet sich eher in akrolentiginösen Melanomen und an Schleimhautmelanomen. [1]

Bei dem häufig angewandten BRAF-Inhibitor Vemurafenib konnte in mehreren Studien eine deutliche Verkleinerung der Metastasen, auch bei Patienten mit hoher Tumorlast und insgesamt schlechter Prognose, gezeigt werden. Als Nebenwirkungen wurden Photosensitivität, Arthralgien, Aloperie, Nausea, Pruritus, Fatigue, Papillome, Exantheme sowie Plattenepithelkarzinome, häufig als klinisches Erscheinungsbild eines Keratoakanthoms, beschrieben. [130]

Die Einführung von Immuntherapien mit Checkpoint-Inhibitoren wie den monoklonalen Antikörpern Ipilimumab, Nivolumab sowie Pembrolizumab bei der Therapie des nicht-resektablen oder metastasierten malignen Melanoms zeigte eine Steigerung der Langzeit-Überlebensrate. [131-133]

Der Wirkmechanismus dieser das Immunsystem modulierenden Medikamentengruppe beruht auf der Eigenschaft des Immunsystems überschließende Abwehrreaktionen von T-Lymphozyten zu verhindern. Diese Immunkontrollpunkte, oder auch Checkpoints genannt, werden von Tumorzellen modifiziert, um die gegen den Tumor gerichtete Immunabwehr zu unterdrücken. [134] Der Ansatzpunkt der Checkpoint-Inhibitoren besteht in der Hemmung dieses Signalweges. Hierdurch wird die Körperabwehr unterstützt, kann sich wieder gegen den Tumor richten und somit die Immunreaktion gegen diesen verstärken. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Checkpoint-Inhibitoren die Kommunikation zwischen Tumorzellen und T-Lymphozyten verändern und somit eine verbesserte Erkennung der Tumorzelle durch das Abwehrsystem resultiert. [1, 135] Sowohl beim malignen Melanom, als auch bei anderen Tumorentitäten wie beispielsweise dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) konnte in diversen Studien die Wirksamkeit dieser Medikamentengruppe bewiesen werden, wodurch die Bedeutung des Immunsystems bei der Tumorkontrolle zum Ausdruck kommt. [135, 136]

Der erste Vertreter der neuen Immuntherapeutika ist das Ipilimumab, ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper. [2] Durch diesen indirekt zytotoxisch und anti-tumoral wirkenden CTLA-4-Hemmer (Cytotoxic-T-Lymphocyte Antigen-4) wird die T-Zell vermittelte Immunantwort gefördert, d.h. die T-Zellen werden aktiviert, proliferieren und greifen anschließend die Tumorzellen an. Durch diesen CTLA-4-Hemmer konnte die Langzeit-Überlebensrate bei Melanompatienten mit Fernmetastasierung um ca. 20 % gesteigert werden. [106, 109]

Weitere Checkpoint-Inhibitoren sind die PD-1-Rezeptor-Hemmer (Programmed Cell Death Receptor-1) Nivolumab und Pembrolizumab. Die PD-1-Hemmer hemmen nicht nur die Reaktion zwischen T-Zelle und Antigen-präsentierenden dendritischen Zellen, sondern wirken auch auf die Wechselwirkung von T-Lymphozyten mit den Tumorzellen. [137] Durch Andocken der auf Tumorzellen exprimierten Liganden PD-

L1 und PD-L2 wird der Rezeptor, der sich auf der Oberfläche der Tumorzellen befindet, aktiviert. Dadurch wird die Immunzelle gehindert die Tumorzellen anzugreifen und somit kann sich der Tumor der Immunantwort entziehen. Der Wirkmechanismus beruht auf der Bindung an den PD-1-Rezeptor, wodurch die Wechselwirkung zwischen PD-1 und dessen Liganden PD-L1 und PD-L2 gehemmt wird. [1, 138] Physiologischerweise wird die T-Zell-Aktivierung durch diesen Rezeptor ausgeschaltet. Der an den PD-1-Rezeptor gebundene PD-Inhibitor hindert den PD-1-Rezeptor daran die für die Immunabwehr wichtigen T-Zellen auszuschalten. Somit kann die körpereigene anti-tumorale Immunantwort gesteigert werden. [138, 139]

Die Kombination einer Immuntherapie mit einer Misteltherapie wird aufgrund der immunstimulierenden Wirkung der Mistelextrakte nicht empfohlen. Des Weiteren können immunologisch bedingte Nebenwirkungen verstärkt werden. [2] Falls bei Melanompatienten mit nicht R0-operablen Metastasen die Therapieoptionen mit BRAF/MEK-Inhibitoren oder PD-1 Antikörpern nicht möglich sind, sollte eine Monochemotherapie mit dem alkylierenden Zytostatikum Dacarbazin (DTIC) in Erwägung gezogen werden. [2, 140] Des Weiteren kann solchen Patienten eine Polychemotherapie verschiedener Schemata (Carbo-Tax-, GemTreo-, DVP-, BHD- und BOLD-Schema) angeboten werden, falls überlegene Therapieoptionen mit BRAF/MEK-Inhibitoren oder PD-1-Antikörpern nicht durchgeführt werden können. [1, 2] Laut Leitlinie aus 2018 ist eine höhere Ansprechraten unter Polychemotherapie zu erwarten als bei der Monochemotherapie, jedoch konnte das mediane Gesamtüberleben insignifikant prolongiert werden. [2, 141, 142]

Eine weitere Therapievariante ist die Biochemotherapie. Diese besteht aus einer Polychemotherapie kombiniert mit IFN- $\alpha$  und IL-2 und sollte aufgrund hoher Toxizität sowie unsicherem Überlebensvorteil nicht empfohlen werden. [2, 143]

Die Radiotherapie bei Fernmetastasen sollte unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und dem Erhalt der Lebensqualität als gemeinsame Therapieentscheidung zwischen Melanompatient und Behandler abgewogen und besprochen werden. Es zeigte sich, dass herkömmliche Fraktionierungsschemata verglichen zu erhöhten Einzeldosen ( $> 3$  Gy) bei der lokalen Tumorkontrolle die gleiche Wirkung zeigten. [2, 144]

## 1.9 Prognose

Um die Langzeitüberlebensraten bestimmen zu können, werden verschiedene Faktoren herangezogen. [1]

Die Prognose bei Patienten mit kutanem malignen Melanom ist sowohl vom Stadium der TNM-Klassifikation bei Erstdiagnose als auch von der Ulzeration des Primärtumors, dem Nachweis von Mitosen im Primärtumor, dem jeweiligen Subtypen, der Tumorlokalisation und dem Geschlecht abhängig. Früher wurde die Bestimmung des Clark-Levels mit berücksichtigt, welches heutzutage jedoch nicht mehr zur Prognosebestimmung herangezogen wird. [145, 146]

Laut Statistik liegt die 10-Jahres-Überlebensrate (10-JÜR) abhängig vom Stadium sowie diverser anderer prognostischer Faktoren zwischen 3 % und 97 %. [2]

### 1.9.1 Prognosefaktoren

Als wichtigster prognostischer Faktor beim nicht-metastasierten malignen Melanom wird die Primärtumordicke nach Breslow angesehen, welche im histologisch untersuchten Präparat vom Stratum granulosum bis zur tiefst liegenden Tumorzelle gemessen wird. [27, 145]

Folgende Werte sind für Tumore mit bestimmter Tumordicke ohne Ulzeration für die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate gültig:

≤ 1,0 mm:	ca. 88-95 % 10-JÜR
1,01-2,0 mm:	ca. 79-84 % 10-JÜR
2,01-4,0 mm:	ca. 64-73 % 10-JÜR
> 4,0 mm:	ca. 52-54 % 10-JÜR

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die 10-JÜR entsprechend der zunehmenden Tumordicke geringer wird: Je größer die Tumordicke nach Breslow ist, desto geringer ist die 10-JÜR. So beträgt sie bei einem malignen Melanom mit einer Dicke größer als 4,0 mm lediglich knapp 55 %. [147]

Desweiteren hängt die Prognose vom jeweiligen Tumorstadium ab, basierend auf der TNM-Klassifikation: [145]

Stadium I: > 90 % 5-JÜR

Dicke Primärtumor < 2,0 mm bzw. < 1,0 mm und Ulzeration oder Mitosen

Stadium II: 70 % 5-JÜR

Dicke Primärtumor > 2,0 mm bzw. > 1,0 mm und Ulzeration oder Mitosen

Stadium II: 40 % 5-JÜR

Lokoregionaler Lymphknotenbefall oder Hautmetastasen in der Umgebung

Stadium IV: < 10 % 5-JÜR

Metastasen in weiter entfernten Lymphknoten oder in anderen Organen

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Prognose im Stadium I und II am günstigsten ist, wohingegen sie bei bereits erfolgter Metastasierung deutlich sinkt. [145, 147]

Weitere Prognosefaktoren stellen u.a. das Vorhandensein von Mitosen im Primärtumor, das Geschlecht, die Tumorlokalisation sowie der SLN Status hinsichtlich immunhistologischer Nachweismethoden dar. [147] In diversen Studien konnten geschlechtsspezifische Unterschiede dargestellt werden. So zeigten Männer mit malignem Melanom eine signifikant schlechtere Prognose beim Gesamtüberleben als Frauen. [148] Hinsichtlich der Tumorlokalisation kann das Vorhandensein eines malignen Melanoms am Kapillitium, Hals, oberen Rumpf, Oberarm sowie an den Akren als prognostisch ungünstig angesehen werden. [149] In ca. 70 % der Fälle tritt eine lokoregionale Metastasierung in Form von In-transit-, Satelliten- oder als regionaler Lymphknotenmetastasen auf. In fast 30 % der Fälle findet diese in Form einer primären Fernmetastasierung statt. [113, 150] Der seit einiger Zeit ebenfalls erhobenen Mitoserate bei Melanompatienten wird immer mehr Bedeutung beigemessen. Studien konnten eine 10-JÜR von 93 % bei Patienten mit 0 Mitosen pro  $\text{mm}^2$  aufzeigen sowie eine 10-JÜR von 48 % bei Vorhandensein von mehr als 20 Mitosen pro  $\text{mm}^2$ . [150]

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

Von 1996 bis Ende 2011 wurde an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München bei insgesamt 1367 Patienten mit kutanem malignen Melanom eine SLNE durchgeführt. Bei 32 Patienten (2,3 %) konnte kein SLN gefunden werden. Bei Patienten, bei denen von 2004 bis Ende 2011 eine SLNE durchgeführt wurde, wiesen 314 einen positiven SLN auf. Von 314 Patienten mit kutanem malignem Melanom und positivem SLN wurden 110 Präparate in dieser Arbeit histomorphologisch ausgewertet.

Das Tumorzentrum München hat die Follow-Up Daten erfasst und zur Verfügung gestellt. Diese sind in die Gesamtanalyse einbezogen worden.

Die Parameter des Studienkollektivs wurden in einer prospektiv geführten Datenbank dokumentiert.

#### Folgende Parameter wurden erhoben:

- Patientenbezogene Merkmale
- Klinisch-pathologische Merkmale des Primärtumors
- Klinisch-pathologische Merkmale des positiven SLN
- Merkmale des Follow-Up

#### Patientenbezogene Merkmale:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Erstoperation

#### Klinisch-pathologische Merkmale des Primärtumors:

- Dicke des Primärtumors nach Breslow in mm
- Clark-Level (II-IV)
- Histologischer Typ des Primärtumors (NMM, SSM, sekundär knotiges SSM, amelanotisches malignes Melanom, ALM)

- Merkmale des Primärtumors (knotig, akrolentiginös, auf Nävus, ulzeriert, Regression, keine Angabe)
- Mitoserate

Klinisch-pathologische Merkmale des positiven SLN:

- Anzahl positiver SLN (1-5)
- Histologischer Befund des positiven SLN (Mikro-, Makrometastase)
- Starz Klassifikation (S1: < 0,3 mm, S2: 0,3-1,0 mm, S3: > 1,0 mm) [4]
- Dewar II Klassifikation (subkapsulär, nicht-subkapsulär, unbekannt) [5]
- Quotient

Desweiteren wurden Angaben zur CLND (NSLN positiv, NSLN negativ, nicht durchgeführt) erhoben.

Merkmale des Follow-Up:

- Erstprogression (vorhanden, nicht vorhanden)
- Art der Erstprogression (Lokalrezidiv, Lymphknoten-, Fernmetastase, keine Angabe)
- Verstorben, nicht verstorben
- Disease-free Survival in Monaten
- Overall Survival in Monaten

### 2.1.1 Primärtumor

*Methode*

Der Primärtumor wurde in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München entfernt. Angaben zum Operations-verfahren wurden aus den Patientenakten nicht erfasst, da sie für die vorliegende Auswertung nicht relevant waren. Deshalb wird die Methode der Primärtumorexzision hier nicht näher ausgeführt.

### *Klinisch-pathologische Merkmale*

Die Primärtumordicke (nach Breslow) des vorliegenden Patientenkollektivs wurde zur besseren Übersicht in 6 Bereiche untergliedert. Die dünnsten Primärtumore erstreckten sich von 0,01-0,75 mm, gefolgt von 0,76-1,00 mm, 1,01-1,50 mm, 1,51-2,00 mm, 2,01-4,00 mm. Primärtumore mit der größten Dicke wurden unter  $\geq 4,01$  mm zusammengefasst.

Des Weiteren wurden Primärtumore, die in das Clark-Level II-V eingestuft worden waren, in die Datenerfassung mit einbezogen. Da kein Patient ein Melanoma in-situ aufwies, wurden maligne Melanome mit Clark-Level I (Melanoma in-situ) nicht erfasst und somit nicht in die Gesamtbeurteilung eingeschlossen.

Histologisch wurden verschiedene Subtypen des malignen Melanoms erfasst, darunter das noduläre maligne Melanom (NMM), das superfiziell spreitende maligne Melanom (SSM), das sekundär knotige SSM, das amelanotische maligne Melanom sowie das akrolentiginöse maligne Melanom (ALM). Bei einem geringen Anteil konnte keine Angabe diesbezüglich erhoben werden.

Es wurde ebenfalls erhoben welche Merkmale der Primärtumor aufwies (knotig, akrolentiginös, auf Nävus, ulzeriert, Regression). Bei einem gewissen Anteil gab es diesbezüglich keine Angabe.

Die später eingeführte regelhafte histologische Mitbeurteilung des Primärtumors anhand der Mitoserate findet in dieser Arbeit noch keine vollständige Anwendung. Zum Zeitpunkt der histologischen Befundung fand noch keine kontinuierliche Erhebung der Mitoserate statt. Somit konnte lediglich bei 57 Patienten (51,8 %) eine Angabe diesbezüglich gemacht werden. Aufgrund unzureichender Datenlage wurde die Mitoserate nicht in die weitere Auswertung mit einbezogen.

Mittlerweile haben diverse Studien gezeigt, dass das Vorhandensein und die Anzahl von Mitosen mit der Prognose gut korreliert und durchgehend erhoben werden sollte. Die Aufnahme der Mitoserate in die TNM-Klassifikation ist bereits erfolgt. [1, 150]

## 2.1.2 Positive Sentinellymphknoten

### *Methode*

Die Exstirpation der SLN wurde an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München durchgeführt. Zur Darstellung des SLN wurden ein Radiopharmakon und ein Farbstoff appliziert. Die nuklearmedizinische Darstellung des Lymphabflussgebietes erfolgte zwei bis sechzehn Stunden präoperativ. Hierzu wurde das Radiopharmakon intrakutan ca. 0,5 cm um den Primärtumor oder um die Exzisionsnarbe herum entfernt appliziert. Anschließend wurde eine dynamische Lymphszintigraphie durchgeführt. Bei dem hier verwendeten Radiopharmakon handelt es sich um  $99^{\text{m}}$  Technetium markierte humane Serumalbumin Kolloide, Solco Nanokoll; Sorin Biomedica; München, Deutschland.

Ca. 15 Minuten präoperativ wurde desweiteren ein Farbstoff (Patentblau V, Guerbe, Sulzbach, Deutschland) ca. 3-5 mm entfernt um den Tumor herum, beziehungsweise um die Exzisionsnarbe bei bereits exzidierten Primärtumor injiziert. Die Farbstoffapplikation erfolgte intradermal in mehreren Einzelfraktionen. Anhand einer für  $99^{\text{m}}$  Technetium geeichten Messsonde (Gammasonde, C-Trak System, Care Wise, Morgan Hill; California, USA), die sowohl akustische, als auch visuelle Signale abgibt, wurde die Markierung beziehungsweise Position des SLN überprüft. An der entsprechenden Markierung wurde anschließend die Haut inzidiert. Danach wurde mittels Gammasonde der blau markierte, radioaktive SLN detektiert sowie freipräpariert. Nach der SLN Entfernung wurde eine Kontrollmessung der Aktivität im entsprechenden Gebiet und am entnommenen Lymphknoten durchgeführt. Die Aktivität wird in der Einheit counts per second (cps) erhoben und beträgt nach vollständiger Entfernung im Operationsgebiet 0 cps oder < 10 % der maximal erhobenen Aktivität des exzidierten Lymphknotens. Bei einem Lymphabfluss in mehrere Richtungen und bei einer höheren Anzahl betroffener SLN wurden die gesamten nuklearmedizinisch dargestellten SLN entfernt. Lymphknoten mit mindestens 10 % des Aktivitätslevels wurden ebenfalls exstirpiert. [1]

### *Klinisch-pathologische Merkmale*

Die Anzahl der positiven SLN pro Patient lag bei 1-5. Es wurde ebenfalls erfasst, ob Makro- oder Mikrometastasen vorhanden waren. Als Makrometastasen wurden diejenigen Metastasen bezeichnet, die klinisch und/oder anhand einer Bildgebung detektiert wurden. Als Mikrometastasen wurden hingegen jene Metastasen bezeichnet, die in der SLNE oder CLND gefunden wurden. [151]

Des Weiteren wurde die mikromorphometrische S-Klassifikation nach Starz erfasst, welche die größte Invasionstiefe der Melanomzellen in das Parenchym des Lymphknotens beginnend von der Lymphknotenkapsel beinhaltet. So wurde anhand der von Starz et al. modifizierten S-Klassifikation folgende Einteilung erhoben: S1: < 0,3 mm, S2: 0,3-1,0 mm und S3: > 1,0 mm. [4, 152, 153]

Anhand der Topographie der Melanomzellen wurde die subkapsuläre, die nicht-subkapsuläre und die unbekannte Lage nach Dewar II beschrieben. [5, 98, 154]

In dieser Arbeit wurde des Weiteren ein Quotient bestimmt (ohne Angabe einer Einheit), anhand dessen die Größenverhältnisse positiver SLN näher untersucht werden konnten. Hierbei wurde die maximale Invasionstiefe der Melanommetastase im Verhältnis zum maximalen Gesamtdurchmesser des SLN gesetzt und daraus ein Quotient bestimmt. Die Einteilung dieses Quotienten erfolgte zur besseren Darstellung in drei Bereiche: 0,003-0,08; 0,081-0,20; 0,21-0,50.

Ergänzend wurden Angaben zur CLND (NSLN positiv, NSLN negativ, nicht durchgeführt) erhoben. In der vorliegenden Arbeit wurden diejenigen CLND Befunde als positiv bezeichnet, bei denen die dem SLN nachgeschalteten Lymphknoten (NSLN) metastatisch befallen waren (NSLN positiv). Bei CLND negativem Befund wurden bei diesen Lymphknoten keine Metastasen nachgewiesen (NSLN negativ).

## 2.1.3 Follow-Up

### *Methode*

Vom Tumorregister in München wurden die Follow-Up Daten zur Verfügung gestellt. Anschließend wurden die klinisch-pathologischen Merkmale zum vorliegenden Patientenkollektiv analysiert und ausgewertet.

### *Klinisch-pathologische Merkmale*

Bei der Datenerhebung zum Follow-Up wurde erfasst, ob eine Erstprogression überhaupt vorlag oder nicht. Des Weiteren wurde die Art der Erstprogression erhoben (Lokalrezidiv, Lymphknoten- oder Fernmetastase). Bei einer geringen Patientenzahl gab es hierzu keine Angaben. Es wurden ebenfalls Daten zum Gesamtüberleben erfasst. Hierbei wurde dokumentiert, wie viele Patienten bei welcher Primärtumorart bereits verstorben und wie viele nicht verstorben waren (verstorben, nicht verstorben). Mittels statistischer Analysen wurde das erkrankungsfreie Überleben (Disease-free Survival, DFS) und das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) in Monaten bestimmt.

## 2.2 Methoden

Zur Datenerfassung wurde die gesamte Krankenakte des jeweiligen Patienten aus dem internen Archiv der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München herausgesucht und zur Verfügung gestellt. Des Weiteren wurden patientenbezogene pathologische Befunde ausgewertet. Das Pathologische Institut der LMU München stellte diese Befunde zur Verfügung. Die Follow-Up Daten wurden vom Tumorregister München bezogen.

### 2.2.1 Histologie

#### 2.2.1.1 Immunhistochemie

Nach operativer Entfernung der SLN wurden diese mittels immunhistochemischer Verfahren näher untersucht. Nach Fixierung der entfernten Lymphknoten mit Formalin wurden die SLN der Länge nach durchgeschnitten und in Paraffin eingebettet. Die entstandenen Paraffinblöcke mit Serien von 8-12 Schnitten wurden anschließend folgendermaßen angefärbt: Hämatoxylin-Eosin (HE) und Giemsa. Danach erfolgten immunhistochemische Färbungen mit Melan-A, HMB-45, S-100 sowie NKI/C3. [68] Es wurden die Lokalisation sowie das Ausmaß des Metastasenbefalles der entnommenen SLN beurteilt. Als metastatisch befallen wurden diejenigen Lymphknoten angesehen, bei denen Tumorzellaggregate bestehend aus mehr als fünf Einzelzellen nachgewiesen werden konnten. [1] Anschließend wurde unterteilt, ob der betroffene Lymphknoten mikro- oder makrometastatische Anteile aufwies.

Die Beurteilung des Primärtumors sowie der CLND-Präparate wurde ebenfalls anhand von HE, Giemsa Färbung sowie oben genannter immunhistochemischer Färbungen durchgeführt.

Im Folgenden wird näher auf den Antikörper Melan-A sowie HMB-45 eingegangen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden mikroskopische Untersuchungen der positiven SLN anhand dieser zwei immunhistochemischen Färbemethoden durchgeführt.

### 2.2.1.2 A103 (Anti-Melan-A/MART-1)

Melan-A ist ein spezifisches Antigen für Melanozyten, welches von zytotoxischen T-Zellen erkannt wird. Exprimiert wird es von benignen Nävi und Melanomen. [155] Für die immunhistochemische Untersuchung ist der Antikörper A103 sinnvoll, um das Melan-A Antigen (MART-1) in Zellen melanotischen Ursprungs zu detektieren. Mithilfe dieses Antikörpers können metastasierende maligne Melanome zu 80-90 % angefärbt werden. [156] Melan-A negative Melanome sind meistens spindelzellige oder desmoplastische Melanome. [155] Der Antikörper A103 gibt bei Angiomyolipomen sowie Steroidhormon-produzierenden Zellen der Nebennierenrinde, des Ovars und der Hoden einen positiven Nachweis. [157] Somit ist dieser Marker unspezifisch und deswegen nicht für die Differenzierung von melanozytären sowie nicht-melanozytären Neoplasien geeignet. Bei Melanommetastasen wurde eine Immunreaktivität von 78-80 % nachgewiesen. [156, 158]

### 2.2.1.3 HMB-45

Human Melanoma Black-45 (HMB-45) ist ein monoklonaler Antikörper, der für ein mit Prämelanosomen assoziiertes Antigen spezifisch ist. HMB-45 hat sich bei der Detektion von differenzierten melanozytären Tumoren bewährt und weist eine hohe Spezifität von bis zu 96 % und eine Sensitivität von 67-93 % auf. [1, 68] Dieser monoklonale Antikörper hilft bei der Unterscheidung zwischen Melanomen und nicht-melanozytären Neoplasmen. [1] Studien zeigten bei der Untersuchung von Melanommetastasen mit HMB-45 gehäuft falsch-negative Ergebnisse auf, sodass sich die Detektion von diesen Metastasen mittels HMB-45 als nicht zielführend herausgestellt hat. Deswegen wird die Untersuchung mit mehreren unterschiedlichen Antikörpern empfohlen. [68, 159] Anfangs wurde HMB-45 eine Spezifität für Melanome und funktionale melanozytäre Nävi nachgewiesen. Später wurde jedoch gezeigt, dass dieser Antikörper ebenfalls mit weiteren melanozytären Nävi interagiert, wie z.B. mit dysplastischen Melanomen, Spindelzell-, Epitheloidzell-, kongenitalen sowie blauen Nävi. [68, 158]

## 2.2.2 Mikroskopische Auswertung positiver Sentinellympknoten

Die in dieser Arbeit verwendeten Gewebeproben von positiven SLN stammten aus der Gewebebank der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München. Nach Entnahme wurden die Gewebeproben in 10 %ig gepuffertem Formaldehyd eingelegt und anschließend in Paraffin fixiert. Durch die immunhistochemische Färbung im institutsinternen histologischen Labor sowie ausführlicher histologischer Begutachtung durch einen Dermatohistopathologen wurde die Auswertung der Präparate durchgeführt.

Mit einem speziellen Polarisationsmikroskop vom Typ Olympus BX 51 wurden 110 positive SLN untersucht. Hierzu wurden unterschiedliche Objektive (2,5-fache Vergrößerung für den Überblick, 2x/0,08- oder 4x/0,013-fache für die Detailansicht) verwendet, die individuell je nach Ausprägung der Melanommetastase gewählt wurden.

### 2.2.2.1 Technische Herangehensweise

Zuerst wurden die SLN Präparate der 314 Patienten aus der Gewebedatenbank herausgesucht und in Mappen eingesortiert. Im Anschluss wurde die gesamte Anzahl der herausgesuchten positiven SLN visuell mit dem bloßen Auge und mikroskopisch begutachtet. Des Weiteren erfolgte eine qualitative Ersteinschätzung. Teilweise lagen bis zu 5 positive SLN pro Patient vor. Der jeweils qualitativ hochwertigste SLN wurde untersucht, wobei auf folgende Qualitätskriterien geachtet wurde:

- Färbung mit HMB-45 sowie Melan-A vorhanden
- Immunhistochemische Färbung ist ausreichend stark ausgeprägt
- Der positive SLN weist eine intakte Kapsel auf und ist weder gerissen, noch beschädigt

Nach Begutachtung dieser Qualitätskriterien wurden positive SLN von 110 Patienten aus den Jahren 2004-2011 in die Analyse aufgenommen. Die mikroskopische Auswertung beinhaltete die Starz und Dewar II Klassifikationen, welche im Folgenden näher erläutert werden.

#### 2.2.2.2 Klassifikation nach Starz und Dewar II

Die Kriterien nach Starz beziehen sich auf die zentripetale Invasionstiefe der Tumorzellen im SLN und werden mit einem okularen Mikrometer ausgemessen. Die Invasionstiefe ist definiert als die maximale Distanz zwischen der inneren Begrenzung der Kapsel und der Melanomzelle im Lymphknotenparenchym. Bezug nehmend auf die metastatische Zellinvasion des Lymphknotens wurden 3 Graduierungen nach Starz erhoben. Bei den Untersuchungen in dieser Arbeit wurde die vereinfachte Version der ursprünglichen S-Klassifikation herangezogen. [4, 152, 153]

Starz et al. : [4]

S1: < 0,3 mm

S2: 0,3-1,0 mm

S3: > 1,0 mm

Dewar et al. beschreiben die mikroanatomische Lokalisation der Läsion im SLN in Bezug zur Kapsel, also ob diese subkapsulär, kombiniert, parenchymal, multifocal, ausgebreitet liegen oder keine Angaben diesbezüglich vorliegen. Die in dieser Auswertung verwendeten modifizierten Dewar II Kriterien geben an, ob die Melanomzelle direkt unter der Kapsel (subkapsulär), tiefer im Lymphknotenparenchym (nicht-subkapsulär) oder in unbekannter Lage (unbekannt) liegt. [5, 98, 154]

Dewar II et al. : [5]

Subkapsulär

Nicht-subkapsulär

Unbekannt

### 2.2.3 Bestimmung eines Quotienten in positiven Sentinellympknoten zur Veranschaulichung der maximalen Invasionstiefe der Melanommetastase in Bezug zum maximalen Durchmesser des Sentinellympknotens

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München wurden 110 positive SLN ausgewertet. Diese entsprachen den in Kapitel 2.2.2.1. aufgeführten Qualitätskriterien (Färbung mit HMB-45 sowie Melan-A wurde durchgeführt, immunhistochemische Färbung ist ausreichend stark ausgeprägt, der SLN weist eine intakte Kapsel auf und ist weder gerissen, noch beschädigt) und konnten somit untersucht und ausgewertet werden. Bei den 204 nicht auswertbaren positiven SLN war die Färbung bei 108 Präparaten so stark ausgeblichen, dass die zu bestimmenden Abstände nicht adäquat ausgemessen werden konnten. Bei den verbliebenen 96 Präparaten war der Gesamtdurchmesser des positiven SLN aufgrund einer partiellen Zerstörung des Lymphknotens ebenfalls nicht bestimmbar. Es wurden positive SLN begutachtet, die immunhistochemisch mit Melan-A und HMB-45 angefärbt worden waren, wobei die Färbung mit Melan-A deutlicher ausgeprägt war und die Auswertung somit einfacher durchgeführt werden konnte. Die Messung der mit HMB-45 gefärbten Präparate erfolgte als Kontrolle, welche in 100 % der Fälle übereinstimmend zu den gemessenen Werten bei mit Melan-A gefärbten positiven SLN war. (Abb. 10-12)

Auswertung Melan-A:

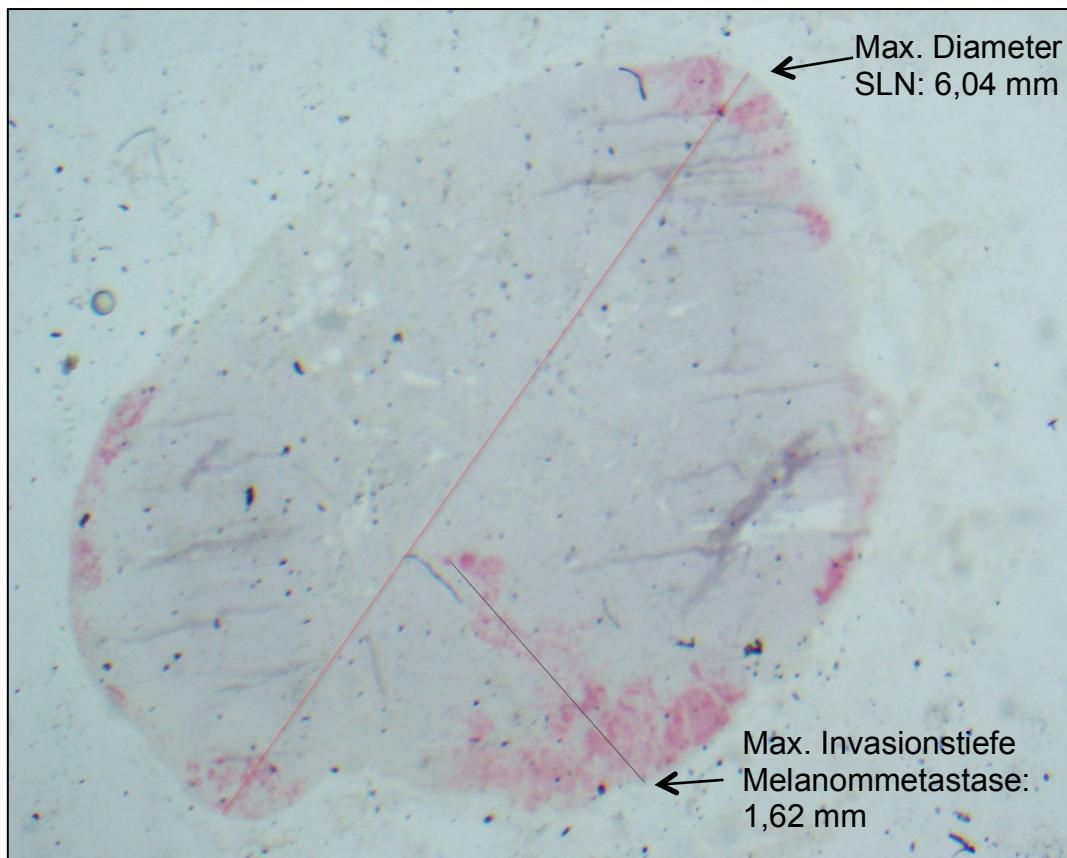


Abbildung 10: Mikroskopische Darstellung des positiven SLN unter Melan-A Färbung, Vergrößerung 2x/0,08; Bezeichnung: rot = max. Diameter SLN (mm), schwarz = max. Invasionstiefe Melanommetastase (mm)



Abbildung 11: Mikroskopische Darstellung des positiven SLN unter Melan-A Färbung  
(Teilausschnitt aus Abb. 10), Vergrößerung 4x/0,013; Bezeichnung: schwarz = max. Invasionstiefe  
Melanommetastase (mm)

Auswertung HMB-45:

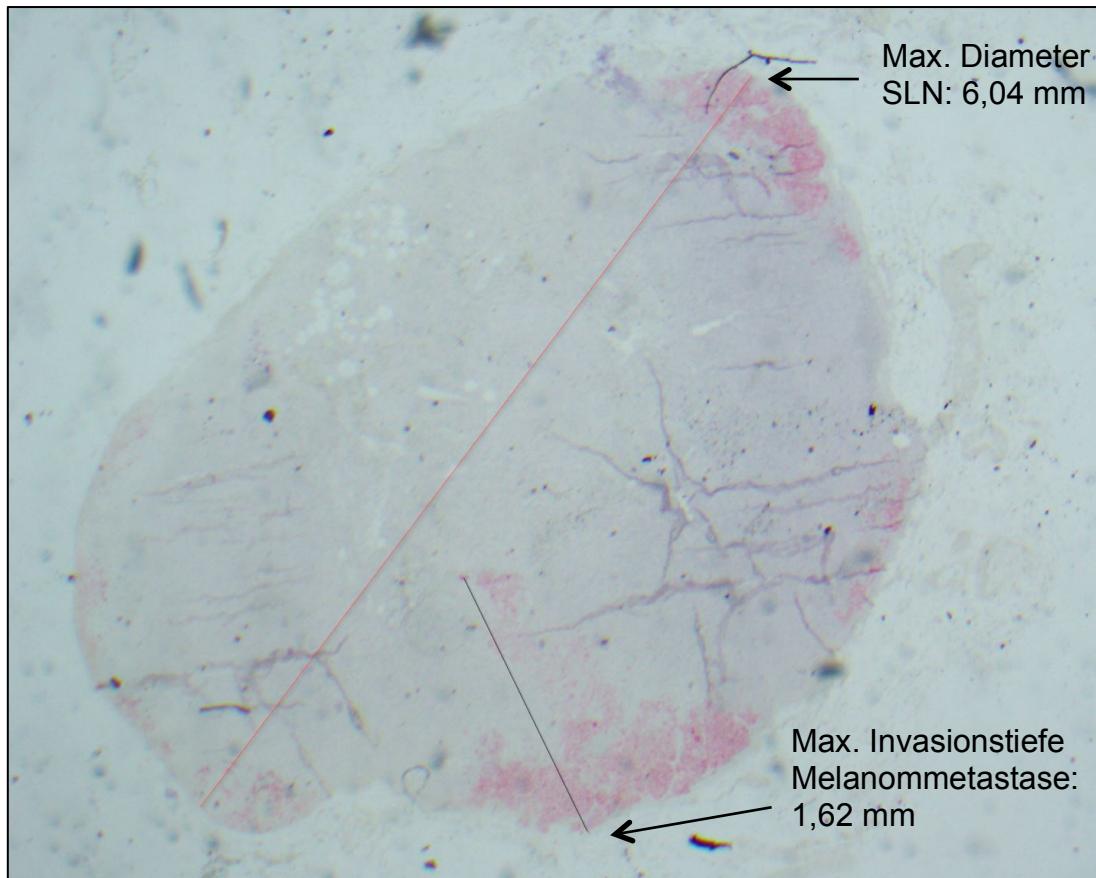


Abbildung 12: Mikroskopische Darstellung des positiven SLN unter HMB-45 Färbung, Vergrößerung 2x/0,08; Bezeichnung rot = max. Diameter SLN (mm), schwarz = max. Invasionstiefe Melanommetastase (mm)

Bei der hier durchgeführten Untersuchung des positiven SLN wurde ein Quotient entwickelt, der die maximale Invasionstiefe der Melanommetastase und den maximalen Durchmesser enthält.

Beispielauswertung Melan-A (zu Abb. 10):

$$\frac{\text{Max. Invasionstiefe Melanommetastase}}{\text{Max. Diameter SLN}} = \frac{1,62 \text{ mm}}{6,04 \text{ mm}} = 0,268 = \text{Quotient}$$

## 2.2.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit dem Softwarepaket SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Version 25.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Das Literaturverzeichnis wurde mit EndNote (Version X9, Clarivate Analytics, Philadelphia, USA) angefertigt. Für die Textverarbeitung wurde Microsoft Word 2019 verwendet.

### *Statistische Testverfahren*

Für die deskriptive statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde die Darstellung der Ergebnisse mithilfe von Tabellen, Balken- und Tortendiagrammen durchgeführt. [160]

Bei den univariaten Testverfahren kamen der Chi-Quadrat-Test, Fisher-Test sowie der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Hierbei sollte ein Vergleich zwischen den klinischen Merkmalen des Patientenkollektivs (Geschlecht, Alter bei Erstoperation, Dicke des Primärtumors, Histologischer Typ des Primärtumors, Merkmale des Primärtumors, Klassifikation nach Starz und Dewar II, Quotient) und des histologischen SLN Befundes (Mikro-, Makrometastase) und des CLND Befundes (NSLN positiv, NSLN negativ) erzielt werden. [161]

Die in dieser Arbeit verwendeten metrischen Variablen („Quotient, Alter bei Erstoperation, Dicke des Primärtumors“) wurden anhand des Mann-Whitney-U-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung getestet. Diese Variablen zeigten keine Normalverteilung. Daher wurden beim Stichprobenvergleich durchgehend nicht-parametrische Analysen für nicht normalverteilte Stichproben verwendet. [160] Metrischen Variablen wurden als Mittelwerte und Mediane dargestellt. Die Streumaße wurden als Standardabweichung sowie Interquartilabstand (IQA) angegeben. Die Mediane und Interquartilabstände konnten in Boxplots dargestellt werden. Der IQA zwischen der 25. und 75. Perzentile beschreibt ein Streumaß. Hierbei wird die Breite des Intervall, in dem die mittleren 50 % der Stichprobenelemente liegen, angegeben, indem die Differenz des oberen und unteren Quartils bestimmt wird. [162] Während in den Boxen der Median als durchgehender Strich und zusätzlich die 25.-75. Perzentile aufgeführt sind, entsprechen die T-Balken (Antennen) dem minimalen

und maximalen Wert, sofern diese keine Ausreißer beziehungsweise Extremwerte sind. [160, 162] Die Ausreißer liegen mit Werten zwischen 1,5 - 3 Boxlängen außerhalb der Box. Diese sind in den Grafiken als kleine Kreise (milde Ausreißer) abgebildet, während Extremwerte, die mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen, als Kreuze eingezeichnet sind (extreme Ausreißer). Der Median teilt das Diagramm in zwei Bereiche, in denen jeweils 50 % der Daten liegen. [162] Wenn der Boxplot stark asymmetrisch ist, und eine hohe Anzahl an Ausreißern oder weit von der Box entfernte Ausreißer enthält, deutet das darauf hin, dass die Daten nicht normalverteilt sind. [160]

Die kategorisierten bzw. nominalen Variablen („Geschlecht, Histologischer Typ des Primärtumors, Merkmale des Primärtumors, Klassifikation nach Starz und Dewar II“) wurden als absolute und relative Häufigkeit erfasst und anhand des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher analysiert. [162] Die Berechnung des Chi-Quadrat-Wertes erfolgte anhand einer Kreuztabelle (Vierfeldertafel). Hierbei wurden für jedes Tabellenfeld die quadrierten Abweichungen der zu erwarteten von den tatsächlichen Häufigkeiten durch die erwarteten Häufigkeiten geteilt. Der Chi-Quadrat-Wert wird durch die Summe dieser Quotienten über alle Kreuztabellenfelder ermittelt. Der Fisher-Test wird als Signifikanztest bei einer Vierfeldertafel angewendet und ist somit für eine Sonderform der Kreuztabelle gedacht. Der exakte Test nach Fisher wird insbesondere bei kleinen Fallzahlen (< 5 Fälle) für die Bestimmung der exakten Signifikanz angewendet und ist demnach genauer als der Chi-Quadrat-Test. [160, 161] Der exakte Test nach Fisher wurde bei der Untersuchung SLN Befund und Geschlecht, SLN Befund und Quotient, CLND Befund und Geschlecht, CLND Befund und Histologischer Typ des Primärtumors, CLND Befund und Merkmale des Primärtumors, CLND Befund und Starz, CLND Befund und Dewar II durchgeführt. Die kategorisierten Daten wurden graphisch mithilfe von Balkendiagrammen aufgezeigt. [161]

Die Überlebenszeitanalysen wurden mit Kaplan-Meier-Berechnungen erhoben. Hierbei erfolgte die Kategorisierung der kontinuierlichen Daten durch den Median, so dass die Ereignisse beider Gruppen, das erkrankungsfreie Überleben (Disease-free Survival, DFS) und das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), vergleichbar waren.

Der Log Rank Test wurde zum Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten herangezogen. Das Gesamt- und erkrankungsfreie Überleben wurde graphisch dargestellt. [161, 162]

Bei den durchgeführten Tests wurde eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung durchgeführt. Hierbei war ein p-Wert von kleiner 0,05 ( $p<0,05$ ) statistisch signifikant. [162]

Folgende Parameter gingen in die Datenerhebung mit SPSS ein:

- Allgemeine Patientendaten:
  - klinikinterne Patienten-ID
  - Geschlecht (männlich, weiblich)
  - Geburtsdatum
  - Alter bei Erstoperation
  - Altersbereiche (0-20, 21-40, 41-60, 61-80 Jahre)
  - Datum der Erstoperation
- Tumordaten:
  - Dicke des Primärtumors nach Breslow in mm
  - Dickenbereich des Primärtumors (0,01-0,75 mm, 0,76-1,00 mm, 1,01-1,50 mm, 1,51-2,00 mm, 2,10-4,00 mm,  $\geq 4,01$  mm)
  - Clark-Level (II-V, keine Angabe)
  - Histologischer Typ des Primärtumors (NMM, SSM, sekundär knotiges SSM, amelanotisches malignes Melanom, ALM)
  - Merkmale des Primärtumors (knotig, akrolentiginös, auf Nävus, ulzeriert, Regression, keine Angabe)
  - Mitoserate (Diese wurde nicht vollständig erhoben, da keine kontinuierliche Erfassung zum Zeitpunkt der Datenerhebung bestand. Deshalb wurde die Mitoserate lediglich deskriptiv ausgewertet.)
- Daten positiver SLN:
  - Anzahl (1-5)
  - Histologischer Befund SLN (Mikro-, Makrometastase)

- Klassifikation nach Starz (S1: < 0,3 mm, S2: 0,3-1,0 mm, S3: > 1,0 mm) [4]
- Klassifikation nach Dewar II (subkapsulär, nicht-subkapsulär, unbekannt) [5]
- Quotient
- Quotientenbereich (0,003-0,08; 0,081-0,20; 0,21-0,50)

- Daten CLND:
  - Befund CLND (NSLN positiv, NSLN negativ, nicht durchgeführt)
- Follow-UP:
  - Datum der Erstprogression
  - Erstprogression (Progression, keine Progression)
  - Art der Erstprogression (Lokalrezidiv, Lymphknoten-, Fernmetastase, keine Angabe)
  - Datum der letzten Nachkontrolle
  - Verstorben, nicht verstorben

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Klinisch-pathologische Merkmale des Studienkollektivs

#### Geschlecht

Von insgesamt 110 Patienten waren 66 Patienten (60 %) männlich und 44 (40 %) weiblich. (Tab. 9)

#### Alter

Das Alter in Jahren bei Erstoperation wurde in Altersgruppen (0-20, 21-40, 41-60, 61-80 Jahre) eingeordnet, wobei fast alle Patienten zwischen 65 und 70 Jahre alt waren. Das mittlere Alter betrug 56 Jahre ( $\pm$  15 Jahre, Median 58 Jahre) bei einer Altersspanne von 14-79 Jahren. Insgesamt beinhaltete das hier vorliegende Studienkollektiv wenig junge Patienten (0-20 Jahre: 2 %). Die Altersgruppe der 21-40-Jährigen war mit 18 % vertreten und die Gruppe der 41-60-Jährigen mit 34 %. Knapp die Hälfte der Patienten befand sich in der größten Altersgruppe der 61-80-Jährigen (46 %). (Abb. 13, Tab. 9)

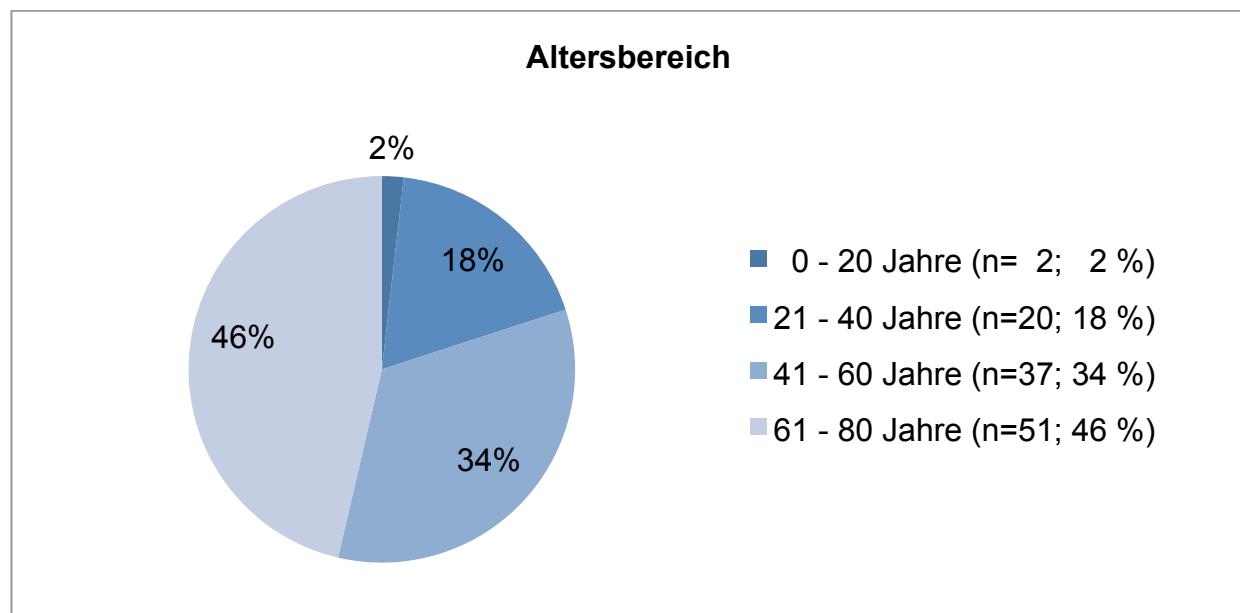


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung Altersbereich (Jahre);  $\Sigma=110$ , 100 %

## **Dicke des Primärtumors**

Die Dicke des Primärtumors nach Breslow in mm wurde in Gruppen eingeteilt (0,01-0,75 mm, 0,76-1,00 mm, 1,01-1,50 mm, 1,51-2,00 mm, 2,01-4,00 mm,  $\geq$  4,01 mm). Der Mittelwert der Dicke des Primärtumors nach Breslow lag bei 3,34 mm ( $\pm$  2,92 mm; Median 2,55 mm). Die Spanne der Tumordickenverteilung belief sich auf 0,75-15,00 mm.

Exakt gleich verteilt waren die Patientengruppen, die einen Primärtumor mit einer Dicke im Bereich von 1,01-1,50 mm hatten sowie zwischen 4,01 und 15,00 mm (jeweils 21 Patienten, 19 %). Bei 15 Patienten (14 %) lag die Dicke im Bereich von 1,51-2,00 mm. Patienten mit einem sehr dünnen Tumor waren seltener. 8 Patienten (7 %) wiesen eine Primärtumordicke von 0,76-1,00 mm auf und lediglich bei einem Patienten (1 %) wurde der Primärtumor mit einer Dicke im Bereich von 0,01-0,75 mm beschrieben. (Tab. 9)

Die Lokalisation des Primärtumors wurde in die Auswertung nicht mit einbezogen. Für die Indikationsstellung einer SLNE ist sie irrelevant. [2] Deshalb wurde in dieser Studie auf die Erhebung und Analyse hinsichtlich der Lokalisation des Primärtumors verzichtet.

## **Clark-Level**

Bei 8 Patienten (7 %) waren keine Angaben zum Clark-Level vorhanden. Patienten mit Clark-Level I (Melanoma in-situ) wurden in die Auswertung nicht mit einbezogen, da bei diesen Patienten regelhaft keine SLNE durchgeführt wird. [1] Der Tumor eines Patienten (1 %) wies Clark-Level II auf, bei 16 Patienten (15 %) Clark-Level III. Überwiegend war das Clark-Level des Primärtumors bei Level IV (76 Patienten, 69 %) vorhanden. Bei 9 Patienten (8 %) wiesen die Primärtumore ein Clark-Level V auf. (Abb. 14, Tab. 9)

Früher wurde die Bestimmung des Clark-Levels bei der Prognosebestimmung berücksichtigt und war entscheidend für die Indikation zur SLNE, was mittlerweile jedoch nicht mehr der Fall ist. [145, 146] Deshalb wurde das Clark-Level hier lediglich

in der deskriptiven Statistik aufgeführt, jedoch keine weiteren Untersuchungen diesbezüglich durchgeführt.

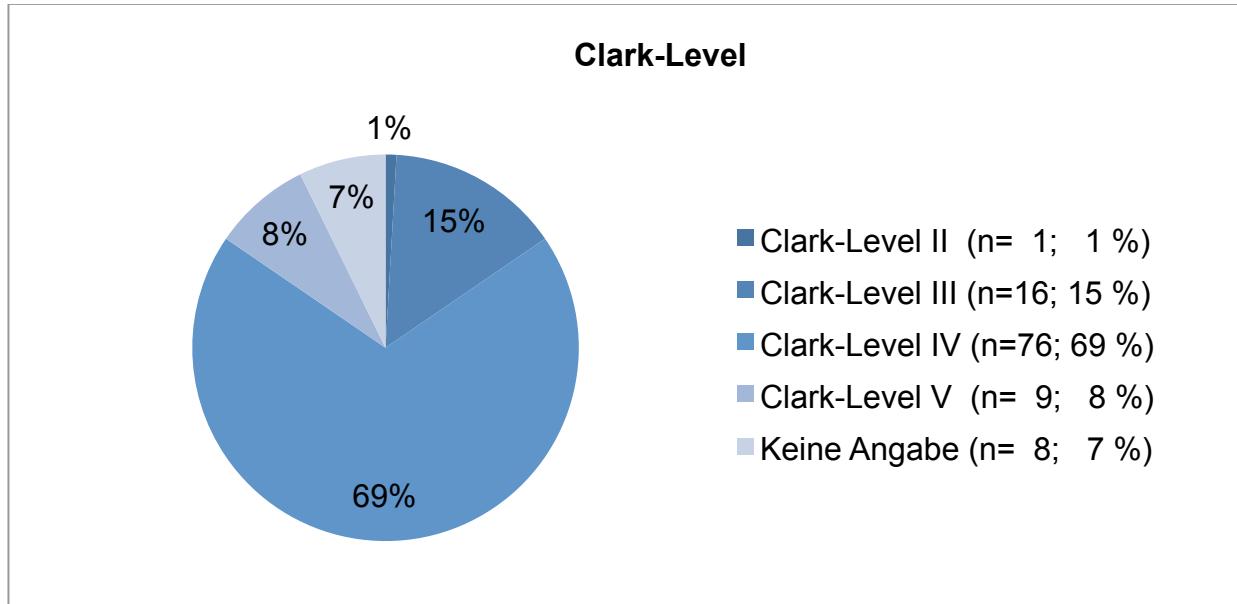


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung Clark-Level;  $\Sigma=110$ , 100 %

### **Histologischer Typ des Primärtumors**

Das noduläre maligne Melanom (NMM) wurde bei 45 Patienten (41 %) diagnostiziert und bei 35 Patienten (32 %) ein superfiziell spreitendes malignes Melanom (SSM). 16 Patienten (15 %) zeigten ein sekundär knotiges SSM und 6 Patienten (5 %) ein amelanotisches malignes Melanom. Bei 8 Patienten (7 %) konnte ein akrolentiginöses malignes Melanom (ALM) festgestellt werden. (Abb. 15, Tab. 9)

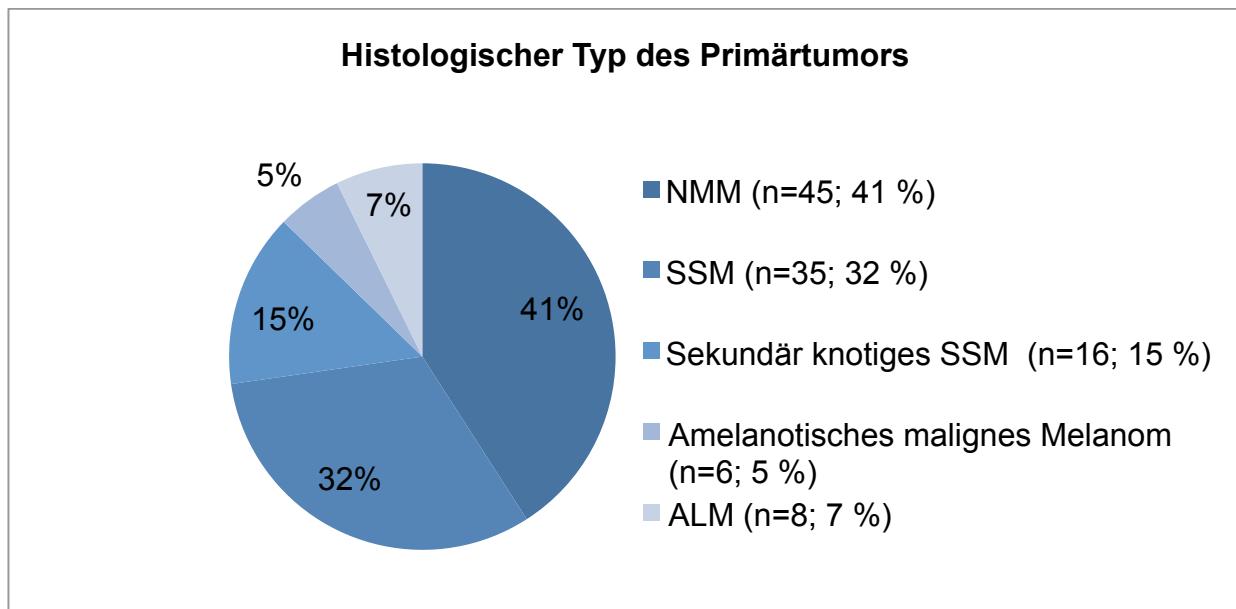


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung histologischer Typ des Primärtumors;  $\Sigma=110$ , 100 %

### **Merkmale des Primärtumors**

Desweiteren wurden klinisch-histologische Merkmale des Primärtumors erfasst. Bei 26 Patienten (24 %) wurde eine Ulzeration dokumentiert, bei 7 Patienten (6 %) eine Regression und bei 44 Patienten (40 %) knotige Anteile. Bei 8 Patienten (7 %) wurde der Primärtumor basierend auf einem Nävus beschrieben. Akrolentiginöse Anteile waren nur bei einem Patienten (1 %) vorhanden. (Abb. 16, Tab. 9)

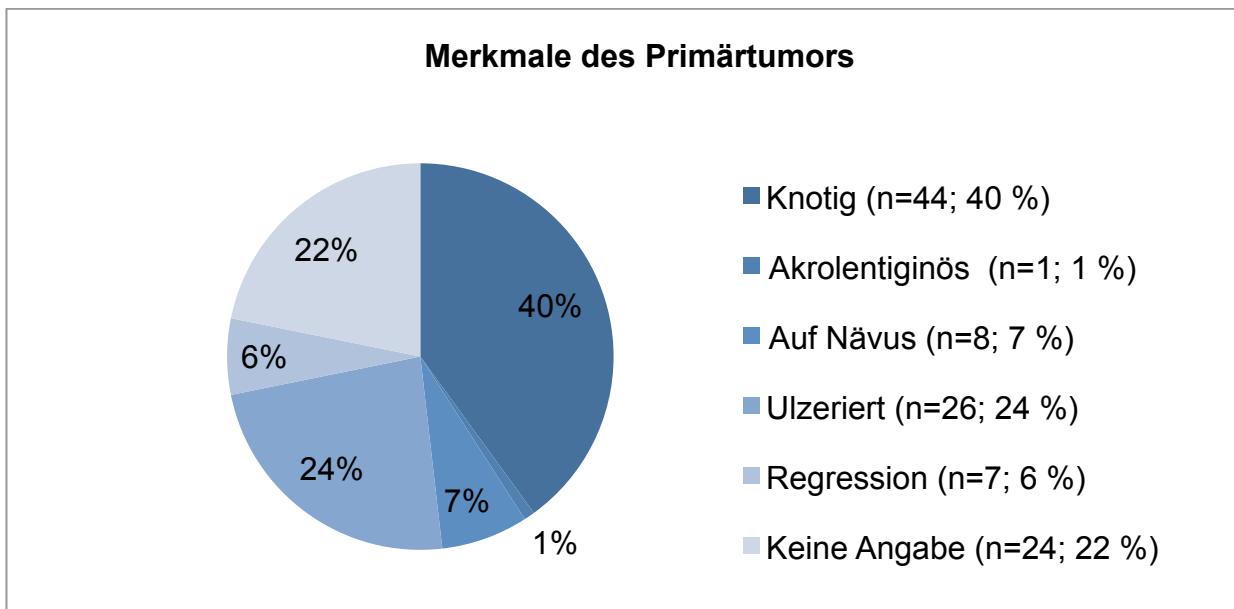


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung Merkmale des Primärtumors;  $\Sigma=110$ , 100 %

### **Mitoserate**

Bei 57 von 110 Patienten (51,8 %) fanden sich Angaben zur Mitoserate, wohingegen es bei 53 von 110 Patienten (48,2 %) keine Angabe gab. (Tab. 8) Zum Zeitpunkt der Befunderhebung erfolgte noch keine kontinuierliche Erfassung der Mitoserate. Die Anzahl der Mitosen wurde hier pro Hauptgesichtsfeld (High Power Field, HPF) erhoben ( $\geq 1$  Mitose/HPF). [163]

9 von 110 Patienten (8,2 %) wiesen keine Mitosen auf. Bei 3 von 110 Fällen (2,7 %) war eine Mitose vorhanden und bei 12 von 110 (10,9 %) zwei. Patienten mit drei Mitosen waren nicht vorhanden. Vier Mitosen hatten 10 von 110 Patienten (9,1 %) und fünf fanden sich bei 3 von 110 (2,7 %). Sechs und sieben Mitosen zeigten sich ebenfalls bei keinem Patienten. Acht Mitosen waren bei 1 Patienten (8,9 %) beschrieben worden. Neun, zehn und elf Mitosen waren bei keinem Patienten vorhanden. 4 von 110 Patienten (3,6 %) hatten zwölf Mitosen im Primärtumor. Bei einigen Patienten war im Befundbericht vermerkt, dass zahlreiche Mitosen vorhanden sind. Dabei wurde keine genaue Anzahl angegeben. Bei anderen gab es nur die Anmerkung „Mitosen vorhanden“, ohne nähere Angaben zur Anzahl. (Tab. 8, 9)

Weitere statistische Untersuchungen zur Mitoserate fanden aufgrund unzureichender Datenmenge nicht statt. Zum Zeitpunkt der Befunderhebung wurde noch keine

regelhafte Erfassung der Mitoserate durchgeführt. Deswegen erfolgt hier lediglich eine deskriptive Darstellung.

	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
1 Mitose	3	2,7 %
2 Mitosen	12	10,9 %
4 Mitosen	10	9,1 %
5 Mitosen	3	2,7 %
8 Mitosen	1	0,9 %
12 Mitosen	4	3,6 %
Zahlreiche Mitosen vorhanden	8	7,3 %
Mitosen vorhanden	7	6,4 %
Keine Mitosen vorhanden	9	8,2 %
Keine Angabe	53	48,2 %
Gesamt	110	100,0 %

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung Mitoserate (Patienten mit 3, 6, 7, 9, 10, 11 Mitosen waren nicht vorhanden);  $\Sigma=110$ , 100 %

Klinisch-pathologische Merkmale des Studienkollektivs (n=110; 100%)		
	Zahl	%
<b>Geschlecht</b>		
Männlich	66	60 %
Weiblich	44	40 %
<b>Alter bei Erstoperation in Jahren</b>		
Median	58	
Mittelwert	56	
Minimum	14	
Maximum	79	
0-20 Jahre	2	2 %
21-40 Jahre	20	18 %
41-60 Jahre	37	34 %
61-80 Jahre	51	46 %
<b>Dicke des Primärtumors in mm</b>		
Median	2,55	
Mittelwert	3,23	
Minimum	0,75	
Maximum	15,00	
0,01-0,75	1,00	1 %
0,76-1,00	8,00	7 %
1,01-1,50	21,00	19 %
1,51-2,00	15,00	14 %
2,01-4,00	44,00	40 %
≥ 4,01	21,00	19 %
<b>Clark-Level</b>		
Clark-Level II	1	0,9 %
Clark-Level III	16	14,5 %
Clark-Level IV	76	69,1 %
Clark-Level V	9	8,2 %
Keine Angabe	8	7,3 %

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der klinisch-pathologischen Merkmale des Studienkollektivs im Überblick (ohne Mitoserate);  $\Sigma=110$ , 100 %

<b>Histologischer Typ des Primärtumors</b>		
NMM	45	40,9 %
SSM	35	31,8 %
Sekundär knotiges SSM	16	14,5 %
Amelanotisches malignes Melanom	6	5,5 %
ALM	8	7,3 %
<b>Merkmale des Primärtumors</b>		
Knotig	44	40,0 %
Akrolentiginös	1	0,9 %
Auf Nävus	8	7,3 %
Ulzeriert	26	23,6 %
Regression	7	6,4 %
Keine Angabe	24	21,8 %

Tabelle 9: Fortsetzung Häufigkeitsverteilung der klinisch-pathologischen Merkmale des Studienkollektivs im Überblick (ohne Mitoserate);  $\Sigma=110$ , 100 %

## 3.2 Ergebnisse der Sentinellympphonodektomie

### Anzahl positiver SLN

Im untersuchten Kollektiv von insgesamt 110 Patienten befanden sich ausschließlich Patienten mit positivem SLN Befund. Ein positiver SLN Befund ist definiert als ein metastatisch infiltrierter SLN. Die Anzahl positiver SLN pro Patient variierte von eins bis fünf. 52 Patienten (47,3 %) besaßen einen, 39 Patienten (35,5 %) zwei, 10 Patienten (9,1 %) drei, 7 Patienten (6,4 %) vier SLN und 2 Patienten (1,8 %) wiesen 5 SLN auf. (Tab. 10, 14)

Anzahl positiver SLN	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
1	52	47,3 %
2	39	35,5 %
3	10	9,1 %
4	7	6,4 %
5	2	1,8 %
Gesamt	110	100,0 %

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung Anzahl positiver SLN;  $\Sigma=110$ , 100 %

### Histologischer Befund SLN

Des Weiteren wurden die 110 positiven SLN unterteilt, ob Makro- oder Mikrometastasen vorlagen. (Tab. 11, 14)

Histologischer Befund SLN	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
Makrometastase	84	76,4 %
Mikrometastase	26	23,6 %
Gesamt	110	100,0 %

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung histologischer Befund SLN;  $\Sigma=110$ , 100 %

### Klassifikation nach Starz

Bei der Starz Klassifikation wird die Invasionstiefe der Melanommetastase vom Kapselrand des SLN gemessen (S1: < 0,3 mm, S2: 0,3-1,0 mm, S3: > 1,0 mm). [4]

Die meisten Patienten sind S2 (0,3-1,0 mm) zugeordnet worden (54 Patienten, 49 %). Bei 34 Patienten (31 %) lag die Invasion der Melanommetastase tiefer (S3: > 1,0 mm) und bei 22 Patienten (20 %) unter 0,3 mm (S1). (Abb. 17, Tab. 14)

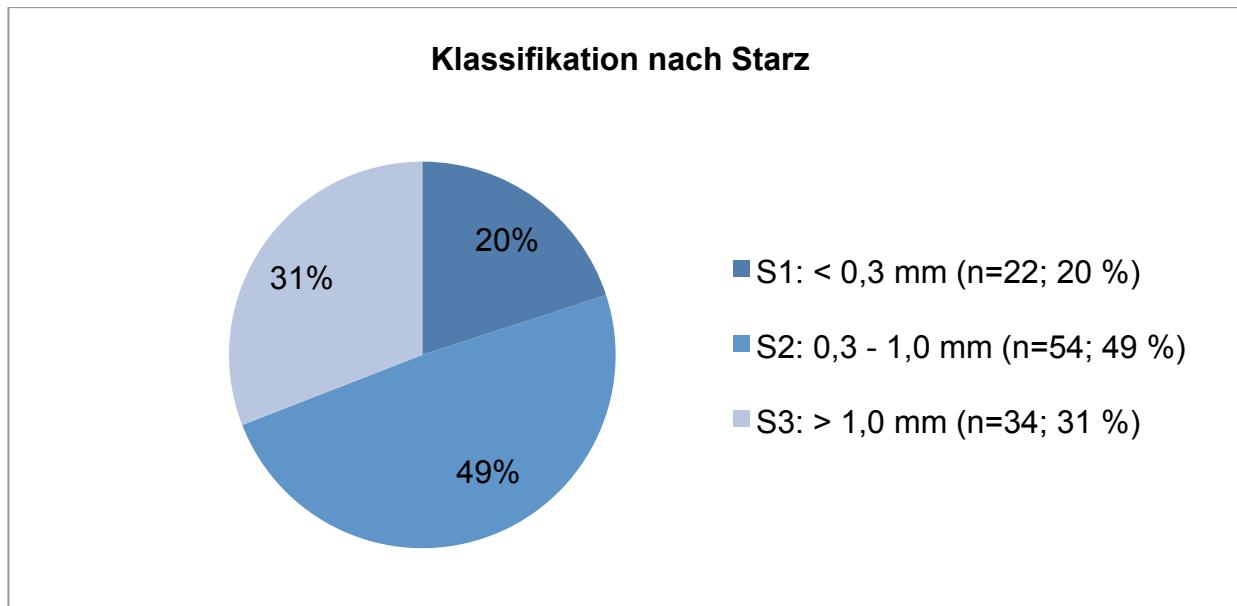


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung Klassifikation nach Starz;  $\Sigma=110$ , 100 %

### **Klassifikation nach Dewar II**

Bei der Dewar II Klassifikation wird die mikroanatomische Lage der Melanommetastase in Bezug zur Lymphknotenkapsel (subkapsulär, nicht-subkapsulär, unbekannt) bestimmt. [5]

Bei lediglich 5 Patienten (4,5 %) lag die Melanommetastase unter der Lymphknotenkapsel (subkapsulär) und bei fast allen Patienten (105, 95,5 %) nicht direkt unter der Kapsel (nicht-subkapsulär). (Abb. 18, Tab. 14)

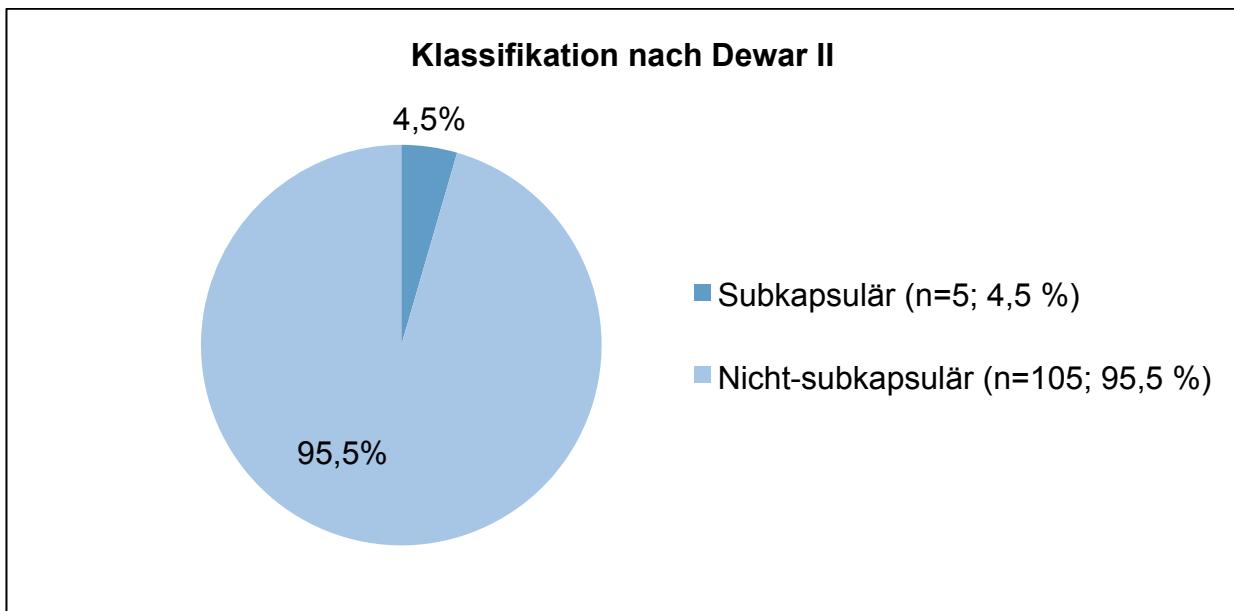


Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung Klassifikation nach Dewar II;  $\Sigma=110$ , 100 %

### Quotient

Zur Bestimmung des in dieser Arbeit untersuchten Quotienten wurde die maximale Invasionstiefe der Melanommetastase im Verhältnis zum maximalen Gesamtdurchmesser des SLN gesetzt. Der Mittelwert betrug 0,13 ( $\pm 0,10$ , Median 0,10). Der kleinste Wert lag bei 0,003 und der größte bei 0,50. (Tab. 12) Der Quotient wurde in Quotientenbereiche eingeteilt (0,003-0,08; 0,081-0,20; 0,21-0,50). 43 Patienten (39 %) waren im Bereich zwischen 0,003-0,08 und 42 (38 %) zwischen 0,081-0,20. In 25 Fällen (23 %) war der Quotient größer und diese Patienten wurden dem Bereich 0,21-0,50 zugeordnet. (Tab. 13)

Quotient	Wert
Mittelwert	0,13
Median	0,10
Standardabweichung	0,10
Minimum	0,003
Maximum	0,50

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung Quotient;  $\Sigma=110$ , 100 %

Quotientenbereich	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
0,003 - 0,08	43	39 %
0,081 - 0,20	42	38 %
0,21 - 0,50	25	23 %
Gesamt	110	100 %

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung Quotientenbereich;  $\Sigma=110$ , 100 %

<b>Klinisch-pathologische Merkmale SLN (n=110; 100%)</b>		
	Zahl	%
<b>Anzahl positiver SLN</b>		
1	52	47,3 %
2	39	35,5 %
3	10	9,1 %
4	7	6,4 %
5	2	1,8 %
<b>Histologischer Befund SLN</b>		
Makrometastase	84	76,4 %
Mikrometastase	26	23,6 %
<b>Klassifikation nach Starz</b>		
S1: < 0,3 mm	22	20,0 %
S2: 0,3-1,0 mm	54	49,1 %
S3: > 1,0 mm	34	30,9 %
<b>Klassifikation nach Dellar II</b>		
Subkapsulär	5	4,5 %
Nicht-subkapsulär	105	95,5 %

Tabelle 14: Klinisch-pathologische Merkmale SLN im Überblick

### 3.2.1 Stratifizierung der Sentinellympphonodektomie-Ergebnisse nach Patientenmerkmalen

#### Geschlecht bei positivem SLN

Von 110 Patienten waren 44 (40 %) weiblich und 66 (60 %) männlich. Von 84 Patienten (76,4 %) mit Makrometastase im SLN waren 30 (35,5 %) weiblich und 54 (64,3 %) männlich. Bei 26 Patienten (23,6 %) wurde eine Mikrometastase beschrieben, darunter waren 14 weiblich (53,8 %) und 12 männlich (46,2 %). (Abb. 19)

Anhand univariater Testverfahren (Chi-Quadrat-Test, Fisher-Test) konnte keine statistische Signifikanz zwischen der Merkmalsausprägung „Geschlecht“ und der Variablen „Histologischer Befund des positiven SLN“ nachgewiesen werden. Aufgrund kleiner Fallzahlen wurde hier ergänzend der Fisher-Test angewendet ( $p=0,099$ ). (Abb. 19)

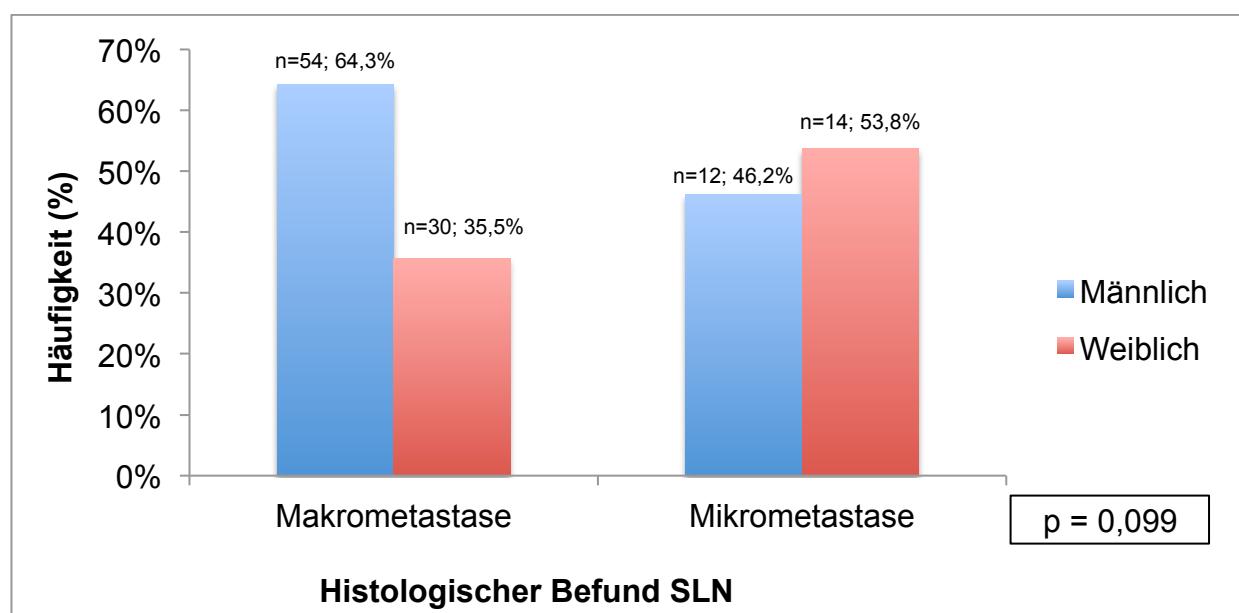


Abbildung 19: Geschlecht bei unterschiedlichem SLN;  $\Sigma=110$ , 100 %

#### Alter bei positivem SLN

Der Mittelwert bei Patienten mit Makrometastase im SLN lag bei 55 Jahren,  $\pm 15,3$  Jahre (Median 58 Jahre, Interquartilabstand (IQA) 42-67 Jahre) und bei Patienten mit Mikrometastase bei 59 Jahren,  $\pm 12$  Jahre (Median 60 Jahre, IQA 50-69 Jahre). Der

IQA beschreibt ein Streumaß in der deskriptiven Statistik. Hierbei wird die Breite des Intervall, in dem die mittleren 50 % der Stichprobenelemente liegen, angegeben. [162]

Bei Patienten mit Mikrometastasen zeigte sich ein annähernd symmetrischer Boxplot. (Abb. 20)

Mittels univariatem Testverfahren (Mann-Whitney-U-Test) ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Alter“ und der Variablen „Histologischer Befund des SLN“ feststellen ( $p=0,274$ ). Zusammenfassend ist erkennbar, dass sich bei Patienten mit Makrometastasen im SLN eine größere Altersspannweite ergab, weil in dieser Gruppe mehr jüngere Patienten zu finden waren. (Abb. 20)

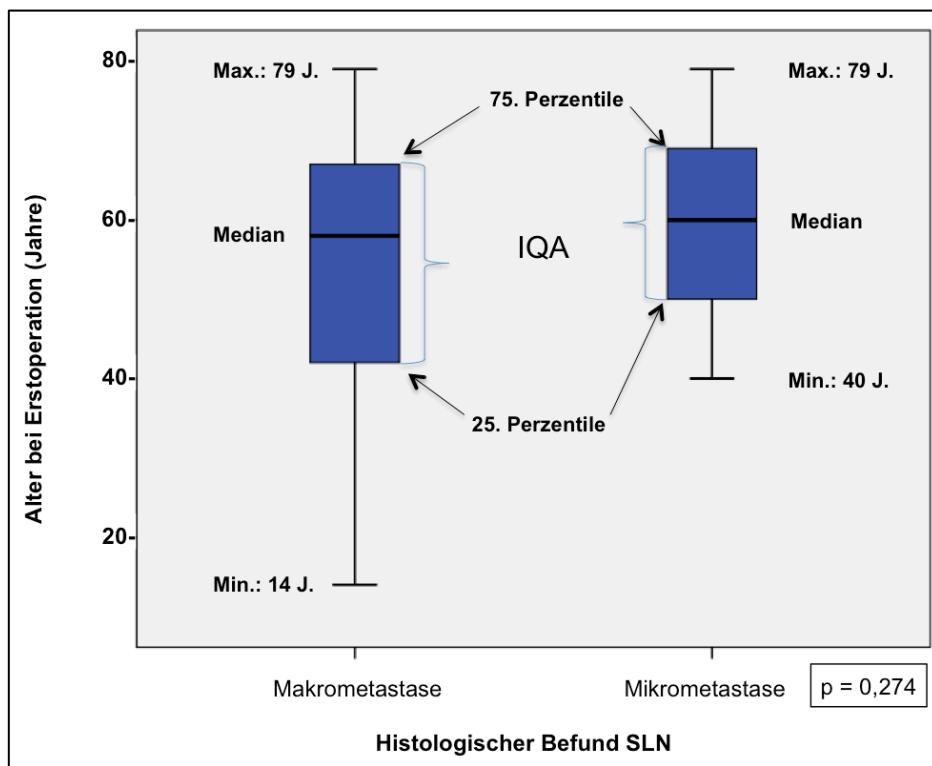


Abbildung 20: Alter bei unterschiedlichem SLN;  $\Sigma=110$ , 100 %

## **Dicke des Primärtumors bei positivem SLN**

In der Patientengruppe mit einer Primärtumordicke < 0,75 mm wurde bei einem Patienten (3,8 %) eine Mikrometastase beschrieben. Im SLN von Patienten mit einer Tumordicke zwischen 0,76-1,00 mm waren bei zwei Fällen (2,4 %) eine Makrometastase und bei sechs Fällen (23,1 %) eine Mikrometastase nachweisbar. (Abb. 21)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mit steigender Tumordicke der Anteil an Makrometastasen im SLN zugenommen hatte: Lag die Dicke des Primärtumors zwischen 2,01 und 4,00 mm waren in dieser Gruppe 38 Patienten (45,2 %) mit Makro- und 6 Patienten (23,1 %) mit Mikrometastase beschrieben worden. Der Mittelwert der Tumordicke bei Patienten mit Makrometastase lag bei 3,71 mm,  $\pm$  3,11 mm (Median 2,80 mm) und der IQR bei 1,65-3,85 mm. Bei Patienten mit Mikrometastase im SLN lag der Mittelwert der Tumordicke bei 2,15 mm,  $\pm$  1,76 mm (Median 1,44 mm) und der IQR bei 1,00-2,81 mm. Die minimale Dicke lag bei Patienten mit Makro- und Mikrometastase im SLN annähernd gleich (0,95 mm und 0,75 mm), jedoch gab es bei der maximalen Dicke Unterschiede. Makrometastasen wiesen eine Primärtumordicke von maximal 15,00 mm auf, wohingegen SLN mit Mikrometastasen lediglich 8,00 mm als maximal gemessene Primärtumordicke zeigten. (Abb. 21)

Bei Patienten mit Makrometastasen zeigte sich ein annähernd symmetrischer Boxplot. (Abb. 21)

Durch univariates Testverfahren (Mann-Whitney-U-Test) konnte eine statistische Signifikanz zwischen der Merkmalsausprägung „Dicke des Primärtumors in mm“ und der Variablen „Histologischer Befund des positiven SLN“ gezeigt werden. ( $p=0,001$ ) (Abb. 21)

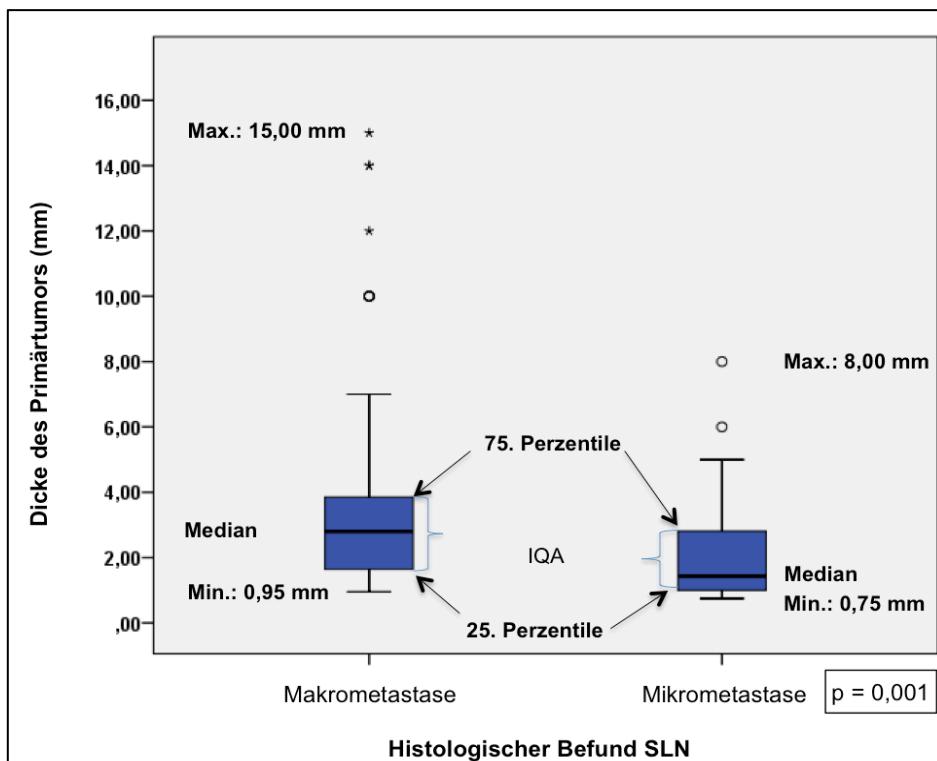


Abbildung 21: Dicke des Primärtumors bei unterschiedlichem SLN, o: milde Ausreißer, \*: extreme Ausreißer;  $\Sigma=110$ , 100 %

### Histologischer Typ des Primärtumors bei positivem SLN

Der häufigste Primärtumortyp war ein NMM (45 von insgesamt 110 Patienten, 40,9 %). 35 Patienten von 110 (31,8 %) wiesen ein SSM auf. 6 Patienten von 110 (5,5 %) hatten ein amelanotisches Melanom und 16 von 110 (14,5 %) ein sekundär knotiges SSM. Ein ALM trat bei 8 von 110 Patienten (7,3 %) auf.

Patienten mit NMM hatten in 39 Fällen (86,7 %) Makrometastasen im SLN, bei 6 Patienten (13,3 %) wurde eine Mikrometastase beschrieben. Lag ein SSM vor, war der SLN in 18 Fällen (51,4 %) mit Makrometastasen befallen und in 17 Fällen (48,6 %) mit einer Mikrometastase dokumentiert worden und entsprach einer fast gleichen Verteilung. Bei 16 von 110 Patienten (14,5 %) mit einem sekundär knotigen SSM waren bei 13 Patienten (81,3 %) Makrometastasen und in 3 Fällen (18,8 %) eine Mikrometastase zu erheben. Sowohl bei Patienten mit einem amelanotischen malignen Melanom (6 Patienten, 100 %), als auch bei Patienten mit ALM waren ausschließlich Makrometastasen beschrieben worden (8 Patienten, 100 %). (Abb. 22)

Durch univariates Testverfahren (Chi-Quadrat-Test) wurde eine statistische Signifikanz zwischen der Merkmalsausprägung „Histologischer Typ des Primärtumors“ sowie der Variablen „Histologischer Befund des positiven SLN“ demonstriert ( $p=0,001$ ). (Abb. 22)

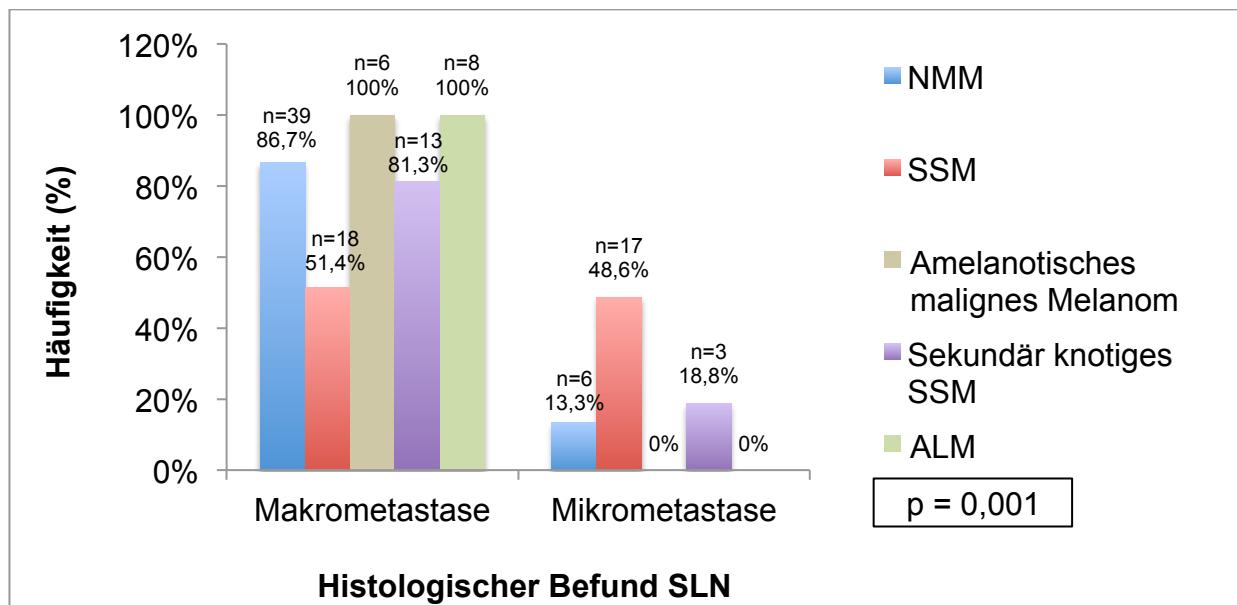


Abbildung 22: Histologischer Typ des Primärtumors bei unterschiedlichem SLN;  $\Sigma=110$ , 100 %

### Merkmale des Primärtumors bei positivem SLN

Knotige Anteile im Primärtumor zeigten sich bei 39 von 84 Patienten (46,4 %) mit Makrometastasen im SLN. In der hier vorliegenden Analyse wurde auf die weitere histopathologische Zuordnung zum NMM und sekundär knotigen SSM verzichtet. Ulzerierte Primärtumore hatten 23 Patienten (27,4 %) mit Makrometastasen. Den drittgrößten Anteil stellten Patienten mit Makrometastasen im SLN dar, bei denen es in der Patientenakte zum Primärtumor keine weiteren Angaben gab (15 von 24 Patienten, 17,9 %). Bei 5 von 84 Patienten (6 %) mit Makrometastasen basierte der Primärtumor auf einem Nävus. Gleich verteilt waren Patienten mit Makrometastase und dokumentierten akrolentiginösen Anteilen und beschriebener Regression (jeweils 1 Patient von 84, 1,2%). (Abb. 23)

Von insgesamt 26 Patienten mit Mikrometastase (23,6 %) im SLN waren bei 9 Patienten (34,6 %) keine Angaben bezüglich der Merkmale des Primärtumors vorhanden. Annähernd gleich verteilt waren Patienten mit einer Mikrometastase im

SLN und knotigen Anteilen im Primärtumor (5 von 26 Fälle, 19,2 %) und Regression (6 von 26 Patienten, 23,1 %). Gleich verteilt waren Patienten mit beschriebener Mikrometastase und einem Primärtumor basierend auf einem Nävus sowie einem Primärtumor mit ulzerierten Anteilen (jeweils 3 von 26 Patienten, 11,5 %). Kein Patient mit Mikrometastase wies das Merkmal „akrolentiginös“ auf. (Abb. 23)

Mittels univariatem Testverfahren (Chi-Quadrat-Test) wurde zwischen der Merkmalsausprägung „Merkmale des Primärtumors“ und der Variablen „Histologischer Befund des SLN“ eine statistische Signifikanz aufgezeigt ( $p<0,001$ ). (Abb. 23)

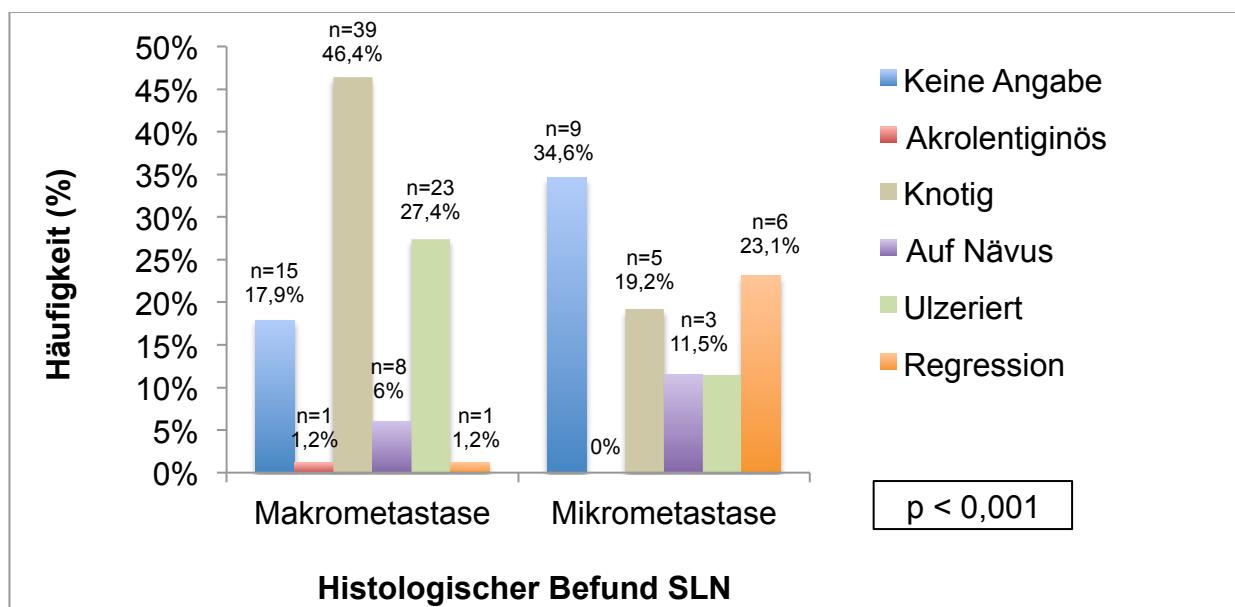


Abbildung 23: Merkmale des Primärtumors bei unterschiedlichem SLN;  $\Sigma=110$ , 100 %

### Klassifikation nach Starz bei positivem SLN

Bei der Starz Klassifikation wird die Invasionstiefe der Melanommetastase vom Kapselrand des SLN gemessen (S1: < 0,3 mm, S2: 0,3-1,0 mm, S3: > 1,0 mm). [4] Nachfolgend wurde die Invasionstiefe der Melanommetastase nach der Starz Klassifikation sowie das Vorhandensein von Makro- oder Mikrometastasen untersucht:

S1: Makrometastasen vorhanden bei 14 von 22 Patienten (63,6 %), Mikrometastasen bei 8 von 22 (36,4 %).

S2: Makrometastasen vorhanden bei 42 von 54 (77,8 %), Mikrometastasen bei 12 von 54 (22,2 %).

S3: Makrometastasen vorhanden bei 28 von 34 (82,4 %), Mikrometastasen bei 6 von 34 (17,6 %).

Mittels univariatem Testverfahren (Chi-Quadrat-Test) konnte keine statistische Signifikanz zwischen der Merkmalsausprägung „Starz“ und der Variablen „Histologischer Befund des SLN“ ermittelt werden ( $p=0,258$ ).

### **Klassifikation nach Dewar II bei positivem SLN**

Bei der Dewar II Klassifikation wird die mikroanatomische Lage der Melanommetastase in Bezug zur Lymphknotenkapsel (subkapsulär, nicht-subkapsulär, unbekannt) bestimmt. [5] 84 Patienten von 110 (76,4 %) hatten Makrometastasen im SLN und 26 von 110 (23,6 %) Mikrometastasen.

Subkapsulär: Makrometastasen vorhanden bei allen 5 Patienten (100 %), kein Patient wies Mikrometastasen auf.

Nicht-subkapsulär: Makrometastasen vorhanden bei 79 von 105 Patienten (75,2 %), Mikrometastasen bei 26 von 105 (24,8 %).

Bei keinem Patienten war die mikroanatomische Lage der Melanommetastase unbekannt.

Durch univariate Testverfahren (Chi-Quadrat-Test, Fisher-Test) konnte keine statistische Signifikanz zwischen der Merkmalsausprägung „Dewar II“ und der Variablen „Histologischer Befund des SLN“ untersucht werden. Aufgrund kleiner Fallzahlen wurde hier ergänzend der Fisher-Test angewendet. Die exakte Signifikanz nach Fisher betrug  $p=0,337$ .

### **Quotient bei positivem SLN**

Es wurde ein Quotient zur Veranschaulichung der Tumorlast im SLN in Relation zur SLN Größe gebildet. Zur Bestimmung des Quotienten wurde die maximale Invasionstiefe der Melanommetastase im Verhältnis zum maximalen Gesamtdurchmesser des SLN gesetzt. Der kleinste Wert lag sowohl bei Patienten mit makrometastatischem als auch mikrometastatischem Befall des SLN bei 0,01. Der größte Wert lag bei SLN mit beschriebener Makrometastase bei 0,50 und bei

vorhandener Mikrometastase bei 0,29. Als Mittelwert ergab sich  $0,14 \pm 0,10$  (Median 0,12; IQA 0,07-0,21) für nachgewiesene Makrometastase, sowie  $0,09 \pm 0,08$  (Median 0,06; IQA 0,04-0,11) für beschriebene Mikrometastase. Die kleinen Kreise oberhalb des Boxplots beschreiben die milden Ausreißer. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich bei einem makrometastatisch befallenen SLN größere Quotienten bestimmen ließen als bei SLN mit Mikrometastasen. (Abb. 24, Tab. 15)

Durch univariates Testverfahren (Mann-Whitney-U-Test) konnte eine statistische Signifikanz zwischen der Merkmalsausprägung „Quotient“ und der Variablen „Histologischer Befund des SLN“ ermittelt werden ( $p=0,004$ ). (Abb. 24)

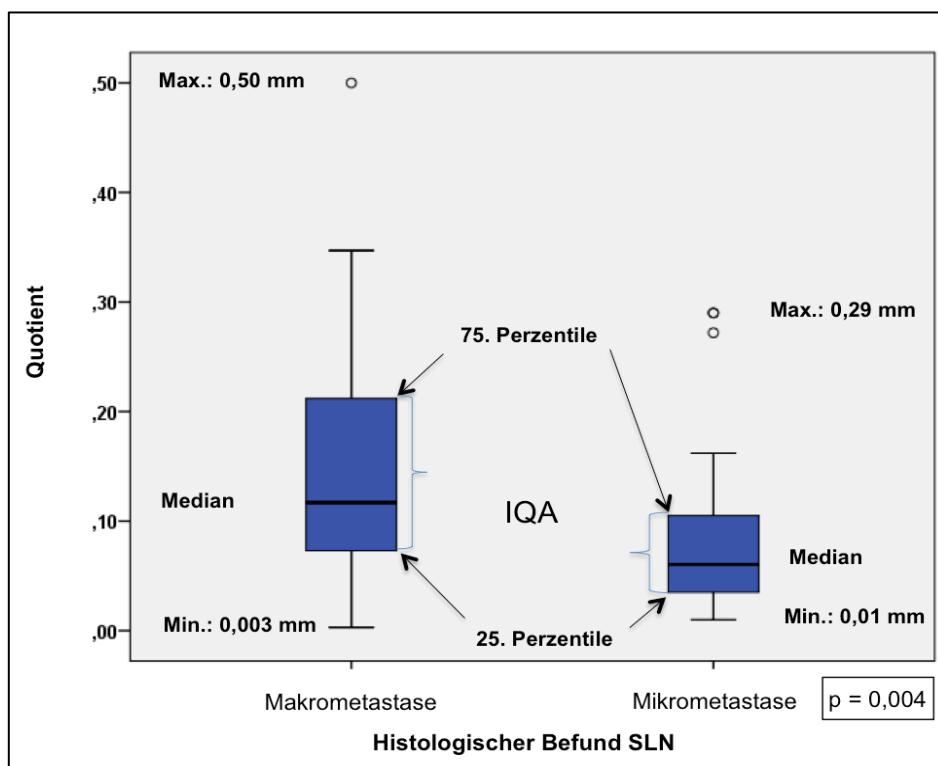


Abbildung 24: Quotient bei unterschiedlichem SLN, o: milde Ausreißer;  $\Sigma=110$ , 100 %

	<b>Makrometastase</b>	<b>Mikrometastase</b>	<b>Gesamt</b>
Median	0,12	0,06	0,10
Mittelwert	0,14	0,09	0,13
Standardabweichung	0,10	0,08	0,10
Minimum	0,003	0,01	0,003
Maximum	0,50	0,29	0,50
25. Perzentile	0,07	0,04	0,06
75. Perzentile	0,21	0,11	0,18
Gültige Anzahl	84	26	110

Tabelle 15: Quotient bei unterschiedlichem SLN;  $\Sigma=110$ , 100 %

### **Zusammenfassung univariater Analysen des positiven SLN**

Zusammenfassend zeigten univariante Verfahren eine statistische Signifikanz zwischen dem SLN-Status und den Patientenmerkmalen „Histologischer Typ des Primärtumors“ ( $p=0,001$ ), „Merkmale des Primärtumors“ ( $p<0,001$ ), „Dicke des Primärtumors“ ( $p=0,001$ ) und „Quotient“ ( $p=0,004$ ). Bei den restlichen Patientenmerkmalen („Klassifikation nach Dewar und Starz“, „Alter bei Erstoperation“ und „Geschlecht“) bestand kein signifikanter Zusammenhang.

### **3.3 Ergebnisse der kompletten regionären Lymphknotendissektion**

Im Folgenden werden diejenigen Lymphknoten als non-Sentinel Lymphknoten (NSLN) beschrieben, die dem SLN nachgeschaltet sind und bei der CLND bei positiven SLN entfernt werden. Als positive NSLN werden metastatisch befallene NSLN bezeichnet und nicht befallene als negative NSLN.

In der vorliegenden Arbeit wurden diejenigen CLND Befunde als positiv bezeichnet, die positive NSLN aufzeigten. Als CLND negativ galten Befunde, bei denen die NSLN negativ waren.

Von ursprünglich 110 Patienten (100 %) wurde bei 27 (24,5 %) keine CLND durchgeführt. Deshalb wurden diese 27 Patienten von der weiteren Auswertung ausgeschlossen und es ergab sich als neue Bezugsgröße 83 Patienten. Von den 83 Fällen

(100 %) waren bei 24 (28,9 %) weitere Lymphknoten metastatisch infiltriert (NSLN positiv) und bei 59 (71,0 %) nicht (NSLN negativ). (Tab. 16)

CLND Befund	Häufigkeit	Prozent
NSLN positiv	24	28,9 %
NSLN negativ	59	71,1 %
Gesamt	83	100,0 %

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung CLND Befund;  $\Sigma=83$ , 100 %

### 3.3.1 Stratifizierung der Ergebnisse der kompletten regionären Lymphknotendissektion nach Patientenmerkmalen

#### **Geschlecht bei positivem und negativem CLND Befund**

Von insgesamt 33 weiblichen Patienten war in 7 Fällen (21,2 %) der CLND Befund positiv und in 26 Fällen (78,8 %) negativ. Von insgesamt 50 männlichen Patienten hatten 17 (34,0 %) einen positiven CLND Befund und 33 (66,0 %) einen negativen. (Abb. 25)

Mittels univariater Testverfahren (Chi-Quadrat-Test, Fisher-Test) ließ sich keine statistische Signifikanz zwischen der Merkmalsausprägung „Geschlecht“ und der Variablen „Ergebnis der CLND“ aufzeigen. Aufgrund kleiner Fallzahlen wurde hier ergänzend der Fisher-Test angewendet ( $p=0,229$ ). (Abb. 25)

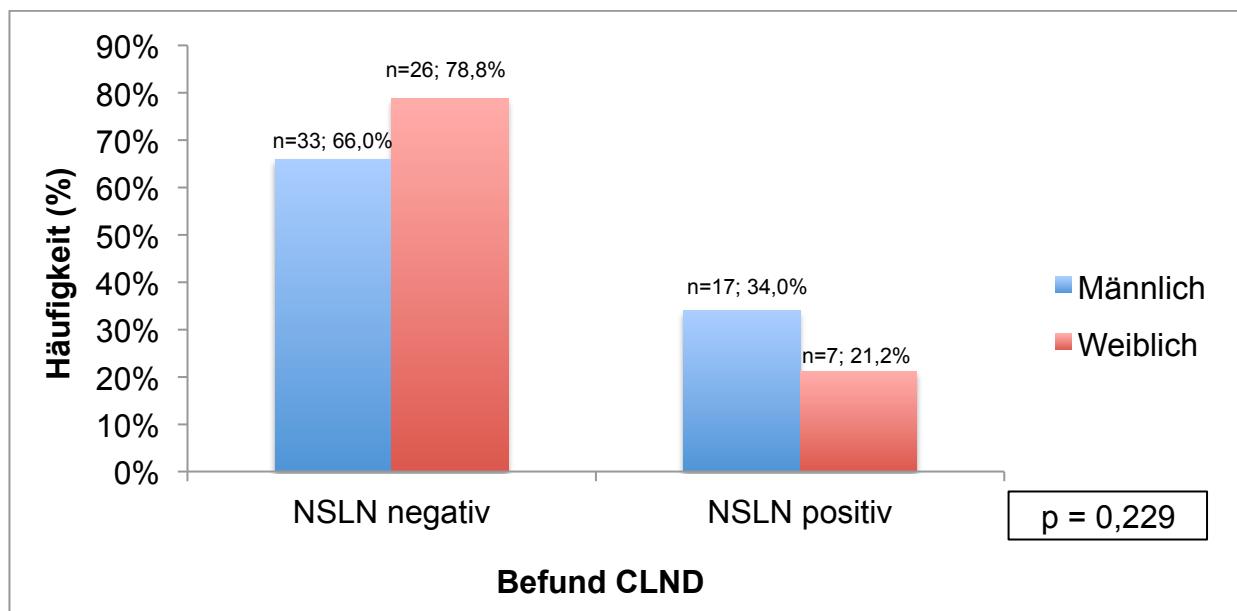


Abbildung 25: Geschlecht bei unterschiedlichem CLND Befund;  $\Sigma=83$ , 100 %

#### **Alter bei positivem und negativem CLND Befund**

Das mittlere Alter bei Patienten mit positiven CLND Befund lag bei 49 Jahren ( $\pm 16,34$  Jahre, Median 44 Jahre, IQA 39-59 Jahre). Der jüngste Patient in dieser Gruppe war 14 Jahre und der älteste 79 Jahre alt. Bei negativem CLND Befund lag das mittlere Alter bei 57 Jahren ( $\pm 14,61$  Jahre, Median 58 Jahre, IQA 44-70 Jahre). Der jüngste Patient war in dieser Gruppe 18 und der älteste 79 Jahre alt. (Abb. 26)

Bei Patienten mit negativem CLND zeigte sich ein annähernd symmetrischer Boxplot. (Abb. 26)

Durch Anwendung eines univariaten Testverfahrens (Mann-Whitney-U-Test) wurde eine statistische Signifikanz zwischen der Merkmalsausprägung „Alter“ und der Variablen „Ergebnis der CLND“ nachgewiesen ( $p=0,036$ ). (Abb. 26)

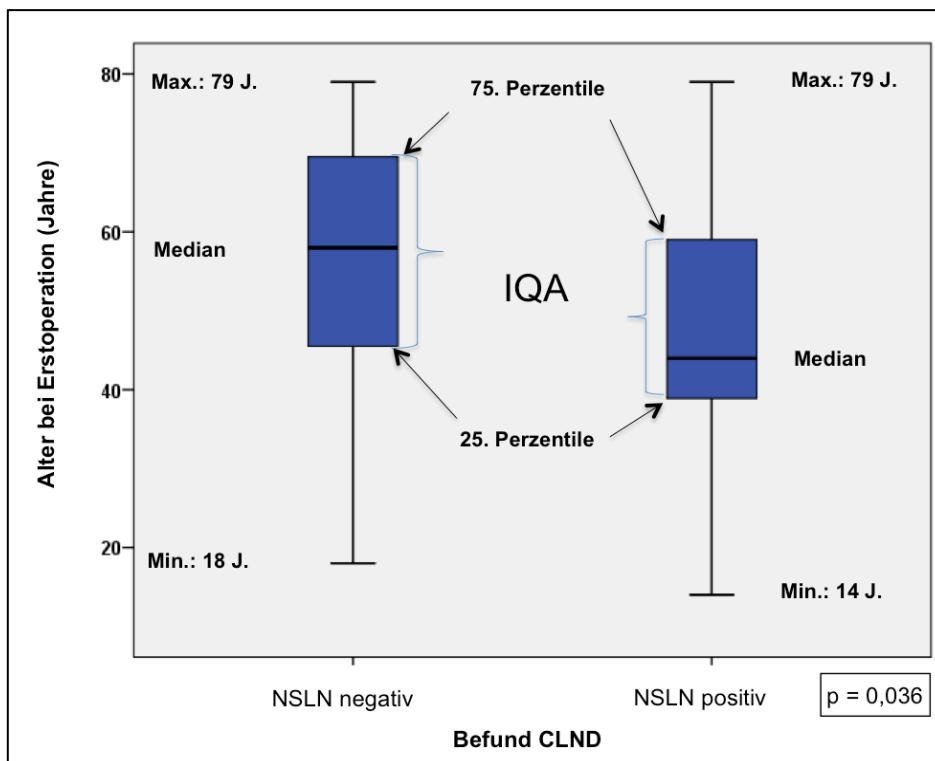


Abbildung 26: Alter bei unterschiedlichem Ergebnis der CLND;  $\Sigma=83$ , 100 %

#### **Dicke des Primärtumors bei positivem und negativem CLND Befund**

Der Mittelwert der Tumordicke bei Patienten mit positivem CLND Befund lag bei 2,95 mm ( $\pm 2,09$  mm, Median 2,40 mm). Die kleinste Primärtumordicke in dieser Gruppe wurde mit 1,10 mm und die größte mit 10 mm beschrieben. Bei Patienten mit negativem CLND Befund lag der Mittelwert der Tumordicke bei 3,16 mm ( $\pm 1,99$  mm, Median 2,92 mm). (Abb. 27)

Mittels univariatem Testverfahren (Mann-Whitney-U-Test) ergab sich keine Signifikanz zwischen der Merkmalsausprägung „Dicke des Primärtumors“ und der Variablen „Ergebnis der CLND“ ( $p=0,396$ ). (Abb. 27)

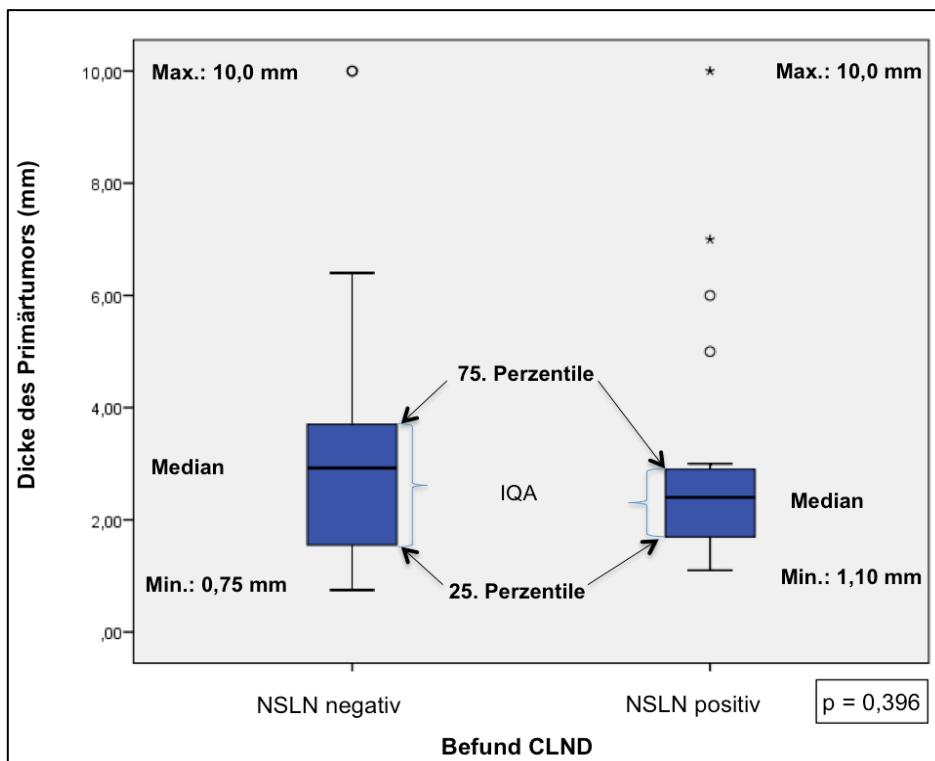


Abbildung 27: Dicke des Primärtumors bei unterschiedlichem CLND Befund, o: milde Ausreißer, \*: extreme Ausreißer;  $\Sigma=83$ , 100 %

### Histologischer Typ des Primärtumors bei positivem und negativem CLND Befund

Bei NMM waren in 7 von 31 Fällen (22,6 %) positive und in 24 von 31 (77,4 %) negative NSLN gefunden worden. Lag ein SSM vor, wurden bei 8 von 25 Patienten (32,0 %) positive und bei 17 von 25 (68,0 %) negative NSLN nachgewiesen. Bei Patienten mit einem sekundär knotigen SSM wiesen 4 von 14 Patienten (28,6 %) einen positiven und 10 von 14 (71,4 %) einen negativen CLND Befund auf. Patienten mit einem amelanotischen malignen Melanom waren bei der Hälfte der Patienten (50,0 %) NSLN positiv und negativ. War der Primärtumortyp ein ALM lagen bei lediglich 2 von 7 Patienten (28,6 %) positive und bei 5 von 7 (71,4 %) negative NSLN vor.

Univariate Testverfahren (Chi-Quadrat-Test, Fisher-Test) wiesen keine statistische Signifikanz zwischen der Merkmalsausprägung „Histologischer Typ des Primärtumors“

und der Variablen „Ergebnis der CLND“ auf. Aufgrund kleiner Fallzahlen wurde hier ergänzend der Fisher-Test angewendet ( $p=0,724$ ).

### **Merkmale des Primärtumors bei positivem und negativem CLND Befund**

Bei 83 Patienten (100 %) mit positivem SLN wurde eine CLND durchgeführt. Davon zeigte ein Patient (1,2 %) akrolentiginöse Anteile im Primärtumor auf und 32 (38,6 %) knotige. Ulzerierte Anteile hatten 22 von 83 Patienten (26,5 %) und 3 (3,6 %) wiesen eine Regression auf. Bei 8 von 83 Patienten (9,6 %) mit durchgeföhrter CLND war der Primärtumor basierend auf einem Nävus. Keine Angabe zu den Merkmalen des Primärtumors gab es bei 17 der 83 Patienten (20,5 %).

Patienten mit knotigen Melanomen hatten in 9 von 32 Fällen (28,1 %) positive und in 23 von 32 (71,9 %) negative CLND Befunde. Wurde der Primärtumor als „akrolentiginös“ beschrieben, war bei einem Patienten (100 %) ein positiver CLND Befund vorhanden. Bei Primärtumoren, basierend auf einem Nävus, war in 3 von 8 Fällen (37,5 %) der CLND Befund positiv und bei 5 (62,5 %) negativ. Bei ulzerierten Primärtumoren wurde bei 6 von 22 Patienten (27,3 %) ein positiver CLND Befund erhoben und bei 16 (72,7 %) ein negativer. Eine Regression zeigte einer von 3 Patienten (33,3 %) mit positivem NSLN und 2 (66,7 %) mit negativen NSLN. Keine Angaben zum Merkmal des Primärtumors gab es bei 4 von 17 Patienten (23,5 %) mit positivem und bei 13 (76,5 %) mit negativem NSLN.

Mittels univariater Testverfahren (Chi-Quadrat-Test, Fisher-Test) konnte keine statistische Signifikanz zwischen der Merkmalsausprägung „Merkmale des Primärtumors“ und der Variablen „Ergebnis der CLND“ nachgewiesen werden. Aufgrund kleiner Fallzahlen wurde hier ergänzend der Fisher-Test angewendet ( $p=0,719$ ).

### **Klassifikation nach Starz bei positivem und negativem CLND Befund**

18 von 83 Patienten (21,7 %) mit durchgeföhrter CLND waren in S1 eingruppiert worden und 43 von 83 (51,8 %) in S2. Melanommetastasen, die sich tiefer als 1,0 mm im NSLN befanden (S3), wurden bei 22 von 83 Patienten (26,5 %) mit durchgeföhrter CLND gefunden. In der folgenden Analyse wurde die Starz Klassifikation mit dem CLND Befund untersucht:

S1: CLND positiv bei 4 von 18 Patienten (22,2 %) und CLND negativ bei 14 (77,8 %)

S2: CLND positiv bei 14 von 43 Patienten (32,6 %) und CLND negativ bei 29 (67,4 %)

S3: CLND positiv bei 6 von 22 Patienten (27,3 %) und CLND negativ bei 16 (72,7 %)

Mittels univariater Testverfahren (Chi-Quadrat-Test, Fisher-Test) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Merkmalsausprägung „Starz“ und der Variablen „Ergebnis der CLND“. Aufgrund kleiner Fallzahlen wurde hier ergänzend der Fisher-Test angewendet. Hierbei ergab sich ein  $p=0,772$ .

### **Klassifikation nach Dewar II bei positivem und negativem CLND Befund**

Bei 3 von 83 Patienten (3,6 %) mit durchgeführter CLND lag die Melanommetastase subkapsulär und bei 80 von 83 (96,4 %) nicht-subkapsulär. In der folgenden Analyse wurde die Dewar II Klassifikation mit dem CLND Befund untersucht:

Subkapsulär: bei insgesamt 3 Patienten (100 %) war der CLND Befund negativ

Nicht-subkapsulär: CLND positiv bei 24 von 80 Patienten (30 %) und CLND negativ bei 56 (70,0 %)

Mittels univariater Testverfahren (Chi-Quadrat-Test, Fisher-Test) ließ sich keine statistische Signifikanz zwischen der Merkmalsausprägung „Dewar II“ und der Variablen „Ergebnis der CLND“ nachweisen. Aufgrund kleiner Fallzahlen wurde hier ergänzend der Fisher-Test angewendet ( $p=0,553$ ).

### **Quotient bei positivem und negativem CLND Befund**

Bei Patienten mit positivem CLND Befund (28,92 %) lag der Mittelwert des Quotienten bei  $0,14 (\pm 0,11$ ; Median 0,14). Das Minimum lag hier bei 0,02 und das Maximum bei 0,50. Bei Patienten mit negativen NSLN (71,08 %) lag der Mittelwert des Quotienten bei  $0,12 (\pm 0,09$ ; Median 0,11). Der minimale Wert lag hier bei 0,01 und der maximale bei 0,35. (Abb. 28)

Bei Patienten mit negativem CLND zeigte sich ein annähernd symmetrischer Boxplot. Milde Ausreißer wurden mit kleinen Kreisen gekennzeichnet. (Abb. 28)

Durch univariates Testverfahren (Mann-Whitney-U-Test) ergab sich keine statistische Signifikanz zwischen der Merkmalsausprägung „Quotient“ und der Variablen „Ergebnis der CLND“ ( $p=0,282$ ). (Abb. 28)

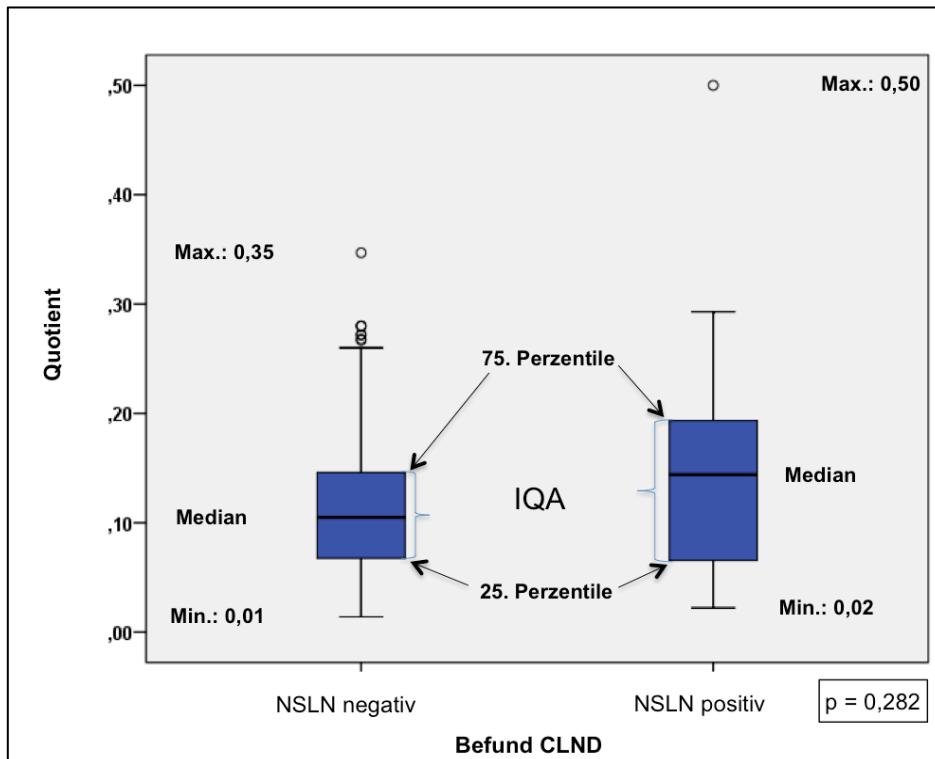


Abbildung 28: Quotient bei unterschiedlichem CLND Befund, o: milde Ausreißer;  $\Sigma=83$ , 100 %

### Ergebnisse univariater Analysen des CLND

Zusammenfassend zeigte sich hier eine statistische Signifikanz zwischen dem CLND-Status und dem Patientenmerkmal „Alter“ ( $p=0,036$ ). Die weiteren Patientenmerkmale („Geschlecht, Histologischer Typ des Primärtumors, Merkmale und Dicke des Primärtumors, Klassifikation nach Starz und Deward II und der Quotient“) wiesen keinen statistischen Zusammenhang auf.

### 3.4 Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen

Von 110 Patienten gab es für einen Patienten keine dokumentierten Follow-Up Daten, somit wurde dieser aus der nachfolgenden statistischen Auswertung herausgenommen. Bei 109 Patienten wurden die folgenden Analysen für das erkrankungsfreie

Überleben (DFS) und das Gesamtüberleben (OS) durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum lag bei 5 Jahren für das DFS und OS. Für das DFS wurde die 5-Jahres-DFS-Rate (5-J-DFS-Rate) und für das OS die 5-Jahres-OS-Rate (5-J-OS-Rate) erhoben.

Das DFS ist in der hier vorliegenden Arbeit definiert als das Zeitintervall zwischen Abschluss einer Primärtherapie bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs, einer Lymphknoten- oder Fernmetastase, im Folgenden als Rezidiv zusammengefasst, und das OS als die Zeit bis zum Eintreten des Todes. [162]

### **Erstprogression**

Bei dem Großteil der Patienten (76 Patienten, 70 %) trat keine Progression auf. Bei 33 von 109 Patienten (30 %) wurde eine Progression beschrieben. (Abb. 29)

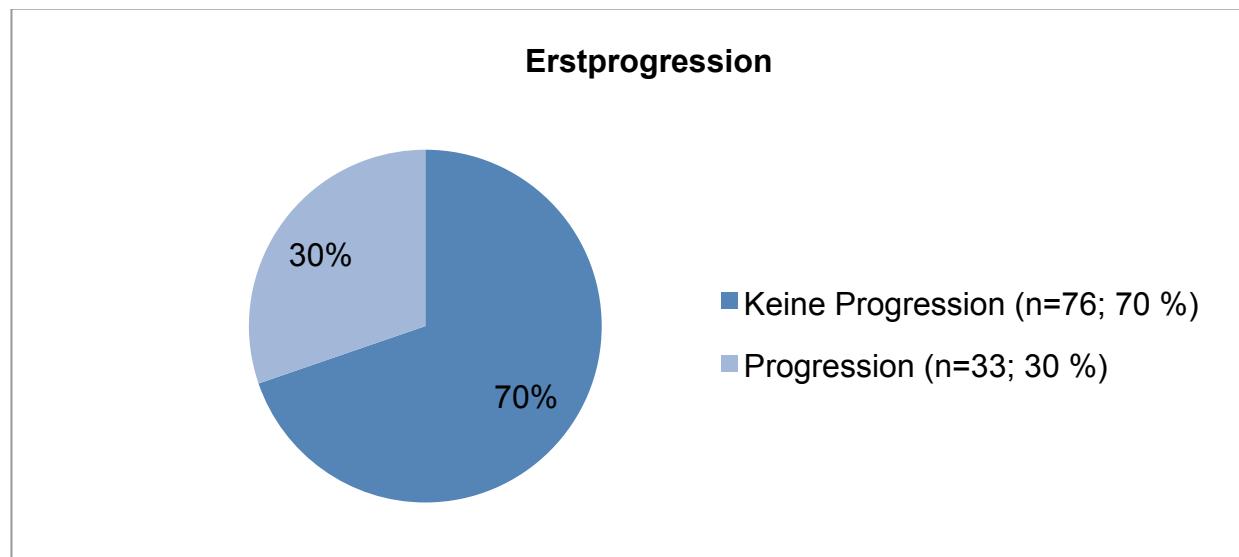


Abbildung 29: Häufigkeitsverteilung Erstprogression;  $\Sigma=109$ , 100 %

### **Art der Erstprogression**

Bei der Art der Erstprogression wurde beschrieben, ob ein Lokalrezidiv, eine Lymphknoten- oder eine Fernmetastase vorlag. Bei 76 Patienten trat keine Progression ein. (Tab. 17) Deswegen wurden diese Patienten in die folgende Auswertung nicht mit einbezogen. Somit ergab sich als Bezugsgröße 33 Patienten (100 %). Bei der Art der Erstprogression zeigte sich, dass bei den meisten Patienten eine Fernmetastasierung vorlag (15 Patienten, 45,5 %). Bei 8 Patienten (24,2 %)

wurde eine Lymphknotenmetastase dokumentiert und bei 3 (9,1 %) ein Lokalrezidiv. Bei 7 Patienten (21,2 %) gab es keine Angaben zur Tumorprogression. (Tab. 17)

Art der Erstprogression	Häufigkeit	Prozent (%)
Lokalrezidiv	3	9,1 %
Lymphknotenmetastase	8	24,2 %
Fernmetastase	15	45,5 %
Keine Angabe	7	21,2 %
Gesamt	33	100,0 %

Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung Art der Erstprogression;  $\Sigma=33$ , 100 %

93 der 109 Patienten (85 %) im Beobachtungszeitraum überlebten und 16 (15 %) sind verstorben. (Abb. 30)

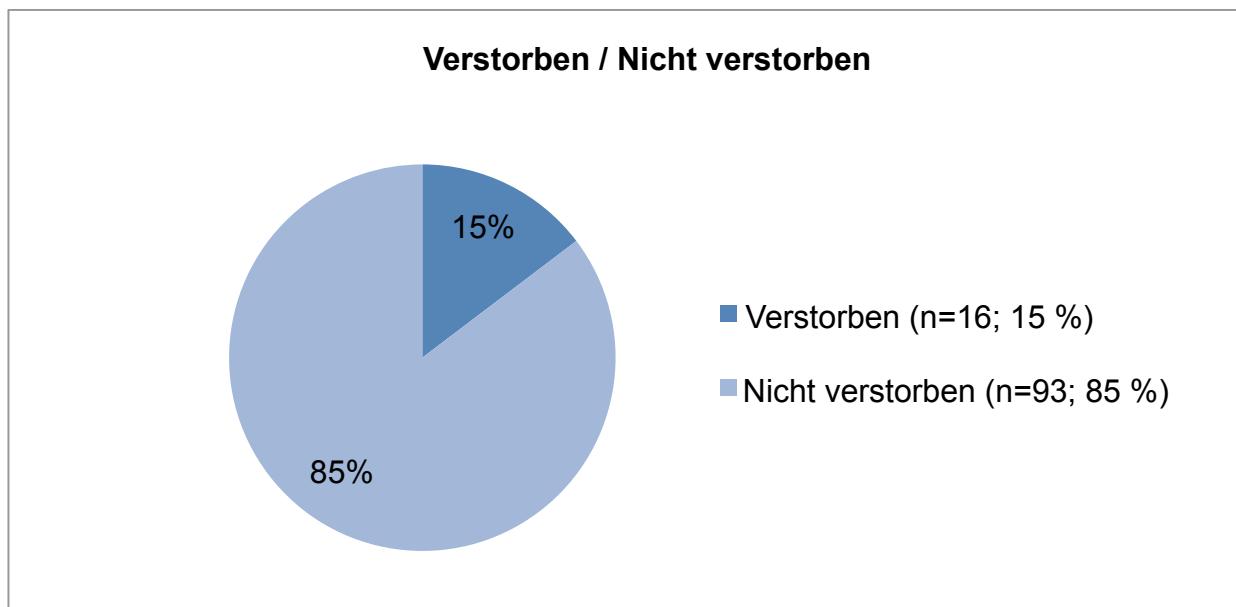


Abbildung 30: Häufigkeitsverteilung verstorben / nicht verstorben;  $\Sigma=109$ , 100 %

### 3.4.1 Stratifizierung des erkrankungsfreien Überlebens nach Patientenmerkmalen

Bei den hier vorliegenden Patientendaten hatten 33 Patienten eine Progression. Somit sind für das DFS 33 Ereignisse zu erwarten gewesen. Für einen Patienten von insgesamt 110 gab es keine Follow-Up Daten. Somit wurden bei 109 Patienten die Analysen für das erkrankungsfreie und das Gesamtüberleben durchgeführt. Hierbei wurde der Median der Überlebenszeit angegeben, sofern dieser erreicht wurde. Der Median beschreibt beim DFS den Zeitpunkt, zu dem die Hälfte der Patienten ein Ereignis (Progression) erlitten hat. [160, 162]

Zum Vergleich zweier Gruppen wurden univariate Überlebenszeitanalysen mittels Log Rank Test durchgeführt. Hierbei sollten Merkmale des Patientenkollektivs identifiziert werden, die zu einer erhöhten Progressionsrate führen können.

Das DFS wurde im Folgenden mit Kaplan-Meier Verfahren analysiert. Zum Vergleich zweier Gruppen wurden Cut-offs definiert, um die Aussagekraft zu verstärken, wenn in kleineren Gruppen ungenügend Patienten zu erwarten gewesen wären. Hierbei wurde jeweils der Median des zu untersuchenden Parameters verwendet: beim Alter bei Erstoperation 58 Jahre, bei der Dicke des Primärtumors 2,55 mm und beim Quotienten 0,10. Es wurden alle Patienten analysiert, die sich sowohl unter als auch über dem Cut-off befanden. Bei den Kaplan-Meier Überlebenskurven sind die Zensierungen (Beobachtungen) ebenfalls aufgeführt. Diese zeigen, dass bis zu einem definierten Zeitpunkt noch kein Ereignis aufgetreten ist. Eine Zensierung kann ebenfalls auftreten, wenn Patienten die Studie verlassen oder aus einem anderen Grund verstorben sind, der nicht mit der Studie in Zusammenhang steht. [162]

Auf die Art der Progression wurde hier nicht näher eingegangen, da die Datenmenge für eine aussagekräftige Analyse zu klein geworden wäre. Somit wurde im Folgenden nur beschrieben, ob eine Progression aufgetreten ist oder nicht.

Das gesamte mediane erkrankungsfreie Überleben betrug hier 40,5 Monate. Nach 5 Jahren waren 26,8 % der Patienten erkrankungsfrei. (Abb. 31, Tab. 18)

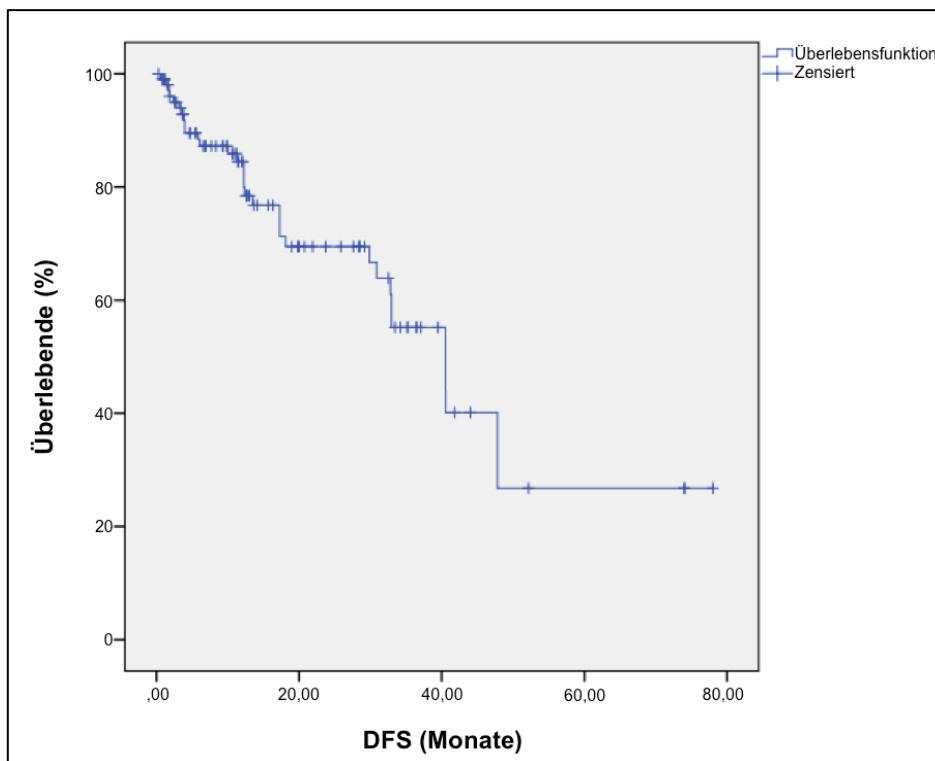


Abbildung 31: Erkrankungsfreie Überlebenszeit (DFS) im Beobachtungszeitraum (Monate)

### Geschlecht

Bei Frauen wurde das mediane DFS nicht erreicht, da weniger als die Hälfte eine Progression hatten. Nach 5 Jahren lag das DFS hier bei 63,5 %. Bei Männern lag der Median des DFS bei 33 Monaten und nach 5 Jahren betrug das DFS hier 9,3 % und lag somit deutlich unter dem der Frauen. (Abb. 32, Tab. 18)

Anhand des Log Rank Testes wurde die erkrankungsfreie Überlebenszeit der beiden Gruppen (männlich, weiblich) miteinander verglichen. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied im Progressionsrisiko ( $p=0,275$ ). (Abb. 32, Tab. 18)

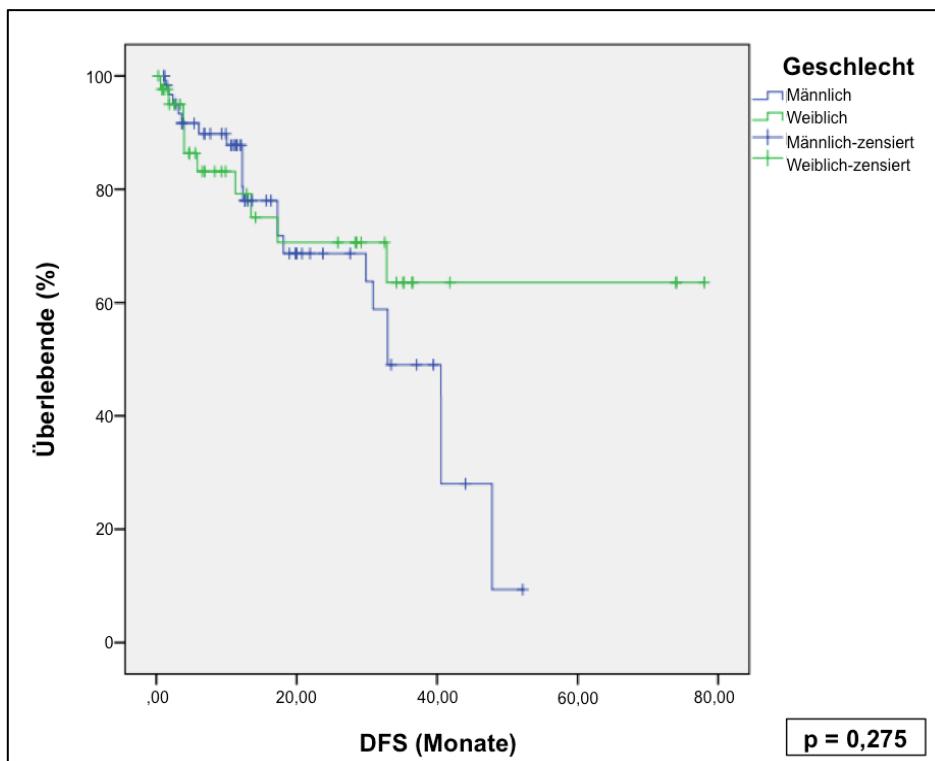


Abbildung 32: Erkrankungsfreie Überlebenszeit (DFS) in Monate nach Geschlecht

### Alter bei Erstoperation

Bei der vorliegenden Kaplan-Meier Analyse wurde das mediane Alter als Cut-off gewählt (58 Jahre). Somit konnten alle Patienten, die bis 58 Jahre alt (56 Patienten) und älter als 58 Jahre alt (53 Patienten) waren, analysiert werden.

Der Median des DFS bei Patienten bis 58 Jahre betrug 40,5 Monate. 12,1 % der Patienten aus dieser Altersgruppe waren 5 Jahre erkrankungsfrei. Bei Patienten älter als 58 Jahre wurde der Median knapp nicht erreicht. 50,2 % dieser Patienten überlebten 5 Jahre erkrankungsfrei. Hier zeigte sich, dass Patienten bis 58 Jahre ein längeres erkrankungsfreies Überleben hatten als ältere, jedoch mittels Log Rank Test keine statistische Signifikanz beider Gruppen bestand ( $p=0,292$ ). (Abb. 33, Tab. 18)

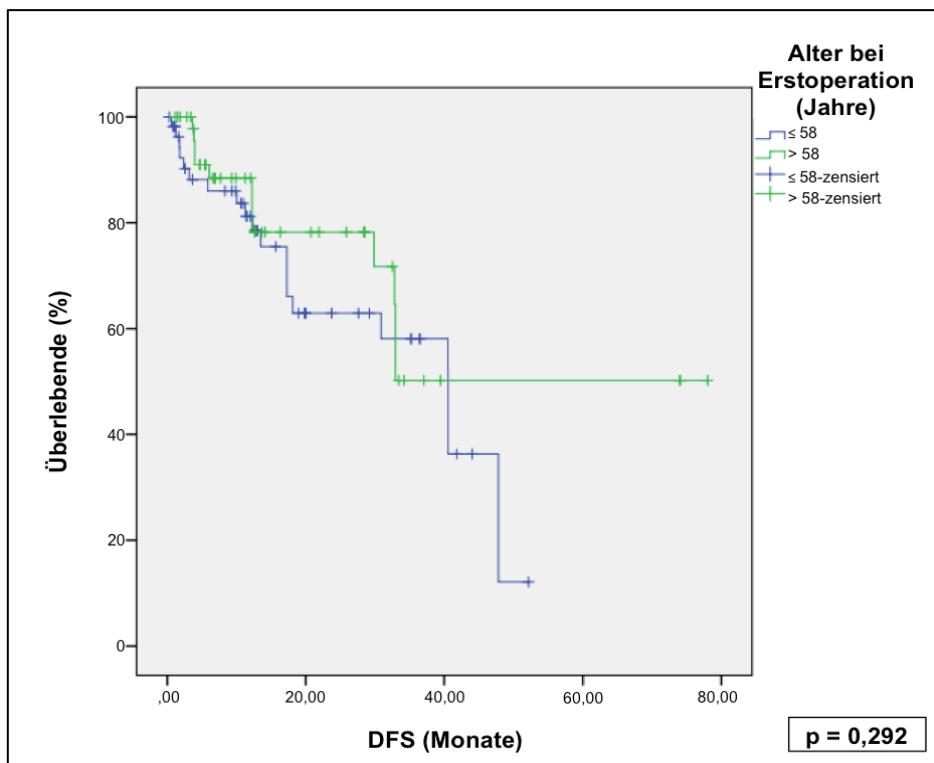


Abbildung 33: Erkrankungsfreie Überlebenszeit (DFS) nach Alter bei Erstoperation (Jahre), Cut-off 58 Jahre

### Dicke des Primärtumors

Bei der Primärtumordicke wurde ein Cut-off von 2,55 mm gewählt. Dies entsprach dem Median der Tumordicke in diesem Kollektiv.

Das mediane erkrankungsfreie Überleben bei Tumoren  $\leq 2,55$  mm Dicke wurde nicht erreicht. Somit zeigte sich, dass in dieser Gruppe die Hälfte der Patienten keine Progression erlitten hatte. Bei Tumoren mit einer Dicke  $> 2,55$  mm lag der Median des DFS bei 33,0 Monaten. Anhand des Log Rank Tests konnte eine statistische Signifikanz im erkrankungsfreien Überleben bei Patienten unter, mit und über 2,55 mm Tumordicke demonstriert werden ( $p=0,026$ ). Nach 5 Jahren waren 70,3 % der Patienten mit einer Tumordicke von  $\leq 2,55$  mm erkrankungsfrei und 14,4 % der Patienten mit Tumoren  $> 2,55$  mm. Somit zeigte sich, dass Patienten mit dünneren Primärtumoren ein statistisch signifikant höheres erkrankungsfreies Überleben hatten als Patienten mit dickeren Primärtumoren. (Abb. 34, Tab. 18)

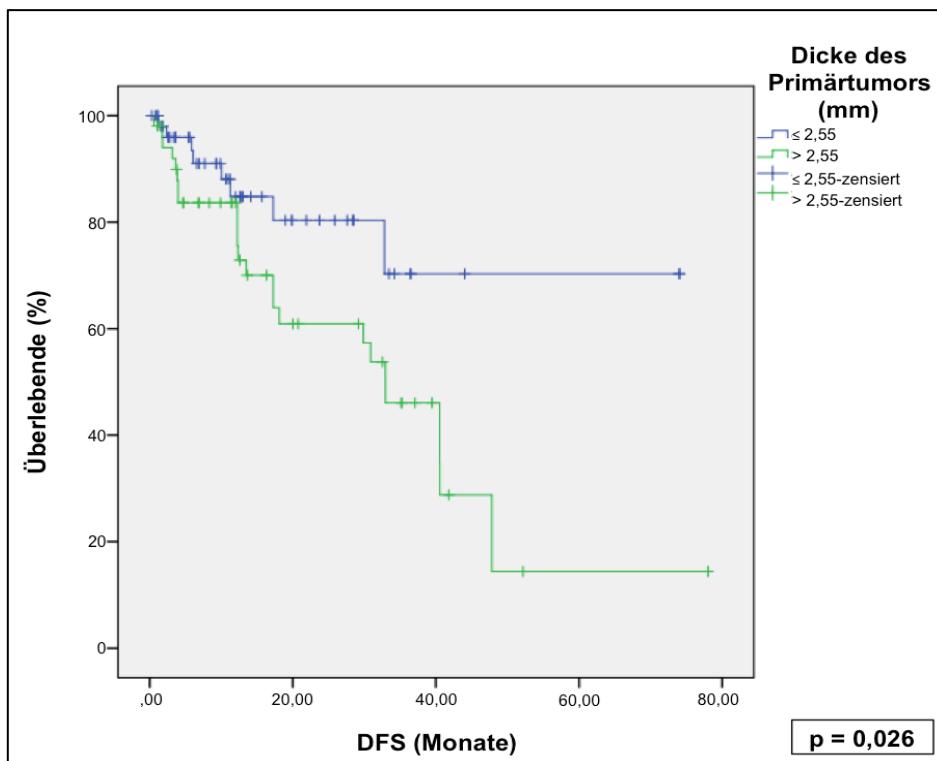


Abbildung 34: Erkrankungsfreie Überlebenszeit (DFS) nach der Dicke des Primärtumors (mm), Cut-off 2,55 mm

### Histologischer Typ des Primärtumors

Das mediane erkrankungsfreie Überleben bei Patienten mit NMM lag bei 33,0 Monaten. Bei Patienten mit SSM wurde das mediane DFS nicht erreicht. Hierbei zeigte sich, dass lediglich 4 Patienten mit einem SSM eine Progression erlitten hatten. Entsprach der Primärtumortyp einem amelanotischen malignen Melanom lag das mediane DFS bei 6,1 Monaten, bei sekundär knotigem SSM bei 40,5 Monaten und bei Patienten mit einem ALM bei 32,8 Monaten. (Abb. 35)

Nach 5 Jahren waren 85,9 % der Patienten mit SSM erkrankungsfrei und 44,7 % der Patienten mit NMM. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Patienten mit einem amelanotischen malignen Melanom (6 Patienten, 2 Ereignisse) trat das letzte Ereignis nach 14 Monaten ein (33,3 % DFS), bei Patienten mit einem sekundär knotigen SSM (16 Patienten, 8 Ereignisse) nach 47 Monaten (26,7 %) und bei Patienten mit einem ALM (5 Patienten, 3 Ereignisse) nach 32,8 Monaten (53,3 %).

Anhand des Log Rank Testes wurde hier ein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt ( $p=0,006$ ). Hierbei muss die ungleiche Verteilung der Patienten beachtet werden. (Abb. 35, Tab. 18)

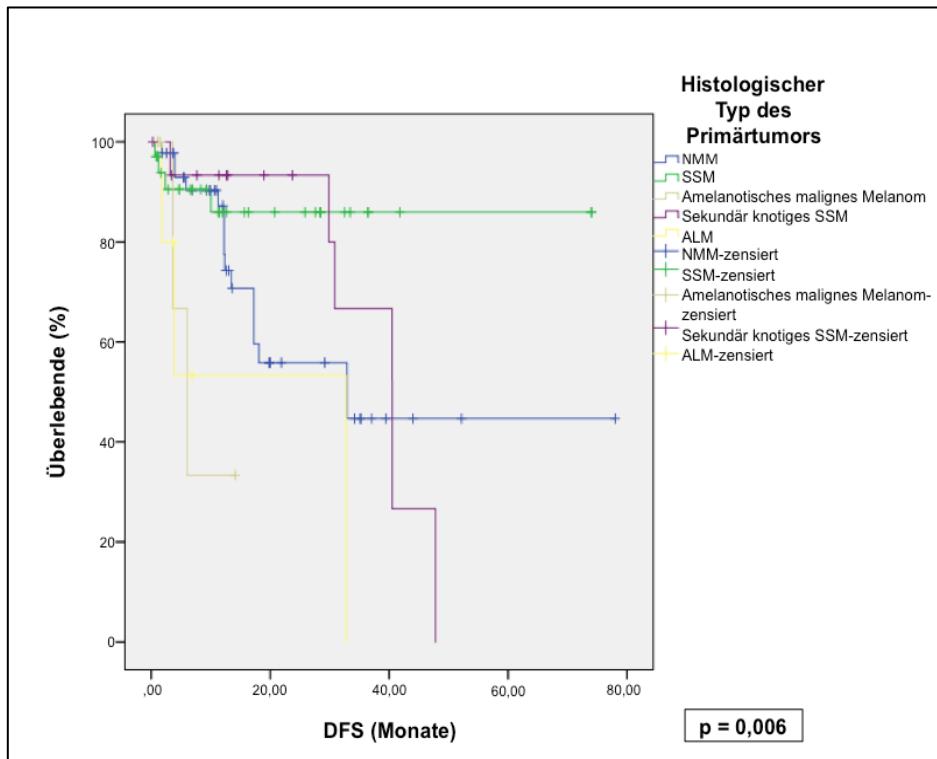


Abbildung 35: Erkrankungsfreie Überlebenszeit (DFS) des histologischen Typ des Primärtumors

### Merkmale des Primärtumors

Aufgeteilt nach bestimmten Auffälligkeiten des Primärtumors zeigen sich die medianen erkrankungsfreien Überlebenszeiten in den Gruppen wie folgt:

„Knotig“ (n=41; 15 Ereignisse): 35,4 Monate, 5-J-DFS-Rate: 11,8 %

„Akrolentiginös“ (n=1; 1 Ereignis): Median wurde nicht erreicht. Nach 6 Monaten trat bei dem einzigen Patienten mit akrolentiginösen Anteilen ein Progress auf.

„Auf Návus“ (n=8; 3 Ereignisse): Median wurde nicht erreicht. Nach 32,5 Monaten (letztes Ereignis eingetreten) lag das DFS bei 72,9 %

„Ulzeriert“ (n=26; 9 Ereignisse): 34,2 Monate, 5-J-DFS-Rate: 16,3 %.

Für die Merkmale „Regression“ und „Keine Angabe“ wurde der Median nicht erreicht. Hierbei ist bei weniger als der Hälfte der Patienten mit „Regression“ und „Keine Angabe“ in der Akte eine Progression eingetreten.

Somit zeigten Patienten mit knotigen Anteilen im Primärtumor ein kürzeres erkrankungsfreies Überleben als Patienten mit ulzerierten Anteilen. Der Log Rank lag hier bei 0,073 und weist keinen signifikanten Zusammenhang auf. (Tab. 18)

### **Klassifikation nach Starz**

S1: < 0,3 mm: Das mediane DFS wurde hier nicht erreicht. Es zeigte sich, dass weniger als die Hälfte der Patienten, die in S1 eingruppiert worden sind, eine Progression hatten (Das erkrankungsfreie Überleben lag nach 5 Jahren bei 61 %).

S2: 0,3-1,0 mm: Medianes DFS: 40,5 Monate (Das erkrankungsfreie Überleben lag nach 5 Jahren bei 32,1 %)

S3: > 1,0 mm: Medianes DFS: 18,1 Monate (Das erkrankungsfreie Überleben lag nach 5 Jahren bei 9,2 %)

Der Log Rank betrug 0,025 und wies somit einen signifikanten Zusammenhang auf. Je tiefer die Melanommetastase in den SLN eingedrungen war, desto geringer wurde das erkrankungsfreie Überleben. (Abb. 36, Tab. 18)

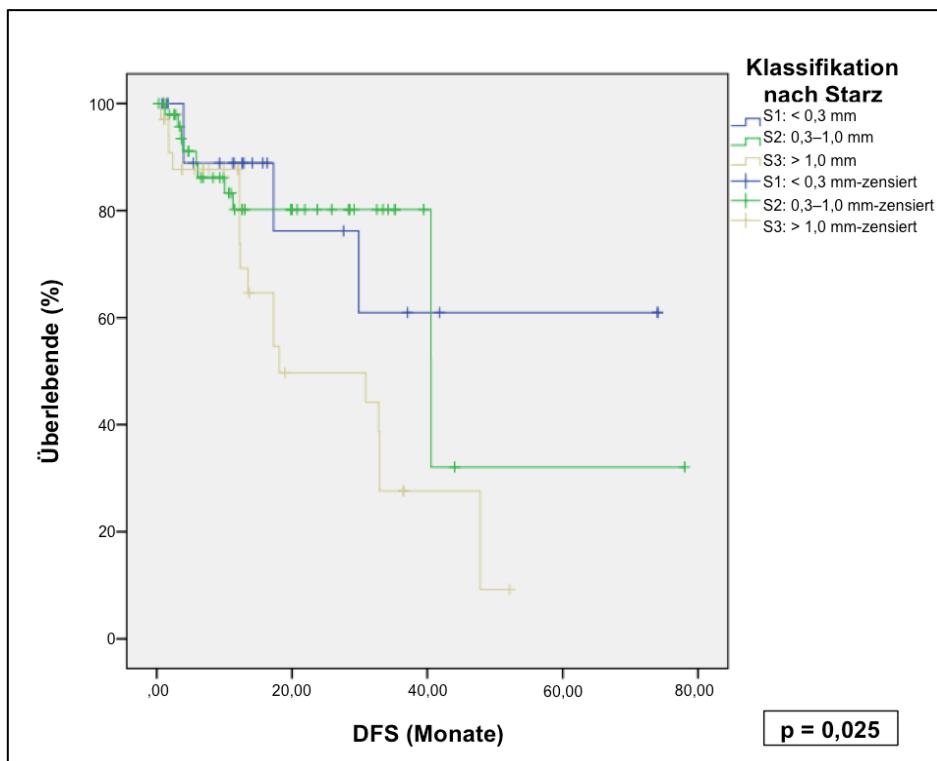


Abbildung 36: Erkrankungsfreie Überlebenszeit (DFS) nach der Klassifikation nach Starz

### Klassifikation nach Dewar II

Bei der überwiegenden Anzahl an Patienten (101 von 106) lag die Melanommetastase nicht unter der Kapsel, sondern tiefer im Parenchym des SLN (nicht-subkapsulär). Bei 5 Patienten befand sich die Melanommetastase unter der Kapsel (subkapsulär). Das mediane erkrankungsfreie Überleben lag bei Patienten mit subkapsulärer Lage der Melanommetastase im SLN bei 12,3 Monaten und bei nicht-subkapsulärer Lage bei 40,5 Monaten.

Der Log Rank betrug 0,144 und wies somit keinen signifikanten Zusammenhang auf. Die ungleiche Verteilung der Patientenfälle, deren Melanommetastase subkapsulär oder nicht-subkapsulär lag, wurde bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet. Bei 5 Patienten mit subkapsulärer gelegener Melanommetastase traten in 3 Fällen eine Progression auf und bei 101 Patienten mit nicht-subkapsulärer Lage in 30 Fällen. Die erkrankungsfreie Überlebenszeit lag bei Patienten mit nicht-subkapsulärer Lage nach 5 Jahren bei 27,6 %. Bei Patienten mit subkapsulärer Lage trat das letzte Ereignis

nach 37 Monaten ein, sodass hier der Beobachtungszeitraum endete. Hier waren 25 % der Patienten erkrankungsfrei. (Tab. 18)

### **Quotient**

Bei der Überlebenszeitanalyse des Quotienten wurde ein Cut-off von 0,10 (Median) gewählt. Bei der Auswertung verhielt sich der Quotient folgendermaßen: Je größer der Zähler (maximale Invasionstiefe der Melanommetastase) wurde, desto größer wurde der Quotient und umgekehrt. [4] Wenn der Nenner (maximaler Gesamtdurchmesser des positiven SLN) größer wurde, wurde das Endergebnis kleiner und umgekehrt.

Das mediane erkrankungsfreie Überleben lag bei Patienten mit einem Quotienten  $\leq 0,10$  bei 40,5 Monaten und bei Patienten mit einem Quotienten  $> 0,10$  bei 33,0 Monaten. Das DFS lag bei Patienten mit einem Quotienten  $\leq 0,10$  nach 5 Jahren bei 27,1 % und bei Patienten mit einem Quotienten  $> 0,10$  bei 28,9 %. Somit ergab sich kein wesentlicher Unterschied im erkrankungsfreien Überleben der beiden Gruppen. Der Kaplan-Meier Kurve ist zu entnehmen, dass im Beobachtungszeitraum von 10 bis 40 Monaten Patienten mit einem Quotienten von  $\leq 0,10$  ein höheres DFS aufwiesen als Patienten, deren Quotient bei  $> 0,10$  lag. Zum Ende des Beobachtungszeitraumes war die Verteilung der eingetretenen Progressionsfälle annähernd gleich. (Abb. 37, Tab. 18)

Der Log Rank Test zeigte keinen signifikanten Zusammenhang im erkrankungsfreien Überleben ( $p=0,654$ ). (Abb. 37, Tab. 18)

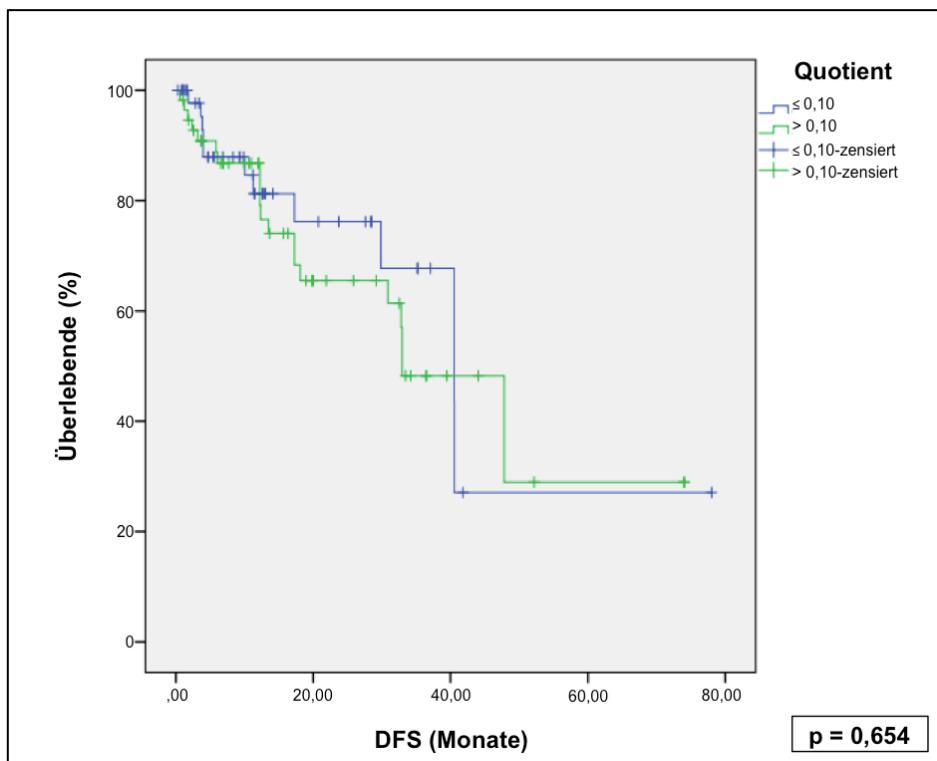


Abbildung 37: Erkrankungsfreie Überlebenszeit (DFS) nach dem Quotienten, Cut-off 0,10

	Median der Überlebenszeit in Monaten	5 Jahres-DFS-Rate (%)	p-Wert (Log Rank Test)
<b>Gesamt</b>	40,5	26,8	
<b>Geschlecht</b>			p=0,275
Männlich	33,0	9,3	
Weiblich	Nicht erreicht	63,5	
<b>Alter bei Erstoperation (Jahre)</b>			p=0,292
≤ 58	40,5	12,1	
> 58	Nicht erreicht	50,2	
<b>Dicke des Primärtumors (mm)</b>			p=0,026
≤ 2,55	Nicht erreicht	70,3	
> 2,55	33,0	14,4	
<b>Histologischer Typ des Primärtumors</b>			p=0,006
NMM	33,0	44,4	
SMM	Nicht erreicht	85,9	
Amelanotisches malignes Melanom	6,1	33,0 (nach 14,0 Monaten)	
Sekundär knotiges SSM	40,5	26,7 (nach 47,0 Monaten)	
ALM	32,8	53,3 (nach 32,8 Monaten)	
<b>Merkmale des Primärtumors</b>			p=0,073
Knotig	35,4	11,8	
Akrolentiginös	Nicht erreicht	* <sup>1)</sup>	
Auf Nävus	Nicht erreicht	72,9 (nach 32,0 Monaten)	
Ulzeriert	34,2	16,3	
Regression	Nicht erreicht	100,0 (nach 28,4 Monaten)	
Keine Angabe	Nicht erreicht	71,9	
<b>Klassifikation nach Starz</b>			p=0,025
S1: < 0,3 mm	Nicht erreicht	61,0	
S2: 0,3-1,0 mm	40,5	32,1	
S3: > 1,0 mm	18,1	9,2	
<b>Klassifikation nach Dewar II</b>			p=0,144
Subkapsulär	12,3	25,0 (nach 37,0 Monaten)	
Nicht-subkapsulär	40,5	27,6	
<b>Quotient</b>			p=0,654
≤ 0,10	40,5	27,1	
> 0,10	33,0	28,9	

\*<sup>1)</sup> Der einzige Patient hatte nach 6,0 Monaten ein Ereignis.

Tabelle 18: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse: Erkrankungsfreie Überlebenszeit in Monaten

### 3.4.2 Stratifizierung des Gesamtüberlebens nach Patientenmerkmalen

Im Nachfolgenden wurde das OS bis zum Eintreten des Todes nach Patientenmerkmalen analysiert. Es wurden univariante Überlebenszeitanalysen mittels Log Rank Test durchgeführt. Hierbei sollten Merkmale des Patientenkollektivs identifiziert werden, die zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko beitragen können.

Das OS wurde im Folgenden mit Kaplan-Meier Verfahren analysiert und auf den Überlebenskurven ebenfalls die Zensierungen aufgeführt. Zum Vergleich zweier Gruppen wurden dieselben Cut-offs definiert wie beim DFS (beim Alter bei Erstoperation 58 Jahre, bei der Dicke des Primärtumors 2,55 mm und beim Quotienten 0,10). Es wurden alle Patienten analysiert, die sich sowohl unter als auch über dem Cut-off befanden. (Abb. 38)

Das gesamte mediane OS betrug 64,4 Monate. Von insgesamt 109 Patienten verstarben 16. Die 5-Jahres Overall Survival-Rate (5-J-OS-Rate) betrug 60,7 %. (Abb. 38, Tab. 19)

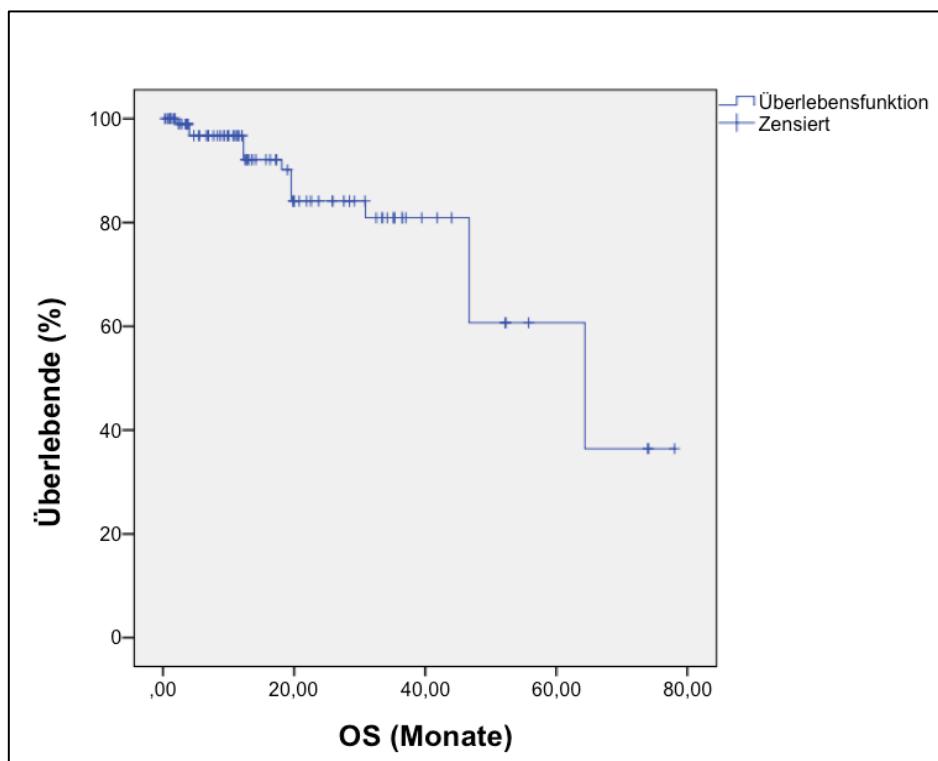


Abbildung 38: Gesamtüberleben (OS) im Beobachtungszeitraum (Monate)

## Geschlecht

Bei Frauen wurde die mediane Überlebenszeit nicht erreicht. Die 5-J-OS-Rate betrug 93,9 %. Bei Männern betrug das mediane OS 46,7 Monate und die 5-J-OS-Rate 72,1 %. Anhand von univariaten Testverfahren konnte eine statistische Signifikanz im Mortalitätsrisiko beider Gruppen erhoben werden (Log Rank 0,015). Es bestätigte sich, dass Männer mit kutanem malignem Melanom ein geringeres Gesamtüberleben nach 5 Jahren aufweisen, als Frauen. Hier muss jedoch die ungleiche Verteilung der Ereignisse (Tod) berücksichtigt werden. In diesem Patientenkollektiv verstarben 14 Männer und lediglich 2 Frauen. (Abb. 39, Tab. 19) Multivariate Analysen zur Identifikation unabhängiger Faktoren wurden hier aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht durchgeführt.

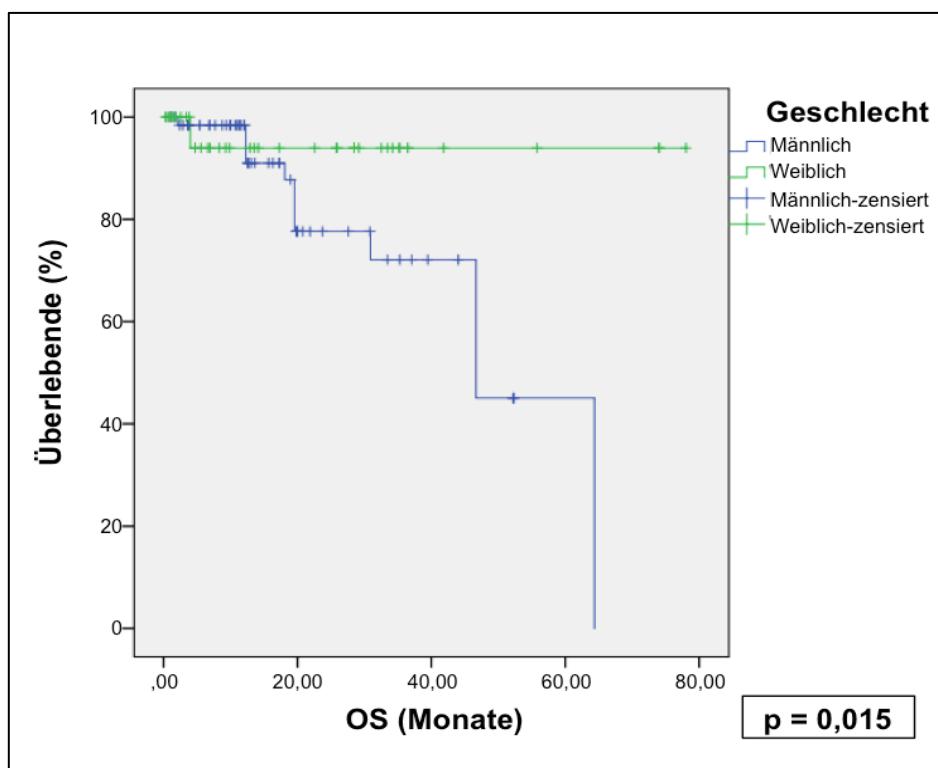


Abbildung 39: Gesamtüberleben (OS) nach Geschlecht

## Alter bei Erstoperation

Patienten, die jünger als sowie 58 Jahre alt waren, hatten ein medianes OS von 46,7 Monaten (5-J-OS-Rate: 43,9 %), während bei Patienten älter als 58 Jahre die mediane Überlebenszeit nicht erreicht wurde (5-J-OS-Rate: 73,4 %). Hier zeigte sich,

dass weniger als die Hälfte der Patienten, die älter als 58 Jahre waren, verstorben sind. Somit hatten in der Gruppe der unter 58 Jährigen weniger Patienten überlebt, als bei den über 58 Jährigen, was jedoch anhand univariater Testverfahren keine statistisch signifikante Differenzierung im Mortalitätsrisiko beider Patientengruppen ergab ( $p=0,951$ ). Die folgende graphische Darstellung zeigt, dass in den ersten Monaten mehr Ereignisse eintraten als zum Ende der Beobachtungszeit. (Abb. 40, Tab. 19)

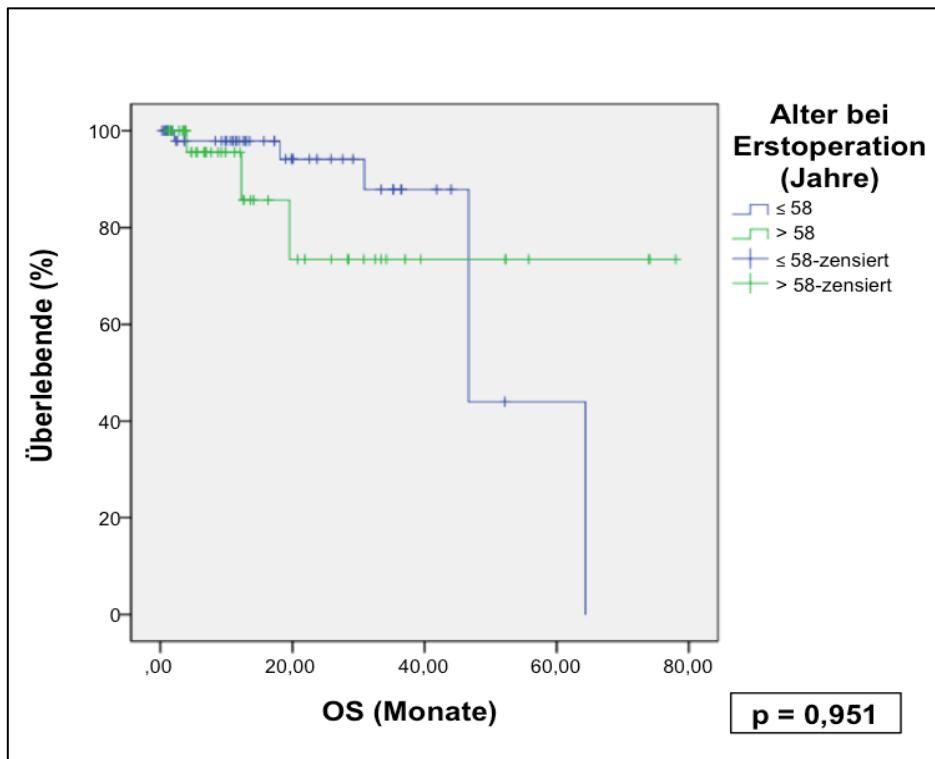


Abbildung 40: Gesamtüberleben (OS) nach Alter bei Erstoperation (Jahre), Cut-off 58 Jahre

### Dicke des Primärtumors

In der Patientengruppe mit Primärtumordicke unter sowie mit 2,55 mm (54 Patienten) ist kein Patient im Beobachtungszeitraum verstorben. Alle 16 beobachteten Todesfälle traten bei Patienten mit einer Primärtumordicke größer als 2,55 mm (55 Patienten) auf.

Das mediane OS wurde bei einer Tumordicke  $\leq 2,55$  mm nicht erreicht und kein Patient ist in dieser Gruppe verstorben (5-J-OS-Rate 100 %). Bei einer Primärtumordicke  $> 2,55$  mm lag das mediane Überleben bei 46,9 Monaten (5-J-OS-

Rate 46,2 %). Somit zeigte sich, dass Patienten mit Tumoren größer als 2,55 mm ein kürzeres Gesamtüberleben aufzeigten. Anhand von univariaten Testverfahren konnte eine statistische Signifikanz im Mortalitätsrisiko der Patientengruppen erhoben werden (Log Rank 0,001). (Abb. 41, Tab. 19)

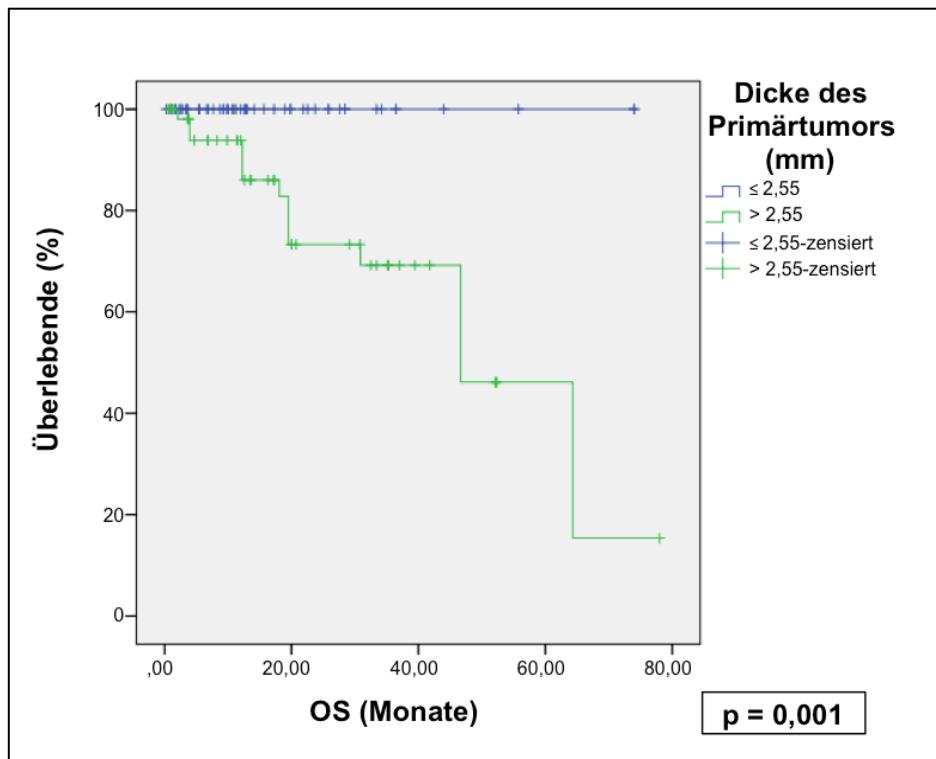


Abbildung 41: Gesamtüberleben (OS) nach der Dicke des Primärtumors (mm), Cut-off 2,55 mm

### Histologischer Typ des Primärtumors

Die 5-J-OS-Rate betrug bei Patienten mit NMM (45 Fälle) 78,9 %, die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht. Hierbei waren weniger als die Hälfte der Patienten mit einem NMM verstorben. Im gesamten Beobachtungszeitraum ist kein Patient von 34 mit diagnostiziertem SSM verstorben, sodass auch hier die mediane OS nicht erreicht wurde. Bei Patienten mit einem ALM (8 Fälle) lag die mediane Überlebenszeit bei 19,5 Monaten, der Beobachtungszeitraum endete nach 55,8 Monaten mit einer Überlebensrate von 40 %. Bei Patienten mit sekundär knotigem SSM (16 Fälle) befand sich das mediane Überleben bei 46,9 Monaten und die 5-J-OS-Rate lag bei 34,9 %. Bei Patienten mit einem amelanotischen malignen Melanom (6 Fälle) ist kein Patient im Beobachtungszeitraum verstorben.

Durch univariante Testverfahren konnte keine statistisch signifikante Differenz im Mortalitätsrisiko ermittelt werden (Log Rank 0,065). (Abb. 42, Tab. 19)

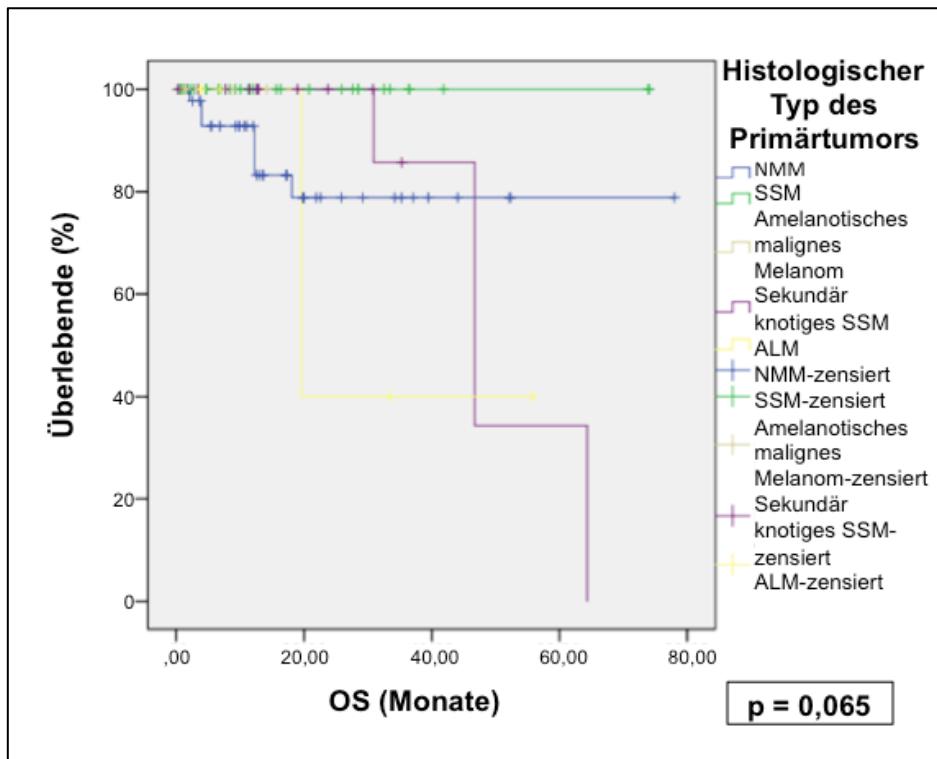


Abbildung 42: Gesamtüberleben (OS) nach dem histologischen Typ des Primärtumors

### Merkmale des Primärtumors

Aufgeteilt nach bestimmten Auffälligkeiten des Primärtumors zeigt sich das mediane Gesamtüberleben in den Patientengruppen wie folgt:

„Knotig“ (n= 44; 12 Ereignisse): 52,2 Monate, 5-J-OS-Rate: 53,9 %

„Ulzeriert“ (n=26; 4 Ereignisse): 46,7 Monate, 5-J-OS-Rate: 23,4 %.

Es zeigte sich, dass Patienten mit knotigen Anteilen im Primärtumor eine längeres medianes OS und eine längere 5-J-OS-Rate hatten, als Patienten mit ulzerierten Anteilen.

Bei Patienten mit beschriebener Regression, akrolentiginösen Anteilen, basierend auf einem Nävus und bei Patienten ohne Angaben zu den Merkmalen des Primärtumors

verstarb kein Patient, sodass sich eine Überlebensrate von 100 % über den gesamten Beobachtungszeitraum ergab und die mediane Überlebenszeit nicht erreicht wurde.

Durch univariante Testverfahren konnte eine statistisch signifikante Differenz im Mortalitätsrisiko erhoben werden (Log Rank 0,021). (Tab. 19)

### Klassifikation nach Starz

S1: < 0,3 mm: Das mediane OS wurde nicht erreicht. Hier zeigte sich, dass weniger als die Hälfte der Patienten, die in S1 eingruppiert worden sind, verstorben (5-J-OS-Rate 88,9 %).

S2: 0,3-1,0 mm: Medianes OS: 46,7 Monate (5-J-OS-Rate 22,3 %)

S3: > 1,0 mm: Medianes OS: 64,4 Monate (5-J-OS-Rate 68,1 %)

Mittels univariater Testverfahren konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang im Mortalitätsrisiko der Gruppen gefunden werden (Log Rank, 0,384). (Abb. 43, Tab. 19)

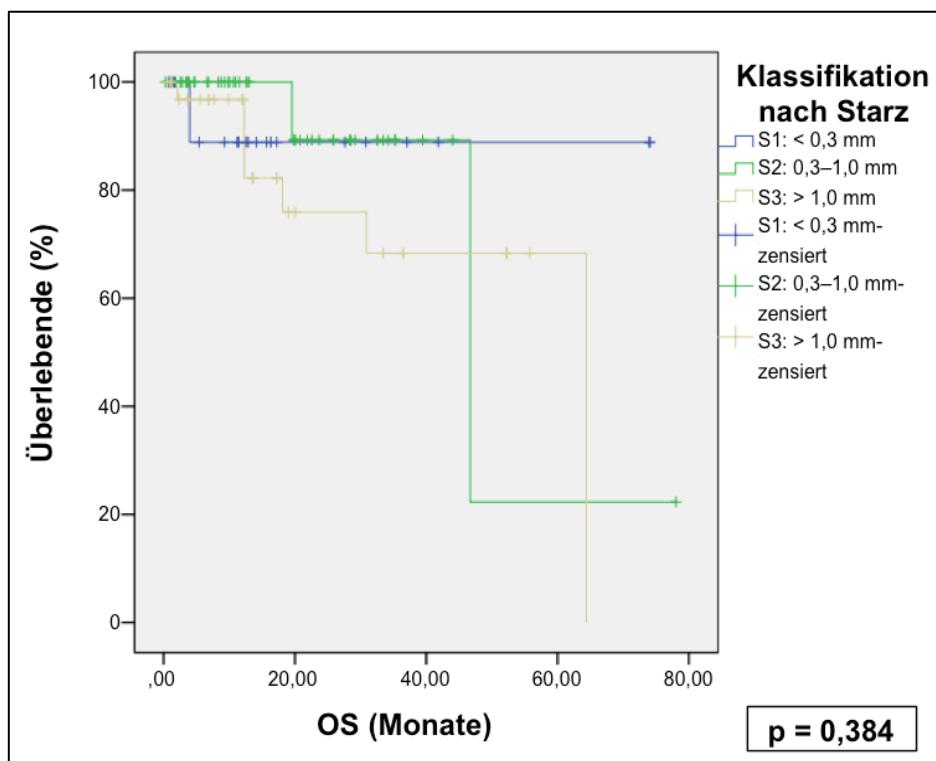


Abbildung 43: Gesamtüberleben (OS) nach der Klassifikation nach Starz

## **Klassifikation nach Deward II**

Bei Patienten, deren Melanommetastase direkt unter der Kapsel lag (subkapsulär) lag, war die mediane Überlebenszeit bei 12,3 Monaten (5-J-OS-Rate 25 %), wobei in dieser Gruppe 5 von 109 Patienten enthalten waren und 3 davon im Beobachtungszeitraum verstorben sind. Bei 104 von insgesamt 109 Patienten mit parenchymal gelegenen Melanomzellkonglomeraten (nicht-subkapsulär) konnte eine mediane Überlebenszeit von 64,36 Monaten (5-J-OS-Rate 63,4 %) analysiert werden.

Anhand von univariaten Testverfahren konnte eine statistische Signifikanz im Mortalitätsrisiko der Gruppen erhoben werden (Log Rank < 0,001). In diesem Zusammenhang muss die Verteilung der beiden Gruppen berücksichtigt werden (subkapsulär: 5 Patienten, nicht-subkapsulär: 104 Patienten). (Tab. 19)

## **Quotient**

Bei Patienten mit einem Quotienten von  $\leq 0,10$  ergab die mediane Überlebenszeit 46,7 Monate (5-J-OS-Rate: 23,7 %). War der Quotient  $\geq 0,10$ , ließ sich in dieser Gruppe eine mediane Überlebenszeit von 64,4 Monaten bestimmen (5-J-OS-Rate 73,6 %). Hier zeigte sich ein Unterschied im Mortalitätsrisiko, der jedoch statistisch nicht signifikant war (Log Rank 0,698). (Abb. 44, Tab. 19)

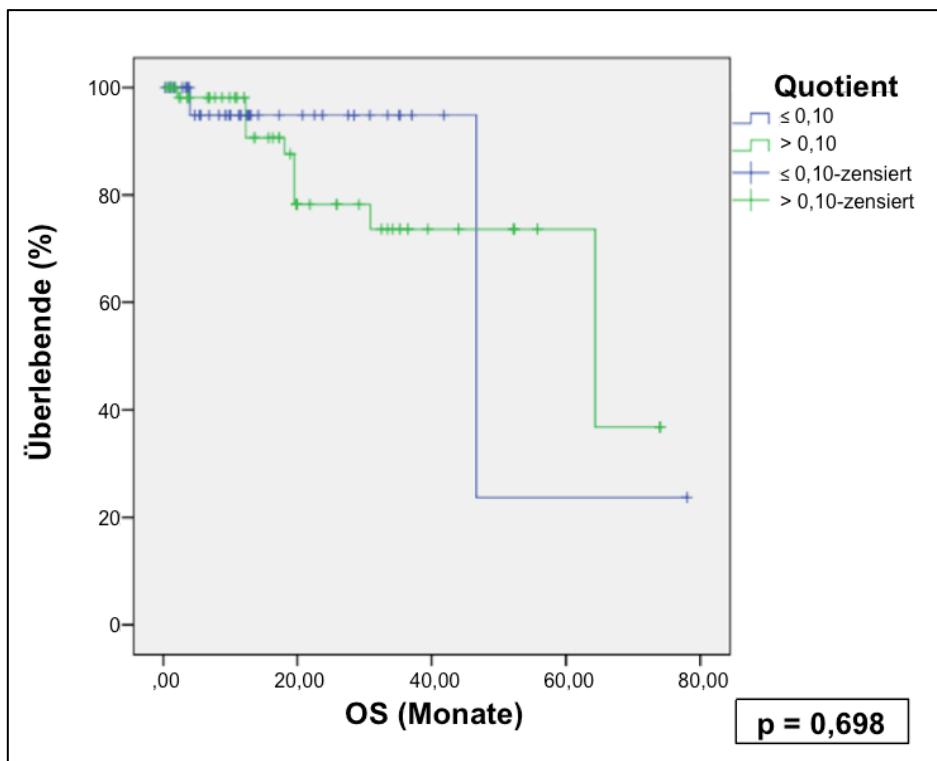


Abbildung 44: Gesamtüberleben (OS) nach dem Quotienten, Cut-off 0,10

	<b>Median der Überlebenszeit in Monaten</b>	<b>5 Jahres-OS-Rate (%)</b>	<b>p-Wert (Log Rank Test)</b>
<b>Gesamt</b>	64,4	60,7	
<b>Geschlecht</b>			p=0,015
Männlich	46,7	72,1	
Weiblich	Nicht erreicht	93,9	
<b>Alter bei Erstoperation (Jahre)</b>			p=0,951
≤ 58	46,7	43,9	
> 58	Nicht erreicht	73,4	
<b>Dicke des Primärtumors (mm)</b>			p=0,001
≤ 2,55	Nicht erreicht	100 (kein Patient verstorben)	
> 2,55	46,9	46,2	
<b>Histologischer Typ des Primärtumors</b>			p=0,065
NMM	Nicht erreicht	78,9	
SMM	Nicht erreicht	100 (kein Patient verstorben)	
Amelanotisches malignes Melanom	Nicht erreicht	100 (kein Patient verstorben)	
Sekundär knotiges SSM	46,9	34,9	
ALM	19,5	40,0 (nach 55,8 Monaten)	
<b>Merkmale des Primärtumors</b>			p=0,021
Knotig	52,2	53,9	
Akrolentiginös	Nicht erreicht	100 (kein Patient verstorben)	
Auf Nävus	Nicht erreicht	100 (kein Patient verstorben)	
Ulzeriert	46,7	23,4	
Regression	Nicht erreicht	100 (kein Patient verstorben)	
Keine Angabe	Nicht erreicht	100 (kein Patient verstorben)	
<b>Klassifikation nach Starz</b>			p=0,384
S1: < 0,3 mm	Nicht erreicht	88,9	
S2: 0,3-1,0 mm	46,7	22,3	
S3: > 1,0 mm	64,4	68,1	
<b>Klassifikation nach Dewar II</b>			p<0,001
Subkapsulär	12,3	25,0	
Nicht-subkapsulär	64,4	63,4	
<b>Quotient</b>			p=0,698
≤ 0,10	46,7	23,7	
> 0,10	64,4	43,6	

Tabelle 19: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse: Gesamtüberlebenszeit in Monaten

## 4 Diskussion

Prognosefaktoren und deren Relevanz für das erkrankungsfreie und das Gesamtüberleben sind nicht nur für betroffene Patienten mit kutanem malignem Melanom von großer Bedeutung, sondern auch Gegenstand aktueller Forschung. Die Molekularbiologie des Primärtumors und die morphologische Einordnung des SLN-Metastasierungsmusters spielen hierbei eine wichtige Rolle.

Bei Patienten mit nicht-metastasiertem kutanem malignem Melanom und negativem Lymphknotenstatus hängt die Prognose hauptsächlich von der Tumordicke nach Breslow ab. [2] Des Weiteren ist sie vom Tumorstadium abhängig, welches anhand der TNM-Klassifikation erhoben wird. Das Vorhandensein von Mitosen, das Geschlecht und die Lokalisation des Primärtumors sind ebenfalls von prognostischer Relevanz. [149] Bei bereits vorhandener Lymphknotenmetastasierung treten die zuvor genannten Faktoren in den Hintergrund und das qualitative und quantitative Ausmaß des Lymphknotenbefalles, also die Tumorlast, bekommt eine entscheidende prognostische Bedeutung. [164, 165]

In dieser Arbeit wurde eine retrospektive Analyse von Patientendaten durchgeführt. Hierbei wurden bereits bekannte prognostisch relevante Faktoren bei 110 Patienten mit kutanem malignem Melanom und positivem SLN erneut evaluiert. Die Größe des positiven SLN wurde im Hinblick auf die Tumorlast in den Fokus gestellt. Hierzu wurde ein Quotient bestimmt, der sich aus der maximalen Invasionstiefe der Melanommetastase und dem maximalen Gesamtdurchmesser des SLN zusammensetzt. Aufgrund unzureichender Qualität oder fehlender SLN Präparate sowie teilweise fehlender Patientendaten, wurden einige Fälle aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen. Genaue Beschreibung siehe unter Punkt 4.5. Kritische Bewertung.

In der aktuellen Leitlinie ist eine Korrelation zwischen der Mitoserate und positiven SLN beschrieben. [2] Hier zeigte sich bei der Erhebung der Mitoserate, dass lediglich bei knapp der Hälfte der Patienten diesbezüglich Daten vorlagen. Zum Zeitpunkt der histologischen Befunderhebung wurde eine regelhafte Erfassung der Mitoserate noch nicht durchgeführt, da dies nicht standardmäßig gefordert wurde. Die Bedeutung der

Mitoserate als prognostischen Faktor hat sich mittlerweile etabliert, bleibt jedoch aufgrund aktueller Studienlage weiterhin umstritten. [150, 166-168] Desweiteren fanden sich im histologischen Befund des Primärtumors Angaben zum Clark-Level, die mittlerweile für die TNM-Klassifikation und die Stadieneinteilung beim kutanen malignen Melanom nicht mehr relevant sind. [2, 70]. Die Lokalisation des Primärtumors wurde nicht erhoben, da diese für die Indikationsstellung der SLNE irrelevant ist. [2] Deshalb fand diesbezüglich keine Datenerhebung beziehungsweise Analyse statt.

## 4.1 Das Patientenkollektiv

Bisher publizierte Studien wurden mit vergleichbarer Zielsetzung wie in dieser Arbeit durchgeführt. Hierbei wurden prädiktive Faktoren für positive SLN und prognostisch wichtige Parameter im Hinblick auf die SLN-Größe, die Metastasengröße im SLN und die Tumorbelastung analysiert. [151] In der vorliegenden Analyse wurde unterschieden, ob im SLN Makro- oder Mikrometastasen vorhanden waren. Aus dem histopathologischen Befundbericht wurde diese Unterteilung für die folgenden Auswertungen übernommen. Hier wurde die gleiche Definition der histopathologischen Abteilung der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU gewählt: Makrometastasen waren Metastasen, die in Melanomzellkonglomeraten auftraten und klinisch und/oder anhand von bildgebenden Verfahren (z.B. Sonografie, CT, MRT, PET-CT) gefunden wurden. Als Mikrometastasen wurden einzeln verteilte Melanomzellen bezeichnet, die erst durch eine SLNE oder CLND detektiert wurden.

Im Folgenden werden Studien, die eine vergleichbare Patientenanzahl mit kutanem malignen Melanom und positiven SLN hatten, mit den hier vorliegenden Daten verglichen. Bei Merkow et al. wurden insgesamt 826 Patienten untersucht, von denen 149 (18 %) positive SLN aufwiesen. [6] Bei Kim et al. waren es 1157 Patienten, darunter 156 (13 %) mit positivem SLN und bei Riber-Hansen 89 Patienten (39 %) mit positiven SLN von insgesamt 227. [7, 165] Hinsichtlich klinisch-pathologischer

Merkmale der oben genannten Studien ergeben sich einige relevante Übereinstimmungen:

In der vorliegenden Studie befanden sich 66 Männer (60 %) und 44 Frauen (40 %) mit positivem SLN. Ähnliche Daten zeigten sich in der 2016 angefertigten Analyse von Merkow et al. mit 52 % Männern und 48 % Frauen, bei Kim et al. mit 61 % Männern und 40 % Frauen sowie bei Riber-Hansen et al. (62 % Männer und 83 % Frauen). [6, 7, 165]

Das mittlere Patientenalter betrug hier 56 Jahre (Median 58 Jahre). Dieser Wert war ähnlich zu bisherigen Beschreibungen zur Altersverteilung: Mittelwert 53 Jahre, Median 50 Jahre in der Studie von Merkow et al. und in der 2015 publizierten Studie von Kim et al. mit 53 Jahre (Median 54 Jahre) sowie bei Riber-Hansen mit 58 Jahre (Median 60 Jahre). [6, 7, 165]

Der wichtigste Prognosefaktor des kutanen malignen Melanoms ist die Tumordicke nach Breslow, was in dieser Arbeit erneut bestätigt wurde. In der Leitlinie aus 2018 sind die neu definierten Tumordickengruppen aufgeführt ( $\leq 1,00$  mm, 1,01–2,00 mm, 2,01–4,00 mm,  $> 4,00$  mm). [2] In dieser Arbeit wurde zur genaueren Analyse eine detailliertere Unterteilung der Tumordickengruppen, vor allem dünnerer Tumore ( $< 1,00$  mm) vorgenommen: 0,01–0,75 mm; 0,76–1,00 mm; 1,01–1,50 mm; 1,51–2,00 mm; 2,01–4,00 mm;  $\geq 4,01$  mm. Hier zeigte sich eine mittlere Tumordicke von 3,34 mm (Median 2,55 mm), die somit etwas größer war als in den anschließend beschriebenden Studien: Bei Merkow et al. betrug die mittlere Tumordicke 2,35 mm (Median 2,00 mm), bei Kim et al. 2,70 mm (Median 2,00 mm) und bei Riber-Hansen et al. 2,27 mm (Median 1,74 mm). [6, 7, 165]

In dieser Arbeit wurden insgesamt 5 Subtypen unterschieden. Im Folgenden wird das Vorkommen der zwei häufigsten Subtypen mit anderen Studien verglichen. Hier wiesen die meisten Patienten ein NMM auf (40,9 %), gefolgt vom SSM (31,8 %). Bei Merkow et al. und Kim et al. kamen diese beiden Subtypen insgesamt weniger häufig vor (Merkow et al.: SSM 30 %, NMM 25 %; Kim et al.: SSM 26 %, NMM 23 %). [6, 165] Bei Riber-Hansen et al. kam das SSM mit 63 % häufiger, das NMM in 28 % der Fälle und somit weniger häufig vor. [7] Im Gegensatz zu den oben aufgeführten

Studien, macht hier das NMM den größten Anteil aus. Ein Grund hierfür könnte die anderweitige Verteilung aufgrund des kleineren Patientenkollektivs im Vergleich zu den drei Studien sein.

Histologische Merkmale des Primärtumors sind prognostisch relevant und sollen laut aktueller Leitlinie aus 2018 in jedem Befund erhoben werden. [2] Dabei spielen die Regression und die Ulzeration eine wichtige Rolle. Insgesamt lagen hier bei 86 von 110 Patienten Angaben zu den histologischen Merkmalen des Primärtumors vor. Die Relevanz der Regression konnte noch nicht komplett geklärt werden. Es wurde jedoch in diversen Studien aufgeführt, dass eine ausgedehnte Regressionszone mit einer schlechteren Prognose einhergeht. [146, 166] Im vorliegenden Patientenkollektiv lag in 6,4 % der Fälle eine Regression vor. Die hier vorliegende Prozentzahl unterscheidet sich von der Analyse von Murali et al., bei der 29,3 % der Patienten eine Regression aufwiesen. Allerdings wurden bei Murali et al. 409 Patienten eingeschlossen. [166]

Des Weiteren ist in der aktuellen Leitlinie das Vorhandensein von Ulzeration im Primärtumor als prognostisch ungünstig aufgeführt. [2] Hier traten bei 23,6 % der Patienten ulzerierte Anteile auf. Andere Studien fanden dabei häufiger ulzerierte Anteile im Primärtumor (Belgrano et al. 2019 mit 34,0 %, Farahmand et al. 2017 mit 55,9 %, Egger et al. 2014 mit 29,2 %). [22, 98, 169]

Laut aktueller AJCC Klassifikation und Studienlage wird die systematische Erhebung der Mitoserate im Primärtumor empfohlen. [70, 150, 170] Dabei ist die Mitoserate bei dünnen kutanen Melanomen bis zu 1 mm prognostisch besonders relevant. [2] In mehreren Studien mit multivariaten Regressionsanalysen konnte eine signifikante Korrelation der Mitoserate mit der 10-JÜR demonstriert werden. [145, 150, 170] In dieser Arbeit wurde zum Zeitpunkt der Datenerfassung von 2004 bis 2011 noch keine systematische Erhebung der Mitoserate durchgeführt, da dies nicht regelhaft gefordert wurde. Somit lagen nur bei 57 von 110 Patienten (51,8 %) Angaben zur Mitoserate vor. Aufgrund dieser unvollständigen Datenlage wurden keine weiteren Analysen diesbezüglich durchgeführt. In zukünftig durchgeführten Analysen sollte die Mitoserate mit einbezogen werden.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Monocenter Studie. Hierbei wurden alle Patienten an derselben Institution behandelt und nachbehandelt. Somit ergibt sich eine hohe Kongruenz und Qualität, jedoch auch nachteilige Aspekte, die unter 4.5 Kritik und Ausblick näher erläutert werden.

## 4.2 Prädiktive Faktoren bei positivem Sentinel lymphknoten-Status

In der hier durchgeführten Studie wurden ausschließlich positive SLN analysiert. Um das Metastasierungsrisiko im SLN einordnen zu können, wurden klinisch-pathologische Merkmale des Patientenkollektivs mit dem SLN Befund (Mikro-, Makrometastase) korreliert. Klinisch ist dies relevant, um Patienten mit erhöhtem Risiko für eine SLN Metastasierung zu detektieren.

In früheren Studien wurde eine signifikante Korrelation des Alters bei Erstoperation mit positiven SLN beschrieben. Es wurde gezeigt, dass jüngere Patienten mit Tumoren < 1,0 mm einen positiven SLN aufweisen können. [171, 172] Die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass der Altersmedian bei Patienten mit Makro- und Mikrometastasen ungefähr gleich war (58 Jahre und 60 Jahre). Patienten mit Makrometastasen wiesen einen größeren IQA von 42-67 Jahren auf. In dieser Gruppe waren mehr jüngere Patienten vorhanden. Des Weiteren zeigte sich, dass bei jüngeren Patienten  $\leq 40$  Jahren häufiger Makro- als Mikrometastasen aufraten. Das Alter korrelierte jedoch insgesamt nicht signifikant mit dem histologischen Befund des SLN ( $p=0,274$ ).

In den univariaten Analysen konnte eine statistische Signifikanz zwischen der Merkmalsausprägung „Dicke des Primärtumors in mm“ nach Breslow und der Variablen „Histologischer Befund des positiven SLN“ gezeigt werden ( $p=0,001$ ). Es konnte demonstriert werden, dass mit steigender Tumordicke der Anteil an Makrometastasen im SLN zugenommen hatte. Bei Patienten mit Mikrometastasen lag der Mittelwert der Tumordicke bei 2,15 mm (Median 1,44 mm), wohingegen er bei Patienten mit Makrometastasen höher lag (Mittelwert 3,71 mm, Median 2,80 mm). In der Literatur wird die Primärtumordicke als wichtiger Prognosefaktor für die Indikationsstellung einer SLNE beschrieben. So zeigte sich in einer Metaanalyse von

Warycha et al., dass bei einer Tumordicke < 1,00 mm bei 5,6 % der Patienten positive SLN vorhanden waren. Diese Studie wies eine große Streubreite von 0-14,3 % auf, die bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden sollte. [78] Testori et al. und Taylor et al. zeigten, dass das Risiko für positive SLN mit Zunahme der Primärtumordicke ansteigt. [76, 77] In der Leitlinie aus 2018 wird als Indikation für eine SLNE ein Cut-off von 1,00 mm Tumordicke ohne Hinweise auf lokoregionale Metastasierung oder Fernmetastasierung beschrieben. Bei weiteren Risikofaktoren (Ulzeration und/oder eine erhöhte Mitoserate und/oder jüngeres Lebensalter < 40 Jahren) sollte eine SLNE auch bei dünneren Tumoren mit 0,75-1,00 mm erfolgen. Es wurde hierbei nicht festgelegt wie hoch die Mitoserate sein muss (in der Regel  $\geq 1$  Mitose pro Hauptgesichtsfeld). [2, 150] Die hier durchgeführte Untersuchung der Primärtumordicke und des SLN Befundes konnte die Indikationskriterien für oder gegen eine SLNE teilweise bestätigen. Bei der vorliegenden Patientengruppe mit einer Tumordicke von 0,76-1,00 mm wurden bei 2,4 % Makro- und bei 23,1 % Mikrometastasen im SLN gefunden. Dies zeigt, dass bereits bei dünnen Tumoren < 1,00 mm Mikrometastasen im SLN vorhanden sein können, die ohne SLNE und mikroskopischer Untersuchung nicht detektiert worden wären. Hierbei wäre interessant gewesen die Risikofaktoren bei diesen Patienten zu kennen (Ulzeration, Mitoserate und das Lebensalter). In dieser Studie wurden beim Vergleich des SLN mit der Tumordicke zwei unabhängige, nicht normalverteilte Stichproben anhand des Mann-Whitney-U-Testes durchgeführt. Analysen mit mehr als zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben mit inkludierten Risikofaktoren (z.B. Mitoserate, Lebensalter, Ulzeration) wurden nicht erhoben.

Der histologische Subtyp des Primärtumors korrelierte univariat signifikant mit dem SLN Befund ( $p=0,001$ ). Hierbei fiel auf, dass Patienten mit SSM einen fast gleich großen Prozentsatz an Mikro- und Makrometastasen im SLN aufzeigten (46,6 % und 51,4 %). Lag ein NMM vor, stieg der Anteil an SLN mit Makrometastasen auf 86,7 % und bei SLN mit Mikrometastasen lag dieser bei 13,1 %. Insgesamt zeigte somit das Vorhandensein eines NMM ein höheres Risiko für eine Makrometastasierung im SLN. Satzger et al. beschrieben, dass SSM seltener mit positiven SLN auftreten, jedoch NMM ein höheres Risiko für eine Metastasierung im SLN aufweisen. [95] Hier wurde jedoch keine Unterteilung zwischen Makro- und Mikrometastasierung durchgeführt,

wodurch eine exakte Vergleichbarkeit mit der hier durchgeföhrten Studie nicht möglich ist.

Zwischen allen untersuchten Merkmalen (knotig, akrolentiginös, auf Nävus, ulzeriert, Regression, keine Angabe) und dem SLN Status zeigte sich hier ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p<0,001$ ). In dieser Analyse konnte gezeigt werden, dass bei makrometastasierten SLN am häufigsten knotige Anteile (46,4 %) im Primärtumor vorhanden waren gefolgt von Ulzerationen (27,4 %). Diese Assoziation zwischen positiven SLN und knotigen Anteilen wurde ebenfalls von Cadili et al. beschrieben. [173] Bei der Unterteilung in Makro- und Mikrometastasen, waren bei nachgewiesenen Mikrometastasen mehr Patienten mit knotigen Anteilen im Primärtumor (19,2 %) beschrieben worden als mit ulzerierten Anteilen (11,5 %). In der Literatur wurden ulzerierte Tumore mit einem erhöhten Prozentsatz an positiven SLN beschrieben. [22, 169, 174] Zusammenfassend wird hier deutlich, dass knotige Tumore zu einem höheren Anteil positive SLN aufwiesen, unabhängig vom mikro- oder makrometastatischen Befall. Bei den restlichen Merkmalen (akrolentiginös, auf Nävus) war die Fallzahl zu gering für eine aussagekräftige Analyse.

Betrachtet man Patienten mit Mikro- oder Makrometastasen bezüglich dem Vorhandensein von Regression, zeigt sich folgendes: Bei makrometastatisch befallenem SLN lag bei 14,3 % der Patienten eine Regression vor. Bei Patienten mit Mikrometastasen im SLN war bei 85,7 % eine Regression im Primärtumor dokumentiert. Aufgrund der begrenzten Fallzahl von insgesamt 7 Patienten mit nachgewiesener Regression ist hier die eingeschränkte Validität zu beachten. Soweit mit Testori et al. vergleichbar, die keine Unterteilung in Mikro- und Makrometastasen vorgenommen haben, zeigt sich eine statistische Signifikanz zwischen dem Vorhandensein von Regression und dem positiver SLN. [76] Socrier et al. fanden hingegen heraus, dass das Vorhandensein von Regression kein prädiktiver Parameter für positive SLN Befunde darstellt. [175] Die unklare Datenlage zeigt, dass die Regression des Primärtumors nicht eindeutig als ausschlaggebendes Kriterium für oder gegen eine SLNE herangezogen werden kann. Die Regression sollte laut aktueller Leitlinie im Befund erhoben werden. [2]

Das Vorhandensein von Lymphangiosis wurde in die Analyse nicht mit einbezogen, da keine vollständige Befunderhebung diesbezüglich vorlag. Andere Studien konnten zeigen, dass das Vorhandensein von Tumorzellen in peritumoralen Lymphgefäßen (Lymphangiosis melanoblastomatosa) um den Primärtumor mit einem erhöhten Risiko an positiven SLN einhergeht. [2, 176, 177]

Bei der S-Klassifikation steht die Eindringtiefe der Melanommetastase im Vordergrund, wohingegen die Tumorlast nicht berücksichtigt wird. [4] In der vorliegenden Analyse wurde die Klassifikation nach Starz und Dewar II analysiert. Bei der vorliegenden Einteilung nach der Dewar II Klassifikation wurde die Lokalisation der Melanommetastase erfasst und die Tumorlast ebenfalls nicht berücksichtigt. [5] Die ungleiche Verteilung der beiden Gruppen (Gesamtzahl subkapsulär: 5 Patienten; nicht-subkapsulär: 105 Patienten) führte zu einer Verzerrung der Ergebnisse. So war erkennbar, dass die meisten Patienten mit nicht-subkapsulärer Lage der Melanommetastase Makro- (75,2 %) und Mikrometastasen (24,8 %) aufwiesen. Insgesamt zeigte sich, dass bei beiden Klassifikationen kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Vorhandensein von Makro- und Mikrometastasen bestand (Klassifikation nach Starz:  $p=0,258$ ; Klassifikation nach Dewar II:  $p=0,337$ ). In den vergleichbaren Studien wurde lediglich die Korrelation der NSLN Positivität (dem SLN nachgeschalteten Lymphknoten) und der Klassifikation nach Starz und Dewar II untersucht. Zum Beispiel korrelierte die Dewar II Klassifikation statistisch signifikant mit positiven NSLN nach Rutkowski et al. und van der Ploeg et al. [178, 179] Bei Quaglino et al. hatte die Starz Klassifikation keine statistische Signifikanz mit der NSLN Positivität ergeben. [180]

Des Weiteren wurde der Fokus darauf gelegt die Tumorlast im SLN in Relation zum maximalen Gesamtdurchmesser zu untersuchen. Von insgesamt 110 Patienten wiesen 84 Makro- und 26 Mikrometastasen im SLN auf. Der Quotient (maximale Invasionstiefe Melanommetastase/maximale Diameter SLN) korrelierte signifikant mit positiven SLN ( $p=0,004$ ). Bei makrometastatisch befallenen SLN war der Quotient größerer, als bei mikrometastatischem Befall. Daraus kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass bei größeren Quotienten eine höhere Tumorlast vorliegen könnte. Als Studienbias muss hier erwähnt werden, dass die Größe des Quotienten

abhängig war vom Zähler, also der maximalen Invasionstiefe der Melanommetastase. Des Weiteren muss bedacht werden, dass der Quotient ebenfalls größer wurde, je kleiner der Nenner (maximaler Diameter SLN) war. Somit ist bei größeren Quotientenwerten unklar, ob eine größere Eindringtiefe der Melanommetastase oder der kleinere maximale Diameter des SLN Grund hierfür war.

Zusätzlich muss bei der Interpretation des Quotienten bedacht werden, dass im SLN eine lipomatöse Durchsetzung hätte vorliegen können, die Einfluss auf die Lymphnotengröße und -diameter hätte haben können. Dieser Aspekt muss zusätzlich zum kleinen Patientenkollektiv (n=110) berücksichtigt werden, sodass die Ergebnisse lediglich als Tendenz gewertet werden können. Insgesamt wurde hier deutlich, wie schwer es ist ein geeignetes mathematisches Modell aufgrund der Dreidimensionalität des Lymphknotens zur Bestimmung der Tumorlast im SLN zu finden.

Die Studie von Merkow et al. aus 2016 bestätigt die hier vorliegenden Ergebnisse, wobei ebenfalls eine Assoziation zwischen der Größe des SLN und der Anwesenheit von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit kutanem malignem Melanom gezeigt wurde. Es wurde ein Zusammenhang des maximalen SLN-Durchmessers mit der Positivität des SLN unabhängig von Alter, Geschlecht, Eindringtiefe des Primärtumors und der Lokalisation der SLN-Biopsie beschrieben. [6]

Zusammenfassend bestätigt sich in der vorliegenden Arbeit, dass die Tumordicke nach Breslow ein sehr wichtiger prognostischer Faktor hinsichtlich des SLN Status ist. Auch bei dünnen Tumoren < 1 mm waren Mikrometastasen im SLN vorhanden, die ohne SLNE nicht detektiert worden wären. Des Weiteren zeigte sich, dass bei Patienten mit NMM mehr Makro- als Mikrometastasen vorlagen, wohingegen es bei Patienten mit SSM gleich verteilt war. Histologische Merkmale des Primärtumors, wie z.B. das Vorhandensein von Ulzeration und Regression war statistisch signifikant assoziiert mit positiven SLN. Zudem ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Quotienten (max. Invasionstiefe Melanommetastase/max. Diameter SLN) und positiven SLN.

#### 4.3 Prädiktive Faktoren bei positivem Befund nach kompletter regionärer Lymphknotendissektion

Bei Patienten mit positivem SLN wurde früher generell eine vollständige Entfernung aller sich im regionalen Lymphabflussgebiet befindenden Lymphknoten (CLND) geraten. Diese Empfehlung ist mittlerweile in der Leitlinie aus 2018 nicht mehr aufgeführt. Die Indikation für eine CLND ist laut aktueller Studienlage differenziert zu betrachten und die Entscheidung für oder gegen eine CLND sollte gemeinsam mit dem Patienten nach ausführlicher Risikoabschätzung getroffen werden. [2] Die dem SLN nachgeschalteten Lymphknoten heißen non-Sentinel Lymphknoten (NSLN). In dieser Arbeit wurden diejenigen CLND Befunde als positiv bezeichnet, die metastatisch befallene NSLN detektierten (positiver CLND Befund = positive NSLN) und negativ, wenn kein metastatischer Befall vorlag (negativer CLND Befund = negative NSLN).

Van der Ploeg et al. konnten demonstrieren, dass die CLND bei positiven SLN in ca. 20 % der Fälle zur Detektion weiterer Mikrometastasen im NSLN führt. [179]

Als zuverlässige Prädiktoren für das Risiko positiver NSLN wurden in Studien die Metastasenfläche im SLN, der maximale Metastasendurchmesser, die Lage der Metastase (Dewar Klassifikation), Zahl positiver SLN, das Alter, Ulzeration, die Tumordicke, Tumorregression, perinodales Wachstum, Gefäß- und Lymphinvasion und die Lokalisation an Kopf und/oder Hals heraus gearbeitet. [5, 93, 96] Aktuell können Patienten mit oben genanntem Risikoprofil für eine CLND in Frage kommen. [2] Neuere Studien zeigen, dass die therapeutische CLND verglichen mit der alleinigen Beobachtung der Lymphknoten mittels Ultraschalluntersuchung keinen Überlebensvorteil brachte. [151, 181] Diese Erkenntnis entkräftigt erneut die jahrelang forcierte komplettte Lymphadenektomie zur Tumorkontrolle. [181] Deshalb ist es essentiell, Prognosefaktoren bei der Entscheidungsfindung für oder gegen eine CLND zu finden. Patienten könnte so dieses mit zusätzlicher Morbidität verbundene Operationsverfahren erspart werden. [2]

In der vorliegenden Studie wurde bei ca. einem Viertel der Patienten (24,5 %) keine CLND durchgeführt. Angaben zu den Gründen lagen nicht vor. In einer Analyse von

van der Ploeg et al. wurde bei 6,6 % der Patienten keine CLND durchgeführt. Es erfolgte der Ausschluss wegen Abbruch der weiteren Behandlung, Auftreten von Fernmetastasen zwischen der SLNE und geplanter CLND sowie einer nicht näher bezeichneten kleinen Tumorlast im SLN. [182]

Bei 83 von 110 Patienten erfolgte eine CLND. Es wurden klinisch-pathologische Parameter mit dem CLND Befund (NSLN positiv, NSLN negativ) korreliert. Zur Identifikation patienten- und primärtumorbezogener Merkmale, die einen signifikanten prädiktiven Wert hinsichtlich des CLND-Ergebnisses haben können, wurden univariate Analysen durchgeführt.

24 von 83 Patienten (28,9 %) hatten einen positiven und 59 (71,1 %) einen negativen CLND Befund. Van der Ploeg et al. fanden ähnliche Ergebnisse. Bei 212 (21 %) von 1009 Patienten mit durchgeföhrter CLND wurden positive NSLN gefunden und bei 797 (79 %) negative. [182]

In dieser Arbeit zeigte sich, dass ausschließlich das Alter bei Erstoperation signifikant mit dem CLND-Ergebnis korrelierte ( $p=0,036$ ). Das mittlere Alter bei Erstoperation bei Patienten mit negativem CLND Befund lag bei 57 Jahren ( $\pm 14,61$ ; Median 58 Jahre) und bei Patienten mit positivem CLND Befund bei 49 Jahren ( $\pm 16,34$ ; Median 44 Jahre). Diese Ergebnisse deckten sich teilweise mit der Literatur. Bei van der Ploeg et al. erfolgte eine Unterteilung in 2 Gruppen ( $\leq 50$  und  $> 50$  Jahre). Es zeigte sich ebenfalls eine statistische Signifikanz zwischen dem Alter und der NSLN Positivität ( $p= 0,032$ ). [182] In den Analysen von Murali et al. und Frankel et al. hingegen korrelierte das Alter nicht statistisch signifikant mit dem Auftreten positiver NSLN. [166, 183]

Die restlichen untersuchten Merkmale (Geschlecht, Tumordicke, histologischer Typ des Primärtumors, Mermale des Primärtumors, Quotient, Starz und Dewar II Klassifikation) wiesen keinen signifikanten Zusammenhang zum CLND Befund auf. Diesbezüglich finden sich in der Literatur andere Ergebnisse. Van der Ploeg et al. konnten eine statistische Signifikanz zwischen dem Subtyp des Primärtumors ( $p=0,003$ ), der Tumordicke nach Breslow ( $p<0,001$ ), der Dewar II Klassifikation ( $p=<0,001$ ) und dem Auftreten von positiven NSLN demonstrieren. Das Geschlecht

hingegen zeigte sowohl in dieser als auch in der Analyse von van der Ploeg et al. und Frankel et al. keinen signifikanten Zusammenhang mit positiven NSLN. [182, 183] Bei Murali et al. war das Geschlecht, das Alter sowie die Tumordicke nach Breslow nicht signifikant zusammenhängend mit positiven NSLN ( $p=0,346$ ,  $p=0,880$ ,  $p=0,744$ ). [166] In einer Studie von Migliano et al. aus 2013 wurden ebenfalls verschiedene patientenbezogene Merkmale mit dem Auftreten von positiven und negativen NSLN univariat untersucht (Geschlecht, Alter, Tumordicke nach Breslow, Anzahl positiver SLN und die Starz Klassifikation). Migliano et al. zeigten mit vergleichbarer Patientenanzahl (80 Patienten), dass lediglich die Starz Klassifikation einen statistisch signifikanten prädiktiven Aussagewert für positive NSLN aufwies ( $p=0,001$ ) und die anderen Parameter nicht. [184]

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass mehr Männer als Frauen positive NSLN hatten (Männer: 34,0 %, Frauen: 21,2 %). Die Mehrheit der männlichen und weiblichen Patienten hatten jedoch negative NSLN (Männer: 66,0 %, Frauen: 78,8 %). Hier konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $p=0,229$ ). Bei Migliano et al. wurden bei mehr Männern negative NSLN detektiert (60 %) als bei Frauen (40 %), wobei ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang bestand ( $p= 0,346$ ). [184]

Weiterhin war bei dem vorliegenden Studienkollektiv erkennbar, dass sowohl bei positivem als auch bei negativem NSLN die mediane Tumordicke fast identisch war (pos. NSLN: 2,40 mm, neg. NSLN: 2,92 mm). Hier zeigte sich, dass die Tumordicke nach Breslow kein prädiktiver Parameter für CLND bei positiven SLN ( $p=0,396$ ) ist. Bei Migliano et al. ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang zum NSLN Status und der Tumordicke (pos. NSLN: Median 2,70 mm, neg. NSLN: 2,80 mm,  $p=0,744$ ). [184] Bei van der Ploeg et al. hingegen war die Tumordicke ein statistisch signifikanter prädiktiver Faktor für positive NSLN ( $p<0,001$ ). [182] In weiteren Studien wurde die Tumordicke u.a. neben Alter, Regression, Ulzeration sowie Zahl positiver SLN als prädiktiv für das Risiko positiver NSLN beschrieben, sodass diese Risikopatienten grundsätzlich für eine CLND in Frage kommen. [2, 98, 182, 183]

Es zeigte sich hinsichtlich des histologischen Typus des Primärtumors, dass bei allen hier untersuchten Subtypen (NMM, SSM, sekundär knotiges SSM, amelanotisches malignes Melanom, ALM) überwiegend negative CLND Befunde gefunden wurden. Positive NSLN wiesen 32,0 % der Patienten mit SSM und 22,6 % mit NMM auf. Beim amelanotischen malignen Melanom war die Anzahl an positiven und negativen CLND Befunden gleich. Insgesamt bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zum NSLN Status. In der Literatur findet man andere Ergebnisse. So zeigten van der Ploeg et al. eine statistische Signifikanz zwischen dem Subtyp des Primärtumors und dem Auftreten von positiven NSLN ( $p=0,003$ ). In deren Studie hatten die meisten Patienten mit positiven NSLN den Subtyp NMM (25 %), gefolgt von SSM (19 %). [182] Nach Frankel et al. war der Subtyp des Primärtumors wie in der hier vorliegenden Studie statistisch nicht signifikant assoziiert mit positiven NSLN. [183] In der aktuellen Leitlinie aus 2018 ist der Subtyp des Primärtumors nicht als prädiktiver Faktor aufgeführt worden. [2]

Des Weiteren waren bei den hier untersuchten Merkmalen des Primärtumors (knotig, akrolentiginös, auf Nävus, ulzeriert, Regression, keine Angabe) mehr negative CLND Befunde vorhanden ohne statistisch signifikanten Zusammenhang. In der Literatur gibt es hierzu unterschiedliche Ergebnisse. Frankel et al. konnten ebenfalls keine statistische Signifikanz zwischen dem Vorhandensein von Ulzeration und Regression und positiven NSLN feststellen. [183] Van der Ploeg et al. hingegen zeigten in einer 2014 veröffentlichten Studie einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Ulzeration und positiven NSLN ( $p=0,006$ ). [179]

Weiterhin wurde hier die prognostische Relevanz der Dewar II Klassifikation für positive NSLN untersucht. Es zeigte sich, dass bei 3,6 % der Patienten die Melanommetastase im SLN subkapsulär und bei 96,4 % nicht-subkapsulär lag. Die ungleiche Verteilung der Patientenfälle bei der Dewar II Klassifikation erschwerte hier die Interpretation dieser Korrelation mit dem CLND Befund und war statistisch nicht signifikant. Van der Ploeg et al. zeigten in einer 2011 durchgeföhrten Studie mit über 1000 SLN positiven Melanompatienten, dass die Dewar II Klassifikation ein guter prognostischer Faktor für positive NSLN ist ( $p<0,001$ ). [182] Nach Frankel et al. fand sich diesbezüglich keine statistisch signifikante Korrelation. [183]

Beim Vergleich der Quotienten zwischen den Gruppen NSLN negativ und positiv ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang und war somit nicht richtungsweisend für oder gegen eine CLND. In der Literatur finden sich hierzu keine vergleichbaren Studien.

Grenzwerte (Cutoff-points) für die Durchführung einer CLND konnten aufgrund geringer Fallzahlen und oben aufgeführter fehlender Signifikanz nicht bestimmt werden. Die bereits erwähnte Studie von van der Ploeg et al. aus 2011 untersuchte in einer retrospektiv angelegten Analyse bei Patienten mit kutanem malignen Melanom und positiven SLN die prognostische Relevanz der Rotterdam Kriterien zum Tumorload und der Dewar Kriterien zur Topographie der Melanommetastase. In deren Studie wurden die kombinierten Rotterdam-Dewar Kriterien angewendet (0,10 mm, subkapsulär; 0,10 mm, nicht-subkapsulär). Es wurde die größte ausgemessene Tumorzellansammlung aller in deren Analyse eingeschlossenen Studien analysiert und Cutoff-points untersucht, wie z.B. 0,20 mm bei Brustkrebspatienten mit positivem SLN, 0,30 mm Cutoff-point der S-Klassifikation nach Starz und der von van der Ploeg et al. vorgeschlagene Grenzwert von 0,40 mm. Es zeigte sich, dass ein Cutoff-point von < 0,10 mm bezogen auf die Rotterdam Kriterien die beste prognostische und prädiktive Aussagekraft aufweist. Des Weiteren zeigte sich bei Patienten mit subkapsulär gelegener Melanommetastasen < 0,10 mm eine NSLN Positivitätsrate von 2 % und eine geschätzte 5-JÜR von 95 %. Der stärkste prädiktive Parameter für die NSLN Positivität und für das Gesamtüberleben waren die kombinierten Rotterdam-Dewar Kriterien. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Patienten mit Metastasen < 0,10 mm, insbesondere wenn sie nur im subkapsulären Bereich vorliegen, durch eine Routine-CLND überbehandelt werden können. Des Weiteren wurde in deren Studie herausgearbeitet, dass sich das melanomspezifische Überleben bei Patienten mit Metastasen im SLN < 0,10 mm nicht von dem bei SLN negativen Patienten unterschied. Die kombinierten Rotterdam-Dewar Kriterien zeigten hier eine solide Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine CLND. [182] Dennoch gibt es bis dato keine allgemeinen Richtlinien für oder gegen eine CLND. Dies sollte deshalb immer gemeinsam mit dem Patienten nach Risikoabschätzung entschieden werden. [2]

So richtet sich der Fokus immer mehr auf die Größenverhältnisse im SLN sowie histopathologische Parameter: die absolute oder relative Querschnittsfläche des Lymphknotens, die Starz-Klassifikation, Anzahl positiver SLN, Dewar Kriterien sowie die Infiltration der Lymphknotenkapsel. [2, 4, 5] Bei Nagaraja et al. sowie Masoud et al. wurde herausgearbeitet, dass eine Kombination mehrerer oben genannter Faktoren bezogen auf die Tumorlast und Lokalisation der Mikrometastase zur Abschätzung des Befalles von NSLN sinnvoll ist. [96, 151]

Die Auswirkungen der sofortigen CLND im Vergleich zur nicht durchgeführten CLND auf die Gesamtüberlebenszeit sowie die Fernmetastasen-freie Überlebenszeit bleiben abzuwarten, bis entsprechende Ergebnisse der Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II (MSLT-II) und Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG/ADO-Studie der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft) vorliegen. [181] Des Weiteren hatten Patienten, bei denen eine CLND durchgeführt wurde, keine wesentlichen Unterschiede im DFS und OS im Vergleich zu Patienten, bei denen Beobachtungsuntersuchungen durchgeführt wurden. [151]

## 4.4 Beeinflussende Faktoren für das erkrankungsfreie Überleben und das Gesamtüberleben

Der Tumorzellbefall im SLN stellt einen wichtigen prognostischen Faktor hinsichtlich des erkrankungsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens dar, was unter anderem in der aktuellen Leitlinie aus 2018 erneut bestätigt wurde. [2, 165] Abhängig vom SLN-Befund ergeben sich unterschiedliche Therapieoptionen, die den Krankheitsverlauf inklusive Progressverhalten des Primärtumors und/oder der Metastasen beeinflussen. Deshalb ist für jeden einzelnen Patienten die für ihn bestmögliche Therapieentscheidung, welche eine solide prognostische Aussagekraft beinhaltet, von allergrößter Bedeutung. Aus diesem Grund ist es äußerst wichtig so viele Parameter wie möglich herauszufiltern und in die Therapieentscheidung zu integrieren. Nur so sind eine individuell auf den Patienten zugeschnittene Prognose und Therapieplanung möglich.

Aussagen zur erkrankungsfreien Überlebenszeit und zum Gesamtüberleben sowie deren beeinflussende Faktoren wurden hier analysiert. Die vorliegenden Daten wurden hinsichtlich ihres DFS und OS untersucht, um signifikante patienten und primärtumorbezogene Merkmale herauszufiltern.

Im Folgenden wird im Einzelnen kurz auf die Auswertung und Interpretation der hier erhobenen Daten (DFS, OS) eingegangen:

Anhand Kaplan-Meier Analyse und Log Rank Test ergab die Auswertung der Daten signifikante Unterschiede für das DFS:

- „Dicke des Primärtumors“ ( $p=0,026$ )
- „Histologischer Typ des Primärtumors“ ( $p=0,006$ )
- „Klassifikation nach Starz“ ( $p=0,025$ )

Nach Migliano et al. war die Dicke des Primärtumors ebenfalls signifikant. [184] Egger et al. bestätigen die hier vorliegenden Ergebnisse, indem sie einen statistisch signifikanten Zusammenhang zur Klassifikation nach Starz fanden. Im Gegensatz zu oben genannten Ergebnissen konnte bei Egger et al. kein statistisch signifikanter

Zusammenhang beim histologischen Typ des Primärtumors und der Tumordicke gefunden werden. [98]

Die Untersuchung mittels Kaplan-Meier Analyse und Log Rank Test ergab signifikante Differenzen für das OS:

- „Geschlecht“ ( $p=0,015$ )
- „Dicke des Primärtumors“ ( $p=0,001$ )
- „Merkmale des Primärtumors“ ( $p=0,021$ )
- „Klassifikation nach Dewar II“ ( $p<0,001$ )

Beim histologischen Typ des Primärtumors ergab sich ein annähernd signifikanter p-Wert von 0,065, was als Trend gewertet werden kann.

Van der Ploeg et al., die über 1000 Patienten hinsichtlich des Melanom-spezifischen Überlebens untersuchten, fanden einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Tumordicke nach Breslow sowie zur Klassifikation nach Dewar II. Bei van der Ploeg et al. waren das Geschlecht und die Merkmale des Primärtumors nicht signifikant zum OS. [182] Sowohl Migliano et al. als auch Rutkowski et al. konnten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zur Dicke des Primärtumors mit dem OS bestätigen. [178, 184]

Anschließend werden die Patientenmerkmale anhand des DFS und Patientenmerkmale anhand des OS miteinander verglichen (Geschlecht, Tumordicke des Primärtumors, Merkmale des Primärtumors, Typ des Primärtumors, Klassifikation nach Starz, Klassifikation nach Dewar II, Quotient):

Hinsichtlich des Geschlechtes war bei Frauen ein signifikant längeres Gesamtüberleben erkennbar ( $p=0,015$ ). Sie zeigten eine höhere 5-Jahres-OS-Rate von 93,9 % (Männer 72,1 %). Somit bestätigt sich die schlechtere Prognose im Gesamtüberleben bei Männern mit kutanem malignen Melanom und positiven SLN im Vergleich zu Frauen mit den Studien von Kim et al., Masoud et al. sowie der Leitlinie aus 2018. [2, 151, 165] Beim DFS ergab sich in dieser Studie hinsichtlich des Geschlechtes kein signifikanter Zusammenhang. Männer hatten ein deutlich schlechteres erkrankungsfreies Überleben nach 5 Jahren als Frauen (9,3 % versus

63,5 %). Bei Nagaraja et al. und Farahi et al. wurden ebenfalls geschlechtsbezogene Unterschiede beim Gesamtüberleben demonstriert und die hier vorliegenden Daten bestätigt. [96, 148] Unklar ist bis dato woher diese geschlechtsbezogenen Unterschiede stammen. Diskutiert werden geschlechtsspezifische hormonelle Unterschiede und deren Auswirkung auf die Tumorprogression. [148] Ob das seit 2008 durchgeführte Hautkrebsscreening mehr von Frauen angenommen wird, wurde bis dato nicht bewiesen. [2] Somit sind Vermutungen zum Geschlechterunterschied rein spekulativ. Insgesamt zeigten die hier erhobenen Daten, dass der Parameter „Geschlecht“ berücksichtigt werden sollte, wenn prognostische Aussagen zu DFS und OS getätigt werden. Multivariate Analysen konnten hier aufgrund zu kleiner Subgruppen nicht durchgeführt werden.

Betrachtet man das DFS und OS in beiden Tumordickengruppen ( $\leq 2,55$  mm,  $> 2,55$  mm), konnte ein signifikanter Unterschied herausgearbeitet werden (DFS:  $p=0,026$ ; OS:  $p=0,001$ ). Patienten mit einer Primärtumordicke von  $> 2,55$  mm zeigten eine deutlich kürzere erkrankungsfreie Überlebensrate über einen Zeitraum von 5 Jahren (14,4 %) und ein kürzeres Gesamtüberleben (46,2 %) als Patienten mit Tumoren  $\leq 2,55$  mm (5-J-DFS-Rate 70,3 %; 5-J-OS-Rate 100 %: kein Patient ist in dieser Gruppe verstorben).

In der vorliegenden Analyse lässt sich insgesamt verdeutlichen: Je dicker der Tumor, desto geringer war das erkrankungsfreie und das Gesamtüberleben. Bei Gutzmer et al. aus 2015 sowie in einer Studie von Bartlett et al. aus 2015 und 2019 wurde die Primärtumordicke bei Patienten mit kutanem malignen Melanom und positiven SLN als wichtigen prognostischen Faktor beschrieben. [74, 145, 181]

Mittels Log Rank Test konnte kein signifikanter Unterschied im erkrankungsfreien Überleben ( $p=0,073$ ), jedoch im Gesamtüberleben ( $p=0,021$ ) bei Patienten mit beschriebenen Merkmalen des Primärumors (knotig, akrolentiginös, auf Návus, ulzeriert, Regression, keine Angabe) festgestellt werden. In der vorliegenden Analyse zeigte sich, dass das Vorhandensein von Ulzeration im Primärtumor zu einem längeren erkrankungsfreien und Gesamtüberleben führte als knotige Anteile. Das Vorhandensein von Ulzeration im Primärtumor ist von Farahmand et al. sowie Bartlett et al. als prognostisch relevant beschrieben worden und in die aktuelle Leitlinie

aufgenommen worden. [2, 22, 145] Bei Patienten mit ulzeriertem Primärtumor waren 16,3 % der Patienten 5 Jahre lang erkrankungsfrei und 23,4 % überlebten in dieser Zeit. Des Weiteren fand sich bei Patienten mit knotigen Anteilen im Primärtumor eine kürzere 5 Jahres DFS-Rate (11,8 %), jedoch eine relativ hohe OS-Rate nach 5 Jahren (53,9 %). Angaben zum zeitlichen Auftreten, also ob die Merkmale zeitgleich, zeitversetzt oder einzeln aufgetreten sind, sind aus den Patientenakten nicht zu entnehmen.

Die erkrankungsfreie Überlebensrate lag bei Patienten mit SSM nach 5 Jahren bei 85,9 % und bei NMM bei 44,7 %. Hier konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $p=0,006$ ). Die 5-J-OS-Rate lag bei Patienten mit SSM bei 100 %, da in dieser Gruppe kein Patient verstorben war. Bei Patienten mit NMM lag diese bei 78,9 %. Sowohl bei Patienten mit SSM als auch mit NMM konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $p=0,065$ ). Chi et al. konnten ein signifikant längeres Gesamtüberleben bei Patienten mit SSM versus NMM beschreiben. [185]

Bei der Klassifikation nach Starz (Invasionstiefe ausgehend vom Kapselrand) zeigte sich in der vorliegenden Analyse ein signifikanter Zusammenhang mit dem erkrankungsfreien Überleben ( $p=0,038$ ). Das DFS betrug nach 5 Jahren bei S1 61,0 %, S2 28,7 % und bei S3 9,2 %. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mit zunehmender Eindringtiefe der Melanommetastase in den SLN das erkrankungsfreie Überleben verkürzt ist. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergab sich kein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,384$ ). Das OS betrug nach 5 Jahren bei S1 88,9 %, S2 22,3 % und bei S3 68,3 %. In der Studie nach Starz et al. konnten die Ergebnisse bezüglich des DFS bestätigt werden. Die Studie zeigte, dass mit zunehmender Eindringtiefe der Melanommetastase in den SLN das erkrankungsfreie Überleben geringer wurde. Bei Starz et al. lag ein statistisch signifikanter Zusammenhang vor, so dass die Invasionstiefe der Melanommetastase ausgehend von der Kapsel als prognostisches Kriterium bei Patienten mit kutanem malignem Melanom einbezogen werden sollte. [4] Egger et al. zeigten in multivariater Analyse, dass die Klassifikation nach Starz ein statistisch signifikanter unabhängiger Risikofaktor für das DFS und OS ist und die erkrankungsfreie und Überlebenszeit bei

Patienten, die in S1 eingruppiert wurden länger war, als bei Patienten mit tiefer gelegenen Melanommetastasen im SLN (S2 und S3). [98]

Bei Patienten mit nicht-subkapsulär gelegener Melanommetastase (105 Patienten) fand sich eine 5-J-OS-Rate von 63,4 %. Hier fand sich eine statistische Signifikanz ( $p<0,001$ ). Bei Patienten mit subkapsulär gelegener Melanommetastase lag der letzte Beobachtungszeitpunkt bei 37,06 Monaten mit einer Gesamtüberlebensrate von 25 %. Da hier eine ungleiche Verteilung beider Patientengruppen vorlag (Gesamtkollektiv: subkapsulär 5 Patienten, nicht-subkapsulär 105 Patienten) ist die Aussagekraft insgesamt eingeschränkt. In der Studie von Egger et al. wurde keine statistische Signifikanz zwischen der Dewar II Klassifikation und dem DFS und OS beschrieben. Es zeigte sich, dass das erkrankungsfreie und das Gesamtüberleben in beiden Gruppen (subkapsulär versus nicht-subkapsulär) annähernd gleich waren. [98] Dewar et al. beschrieben einen signifikanten Zusammenhang zwischen der mikroanatomischen Lage der Melanommetastase und positiven NSLN. Insgesamt zeigte sich, dass bei subkapsulärer Lage die Wahrscheinlichkeit für positive NSLN sehr gering war. Es wurden keine Überlebenszeitanalysen durchgeführt. [5] In der Analyse von van der Ploeg et al. wurden die Ergebnisse von Dewar et al. bestätigt und es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang: NSLN Positivität bei 7 % der Patienten mit subkapsulär gelegener Metastase und 22 % bei nicht-subkapsulärer Lage. In univariater Überlebenszeitanalyse konnte eine statistische Signifikanz zwischen dem melanomspezifischen Überleben und der Dewar Klassifikation sowie der modifizierten Dewar II Klassifikation gezeigt werden, jedoch nicht in multivariater Analyse. [182]

Der Quotient aus maximaler Invasionstiefe der Melanommetastase und dem maximalen Diameter des SLN war weder hinsichtlich des DFS noch des OS statistisch signifikant. In der Literatur wurden hierzu keine vergleichbaren Studien gefunden.

## 4.5 Kritik und Ausblick

Der monozentrische Ansatz dieser Studie umfasste eine begrenzte Anzahl an Patienten mit teilweise vollständiger Datenlage und qualitativ hochwertigen SLN

Präparaten. Dies könnte die in einigen Fällen geringe statistische Präzision einiger Ergebnisse erklären. Die teilweise unvollständige Datenlage, vor allem bezüglich der Mitoserate und histologischer Merkmale des Primärtumors, ist ein Kritikpunkt der vorliegenden Analyse. Weiterhin kann angeführt werden, dass die Patientenanzahl mit 110 begrenzt war, sodass die Ergebnisse in einem größeren Studienkollektiv bestätigt werden sollten. In dieser Auswertung wurde der jeweils qualitativ hochwertigste SLN untersucht, unabhängig von der Anzahl positiver SLN pro Patient. Dies könnte zu einer Vorselektion beigetragen haben, die zu einer möglichen anschließenden Verzerrung der Ergebnisse führte. Eine Kooperation mit anderen Zentren könnte eine Erhöhung des Studienkollektivs bedingen, jedoch auch bekannte Schwierigkeiten einer multizentrischen Studie verursachen, wie z.B. multiple Untersucher, Operateure, MTAs sowie Fehler in der Standardisierung.

Die begrenzte Anzahl an angefertigten SLN Präparaten pro Patient und das somit eventuelle Nichterfassen einzelner verstreuter Melanommetastasen könnte ebenfalls zu einer Verzerrung der Auswertung geführt haben. Den gesamten SLN anhand weniger Mikrometer dünnen Präparate zu untersuchen wäre sicherlich gut, um keine Melanommetastasen zu übersehen. Dies wäre jedoch aus immens hohen Kosten- und Zeitgründen nicht praktikabel. [186]

In der Auswertung wurde auf multivariate Analysen bezüglich der Patientenmerkmale (u.a. bei Tumordickengruppen, Merkmale des Primärtumors, histologischer Typ des Primärtumors) und Überlebenszeitanalysen (DFS, OS) aufgrund zu kleiner Subgruppen verzichtet. Der Beobachtungszeitraum war hier begrenzt auf 80 Monate, was zu einer limitierten Beurteilung des DFS und OS geführt haben könnte.

Bei der Dewar II Klassifikation gab es eine ungleiche Patientenverteilung (subkapsulär 5 Patienten, nicht-subkapsulär 105 Patienten), was eine anschließende Vergleichbarkeit dieser beiden Gruppen erschwerte.

In der vorliegenden Arbeit wurden 110 positive SLN ausgewertet. Die Durchführung der mikroskopischen Analyse zum Erheben des Quotienten anhand eines Polarisationsmikroskopes stellt eine gut durchzuführende Untersuchungsmethode dar. Da jedoch die Qualität der histologischen Präparate von diversen Qualitätskriterien abhing, konnte nicht jedes Lymphknotenpräparat adäquat ausgewertet werden. So war die Auswertung bei 204 Präparaten aufgrund von nicht vollständig abgebildetem

Lymphknoten, zerrissener Lymphknotenkapsel oder ausgebliebener immunhistochemischer Färbung mit Melan-A und HMB-45 nicht möglich. Betrachtet man den gesamten Prozess der SLNE, angefangen von der Exstirpation durch den Operateur bis hin zur histopathologischen Aufbereitung durch die medizinisch technische Assistentin (MTA), konnten einige Fehlerquellen aufgezeigt werden, welche die Grenzen der hier durchgeführten Analyse zur Tumorlast im SLN verdeutlichen. Durch die intraoperative Entnahme kann eine Quetschung und somit Veränderung der Größe des SLN verursacht werden, wodurch bei der mikroskopischen Auswertung ein falscher Gesamtdurchmesser ermittelt werden kann. Somit wird hier die Schwierigkeit deutlich, einen dreidimensionalen Lymphknoten in ein zweidimensionales Präparat zu erfassen und auszuwerten. Die Aufbereitung des Lymphknotenpräparates ist ebenfalls fehleranfällig. So hängt es von der Schnittführung der MTA ab, ob der Gesamtdurchmesser des SLN in seiner maximalen Ausdehnung erfasst wurde oder nicht. Des Weiteren können die Melanomzellnester im SLN verstreut liegen, sodass diese durch etwaige Schnittführung nicht oder unvollständig erfasst werden, was ebenfalls die Aussagekraft der Untersuchung schmälert. Durch das Auflegen des Lymphknotens auf dem Objektträger durch den histologischen Assistenten kann der Lymphknoten beschädigt werden, sodass sich aufgrund einer defekten Kapsel oder eines zerrissenen SLN die exakte Bestimmung des Gesamtdurchmessers nicht mehr durchführen lässt. Das Alter der immunhistochemischen Färbung spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle. So konnte bei einigen Präparaten, die von 1996-2004 angefertigt wurden, die Auswertung mit Melan-A und HMB-45 Färbung nicht durchgeführt werden, da die Farbintensität nicht mehr ausreichend war.

Eine abschließende Bewertung histopathologischer Parameter bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft könnte durch eine große, randomisierte sowie prospektive klinische Studie ermöglicht werden.

Ausblickend kann gesagt werden, dass eine anschließende prospektive Studie mit einer größeren Patientenanzahl sinnvoll wäre. Hier könnte z.B. der Sterbezeitpunkt sowie der Krankheitsverlauf der Patienten näher untersucht werden, wodurch bessere prognostische Daten erzielt werden könnten. Ergänzend könnten weitere

immunhistochemische Färbungen (u.a. S-100) zur detaillierteren Analyse verwendet werden und somit eine ausführlichere Untersuchung hinsichtlich des immunhistochemischen Verhaltens von Melanommetastasen in positiven SLN stattfinden.

Die kombinierten Rotterdam-Dewar Kriterien (< 0,10 mm, subkapsulär; < 0,10 mm, nicht-subkapsulär) zeigten in einer von van der Ploeg et al. durchgeföhrten Studie mit über 1000 Patienten eine solide Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine CLND. [182] Bis dato gibt es zur Entscheidungsfindung keine allgemeinen Richtlinien. [2] In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Rotterdam-Dewar Kriterien nicht erhoben, was als Schwachpunkt der Studie angesehen werden kann. Die Erhebung der Rotterdam-Dewar Kriterien sollte bei zukünftig durchgeföhrten Studien mit ähnlicher Zielsetzung angestrebt werden. Auf zukünftige Änderungen und Anpassungen der Leitlinie sollte unbedingt geachtet werden, wenn Studien zur CLND geplant werden. Desweiteren könnten Studien erstellt werden, die auf einem einheitlichen Standard, z.B. SLNE vom gleichen Operateur oder die Bearbeitung der SLN durch denselben technischen Assistenten, beruhen.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Analyse sind 110 Patienten mit positivem SLN ausgewertet worden. Hierbei wurden verschiedene Patientenmerkmale hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz überprüft. Ein Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Entwicklung und Überprüfung eines Quotienten, der sich aus der maximalen Invasionstiefe der Melanommetastase und dem maximalen Gesamtdurchmesser des SLN zusammensetzt.

In Bezug auf bestehende Prognosefaktoren bei Patienten mit kutanem malignem Melanom und positiven SLN wurde hier bestätigt, dass die Tumordicke nach Breslow einer der wichtigsten Parameter für eine potentielle SLN-Metastasierung darstellt. Zusätzlich konnte in dieser Arbeit eine statistische Korrelation zwischen steigender Tumordicke und dem Anteil an Makrometastasen im SLN gezeigt werden. Hierdurch konnte der wichtige Zusammenhang zwischen Tumordicke und SLN-Positivität untermauert werden. Des Weiteren wurde gezeigt, dass bestimmte Merkmale des Primärtumors (z.B. Ulzeration, noduläre Anteile) eine prognostische Relevanz bezüglich der SLN-Positivität haben.

Zum Zeitpunkt der Datensammlung fand noch keine regelhafte Erfassung der Mitoserate statt, sodass dieser Parameter in die Analyse nicht mit eingeschlossen werden konnte. Die Wichtigkeit der Mitoserate als prädiktiven Faktor bei Patienten mit kutanem malignem Melanom und positiven SLN ist mittlerweile unumstritten.

Die Indikation für eine CLND ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschung und muss individuell je nach Risikoprofil des Patienten entschieden werden. Lange Zeit galt der metastatische Befall des SLN als Kriterium für eine CLND. Mittlerweile wurden diverse Studien durchgeführt, die eine generelle CLND bei positiven SLN nicht mehr empfehlen. In der hier vorliegenden Studie waren deutlich mehr negative CLND Befunde (NSLN negativ) vorhanden als positive (NSLN positiv). Hier korrelierte das Alter statistisch signifikant mit dem Befund des CLND, jedoch muss dieser Parameter mit anderen potentiellen Risikofaktoren zusammen interpretiert werden.

Kontrollierte randomisierte Therapiestudien (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II (MSLT-II) sowie die Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG/ADO-Studie) zeigten keinen wesentlichen Vorteil im DFS und OS beim Vergleich der therapeutischen CLND und der Lymphknotenbeobachtung mittels Ultraschall. Die bisherige Entwicklung von Scores zur Risikostratifizierung positiver NSLN (z.B. N-SNORE) konnten bis jetzt noch nicht generell empfohlen werden, da bislang noch keine prospektiven Daten vorliegen. Die aktuelle Studienlage zeigt, dass bei geringerer Tumorlast im SLN das Risiko für befallene NSLN vergleichsweise gering ist und Patienten mit geringerer Tumorlast keinen positiven Nutzen von einer CLND haben können. Dies bestätigte sich auch in der hier vorliegenden Analyse. Wo entsprechende Grenzwerte für eine CLND liegen und wie diese ermittelt werden können, ist bis dato noch nicht klar. Hierzu müssen Ergebnisse laufender Studien abgewartet werden. Der in dieser Arbeit erhobene Quotient verhielt sich annähernd gleich bei positiven und negativen CLND Befunden und zeigte keinen statistischen Zusammenhang.

Schwerpunkt dieser Arbeit war die Entwicklung und Überprüfung eines Quotienten, um die Größenverhältnisse in positiven SLN einordnen und prognostisch werten zu können. Hierbei wurden die maximale Invasionstiefe der Melanommetastase und der maximale Gesamtdurchmesser des SLN bestimmt. Bei der statistisch signifikanten Korrelation des Quotienten mit dem SLN ( $p=0,004$ ) ergaben sich höhere Werte bei makrometastatisch befallenen SLN. Der Median war doppelt so hoch bei Makro- als bei Mikrometastasen (0,12 versus 0,06). Dies könnte eine höhere Tumorlast bedeuten, jedoch ist hierbei nicht klar, ob der höhere Quotientenwert durch die höhere Invasionstiefe der Melanommetastase oder durch den kleineren Gesamtdurchmesser des SLN bedingt war. Die Verteilung des Quotienten bei unterschiedlichem CLND Befund war annähernd identisch. Des Weiteren ergaben sich keine Unterschiede im erkrankungsfreien Überleben, jedoch im Gesamtüberleben. Patienten mit Quotienten  $> 0,10$  hatten eine längere 5-J-OS-Rate als Patienten mit kleineren Quotienten. Inwiefern dieser erhöhte Quotientenwert durch eine höhere Invasionstiefe der Melanommetastase oder durch den geringeren Durchmesser des SLN konnte aufgrund der Art der hier durchgeführten Analyse nicht abschließend beurteilt werden. Das vorliegende Verfahren verdeutlicht die schwierige Interpretation des

Quotientenwertes. Durch den in dieser Arbeit erhobenen Quotienten wurde deutlich demonstriert, welche Herausforderungen und Grenzen ein solches Analyseverfahren mit sich bringen kann.

Desweiteren konnte hier die klinische Relevanz der Starz Klassifikation im SLN verdeutlicht werden, was in vorherigen Studien ebenfalls analysiert und herausgearbeitet wurde. Je tiefer die Melanommetastase im SLN eingedrungen war, desto geringer war das erkrankungsfreie Überleben. Dieser signifikante Zusammenhang untermauert die Wichtigkeit dieser Klassifikation bei der Prognose von Melanompatienten.

In Bezug auf die Durchführung und Interpretation der Größenverhältnisse positiver SLN wurde gezeigt, dass die Qualität der Lymphknotenpräparate entscheidend war für die Auswertung und die Aussagekraft des Quotienten. Die Qualitätssicherung, angefangen von der Exstirpation durch den Operateur bis hin zur Aufarbeitung durch die MTA sowie zeitlich bedingter Qualitätseinbußen durch Ausbleichen der immunhistochemischen Färbungen, stellen wichtige Voraussetzungen bei der hier vorliegenden Analyse dar. Aufgrund hoher Störanfälligkeit bei der Exstirpation und Verarbeitung der SLN bestand eine eingeschränkte Aussagekraft. Eine lipomatöse Durchsetzung des SLN hat ebenfalls Einfluss auf die Gesamtgröße des SLN und somit auch auf dessen Diameter. Dieser Aspekt sollte bei der kritischen Auseinandersetzung der Analysemethode bedacht werden. Desweiteren ist in dieser Arbeit die Schwierigkeit herausgearbeitet worden, ein nicht standardisiertes, dreidimensionales Konstrukt mittels mathematischer Berechnung zweidimensional einordnen zu können. Die Lymphknoten können in der histologischen Auswertung lediglich zweidimensional dargestellt werden, wodurch der Durchmesser des SLN und die Tumorinfiltration eingeschränkt beurteilt werden können.

Anhand der hier erhobenen Daten kann zusammengefasst werden, dass patientenbezogene klinische und histomorphologische Parameter prognostisch wichtig sind bei der Therapie des kutanen malignen Melanoms. Zusätzlich konnten hier technische, methodische Grenzen sowie Schwierigkeiten bei der Entwicklung und Überprüfung des Quotienten aufgezeigt werden.

Die Erfassung und Untersuchung der Metastasengröße sowie der Molekularbiologie in positiven SLN im Hinblick auf die prognostische Relevanz ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Dies untermauert die Wichtigkeit für das Verständnis, die morphologische Einordnung des Metastasierungsmusters im SLN und die daraus resultierende prognostische Relevanz und Therapieplanung für den Patienten. Laut aktueller Datenlage bietet die Erhebung der Rotterdam-Dewar Kriterien eine gute prognostische Aussagekraft und solide Entscheidungshilfe für oder gegen eine CLND. Zukünftige Anpassungen der Leitlinie bezüglich der Durchführung der CLND sollten unbedingt verfolgt werden.

## 6 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ALM	Akrolentiginöses malignes Melanom
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BCG	Bacillus-Calmette-Guérin
CDKN2A	Cyclin-Dependent-Kinase Inhibitor 2A
CLND	Complete Lymph Node Dissection (Komplette Lymphknotenentfernung)
CLSM	Confocal Laser Scanning Microscopy (Konfokale Laserscanningmikroskopie)
Cps	Counts per second
CT	Computertomographie
CTLA	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen
CUP	Cancer of unknown primary
DCP	Diphencyprone
DFS	Disease-free Survival (Erkrankungsfreies Überleben)
DNCB	Dinitrochlorobenzol
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTIC	Dacarbazine
ECT	Elektrochemotherapie
FAMMM-Syndrom	Familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanom Syndrom

FLIM	Fluorescence Lifetime Imaging
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GM-CSF	Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor
Gy	Gray
HE	Hämatoxylin–Eosin
HPF	High Power Field (Hauptgesichtsfeld)
HMB-45	Human Melanoma Black-45
HV	Hautveränderungen
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IQA	Interquartilabstand
J-DFS-Rate	Jahres-Disease-free Survival-Rate
J-OS-Rate	Jahres-Overall Survival-Rate
JÜR	Jahresüberlebensrate
LDH	Laktatdehydrogenase
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MPT	Multiphotonenlasertomographie
MTA	Medizinisch technische Assistentin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

NMM	Noduläres malignes Melanom
NSCLC	Non small cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
NSLN	Non-Sentinel Lymph Node (Nicht-Sentinellymphknoten)
OCT	Optische Kohärenztomographie
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD	Programmed Cell Death
SDD	Sequenzielle digitale Dermatoskopie
SHG	Second Harmonic Generation
SLN	Sentinel Lymph Node (Sentinellymphknoten)
SLNE	Sentinel Lymph Node Exstirpation oder Sentinel-Lymphonodectomy (Sentinellympphonodektomie)
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SSM	Superfiziell spreitendes malignes Melanom
T-VEC	Talimogene-Laherparepvec
UV	Ultraviolett
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem
3-D	Dreidimensional

## 7 Literaturverzeichnis

1. Plewig, G., et al., *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 7. Auflage ed. 2018, Berlin, Heidelberg: Springer
2. *Leitlinie Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms*. 2018.
3. Morton, D.L., et al., *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch Surg, 1992. **127**(4): p. 392-9.
4. 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.
5. Dewar, D.J., et al., *The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement*. J Clin Oncol, 2004. **22**(16): p. 3345-9.
6. Merkow, J., et al., *Association of sentinel lymph node diameter with melanoma metastasis*. Am J Surg, 2016. **212**(2): p. 315-20.
7. Riber-Hansen, R., S.J. Hamilton-Dutoit, and T. Steiniche, *Nodal distribution, stage migration due to diameter measurement and the prognostic significance of metastasis volume in melanoma sentinel lymph nodes: a validation study*. APMIS, 2014. **122**(10): p. 968-75.
8. Ren, M., et al., *[Application of sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma]*. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2018. **47**(5): p. 360-365.
9. Schadendorf, D., et al., *Melanoma*. Lancet, 2018. **392**(10151): p. 971-984.
10. Sample, A. and Y.Y. He, *Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma*. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2018. **34**(1): p. 13-24.
11. Karimkhani, C., et al., *The global burden of melanoma: results from the Global Burden of Disease Study 2015*. Br J Dermatol, 2017. **177**(1): p. 134-140.
12. Rastrelli, M., et al., *Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification*. In Vivo, 2014. **28**(6): p. 1005-11.

13. Grob, J.J., et al., *Eighth American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma classification: Let us reconsider stage III*. Eur J Cancer, 2018. **91**: p. 168-170.
14. Barnes, B., et al., *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. 2016: Berlin.
15. Aitken, J.F., et al., *Generational shift in melanoma incidence and mortality in Queensland, Australia, 1995-2014*. Int J Cancer, 2018. **142**(8): p. 1528-1535.
16. Rice, S., L. Zhou, and R. Martin, *Epidemiology of melanoma in situ in New Zealand: 2008-2012*. N Z Med J, 2018. **131**(1482): p. 73-79.
17. Beaulieu, D., et al., *Factors associated with suspected nonmelanoma skin cancers, dysplastic nevus, and cutaneous melanoma among first-time SPOTme screening program participants (2009-2010)*. J Am Acad Dermatol, 2018.
18. Tsao, S.C., et al., *Characterising the phenotypic evolution of circulating tumour cells during treatment*. Nat Commun, 2018. **9**(1): p. 1482.
19. Hu-Lieskován, S., et al., *Improved antitumor activity of immunotherapy with BRAF and MEK inhibitors in BRAF(V600E) melanoma*. Sci Transl Med, 2015. **7**(279): p. 279ra41.
20. Lattanzi, M., et al., *Primary Melanoma Histologic Subtype: Impact on Survival and Response to Therapy*. J Natl Cancer Inst, 2019. **111**(2): p. 180-188.
21. Pizzichetta, M.A., et al., *Clinicopathological predictors of recurrence in nodular and superficial spreading cutaneous melanoma: a multivariate analysis of 214 cases*. J Transl Med, 2017. **15**(1): p. 227.
22. Farahmand, A.M., et al., *Patients' Characteristics, Histopathological Findings, and Tumor Stage in Different Types of Malignant Melanoma: A Retrospective Multicenter Study*. Acta Med Iran, 2017. **55**(5): p. 316-323.
23. Green, A.C., et al., *Nodular Melanoma: A Histopathologic Entity?* Acta Derm Venereol, 2018. **98**(4): p. 460-462.
24. De Luca, E.V., et al., *Lentigo maligna: diagnosis and treatment*. G Ital Dermatol Venereol, 2018.
25. Guitera, P., et al., *The steadily growing problem of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in Australia: Population-based data on diagnosis and management*. Australas J Dermatol, 2018.
26. Ren, M., et al., *[Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: a clinicopathologic analysis of twenty-four cases]*. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2018. **47**(10): p. 769-774.

27. Owens, B., *Melanoma*. Nature, 2014. **515**(7527): p. S109.
28. Haenssle, H.A., et al., *Assessment of melanoma histotypes and associated patient related factors: basis for a predictive statistical model*. J Dtsch Dermatol Ges, 2015. **13**(1): p. 37-45.
29. Baccard, M., M. Nadaud, and O. Oehmichen, *[Acrolentiginous melanoma]*. Ann Dermatol Venereol, 2009. **136**(4): p. 389-90.
30. Wouters, L.T. and M.R. Thissen, *[The acrolentiginous melanoma: how to recognise and when to refer?]*. Ned Tijdschr Geneeskd, 2012. **156**(34): p. A4927.
31. Beaudoux, O., et al., *Prognostic factors and incidence of primary mucosal melanoma: a population-based study in France*. Eur J Dermatol, 2018. **28**(5): p. 654-660.
32. Gong, H.Z., H.Y. Zheng, and J. Li, *Amelanotic melanoma*. Melanoma Res, 2019.
33. Xu, Z., et al., *Desmoplastic melanoma versus spindle cell melanoma: Incidence and survival, 1973 to 2017*. Medicine (Baltimore), 2018. **97**(29): p. e11563.
34. Urso, C., *Diagnostic problems in spitzoid neoplasms*. Pathology, 2017. **49**(3): p. 325-326.
35. Broganelli, P., et al., *The large spectrum of spitzoid tumours: a retrospective survival study*. G Ital Dermatol Venereol, 2017.
36. Oliveria, S.A., et al., *Diagnostic accuracy of patients in performing skin self-examination and the impact of photography*. Arch Dermatol, 2004. **140**(1): p. 57-62.
37. Bono, A., et al., *Melanoma detection. A prospective study comparing diagnosis with the naked eye, dermatoscopy and telespectrophotometry*. Dermatology, 2002. **205**(4): p. 362-6.
38. Aitken, J.F., et al., *Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick melanomas*. Int J Cancer, 2010. **126**(2): p. 450-8.
39. *Leitlinie Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)*: S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs. 2014.
40. Kittler, H., et al., *Diagnostic accuracy of dermoscopy*. Lancet Oncol, 2002. **3**(3): p. 159-65.
41. Bafounta, M.L., et al., *Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests*. Arch Dermatol, 2001. **137**(10): p. 1343-50.

42. Unlu, E., B.N. Akay, and C. Erdem, *Comparison of dermatoscopic diagnostic algorithms based on calculation: The ABCD rule of dermatoscopy, the seven-point checklist, the three-point checklist and the CASH algorithm in dermatoscopic evaluation of melanocytic lesions*. J Dermatol, 2014. **41**(7): p. 598-603.
43. Haenssle, H.A., et al., *Seven-point checklist for dermatoscopy: performance during 10 years of prospective surveillance of patients at increased melanoma risk*. J Am Acad Dermatol, 2010. **62**(5): p. 785-93.
44. Saravia, M., et al., *Clinically atypical spitzoid lesions: semi-quantitative histologic index correlation with dermoscopic scores (ABCD rule, 7-point checklist and pattern analysis)*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. **29**(4): p. 668-72.
45. Johr, R.H., *Dermoscopy: alternative melanocytic algorithms-the ABCD rule of dermatoscopy, Menzies scoring method, and 7-point checklist*. Clin Dermatol, 2002. **20**(3): p. 240-7.
46. Nachbar, F., et al., *The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions*. J Am Acad Dermatol, 1994. **30**(4): p. 551-9.
47. Pellacani, G., C. Grana, and S. Seidenari, *Algorithmic reproduction of asymmetry and border cut-off parameters according to the ABCD rule for dermoscopy*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006. **20**(10): p. 1214-9.
48. Blum, A., G. Rassner, and C. Garbe, *Modified ABC-point list of dermoscopy: A simplified and highly accurate dermoscopic algorithm for the diagnosis of cutaneous melanocytic lesions*. J Am Acad Dermatol, 2003. **48**(5): p. 672-8.
49. Party, A.C.N.M.G.R.W., *Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand*. 2008, The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group: Wellington, New Zealand.
50. Kittler, H., et al., *Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging*. Arch Dermatol, 2006. **142**(9): p. 1113-9.
51. Haenssle, H.A., et al., *Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma*. J Invest Dermatol, 2006. **126**(5): p. 980-5.
52. Wang, S.Q., et al., *Detection of melanomas in patients followed up with total cutaneous examinations, total cutaneous photography, and dermoscopy*. J Am Acad Dermatol, 2004. **50**(1): p. 15-20.

53. Lorber, A., et al., *Correlation of image analysis features and visual morphology in melanocytic skin tumours using in vivo confocal laser scanning microscopy*. Skin Res Technol, 2009. **15**(2): p. 237-41.
54. Hartmann, D., et al., *Identification of ex-vivo confocal laser scanning microscopic features of melanocytic lesions and their histological correlates*. J Biophotonics, 2017. **10**(1): p. 128-142.
55. Guitera, P., et al., *In vivo reflectance confocal microscopy enhances secondary evaluation of melanocytic lesions*. J Invest Dermatol, 2009. **129**(1): p. 131-8.
56. Stevenson, A.D., et al., *Systematic review of diagnostic accuracy of reflectance confocal microscopy for melanoma diagnosis in patients with clinically equivocal skin lesions*. Dermatol Pract Concept, 2013. **3**(4): p. 19-27.
57. Xiong, Y.D., et al., *A meta-analysis of reflectance confocal microscopy for the diagnosis of malignant skin tumours*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. **30**(8): p. 1295-302.
58. Seidenari, S., et al., *Multiphoton laser tomography and fluorescence lifetime imaging of melanoma: morphologic features and quantitative data for sensitive and specific non-invasive diagnostics*. PLoS One, 2013. **8**(7): p. e70682.
59. Mogensen, M. and G.B. Jemec, *Diagnosis of nonmelanoma skin cancer/keratinocyte carcinoma: a review of diagnostic accuracy of nonmelanoma skin cancer diagnostic tests and technologies*. Dermatol Surg, 2007. **33**(10): p. 1158-74.
60. Gambichler, T., et al., *High-definition optical coherence tomography of melanocytic skin lesions*. J Biophotonics, 2015. **8**(8): p. 681-6.
61. Gambichler, T., et al., *A multicentre pilot study investigating high-definition optical coherence tomography in the differentiation of cutaneous melanoma and melanocytic naevi*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. **29**(3): p. 537-41.
62. Fink, C. and H.A. Haenssle, *Non-invasive tools for the diagnosis of cutaneous melanoma*. Skin Res Technol, 2017. **23**(3): p. 261-271.
63. Lim, L., et al., *Clinical study of noninvasive in vivo melanoma and nonmelanoma skin cancers using multimodal spectral diagnosis*. J Biomed Opt, 2014. **19**(11): p. 117003.
64. Joyce, K.M., et al., *An assessment of histological margins and recurrence of melanoma in situ*. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2015. **3**(2): p. e301.
65. Tran, K.T., N.A. Wright, and C.J. Cockerell, *Biopsy of the pigmented lesion--when and how*. J Am Acad Dermatol, 2008. **59**(5): p. 852-71.
66. Manstein, M.E., C.H. Manstein, and R. Smith, *How accurate is frozen section for skin cancers?* Ann Plast Surg, 2003. **50**(6): p. 607-9.

67. Moore, D.A., J.H. Pringle, and G.S. Saldanha, *Prognostic tissue markers in melanoma*. Histopathology, 2012. **60**(5): p. 679-89.
68. Zubovits, J., et al., *HMB-45, S-100, NK1/C3, and MART-1 in metastatic melanoma*. Hum Pathol, 2004. **35**(2): p. 217-23.
69. Orchard, G.E., *Comparison of immunohistochemical labelling of melanocyte differentiation antibodies melan-A, tyrosinase and HMB 45 with NKIC3 and S100 protein in the evaluation of benign naevi and malignant melanoma*. Histochem J, 2000. **32**(8): p. 475-81.
70. Amin, M.B., et al., *AJCC Cancer Staging Manual*. 2017, American Joint Committee on Cancer. p. [cited 2019 25. Feb. 2019].
71. Crompton, J.G., E. Gilbert, and M.S. Brady, *Clinical implications of the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging*. J Surg Oncol, 2019. **119**(2): p. 168-174.
72. Boland, G.M. and J.E. Gershenwald, *Principles of Melanoma Staging*. Cancer Treat Res, 2016. **167**: p. 131-48.
73. Valsecchi, M.E., et al., *Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis*. J Clin Oncol, 2011. **29**(11): p. 1479-87.
74. Gutzmer, R., et al., *Sentinel lymph node status is the most important prognostic factor for thick (> or = 4 mm) melanomas*. J Dtsch Dermatol Ges, 2008. **6**(3): p. 198-203.
75. Kunte, C., et al., *Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on survival: an analysis of 1049 patients with cutaneous melanoma*. Melanoma Res, 2010. **20**(4): p. 330-7.
76. Testori, A., et al., *Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,313 patients (SOLISM-IMI)*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(7): p. 2018-27.
77. Taylor, R.C., et al., *Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma*. J Clin Oncol, 2007. **25**(7): p. 869-75.
78. Warycha, M.A., et al., *Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (<or=1 mm)*. Cancer, 2009. **115**(4): p. 869-79.
79. Kretschmer, L., et al., *Patients with lymphatic metastasis of cutaneous malignant melanoma benefit from sentinel lymphonodectomy and early excision of their nodal disease*. Eur J Cancer, 2004. **40**(2): p. 212-8.

80. Kenady, D.E., B.W. Brown, and C.M. McBride, *Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma: effect on recurrence and survival rates*. Surgery, 1982. **92**(4): p. 615-8.
81. Pflugfelder, A., et al., *Incisional biopsy and melanoma prognosis: Facts and controversies*. Clin Dermatol, 2010. **28**(3): p. 316-8.
82. Ng, J.C., et al., *The impact of partial biopsy on histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma: experience of an Australian tertiary referral service*. Arch Dermatol, 2010. **146**(3): p. 234-9.
83. Mohrle, M., et al., *[Prognostic parameters and surgical strategies for facial melanomas]*. J Dtsch Dermatol Ges, 2003. **1**(6): p. 457-63.
84. Jahn, V., et al., *Melanoma of the nose: prognostic factors, three-dimensional histology, and surgical strategies*. Laryngoscope, 2006. **116**(7): p. 1204-11.
85. Brown, C.D. and J.A. Zitelli, *The prognosis and treatment of true local cutaneous recurrent malignant melanoma*. Dermatol Surg, 1995. **21**(4): p. 285-90.
86. Dengel, L., et al., *Skin mapping with punch biopsies for defining margins in melanoma: when you don't know how far to go*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(11): p. 3028-35.
87. Rigel, D.S., et al., *ABCDE--an evolving concept in the early detection of melanoma*. Arch Dermatol, 2005. **141**(8): p. 1032-4.
88. Perissinotti, A., et al., *Melanoma & nuclear medicine: new insights & advances*. Melanoma Manag, 2018. **5**(1): p. MMT06.
89. Vidal, M., et al., *Accuracy and reproducibility of lymphoscintigraphy for sentinel node detection in patients with cutaneous melanoma*. J Nucl Med, 2012. **53**(8): p. 1193-9.
90. Pham Dang, N., et al., *Eight Years' Experience of Sentinel Lymph Node Biopsy in Melanoma Using Lymphoscintigraphy and Gamma Probe Detection After Radiocolloid Mapping*. Dermatol Surg, 2017. **43**(2): p. 287-292.
91. Mar, M.V., et al., *Evaluation and localization of lymphatic drainage and sentinel lymph nodes in patients with head and neck melanomas by hybrid SPECT/CT lymphoscintigraphic imaging*. J Nucl Med Technol, 2007. **35**(1): p. 10-6; quiz 17-20.
92. Kretschmer, L., et al., *[Intraoperative detection of sentinel lymph nodes in cutaneous malignant melanoma -- blue dye alone versus blue dye plus gamma detection]*. J Dtsch Dermatol Ges, 2005. **3**(8): p. 615-22.

93. Macedo, F.I., et al., *The Role of Completion Lymphadenectomy in Positive Regional Lymph Nodes in Melanoma: A Meta-analysis*. J Surg Res, 2019. **236**: p. 83-91.
94. van der Ploeg, A.P., et al., *Outcome following sentinel node biopsy plus wide local excision versus wide local excision only for primary cutaneous melanoma: analysis of 5840 patients treated at a single institution*. Ann Surg, 2014. **260**(1): p. 149-57.
95. 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.
96. 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.
97. Meier, A., et al., *Comparison of classification systems in melanoma sentinel lymph nodes--an analysis of 697 patients from a single center*. Cancer, 2010. **116**(13): p. 3178-88.
98. Egger, M.E., et al., *Comparison of sentinel lymph node micrometastatic tumor burden measurements in melanoma*. J Am Coll Surg, 2014. **218**(4): p. 519-28.
99. Flaherty, L.E., et al., *Southwest Oncology Group S0008: a phase III trial of high-dose interferon Alfa-2b versus cisplatin, vinblastine, and dacarbazine, plus interleukin-2 and interferon in patients with high-risk melanoma--an intergroup study of cancer and leukemia Group B, Children's Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group*. J Clin Oncol, 2014. **32**(33): p. 3771-8.
100. Hersey, P., et al., *Adjuvant immunotherapy of patients with high-risk melanoma using vaccinia viral lysates of melanoma: results of a randomized trial*. J Clin Oncol, 2002. **20**(20): p. 4181-90.
101. Sondak, V.K., et al., *Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: overall results of a randomized trial of the Southwest Oncology Group*. J Clin Oncol, 2002. **20**(8): p. 2058-66.
102. Kamensek, U., et al., *Antitumor in situ vaccination effect of TNFalpha and IL-12 plasmid DNA electrotransfer in a murine melanoma model*. Cancer Immunol Immunother, 2018. **67**(5): p. 785-795.
103. Agarwala, S.S., et al., *Mature results of a phase III randomized trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) versus observation and BCG plus dacarbazine versus BCG in the adjuvant therapy of American Joint Committee on Cancer Stage I-III melanoma (E1673): a trial of the Eastern Oncology Group*. Cancer, 2004. **100**(8): p. 1692-8.

104. Grossarth-Maticek, R., *Synergieeffekte von Selbstregulation und Misteltherapie (Isac dor) auf die Überlebenszeit bei Krebspatienten*. Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin, 2007. **(16)**: p. 81-89.
105. Corrie, P.G., et al., *Adjuvant bevacizumab for melanoma patients at high risk of recurrence: survival analysis of the AVAST-M trial*. Ann Oncol, 2018. **29**(8): p. 1843-1852.
106. Copur, M.S., R. Ramaekers, and D. Crockett, *Ipilimumab Adjuvant Therapy in Melanoma*. N Engl J Med, 2017. **376**(4): p. 398-9.
107. Eggermont, A.M., et al., *Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy*. N Engl J Med, 2016. **375**(19): p. 1845-1855.
108. Eggermont, A.M., et al., *Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(5): p. 522-30.
109. Drysdale, E., et al., *A population-based study of the treatment effect of first-line ipilimumab for metastatic or unresectable melanoma*. Melanoma Res, 2019.
110. Tarhini, A.A., H. Gogas, and J.M. Kirkwood, *IFN-alpha in the treatment of melanoma*. J Immunol, 2012. **189**(8): p. 3789-93.
111. Mocellin, S., et al., *Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(6): p. CD008955.
112. Pirard, D., et al., *Interferon Alpha as Adjuvant Postsurgical Treatment of Melanoma: A Meta-Analysis*. Dermatology, 2004. **208**(1): p. 43-48.
113. Hayes, A.J., et al., *Management of in-transit metastases from cutaneous malignant melanoma*. Br J Surg, 2004. **91**(6): p. 673-82.
114. Spratt, D.E., et al., *Efficacy of skin-directed therapy for cutaneous metastases from advanced cancer: a meta-analysis*. J Clin Oncol, 2014. **32**(28): p. 3144-55.
115. Overgaard, J., et al., *Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology*. 1996. Int J Hyperthermia, 2009. **25**(5): p. 323-34.
116. Terheyden, P., et al., *Chemoimmunotherapy for cutaneous melanoma with dacarbazine and epifocal contact sensitizers: results of a nationwide survey of the German Dermatologic Co-operative Oncology Group*. J Cancer Res Clin Oncol, 2007. **133**(7): p. 437-44.
117. Wehkamp, U. and T. Schwarz, *Topical Imiquimod for Melanoma In Situ? A Word of Caveat*. Dermatol Surg, 2018. **44**(4): p. 582-583.

118. Mali, B., et al., *Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Surg Oncol, 2013. **39**(1): p. 4-16.
119. Campana, L.G., et al., *Treatment efficacy with electrochemotherapy: A multi-institutional prospective observational study on 376 patients with superficial tumors*. Eur J Surg Oncol, 2016. **42**(12): p. 1914-1923.
120. Campana, L.G., et al., *[Electrochemotherapy: mechanism of action and clinical results in the locoregional treatment of patients with skin cancers and superficial metastases]*. Recenti Prog Med, 2016. **107**(8): p. 422-33.
121. Guida, M., et al., *Local treatment with electrochemotherapy of superficial angiosarcomas: Efficacy and safety results from a multi-institutional retrospective study*. J Surg Oncol, 2016. **114**(2): p. 246-53.
122. Thompson, J.F., P. Hersey, and E. Wachter, *Chemoablation of metastatic melanoma using intralesional Rose Bengal*. Melanoma Res, 2008. **18**(6): p. 405-11.
123. Andtbacka, R.H., et al., *Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma*. J Clin Oncol, 2015. **33**(25): p. 2780-8.
124. Sanki, A., R.A. Scolyer, and J.F. Thompson, *Surgery for melanoma metastases of the gastrointestinal tract: indications and results*. Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(3): p. 313-9.
125. Leo, F., et al., *Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted?* Br J Cancer, 2000. **83**(5): p. 569-72.
126. Robert, C., et al., *Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib*. N Engl J Med, 2015. **372**(1): p. 30-9.
127. Larkin, J., et al., *Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma*. N Engl J Med, 2014. **371**(20): p. 1867-76.
128. Mai, R., et al., *Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: a comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials*. Oncotarget, 2015. **6**(29): p. 28502-12.
129. Meng, D. and R.D. Carvajal, *KIT as an Oncogenic Driver in Melanoma: An Update on Clinical Development*. Am J Clin Dermatol, 2019.
130. Long, G.V., et al., *Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial*. Lancet, 2015. **386**(9992): p. 444-51.
131. Robert, C., et al., *Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma*. N Engl J Med, 2015. **372**(26): p. 2521-32.

132. Hodi, F.S., et al., *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma*. N Engl J Med, 2010. **363**(8): p. 711-23.
133. Schadendorf, D., et al., *Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma*. J Clin Oncol, 2015. **33**(17): p. 1889-94.
134. Sullivan, R.J., *The future of combination treatment with checkpoint inhibitors in melanoma*. Clin Adv Hematol Oncol, 2019. **17**(2): p. 96-99.
135. Ottaviano, M., S. De Placido, and P.A. Ascierto, *Recent success and limitations of immune checkpoint inhibitors for cancer: a lesson from melanoma*. Virchows Arch, 2019.
136. Mellemgaard, A., *Broader indications for checkpoint inhibitors in NSCLC*. J Thorac Dis, 2018. **10**(9): p. 5190-5191.
137. Gutzmer, R., et al., *Programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitor therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmunity or ipilimumab-triggered autoimmunity*. Eur J Cancer, 2017. **75**: p. 24-32.
138. Afzal, M.Z. and K. Shirai, *Immune checkpoint inhibitor (anti-CTLA-4, anti-PD-1) therapy alone versus immune checkpoint inhibitor (anti-CTLA-4, anti-PD-1) therapy in combination with anti-RANKL denosumab in malignant melanoma: a retrospective analysis at a tertiary care center*. Melanoma Res, 2018. **28**(4): p. 341-347.
139. Carlino, M.S., et al., *Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial*. Eur J Cancer, 2018. **101**: p. 236-243.
140. Saito, R., et al., *Case of malignant melanoma responding to dacarbazine following nivolumab*. Dermatol Ther, 2018: p. e12791.
141. Eigentler, T.K., et al., *Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials*. Lancet Oncol, 2003. **4**(12): p. 748-59.
142. Chiarion Sileni, V., et al., *Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients*. Melanoma Res, 2001. **11**(2): p. 189-96.
143. Hamm, C., et al., *Biochemotherapy for the treatment of metastatic malignant melanoma: a systematic review*. Cancer Treat Rev, 2008. **34**(2): p. 145-56.
144. Gutkin, P.M., et al., *Complete Response of Metastatic Melanoma to Local Radiation and Immunotherapy: 6.5 Year Follow-Up*. Cureus, 2018. **10**(12): p. e3723.

145. Bartlett, E.K. and G.C. Karakousis, *Current staging and prognostic factors in melanoma*. Surg Oncol Clin N Am, 2015. **24**(2): p. 215-27.
146. Prado, G., R.M. Svoboda, and D.S. Rigel, *What's New in Melanoma*. Dermatol Clin, 2019. **37**(2): p. 159-168.
147. Buzaid, A.C. and C.M. Anderson, *The changing prognosis of melanoma*. Curr Oncol Rep, 2000. **2**(4): p. 322-8.
148. Farahi, J.M., et al., *Gender differences in melanoma prognostic factors*. Dermatol Online J, 2018. **24**(4).
149. Buettner, P.G., et al., *Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society*. Cancer, 2005. **103**(3): p. 616-24.
150. Pinero-Madrona, A., et al., *Mitotic rate as an important prognostic factor in cutaneous malignant melanoma*. Clin Transl Oncol, 2019.
151. Masoud, S.J., et al., *Sentinel Lymph Node Biopsy and Completion Lymph Node Dissection for Melanoma*. Curr Treat Options Oncol, 2018. **19**(11): p. 55.
152. Starz, H., *Pathology of the sentinel lymph node in melanoma*. Semin Oncol, 2004. **31**(3): p. 357-62.
153. Starz, H., et al., *A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma*. Cancer, 2001. **91**(11): p. 2110-21.
154. 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.
155. Danga, M.E., R. Yaar, and J. Bhawan, *Melan-A positive dermal cells in malignant melanoma in situ*. J Cutan Pathol, 2015. **42**(6): p. 388-93.
156. Kucher, C., et al., *Can Melan-A replace S-100 and HMB-45 in the evaluation of sentinel lymph nodes from patients with malignant melanoma?* Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2006. **14**(3): p. 324-7.
157. Busam, K.J., et al., *Immunoreactivity for A103, an antibody to melan-A (Mart-1), in adrenocortical and other steroid tumors*. Am J Surg Pathol, 1998. **22**(1): p. 57-63.
158. Viray, H., et al., *Marginal and joint distributions of S100, HMB-45, and Melan-A across a large series of cutaneous melanomas*. Arch Pathol Lab Med, 2013. **137**(8): p. 1063-73.

159. Shidham, V.B., et al., *Evaluation of micrometastases in sentinel lymph nodes of cutaneous melanoma: higher diagnostic accuracy with Melan-A and MART-1 compared with S-100 protein and HMB-45*. Am J Surg Pathol, 2001. **25**(8): p. 1039-46.

160. Rinne, H., *Taschenbuch der Statistik*. 4 ed. 2008, Frankfurt am Main: Wissenschaftlicher Verlag Harri Deutsch GmbH.

161. Schumacher, M. and G. Schulgen-Kristiansen, *Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung. Methodik klinischer Studien*. 3 ed. Statistik und ihre Anwendungen. 2002, Berlin, Heidelberg.

162. Cleff, T., *Deskriptive Statistik und Explorative Datenanalyse. Eine computergestützte Einführung mit Excel, SPSS und STATA*. 3 ed. 2015, Wiesbaden: Gabler Verlag.

163. Burton, A.L., et al., *Assessment of mitotic rate reporting in melanoma*. Am J Surg, 2012. **204**(6): p. 969-74; discussion 974-5.

164. Goppner, D., et al., *Sentinel lymph node biopsy status is a key parameter to stratify the prognostic heterogeneity of malignant melanoma in high-risk tumors >4.0 mm*. Dermatology, 2011. **222**(1): p. 59-66.

165. Kim, C., et al., *Prognostic significance of microscopic tumor burden in sentinel lymph node in patients with cutaneous melanoma*. Anticancer Res, 2015. **35**(1): p. 301-9.

166. 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.

167. Pasquali, S., et al., *Nonsentinel lymph node status in patients with cutaneous melanoma: results from a multi-institution prognostic study*. J Clin Oncol, 2014. **32**(9): p. 935-41.

168. Tejera-Vaquerizo, A., et al., *Survival analysis and sentinel lymph node status in thin cutaneous melanoma: A multicenter observational study*. Cancer Med, 2019.

169. Belgrano, V., et al., *Sentinel node for malignant melanoma: An observational study of a consecutive single centre experience*. Eur J Surg Oncol, 2019. **45**(2): p. 225-230.

170. Azzola, M.F., et al., *Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center*. Cancer, 2003. **97**(6): p. 1488-98.

171. Kretschmer, L., et al., *Age as a key factor influencing metastasizing patterns and disease-specific survival after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma*. Int J Cancer, 2011. **129**(6): p. 1435-42.
172. Paek, S.C., et al., *The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma*. Cancer, 2007. **109**(1): p. 100-8.
173. Cadili, A. and K. Dabbs, *Predictors of sentinel lymph node metastasis in melanoma*. Can J Surg, 2010. **53**(1): p. 32-6.
174. Bartlett, E.K., et al., *Prognosis of patients with melanoma and microsatellitosis undergoing sentinel lymph node biopsy*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(3): p. 1016-23.
175. Socrier, Y., et al., *Histological regression in primary melanoma: not a predictor of sentinel lymph node metastasis in a cohort of 397 patients*. Br J Dermatol, 2010. **162**(4): p. 830-4.
176. Doeden, K., et al., *Lymphatic invasion in cutaneous melanoma is associated with sentinel lymph node metastasis*. J Cutan Pathol, 2009. **36**(7): p. 772-80.
177. Dadras, S.S., et al., *Tumor lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph nodes*. Mod Pathol, 2005. **18**(9): p. 1232-42.
178. Rutkowski, P., et al., *The long-term results and prognostic significance of cutaneous melanoma surgery using sentinel node biopsy with triple technique*. World J Surg Oncol, 2015. **13**: p. 299.
179. 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.
180. 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.
181. Bartlett, E.K., et al., *Current management of regional lymph nodes in patients with melanoma*. J Surg Oncol, 2019. **119**(2): p. 200-207.
182. van der Ploeg, A.P., et al., *Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria*. J Clin Oncol, 2011. **29**(16): p. 2206-14.
183. 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.

184. 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.
185. Chi, Z., et al., *Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: a study of 522 consecutive cases*. BMC Cancer, 2011. **11**: p. 85.
186. Essner, R. and A.J. Cochran, *Sentinel node biopsy: not only a staging tool?* Recent Results Cancer Res, 2002. **160**: p. 133-48.

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ABCD-Regel der Dermatoskopie (modifiziert nach Plewig et al.) [1]

Tabelle 2: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (modifiziert nach AJCC und der Leitlinie aus 2018) [2, 70]

Tabelle 3: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (modifiziert nach AJCC und der Leitlinie aus 2018) [2, 70]

Tabelle 4: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (modifiziert nach AJCC und der Leitlinie aus 2018) [2, 70]

Tabelle 5: Klinische Stadieneinteilung des malignen Melanoms (modifiziert nach AJCC und der Leitlinie aus 2018) [2, 70]

Tabelle 6: Pathologische Stadieneinteilung des malignen Melanoms (modifiziert nach AJCC und der Leitlinie aus 2018) [2, 70]

Tabelle 7: Empfohlene Sicherheitsabstände (modifiziert nach AJCC und der Leitlinie aus 2018) [2, 70]

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung Mitoserate (Patienten mit 3, 6, 7, 9, 10, 11 Mitosen waren nicht vorhanden);  $\Sigma=110, 100 \%$

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der klinisch-pathologischen Merkmale des Studienkollektivs im Überblick (ohne Mitoserate);  $\Sigma=110, 100 \%$

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung Anzahl positiver SLN;  $\Sigma=110, 100 \%$

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung histologischer Befund SLN;  $\Sigma=110, 100 \%$

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung Quotient;  $\Sigma=110, 100 \%$

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung Quotientenbereich;  $\Sigma=110, 100 \%$

Tabelle 14: Klinisch-pathologische Merkmale SLN im Überblick

Tabelle 15: Quotient bei unterschiedlichem SLN;  $\Sigma=110, 100 \%$

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung CLND Befund;  $\Sigma=83$ , 100 %

Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung Art der Erstprogression;  $\Sigma=33$ , 100 %

Tabelle 18: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse: Erkrankungsfreie Überlebenszeit in Monaten

Tabelle 19: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse: Gesamtüberlebenszeit in Monaten

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Superfiziell spreitendes malignes Melanom (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München)

Abbildung 2: Noduläres malignes Melanom (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München)

Abbildung 3: Lentigo-maligna-Melanom (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München)

Abbildung 4: Akrolentiginöses malignes Melanom (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München)

Abbildung 5: Dermatoskopischer Algorithmus zur Differentialdiagnose pigmentierter Hautveränderungen (modifiziert nach Plewig et al.) [1]

Abbildung 6: Algorithmus zur Differentialdiagnose melanozytärer und nicht-melanozytärer Hautveränderungen (modifiziert nach Plewig et al.) [1]

Abbildung 7: Klinik (links) und Dermatoskopie (rechts) eines superfiziell spreitenden malignen Melanoms (Tumordicke 0,25 mm) mit Asymmetrie in zwei Ebenen sowie unterschiedlichen Farben und Strukturen (modifiziert nach Plewig et al.) [1]

Abbildung 8: Berechnung des Dermatoskopiekreiswertes (modifiziert nach Plewig et al.) [1]

Abbildung 9: Algorithmus lokoregionaler Metastasen (modifiziert nach AJCC und der Leitlinie aus 2018) [2, 70]

Abbildung 10: Mikroskopische Darstellung des positiven SLN unter Melan-A Färbung, Vergrößerung 2x/0,08; Bezeichnung: rot = max. Diameter SLN (mm), schwarz = max. Invasionstiefe Melanommetastase (mm)

Abbildung 11: Mikroskopische Darstellung des positiven SLN unter Melan-A Färbung (Teilausschnitt aus Abb. 10), Vergrößerung 4x/0,013; Bezeichnung: schwarz = max. Invasionstiefe Melanommetastase (mm)

Abbildung 12: Mikroskopische Darstellung des positiven SLN unter HMB-45 Färbung, Vergrößerung 2x/0,08; Bezeichnung rot = max. Diameter SLN (mm), schwarz = max. Invasionstiefe Melanommetastase (mm)

Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung Altersbereich (Jahre);  $\Sigma=110$ , 100 %

Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung Clark-Level;  $\Sigma=110$ , 100 %

Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung histologischer Typ des Primärtumors;  $\Sigma=110$ , 100 %

Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung Merkmale des Primärtumors;  $\Sigma=110$ , 100 %

Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung Klassifikation nach Starz;  $\Sigma=110$ , 100 %

Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung Klassifikation nach Dewar II;  $\Sigma=110$ , 100 %

Abbildung 19: Geschlecht bei unterschiedlichem SLN;  $\Sigma=110$ , 100 %

Abbildung 20: Alter bei unterschiedlichem SLN;  $\Sigma=110$ , 100 %

Abbildung 21: Dicke des Primärtumors bei unterschiedlichem SLN, o: milde Ausreißer, \*: extreme Ausreißer;  $\Sigma=110$ , 100 %

Abbildung 22: Histologischer Typ des Primärtumors bei unterschiedlichem SLN;  $\Sigma=110$ , 100 %

Abbildung 23: Merkmale des Primärtumors bei unterschiedlichem SLN;  $\Sigma=110$ , 100 %

Abbildung 24: Quotient bei unterschiedlichem SLN, o: milde Ausreißer;  $\Sigma=110$ , 100 %

Abbildung 25: Geschlecht bei unterschiedlichem CLND Befund;  $\Sigma=83$ , 100 %

Abbildung 26: Alter bei unterschiedlichem Ergebnis der CLND;  $\Sigma=83$ , 100 %

Abbildung 27: Dicke des Primärtumors bei unterschiedlichem CLND Befund, o: milde Ausreißer, \*: extreme Ausreißer;  $\Sigma=83$ , 100 %

Abbildung 28: Quotient bei unterschiedlichem CLND Befund, o: milde Ausreißer;  $\Sigma=83$ , 100 %

Abbildung 29: Häufigkeitsverteilung Erstprogression;  $\Sigma=109$ , 100 %

Abbildung 30: Häufigkeitsverteilung verstorben / nicht verstorben;  $\Sigma=109$ , 100 %

Abbildung 31: Erkrankungsfreie Überlebenszeit (DFS) im Beobachtungszeitraum (Monate)

Abbildung 32: Erkrankungsfreie Überlebenszeit (DFS) in Monate nach Geschlecht

Abbildung 33: Erkrankungsfreie Überlebenszeit (DFS) nach Alter bei Erstoperation (Jahre), Cut-off 58 Jahre

Abbildung 34: Erkrankungsfreie Überlebenszeit (DFS) nach der Dicke des Primärtumors (mm), Cut-off 2,55 mm

Abbildung 35: Erkrankungsfreie Überlebenszeit (DFS) des histologischen Typ des Primärtumors

Abbildung 36: Erkrankungsfreie Überlebenszeit (DFS) nach der Klassifikation nach Starz

Abbildung 37: Erkrankungsfreie Überlebenszeit (DFS) nach dem Quotienten, Cut-off 0,10

Abbildung 38: Gesamtüberleben (OS) im Beobachtungszeitraum (Monate)

Abbildung 39: Gesamtüberleben (OS) nach Geschlecht

Abbildung 40: Gesamtüberleben (OS) nach Alter bei Erstoperation (Jahre), Cut-off 58 Jahre

Abbildung 41: Gesamtüberleben (OS) nach der Dicke des Primärtumors (mm), Cut-off 2,55 mm

Abbildung 42: Gesamtüberleben (OS) nach dem histologischen Typ des Primärtumors

Abbildung 43: Gesamtüberleben (OS) nach der Klassifikation nach Starz

Abbildung 44: Gesamtüberleben (OS) nach dem Quotienten, Cut-off 0,10

## 10 Eidesstattliche Erklärung

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

Einfluss histopathologischer Faktoren bei  
Melanompatienten mit positiven Sentinellympatknoten anhand der Eindringtiefe der  
Melanommetastase in Relation zum Gesamtdurchmesser des  
Sentinellympatknotens

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

München, den 21.01.2021

Anne Spierer

## 11 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Ruzicka, ehemaliger ärztlicher Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München danke ich für die Möglichkeit die Arbeit an der Klinik durchzuführen und die Räumlichkeiten für die mikroskopische Untersuchung zu nutzen.

Anschließend danke ich dem aktuellen ärztlichen Direktor Prof. Dr. med. L. French für die Möglichkeit die Arbeit an der Klinik weiterführen zu dürfen.

Herrn Prof. Dr. med. C. Kunte, Chefarzt der Abteilung für Dermatochirurgie und Dermatologie der Aramed Fachklinik München gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit und die hilfreichen Korrekturen.

Herrn Dr. med. T. Geimer, Facharzt im Dermazentrum München danke ich herzlich für die konstruktive Zusammenarbeit und gute Betreuung während der gesamten Zeit.

Frau K. Manz, Dipl. Phys., M.Sc., Mitarbeiterin am Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der LMU München danke ich sehr herzlich für die hilfreiche Unterstützung in statistischen Fragen.

Danken möchte ich besonders meinen Eltern und Geschwistern für die bedingungslose Unterstützung und den Zusammenhalt während des Studiums und der Verfassung dieser Arbeit.

Meinem Ehemann Daniel möchte ich aus tiefstem Herzen danken. Deine unermüdliche Motivation und liebevolle Unterstützung während der gesamten Zeit ist von allergrößtem Wert.

