

Aus der
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der
Ludwig–Maximilians–Universität München
Vorstand: Professor Dr. med. Lars French

**Analyse prognostischer Faktoren zur
Risikoabschätzung einer
Lymphknotenmetastasierung nach
Sentinellymphonodektomie bei malignen Melanomen
mit einer Tumordicke $\leq 1,00$ mm und malignen
Melanomen mit einer Tumordicke $\geq 3,5$ mm
-Eine retrospektive Studie-**

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

vorgelegt von

Sabine Röber

aus Freising

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Christian Kunte

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Mayo Weiss

Mitbetreuer durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Till Geimer

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.03.2022

*In tiefer Dankbarkeit
meinem Vater gewidmet*

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
INHALTSVERZEICHNIS	1
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS	5
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 EINLEITUNG	9
1.1 Fragestellung	9
1.1.1 Malignes Melanom mit Breslow-Tumordicke $\leq 1,00$ mm.....	9
1.1.2 Malignes Melanom mit Breslow Tumordicke $\geq 3,5$ mm.....	9
1.2 Das maligne Melanom	10
1.3 Epidemiologie und Ätiopathogenese des malignen Melanoms	10
1.3.1 Epidemiologie	10
1.3.2 Ätiopathogenese.....	11
1.3.2.1 UV-Strahlung	11
1.3.2.2 Genetische Risikofaktoren.....	12
1.3.2.3 Individuelle Risikofaktoren	13
1.4 Klinik des malignen Melanoms	13
1.4.1 Klinische Subtypen des malignen Melanoms.....	14
1.4.1.1 Superfiziell spreitendes malignes Melanom	14
1.4.1.2 Noduläres malignes Melanom	15
1.4.1.3 Lentigo-maligna Melanom	15
1.4.1.4 Akrolentiginöses malignes Melanom.....	16
1.5 Diagnostik des malignen Melanoms	17
1.5.1 Klinische Diagnostik.....	17
1.5.2 Histopathologische Diagnostik	19
1.5.3 Stadieneinteilung des malignen Melanoms.....	20
1.6 Therapie des malignen Melanoms	23
1.6.1 Therapie des Primärtumors.....	23
1.6.2 Sentinellymphonodektomie	24
1.6.3 Therapien in Stadium II und III	25
1.6.3.1 Lymphadenektomie.....	25
1.6.3.2 Medikamentöse Therapie	26
1.6.3.2.1 Adjuvante Therapie im Stadium II	26
1.6.3.2.2 Therapien im Stadium III.....	26

1.6.3.3	Radiotherapie bei lokoregionaler Metastasierung.....	27
1.6.4	Therapien im fernmetastasierten Stadium	27
1.6.4.1	Medikamentöse Therapie im fernmetastasierten Stadium	28
1.6.4.2	Radiotherapie von Fernmetastasen	29
1.6.5	Nachsorge	29
2	PATIENTEN UND METHODEN	31
2.1	Patientenkollektiv	31
2.2	Methoden	31
2.2.1	Verfahren der Sentinellymphonodektomie	31
2.2.1.1	Histopathologische Untersuchung der Präparate	32
2.2.2	Chirurgische und adjuvante Therapie und Nachsorge	33
2.2.3	Statistische Auswertungen	33
3	ERGEBNISSE	35
3.1	Patientenkollektiv mit Breslow-Tumordicke \leq 1,00 mm	35
3.1.1	Beschreibung des Studienkollektivs	35
3.1.2	Histologischer Befund der Sentinellymphonodektomie.....	39
3.1.2.1	Sentinellymphonodektomie und Patientenmerkmale	40
3.1.2.1.1	Geschlecht	40
3.1.2.1.2	Altersgruppenverteilung	40
3.1.2.1.3	Dicke des Primärtumors nach Breslow.....	41
3.1.2.1.4	Clark Level	42
3.1.2.1.5	Lokalisation des Primärtumors.....	43
3.1.2.1.6	Primärtumortyp.....	43
3.1.2.1.7	Primärtumorcharakteristika	44
3.1.3	Ergebnisse der Regressionsanalyse	45
3.1.3.1	Altersgruppenverteilung.....	45
3.1.3.2	Primärtumortyp.....	45
3.1.4	Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen.....	46
3.1.4.1	Disease-free survival und Patientenmerkmale	46
3.1.4.1.1	Histologischer Befund des Sentinellymphknotens	46
3.1.4.1.2	Geschlecht	47
3.1.4.1.3	Altersgruppenverteilung	47
3.1.4.1.4	Dicke des Primärtumors nach Breslow.....	47
3.1.4.1.5	Clark Level	47
3.1.4.1.6	Lokalisation des Primärtumors.....	47
3.1.4.1.7	Primärtumortyp.....	47

3.1.4.1.8	Primärtumorcharakteristika	48
3.1.4.2	Overall survival und Patientenmerkmale	48
3.1.4.2.1	Histologischer Befund des Sentinellymphknotens	48
3.1.4.2.2	Geschlecht	49
3.1.4.2.3	Altersgruppenverteilung	50
3.1.4.2.4	Dicke des Primärtumors nach Breslow	50
3.1.4.2.5	Clark Level	50
3.1.4.2.6	Lokalisation des Primärtumors	50
3.1.4.2.7	Primärtumortyp	50
3.1.4.2.8	Primärtumorcharakteristika	50
3.1.5	Ergebnisse der Cox-Regression	51
3.1.5.1	Disease-free survival	51
3.1.5.2	Overall survival	52
3.2	Patientenkollektiv mit Breslow-Tumordicke \geq 3,5 mm	53
3.2.1	Beschreibung des Studienkollektivs	53
3.2.2	Histologischer Befund der Sentinellymphonodektomie	57
3.2.2.1	Sentinellymphonodektomie und Patientenmerkmale	58
3.2.2.1.1	Geschlecht	58
3.2.2.1.2	Altersgruppenverteilung	58
3.2.2.1.3	Dicke des Primärtumors nach Breslow	59
3.2.2.1.4	Clark Level	60
3.2.2.1.5	Lokalisation des Primärtumors	60
3.2.2.1.6	Primärtumortyp	61
3.2.2.1.7	Primärtumorcharakteristika	62
3.2.3	Ergebnisse der Regressionsanalyse	62
3.2.3.1	Geschlecht	62
3.2.3.2	Altersgruppenverteilung	63
3.2.3.3	Lokalisation des Primärtumors	63
3.2.3.4	Primärtumortyp	63
3.2.4	Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen	64
3.2.4.1	Disease-free survival und Patientenmerkmale	64
3.2.4.1.1	Histologischer Befund des Sentinellymphknotens	64
3.2.4.1.2	Geschlecht	65
3.2.4.1.3	Altersgruppenverteilung	65
3.2.4.1.4	Dicke des Primärtumors nach Breslow	65
3.2.4.1.5	Clark Level	66
3.2.4.1.6	Lokalisation des Primärtumors	66
3.2.4.1.7	Primärtumortyp	66
3.2.4.1.8	Primärtumorcharakteristika	66
3.2.4.2	Overall survival und Patientenmerkmale	66

3.2.4.2.1	Histologischer Befund des Sentinellymphknotens	66
3.2.4.2.2	Geschlecht	67
3.2.4.2.3	Altersgruppenverteilung	67
3.2.4.2.4	Dicke des Primärtumors nach Breslow	67
3.2.4.2.5	Clark Level	68
3.2.4.2.6	Lokalisation des Primärtumors	68
3.2.4.2.7	Primärtumortyp	68
3.2.4.2.8	Primärtumorcharakteristika	68
3.2.5	Ergebnisse der COX-Regression	68
3.2.5.1	Disease-free survival	68
3.2.5.2	Overall survival	69
4	DISKUSSION	71
4.1	Primärtumore mit einer Breslow-Tumordicke $\leq 1,00$ mm	71
4.1.1	Das Patientenkollektiv	71
4.1.2	Prädiktive Faktoren für einen positiven Sentinellymphknotenbefund	72
4.1.3	Disease-free survival beeinflussende Faktoren	76
4.1.4	Overall survival beeinflussende Faktoren	78
4.2	Primärtumore mit einer Breslow-Tumordicke $\geq 3,5$ mm	82
4.2.1	Das Patientenkollektiv	82
4.2.2	Prädiktive Faktoren für einen positiven Sentinellymphknotenbefund	84
4.2.3	Disease-free survival beeinflussende Faktoren	88
4.2.4	Overall survival beeinflussende Faktoren	91
5	ZUSAMMENFASSUNG	94
5.1	Malignes Melanom mit einer Breslow-Tumordicke $\leq 1,00$ mm	94
5.2	Malignes Melanom mit einer Breslow-Tumordicke $\geq 3,5$ mm	96
6	ANHANG	98
7	LITERATURVERZEICHNIS	105
8	DANKSAGUNG	128
9	AFFIDAVIT	129

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	Seite
Abbildung 1: Superfiziell spreitendes malignes Melanom	14
Abbildung 2: Noduläres malignes Melanom	15
Abbildung 3: Lentigo maligna Melanom	16
Abbildung 4: Ulzeriertes, akrolentiginöses malignes Melanom	17

TABELLENVERZEICHNIS

	Seite
Tabellen 1 bis 10 im Text	
Tabelle 1: T-Klassifikation beim malignen Melanom	20
Tabelle 2: N-Klassifikation beim malignen Melanom	21
Tabelle 3: M-Klassifikation beim malignen Melanom	22
Tabelle 4: Nachsorgeschema	29
Tabelle 5: Ergebnisse der Regressionsanalyse bei Primärtumoren $\leq 1,00$ mm	45
Tabelle 6: Ergebnisse der COX-Regression Disease-free survival bei Primärtumoren $\leq 1,00$ mm	52
Tabelle 7: Ergebnisse der COX-Regression Overall survival bei Primärtumoren $\leq 1,00$ mm	52
Tabelle 8: Ergebnisse der Regressionsanalyse bei Primärtumoren $\geq 3,5$ mm	64
Tabelle 9: Ergebnisse der COX-Regression Disease-free survival bei Primärtumoren $\geq 3,5$ mm	69
Tabelle 10: Ergebnisse der COX-Regression Overall survival bei Primärtumoren $\geq 3,5$ mm	70
Tabellen 11 bis 18 im Anhang	
Tabelle 11: Stadieneinteilung malignes Melanom - pathologisch	98
Tabelle 12: Übersicht der Patientenmerkmale bei Primärtumoren $\leq 1,00$ mm	99
Tabelle 13: Disease-free survival und Patientenmerkmale bei Primärtumoren $\leq 1,00$ mm	100
Tabelle 14: Overall survival bezogen auf histologischer Befund Sentinellymphknoten und Altersgruppenverteilung bei Primärtumoren $\leq 1,00$ mm	101
Tabelle 15: Overall survival und 5-Jahresüberlebensrate bei Patientenmerkmalen mit Primärtumoren $\leq 1,00$ mm	101
Tabelle 16: Übersicht der Patientenmerkmale bei Primärtumoren $\geq 3,5$ mm	102
Tabelle 17: Disease-free survival und Patientenmerkmale bei Primärtumoren $\geq 3,5$ mm	103
Tabelle 18: Overall survival und Patientenmerkmale bei Primärtumoren $\geq 3,5$ mm	104

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AKT	Gen der Proteinkinase B
ALM	Akrolentiginöses malignes Melanom
α -MSH	α -Melanozyten stimulierendes Hormon
BRAF	B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase
CDKN2A (=p16 ^{INK4A})	Cyclin dependent kinase inhibitor 2A
CI/KI	Konfidenzintervall
CLND	Komplette Lymphknotendisektion (Complete lymphnode dissection)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4
DFS	Erkrankungsfreies Überleben (Disease-free survival)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E-Cadherin	Epitheliales Cadherin
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
HE	Hämatoxylin-Eosin
HMB 45	Antikörper, der mit einer antigenen Determinante eines melanosomalen Proteins reagiert
HR	Hazard Ratio
IL-6	Interleukin 6
5-JÜR	5 Jahresüberlebensrate
KI67	Proliferationsmarker
LDH	Laktatdehydrogenase

LMM	Lentigo maligna Melanom
MAPK	Mitogen activated protein kinase
MART-1	MelanA Antikörper, melanozytenspezifischer Marker
MC1R	Melanocortinrezeptor 1
MIA	Melanoma inhibitory activity
MITF	Microphthalmia-associated transcription factor
MM	Malignes Melanom
MPM2	Proliferationsmarker
MRT	Magnetresonanztomographie
MSLT II	Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II
N-Cadherin	Neuronales Cadherin
NKIC3	Antikörper zur Differenzierung nodaler Metastasen
NMM	Noduläres malignes Melanom
N-Ras	Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
P14 ^{ARF}	Alternate reading frame tumor supressor
PDCD1	Programmed cell death 1
PD-1 Antikörper	Programmed Death-1 Antikörper
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTEN	Engl.: Phosphatase and tensin homolog
RFS	Recurrence free Survival
S.	Siehe
S-100B	S-100 Beta

SLN	Sentinellymphknoten (Sentinellymphnode)
SLNE	Sentinellymphonodektomie
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
Tab.	Tabelle
T-VEC	Talinogene Laherparepvec
UV	Ultraviolett
UVA-Strahlung	Ultraviolett A Strahlung
UVB-Strahlung	Ultraviolett B Strahlung
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 EINLEITUNG

1.1 FRAGESTELLUNG

1.1.1 *MALIGNES MELANOM MIT BRESLOW-TUMORDICKE $\leq 1,00$ MM*

Die Inzidenz maligner Melanome ist steigend. Sie werden zu einem immer früheren Zeitpunkt diagnostiziert. Über die Hälfte der neu entdeckten Primärtumore besitzen eine Breslow-Tumordicke von $\leq 1,00$ mm. Die Prognose ist für solche Patienten günstig, da nur wenige von ihnen ein Rezidiv erleiden oder an ihrem Tumor versterben. Bei einem geringen Anteil der Patienten kommt es zu Lymphknotenmetastasen. Diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko für ein Tumorrezidiv oder für einen tumorbedingten Tod (1, 2). Mittlerweile besteht eine Empfehlung zur Sentinellymphonodektomie (SLNE) bei malignen Melanomen mit einer Tumordicke von 0,75 bis 1,00 mm, wenn Risikofaktoren wie Ulzeration und/oder erhöhte Mitoserate und/oder ein jüngeres Lebensalter (< 40 Jahre) vorhanden sind (2-5).

In dieser hier vorgelegten Arbeit werden weitere klinisch-pathologische Faktoren untersucht und deren prädiktiven Einfluss auf den Sentinellymphknotenbefund sowie auf das erkrankungsfreie und gesamte Überleben ausgewertet.

1.1.2 *MALIGNES MELANOM MIT BRESLOW TUMORDICKE $\geq 3,5$ MM*

Während man bei Patienten mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm von einem eher günstigeren Verlauf und von höheren Überlebensraten ausgeht, nimmt man bei Patienten mit einem Tumor $\geq 3,5$ mm einen ungünstigeren Verlauf und niedrigere Überlebensraten an (6). Eine SLNE wird empfohlen bei einem malignen Melanom mit einer Tumordicke nach Breslow zwischen 1,00 und 4,00 mm (2, 7). Es ist nach wie vor unklar, ob eine SLNE bei malignen Melanomen mit einer größeren Tumordicke aufgrund des hohen Risikos einer hämatogenen Metastasierung sinnvoll ist. Das American Joint Committee on Cancer (AJCC) empfiehlt eine SLNE bei diesen Tumoren aufgrund der besseren Möglichkeit der Tumorklassifikation und um den Krankheitsfortschritt besser abschätzen zu können (2).

Ziel von der hier vorgelegten Arbeit ist es klinisch pathologische Faktoren herauszufinden und deren prädiktiven Einfluss auf den Sentinellymphknotenbefund, das erkrankungsfreie und gesamte Überleben zu untersuchen.

1.2 DAS MALIGNNE MELANOM

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor der Haut, der von den Pigmentzellen der Epidermis, den Melanozyten, ausgeht. Überwiegend manifestiert sich das maligne Melanom an der Haut, es werden aber auch andere seltenere Manifestationen wie zum Beispiel an Schleimhäuten, Meningen oder am Auge beschrieben (8, 9). Die Gefährlichkeit des malignen Melanoms liegt in der frühen vor allem lymphogenen und/oder hämatogenen Metastasierung (8). Mit zunehmender Tumordicke besteht dafür ein erhöhtes Risiko. Das Melanom ist mit etwa 90 % die Hauptursache für einen hautkrebsbedingten Tod (7, 8). Es sind auch amelanotische Formen bekannt (9).

1.3 EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOPATHOGENESE DES MALIGNEN MELANOMS

1.3.1 EPIDEMIOLOGIE

Die Bedeutung des malignen Melanoms hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Seit 2012 gehört das maligne Melanom zu den fünf häufigsten Tumorerkrankungen (10). Rasch ansteigende Inzidenzen führen zu einer größeren Aufmerksamkeit in der Bevölkerung. Seit Mitte der 1960er Jahre steigt die Inzidenz für das maligne Melanom jährlich um etwa 3 bis 8 % (11). Ein Grund dafür dürfte das veränderte Freizeitverhalten mit zunehmender Exposition von Ultraviolett (UV)-Strahlung in der Sonne sein (12, 13). Vor allem in der kaukasischen Bevölkerung der Industrieländer ist dieser kontinuierliche Anstieg zu erkennen (8, 12, 14). So zählt das maligne Melanom zu den Neoplasien mit der am schnellsten ansteigenden Inzidenz (8, 12). Sie beträgt etwa 10 bis 15 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Nordamerika, 10 bis 15 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Mitteleuropa und 50 bis 60 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Australien (8). Europaweit ist in den skandinavischen Ländern die Inzidenz am höchsten und in den mediterranen Ländern am niedrigsten (12-14). Ursache dafür könnte die geringere Hautpigmentierung der Nordeuropäer im Vergleich zu den Südeuropäern sein und damit der geringere körpereigene Schutz vor Sonnenstrahlung (14).

In Deutschland ist das maligne Melanom mit insgesamt 1,5 bis 2 % im Vergleich zu anderen Malignomen nicht der häufigste Tumor (14).

Die Sterblichkeitsraten haben bis ungefähr Anfang der 1990er Jahre ihren Höhepunkt erreicht, in einigen europäischen Ländern steigen sie bei Erwachsenen mittleren Alters noch immer an (12). Männer haben im Vergleich zu Frauen eine ungünstigere Prognose (13, 14). Im Vergleich zu den Inzidenzraten fällt der Anstieg der Mortalitätsraten aber deutlich geringer aus, es wird sogar von einer

Stabilisierung ausgegangen, auch deshalb, weil das maligne Melanom immer häufiger in früheren Stadien entdeckt wird (7).

Es sind beide Geschlechter gleichermaßen vom schwarzen Hautkrebs betroffen (8, 14). Der Altersmedian bei Diagnose liegt bei 55 Jahren, es fällt auf, dass gerade in der älteren Bevölkerungsschicht die Inzidenzraten stärker ansteigen (12, 15).

Bei Männern kommen 55 % der malignen Melanome am Rumpf vor, davon 39 % am Rücken. Bei Frauen entstehen dagegen 42 % der malignen Melanome an den unteren Extremitäten, davon 24 % an den Unterschenkeln, 25 % der malignen Melanome entstehen am Rumpf (12). Diese Daten beziehen sich vor allem auf jüngere Bevölkerungsgruppen (≤ 50 Jahre), die sich intermittierend Sonnenstrahlung aussetzen; bei älteren Bevölkerungsgruppen kommen die malignen Melanome vor allem an chronisch sonnenlichtexponierten Körperstellen wie Kopf oder Nacken vor (12, 13).

Das superfiziell spreitende maligne Melanom (SSM) kommt mit 59 % aller malignen Melanome am häufigsten vor, gefolgt von dem nodulären malignen Melanom (NMM) mit 21 %, dem Lentigo-maligna Melanom (LMM) mit 11 % und dem akrolentiginösen malignen Melanom (ALM) mit 4 %. Das LMM ist vor allem bei älteren Patienten vertreten mit einer Altersspitze von 69 Jahren (12).

Ein großer Teil der Melanome wird im T1 Stadium mit einer Tumordicke $< 1,00$ mm diagnostiziert und hat damit eine bessere Prognose als noch vor einigen Jahren (8, 12, 13, 16-18) . Dadurch lassen sich auch die gleichbleibenden Mortalitätsraten erklären (1, 13). Es kann auch der Grund für die ansteigenden Inzidenzraten sein: Durch Aufklärungskampagnen wird das Bewusstsein für Hautkrebs in der Bevölkerung und bei medizinischem Personal so gestärkt, dass maligne Melanome durch gezielte Untersuchungen von suspekten Hautveränderungen immer früher erkannt werden (11-13).

1.3.2 **ÄTIOPATHOGENESE**

Die Ursache und Entstehung eines malignen Melanoms sind multifaktoriell und ein Zusammenspiel umweltbedingter, genetischer und individueller Risikofaktoren (11).

1.3.2.1 *UV-Strahlung*

Sowohl Ultraviolett A (UVA)- als auch Ultraviolett B (UVB)- Strahlung sind die wichtigsten exogenen Faktoren, die zur Entwicklung eines malignen Melanoms beitragen, vor allem im Zusammenhang mit dem individuellen Hauttyp (8). So weisen hellhäutige Personen mit einem Pigmentierungstyp I und II im Vergleich zu dunkelhäutigen Personen mit einem Pigmentierungstyp III und IV ein erhöhtes

Risiko gegenüber Hautkrebs auf (7). Eine Rolle spielt die geringere Produktion von Melanin bei Hellhäutigen, das zum hauptsächlichlichen Schutz der Melanozyten vor UV-Strahlung beiträgt (19). UV-Strahlung hat direkte mutagene Effekte auf die Desoxyribonukleinsäure (DNA), da sie die lokale Produktion von Wachstumsfaktoren induziert, die kutane Immunabwehr reduziert und die Bildung von Sauerstoffradikalen fördert, die DNA-Schäden verursachen und Apoptose unterdrücken (11). Dabei brauchen durch UV-Strahlung induzierte Melanome etwa 10 bis 20 Jahre bis zu ihrer Entwicklung (13). Maligne Melanome kommen vor allem bei Personen vor, die sich intermittierend hohen UV-Dosen aussetzen und häufig Sonnenbrände haben (13, 19). Dafür spricht, dass die Melanome überwiegend an Körperstellen vorkommen, die nicht häufig der Sonne ausgesetzt sind, wie zum Beispiel am Rumpf (8).

1.3.2.2 *Genetische Risikofaktoren*

Es gibt eine Vielzahl von genetischen Veränderungen beim malignen Melanom, die zu einer Störung der molekularen Signaltransduktionswege führen mit der Folge einer gesteigerten Zellproliferation und einem verlängerten Zellüberleben (8). Eine einzelne Mutation führt dabei nicht zu einem Karzinom, sondern mehrere Mutationen in Kombination (19).

Es kann zur konstitutiven Aktivierung der Mitogen activated protein kinase (MAPK)-Signaltransduktionskaskade durch Mutationen von Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog (N-Ras) (15 %) und B-Raf proto-oncogene serine/threoninekinase (BRAF) (50 %) kommen, was zu einer gesteigerten Zellproliferation führt (8, 11, 19). BRAF-Mutationen kommen vor allem bei SSM, bei jüngeren Patienten und bei intermittierenden UV-Belastungen vor (8, 20). BRAF-Mutationen treten sowohl in gutartigen Nävi als auch in primären und metastasierten malignen Melanomen auf, reichen alleine aber nicht für eine Tumorentstehung aus (11, 19, 20).

Bei familiär bedingten Melanomen kommt es häufig zu Veränderungen auf Chromosom 9p21, auf dem zwei wichtige zellzyklusregulatorische Proteine kodiert sind. Das eine Protein ist Cyclin dependent kinase inhibitor 2A p16^{INK4A} (CDKN2A) und kontrolliert die Zellproliferation und -differenzierung über das Retinoblastomprotein. Bei dem anderen Protein handelt es sich um Alternate reading frame tumor suppressor (p14^{ARF}), das die Funktion des Tumorsuppressorgens p53 schützt (8).

In einigen Fällen kann es zu einer Inaktivierung des Tumorsuppressors Phosphatase and tensin homolog (PTEN) und somit zu einer gesteigerten Aktivität

des Proteinkinase B- (AKT-) Signaltransduktionsweges kommen mit der Folge eines erhöhten Zellwachstums und -überlebens (19).

Durch Polymorphismen des Melanocortinrezeptors 1 (MC1R) kann ein malignes Melanom entstehen. Durch α -Melanozyten stimulierendes Hormon (α -MSH) werden die Melanozyten stimuliert, um sonnenprotektives Melanin zu produzieren. Bei Hellhäutigen und Rothaarigen kann die Aktivität dieses Rezeptors herabgesetzt sein (19, 20).

Für invasive maligne Melanome ist eine erhöhte Expression des Adhäsionsproteins neuronales Cadherin (N-Cadherin) und Verlust von Epitheliales Cadherin (E-Cadherin) charakteristisch. Diese Veränderung ermöglicht Melanomzellen zu metastasieren, indem sie Bindungen mit anderen Zellen eingehen, die ebenfalls N-Cadherin exprimieren wie dermale Fibroblasten und Gefäßendothelzellen (19).

Auch eine Reihe weiterer genetischer Aberrationen führen zu einer Entwicklung eines malignen Melanoms. Viele davon bieten noch die Grundlage für weitere Forschungen und Ansatz zur Entwicklung neuerer Therapiemöglichkeiten.

1.3.2.3 *Individuelle Risikofaktoren*

Es gibt einige individuelle Risikofaktoren für die Entwicklung eines malignen Melanoms: Personen mit melanozytären Nävi > 50 oder mit dysplastischen Nävi > 5 haben ein erhöhtes Risiko an einem malignen Melanom zu erkranken (8, 12, 19). Eine positive Familienanamnese und ein Melanom in der Eigenanamnese erhöhen das individuelle Risiko (19). Ebenso sind Sonnenbrände in der Kindheit mit einem erhöhten Risiko assoziiert (8, 12). Darüber hinaus spielt der Wohnort für die Entwicklung eines malignen Melanoms eine Rolle: So nimmt die Inzidenz von Melanomen hellhäutiger Personen mit der Nähe des Wohnortes zum Äquator zu (8). Ein weiterer Faktor ist der Immunstatus. Patienten mit Immundefekten oder unter immunsuppressiver Therapie weisen ein erhöhtes Risiko auf an einem malignen Melanom zu erkranken (11, 21).

1.4 **KLINIK DES MALIGNEN MELANOMS**

Das maligne Melanom ist morphologisch vielfältig. Es fällt zumeist durch seine Asymmetrie, unregelmäßige Begrenzung und unterschiedlichen Farbtöne (braun, schwarz, rötlich, blaugrau, weiß) auf. Teilweise kommen pigmentarme, seltener pigmentfreie (amelanotische) Formen vor. Typisch ist das erst horizontale (radiale) Wachstum, das in ein vertikales (invasives) Wachstum übergeht (8, 19). Später kann es zu sekundären Veränderungen wie Erosion, Ulzeration, Blutung, Verkrustung und Regression kommen (22).

1.4.1 ***KLINISCHE SUBTYPEN DES MALIGNEN MELANOMS***

Morphologisch und histologisch unterscheidet man hauptsächlich vier Formen: Das superfiziell spreitende maligne Melanom (SSM), das noduläre maligne Melanom (NMM), das Lentigo-maligna Melanom (LMM) und das akrolentiginöse maligne Melanom (ALM). Clark et al. beschrieben bereits 1969 Formen von malignen Melanomen, die sich sowohl in ihren klinischen als auch histologischen Eigenschaften unterscheiden (23). Es gibt einige seltenere Subtypen wie beispielsweise das amelanotische maligne Melanom, das desmoplastische maligne Melanom, das spitzoide maligne Melanom oder das nävoide maligne Melanom sowie einige andere Formen (8).

1.4.1.1 *Superfiziell spreitendes malignes Melanom*

Das SSM ist der häufigste Subtyp der malignen Melanome. Die Altersspitze liegt bei 54 Jahren (12). Es zeichnet sich durch eine lange horizontale Wachstumsphase aus, der sich dann die vertikale (invasive) Wachstumsphase anschließt. Die Frühform ist das Melanoma in situ (22). Typisch für das SSM sind die Asymmetrie und die unterschiedliche Farbverteilung: Es handelt sich um eine relativ scharfe, aber unregelmäßig begrenzte, rundlich-ovale oder unbeständig konfigurierte Makula mit stellenweise knotigem Anteil. Auffällig ist die unterschiedliche farbliche Pigmentierung, die hellbraun bis bräunlich schwarz, weißlich bei Regressionszonen oder grau, bläulich schwarz oder rötlich bei entzündetem Stroma sein kann. Später kann es zur sekundären Knotenbildung kommen (8).

Abbildung 1: Sekundär knotiges, superfiziell spreitendes malignes Melanom mit Satellitenmetastasen (Quelle: Artemed Fachklinik München GmbH & Co. KG, Abteilung für Dermatochirurgie und Dermatologie)



Histopathologisch ist die Epidermis leicht akantotisch verbreitert (8). Es fallengroße, zytoplasmareiche, teilweise „pagetoide“ Melanomzellen auf, die zum einen in

Nestern liegen, zum anderen auch einzeln vorhanden sind. Die Verteilung erfolgt über alle Schichten der Epidermis. In den nodulären Teilen haben die Melanomzellen die Basalmembran bereits durchbrochen und können spindelförmige und kleinzellige Formen annehmen. In den Arealen mit Regressionen kommt es zu einer starken immunologischen Reaktion mit Rundzellinfiltration und Melanophagenaktivität (8, 22).

1.4.1.2 *Noduläres malignes Melanom*

Das NMM ist der zweithäufigste Subtyp der malignen Melanome. Die Altersspitze liegt bei 59 Jahren (12). Die Anamnese ist meist kurz. Typisch ist eine initial sehr kurze horizontale Wachstumsphase und schnelle vertikale Phase. Makroskopisch fällt ein größtenteils homogener, schwarzer, brauner oder blauschwarzer Knoten mit relativ glatter Oberfläche ohne Zeichen einer Regression auf. Es kommt häufig zu Ulzerationen und Blutungen (8).

Abbildung 2: Noduläres malignes Melanom (Quelle: Artemed Fachklinik München GmbH & Co. KG, Abteilung für Dermatochirurgie und Dermatologie)



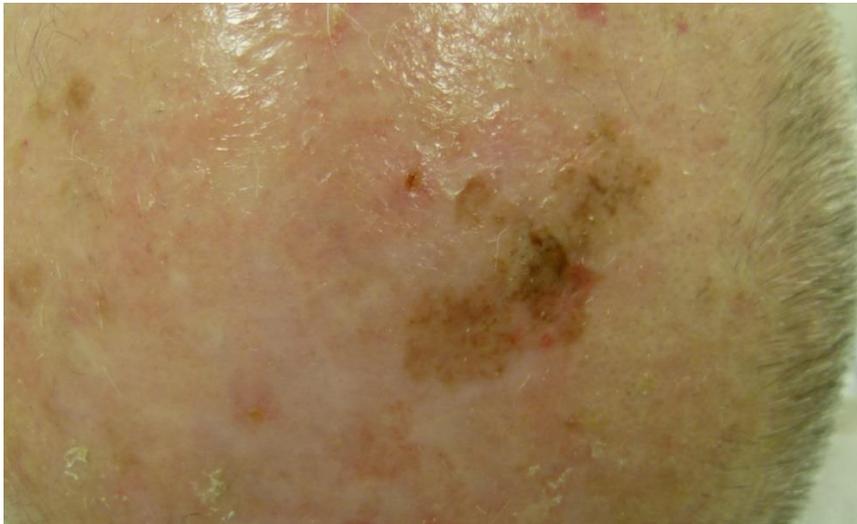
Histopathologisch infiltrieren große, epitheloidzellige, spindelzellige, kleine Melanomzellen oder eine Mischung aus allen drei Zelltypen zusammen die Epidermis. Die Zellen dringen auch in das Korium ein, gelegentlich ist die Subkutis betroffen. Es kommt zu einer entzündlichen Stromareaktion. Das noduläre Melanom ist nach lateral scharf begrenzt (8, 22).

1.4.1.3 *Lentigo-maligna Melanom*

Das LMM wird auch als Melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh bezeichnet und kommt vor allem bei älteren Bevölkerungsschichten vor (8). Der Altersgipfel liegt bei 69 Jahren (12). Das LMM entwickelt sich auf dem Boden einer Lentigo maligna und kommt häufig an sonnenexponierten Arealen der Haut wie Gesicht, Hals, Hände, Arme oder Unterschenkel vor allem bei Frauen vor. Auffällig

ist eine unregelmäßig, unscharf begrenzte und scheckige Makula mit variablen Farben von hell- bis dunkelbraun und schwarz und von weiß- bis blaugrau. Der Übergang von einer Lentigo-maligna zu einem Lentigo-maligna Melanom kann einige Jahre dauern (8, 22).

Abbildung 3: Lentigo maligna Melanom (Quelle: Artemed Fachklinik München GmbH & Co. KG, Abteilung für Dermatochirurgie und Dermatologie)



Histopathologisch fallen atypische und spindelförmige Melanozyten mit pleomorphen und hyperchromatischen Zellkernen auf, die einerseits als Einzelformationen, andererseits als nestförmige Aggregate vorkommen. Die Melanomzellen sind oft stark pigmentiert, kommen vor allem an der Junktionszone vor und infiltrieren das Korium und höhere Epidermisschichten. Häufig sind Adnexstrukturen wie Haarfollikel beteiligt. Die Epidermis ist meistens atrophisch verändert und bei der oberen Dermis besteht eine aktinische Elastose (8, 22).

1.4.1.4 *Akrolentiginöses malignes Melanom*

Das ALM ist der häufigste Melanomtyp bei Dunkelhäutigen und Asiaten. Es entwickelt sich vor allem an Handinnenflächen, Fußsohlen, Phalangen, Schleimhäuten und Übergangsschleimhäuten (22). Der Altersgipfel liegt bei 65 Jahren (12). Das ALM fällt durch seine großen, unregelmäßig konfigurierten, makulösen Veränderungen mit fleckigen Farbschattierungen von braun bis schwarz auf. An Fingern und Zehen kommt es peri- und subungal zu bräunlich-schwärzlicher Hyperpigmentierung mit Zerstörung der Nagelplatte und Neigung zu Ulzerationen und Blutungen. Typisch ist das sogenannte Hutchinson-Zeichen, bei dem ein kleiner Teil des Nagelfalz oder der periungualen Haut dunkel pigmentiert ist (8).

Abbildung 4: Akrolentiginöses malignes Melanom (Quelle: Artemed Fachklinik München GmbH & Co. KG, Abteilung für Dermatochirurgie und Dermatologie)



Histopathologisch wachsen dendritische oder spindelförmige atypische Melanomzellen erst in die Basalschicht, dann junctional ins Korium und in die höheren Epidermislagen ein. Melanomzellen durchwachsen das Matrixepithel mit dem Ergebnis einer Epithelnekrose und Nageldystrophie (8).

1.5 DIAGNOSTIK DES MALIGNEN MELANOMS

Die Diagnose malignes Melanom ist ein Befund aus mehreren Komponenten. Neben der Inspektion und Dermatoskopie spielt insbesondere auch die histopathologische Untersuchung des Tumors eine wichtige Rolle, um die weitere Therapie zu planen und die Prognose des Patienten richtig einzuschätzen.

1.5.1 KLINISCHE DIAGNOSTIK

Vor der Ganzkörperinspektion wird eine ausführliche Anamnese des Patienten erhoben. Dabei werden Risikofaktoren, vorhandene Blutungen, Ulzerationen, Juckreiz und Veränderungen von Form und Farbe des verdächtigen Mals auf der Haut erfragt. Auch ob es sich dabei um einen vorbestehenden Nävus handelt oder um eine Neubildung (8).

Bei der Begutachtung auffälliger Hautveränderungen ist die ABCD-Regel nach Friedmann hilfreich, vor allem bei Verdacht auf ein SSM oder LMM. Die ABCD-Regel ist besonders für medizinische Laien ein sinnvoller Leitfaden um suspekter Hautveränderungen zu beurteilen (8, 24). Bei der ABCD-Regel nach Friedmann steht „A“ für Asymmetrie, „B“ für eine unregelmäßige, aber scharfe Begrenzung; „C“ („Color“) bedeutet eine unterschiedliche Farbpigmentierung des Mals und bei „D“

(„Diameter“) gilt eine Größe des Mals mit ≥ 5 mm Durchmesser als auffällig (25). Der Buchstabe „E“ steht als zusätzliches Kriterium für Erhabenheit bzw. Evolution oder Entwicklung und kann für die Beurteilung verdächtiger Nävi auch hilfreich sein (8, 9, 22).

Die Dermatoskopie spielt bei der Diagnosestellung eine wichtige Rolle. Bei der Dermatoskopie, auch Auflichtmikroskopie genannt, werden Pigmentveränderungen mit einer 10- bis 20-fachen Vergrößerung inspiziert. Mit der Dermatoskopie können auffällige Hautveränderungen besser beurteilt und differenziert werden (8). Hilfreich dabei ist die Berechnung des Dermatoskopiepunktwerts, der durch eine erweiterte ABCD-Regel ermittelt wird. Dabei werden für die einzelnen Merkmale Asymmetrie, Begrenzung, Farbe (Color) und dermatoskopische Strukturen Punkte ermittelt, die jeweils unterschiedlich gewichtet werden. Zusammen addiert ergeben sie einen dermatoskopischen Punktwert. Ein Wert zwischen 4,75 und 5,45 gilt als verdächtig für das Vorliegen eines malignen Melanoms, ein Wert von $> 5,45$ gilt als hochverdächtig mit der Empfehlung einer operativen Entfernung (26). Ergänzend zur Dermatoskopie kann eine konfokale Lasermikroskopie durchgeführt werden, bei der oberflächliche Hautschichten mikroskopisch dargestellt werden und die Epidermis und obere Dermis beurteilt werden können (27-30).

Ab Stadium IB wird eine Lymphknotenultraschalluntersuchung (31) und die Bestimmung des Tumormarkers S-100 Beta (S-100B) (32) empfohlen.

Im Stadium der lokoregionalen Metastasierung und im Stadium IIC (2) erfolgt neben der Ganzkörperuntersuchung und der Palpation der angrenzenden Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen eine Lymphknotenultraschalluntersuchung (31, 33, 34). Zudem wird eine Schnittbildgebung vom ganzen Körper (34), die Bestimmung des Tumormarkers S-100B und die Messung der Laktatdehydrogenase (LDH) empfohlen. Erhöhte S-100B Werte und LDH Werte im Serum konnten mit einer schlechteren Prognose bezüglich des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in Verbindung gebracht werden (32, 35, 36). Die Bestimmung des Tumormarkers Melanoma inhibitory activity (MIA) ist momentan nicht Bestandteil der aktuellen Empfehlungen (37-39).

Im Stadium der Fernmetastasierung kann zusätzlich zu den oben genannten Untersuchungen eine Sonografie des Abdomens durchgeführt werden, diese Untersuchung ist aber anderen Bildgebungen wie der Computertomographie (CT), der Magnetresonanztomographie (MRT) oder der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) unterlegen (40-42). Bei Verdacht auf Knochenmetastasen wird

eine Skelettszintigraphie empfohlen, bei Verdacht auf Hirnmetastasen eine MRT des Kopfes (7).

Ab Stadium IIIB finden molekularpathologische Testungen auf BRAF-Mutationen statt, da spezielle Inhibitoren wie Vemurafenib zur Hemmung der aktivierten Onkogene eingesetzt werden können. Bei etwa der Hälfte der malignen Melanome sind BRAF Mutationen nachweisbar (43). Bei einem BRAF wildtype oder BRAF negativen Status wird eine NRAS Mutation geprüft, da bei diesen malignen Melanomen eine Behandlung mit MAPK-Inhibitoren möglich ist (44). Bei einem ALM oder Schleimhautmelanom wird empfohlen eine Mutation des Protoonkogens C-Kit auszuschließen, um eine mögliche zielgerichtete Therapie mit beispielsweise Imatinib zu planen (45).

1.5.2 **HISTOPATHOLOGISCHE DIAGNOSTIK**

Die histopathologische Untersuchung erfolgt am Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbten Präparat. Zunächst wird der Tumor entsprechend dem World Health Organisation- (WHO-) Klassifikationssystem den vier Haupttumortypen SSM, NMM, LMM und ALM zugeordnet. Es wird die Tumordicke nach Breslow vom Stratum granulosumbis zur tiefsten Tumorausdehnung gemessen und, falls vorhanden, eine Ulzeration dokumentiert. Unter einer Ulzeration versteht man das Fehlen einer intakten Epidermis über dem Hauptanteil des primären Melanoms im histologischen Schnitt (46-49). Die Mitoserate wird bestimmt, da gerade bei Tumoren ≤ 1 mm der Nachweis von Mitosen mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert ist (2, 50). Zusätzlich können immunhistochemische Färbungen mit S-100B, dem Antikörper HMB 45 oder dem Antikörper MelanA erfolgen (51). Es wird untersucht, ob eine R0 oder R1 Situation vorliegt (7). Zudem wird ein Einbruch des Tumors in die Venen oder in die Lymphgefäße wie eine Lymphangiosis melanomatosa untersucht (48, 52).

Außerdem wird die Eindringtiefe nach Clark bestimmt (23):

Clark Level I: Tumorzellen nur in epidermal

Clark Level II: Tumorzellen bis in das Stratum papillare

Clark Level III: Durchsetzen des gesamten Stratum papillare durch die Tumorzellen

Clark Level IV: Eindringen der Tumorzellen in das Stratum reticulare

Clark Level V: Tumorzellen im subkutanen Fettgewebe

1.5.3 STADIENEINTEILUNG DES MALIGNEN MELANOMS

Die Stadieneinteilung stützte sich bisher auf die Einteilung des AJCC von 2009 durch eine Multicenterstudie mit über 38.000 Patienten (2). In diese Einteilung wurde die Mitoserate bei Primärtumoren $\leq 1,0$ mm miteinbezogen. 2018 wurde eine neue Fassung der AJCC Klassifikation veröffentlicht ohne Einbeziehung der Mitoserate. Mittlerweile besteht eine allgemeine Empfehlung für die Messung der Mitoserate, da eine Korrelation zwischen der Mitoserate und der 10-Jahres- Überlebensrate besteht (46, 50, 53).

Die T-Klassifikation (**Tabelle 1**) wird aus den Faktoren Tumordicke nach Breslow und Ulzeration gebildet (53).

Tabelle 1: T-Klassifikation beim malignen Melanom (7, 46)

T-Klassifikation	Tumordicke	Ulzeration
Tx (Primäre Tumordicke kann nicht bestimmt werden, zum Beispiel bei kürretiertem Primärtumor)	Keine Angabe	Keine Angabe
T0 (kein Anhalt für einen Primärtumor, zum Beispiel bei okkultem Melanom oder komplett regressivem Primärtumor)	Keine Angabe	Keine Angabe
Tis (Melanoma in-situ)	Keine Angabe	Keine Angabe
T1	$\leq 1,00$ 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	$1,0$ mm - $2,0$ mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T2a	$1,0$ mm - $2,0$ mm	Ohne Ulzeration
T2b	$1,0$ mm - $2,0$ mm	Mit Ulzeration
T3	$2,0$ mm - $4,0$ mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T3a	$2,0$ mm - $4,0$ mm	Ohne Ulzeration
T3b	$2,0$ mm - $4,0$ mm	Mit Ulzeration
T4	$> 4,0$ mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T4a	$> 4,0$ mm	Ohne Ulzeration
T4b	$> 4,0$ mm	Mit Ulzeration

In der N-Klassifikation (**Tabelle 2**) sind die Anzahl der befallenen Lymphknoten sowie das Ergebnis einer durchgeführten SLNE entscheidend für die Einteilung. Aber auch

ob es sich um regionäre, Satelliten- oder In-Transit-Metastasen handelt und ob Mikro- oder Makrometastasen vorhanden sind (46, 53).

Tabelle 2: N-Klassifikation beim malignen Melanom (7, 46)

N-Klassifikation	Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten	Vorhandensein von Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
Nx	Regionale Lymphknoten wurden nicht beurteilt (z.B. keine Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt, regionale Lymphknoten bereits andersweitig entfernt).	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 „okkult“ 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
N2b	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mindestens 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 mindestens ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde.	Nein
N3c	Zwei oder mehr „okkulte“ oder klinisch metastatisch befallene Lymphknoten und /oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat	Ja

In der M-Klassifikation (**Tabelle 3**) sind die anatomische Lokalisation und die Serum LDH-Konzentration bedeutsam, da eine Erhöhung der LDH-Konzentration mit einer ungünstigeren Prognose hinsichtlich des Überlebens assoziiert ist (2, 46, 53).

Tabelle 3: M-Klassifikation beim malignen Melanom (7, 46)

M-Klassifikation	Anatomische Lokalisation	LDH-Wert
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasen	
M1	Vorhandensein von Fernmetastasen	
M1a	Fernmetastasen im Bereich der Haut, Weichteile inklusive Muskel und/oder nicht regionale Lymphknoten	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1a(0)		Normal
M1a(1)		Erhöht
M1b	Fernmetastasen im Bereich der Lunge; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1b(0)		Normal
M1b(1)		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
M1c(0)		Normal
M1c(1)		Erhöht
M1d	Fernmetastasen im Bereich des ZNS; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a, M1b oder M1c codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1d(0)		Normal
M1d(1)		erhöht

Die Tumordicke nach Breslow ist ein entscheidendes Kriterium für die Einschätzung der Überlebenszeit im Stadium I und II des malignen Melanoms (**Tabelle 11 im Anhang**). Die 5- und 10-Jahresüberlebensrate sinkt signifikant mit ansteigender Tumordicke. Ebenso wirkt sich das Vorhandensein einer Ulzeration negativ auf die Überlebensrate der Patienten aus. (2, 46).

Im Stadium III sind die wichtigsten unabhängigen prädiktiven Faktoren für das Überleben:

- die Anzahl der befallenen Lymphknoten

- die Tumorlast (Mikro- oder Makrometastase)
- Ulzeration und
- Dicke des Primärtumors klassifiziert nach Breslow.

Alle Patienten mit Mikrometastasen werden Stadium III zugeteilt (2). Mittlerweile zählt auch der BRAF-Status als wichtiges prognostisches Merkmal (54, 55).

Im Stadium IV ist nicht nur die anatomische Lokalisation der Metastasen wichtig für die Klassifizierung, sondern auch eine erhöhte LDH-Konzentration im Serum. Patienten mit viszeralen Metastasen und erhöhter LDH-Konzentration im Serum haben die ungünstigste Prognose (2).

1.6 THERAPIE DES MALIGNEN MELANOMS

Zu der Versorgung des malignen Melanoms gehört zunächst die operative Entfernung des Tumors. Nach histopathologischer Befundung von Tumor und gegebenenfalls der Wächterlymphknoten erfolgt die Einteilung nach Stadien, an der sich die weitere Therapieplanung orientiert.

1.6.1 THERAPIE DES PRIMÄRTUMORS

Bei gesicherter Diagnose sollte das maligne Melanom zu einem möglichst frühen Zeitpunkt vollständig entfernt werden (8). Bei unsicherer Diagnose wird eine Exzisionsbiopsie mit 1,0 bis 2,0 mm Abstand empfohlen, bei bestätigter Diagnose wird eine stadienadaptierte Nachexzision durchgeführt (2, 9, 56). Zu einer Inzisionsbiopsie wird selten bei großflächigen Tumoren wie zum Beispiel dem LMM geraten (2).

Der empfohlene Sicherheitsabstand bei der Exzision hängt von der Tumordicke ab. Bei einer Tumordicke von ≤ 1 bis 2 mm liegt der Abstand bei 1 cm und bei einer Tumordicke von 2,01 bis > 4 mm bei 2 cm (7, 57). Die Exzision erfolgt in der Regel mit einem primären Wundverschluss, in manchen Fällen können auch Lappenplastiken notwendig sein (8).

Falls eine operative Entfernung des malignen Melanoms aufgrund von Tumorausdehnung, Lage und/oder Alter des Patienten nicht möglich ist, wie beispielsweise bei manchen Lentigo-maligna-Melanomen, kann eine Radiotherapie zur besseren Tumorkontrolle durchgeführt werden (58-61). Bei mikroskopischen oder makroskopischen Tumorresten an den Exzisionsrändern (R1- oder R2- Situation), kann ebenfalls eine Radiotherapie zur lokalen Tumorkontrolle eingesetzt werden (62-64).

1.6.2 **SENTINELLYMPHONODEKTOMIE**

Ab einer Tumordicke von $\geq 1,0$ mm und keinem Anhalt für eine lokoregionale Metastasierung oder einer Tumordicke von 0,75 bis 1,00 mm mit zusätzlichen Kriterien wie Ulzeration und/oder erhöhte Mitoserate und/oder jüngeres Lebensalter < 40 Jahre wird eine SLNE empfohlen (5, 65-70).

Bis in die 1990er Jahre bestanden Widersprüche, ob man bei Patienten mit malignem Melanom ohne klinische Hinweise auf regionäre Lymphknotenmetastasierung eine komplette Lymphknotendissektion durchführen sollte aufgrund der damit verbundenen postoperativen Komplikationen (11). 1992 wurde von Morton et al. die SLNE, also die Entfernung der Wächterlymphknoten, beim malignen Melanom etabliert (71).

Bei dem Sentinellymphknoten oder auch Wächterlymphknoten handelt es sich um die erste Lymphknotenstation, die über afferente Lymphgefäße eines regionalen Lymphabstromgebietes drainiert wird. Man geht davon aus, dass dieser Lymphknoten auch die erste Filterstation für Tumorzellen eines malignen Melanoms ist. Deshalb spielt die Entfernung des Sentinellymphknotens bei der Stadieneinteilung des Tumors und für die Einschätzung der Prognose der Patienten eine wichtige Rolle (5, 71).

Vor der SLNE erfolgt eine Lymphabstromszintigrafie. Dabei wird intrakutan nahe des Primärtumors oder der Exzisionsstelle eine radioaktive Tracersubstanz, meist ^{99m}Tc -Technetium, injiziert. Anschließend werden der Verlauf der abfließenden Lymphbahnen und die maximale Anreicherung des Tracers in den Wächterlymphknoten mit einer Gamma-Kamera dargestellt. An der Stelle mit der maximalen Anreicherung wird die Haut markiert. In der Regel wird unmittelbar vor dem operativen Eingriff in das Gebiet des Primärtumors oder in die Exzisionsstelle ein Farbstoff wie Patentblau V appliziert, um die entsprechenden Lymphknoten anzufärben. Dies führt zu einer höheren Detektionsrate der Wächterlymphknoten. Nach einer kleinen Inzision am markierten Hautareal wird mit Hilfe einer speziellen Messsonde die Lokalisation des Wächterlymphknotens überprüft, dann der Lymphknoten aufgesucht und entfernt. Es werden alle Lymphknoten entfernt, die 10 % der maximalen Radioaktivität zeigen oder sich blau angefärbt haben ohne radioaktiv zu sein. Anschließend werden die Lymphknoten histologisch aufgearbeitet. Von den Lymphknoten werden Schnittpräparate angefertigt. Ein Teil davon wird mit Hämatoxylin-Eosin (HE) angefärbt, ein anderer Teil erhält eine immunhistochemische Färbung mit beispielsweise S-100B, HMB-45 oder MelanA/MART-1. Dokumentiert wird dann der Nachweis von Nävuszellen oder

Melanomzellen in den entnommenen Lymphknoten. Bei vorhandenen Melanomzellen werden dann der größte Tumordurchmesser, die maximale Eindringtiefe der Melanomzellen, die Invasion von Melanomzellen in die Lymphknotenkapsel oder der Kapseldurchbruch und auch das Vorhandensein von Melanomzellen in perinodalen Lymphgefäßen beschrieben (46, 72, 73).

In mehreren Studien wurde die SLNE als der wichtigste prognostische Faktor bestätigt: Patienten profitieren hinsichtlich ihres rezidivfreien Überlebens bei einem malignen Melanom mit einer Tumordicke von $\geq 1,2$ mm. Außerdem verbessern sich die Hautkrebs-bedingten Sterberaten bei Tumoren mittlerer Tumordicke von 1,2 mm bis 3,5 mm (17). In anderen Studien wiederum konnte bei Patienten nach SLNE ein Vorteil bezogen auf das Gesamtüberleben festgestellt werden (74). Die SLNE besitzt mittlerweile einen wichtigen diagnostischen und prognostischen Stellenwert (5).

1.6.3 THERAPIEN IN STADIUM II UND III

Regionäre Hautmetastasen treten sowohl kutan als auch subkutan auf. Man unterscheidet zwischen Satelliten-Metastasen (bis zu 2 cm vom Primärtumor entfernt), In-Transit-Metastasen (über 2 cm vom Primärtumor entfernt bis zur ersten Lymphknotenstation) und kutanen Fernmetastasen. Bei möglicher R0-Resektion (kein makroskopischer oder mikroskopischer Tumorrest ist mehr nachweisbar) wird eine chirurgische Exzision der Metastasen in Lokalanästhesie angestrebt (7).

1.6.3.1 Lymphadenektomie

Die Empfehlung der kompletten Entfernung aller drainierenden Lymphknoten nach einem positiven Lymphknotenbefund hat sich geändert. Es konnte festgestellt werden, dass eine CLND (komplette Lymphknotendisektion) weder das RFS (Recurrence-free Survival) noch das Gesamtüberleben positiv beeinflusst oder verlängert (75). Außerdem ist eine CLND mit zahlreichen Komplikationen wie beispielsweise einem chronischen Lymphödem, chronischen Schmerzen, Parästhesien, Wundheilungsstörungen oder kosmetischen Problemen verbunden (76, 77). In der MSLT II Studie (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II), einer groß angelegten randomisierten Studie, wurde eine CLND mit einer Nachbeobachtung von Patienten verglichen. Dabei konnte keine Verbesserung der Gesamtüberlebensdaten nach einer CLND nachgewiesen werden. Das RFS war etwas besser in der Gruppe, die eine CLND erhalten hatte aufgrund der besseren Kontrollmöglichkeit eines Krankheitsfortschrittes durch den Eingriff (77).

Eine CLND wird bei einem malignen Melanom mit einem positiven Befund im Sentinellymphknoten und einem Metastasendurchmesser von $< 0,1$ mm aktuell

nicht empfohlen (2, 75, 78-82). Bei einem Metastasendurchmesser zwischen 0,1 mm und 1,0 mm kann eine CLND angeboten werden (2, 75, 78-84). Dafür werden weitere Risikofaktoren in Betracht gezogen. Zu diesen Risikofaktoren gehören neben dem gemessenen Metastasendurchmesser die mikroanatomische Lage in Bezug auf die Lymphknotenkapsel (Dewar-Kriterium), eine mögliche Kapselinfiltration, die Tiefenausdehnung im SLN (Starz-Klassifikation), die Anzahl der befallenen Wächterlymphknoten, die Dicke des Primärtumors nach Breslow und ob der Primärtumor ulzeriert ist (80, 81, 83, 85). Erst ab einem Metastasendurchmesser von > 1,0 mm wird eine CLND angeboten (2, 75, 78-83).

1.6.3.2 *Medikamentöse Therapie*

In der letzten Zeit gibt es immer mehr wissenschaftliche Erkenntnisse über medikamentöse Therapien beim malignen Melanom. Die Entwicklung von weiteren medikamentösen Therapiemöglichkeiten gerade bei einer Metastasierung ist derzeit Bestandteil der aktuellen Forschung. Zuletzt wurden die allgemeinen Empfehlungen im Juli 2020 aktualisiert.

1.6.3.2.1 *Adjuvante Therapie im Stadium II*

Im Stadium II erfolgt die adjuvante Therapie mit Interferon. Patienten mit einem Primärtumor im Stadium IIA kann eine niedrig dosierte Therapie mit Interferon angeboten werden (86, 87), ab Stadium IIB/C soll sie angeboten werden (88-94). In einigen Studien konnten verbesserte Überlebenszeitdaten sowohl beim erkrankungsfreien- als auch beim Gesamtüberleben nachgewiesen werden (90, 94). Die Interferontherapie ist mit einigen Nebenwirkungen verbunden wie beispielsweise Grippesymptomen (Fieber, Myalgien, Kopfschmerzen und Schwindel), hämatologischen Nebenwirkungen (Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie), Transaminasenerhöhung, Proteinurie, Fatigue-Symptomatik oder psychiatrischen Nebenwirkungen (Depression, kognitive Einschränkungen), so dass das Therapieschema mit dem Patienten genau abgesprochen werden sollte und nach Abwägung des Nutzens und der Nebenwirkungen mit den daraus resultierenden Einschränkungen der Lebensqualität durchgeführt werden kann (95). Es besteht auch die Möglichkeit, dass Patienten, die ein erhöhtes Metastasierungsrisiko aufweisen, engmaschig nachbeobachtet werden (88-93, 96).

1.6.3.2.2 *Therapien im Stadium III*

Es gibt einige verschiedene lokal anwendbare Verfahren, die bei nicht operablen Satelliten- oder In-Transit Metastasen in Frage kommen beispielsweise die intratumorale Injektion von Interleukin-2 (IL-2) und die intratumorale Elektrochemotherapie mit Bleomycin oder Cisplatin. Bei der Elektrochemotherapie

werden die Chemotherapeutika intratumoral appliziert. Dann werden über Elektroden im betroffenen Bereich Elektroimpulse gegeben, durch die die Aufnahme des Chemotherapeutikums deutlich erhöht wird. Auch die Behandlung mit Talimogene Laherparepvec (T-VEC) kann durchgeführt werden. Dabei handelt es sich um eine onkolytische Immuntherapie mit einem transgenen Herpes Virus Typ 1. Nach Applikation in den Tumor wird es dort vermehrt und regt die Produktion von GM-CSF an (97-109).

Im Tumorstadium III A-D hat sich die Therapie mit anti-PD1-Antikörpern durchgesetzt. Diese verlängert nachweislich sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben. Zum Einsatz kommen dabei Immuncheckpoint Inhibitoren wie Nivolumab oder Pembrolizumab (110, 111). Die häufigsten Nebenwirkungen dieser Therapie sind eine Fatigue-Symptomatik, Diarrhoen, Hautausschläge oder Juckreiz, aber auch autoimmun- oder immuninduzierte Nebenwirkungen wie Hypothyreose, Hyperthyreose, Colitis oder Hepatitis können auftreten (112, 113).

Bei nachgewiesenen BRAF V600E oder V600K Mutationen wird eine Therapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor angeboten. Mit der Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib konnte das Risiko für ein Rezidiv deutlich gesenkt werden (114).

1.6.3.3 *Radiotherapie bei lokoregionaler Metastasierung*

Eine postoperative Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 50-60 Gy kann zu einer verbesserten Tumorkontrolle führen und wird empfohlen, falls mehr als drei befallene Lymphknoten entfernt wurden, es zu einem Kapseldurchbruch kam, die Lymphknotenmetastase einen größeren Durchmesser als 3 cm besitzt oder es sich um ein lymphogenes Rezidiv handelt. Allerdings konnte bisher kein positiver Effekt auf die Überlebenszeit durch eine Radiotherapie festgestellt werden (115-128).

1.6.4 **THERAPIEN IM FERNMETASTASIERTEM STADIUM**

Das Stadium der Fernmetastasierung wird in „limited disease“, das bedeutet, die Metastasen befinden sich auf der Haut, in Weichteilen, Lymphknoten oder in der Lunge, und „extensive disease“, also die Metastasierung betrifft das ZNS, das Skelett, die Leber oder andere viszerale Organe, eingeteilt. Je nach Stadium sprechen die Patienten unterschiedlich auf Therapien an und haben unterschiedliche Verläufe ihrer Erkrankung und Prognose. Häufig erfolgen Therapien palliativ mit dem Ziel, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und durch die Erkrankung hervorgerufene Beschwerden zu lindern (8, 9).

In der Regel wird eine operative Metastasektomie angestrebt, wenn eine R0-Resektion möglich ist, der Allgemeinzustand des Patienten dies zulässt, es zu keinen funktionellen Einschränkungen kommt und andere Therapieoptionen ohne Erfolg bereits erfolgt sind oder eine Durchführung von weiteren Therapieverfahren nicht möglich ist (8, 129-132).

1.6.4.1 *Medikamentöse Therapie im fernmetastasierten Stadium*

Seit Juli 2020 wird Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium IV eine Therapie mit anti-PD1-Antikörpern angeboten (111).

Mittlerweile hat sich auch der Einsatz von Signaltransduktionsinhibitoren durchgesetzt. Es liegt bei 40-60 % der malignen Melanomen BRAF-Mutationen vor. Bei 90 % der BRAF-Mutationen kommt es zu einem Aminosäureaustausch von Valin durch Glutamat. Tumore mit BRAF-Mutationen können gezielt mit BRAF-Inhibitoren wie beispielsweise Dabrafenib oder Vemurafenib behandelt werden. Es wird dabei die Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK- Inhibitor (z.B. Cobimetinib, Trametinib) oder Checkpoint-Inhibitor wie einem PD-1- Antikörper empfohlen, da in dieser Kombination die Ansprechraten höher und das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben verlängert sind (133-135).

Eine weitere Option nach einer erfolglosen Immuntherapie mit Checkpointinhibitoren kann der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib bei c-KIT Mutationen sein, die bei akrolentiginösen Melanomen und Schleimhautmelanomen vorkommen (7, 45, 136).

Zudem wird der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren bei nicht operablen Metastasen erwogen. Aufgrund der besseren Ergebnisse wird die Behandlung mit einem anti-PD1-Antikörper (Nivolumab, Pembrolizumab) allein oder in Kombination mit Ipilimumab der Monotherapie mit Ipilimumab vorgezogen (112, 113, 137-139). Bei Ipilimumab handelt es sich um einen humanen monoklonalen IgG-Antikörper, dessen Zielstruktur das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen (CTLA-4) ist. Patienten, die bereits eine Therapie mit Ipilimumab erhielten und bei denen eine BRAFV600 Mutation nachgewiesen worden ist, profitierten bezüglich ihres Gesamtüberlebens und der Ansprechrates von einer anschließenden Behandlung mit dem PD1-Antikörper Nivolumab, zudem gab es bei diesem Therapieschema weniger medikamenten-induzierte Nebenwirkungen (140).

Falls die Therapien mit BRAF/MEK-Inhibitoren oder PD-1-Antikörper bei inoperablen Metastasen nicht durchgeführt werden können, kann eine Monochemotherapie mit Dacarbazin erwogen werden, allerdings mit einer geringen Ansprechrates und teils erheblichen Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen oder einer

Panzytopenie, ebenso ist die Behandlung mit einer Polychemotherapie möglich (7, 113, 139).

1.6.4.2 Radiotherapie von Fernmetastasen

Bei nicht operablen Fernmetastasen im Bereich des Gehirns, des Rückenmarks, der Haut und der Lymphknoten wird zur Linderung von Schmerzen und anderen Beschwerden eine Radiotherapie durchgeführt. Durch die Radiotherapie kann der Tumorprogress besser kontrolliert und die Lebensqualität verbessert werden (141-151).

1.6.5 NACHSORGE

Die Nachsorge beim malignen Melanom erfolgt in der Regel über 10 Jahre hinweg (Tabelle 4), wobei statistisch gesehen 80% der Rezidive in den ersten 3 Jahren auftreten. Nach 10 Jahren sinkt das Risiko für ein Rezidiv auf etwa 1 % (152). Ab dann sollten die Nachsorgemaßnahmen sich auf eine regelmäßige Selbstuntersuchung sowie auf eine jährliche Untersuchung des ganzen Körpers auf Zweitmelanome beschränken (152-163).

Die Häufigkeit der Nachsorgeuntersuchungen hängt vom Stadium des malignen Melanoms ab.

Tabelle 4: Nachsorgeschema (7)

	Jahr 1-3	Jahr 4-5	Jahr 6-10
IA	6-monatlich	Jährlich	Jährlich
IB-IIIB	3-monatlich	6-monatlich	6-12-monatlich
IIC-IV* (*bei R0-Resektion)	3-monatlich	3-monatlich	6-monatlich

Ziel der Nachsorgeuntersuchungen ist die Früherkennung von Rezidiven oder Metastasen, die Früherkennung von Zweitmalignomen und die psychosoziale Betreuung der Patienten (7, 8).

Routinemäßig wird in jedem Stadium die körperliche Untersuchung bei der Nachsorge durchgeführt; dazu gehört eine genaue Anamnese, die Inspektion des gesamten Körpers und die Palpation der Primärnarbe sowie der dazugehörigen Lymphknotenstationen (159, 160, 164-166). Ab Stadium IB erfolgt eine lokoregionäre Lymphknotenultraschalluntersuchung im 6-monatlichen Abstand in den ersten drei Jahren nach der Diagnosestellung. Ab Stadium IIC wird die Lymphknotenultraschalluntersuchung in den ersten 3 Jahren alle 3 Monate durchgeführt, im Jahr 4 und 5 nach Diagnosestellung alle 6 Monate (31, 34, 167-169). Im 3-

monatlichen Zeitabstand wird der Tumormarker S-100B im Stadium IB in den ersten 3 Jahren nach Diagnosestellung bestimmt, ab Stadium IIC-IV alle 3 Monate in den ersten 3 Jahren und halbjährlich im 4. Und 5. Jahr (32, 166, 169-171). Eine Schnittbildgebung ab Stadium IIC wird halbjährlich für die ersten 3 Jahre nach der Diagnosestellung empfohlen (34, 172-176). Eine Röntgen-Thorax Untersuchung erfolgt nicht in der Nachsorge (169, 177, 178), ebenso eine Abdomensonographie oder eine Skelettszintigraphie (34, 159, 165, 172, 179-181).

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Das Patientenkollektiv umfasst insgesamt 1358 Patienten mit einem malignen Melanom, die sich einer SLNE in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München im Zeitraum von September 1996 bis November 2011 unterzogen haben. Die Indikation für eine SLNE wurde bei Primärtumoren mit einer Breslow Tumordicke von $\geq 1,00$ mm gestellt. Es wurde auch eine SLNE bei einer Tumordicke $\leq 1,00$ mm durchgeführt, wenn es zusätzliche Risikofaktoren gab wie Ulzeration, Regression, erhöhte Mitoserate $\geq 1/\text{mm}^2$ oder wenn der Primärtumor vom klinischen Aspekt her auffällig erschien. Die SLNE erfolgte leitlinienkonform. Insgesamt wurden 1234 Patienten in die Auswertung eingeschlossen, da bei 15 Patienten Daten zu den Tumoreigenschaften fehlten, bei 81 Patienten Nachsorgedaten und bei 28 Patienten Daten der CLND. Die Auswertung erfolgte zum einen mit 211 Patienten und einem malignen Melanom mit einer Breslow Tumordicke von $\leq 1,00$ mm und mit 172 Patienten und einem malignen Melanom mit einer Breslow Tumordicke von $\geq 3,5$ mm.

In die Auswertung der Daten wurden sowohl patienten- und tumorspezifische Eigenschaften (Alter, Geschlecht, Breslow-Tumordicke, Clark Level, Primärtumortyp und Primärtumorcharakteristika) wie auch die Ergebnisse der SLNE miteinbezogen. Dabei galt ein Sentinellymphknoten als positiv, wenn über fünf Melanomzellen nachweisbar waren. Bei den Überlebenszeitanalysen wurden die Follow-Up Daten ausgewertet, die durch das Tumorzentrum München bereitgestellt wurden.

2.2 METHODEN

2.2.1 VERFAHREN DER SENTINELLYMPHONODEKTOMIE

Der Eingriff erfolgte entweder einzeitig: Die Exzision des Primärtumors und die SLNE fanden während einer Operation statt, oder er wurde zweizeitig vorgenommen: Die SLNE wurde nach der Exzision des Primärtumors durchgeführt.

Präoperativ erfolgte etwa zwei bis sechzehn Stunden vorher eine Lymphabstromszintigrafie. Dabei wurde erst intrakutan ein radioaktiv markiertes Pharmakon ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte humane Serumalbumin-Kolloide, Solco Nanokoll; Sorin Biomedica; München, Deutschland) in ungefähr 0,5 cm Abstand zum Tumor oder zum Randgebiet der Narbe bei bereits erfolgter Exzision des Primärtumors intradermal injiziert. In der darauffolgenden dynamischen Lymphabstromszintigrafie wurden die Lymphbahnen und der SLN lokalisiert und

auf der Haut gekennzeichnet. Dabei handelte es sich um den Bereich der Haut mit der höchsten Emission.

Etwa zehn bis fünfzehn Minuten präoperativ wurde ein Farbstoff (Patentblau V, Guerber, Sulzbach, Deutschland) zur besseren Auffindbarkeit der SLN ungefähr 0,3-0,5 cm fraktioniert um den Primärtumor oder die Narbe in die Haut appliziert.

Dann verifizierte man die präoperativ markierte Position des SLN mit einer für ^{99m}Techneium kollimierten Gammasonde (Gammasonde, C-Trak-System; Care Wise, Morgan Hill; California, USA) durch akustische und visuelle Signale. Nach einem kleinen Hautschnitt erfolgte das Aufsuchen der gefärbten und radioaktiv markierten Lymphknoten durch die Gammasonde. Nun wurden die Lymphknoten präpariert. Die akustischen Signale wurden in counts per second (cps) gemessen. Es wurden alle Lymphknoten entfernt, die eine radioaktive Aktivität bis zu 10% der am stärksten markierten Lymphknoten aufwiesen sowie alle blaugefärbten Lymphknoten. Nach der Entfernung der Lymphknoten wurde das Operationsgebiet erneut mit der Gammasonde kontrolliert. Wenn alle Lymphknoten erfolgreich entfernt wurden, betrug die gemessene Aktivität null bis < 10 % der maximal gemessenen Aktivität in cps (182).

2.2.1.1 Histopathologische Untersuchung der Präparate

Die entnommenen Lymphknotenpräparate wurden in 4 % -ige Formalin-Lösung fixiert. Der SLN wurde in etwa 1 mm dünne Scheiben parallel zur Längsachse lamelliert und in mehrere Paraffinblöcke eingebettet. Davon wurden 8 bis 12 3-4 µm dicke Paraffinschnitte angefertigt. Diese wurden mit Hämatoxylin-Eosin, Giemsa und immunhistochemisch (S-100B Antikörper, HMB45, NKI/C3 und MelanA) angefärbt und auf Melanomzellen und -zellgruppen untersucht.

Dokumentiert wurden die Anzahl und das Ausmaß der befallenen Lymphknoten sowie die Lokalisation der Metastase innerhalb des SLN. Als metastatisch befallenen Lymphknoten definierte man den Lymphknoten, bei dem Tumorzellaggregate von mehr als fünf Einzelzellen gefunden wurden. Zudem wurde das Vorhandensein von Mikro- und/oder Makrometastasen beschrieben. Bei Mikrometastasen handelt es sich um klinisch inapparente, ausschließlich mikroskopisch nachweisbare Metastasen, bei Makrometastasen um klinisch und mikroskopisch nachweisbare Metastasen (183).

2.2.2 CHIRURGISCHE UND ADJUVANTE THERAPIE UND NACHSORGE

Die Therapien richteten sich nach den zu den jeweiligen Zeitpunkten gültigen Leitlinien. Es erfolgte bei Patienten mit nachgewiesenen Metastasen im SLN eine CLND. Zum heutigen Zeitpunkt wird dies nicht mehr durchgeführt. Im Anschluss empfahl man den Patienten mit Melanomen dicker als 1,5 mm eine adjuvante low-dose Interferon- α Therapie, das heißt 3 x 3 Mio. IU pro Woche subkutan (184).

Je nach Stadieneinteilung des Tumors erfolgte die Nachsorge in bestimmten zeitlichen Abständen. Es erfolgte eine körperliche und klinische Untersuchung, je nach Tumorstadium eine Bildgebung wie Sonographie, Röntgen Thorax, CT, MRT und PET-CT und eine Labordiagnostik (185-187).

2.2.3 STATISTISCHE AUSWERTUNGEN

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (Version 22.0, IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY: IBM Corp. 2013). Bei den beiden Patientengruppen (Patienten mit Breslow Tumordicke $\leq 1,00$ mm und Patienten mit Breslow Tumordicke $\geq 3,5$ mm) wurden zunächst univariate Analysen mit einer linearen Regression durchgeführt. Mit dem Chi²-Test nach Pearson wurden die Ergebnisse auf Signifikanz getestet. Im Anschluss erfolgte eine multivariate Analyse mit der logistischen Regression, um eine Unabhängigkeit des Einflusses der jeweiligen Variablen nachzuweisen. Es wurde dabei das Effektmaß Odds Ratio (OR) sowie das 95 % - Konfidenzintervall (KI) berechnet. Die Berechnungen erfolgten mit den Eigenschaften „Geschlecht“, „Altersgruppenverteilung“, „Dicke des Primärtumors nach Breslow“, „Clark Level“, „Lokalisation des Primärtumors“, „Primärtumortyp“ und „Primärtumorcharakteristika“.

Die Überlebenszeitdaten für das Disease-free survival (DFS) sowie für das Overall survival (OS) wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Der Signifikanztest erfolgte über den Log-Rank-Test. Der Zeitraum des DFS wurde vom Datum der SLNE bis zum Datum des ersten Krankheitsprozesses oder bis zum Datum des letzten Follow Up definiert. Der Zeitraum des OS wurde vom Datum der SLNE bis zum Zeitpunkt des Todes (melanombedingt) oder bis zum Datum des letzten Follow Up bestimmt. Patienten, die aus unklaren oder nicht melanombedingten Ursachen verstorben sind, wurden zensiert. Es folgte eine COX-Regression als multivariate Analyse, um einen unabhängigen Einfluss der Patientenmerkmale auf das Ergebnis zu untersuchen. Es wurden die Hazard-Ratio (HR) und das 95% - Konfidenzintervall berechnet. Miteinbezogen in die Berechnung wurden die Patientenmerkmale „histologischer Befund des Sentinellymphknotens“, „Altersgruppenverteilung“, „Geschlecht“, „Dicke des Primärtumors nach Breslow“,

„Clark Level“, „Lokalisation des Primärtumors“, „Primärtumortyp“ und „Primärtumorcharakteristika“.

Als signifikant wurden die Variablen mit einem p-Wert $\leq 0,05$ bewertet und in die multivariaten Analysen miteingeschlossen. Es wurden auch Faktoren in die multivariaten Analysen miteingeschlossen, von denen man eine hohe prognostische Aussagekraft erwartete. Bei der Regressionsanalyse der malignen Melanome $\leq 1,00$ mm und $\geq 3,5$ mm wurde jeweils die Variable „Altersgruppenverteilung“ zusätzlich miteinbezogen. Bei der Cox Regression des DFS der malignen Melanome $\leq 1,00$ mm wurden die Variablen „Geschlecht“ und „Altersgruppenverteilung“ in die Berechnung miteingeschlossen. Bei der COX Regression des OS der malignen Melanome $\leq 1,00$ mm konnten die Variablen „Geschlecht“ und „Primärtumorcharakteristika“ aufgrund der geringen Fallzahl nicht berechnet werden. Bei der Berechnung der COX Regression des DFS und des OS der malignen Melanomen $\geq 3,5$ mm wurden zusätzlich die Faktoren „Geschlecht“ und „Altersgruppenverteilung“ berechnet, um in Erfahrung zu bringen, ob diese Variablen eine tendenzielle Auswirkung auf die HR haben.

Da für die Berechnung der Ergebnisse die Fallzahlen mit 211 Patienten $\leq 1,00$ mm und 172 Patienten $\geq 3,5$ mm einzeln betrachtet zu gering waren, wurden die Patienten innerhalb der Variablen zu Patientengruppen zusammengefasst. Es wurden Patienten nach ihrem Alter zu Altersgruppen ≤ 40 Jahre, 41 bis 50 Jahre, 51 bis 60 Jahre, 61 bis 70 Jahre und ≥ 71 Jahre zusammengeschlossen. Auch die Dicke des Primärtumors nach Breslow wurde in Gruppen unterteilt: Bei Tumoren $\leq 1,00$ mm in 0,01 bis 0,25 mm, 0,26 bis 0,5 mm, 0,51 bis 0,75 mm und 0,76 bis 1,00 mm; bei Tumoren $\geq 3,5$ mm in 3,5 bis 4,00 mm, 4,01 bis 5,00 mm, 5,01 bis 6,00 mm, 6,01 bis 10,00 mm und $\geq 10,01$ mm. Maligne Melanome ab einer Tumordicke von $\geq 3,5$ mm wurden als dicke Tumore definiert angelehnt an den Artikel von Morton et al. (17). Innerhalb der Variablen „Primärtumortyp“ wurden die Eigenschaften nodulär und sekundär knotig zusammengefasst; die Eigenschaften spitzoid, desmoplastisch, ALM und Melanomrezidiv wurden der Gruppe „Andere“ zugeordnet. Bei der Variablen „Primärtumorcharakteristika“ fielen die Eigenschaften spitzoid, auf Nävus, nävoid, lokale Metastase und invasiv der Untergruppe „Andere“ zu.

3 ERGEBNISSE

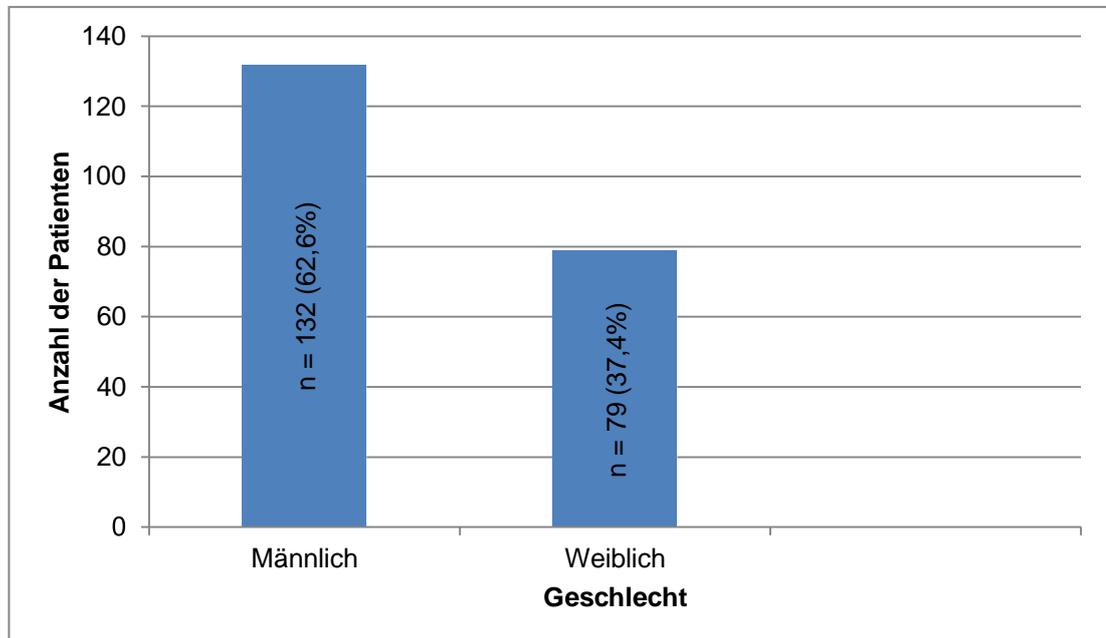
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV MIT BRESLOW-TUMORDICKE $\leq 1,00$ MM

Insgesamt umfasste dieses Studienkollektiv 211 Patienten mit einem malignen Melanom und einer Breslow-Tumordicke von $\leq 1,00$ mm, die sich einer SLNE unterzogen. Dies sind 17,1 % bezogen auf das Gesamtkollektiv von 1234 Patienten. Eine Übersicht über das Patientenkollektiv und die Ergebnisse der SLNE bietet Tabelle 12 im Anhang.

3.1.1 BESCHREIBUNG DES STUDIENKOLLEKTIVS

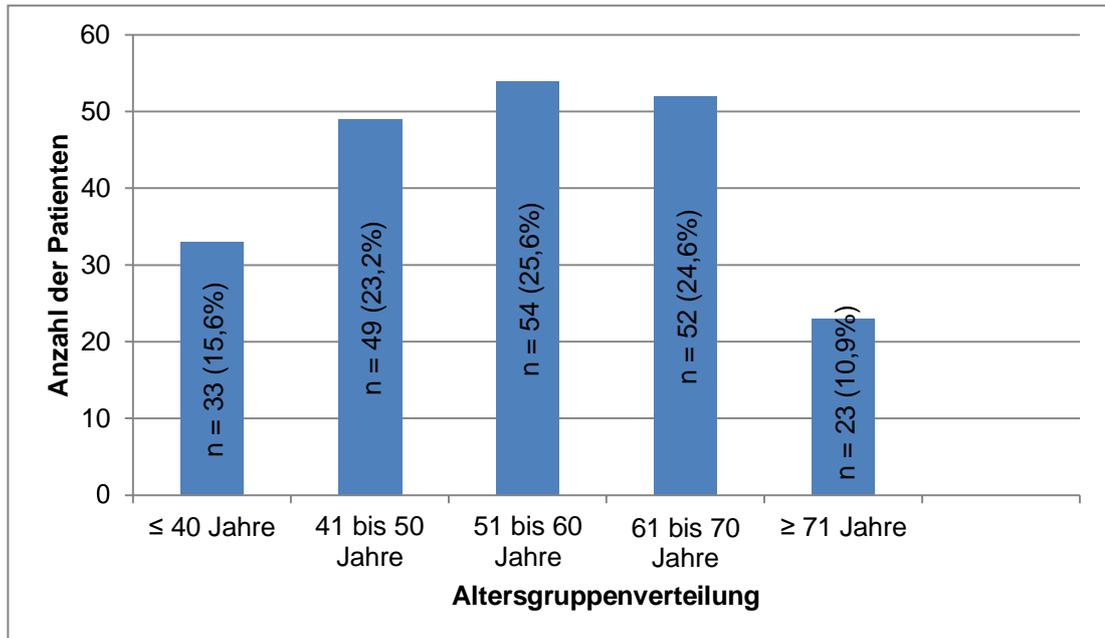
Das Patientenkollektiv mit einer Tumordicke $\leq 1,00$ mm bestand aus 132 (62,6 %) Männern und 79 (37,4 %) Frauen (**Diagramm 1**).

Diagramm 1: Geschlecht



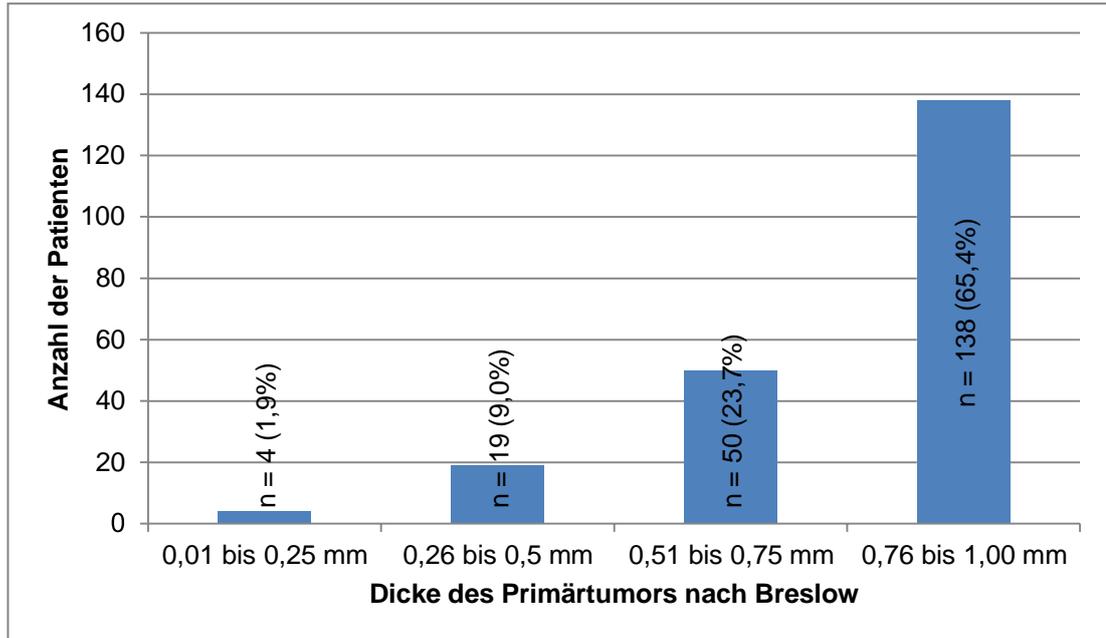
In der Altersgruppe der unter 40-Jährigen gab es insgesamt 33 Patienten (15,6 %), zwischen 41 bis 50 Jahren 49 Patienten (23,2 %), zwischen 51 bis 60 Jahren 54 Patienten (25,6 %), zwischen 61 und 70 Jahren 52 Patienten (24,6 %) und in der Altersgruppe der über 71-Jährigen 23 Patienten (10,9 %). Der Altersmittelwert der Patienten mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm lag bei 53,9 Jahren, der Altersmedian bei 55,0 Jahren (**Diagramm 2**).

Diagramm 2: Altersgruppenverteilung



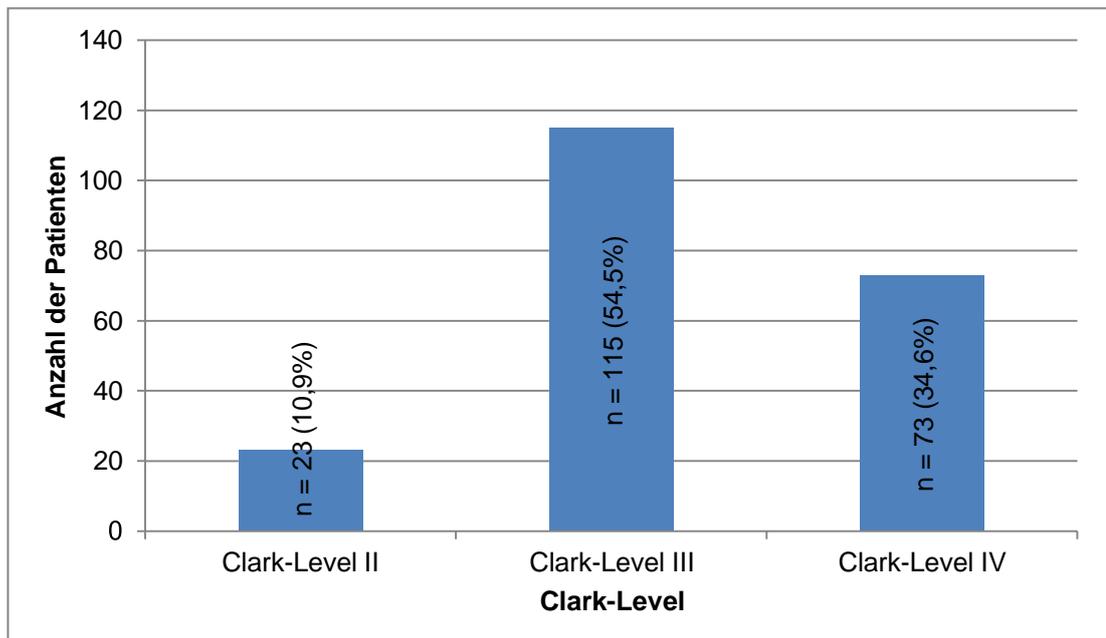
Innerhalb des Studienkollektivs $\leq 1,00$ mm wurden vier Untergruppen gebildet: Eine Gruppe mit einer Breslow-Tumordicke von 0,01 bis 0,25 mm mit 4 Patienten (1,9 %), eine Gruppe mit einer Breslow-Tumordicke von 0,26 bis 0,5 mm mit 19 Patienten (9,0 %) und eine Gruppe mit einer Breslow-Tumordicke von 0,51 bis 0,75 mm mit 50 Patienten (23,7 %). Bei diesen Untergruppen wurde eine SLNE durchgeführt, weil der Tumor entweder klinisch dicker gewirkt hatte oder aufgrund des jüngeren Alters des Patienten oder wegen bestimmter Tumoreigenschaften wie Ulzeration oder weil das maligne Melanom flächenhaft ausgedehnt war. Den größten Anteil der Patienten bildete die Gruppe mit einer Breslow-Tumordicke von 0,76 bis 1,00 mm mit 138 Personen (65,4 %). Im Kollektiv der Patienten mit einer Tumordicke $\leq 1,00$ mm lag die durchschnittliche Tumordicke bei 0,78 mm, der Median bei 0,80 mm (Diagramm 3).

Diagramm 3: Dicke des Primärtumors nach Breslow



Die Tumorpräparate wurden histologisch nach Clark eingeteilt. Clark Level III wurde bei 115 Patienten (54,5 %) festgestellt, Clark Level IV bei 73 Patienten (34,6 %) und Clark Level II bei 23 Patienten (10,9 %). Clark Level I kam in dem Patientenkollektiv $\leq 1,00$ mm nicht vor (Diagramm 4).

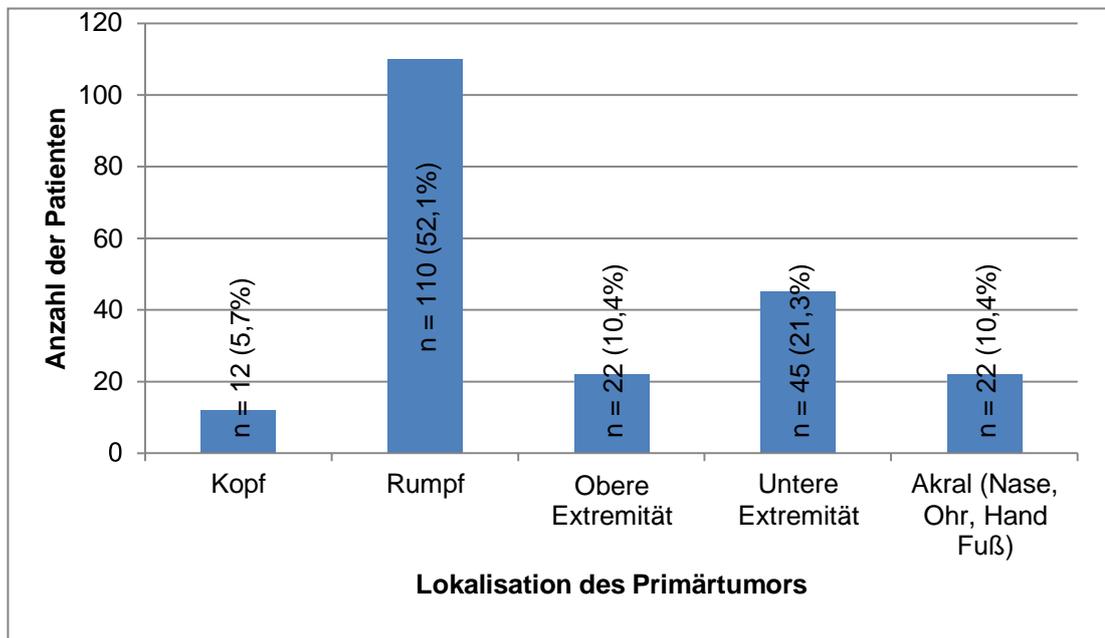
Diagramm 4: Clark-Level



Bei 110 Patienten (52,1 %) mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm war der Primärtumor am Rumpf lokalisiert, bei 45 (21,3 %) an der unteren und bei 22 (10,4 %) an der oberen Extremität. 22 Patienten (10,4 %) hatten ein akral gelegenes malignes Melanom, das heißt ein an Nase, Ohr, Hand oder Fuß gelegenes

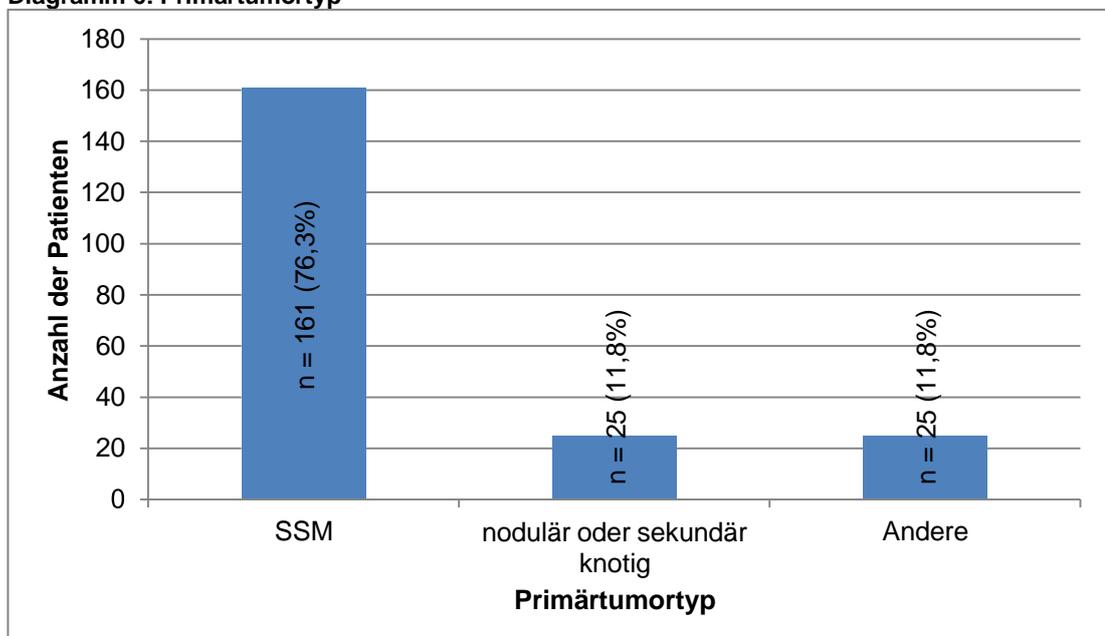
Primärtumor. Bei 12 Patienten (5,7 %) wurde ein malignes Melanom am Kopf diagnostiziert (Diagramm 5).

Diagramm 5: Lokalisation des Primärtumors



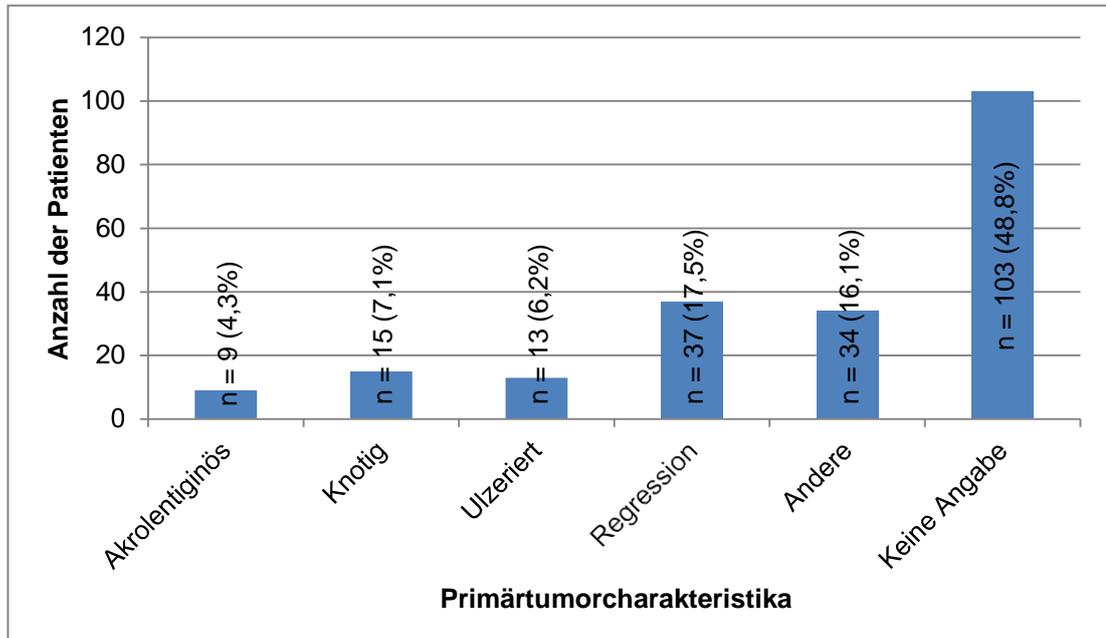
Ein SSM mit einer Tumordicke $\leq 1,00$ mm lag in 161 (76,3 %) der Fälle vor, 25 (11,8 %) der Melanome waren nodulär oder sekundär knotig, weitere 25 (11,8 %) fielen in die Gruppe „Andere“ (Diagramm 6).

Diagramm 6: Primärtumortyp



37 (17,5 %) der Primärtumore $\leq 1,00$ mm wurden als regressiv charakterisiert, 15 (7,1 %) als knotig und 13 (6,2 %) als ulzeriert. 9 Melanome (4,3 %) wurden als akrolentiginös beschrieben, 34 (16,1 %) fielen der Gruppe „Andere“ zu. Bei 103 (48,8 %) bestanden keine näheren Angaben (Diagramm 7).

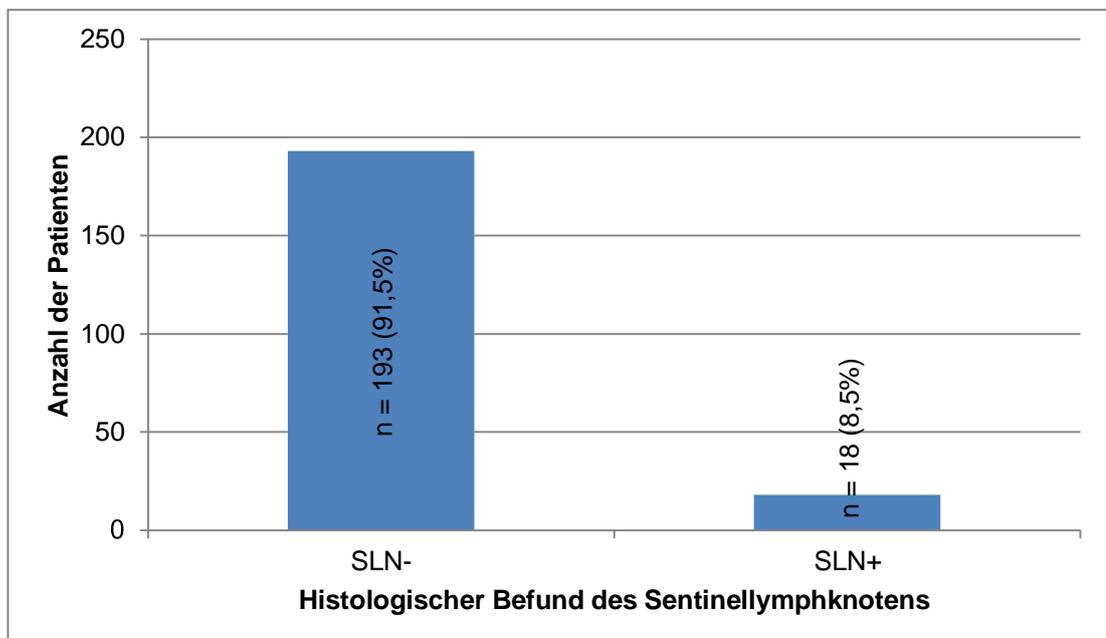
Diagramm 7: Primärtumorcharakteristika



3.1.2 HISTOLOGISCHER BEFUND DER SENTINELLYMPHONODEKTOMIE

Von 211 Patienten mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm hatten 18 Patienten (8,5 %) Metastasen im Wächterlymphknoten. Bei 193 Patienten (91,5 %) wurden keine Metastasen nachgewiesen (Diagramm 8).

Diagramm 8: Histologischer Befund des Sentinellymphknotens

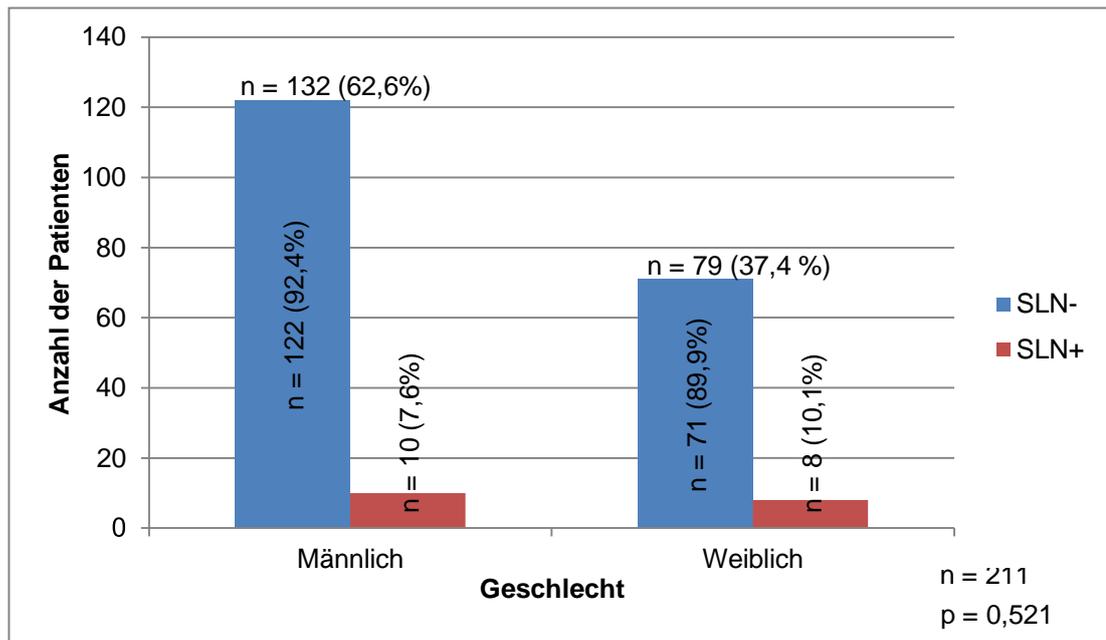


3.1.2.1 Sentinellymphonodektomie und Patientenmerkmale

3.1.2.1.1 Geschlecht

Bei 10 von 132 Männern (7,6 %) mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm wurden Metastasen im SLN nachgewiesen. Bei den Frauen hatten 8 von 79 Patientinnen (10,1 %) einen positiven SLN-Befund. Mittels univariatem Testverfahren wurden die Ergebnisse auf Signifikanz geprüft. Es konnte kein statistischer Zusammenhang festgestellt werden ($p = 0,521$) (Diagramm 9).

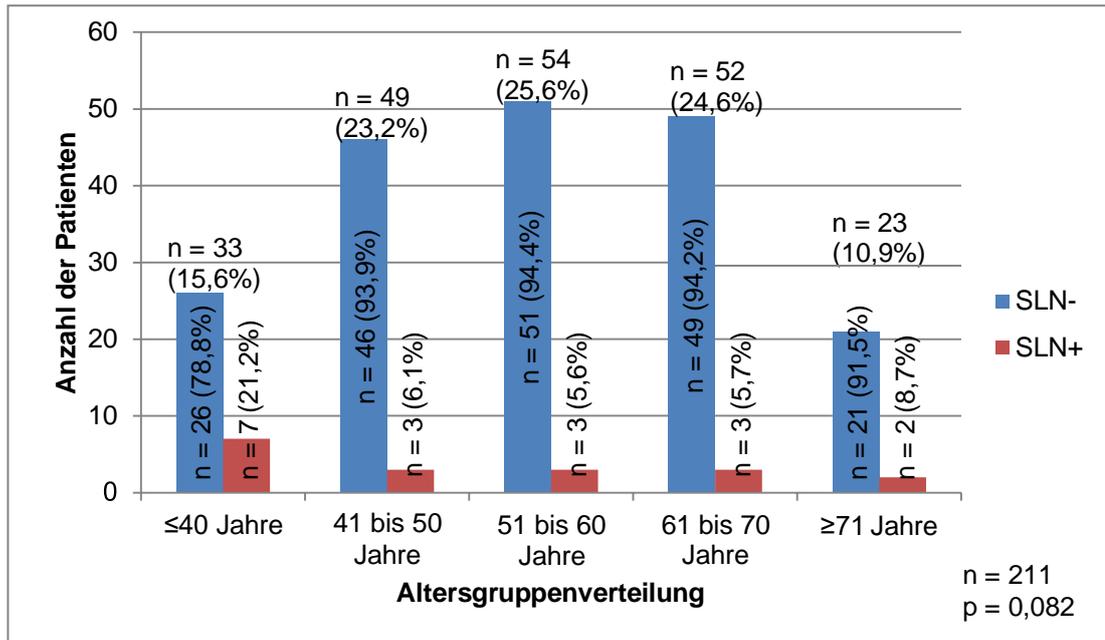
Diagramm 9: SLN-Befund und Geschlecht



3.1.2.1.2 Altersgruppenverteilung

In der Altersgruppe der ≤ 40 -Jährigen hatten 7 von 33 Patienten (21,2 %) und einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm einen positiven SLN-Befund, 3 von 49 (6,1 %) bei den 41 bis 50 Jährigen, 3 von 54 (5,6 %) bei den 51 bis 60 Jährigen, 3 von 52 (5,7 %) bei den 61 bis 70 Jährigen und 2 von 23 (8,7 %) bei den ≥ 71 -Jährigen. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,082$) (Diagramm 10).

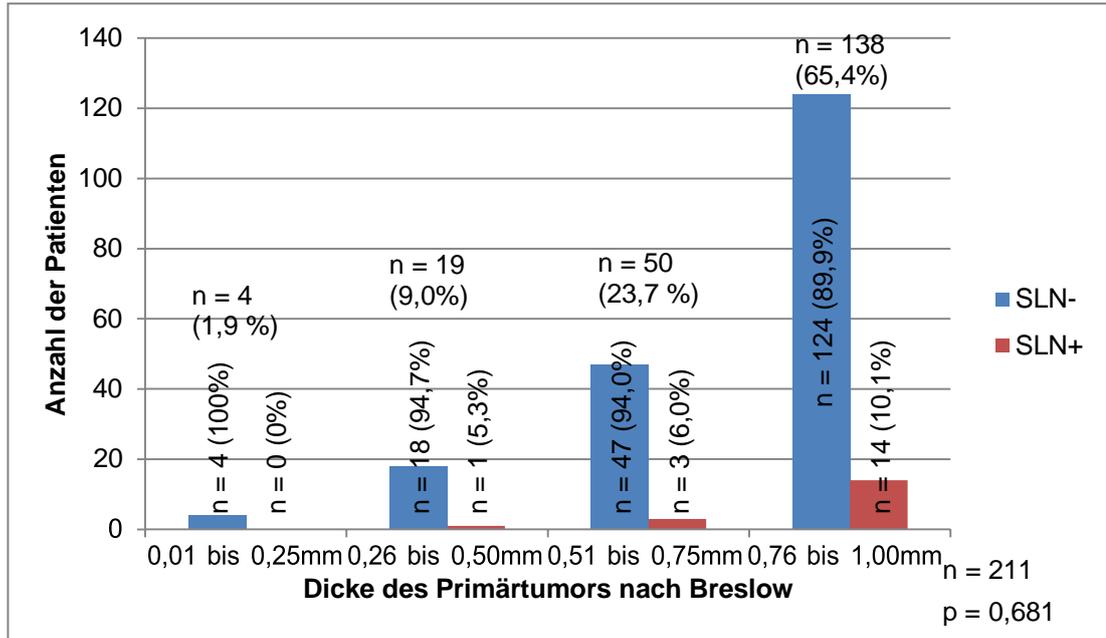
Diagramm 10: SLN-Befund und Altersgruppenverteilung



3.1.2.1.3 Dicke des Primärtumors nach Breslow

14 von 138 Patienten (10,1 %) mit einem malignem Melanom und einer Breslow-Tumordicke von 0,76 bis 1,00 mm hatten einen positiven SLN-Befund, 3 von 50 (6,0 %) in der Gruppe mit einer Breslow-Tumordicke von 0,51 bis 0,75 mm und einer von 19 (5,3 %) in der Gruppe von 0,26 bis 0,50 mm. In der Gruppe mit einer Breslow-Tumordicke von 0,01 bis 0,25 mm gab es keinen der 4 Patienten mit einem positiven SLN. Mittels univariatem Testverfahren konnte kein statistischer Zusammenhang festgestellt werden ($p = 0,681$) (Diagramm 11).

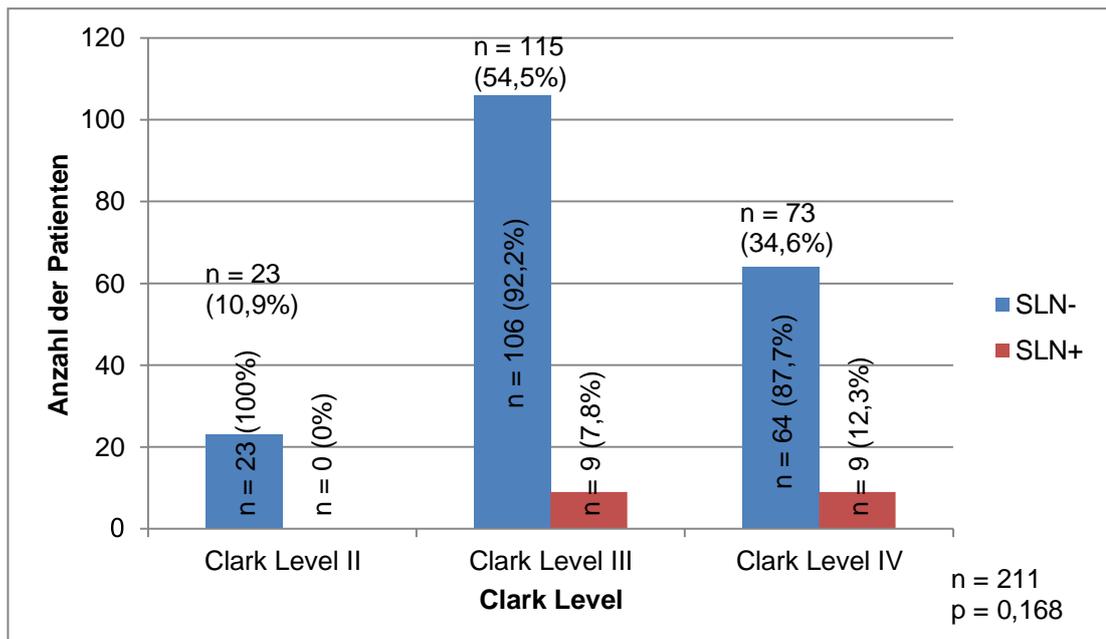
Diagramm 11: SLN-Befund und Dicke des Primärtumors nach Breslow



3.1.2.1.4 Clark Level

Im Patientenkollektiv mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm mit Clark Level II wurde bei keinem der 23 Patienten ein positiver SLN gefunden. In der Gruppe mit Clark Level III konnten bei 9 von 115 Patienten (7,8 %) Metastasen im SLN nachgewiesen werden und bei 9 von 73 (12,3 %) mit Clark Level IV. Es bestand kein statistischer Zusammenhang ($p = 0,168$) (Diagramm 12).

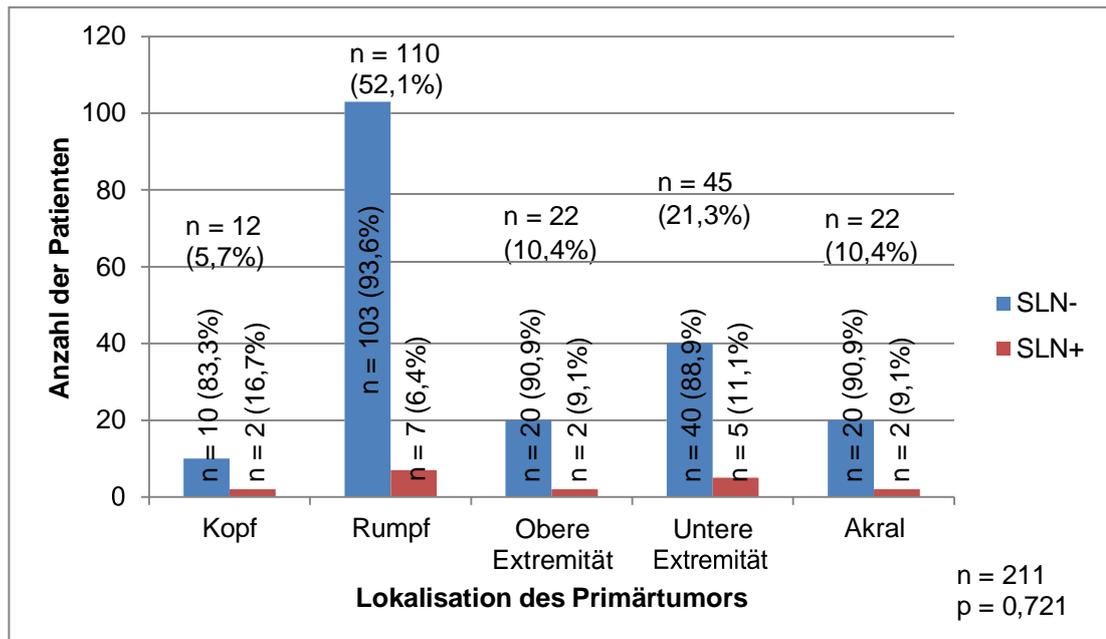
Diagramm 12: SLN-Befund und Clark Level



3.1.2.1.5 Lokalisation des Primärtumors

Bei 2 von 12 Patienten (16,7 %) mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm lokalisiert am Kopf war der SLN positiv, an der oberen Extremität bei 2 von 22 (9,1 %), akral gelegen bei 2 von 22 (9,1 %), am Rumpf lokalisiert bei 7 von 110 (6,4 %) und an der unteren Extremität bei 5 von 45 (11,1 %). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,721$) (Diagramm 13).

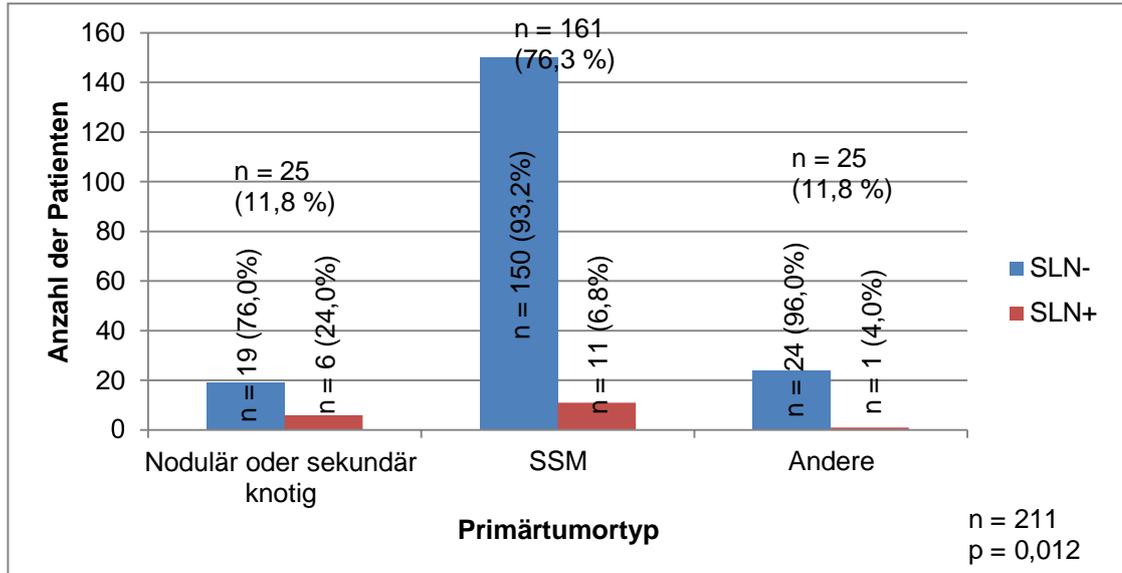
Diagramm 13: SLN-Befund und Lokalisation des Primärtumors



3.1.2.1.6 Primärtumortyp

Von den Patienten mit einem nodulären oder sekundär knotigen Melanom in der Gruppe $\leq 1,00$ mm hatten 6 von 25 Patienten (24,0 %) einen positiven SLN, 11 von 161 Patienten (6,8 %) mit einem SSM und einer von 25 (4,0 %) der Gruppe „Andere“. Im univariaten Testverfahren konnte ein statistischer Zusammenhang festgestellt werden ($p = 0,012$) (Diagramm 14).

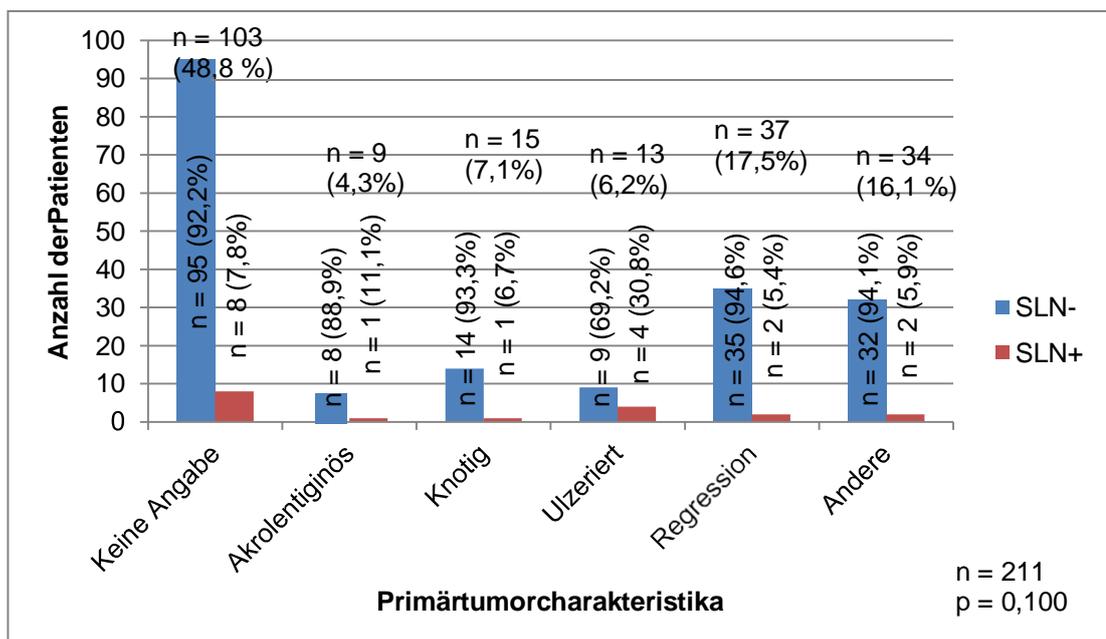
Diagramm 14: SLN-Befund und Primärtumortyp



3.1.2.1.7 Primärtumorcharakteristika

Bei 4 von 13 Patienten (30,8 %) mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm und dem Tumorcharakteristikum „ulzeriert“ war der SLN-Befund positiv. In den Gruppen „Regression“ und „Andere“ waren es jeweils 2 von 37 und 2 von 34 (5,4 % und 5,9 %), in den Gruppen „akrolentiginös“ und „knotig“ jeweils einer von 9 und einer von 15 (11,1 % und 6,7 %). Bei insgesamt 8 von 103 Patienten (7,8 %) ohne nähere Angaben über ein Primärtumorcharakteristikum wurden Metastasen im SLN gefunden. In der univariaten Testanalyse erwiesen sich die Ergebnisse als statistisch nicht signifikant ($p = 0,100$) (Diagramm 15).

Diagramm 15: SLN-Befund und Primärtumorcharakteristika



3.1.3 ERGEBNISSE DER REGRESSIONSANALYSE

Im univariaten Testverfahren zeigte sich die Variable „Primärtumortyp“ in der Gruppe der Patienten mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm als statistisch signifikant bezogen auf das Ergebnis der SLNE. Um eine Unabhängigkeit der Variable zu berechnen wurde eine multivariable Analyse durchgeführt und das Effektmaß OR (Odds Ratio) bestimmt. In die Analyse wurde auch die Variable „Altersgruppenverteilung“ miteingeschlossen, weil man von ihr annahm, dass sie unabhängig mit dem Ergebnis der SLNE korrelierte (Tabelle 5 im Text).

3.1.3.1 Altersgruppenverteilung

Patienten ≥ 71 Jahre stellten in der Regressionsanalyse der Primärtumore $\leq 1,00$ mm die Referenzgröße dar, d.h. die OR lag bei 1,00. In der Altersgruppe der ≤ 40 -Jährigen errechnete sich eine OR von 2,20. Damit tendierten die ≤ 40 -Jährigen zu einem mehr als 2-fach erhöhtes Risiko für Metastasen im SLN. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,378$) (Tabelle 5 im Text).

3.1.3.2 Primärtumortyp

Als Referenzvariable wurde das SSM gewählt (OR = 1,00). Für die Gruppe „nodulär und sekundär knotig“ berechnete sich eine OR von 4,971 ($p = 0,008$), damit hatten Patienten mit einem nodulären oder sekundär knotigen Melanom $\leq 1,00$ mm ein fast 5-fach erhöhtes Risiko für Metastasen im SLN und stellten eine unabhängige korrelierende Variable in Bezug auf den SLN-Befund dar (Tabelle 5 im Text).

Tabelle 5: Ergebnisse der Regressionsanalyse bei Primärtumoren $\leq 1,00$ mm

	OR	95%-KI	p-Wert
Altersgruppenverteilung			
≤ 40 Jahre	2,200	0,388; 12,462	0,373
41-50 Jahre	0,477	0,069; 3,321	0,455
51-60 Jahre	0,460	0,067; 3,140	0,428
61-70 Jahre	0,380	0,053; 2,708	0,334
≥ 71 Jahre	Referenzvariable (OR = 1,000)		
Primärtumortyp			
Nodulär und sekundär knotig	4,971	1,513; 16,334	0,008
Andere (spitzoid, desmoplastisch, ALM, MM rezidiv)	0,436	0,051; 3,733	0,449
SSM	Referenzvariable (OR = 1,000)		

3.1.4 ERGEBNISSE DER ÜBERLEBENSZEITANALYSEN

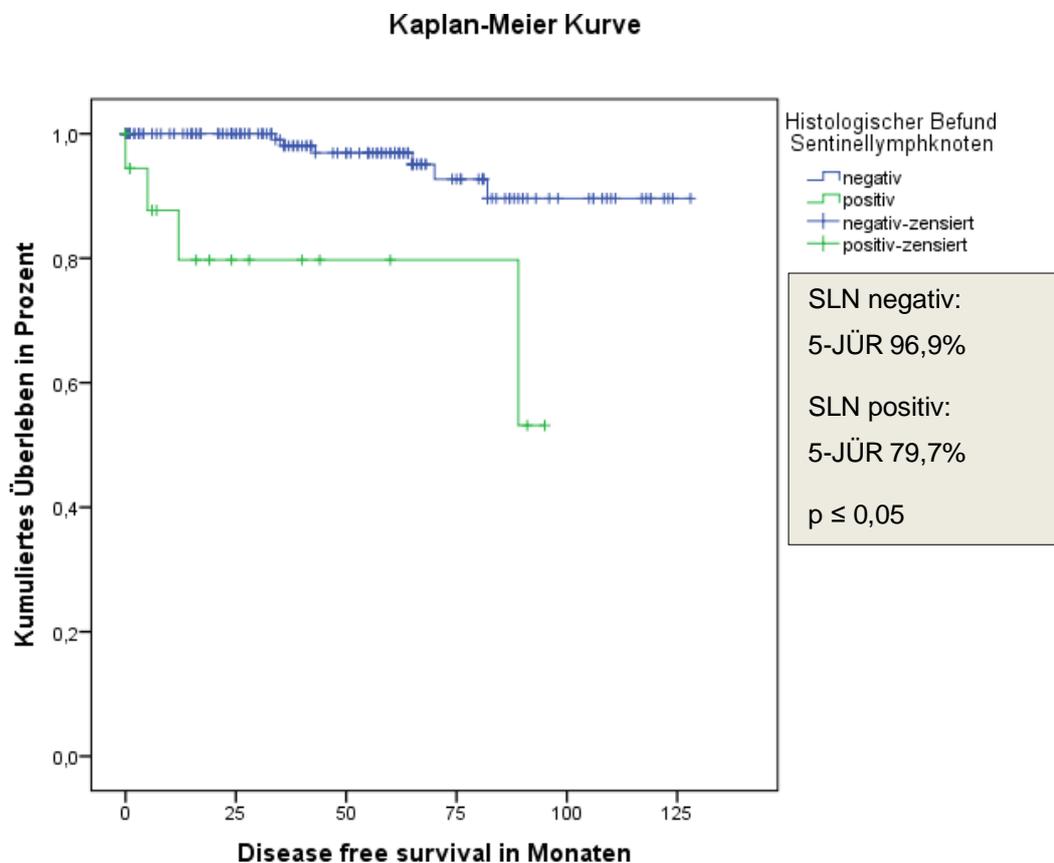
3.1.4.1 Disease-free survival und Patientenmerkmale

Eine Berechnung des Disease-free survival (DFS) und der 5-JÜR (5-Jahresüberlebensrate) der Patienten mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm erfolgte für die Patientenmerkmale „histologischer Befund des Sentinellymphknotens“, „Geschlecht“, „Altersgruppenverteilung“, „Clark-Level“ und „Primärtumortyp“. Für die Patientenmerkmale „Dicke des Primärtumors nach Breslow“, „Lokalisation“ und „Primärtumorcharakteristika“ wurde die 5-JÜR berechnet. Die Gesamtdauer des erkrankungsfreien Überlebens lag bei 118,3 Monaten [95%-Konfidenzintervall (95%-KI) 112,4 und 124,2 Monate] (Tabelle 13 im Anhang).

3.1.4.1.1 Histologischer Befund des Sentinellymphknotens

Das erkrankungsfreie Überleben betrug in der Patientengruppe mit negativen Sentinellymphknotenbefund 121,3 Monate (5-JÜR 96,9 %) und in der Gruppe mit positiven Sentinellymphknotenbefund 75,4 Monate (5-JÜR 79,7 %). Im Log-Rank Test zeigten sich die Ergebnisse als statistisch signifikant ($p \leq 0,05$) (Diagramm 16).

Diagramm 16: Disease free survival und histologischer Befund des Sentinellymphknotens



3.1.4.1.2 *Geschlecht*

Das mittlere erkrankungsfreie Überleben bei Männern mit einem Primärtumor $\leq 1,00$ mm war 112,8 Monate (5-JÜR 94,1 %) und bei Frauen 120,4 Monate lang (5-JÜR 97,5 %). Es bestand kein statistischer Zusammenhang ($p = 0,433$).

3.1.4.1.3 *Altersgruppenverteilung*

In der Altersgruppe der ≤ 40 -Jährigen und einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm betrug das DFS 108,4 Monate (5-JÜR 96,2 %), in der Altersgruppe der 41 bis 50-Jährigen 107,3 Monate (5-JÜR 100,0 %), in der Gruppe der 51 bis 60-Jährigen 114,7 Monate (5-JÜR 90,0 %), in der Gruppe der 61 bis 70-Jährigen 115,2 Monate (5-JÜR 97,5 %) und in der Gruppe der ≥ 71 -Jährigen 72,3 Monate (5-JÜR 100,0 %). Es zeigte sich im Log Rank Test keine statistische Signifikanz ($p = 0,519$).

3.1.4.1.4 *Dicke des Primärtumors nach Breslow*

Aufgrund der geringen Fallzahl erfolgte keine Berechnung des DFS in Monaten. Die 5-JÜR in den Gruppen der 0,01 bis 0,25 mm und der 0,26 bis 0,5 mm dicken malignen Melanomen lag jeweils bei 100,0 %. In der Tumordickengruppe von 0,51 bis 0,75 mm betrug sie 88,8 % und von 0,76 bis 1,00 mm 96,7 %. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,499$).

3.1.4.1.5 *Clark Level*

Das DFS bei den Patienten mit Clark Level II und einem Primärtumor $\leq 1,00$ mm betrug 109,2 Monate (5-JÜR 100,0 %), bei Patienten mit Clark Level III 111,0 Monate (5-JÜR 93,0 %) und mit Clark Level IV 126,2 Monate (5-JÜR 98,6 %). Es wurde kein statistischer Zusammenhang hergestellt ($p = 0,234$).

3.1.4.1.6 *Lokalisation des Primärtumors*

Es konnte wegen der geringen Anzahl an Patienten kein erkrankungsfreies Überleben in Monate berechnet werden. Die 5-JÜR für am Kopf, an der oberen Extremität und akral gelegene maligne Melanome $\leq 1,00$ mm lag jeweils bei 100,0 %, am Rumpf bei 93,0 % und an der unteren Extremität bei 95,7 %. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,488$).

3.1.4.1.7 *Primärtumortyp*

Bei Patienten mit einem SSM und einer Tumordicke $\leq 1,00$ mm betrug das DFS 120,8 Monate (5-JÜR 94,5 %), mit nodulärem oder sekundär knotigem Melanom 102,0 Monate (5-JÜR 95,5 %) und bei Melanomen, die in die Primärtumorgruppe „Andere“ fielen, 92,0 Monate (5-JÜR 100,0 %). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,726$).

3.1.4.1.8 *Primärtumorcharakteristika*

Eine Ermittlung des DFS in Monate war aufgrund der geringen Anzahl an Patienten nicht möglich. Patienten mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm mit akrolentiginösen oder knotigen Charakteristika hatten eine 5-JÜR von jeweils 100,0 %, mit ulzerierten Eigenschaften von 82,1 % und mit einem malignen Melanom mit Regression von 95,8 %. Bei Melanomen, die in die Untergruppe „Andere“ fielen, lag die 5-JÜR bei 88,0 % und bei malignen Melanomen ohne weitere Angaben bei 98,3 %. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,130$).

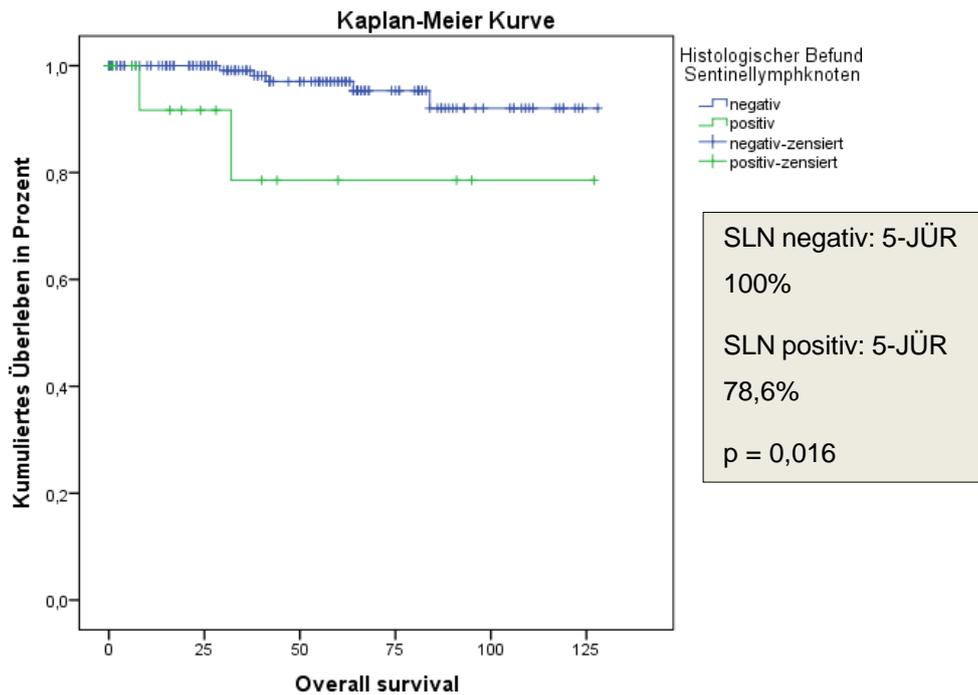
3.1.4.2 *Overall survival und Patientenmerkmale*

Das Overall Survival (OS), auch Gesamtüberleben, in Monate und die 5-JÜR bei Patienten mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm konnte für die Patientenmerkmale „histologischer Befund des Sentinellymphknotens“ und „Altersgruppenverteilung“ berechnet werden (**Tabelle 14 im Anhang**). Für die Merkmale „Geschlecht“, „Dicke des Primärtumors nach Breslow“, „Clark Level“, „Lokalisation“, „Primärtumortyp“ und „Primärtumorcharakteristika“ erfolgte eine Berechnung der 5-JÜR (**Tabelle 15 im Anhang**). Das OS lag durchschnittlich bei 121,6 Monaten (95 %-KI 116,9 und 126,3 Monate).

3.1.4.2.1 *Histologischer Befund des Sentinellymphknotens*

Das OS für Patienten mit einem Primärtumor $\leq 1,00$ mm und einem negativen SLN-Befund betrug 122,8 Monate (5-JÜR 100,0 %) und für Patienten mit einem positiven SLN-Befund 104,6 Monate (5-JÜR 78,6 %). Im Log-Rank Test zeigten sich die Ergebnisse als statistisch signifikant ($p = 0,016$) (**Diagramm 17**).

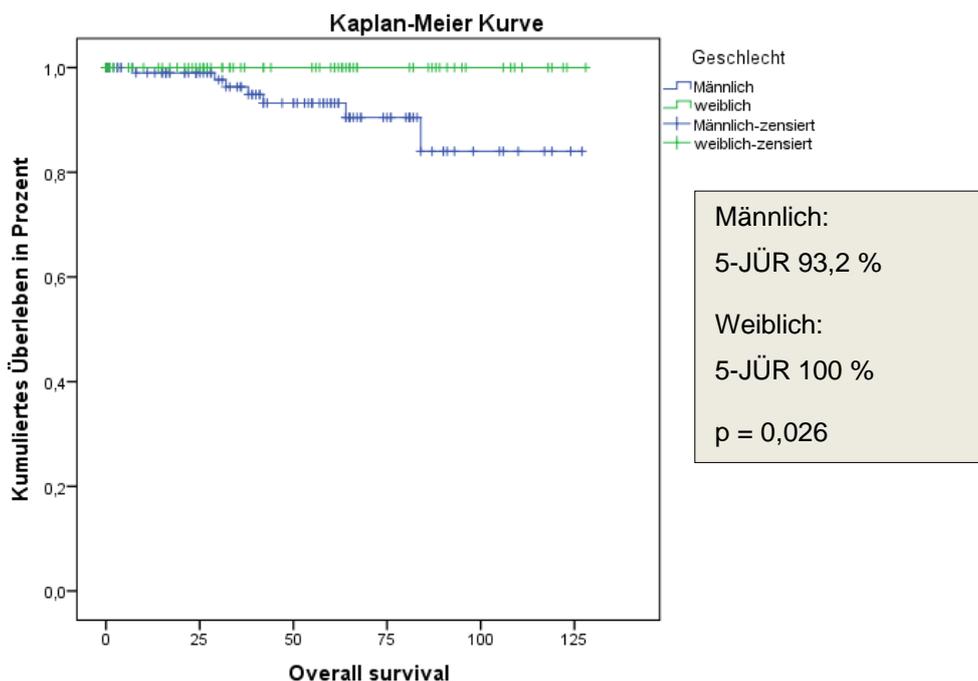
Diagramm 17: Overall Survival und histologischer Befund des Sentinellymphknotens



3.1.4.2.2 Geschlecht

Die 5-JÜR des OS bei malignen Melanomen $\leq 1,00$ mm bezogen auf das Geschlecht lag bei Männern bei 93,2 % und bei Frauen bei 100,0 %. Wegen der geringen Anzahl an Patienten konnte das OS in Monaten nicht berechnet werden. Die Ergebnisse waren statistisch signifikant ($p = 0,026$) (Diagramm 18).

Diagramm 18: OS und Geschlecht



3.1.4.2.3 *Altersgruppenverteilung*

In der Altersgruppe der ≤ 40 -Jährigen ergab sich eine Gesamtüberlebensdauer von 114,8 Monaten (5-JÜR 77,8 %), in der Altersgruppe der 41 bis 50-Jährigen von 107,9 Monaten (5-JÜR 93,3 %), in der Altersgruppe der 51 bis 60-Jährigen von 119,4 Monaten (5-JÜR 94,5 %), in der Altersgruppe der 61 bis 70-Jährigen von 115,1 Monaten (5-JÜR 97,4 %) und bei den ≥ 71 -Jährigen von 85,9 Monaten (5-JÜR 88,9 %). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,736$).

3.1.4.2.4 *Dicke des Primärtumors nach Breslow*

In der Patientengruppe mit einer Tumordicke von 0,01 bis 0,25 mm zeigte sich eine 5-JÜR von 100,0 %, in der Gruppe von 0,26 bis 0,5 mm von 90,9 %, in der Gruppe von 0,51 bis 0,75 mm von 91,6 % und in der Gruppe von 0,76 bis 1,00 mm von 97,8 %. Wegen der geringen Anzahl an Patienten konnte das OS in Monate nicht berechnet werden. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,907$).

3.1.4.2.5 *Clark Level*

Bei malignen Melanomen $\leq 1,00$ mm mit Clark Level II und mit Clark Level IV ergab sich jeweils eine 5-JÜR von 100,0 %. Bei Primärtumoren mit Clark Level III war die 5-JÜR 92,9 %. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten war eine Berechnung des OS in Monate nicht möglich. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,071$).

3.1.4.2.6 *Lokalisation des Primärtumors*

Bei Patienten mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm am Kopf, an der unteren Extremität oder akral gelegen lag die 5-JÜR des OS jeweils bei 100,0 %. Bei Primärtumoren am Rumpf betrug die 5-JÜR 93,5 % und an der oberen Extremität 92,9 %. Es bestand keine statistische Signifikanz ($p = 0,380$).

3.1.4.2.7 *Primärtumortyp*

Patienten mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm und einem SSM oder einem Primärtumor, der der Gruppe „Andere“ zugeteilt wurde, hatten eine 5-JÜR von jeweils 100,0 %. Mit einem nodulären oder sekundär knotigen Melanom lag die 5-JÜR bei 95,2 %. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,536$). Die Berechnung des OS in Monate war wegen der geringen Anzahl der Patienten nicht möglich.

3.1.4.2.8 *Primärtumorcharakteristika*

Bei Primärtumoren $\leq 1,00$ mm mit akrolentiginösen oder knotigen Anteilen lag die 5-JÜR bei jeweils 100,0 %. Bei ulzerierten Melanomen betrug sie 66,7 %, bei Melanomen mit Regression 94,1 % und bei Melanomen, die in die Gruppe „Andere“

fielen, 93,8 %. Bei Melanomen ohne zusätzliche Angaben lag die 5-JÜR bei 98,3 %. Die Ergebnisse waren statistisch signifikant ($p = 0,009$). Eine Berechnung des OS in Monate war wegen der geringen Patientenzahlen nicht möglich.

3.1.5 **ERGEBNISSE DER COX-REGRESSION**

3.1.5.1 *Disease-free survival*

In der univariaten Analyse konnte das Patientenmerkmal „histologischer Befund des Sentinellymphknotens“ als statistisch signifikanter Faktor hinsichtlich des erkrankungsfreien Überlebens bei malignen Melanomen $\leq 1,00$ mm ermittelt werden ($p \leq 0,05$). Zur Feststellung, ob es sich bei dem SLN-Befund um eine unabhängige Variable handelte, wurde das COX-Modell verwendet. Da man von den Variablen „Geschlecht“ und „Altersgruppenverteilung“ annahm, dass sie Einfluss auf das erkrankungsfreie Überleben hatten, wurden sie in die Berechnung miteinbezogen. Als deskriptives Maß wurde die Hazard Ratio (HR) erhoben (**Tabelle 6 im Text**).

Die HR bezogen auf das Merkmal „histologischer Befund des Sentinellymphknotens“ besaß einen Wert von 14,9, wenn der SLN-Befund positiv war. Als Referenzvariable mit einer HR von 1,00 wurde der negative SLN-Befund verwendet. Damit war das Risiko mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm an einem Rezidiv zu erkranken um ein fast 15-Faches erhöht, wenn der SLN positiv war. Das Ergebnis war statistisch signifikant ($p = 0,003$) (**Tabelle 6 im Text**).

In der Merkmalsgruppe „Geschlecht“ ergab sich bei Männern eine HR von 2,2. Die Referenzvariable mit einer HR von 1,00 waren Frauen. Damit zeigten Männer mit einem Primärtumor $\leq 1,00$ mm die Tendenz eines über 2-fach erhöhten Risikos ein Rezidiv zu erleiden. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz ($p = 0,287$) (**Tabelle 6 im Text**).

Als Referenzwert wurde in der Variablen „Altersgruppenverteilung“ die Gruppe der ≥ 71 Jährigen ausgewählt (HR = 1,00). Alle Altersgruppen lagen unter dieser HR. Es konnte keine statistische Signifikanz gezeigt werden (**Tabelle 6 im Text**).

Tabelle 6: Ergebnisse der Cox-Regression Disease-free survival bei Primärtumoren ≤ 1,00 mm

DFS	HR	95 %-KI		p-Wert
		Untere Grenze	Obere Grenze	
SLN-Befund				
SLN negativ (Referenzwert)	1,0			
SLN positiv	14,852	2,459	89,694	0,003
Geschlecht				
Weiblich (Referenzwert)	1,0			
Männlich	2,177	0,521	9,106	0,287
Alter (Jahre)				
≤ 40	0,299	0,020	4,420	0,380
41-50	0,176	0,010	3,207	0,241
51-60	0,743	0,078	7,111	0,797
61-70	0,285	0,017	4,647	0,645
≥ 71	Referenzvariable (HR 1,000)			

3.1.5.2 Overall survival

Der Faktor „histologischer Befund des Sentinellymphknotens“ konnte in die Berechnung des COX-Modells des OS miteinfließen, da sich dieser in der univariaten Analyse als statistisch signifikant erwies. Als Referenzwert wurde der negative SLN-Befund bestimmt (HR = 1,0). Bei einem positiven SLN-Befund ergab sich eine HR von 5,9. Damit war das Risiko an einem malignen Melanom ≤ 1,00 mm zu versterben fast 6-fach erhöht, wenn der SLN positiv war. Das Ergebnis war statistisch signifikant ($p = 0,035$) (Tabelle 7 im Text).

Tabelle 7: Ergebnisse der Cox Regression Overall survival bei Primärtumoren ≤ 1,00 mm

OS	HR	95 %-KI		p-Wert
		Untere Grenze	Obere Grenze	
SLN-Befund				
SLN negativ (Referenzwert)	Referenzvariable (HR 1,000)			
SLN positiv	5,913	1,137	30,745	0,035

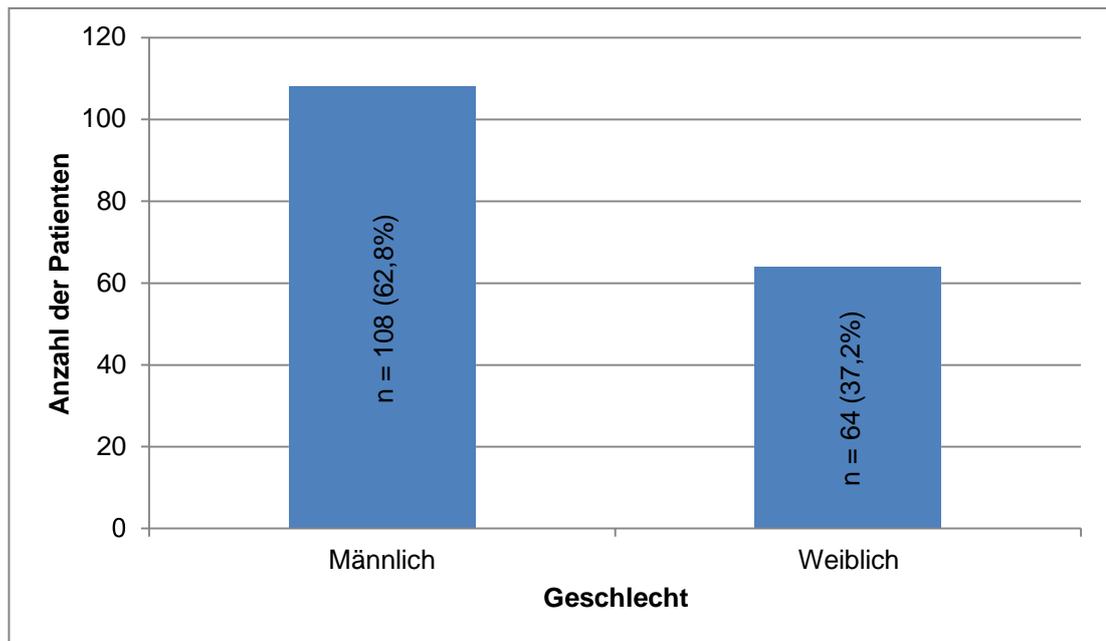
3.2 PATIENTENKOLLEKTIV MIT BRESLOW-TUMORDICKE $\geq 3,5$ MM

Bei dieser Patientengruppe handelte es sich um 172 Patienten mit einem Primärtumor und einer Breslow-Tumordicke $\geq 3,5$ mm, die sich einer SLNE unterzogen. Das waren 13,9 % des Gesamtkollektivs von 1234 Patienten (Tabelle 9 im Anhang).

3.2.1 BESCHREIBUNG DES STUDIENKOLLEKTIVS

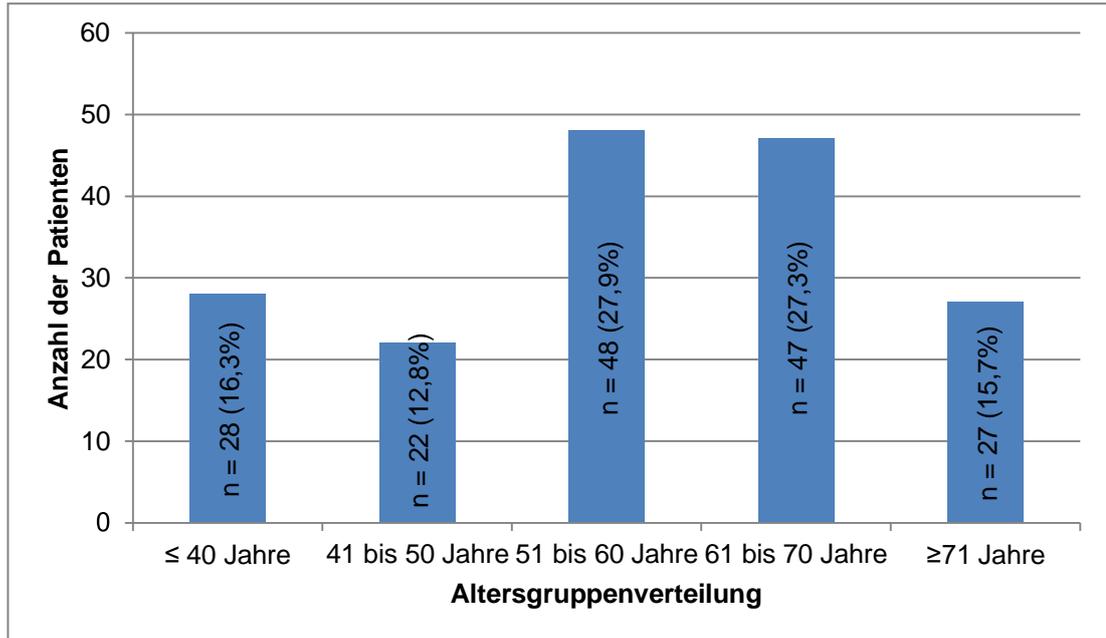
In dieser Studiengruppe mit einer Tumordicke $\geq 3,5$ mm waren 108 Patienten (62,8 %) Männer und 64 (37,2 %) Frauen (Diagramm 19).

Diagramm 19: Geschlecht



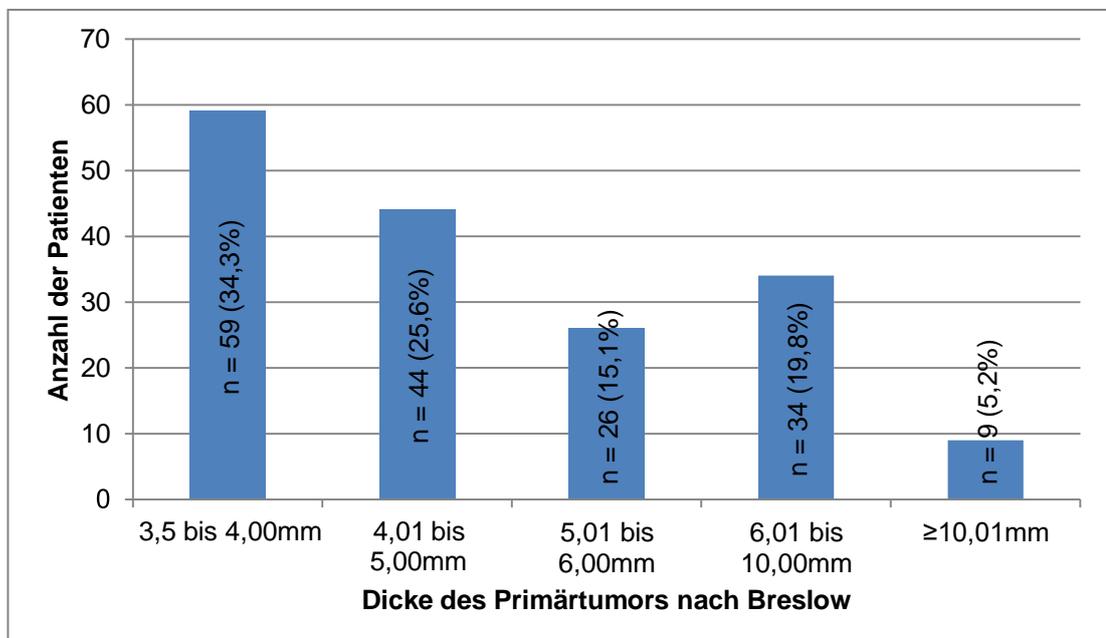
28 Patienten waren ≤ 40 Jahre alt (16,3 %). Die Altersgruppe der 41- bis 50- Jährigen bestand aus 22 (12,8 %), die der 51- bis 60-Jährigen aus 48 (27,9 %), die der 61- bis 70-Jährigen aus 47 (27,3 %) und die der ≥ 71 -Jährigen aus 27 Patienten (15,7 %). Der Altersmittelwert der Patienten mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm lag bei 57,03 Jahren, der Altersmedian bei 59,00 Jahren (Diagramm 20).

Diagramm 20: Altersgruppenverteilung



Bei 59 Betroffenen (34,3 %) lag die Dicke des Primärtumors klassifiziert nach Breslow bei 3,5 bis 4,00 mm, 44 Patienten (25,6 %) wiesen eine Tumordicke von 4,01 bis 5,00mm, 26 (15,1 %) von 5,01 bis 6,00 mm, 34 (19,8 %) von 6,01 bis 10,00 mm und 9 (5,2 %) von $\geq 10,01$ mm auf. Die durchschnittliche Breslow-Tumordicke in der Gruppe $\geq 3,5$ mm lag bei 5,7 mm; der Median bei 4,8 mm (Diagramm 21).

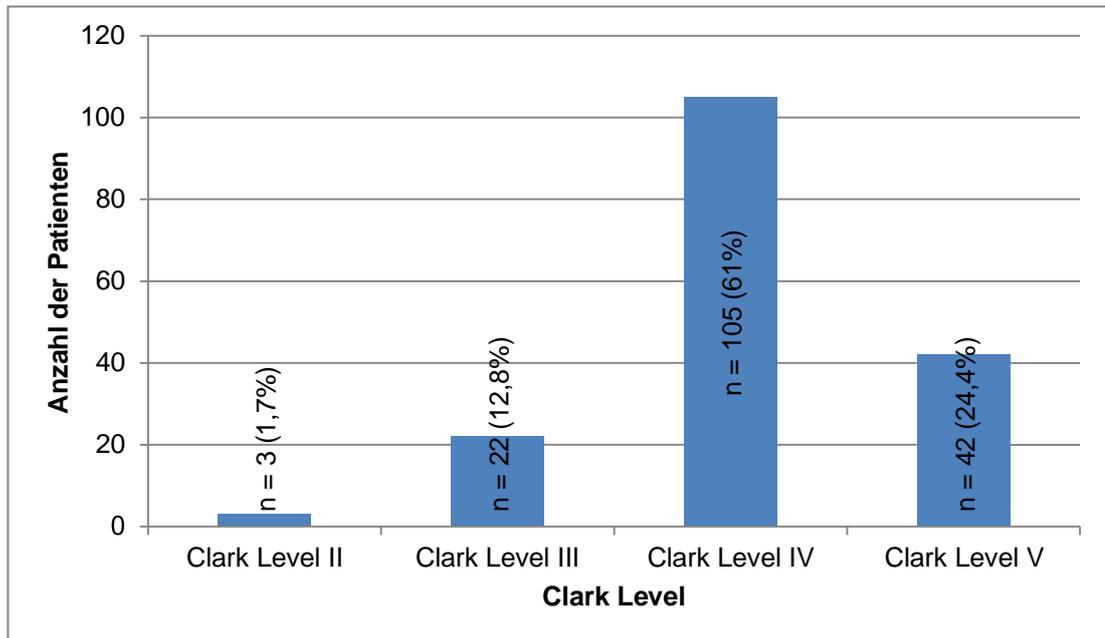
Diagramm 21: Dicke des Primärtumors nach Breslow



3 Patienten (1,7 %) mit einem Primärtumor $\geq 3,5$ mm hatten ein malignes Melanom mit Clark Level II. Clark Level III wurde bei 22 (12,8 %), Clark Level IV bei 105

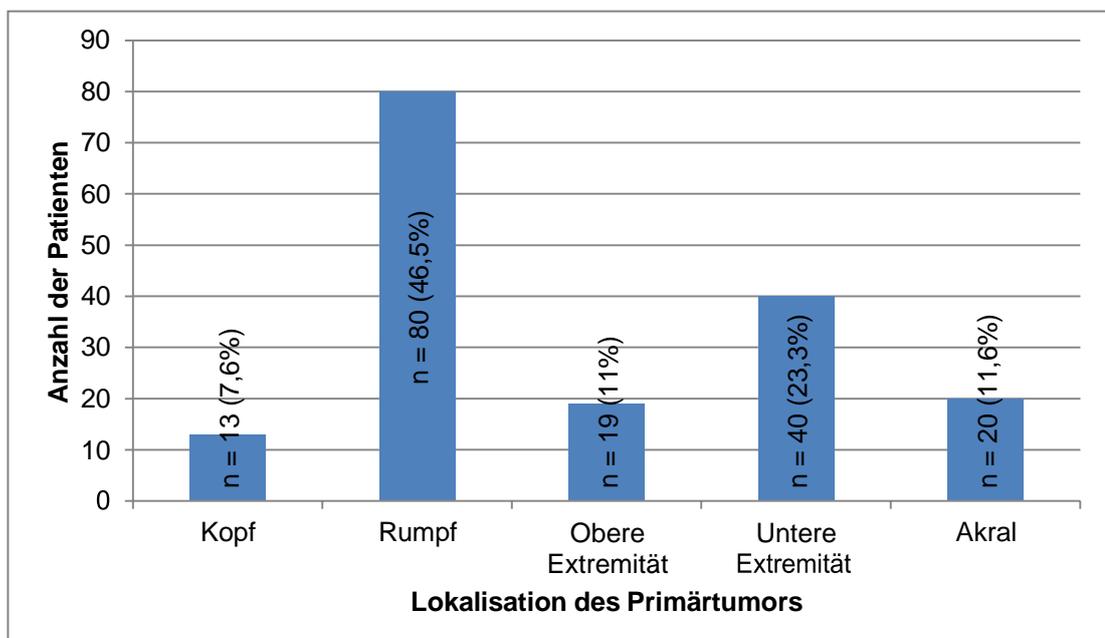
(61,0 %) und Clark Level V bei 41 Betroffenen (24,4 %) mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm diagnostiziert (Diagramm 22).

Diagramm 22: Clark Level



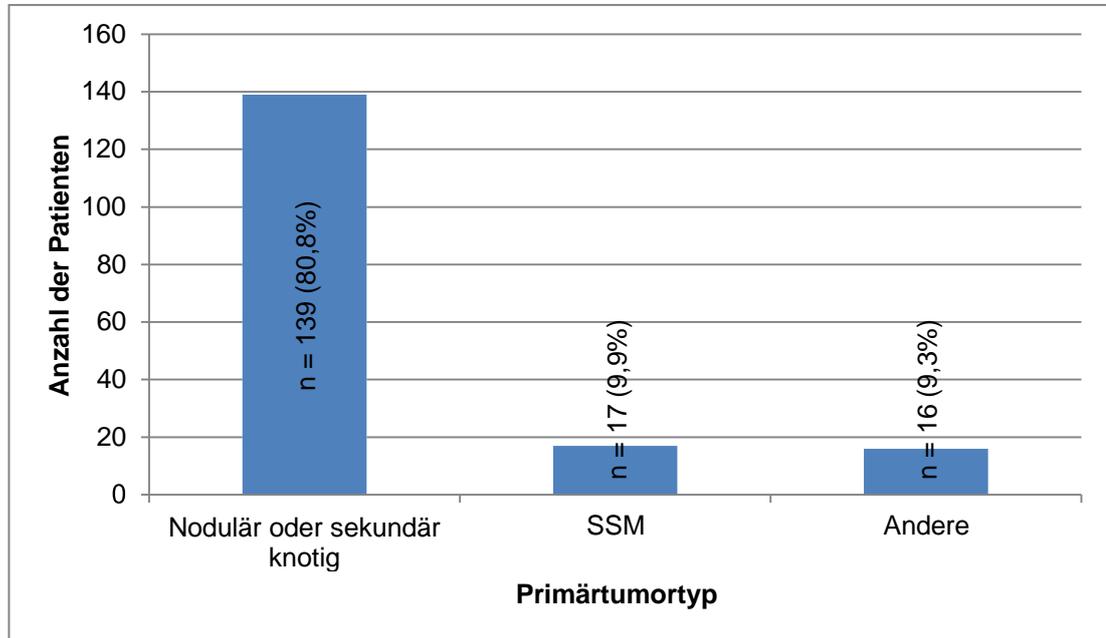
In der Gruppe mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm befand sich bei 13 Patienten (7,6 %) der Primärtumor am Kopf, bei 80 (46,5 %) am Rumpf, bei 19 Patienten (11,0 %) an der oberen Extremität, bei 40 (23,3 %) an der unteren Extremität und bei 20 Patienten (11,6 %) akral (Diagramm 23).

Diagramm 23: Lokalisation des Primärtumors



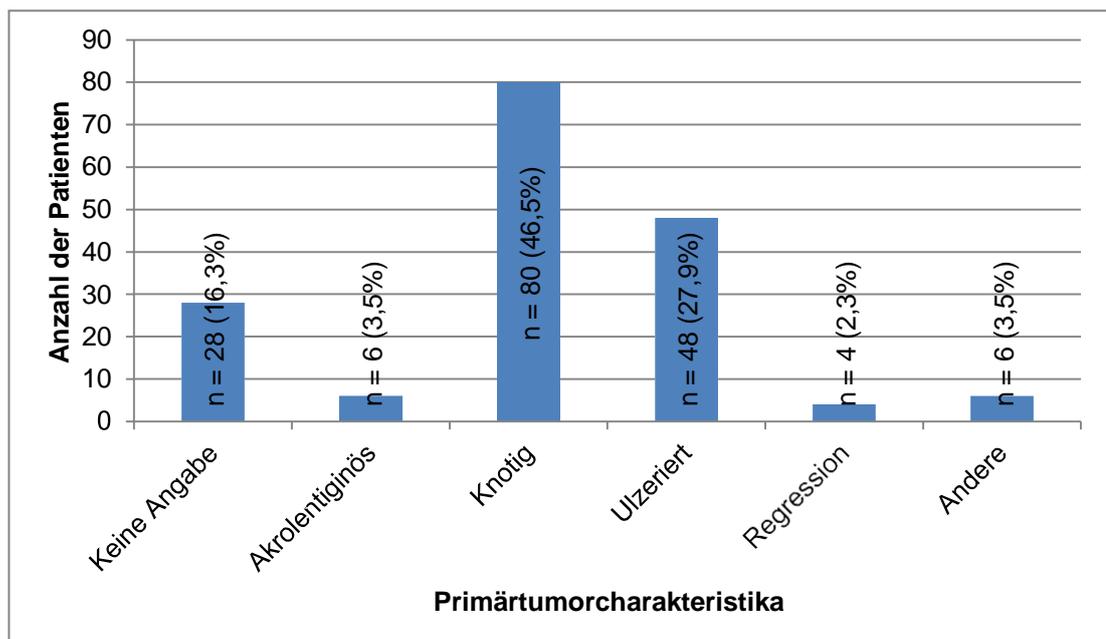
Bei 139 Patienten (80,8 %) mit einer Tumordicke $\geq 3,5$ mm wurde der Primärtumor als nodulär oder sekundär knotig und bei 17 (9,9 %) als SSM klassifiziert, bei 16 (9,3%) Betroffenen fiel der Primärtumor unter die Kategorie „Andere“ (Diagramm 24).

Diagramm 24: Primärtumortyp



80 Primärtumore (46,5 %) $\geq 3,5$ mm waren knotig, 48 (27,9 %) ulzeriert, 6 (3,5%) akrolentiginös und 4 (2,3 %) hatten eine Regression. 6 Patienten (3,5 %) mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm fielen unter die Kategorie „Andere“, bei 28 (16,3 %) gab es keine Angabe zu den Primärtumorcharakteristika (Diagramm 25).

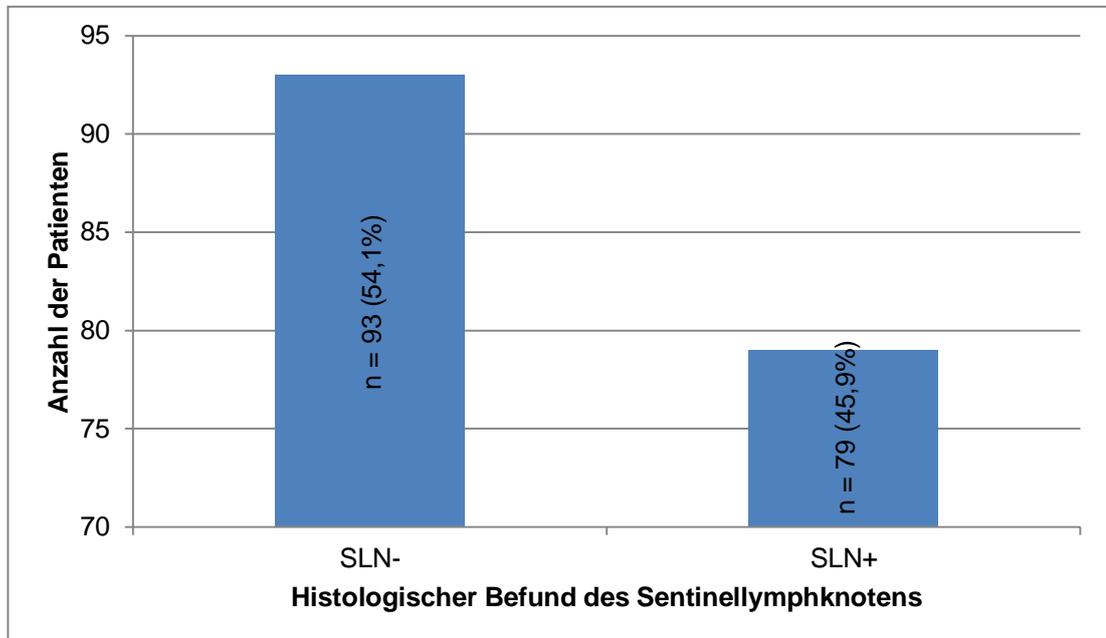
Diagramm 25: Primärtumorcharakteristika



3.2.2 HISTOLOGISCHER BEFUND DER SENTINELLYMPHONODEKTOMIE

In dieses Studienkollektiv wurden 172 Patienten mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm eingeschlossen, von denen 79 (45,9 %) Metastasen im SLN aufwiesen. Bei 93 (54,1 %) war der SLN-Befund negativ (Tabelle 16 im Anhang) (Diagramm 26).

Diagramm 26: Histologischer Befund des Sentinellymphknotens

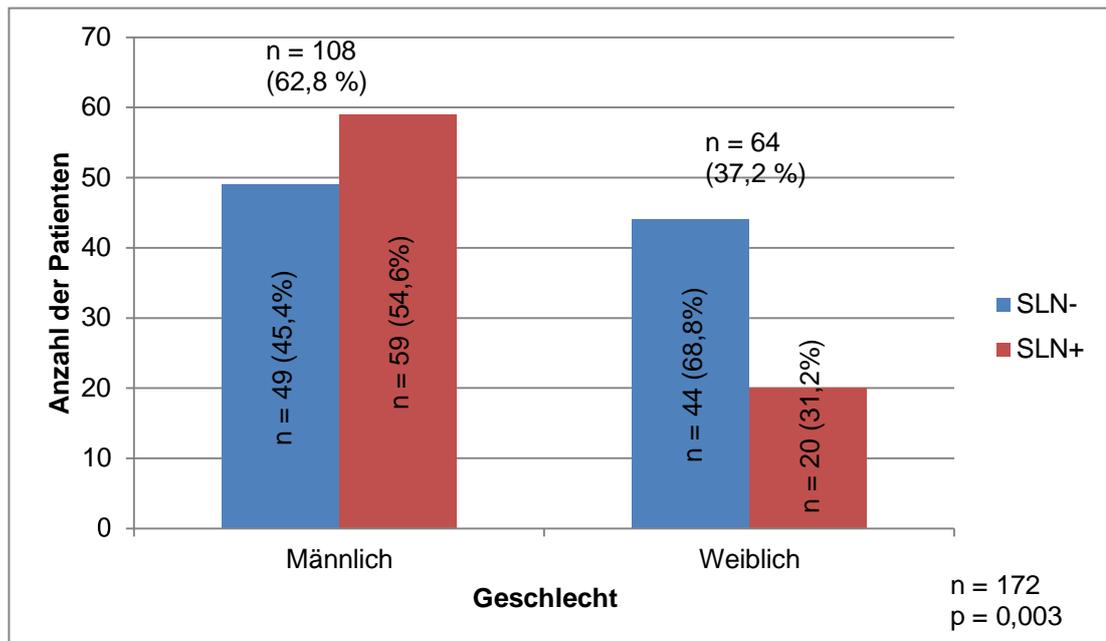


3.2.2.1 Sentinellymphonodektomie und Patientenmerkmale

3.2.2.1.1 Geschlecht

Bei den Männern hatten 59 von 108 (54,6 %) mit einem malignen $\geq 3,5$ mm einen positiven SLN, bei den Frauen 20 von 64 (31,2 %). Die Ergebnisse waren statistisch signifikant ($p = 0,003$) (Diagramm 27).

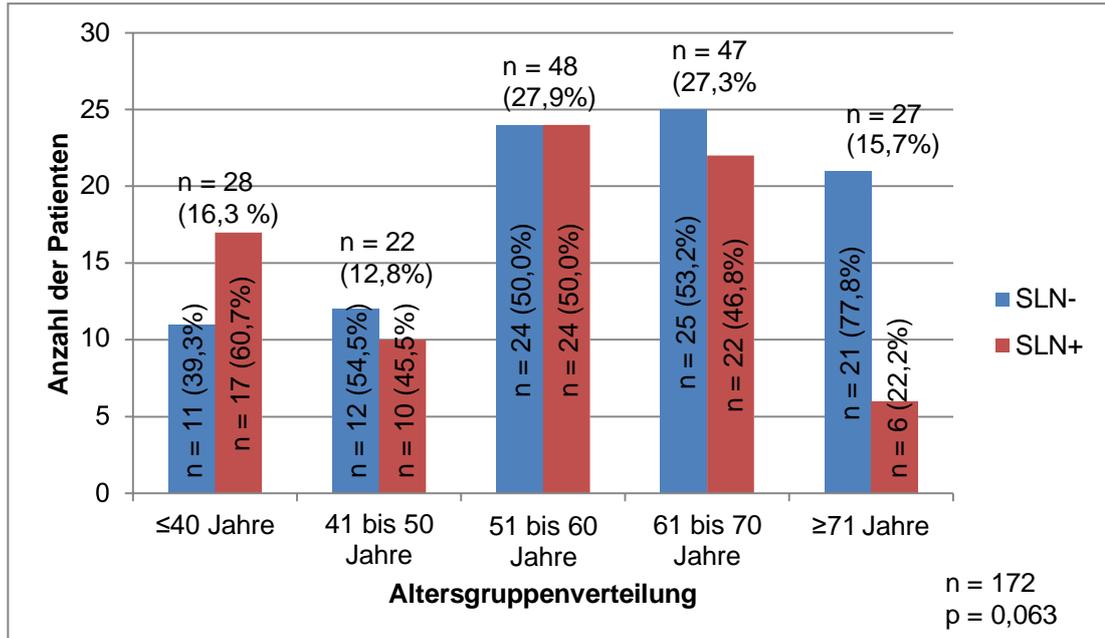
Diagramm 27: SLN-Befund und Geschlecht



3.2.2.1.2 Altersgruppenverteilung

17 von insgesamt 28 (60,7 %) Patienten ≤ 40 Jahre mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm hatten einen positiven SLN, bei den 41- bis 50-Jährigen 10 von 22 (45,5 %), bei den 51- bis 60-Jährigen 24 von 48 (50,0 %), bei den 61- bis 70-Jährigen 22 von 47 (46,8 %) und bei den ≥ 71 -Jährigen 6 von 27 (22,2 %). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,063$) (Diagramm 28).

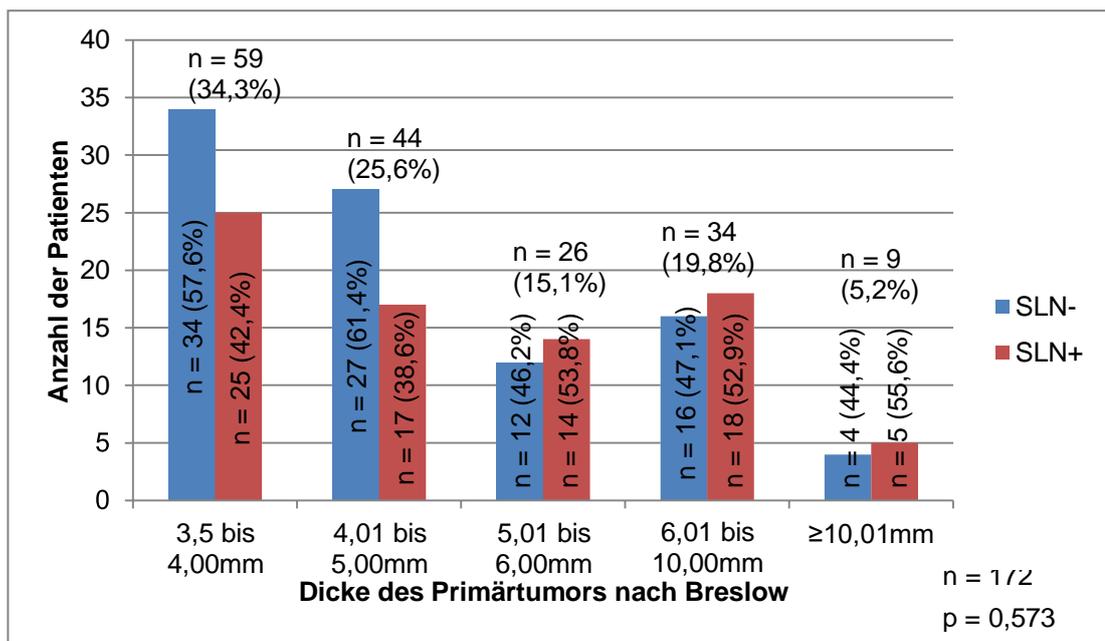
Diagramm 28: SLN-Befund und Altersgruppenverteilung



3.2.2.1.3 Dicke des Primärtumors nach Breslow

25 von 59 Patienten (42,4 %) und einem malignen Melanom mit einer Tumordicke von 3,5 bis 4,00 mm hatten einen positiven SLN-Befund, in der Gruppe von 4,01 bis 5,00 mm waren es 17 von 44 (38,6 %), in der Gruppe von 5,01 bis 6,00 mm waren es 14 von 26 (53,8 %), in der Gruppe von 6,01 bis 10,00 mm waren es 18 von 34 (52,9 %) und bei $\geq 10,01$ mm waren es 5 von 9 (55,6 %). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,573$) (Diagramm 29).

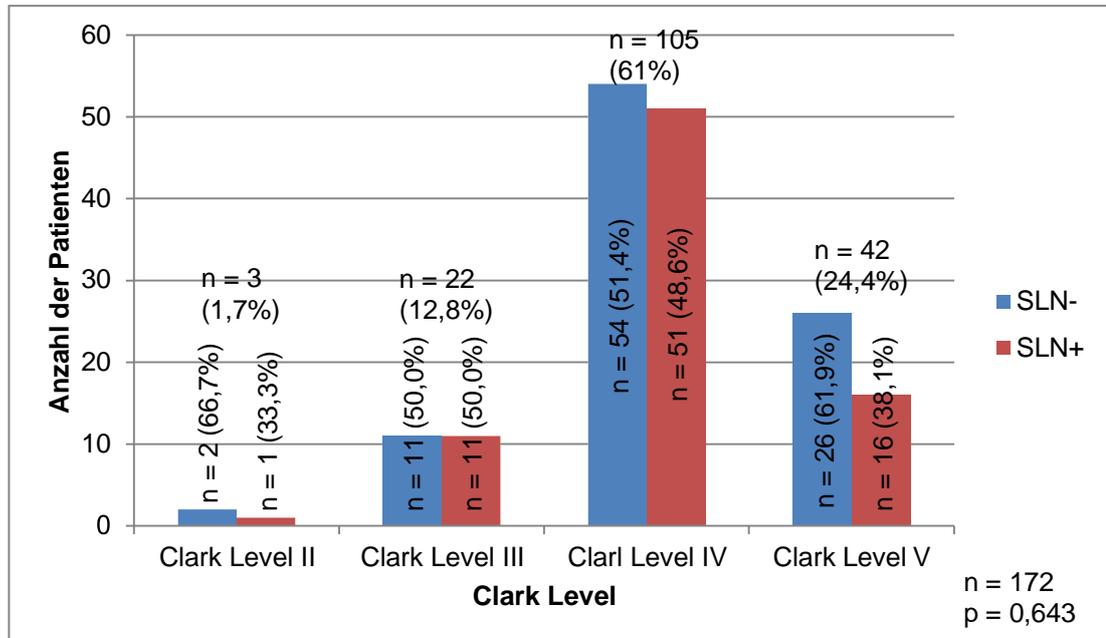
Diagramm 29: SLN-Befund und Dicke des Primärtumors nach Breslow



3.2.2.1.4 Clark Level

Bei Melanomen $\geq 3,5$ mm, eingestuft in Clark Level II, wurden bei einem von 3 (33,3 %) Metastasen im SLN nachgewiesen, im Clark Level III waren es 11 von 22 (50,0 %), im Clark Level IV 51 von 105 (48,6 %) und im Clark Level V 16 von 42 (38,1 %). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,643$) (Diagramm 30).

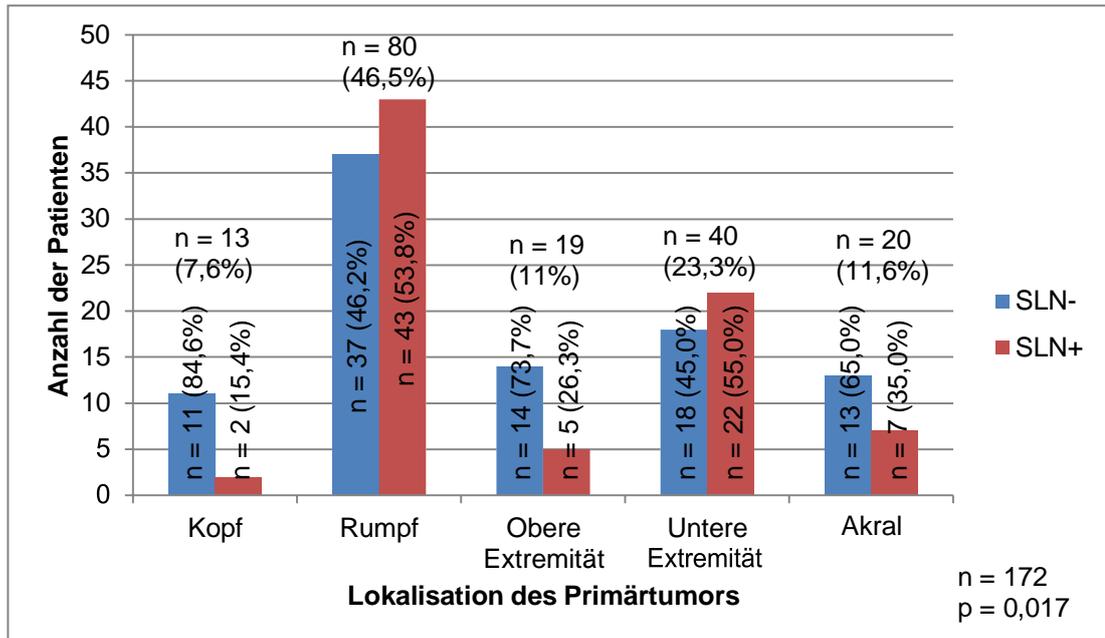
Diagramm 30: SLN-Befund und Clark Level



3.2.2.1.5 Lokalisation des Primärtumors

Bei 43 von 80 Patienten (53,8 %) mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm am Rumpf war der SLN-Befund positiv, an der unteren Extremität bei 22 von 40 (55 %), an der oberen Extremität bei 5 von 19 (26,3 %), bei akral gelegenen malignen Melanomen bei 7 von 20 (35,0 %) und am Kopf lokalisierten Melanomen bei 2 von 13 (15,5 %). Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,017$) (Diagramm 31).

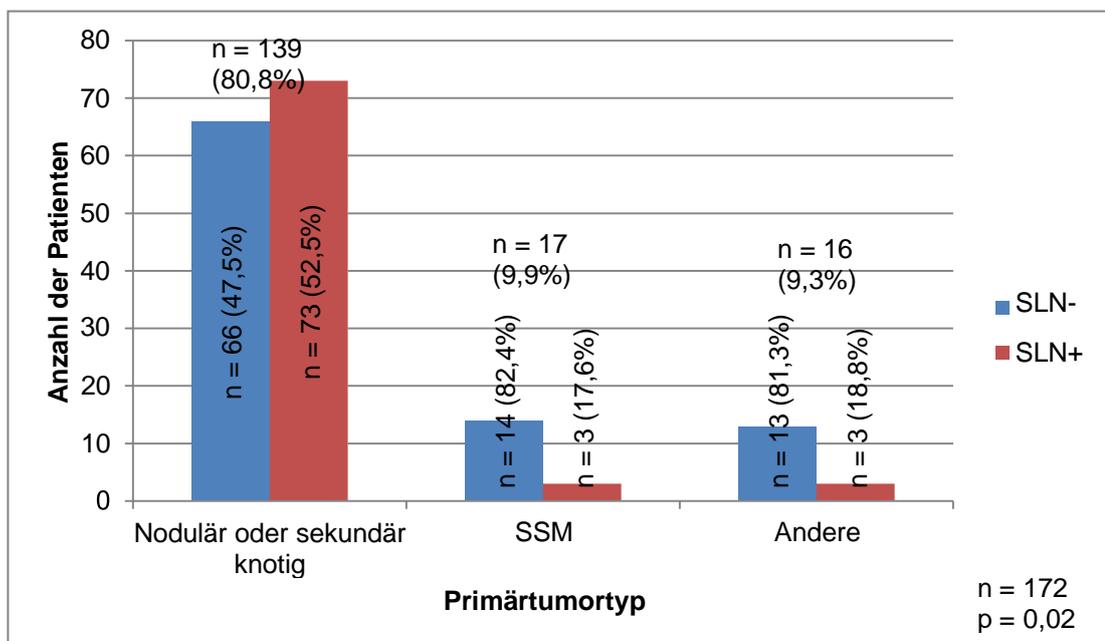
Diagramm 31: SLN-Befund und Lokalisation des Primärtumors



3.2.2.1.6 Primärtumortyp

Bei 73 von 139 Patienten (52,5 %) mit Primärtumoren $\geq 3,5$ mm, die als nodulär oder sekundär knotig klassifiziert wurden, wurden Metastasen im SLN nachgewiesen, bei SSM waren es 3 von 17 (17,6 %) und bei Primärtumoren, die in die Gruppe „Andere“ fielen, waren es 3 von 16 (18,8 %). Die Ergebnisse waren statistisch signifikant ($p = 0,020$) (Diagramm 32).

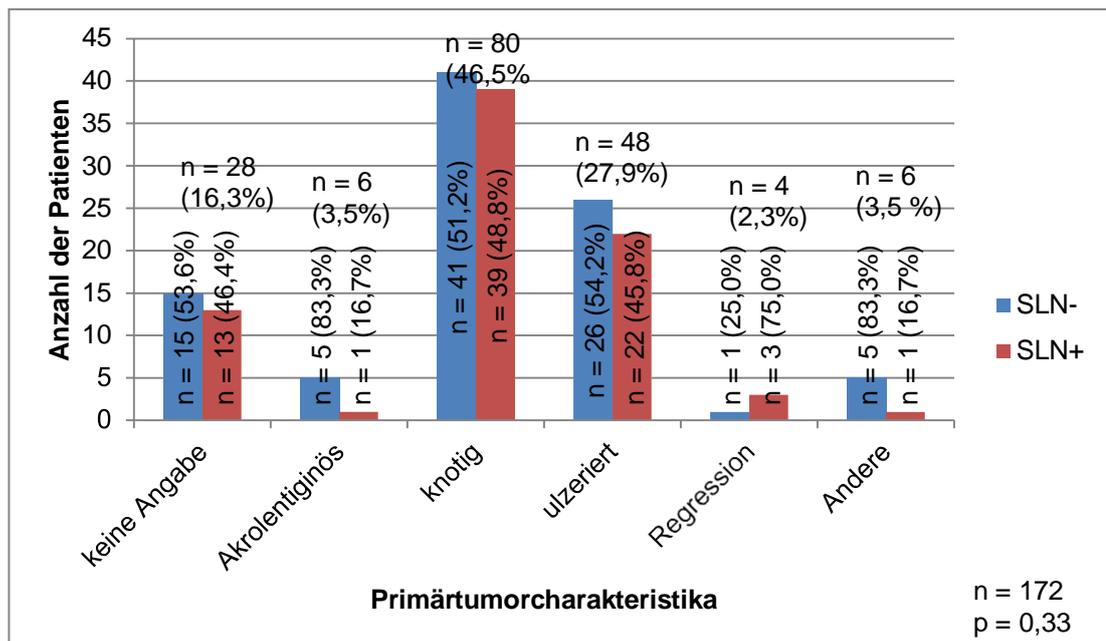
Diagramm 32: SLN-Befund und Primärtumortyp



3.2.2.1.7 Primärtumorcharakteristika

Bei 39 von 80 Patienten (48,8 %) mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm und dem Tumorcharakteristikum „knotig“ war der SLN positiv, mit dem Tumormerkmal „ulzeriert“ war er bei 22 von 48 (45,8 %) positiv, in der Gruppe mit dem Merkmal „Regression“ bei 3 von 4 (75,0 %), mit der Eigenschaft „akrolentiginös“ bei einem von 6 (16,7 %), in der Gruppe „Andere“ bei einem von 6 (16,7 %) und in der Gruppe ohne weitere Angaben bei 13 von 28 (46,4 %). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,330$) (Diagramm 33).

Diagramm 33: SLN-Befund und Primärtumorcharakteristika



3.2.3 ERGEBNISSE DER REGRESSIONSANALYSE

Im univariaten Testverfahren waren die Variablen „Geschlecht“, „Lokalisation“ und „Primärtumortyp“ in der Gruppe der Patienten mit einem Primärtumor $\geq 3,5$ mm statistisch signifikant mit einem positiven SLN-Befund assoziiert. Diese Variablen wurden in einer multivariablen Analyse (Regressionsanalyse) auf ihre Unabhängigkeit überprüft. Weil man von der Variablen „Altersgruppenverteilung“ auch einen unabhängigen Einfluss auf den SLN-Befund annahm, wurde auch diese in die multivariable Berechnung miteingeschlossen. Die Odds Ratio wurde dabei als Effektmaß bestimmt und es wurde das 95%-KI berechnet (Tabelle 8 im Text).

3.2.3.1 Geschlecht

Referenzvariable waren in dieser Gruppe mit einem Primärtumor $\geq 3,5$ mm Frauen (OR = 1,00). Bei den Männern berechnete sich eine OR von 3,343. Das Ergebnis war statistisch signifikant ($p = 0,004$). Damit hatten Männer ein über 3-fach erhöhtes

Risiko für Metastasen im SLN und stellten somit eine unabhängige Variable dar (Tabelle 8 im Text).

3.2.3.2 Altersgruppenverteilung

Patienten ≥ 71 Jahre wurden zur Referenzgruppe bei Primärtumoren $\geq 3,5$ mm (OR = 1,00) gewählt. In der Altersgruppe der ≤ 40 -Jährigen lag die OR bei 6,491. Das Ergebnis war statistisch signifikant ($p = 0,006$). Somit hatten Patienten ≤ 40 Jahre ein fast 6,5-fach erhöhtes Risiko für einen positiven SLN-Befund im Vergleich zu den ≥ 71 -Jährigen. Bei den 41- bis 50 Jährigen lag die OR bei 3,155 ($p = 0,098$), bei den 51- bis 60 Jährigen bei 2,916 ($p = 0,072$) und bei den 61- bis 70 Jährigen bei 2,249 ($p = 0,178$). Patienten dieser Altersgruppen tendierten also zu einem höheren Risiko für SLN Metastasen im Vergleich zur Referenzvariablen der ≥ 71 -Jährigen (Tabelle 8 im Text).

3.2.3.3 Lokalisation des Primärtumors

Die Referenzvariable bei malignen Melanomen $\geq 3,5$ mm waren Patienten mit einem Primärtumor am Rumpf (OR = 1,00). Patienten mit einem am Kopf lokalisierten malignen Melanom hatten eine OR von 0,132, das Ergebnis war statistisch signifikant ($p = 0,023$). Somit war das Risiko für eine Metastasierung bei Patienten mit einem malignen Melanom am Kopf statistisch signifikant geringer verglichen mit einem Primärtumor am Rumpf. Die OR bei akral gelegenen Primärtumoren war 1,258 ($p = 0,731$), an der oberen Extremität 0,332 ($p = 0,073$) und an der unteren Extremität 1,580 ($p = 0,332$) (Tabelle 8 im Text).

3.2.3.4 Primärtumortyp

Die Referenzvariable in der Gruppe $\geq 3,5$ mm war das SSM (OR = 1,00). Bei Primärtumoren, die als nodulär oder sekundär knotig klassifiziert wurden, lag die OR bei 4,298. Das Ergebnis war statistisch signifikant ($p = 0,035$). Somit hatten Patienten mit einem nodulär oder sekundär knotigen Tumor ein fast 4,3-fach erhöhtes Risiko für Metastasen im SLN. Patienten, deren Primärtumor in die Gruppe „Andere“ fiel, hatten eine OR von 1,031 ($p = 0,976$) (Tabelle 8 im Text).

Tabelle 8: Ergebnisse der Regressionsanalyse bei Primärtumoren $\geq 3,5$ mm

	OR	95%-KI	p-Wert
Geschlecht			
Männlich	3,343	1,481; 7,546	0,004
Weiblich	Referenzvariable (OR = 1,000)		
Altersgruppenverteilung			
≤ 40 Jahre	6,491	1,712; 24,612	0,006
41-50 Jahre	3,155	0,809; 12,300	0,098
51-60 Jahre	2,916	0,910; 9,346	0,072
61-70 Jahre	2,249	0,692; 7,311	0,178
≥ 71 Jahre	Referenzvariable (OR = 1,000)		
Lokalisation des Primärtumors			
Rumpf	Referenzvariable (OR = 1,000)		
Kopf	0,132	0,023; 0,758	0,023
Akral	1,258	0,339; 4,676	0,731
Obere Extremität	0,332	0,100; 1,107	0,073
Untere Extremität	1,580	0,627; 3,981	0,332
Primärtumortyp			
SSM	Referenzvariable (OR = 1,000)		
Nodulär, sekundär knotig	4,298	1,111; 16,636	0,035
Andere (spitzoid, desmoplastisch, ALM, MM rezidiv)	1,031	0,142; 7,474	0,976

3.2.4 ERGEBNISSE DER ÜBERLEBENSZEITANALYSEN

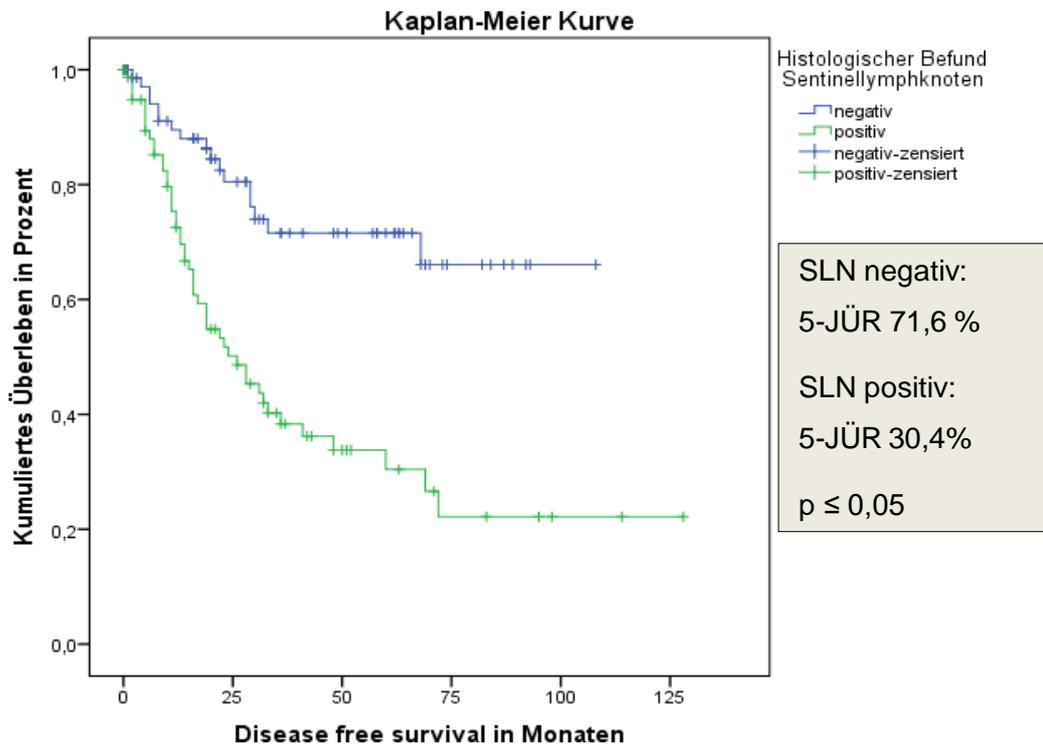
3.2.4.1 Disease-free survival und Patientenmerkmale

Für die angegebenen Variablen wurden das DFS in Monaten und die 5-JÜR bei malignen Melanomen $\geq 3,5$ mm berechnet. Mit dem Log-Rank Test wurden die Ergebnisse auf Signifikanz getestet. Der Mittelwert des erkrankungsfreien Überlebens lag bei 68,76 Monaten (Tabelle 17 im Anhang).

3.2.4.1.1 Histologischer Befund des Sentinellymphknotens

Für Patienten mit einem Primärtumor $\geq 3,5$ mm und einem negativen SLN-Befund ergab sich ein DFS von 80,3 Monaten (5-JÜR 71,6 %), bei einem positiven SLN-Befund lag es bei 47,8 Monaten (5-JÜR 30,4 %). Im Log-Rank Test zeigte sich das Ergebnis als statistisch signifikant ($p \leq 0,05$) (Diagramm 34).

Diagramm 34: Disease-free survival und histologischer Befund des Sentinellymphknotens



3.2.4.1.2 Geschlecht

Bei Männern mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm berechnete sich ein DFS von 58,1 Monaten (5-JÜR 44,2 %), bei Frauen von 78,2 Monate (5-JÜR 59,6 %). Es bestand kein statistischer Zusammenhang ($p = 0,062$).

3.2.4.1.3 Altersgruppenverteilung

In der Altersgruppe der ≤ 40 Jährigen betrug das DFS bei Patienten mit einem Primärtumor $\geq 3,5$ mm 44,9 Monate (5-JÜR 37,1 %), bei den 41- bis 50 Jährigen 79,8 Monate (5-JÜR 65,2 %), bei den 51- bis 60 Jährigen 71,4 Monate (5-JÜR 55,4 %), bei den 61- bis 70 Jährigen 55,2 Monate (5-JÜR 51,6 %) und bei den ≥ 71 Jährigen 47,3 Monate (5-JÜR 31,3 %). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,545$).

3.2.4.1.4 Dicke des Primärtumors nach Breslow

Bei Patienten mit einer Dicke des Primärtumors von 3,5 bis 4,00 mm war das DFS 66,7 Monate (5-JÜR 51,3 %), bei 4,01 bis 5,00 mm 50,9 Monate (5-JÜR 49,1 %), bei 5,01 bis 6,00 mm 46,4 Monate (5-JÜR 42,3 %) und ab 6,01 mm 77,6 Monate (5-JÜR 54,6 %) lang. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,619$).

3.2.4.1.5 *Clark Level*

Bei Patienten mit einem Primärtumor $\geq 3,5$ mm eingeteilt in Clark Level II war das DFS 27,5 Monate (5-JÜR 50,0 %), in Clark Level III 46,0 Monate (5-JÜR 46,8 %), in Clark Level IV 71,9 Monate (5-JÜR 52,2 %) und in Clark Level V 52,7 Monate (5-JÜR 47,0 %) lang. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,738$).

3.2.4.1.6 *Lokalisation des Primärtumors*

Das DFS lag bei Patienten mit einem Primärtumor $\geq 3,5$ mm lokalisiert am Kopf bei 38,0 Monaten (5-JÜR 53,5 %), am Rumpf bei 54,8 Monaten (5-JÜR 42,0 %), an der oberen Extremität bei 57,2 Monaten (5-JÜR 77,5 %), an der unteren Extremität bei 69,5 Monaten (5-JÜR 53,6 %) und bei akral gelegenen malignen Melanomen bei 47,4 Monaten (5-JÜR 46,0 %). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,418$).

3.2.4.1.7 *Primärtumortyp*

Bei den nodulären oder sekundär knotigen malignen Melanomen $\geq 3,5$ mm lag das DFS bei 66,3 Monaten (5-JÜR 47,5 %), bei einem SSM $\geq 3,5$ mm bei 36,7 Monaten (5-JÜR 54,1 %) und bei Primärtumoren der Gruppe „Andere“ bei 55,7 Monaten (5-JÜR 60,6 %). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,656$).

3.2.4.1.8 *Primärtumorcharakteristika*

Bei Patienten mit einem Primärtumor $\geq 3,5$ mm und knotigen Eigenschaften war das DFS 61,2 Monate (5-JÜR 51,6 %), bei ulzerierten Primärtumoren 63,3 Monate (5-JÜR 42,5 %), bei Melanomen mit einer Regression 52,0 Monate (5-JÜR 75,0 %), bei akrolentiginösen Charakteristika 40,0 Monate (5-JÜR 50,0 %), bei Primärtumoren der Gruppe „Andere“ 25,8 Monate (5-JÜR 0,0 %) und bei Primärtumoren ohne weitere Angaben 52,9 Monate (5-JÜR 57,4 %) lang. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,867$).

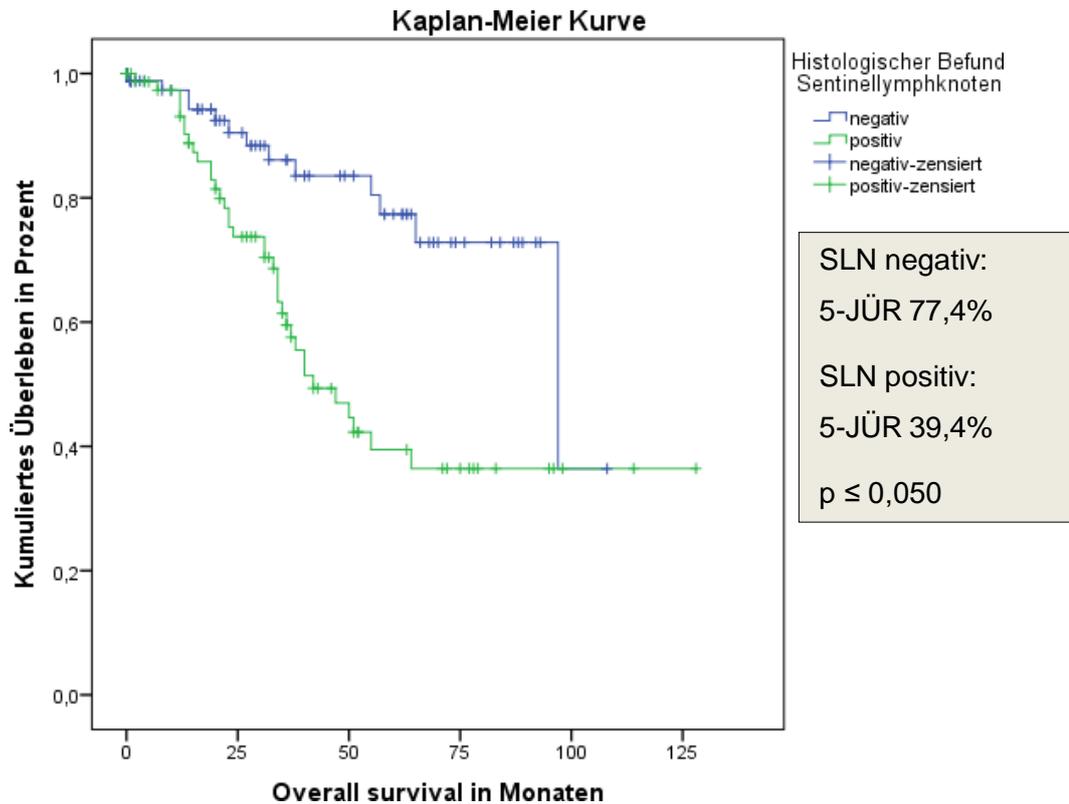
3.2.4.2 *Overall survival und Patientenmerkmale*

Es wurde für das Patientenkollektiv mit einer Tumordicke von $\geq 3,5$ mm das OS berechnet und stratifiziert nach den Patientenmerkmalen. Zudem wurde die 5-JÜR kalkuliert. Der Test nach statistischer Signifikanz erfolgte über das Log-Rank Modell. Der Mittelwert des OS lag bei 79,7 Monaten (**Tabelle 18 im Anhang**).

3.2.4.2.1 *Histologischer Befund des Sentinellymphknotens*

Bei den Patienten mit einem Primärtumor $\geq 3,5$ mm und einem negativen SLN- Befund betrug das OS 84,7 Monate (5-JÜR 77,4 %), mit einem positiven SLN- Befund 66,6 Monate (5-JÜR 39,5 %). Die Ergebnisse waren statistisch signifikant ($p \leq 0,05$) (**Diagramm 35**).

Diagramm 35: Overall survival und histologischer Befund des Sentinellymphknotens



3.2.4.2.2 *Geschlecht*

Das OS lag bei Männern und einem Primärtumor $\geq 3,5$ mm bei 70,6 Monaten (5- JÜR 51,0 %) und bei Frauen bei 84,8 Monaten (5-JÜR 67,1 %). Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p = 0,107$).

3.2.4.2.3 *Altersgruppenverteilung*

In der Altersgruppe der unter 40-Jährigen mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm lag das OS bei 60,8 Monaten (5-JÜR 55,3 %), bei den 41- bis 50 Jährigen bei 77,7 Monaten (5-JÜR 58,8 %), bei den 51- bis 60 Jährigen bei 82,4 Monaten (5-JÜR 63,9 %), bei den 61- bis 70 Jährigen bei 61,9 Monaten (5-JÜR 50,6 %) und bei den über 71-Jährigen bei 60,3 Monaten (5-JÜR 39,0 %). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,869$).

3.2.4.2.4 *Dicke des Primärtumors nach Breslow*

Bei Primärtumoren mit einer Tumordicke von 3,5 bis 4,00 mm lag das OS bei 79,4 Monaten (5-JÜR 65,2 %), bei einer Tumordicke von 4,01 bis 5,00 mm bei

55,4 Monaten (5-JÜR 41,3 %), bei einer Tumordicke von 5,01 bis 6,00 mm bei 68,3 Monaten (5-JÜR 54,7 %) und bei $\geq 6,01$ mm bei 87,2 Monaten (5-JÜR 58,4 %). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,531$).

3.2.4.2.5 *Clark Level*

Bei Patienten mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm und Clark Level II lag das OS bei 27,5 Monaten (5-JÜR 50,0 %), im Clark Level III bei 65,2 Monaten (5-JÜR 51,7 %), im Clark Level IV bei 84,2 Monaten (5-JÜR 58,1 %) und im Clark Level V bei 65,0 Monaten (5-JÜR 55,2 %). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,801$).

3.2.4.2.6 *Lokalisation des Primärtumors*

Bei Patienten mit einem Primärtumor $\geq 3,5$ mm am Kopf war das OS 11,4 Monate lang (5-JÜR 53,0 %), bei einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm am Rumpf 67,8 Monate (5-JÜR 55,1 %), an der oberen Extremität 56,1 Monate (5-JÜR 56,3 %), an der unteren Extremität 87,1 Monate (5-JÜR 61,5 %) und bei akral gelegenen malignen Melanomen 66,7 Monate (5-JÜR 53,5 %) lang. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,651$).

3.2.4.2.7 *Primärtumortyp*

Für nodulär oder sekundär knotig klassifizierte Primärtumore $\geq 3,5$ mm lag das OS bei 78,0 Monaten (5-JÜR 53,9 %), bei einem SSM $\geq 3,5$ mm bei 60,0 Monaten (5-JÜR 88,9 %) und bei Primärtumoren $\geq 3,5$ mm der Gruppe „Andere“ bei 65,3 Monaten (5-JÜR 63,3 %). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,569$).

3.2.4.2.8 *Primärtumorcharakteristika*

Bei Patienten mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm und knotigen Eigenschaften war das OS 73,1 Monate lang (5-JÜR 58,3 %), bei ulzerierten Primärtumoren $\geq 3,5$ mm 83,9 Monate (5-JÜR 60,9 %), bei einer Regression 49,3 Monate (5-JÜR 66,7 %), bei akrolentiginösen Eigenschaften 53,5 Monate (5-JÜR 75,0 %), bei Tumormerkmalen der Gruppe „Andere“ 47,0 Monate (5-JÜR 0,0 %) und bei malignen Melanomen $\geq 3,5$ mm ohne Angabe 52,0 Monate (5-JÜR 42,0 %) lang. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,848$).

3.2.5 **ERGEBNISSE DER COX-REGRESSION**

3.2.5.1 *Disease-free survival*

Alle Variablen der Gruppe $\geq 3,5$ mm, die in der univariaten Analyse des DFSs statistisch signifikant waren, wurden in der multivariaten Analyse (COX-Regression) auf Unabhängigkeit bezüglich ihres Einflusses auf das Testergebnis überprüft. In die

COX-Regression mit einbezogen wurden die Variable „SLN-Befund“ ($p \leq 0,05$) und die Variablen „Geschlecht“ und „Altersgruppenverteilung“, um zu sehen, ob sie einen unabhängigen Einfluss auf das Ergebnis hatten. Als deskriptives Maß wurde die Hazard Ratio (HR) bestimmt (Tabelle 9 im Text).

Referenzvariable beim DFS der Tumorgruppe $\geq 3,5$ mm war der negative SLN-Befund (HR = 1,00). Die HR war 3,231 bei einem positiven SLN-Befund. Somit war das Risiko an einem malignen Melanom erneut zu erkranken um mehr als 3,2-fach erhöht, wenn der SLN Befund positiv war. Die Ergebnisse waren statistisch signifikant ($p \leq 0,05$) (Tabelle 9 im Text).

Männer mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm hatten eine Hazard Ratio von 1,654. Die Referenzvariable waren Frauen (HR = 1,0). Männer wiesen somit die Tendenz für ein etwa 1,7-fach erhöhtes Risiko auf erneut an einem Melanom zu erkranken. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,092$) (Tabelle 9 im Text).

Bei der Variablen Altersgruppenverteilung und einem Primärtumor $\geq 3,5$ mm wurde das Alter ≥ 71 Jahre als Referenzvariable gewählt (HR = 1,0). Alle Werte der anderen Altersgruppen lagen unter dieser HR der Referenzvariablen. Es bestand bei keiner Altersgruppe eine statistische Signifikanz (Tabelle 9 im Text).

Tabelle 9: Ergebnisse der Cox-Regression Disease-free survival bei Primärtumoren $\geq 3,5$ mm

	HR	95%- KI		p-Wert
		Untere Grenze	Obere Grenze	
SLN-Befund				
SLN negativ (Referenzwert)	1,000			
SLN positiv	3,231	1,841	5,671	0,000
Geschlecht				
Weiblich (Referenzwert)	1,00			
Männlich	1,654	0,921	2,969	0,092
Altersgruppenverteilung				
≤ 40 Jahre	0,710	0,302	1,669	0,433
41-50 Jahre	0,418	0,146	1,197	0,104
51-60 Jahre	0,463	0,201	1,063	0,069
61-70 Jahre	0,608	0,253	1,461	0,266
≥ 71 Jahre (Referenzwert)	1,000			

3.2.5.2 Overall survival

In der univariaten Analyse konnte die Variable „histologischer Befund des Sentinellymphknotens“ als wichtiger, statistisch signifikanter korrelierender Faktor bezogen auf das OS bei malignen Melanomen $\geq 3,5$ mm erhoben werden. Um

deren unabhängigen Einfluss auf das OS festzustellen wurde das COX Modell für die multivariate Berechnung verwendet. Weil man von den Variablen „Geschlecht“ und „Altersgruppenverteilung“ einen unabhängigen Einfluss erwartete, wurden diese in die multivariate Analyse miteingeschlossen (Tabelle 10 im Text).

Bei einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm und einem positiven SLN-Befund wurde eine HR von 2,909 berechnet. Der negative SLN-Befund war die Referenzvariable (HR = 1,0). Somit war das Risiko an einem malignen Melanom zu versterben um fast das 3-fache erhöht, wenn der SLN-Befund positiv war. Die Ergebnisse war statistisch signifikant ($p = 0,001$) (Tabelle 10 im Text).

Die HR der Männer mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm war 1,506 bezogen auf Frauen als Referenzgruppe (HR = 1,0). Es bestand keine statistische Signifikanz ($p = 0,238$) (Tabelle 10 im Text).

In der Variablen „Altersgruppenverteilung“ wurde in der Gruppe der ≤ 40 -Jährigen und einem Primärtumor $\geq 3,5$ mm eine HR von 9,532 ermittelt bezogen auf die Referenzgruppe der ≥ 71 -Jährigen (HR 1,0), das Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p = 0,243$). Die restlichen Altersgruppen lagen unter dem Referenzwert. Es bestand bei keiner der Untergruppen eine statistische Signifikanz. Es konnte aber eine Tendenz aufgezeigt werden, dass Patienten ≤ 40 Jahre eine erhöhtes Risiko hatten an einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm zu versterben verglichen mit der Referenzvariablen der ≥ 71 -Jährigen (Tabelle 10 im Text).

Tabelle 10: Ergebnisse der Cox-Regression Overall survival bei Primärtumoren $\geq 3,5$ mm

	HR	95%- KI		p-Wert
		Untere Grenze	Obere Grenze	
SLN-Befund				
SLN negativ (Referenzwert)	Referenzvariable (HR 1,000)			
SLN positiv	2,909	1,521	5,560	0,001
Geschlecht				
Weiblich (Referenzwert)	Referenzvariable (HR 1,000)			
Männlich	1,506	0,763	2,973	0,238
Altersgruppenverteilung				
≤ 40 Jahre	9,532	0,185	1,535	0,243
41-50 Jahre	0,637	0,201	2,014	0,442
51-60 Jahre	0,487	0,183	1,292	0,148
61-70 Jahre	0,673	0,238	1,904	0,455
≥ 71 Jahre (Referenzwert)	Referenzvariable (HR 1,000)			

4 DISKUSSION

4.1 PRIMÄRTUMORE MIT EINER BRESLOW-TUMORDICKE $\leq 1,00$ MM

Vergleicht man diese Studie mit anderen bisher publizierten Studien ähnlicher Zielsetzung, nämlich prädiktive Faktoren bezüglich einer SLN-Metastasierung bei malignen Melanomen $\leq 1,00$ mm zu finden, konnten einige Übereinstimmungen, aber auch Unterschiede gefunden werden.

4.1.1 *DAS PATIENTENKOLLEKTIV*

Das untersuchte Kollektiv in dieser hier vorgelegten Studie mit Primärtumoren $\leq 1,00$ mm unterteilte sich in 62,6 % Männer und 37,4 % Frauen. Damit überwog der Anteil an Männern. Eine ähnliche Verteilung mit einem etwas höheren Anteil an Frauen fand sich bei Sinnamon et al. und Friedman et al. mit jeweils 53,4 % Männern und 46,6 % Frauen (188, 189) und 53,6 % Männern und 46,4 % Frauen bei Herbert et al. (190). Der höhere Anteil der Männer in unserer und anderen Studien lässt sich mit deren Gesundheitsverhalten erklären, erst später einen Arzt aufzusuchen.

Der Altersdurchschnitt der Patienten mit einem Primärtumor $\leq 1,00$ mm war in unserer Studie 53,9 Jahre. Dieser Wert ist vergleichbar mit dem Altersdurchschnitt in Publikationen ähnlicher Zielsetzung wie beispielsweise bei Friedman et al. und Egger et al. mit 58,0 Jahren (189, 191), bei Sinnamon et al. mit 56,0 Jahren (188) und bei Kocsis et al. mit 48,5 Jahren (192).

Die durchschnittliche Tumordicke in dem hier untersuchtem Kollektiv von 211 Patienten mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm betrug 0,78 mm. Dies ist kongruent mit anderen Arbeiten, in denen dünne, maligne Melanome untersucht wurden wie beispielsweise Herbert et al. mit einer durchschnittlichen Tumordicke von 0,76 mm (190). Wir bildeten in diesem Kollektiv vier Untergruppen von 0,01 bis 0,25 mm, von 0,26 bis 0,50 mm, von 0,51 bis 0,75 mm und von 0,76 bis 1,00 mm. Eine vergleichbare Unterteilung konnte in anderen Publikationen nicht gefunden werden. Eine Dokumentation von Tumoren mit 0,01 bis 0,5 mm ist ungewöhnlich und erfolgte bei diesem Kollektiv aufgrund weiterer Tumormerkmale wie Ulzeration, flächenhafter Ausdehnung, dem Alter des Patienten oder weil der Tumor klinisch auffällig wirkte. Diese Einteilung veranschaulichte, dass der größte Anteil der Patienten von diesem hier untersuchten Kollektiv (65,4 %) einen Primärtumor von $\geq 0,75$ mm bis 1,00 mm besaß vergleichbar mit Studien von Piazzalunga et al. (193) und Friedman et al. (189) mit 57,6 % und 67,82 %.

Der größte Anteil der Primärtumore in unserer Studie mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm, nämlich 54,5 %, wurde dem Clark Level III zugeordnet. Das spricht für ein nicht fortgeschrittenes Stadium. Auch in anderen Studien wurde das Clark Level III am häufigsten diagnostiziert wie beispielsweise bei Lyth et al. mit 34,0 % (194), Conic et al. (195) oder Kocsis et al. (192).

110 (52,1 %) der 211 Patienten mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm hatten den Primärtumor am Rumpf vergleichbar mit anderen Publikationen mit 49,7 % (193) und 42,4 % (196). In einer Publikation von Friedman et al. hingegen befand sich der größte Anteil an Melanomen mit einer Tumordicke bis 1,00 mm an den Extremitäten mit 49,58 %, wobei in dieser Studie kein Unterschied zwischen oberer und unterer Extremität gemacht wurde (189).

76,3 % der Primärtumore $\leq 1,00$ mm waren in dieser hier vorgelegten Arbeit SSM. Dies deckte sich mit anderen Publikationen. Auch bei Kocsis et al. war der größte Anteil der Melanome (72 von insgesamt 78 Melanomen) SSM (192), ebenso bei Tejera-Vaquerizo et al. mit 83,3 % (196).

Bei unserer Studie handelte es sich um eine Moncenter Studie, das heißt die Patienten wurden in einem Krankenhaus behandelt und betreut. Dadurch waren eine Vergleichbarkeit der Studienteilnehmer untereinander und die Reproduzierbarkeit der Studie als Qualitätsmerkmal gewährleistet. Allerdings war die Anzahl der Patienten mit 211 Teilnehmern und einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm im Vergleich zu anderen Studien mit beispielsweise 4249 Patienten (196) gering, so dass nicht eindeutig Rückschlüsse auf die Gesamtbevölkerung gezogen werden konnte.

4.1.2 PRÄDIKTIVE FAKTOREN FÜR EINEN POSITIVEN SENTINELLYMPHKNOTENBEFUND

Die SLNE besitzt einen hohen diagnostischen und prognostischen Stellenwert bei Melanomen mit einer Tumordicke $\geq 1,00$ mm, zudem spielt sie für das Staging der Patienten eine wichtige Rolle. Bei zusätzlichen Risikofaktoren wie Ulzeration und/oder erhöhte Mitoserate und/oder Patientenalter < 40 Jahre wird eine SLNE bereits ab einer Tumordicke von 0,75 mm empfohlen (7). Der Eingriff ist mit einigen Risiken verbunden wie beispielsweise Infektionen, Lymphödemen oder allergischen Reaktionen auf den applizierten Farbstoff (5, 67, 69, 197, 198). Deshalb ist es wichtig herauszufinden, welche Faktoren bei malignen Melanomen $\leq 1,00$ mm ebenfalls Auswirkung auf das Ergebnis der SLNE haben können, um den Patienten zum einen unnötige Prozeduren zu ersparen, zum anderen ihnen weiterenotwendige Therapien oder engmaschigere Kontrolluntersuchungen zu ermöglichen

(197). Genauso wichtig ist es herauszufinden, welche Patienten nicht von einer SLNE profitieren. Aus diesem Grund wurden in dieser vorliegenden Studie klinisch-pathologische Merkmale untersucht, die Einfluss auf den SLN-Status haben können.

In der hier untersuchten Gruppe mit 211 Patienten mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm Tumordicke belief sich der Anteil an positiven SLN Befunden auf 8,5 %. Das bedeutet, dass der bei weitem größere Anteil der Patienten, nämlich 91,5 % keinen metastatischen Befall des SLN hatte. Damit liegt der Anteil der positiven SLN Befunde etwas höher als in anderen Publikationen wie Cordeiro et al. in einer Metaanalyse mit 10.928 Patienten mit 5,0 % oder Conic et al. mit 5,0 % (195, 197). Auch bei Iaksson et al. lag der Anteil an positiven SLN bei 6,3 % (199), bei Friedman et al. bei 4,0 % (189). Dieser niedrige Anteil an positiven Befunden der SLNE zeigt auf, dass es wichtig ist Tumormerkmale mit prädiktiven Eigenschaften herauszufinden, um den Patienten unnötige Eingriffe zu ersparen aber auch genau die Untergruppe an Patienten mit dünnen Melanomen zu finden, die eine schlechtere Prognose haben und von adjuvanten Therapien und engmaschigeren Nachsorgeuntersuchungen profitieren könnten.

In der univariaten Analyse der 211 Patienten mit einem Primärtumor $\leq 1,00$ mm erwies sich als einzig statistisch signifikanter Faktor die Variable „Primärtumortyp“ ($p = 0,012$). Bei 6 von 25 Patienten (24 %) mit einem nodulär oder sekundär knotigen malignen Melanom war der Wächterlymphknoten metastatisch befallen. Die 161 Patienten mit einem SSM waren seltener von Metastasen im SLN betroffen (11 Patienten; 6,8 %). Von den 25 Patienten mit Melanomen, die unter die Kategorie „Andere“ fielen wie beispielsweise das spitzoide, desmoplastische oder akrolentiginöse Melanom oder ein Melanomrezidiv, war bei einem Patient der SLN Befund positiv (4,0 %). In einer Publikation von Conic et al. war das Risiko für einen positiven SLN Befund bei einem NMM mit 9,4 % verglichen mit den anderen Primärtumortypen am höchsten (195). Der Grund für den höheren Anteil an positiven SLN Befunden in unserer Studie könnte zum einen die Zusammenfassung der nodulären und sekundär knotigen Melanome in eine Gruppe sein, um ein größeres Patientenkollektiv zu erzielen, zum anderen spricht das noduläre oder sekundär knotige Melanom für ein fortgeschrittenes Stadium, da NMM schneller vertikal wachsen und somit früher in Lymph- und Blutgefäße einbrechen und früher lymphogen metastasieren. Bestätigt wurde dies in der multivariablen Analyse (Regressionsanalyse). Da sich die Variable „Primärtumortyp“ in der univariaten Analyse als statistisch signifikant erwies, wurde sie in der Regressionsanalyse auf Unabhängigkeit geprüft. Betrachtete man innerhalb der Merkmalsgruppe „Primärtumortyp“ die Eigenschaft „nodulär oder sekundär knotig“, so ergab die

Regressionsanalyse eine OR von 4,97 ($p = 0,008$) im Vergleich zum Tumormerkmal „superfiziell spreitendes Melanom“ (OR = 1,00). Daraus lässt sich schließen, dass noduläre oder sekundär knotige Melanome ein fast 5-fach erhöhtes Risiko für Metastasen im SLN besaßen. Die Merkmalsuntergruppe „Andere“ (spitzoid, desmoplastisch, ALM, Rezidiv) hatte eine OR von 0,436 und damit ein annähernd halbiertes Risiko in Bezug auf die Referenzgruppe „superfiziell spreitendes Melanom“. Für ein desmoplastisches Melanom ist dies sehr ungewöhnlich, da dies mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass das desmoplastische Melanom in der hier vorgelegten Studie aufgrund der geringen Anzahl an desmoplastischen Melanomen insgesamt in die Merkmalsgruppe „Andere“ zusammengefasst wurde. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p = 0,449$). In der Publikation von Conic et al. konnte der histologische Primärtumortyp bei Primärtumoren $\leq 1,00$ mm als unabhängiger Prädiktor in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden (195). In einer Arbeit von Tejera-Vaquero et al. wurde von einer OR von 2,2 bei einem NMM berichtet, das Ergebnis war statistisch nicht signifikant (196). Auch wenn die Ergebnisse von Conic et al. und Tejera-Vaquero et al. statistisch nicht signifikant waren, gab es auch dort einen Trend, dass bei NMM das Risiko für eine lymphogene Metastasierung des SLN erhöht war und unterstützte das Ergebnis unserer Studie.

Hinsichtlich der Altersgruppenverteilung bei den 211 Patienten mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm ergab sich ein Trend, dass in der Altersgruppe der unter 40-Jährigen ein größerer Anteil an Patienten von einem metastatischen Befall des SLN betroffen war verglichen mit den anderen Altersgruppen (21,1 % der 33 Patienten ≤ 40 Jahre, $p = 0,082$). Erklären kann man dies damit, dass Tumore bei jüngeren Patienten häufig schneller und aggressiver wachsen. Wegen der geringen Anzahl an Patienten in diesem Kollektiv ist dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant. Die Publikation von Conic et al. wies einen verglichen mit anderen Altersgruppen höheren Anteil an positiven SLN Befunden bei den unter 30-Jährigen auf (7,1 %, $p = 0,022$) auf (195). Auch bei Egger et al. hatten Patienten unter 40 Jahren ein höheres Risiko für Metastasen im SLN (191), bei Durham et al. Patienten unter 45 Jahren (200). Da man von der Variablen „Altersgruppenverteilung“ einen unabhängigen Einfluss auf das Ergebnis der SLN-Analyse annahm, wurde diese in die multivariable Berechnung miteinbezogen. In der Gruppe der unter 40-Jährigen lag die OR bei 2,2. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant. In anderen Publikationen wurde in multivariablen Analysen die jüngere Alterspopulation als wichtige unabhängige Variable hinsichtlich eines metastatischen Befalls des SLN beschrieben (188, 191, 195, 196, 200). Auch wenn das Ergebnis in der multivariaten

Analyse in der hier vorgelegten Studie statistisch nicht signifikant war, zeigte sich ein Trend für ein erhöhtes Risiko für einen metastatischen Befall des SLN Patienten unter 40 Jahre mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm. Dies unterstützt die Empfehlung der Leitlinie, in dieser Altersgruppe eine SLNE bei malignen Melanomen mit einer Tumordicke zwischen 0,75 und 1,00 mm durchzuführen.

Oft wurde in anderen Publikationen, in denen Patienten mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm untersucht wurden, in univariaten Analysen von einer Korrelation zwischen einer zunehmenden Tumordicke und einem positiven SLN Status berichtet. Bei Egger et al. nahm die Rate an Patienten mit positiven SLN Befunden mit zunehmender Tumordicke von 0,8 bis 0,9 und 1,0 mm zu ($p = 0,026$) (191). Publikationen mit ähnlicher Zielsetzung kamen zu vergleichbaren Ergebnissen (188, 189, 193, 197, 200). In dieser vorgelegten Studie fiel ebenfalls auf, dass mit zunehmender Primärtumordicke die Anzahl an Patienten mit einem positiven SLN zunahm. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p = 0,681$). Es ließ sich aber der Trend erkennen, dass mehr Patienten von einem positiven SLN betroffen waren, deren Melanom eine Tumordicke von 0,76 bis 1,00 mm hatte (10,1 % der insgesamt 138 Patienten mit einem Primärtumor zwischen 0,76 bis 1,00 mm) als diejenigen mit einem malignen Melanom und einer Tumordicke zwischen 0,01 bis 0,75 mm.

In einigen Studien mit Patienten und einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm wurde die Tumoreigenschaft „Ulzeration“ als klinisch-pathologischer Prädiktor ermittelt (53, 188, 189, 193, 195, 197, 200). Eine Ulzeration spricht für eine fortgeschrittene Tumorerkrankung. Die Tumoreigenschaft „Ulzeration“ ist mittlerweile Bestandteil des TNM Klassifikationssystems, um Melanome mit einer Tumordicke von 0,8 bis 1,00 mm in ein T1a (nicht ulzeriert) oder T1b (ulzeriert) Stadium zu unterteilen (53). In dieser Studie gab es einen Trend, dass der Anteil der Primärtumore mit dem Primärtumorcharakteristikum „Ulzeration“ mit einem positiven SLN-Befund assoziiert war (30,8 % der insgesamt 13 Patienten mit einem ulzerierten Melanom). Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p = 0,1$). Der Grund dafür könnte die geringe Anzahl an Studienteilnehmern sein und dass in dieser Untergruppe mehrere Tumoreigenschaften mitberechnet wurden. In den meisten Publikationen wird die Tumoreigenschaft „Ulzeration“ bivariat berechnet, das heißt ob sie vorhanden oder nicht vorhanden war. Dies wurde aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern hier nicht gemacht.

Andere Risikofaktoren, bei dessen Vorliegen eine SLNE laut Leitlinien empfohlen wird, sind neben der Ulzeration eine erhöhte Mitoserate. Mitoserate fehlte in dieser

Analyse aufgrund der nicht einheitlichen Dokumentation und weil die Dokumentation der Daten bereits begann als die Mitoserate noch kein Bestandteil des TNM Systems war. Mittlerweile wurde die Mitoserate aus dem TNM System wieder herausgenommen und die Tumoreigenschaft „Ulzeration“ etabliert um zwischendem Tumorstadium T1a und T1b zu unterscheiden; die Dokumentation einer Mitoserate wird weiterhin empfohlen (53). In einigen aktuellen Publikationen konnten sowohl die Variable Ulzeration (188, 189, 193, 195, 200) als auch eine erhöhte Mitoserate (188, 191, 195-197) in der multivariaten Analyse als unabhängige Faktoren berechnet werden.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass neben den Tumormerkmalen Mitoserate, Ulzeration und Alter des Patienten auch der Primärtumortyp mit in die Entscheidung für oder gegen eine SLNE bei malignen Melanomen $\leq 1,00$ mm einfließen sollte, da Patienten mit einem nodulären oder sekundär knotigen malignen Melanom in diesem Teil der Arbeit ein deutlich erhöhtes Risiko für eine SLN-Metastasierung hatten.

4.1.3 DISEASE-FREE SURVIVAL BEEINFLUSSENDE FAKTOREN

Die SLNE ist eine wichtige Methode in der Diagnostik des malignen Melanoms. Seit 2001 ist sie ein fester Bestandteil des AJCC Klassifizierungssystems (183). Zudem bringt sie wichtige Informationen für Patienten und Therapeuten zur Einschätzung des Verlaufs und der Prognose der Erkrankung. Weitere therapeutische Interventionen werden abhängig von dem Ergebnis der SLNE geplant und durchgeführt. Gerade für den Patienten ist es von großer Bedeutung genau über den Krankheitsverlauf und die persönliche Prognose Bescheid zu wissen. Aus diesem Grund ist es wichtig, möglichst viele Faktoren neben der SLNE herauszufinden, die einen Einfluss auf den zeitlichen Verlauf der Erkrankung haben, um den Patienten möglichst genau darüber informieren zu können und die Therapie zu planen.

In dieser Studie wurden patienten- und tumorbezogene Faktoren bei malignen Melanomen $\leq 1,00$ mm untersucht um herauszufinden, welchen Einfluss diese auf das DFS haben. Dafür wurde das Kaplan-Meier Modell für die univariate Analyse verwendet und die Cox-Regression für die multivariate Berechnung gewählt.

In der Auswertung der Daten war die Variable „histologischer Befund des Sentinellymphknotens“ sowohl in der Kaplan-Meier Berechnung als auch im COX-Modell statistisch signifikant mit dem DFS bei Primärtumoren $\leq 1,00$ mm assoziiert. Patienten mit einem negativen Befund in ihrer SLNE hatten eine 5-JÜR von 96,9 % und mit einem positiven Befund von 79,7 % ($p \leq 0,05$). Damit haben Patienten ohne

Metastasen im SLN deutlich Vorteile bezüglich ihres DFS. Dies konnten ebenfalls andere Autoren bestätigen. Bei Tejera-Vaquerizo et al. lag die 5-JÜR des DFS bei 96,5 % bei SLN negativen Patienten und bei 72,2 % bei SLN positiven Patienten ($p < 0,001$) (196). Auch bei Seyed Jafari et al. zeigten Patienten mit einem negativen Befund ihrer SLNE signifikante Vorteile in ihrem DFS (201).

In der multivariaten Analyse der Primärtumoren $\leq 1,00$ mm wurde eine HR von 14,85 bei SLN positiven Befunden berechnet ($p = 0,003$), somit hatten Patienten mit einem positiven SLN-Befund ein fast 15-fach erhöhtes Risiko einen Tumorprogress zu erleiden. Bei Tejera-Vaquerizo et al. lag die HR bei 7,4 ($p < 0,001$) (196) und bei Seyed Jafari et al. war die HR ebenfalls signifikant erhöht (201). Damit ließ sich die SLNE bei dünnen Melanomen als wichtigster prognostischer Parameter bestätigen.

In der hier vorgelegten Studie konnte der Trend beobachtet werden, dass Frauen mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm eine etwas höhere 5-JÜR hatten als Männer (97,5 % Frauen; 94,1 % Männer). Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant. In einer Studie von Tejera-Vaquerizo et al. konnte sowohl in der univariaten Analyse als auch in der multivariaten Analyse die Variable Geschlecht als wichtiger prognostischer Faktor für das DFS identifiziert werden. So hatten Frauen mit einer HR von 0,5 ein halbiertes Risiko für einen Tumorprogress im Vergleich mit Männern (196). Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen Lyth et al. (194). In dieser Studie lag die HR bei 2,2 für Männer, somit gab es auch in dieser Studie einen Trend, dass Männer ein höheres Risiko für einen Tumorprogress aufwiesen als Frauen. Ein Grund dafür könnte das Gesundheitsverhalten von Frauen sein früher einen Arzt aufzusuchen und dass somit maligne Melanome in einem früheren Stadium entdeckt werden. Dass das Ergebnis der vorgelegten Studie statistisch nicht signifikant war, könnte zum einen daran liegen, dass die Fallzahl mit 211 Patienten zu gering war. Zum anderen könnte auch der Beobachtungszeitraum von 1996 bis 2011 zu kurz gewesen sein.

In weiteren Publikationen konnten ein Alter ≥ 70 Jahre (194) und ein Alter von > 65 Jahren (196) sowohl in der univariaten Analyse als auch in der multivariaten Analyse als wichtiger Prädiktor bezogen auf das DFS bei einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm bestimmt werden. Ein möglicher Grund dafür könnte die Multimorbidität in dieser Altersgruppe sein und das daraus resultierende geschwächte Immunsystem. In unserer Studie tendierten die ≥ 71 Jährigen zu einem höheren Risiko für einen Tumorprogress, da dort die HR über den anderen Altersgruppen lagen ($HR = 1$). Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant. Auch wiesen die ≥ 71 Jährigen in unserer Analyse eine 5-JÜR von 100 % auf. Ein Grund

für dieses Ergebnis könnte die geringe Fallzahl der eingeschlossenen Patienten sein oder der kurze Beobachtungszeitraum.

Ein weiterer prädiktiver Faktor bei Primärtumoren $\leq 1,00$ mm in anderen Publikationen ist die Tumoreigenschaft „Ulzeration“ (194, 196). In der vorgelegten Studie gab es einen Trend, dass Patienten mit einem ulzerierten Melanom eine niedrigere 5-JÜR hatten als mit anderen Tumoreigenschaften. Bei ulzerierten Melanomen lag die 5-JÜR bei 82,1 % im Vergleich zu knotigen Melanomen (100 %), Melanomen mit einer Regression (95,8 %) oder „Andere“ (spitzoid, auf Nävus, nävoid, lokale Metastase, invasiv) (88,0 %). Die Eigenschaft „Ulzeration“ wurden nicht wie in anderen Studien bivariat berechnet, was der Grund für die fehlende statistische Signifikanz sein könnte. Zudem wurden zu wenig Patienten in die Studie mit einbezogen.

Bei Lyth et al. wurde der histologische Typ des Primärtumors als Prädiktor für das DFS bei malignen Melanomen $\leq 1,00$ mm gefunden; in einer multivariaten Analyse lag die HR für NMM bei 1,5 und für ALM bei 7,1. (194). Dies konnte in unserer Analyse nicht reproduziert werden. Eine multivariate Berechnung erfolgte aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz in der univariaten Analyse nicht. Es unterschieden sich die einzelnen Primärtumortypen kaum voneinander bezogen auf die 5-JÜR (95,5 % für nodulär oder sekundär knotige Melanome; 94,5 % für SSM; 100 % für „Andere“ wie spitzoide Melanome, desmoplastische Melanome, ALM und MM Rezidiv). Trotz der Zusammenfassung von nodulär und sekundär knotigen Melanomen in eine Gruppe waren die Fallzahlen insgesamt zu niedrig um zu einem statistisch signifikanten Ergebnis zu kommen.

Insgesamt konnte aufgezeigt werden, dass die SLNE ein wichtiges diagnostisches Stagingverfahren bei malignen Melanomen mit einer Tumordicke $\leq 1,00$ mm ist, das statistisch signifikant Einfluss auf das progressionsfreie Überleben hat. Weitere Faktoren konnten nicht gefunden werden. Allerdings zeigten Männer, Patienten ≥ 71 Jahre und Patienten mit einem ulzerierten Melanom einen Trend für ein erhöhtes Risiko für einen Krankheitsprogress. Somit könnten diese Faktoren auch in eine weitere Therapieplanung miteinfließen und für den Patienten eine wichtige Information über den Krankheitsverlauf und seine Prognose sein.

4.1.4 **OVERALL SURVIVAL BEEINFLUSSENDE FAKTOREN**

Die SLNE bringt wichtige Informationen über den metastatischen Befall des Wächterlymphknotens im Lymphabstromgebiet des malignen Melanoms mit einer Tumordicke $\leq 1,00$ mm. Auch ist sie ein wichtiger prognostischer Faktor bezogen auf das progressionsfreie Überleben. Für den Patienten ist es allerdings noch

wichtiger, inwiefern das Ergebnis Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS) und somit auch auf die individuelle Lebenserwartung hat. Oft ist die Lebenserwartung eine wichtige Entscheidungsgrundlage für weitere adjuvante Therapien. Analog zum DFS ist es wichtig, Prädiktoren zu ermitteln, die einen Einfluss auf das OS bei malignen Melanomen $\leq 1,00$ mm haben. Deshalb wurden hier in der univariaten Analyse über das Kaplan-Meier Modell prädiktive Faktoren bezogen auf das OS analysiert. Deren Unabhängigkeit wurde über eine multivariate Berechnung, dem COX Modell, berechnet.

Der wichtigste prädiktive Faktor in dieser Studie war der histologische Befund des Sentinellymphknotens. So lag die 5-JÜR des OS bei einem negativen Befund der SLNE bei 100 %, bei einem positiven Befund bei 76,8 % ($p = 0,016$). Somit ist ein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeiten ersichtlich und hebt die Bedeutung der SLNE als wichtigster prognostischer Faktor hervor. In einer Studie von Tejera-Vaquerizo et al. mit insgesamt 4249 Patienten und einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm lag die 5-JÜR in einem vergleichbaren Bereich bei 83,8 % bei einem positiven SLN-Befund und bei 98,7 % bei einem negativen SLN-Befund (196).

In der multivariaten Analyse zeigte sich ein fast 6-fach erhöhtes Risiko an einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm zu versterben, wenn im SLN eine metastatische Absiedelung nachweisbar war verglichen mit einem negativen Befund (HR 5,913; $p = 0,035$). Auch weitere Autoren haben die SLNE als wichtigsten unabhängigen prädiktiven Faktor bezogen auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm beschrieben. Bei Tejera-Vaquerizo et al. erhöhte sich das Risiko an einem Melanom zu versterben um den Faktor 12,6, wenn der SLN-Befund positiv war (196). In einer Studie von Seyed Jafari et al. war das Risiko an einem malignen Melanom zu versterben bei SLN-positiven Befunden erhöht, dieses Ergebnis war allerdings statistisch nicht signifikant (201).

Ein weiterer Faktor, der sich in unserer univariaten Analyse als statistisch signifikant erwies, war das Geschlecht. Männer wiesen in dieser Berechnung eine 5-JÜR des OS von 93,3 % auf, Frauen von 100 % ($p = 0,026$). Ob sich die Primärtumore in ihren Eigenschaften Tumordicke, Anteil an positiven SLN-Befunden oder Ulzeration zwischen Frauen und Männern unterscheiden, wäre für weitere wissenschaftliche Untersuchungen ein wichtiger Anreiz. Der Grund für diesen geschlechterspezifischen Unterschied könnte wie bereits erwähnt das nachlässigere Gesundheitsverhalten von Männern sein, aber auch die protektive Wirkung von Sexualhormonen oder immunologische Unterschiede bei Männern und Frauen

(202). In Arbeiten von Tejera-Vaquerizo et al. und Isaksson et al. war das Risiko für Männer an einem malignen Melanom zu versterben erhöht (196, 199). Aufgrund der geringen Fallzahl in der hier vorgelegten Studie konnte keine multivariate Berechnung durchgeführt werden.

Ein weiteres Kriterium in unserer Studie für ein verkürztes OS war das Tumorcharakteristikum „Ulzeration“. Patienten mit einem ulzerierten Melanom und einer Tumordicke $\leq 1,00$ mm hatten ein deutlich kürzeres OS als Patienten mit anderen Tumoreigenschaften. Die 5-JÜR lag bei ulzerierten Melanomen bei 66,7 % verglichen mit den Tumorcharakteristika akrolentiginös (5-JÜR 100 %), knotig (5-JÜR 100 %), Regression (5-JÜR 94,1 %), „Andere“ (5-JÜR 93,8 %) und „keine Angabe“ (5-JÜR 98,3 %) ($p = 0,009$). Eine multivariate Berechnung war aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich, auch wurde die Variable „Ulzeration“ nichtbivariat berechnet. In Arbeiten von Claesson et al., Isaksson et al. und Tejera-Vaquerizo et al. hatten Patienten mit einem ulzerierten Melanom ein erhöhtes Risiko für einen melanombedingten Tod (196, 199, 203). Interessant ist auch in diesem Zusammenhang der Trend, dass ulzerierte Melanome $\leq 1,00$ mm häufiger mit Metastasen im SLN assoziiert waren. Erklärt werden könnte dies damit, dass es sich bei ulzerierten Melanomen um fortgeschrittene Melanome handelt. In wie fern sich die ulzerierten Melanome in ihrer Tumordicke unterschieden wurde nicht untersucht, wäre aber ein Anreiz für weitere wissenschaftliche Untersuchungen.

In weiteren Studien war eine zunehmende Tumordicke nach Breslow sowohl univariat als auch multivariat mit einem kürzeren OS assoziiert (199, 201, 203). In der hier vorgelegten Untersuchung konnte diese Beobachtung in der Gruppe der Patienten mit einem malignen Melanom und einer Tumordicke $\leq 1,00$ mm nicht gemacht werden. Es bestand kein Unterschied zwischen den 5-Jahresüberlebensraten der einzelnen Tumordicke-Untergruppen. Die Begründung dafür könnte zum einen die geringe Anzahl an eingeschlossenen Patienten sein ($n = 211$). In den Studien mit vergleichbarer Zielsetzung lag die Anzahl an Studienteilnehmern zwischen 1.111 (201) und 31.670 (199). Zum anderen könnte auch der Beobachtungszeitraum zwischen 1996 und 2011 zu kurz gewesen sein. So lag beispielsweise der Beobachtungszeitraum in der Publikation von Seyd Jafari et al. zwischen 1990 und 2014 und war somit länger (201). Eine weitere Begründung könnte sein, dass in der hier vorgelegten Studie die einbezogenen malignen Melanome $\leq 0,5$ mm zusätzlich Risikofaktoren wie eine Ulzeration oder ein auffälliges Erscheinungsbild hatten, damit eine SLNE überhaupt durchgeführt wurde und somit das Risiko für ein kürzeres OS aufgrund der Auswahlkriterien erhöht war.

Ein weiterer Prädiktor in multivariaten Analysen für ein kürzeres OS in anderen Studien war bei Isaksson et al. das Alter > 70 Jahre (199), bei Tejera-Vaquerizo et al. das Alter > 65 Jahre (196). In der hier vorgelegten Studie gab es einen Trend in der univariaten Analyse, dass die 5-JÜR bei den ≤ 40 Jährigen und einem malignen Melanom ≤ 1,00 mm mit 77,8 % und bei den ≥ 71 Jährigen mit 88,9 % geringer war als in den anderen Altersgruppen. Die Gründe für diesen Trend könnten das aggressivere Tumorstadium bei jüngeren Patienten sein oder die immunologischen Veränderungen und Multimorbidität im Alter. Eine multivariate Analyse erfolgte aufgrund der fehlenden Signifikanz nicht.

Das Clark Level III-IV bei Patienten mit einer Tumordicke ≤ 1,00 mm war bei Claesson et al. und Isaksson et al. in einer multivariaten Analyse mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert (199, 203). Bei Tejera-Vaquerizo et al. war es das Clark Level IV-V (196). In der hier vorgelegten Studie war die 5-JÜR in der univariaten Analyse für das Clark Level III mit 92,9 % kürzer als für die anderen Clark Untergruppen. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant, deshalb erfolgte keine multivariate Berechnung. In der Studie von Seyed Jafari et al. wurde das Clark Level in die Berechnungen nicht eingeschlossen (201). Das Clark Level hat in den letzten Jahren für die Stadieneinteilung immer mehr an Wichtigkeit verloren.

Bei Claesson et al. und bei Isaksson et al. hatten Patienten mit einem am Kopf und Nacken lokalisierten malignen Melanom ≤ 1,00 mm in der multivariaten Analyse ein erhöhtes Risiko an ihrer Tumorerkrankung zu versterben (199, 203). Grund dafür könnte die komplexere Lymphdrainage in diesem Gebiet sein (204). In der hier vorgelegten Studie lag die 5-JÜR bei Patienten mit den am Kopf lokalisierten Melanomen bei 100 %. Da dieses Ergebnis aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht signifikant war, erfolgte keine multivariate Berechnung.

Das NMM korrelierte in einer univariaten Analyse bei Claesson et al. mit einem kürzeren OS (203). Verglichen mit einem SSM und anderen Primärtumortypen (spitzoid, desmoplastisch, ALM, Rezidiv) mit jeweils einer 5-JÜR von 100 % zeigte sich der Trend, dass die 5-JÜR bei NMM in der hier vorgelegten Studie mit 95,6 % etwas kürzer war. Grund dafür könnte sein, dass ein NMM häufig ein fortgeschrittener Tumor ist. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant.

Zusammenfassend kann hervorgehoben werden, dass in der hier vorgelegten Studie der SLN-Befund der mit Abstand wichtigste prognostische Faktor bei malignen Melanomen und einer Tumordicke ≤ 1,00 mm sowohl univariat als auch multivariat bezogen auf das Gesamtüberleben war. Somit ist die SLNE ein wichtiges Verfahren, um Patienten Informationen über ihren Krankheitsverlauf und

Lebenserwartung mitzuteilen und um weitere adjuvante Therapien zu planen und durchzuführen. Aufgrund der geringen Fallzahl von 211 Patienten konnten keine weiteren unabhängigen Prädiktoren gefunden werden. Zudem war der Beobachtungszeitraum von 1996 bis 2011 verglichen mit anderen Studien zu kurz. Die geringe Anzahl an Patienten kann damit zusammenhängen, dass Patienten aus nur einer Klinik in die Studie aufgenommen wurden. Viele Studien mit ähnlicher Zielsetzung waren Multizenterstudien, das heißt es wurden Patienten aus mehreren Kliniken oder Tumorregistern in eine Analyse eingeschlossen und die Anzahl der Patienten lag zwischen 1.111 und 31.670 Patienten (196, 199, 203).

4.2 PRIMÄRTUMORE MIT EINER BRESLOW-TUMORDICKE $\geq 3,5$ MM

In dieser Arbeit ging es um die Identifikation von prädiktiven Faktoren bei malignen Melanomen $\geq 3,5$ mm, die Einfluss auf das Ergebnis der SLNE und die Überlebenszeiten der Patienten haben, um abschätzen zu können, wann eine SLNE in dieser Patientengruppe zu empfehlen ist.

4.2.1 DAS PATIENTENKOLLEKTIV

In diesem Studienkollektiv mit einem Primärtumor $\geq 3,5$ mm ($n = 172$) befanden sich 62,8 % Männer und 37,2 % Frauen. Diese Geschlechterverteilung mit einem größeren Anteil an Männern deckt sich mit anderen Publikationen wie bei El Sharouni et al. mit 55,5 % Männern und 44,5 % Frauen (205) oder bei Blakely et al. mit 68,0 % Männern und 32,0 % Frauen (206). Auch in einer Publikation von Rodriguez Otero et al. war der Anteil von Männern mit 56,0 % höher als der der Frauen mit 44,0 % (207). Dies lässt sich mit einem nachlässigeren Gesundheitsverhalten von Männern erklären.

Der Altersdurchschnitt des untersuchten Kollektivs mit 172 Patienten und einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm war 57 Jahre, der Median 59 Jahre, vergleichbar mit Publikationen ähnlicher Zielsetzung wie von Rodriguez Otero et al. mit einem Altersdurchschnitt von 57,9 Jahren (207) und Song et al. mit einem Altersmedian von 66 Jahren (204). Der Grund für diesen Altersdurchschnitt könnte mit dem Verhalten der Population in der Sonne zusammenhängen, da sich UV-induzierte, maligne Melanome innerhalb von 10 bis 20 Jahre entwickeln und häufig Personen betroffen sind, die sich intermittierend hohen UV-Dosen in jüngeren Jahren ausgesetzt haben (13, 19).

Vergleicht man die durchschnittliche Dicke der Primärtumore der 172 Patienten mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm unserer Studie von 5,7 mm und den Medianwert von 4,8 mm, so gibt es wissenschaftliche Arbeiten, die ebenfalls dicke Melanome untersucht haben und zu ähnlichen Ergebnissen gekommen sind wie El

Sharouni et al. mit einem Median-Wert von 5,9 mm (205) oder Rodriguez Otero et al. mit einer durchschnittlichen Tumordicke von 5,4 mm und einem Median-Wert von 5,0 mm (207). Zu erwähnen ist, dass in den meisten Arbeiten Patienten mit einer Breslow-Tumordicke von > 4,00 mm in die Untersuchung miteingeschlossen wurden. In der hier vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit einer Tumordicke ab 3,5 mm einbezogen. Bei der Definition von dicken Tumoren richteten wir uns nach der Publikation von Morton et al. (17), was zu einem niedrigeren Durchschnittswert der Tumordicke und des Medians führte. Wir unterteilten das Kollektiv in fünf Untergruppen von 3,5 bis 4,00 mm, von 4,01 bis 5,00 mm, von 5,01 bis 6,00 mm, von 6,01 bis 10,00 mm und $\geq 10,01$ mm. Der größte Anteil der Patienten befand sich in der Gruppe zwischen 3,5 und 4,00 mm mit 34,3 %. Eine vergleichbare Gruppierung erfolgte bei El Sharouni et al. (205), bei dem allerdings der größte Anteil der Patienten eine Tumordicke von $\geq 8,00$ mm besaß (33,7 %).

Der größte Anteil der Primärtumore $\geq 3,5$ mm hatte Clark Level IV (61,0 %). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Rodriguez Otero et al., bei dem 86,0 % der Patienten einen Primärtumor von Clark Level IV oder größer aufwiesen (207). In manchen Publikationen wurde das Clark Level nicht in die Berechnung mit eingeschlossen, da dies nicht mehr Teil der TNM Klassifikation ist und die Breslow Tumordicke einen höheren Aussagewert besitzt (53, 204, 206, 208).

Am Rumpf waren die meisten malignen Melanome $\geq 3,5$ mm dieser Studie lokalisiert (46,5 %). Bei Rodriguez Otero et al. und Blakely et al. lagen die Melanome häufiger an den Extremitäten (42 % und 45,0 %) als am Rumpf (40,0 % und 24 %) (206, 207). Bei El Sharouni et al. (205) befanden sich die meisten Primärtumore ebenfalls am Rumpf (35,3 %).

Knotige Melanome, primär oder sekundär, waren in der Untersuchung der malignen Melanome $\geq 3,5$ mm am häufigsten (80,8 %). Dieses Ergebnis ist schlüssig, da noduläre oder sekundär knotige Melanome häufig fortgeschrittene Tumore sind. Dies deckt sich auch mit anderen Forschungsarbeiten ähnlicher Zielsetzung wie Rodriguez Otero et al. bei dem 58,3 % der untersuchten Primärtumore nodulär waren (207) oder El Sharouni et al. bei dem 54,4 % knotig waren (205). Auch bei Boada et al. war das noduläre Melanom das Häufigste (328 von 641 Patienten) (208).

In unserer Studie waren 27,9 % der Primärtumore $\geq 3,5$ mm ulzeriert. In einer Publikation von El Sharouni et al. 58,9 % (205), bei Song et al. 57,2 % (204) und bei Rodriguez Otero et al. 72,0 % (207). Im Gegensatz zu unserer Studie wurden in diesen Studien berechnet, ob eine Ulzeration vorhanden war oder nicht (bivariat). In

unserer Studie wurden zu dem Tumormerkmal „ulzeriert“ noch andere Tumorcharakteristika wie „akrolentiginös“, „knotig“, „Regression“ und „andere“ (spitzoid, auf Nävus, nävoid, lokale Metastase und invasiv“) miteingeschlossen. Diese Einteilung erfolgte aufgrund der Beschreibung der Pathologen in ihren Berichten. Übereinstimmend spricht der deutlich höhere Anteil an knotigen Melanomen und der höhere Anteil an ulzerierten Melanomen für fortgeschrittene Tumore wie sie auch zu einer Tumordicke $\geq 3,5$ mm passen. In anderen Veröffentlichungen wurde die Mitoserate $> 1/\text{mm}^2$ dokumentiert (204, 206, 207). In unserer Studie wurde die Mitoserate erst ab 2009 als Variable miteingeschlossen, da sie ab 2009 Teil des TNM Systems wurde (2), mittlerweile gehört sie nicht mehr zum TNM System, bleibt aber nach wie vor ein wichtiger Prädiktor zur Abschätzung des Risikos für einen positiven SLN Befund (53). Bisher gibt es zur Bestimmung der Mitoserate kein standardisiertes Vorgehen und eine Vergleichbarkeit ist somit schwierig.

4.2.2 PRÄDIKTIVE FAKTOREN FÜR EINEN POSITIVEN SENTINELLYMPHKNOTENBEFUND

Die SLNE hat sich bei malignen Melanomen ab einer Tumordicke von 0,8 bis 4,00 mm etabliert. Im T4-Stadium ist sie nach wie vor umstritten. Zum einen ist das Risiko für eine okkulte, hämatogene Metastasierung erhöht, was den Nutzen einer SLNE in Frage stellt. Zum anderen gibt die SLNE wichtige Informationen über das Ausmaß der Erkrankung und schafft so Grundlagen, um über weitere adjuvante Therapien zu entscheiden (17, 209). In dieser Studie ging es darum klinisch- pathologische Faktoren zu finden, die eine prädiktive Aussage hinsichtlich eines metastatischen Befalls des SLN bei malignen Melanomen $\geq 3,5$ mm ermöglichen.

In dieser Analyse hatten 45,9 % der Patienten mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm einen positiven SLN-Befund; 54,1 % der SLN-Befunde waren frei von Metastasen. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit der Publikation von Boada et al. mit 44,4 % Patienten mit einem dicken malignen Melanom und einem positiven SLN-Befund (208). Es gibt aber auch Publikationen, bei denen der Anteil an positiven SLN-Befunden bei einem dicken malignen Melanom mit 56,0 % überwog wie bei Rodriguez Otero et al. (207). Die Unterschiede zwischen den Anteilen an positiven SLN-Befunden und negativen SLN-Befunden sind in den meisten Studien, in denen dicke Melanome untersucht wurden, sehr gering, was für ein fortgeschrittenes Stadium in dieser Untergruppe spricht. Dies zeigt nochmal auf wie wichtig es ist klinisch pathologische Faktoren herauszufinden, die eine prognostische Aussage bezüglich eines SLN Befalls bei dicken malignen

Melanomen geben, um Patienten unnötige, invasive Prozeduren zu ersparen und um die richtigen Rückschlüsse hinsichtlich der Therapie zu finden.

In der univariaten Analyse waren die klinisch pathologische Faktoren „Geschlecht“, „Lokalisation“ und „Primärtumortyp“ statistisch signifikant mit einem positiven Befund im SLN assoziiert.

So waren von den insgesamt 79 Patienten mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm und Metastasen im SLN 59 (74,7%) Männer und 20 (25,3 %) Frauen ($p = 0,003$). Einen vergleichbaren Trend gab es auch in Studien mit ähnlicher Zielsetzung. Bello et al. berichtete von 59 % Männern verglichen mit 41 % Frauen mit einem positiven Befund des SLN (210), bei Rodriguez Otero et al. waren es 62,4 % Männer (207). Ein Grund dafür könnte das Gesundheitsverhalten von Männern sein, erst später einen Arzt auf zu suchen. Ein weiterer Grund könnte aber auch die protektive Funktion der weiblichen Sexualhormone oder die immunologischen Unterschiede der Geschlechter sein (202). Um die Variable „Geschlecht“ bei Primärtumoren $\geq 3,5$ mm auf Unabhängigkeit zu prüfen, wurde eine multivariable Berechnung (Regressionsanalyse) durchgeführt. Dort hatten Männer eine Odds Ratio (OR) von 3,343 verglichen mit Frauen (OR = 1), also ein über 3,3-fach erhöhtes Risiko für Metastasen im SLN verglichen mit Frauen. In einer Publikation von Boada et al. wurde in einer univariaten Berechnung eine OR von 1,12 für Männer berechnet ($p = 0,47$) (208), somit konnte auch dort ein Trend für ein erhöhtes Risiko einer Lymphknotenmetastasierung aufgezeigt werden, in der Studie von Boada et al. wurde aber keine multivariable Analyse durchgeführt.

Betrachtet man den Faktor „Lokalisation“, so fiel auf, dass der größte Anteil an malignen Melanomen $\geq 3,5$ mm der insgesamt 79 Patienten mit einem positiven SLN mit 43 Patienten (54,4 %) am Rumpf und mit 22 Patienten (27,8 %) an der unteren Extremität lokalisiert war, an der oberen Extremität war der SLN bei 5 der 79 Patienten (6,3 %) positiv, akral bei 7 der 79 Patienten (8,9 %); bei Primärtumoren am Kopf war der Anteil an positiven SLN-Befunden mit 2 Patienten (2,5 %) am geringsten ($p = 0,017$). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Bello et al. mit 22 %, 20 % und 35 % positiven SLN Befunden an der unteren, an der oberen Extremität und am Rumpf und 13 % am Kopf (210). Bei Rodriguez Otero et al. war bei 13 von 28 Patienten (46,4 %) mit einem positiven SLN-Befund der Primärtumor am Rumpf gelegen, bei 13 von 28 (46,4 %) an den Extremitäten und bei 2 von 28 (7,1%) am Kopf/Nacken Bereich (207). Auch bei Song et al. und bei Boada et al. hatten Patienten mit Primärtumoren im T4 Stadium an den Extremitäten oder am Rumpf ein höheres Risiko für eine SLN Metastasierung als am Kopf/Nacken-Bereich

(204, 208). Dies entspricht auch der Beobachtung, dass maligne Melanome gehäuft an Körperstellen auftreten, die intermittierenden Sonnenstrahlungen ausgesetzt sind wie Rumpf und Extremitäten und weniger gehäuft an chronisch exponierten Bereichen des Körpers entstehen wie Kopf oder Nacken (211) und somit das Risiko für Lymphknotenmetastasen an Extremitäten und Rumpf steigt. Ein weiterer Grund für die niedrige Rate an positiven SLN-Befunden am Kopf und Nacken könnte sein, dass die Ergebnisse der SLNE höhere falsch negative Raten haben (204, 212). Der Grund dafür könnte die komplexe Lymphdrainage in diesem Bereich sein und dass die Injektionsbereiche für präoperativ applizierten radioaktiven Tracer zu nahe beieinander liegen (204, 213). Ein weiterer Grund für die niedrige Rate der SLN-positiven malignen Melanome $\geq 3,5$ mm am Kopf-Nackebereich könnte sein, dass sie durch die offensichtlichere Lage früher entdeckt werden. Ob die am Kopf oder Hals gelegenen Melanome dünner sind als die Melanome an anderen Körperregionen könnte durch weitere Studien geklärt werden. Auch in der multivariaten Analyse lagen an Kopf lokalisierte Melanome unter der OR der Referenzvariablen „Rumpf“ ($p = 0,023$). Ausgenommen von den an der unteren Extremität lokalisierten Melanomen zeigten die akral und an der oberen Extremität gelegenen Melanome $\geq 3,5$ mm einen Trend für ein geringeres Risiko einer Lymphknotenmetastasierung als am Rumpf auf. Dieses Ergebnis wird auch von einer Publikation von Song et al. gestützt. So hatten dort in der multivariaten Berechnung Patienten mit einem an Rumpf oder an den Extremitäten lokalisierten dicken Melanom ein signifikant erhöhtes Risiko für einen Tumorbefall des SLN verglichen mit der Lokalisation am Kopf (204).

73 der insgesamt 79 Patienten mit einem positiven SLN-Befund hatten ein noduläres oder sekundär knotiges Melanom $\geq 3,5$ mm ($p = 0,020$). In einer Studie von Rodriguez Otero et al. hatten 55,6 % der Patienten mit einem NMM einen positiven SLN-Befund (207), allerdings ohne statistische Signifikanz, bei Boada et al. hatten 148 von 284 Patienten mit einem positiven SLN-Befund ein NMM ($p = 0,005$) (208). Ein Grund für die häufige Metastasierung der NMM könnte sein, dass dieser Subtyp des Melanoms meist erst in einem späteren Stadium diagnostiziert wird, da er initial klinisch häufig fehldiagnostiziert wird (48). Da die Variable „Primärtumortyp“ in der univariaten Analyse statistisch signifikant war, wurde sie in einer multivariaten Analyse auf Unabhängigkeit geprüft. Die OR für ein noduläres oder sekundär knotiges Melanom $\geq 3,5$ mm lag bei 4,298 ($p = 0,035$), damit war das Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung um über ein 4-faches erhöht. In einer Publikation von Boada et al. lag die OR für ein NMM sogar bei 13,58 (208). Da es

sich bei einem nodulären oder sekundär knotigen Melanom meist um einen Tumor in einem fortgeschrittenen Stadium handelt, ist dieses Ergebnis schlüssig.

In dieser vorgelegten Arbeit konnte ein Trend festgestellt werden, dass der Anteil an positiven SLN-Befunden bei den ≤ 40 Jährigen höher war im Gegensatz zu den ≥ 71 Jährigen. Bei Bello et al. war ein ähnlicher Trend zu beobachten (210), auch bei Song et al. und Boada et al. wurde beobachtet, dass ein jüngeres Alter häufiger mit einem positiven SLN-Befund assoziiert war (204, 208). Das könnte mit dem schnelleren und aggressiveren Wachstum der Tumore bei jüngeren Patienten zusammenhängen. Ein weiterer Grund für dieses Ergebnis könnte sein, dass sich ältere Patienten aufgrund von Vorerkrankungen keiner SLNE unterzogen. Da man von der Variablen „Altersgruppenverteilung“ einen unabhängigen Einfluss auf das Ergebnis der SLNE erwartete, wurde diese in die Regressionsanalyse miteingeschlossen. Es fiel eine OR von 6,491 in der Gruppe der unter 40-Jährigen mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm auf im Vergleich mit den über 71-Jährigen (OR = 1,00) ($p = 0,006$). Damit war das Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung bei Patienten ≤ 41 Jahre um über 6,5-fach erhöht im Vergleich mit Patienten ≥ 71 Jahre. Auch die weiteren Altersgruppen unter 71 Jahre zeigten einen Trend für ein erhöhtes Risiko für SLN-Metastasen auf. Zu einem ähnliche Ergebnis kamen auch Boada et al. (208) und Song et al. (204).

Ein Faktor, der in anderen univariaten Analysen mit einem positiven SLN-Befund korrelierte, war die Tumordicke nach Breslow. So war bei Bello et al. der Median und die durchschnittliche Tumordicke des Melanoms bei einem positiven SLN-Befund größer als bei einem negativen Befund (210). Auch bei Boada et al. und Rodriguez Otero et al. ließ sich dieser Trend beobachten (207, 208). Ein Trend konnte auch in dieser Studie aufgezeigt werden, dass der Anteil an positiven SLN-Befunden mit zunehmender Tumordicke größer wurde. Dies könnte damit erklärt werden, dass mit zunehmender Tumordicke der Tumor mehr Gewebe infiltriert wie angrenzende Lymphgefäße. Ein Grund, dass das Ergebnis dieser vorgelegten Studie nicht statistisch signifikant war, könnte die geringe Anzahl der Patienten sein.

Ein weiterer Prädiktor, der in anderen Publikationen aufgeführt wurde, war die Variable „Ulzeration“. Häufig korrelierte die Tumoreigenschaft „Ulzeration“ mit einem positiven SLN-Befund wie bei Boada et al. und Song et al. (204, 208). Auch bei Bello et al. und Rodriguez Otero et al. zeigte sich der Trend, dass Patienten mit einem ulzerierten Melanom häufiger Tumormetastasen im SLN hatten (207, 210). Auch in dieser Studie ließ sich ein Trend erkennen, dass ein ulzeriertes Melanom mit einem positiven SLN-Befund korrelierte, allerdings wurde die Variable

„Ulzeration“ nicht bivariat untersucht, sondern zusammen mit weiteren Variablen. Aufgrund der geringen Fallzahlen wurden Tumoreigenschaften des pathologischen Befundberichtes in die Gruppe „Primärtumorcharakteristika“ zusammengefasst, um so größere Fallzahlen zu erreichen.

In anderen Arbeiten korrelierte die Variable „Mitoserate“ mit einem positiven Befund des SLN (204, 207). In dieser vorgelegten Arbeit wurde die Variable „Mitoserate“ nicht in die Analyse mit eingeschlossen, weil die Datenerhebung bereits begann, als die Mitoserate noch kein Teil des TNM-Systems war. Zudem war die Vergleichbarkeit der Messungen der „Mitoserate“ schwierig, da die Messungen von unterschiedlichen Pathologen durchgeführt wurden und somit nicht einheitlich waren.

Letztendlich kann zusammengefasst werden, dass vor allem Patienten in der Altersgruppe unter 40 Jahre von einem positiven SLN betroffen sind, dieser prädiktive Faktor konnte auch in anderen Studien bestätigt werden (204, 208). Zusätzliche prädiktive Faktoren sind das männliche Geschlecht, die Lokalisation am Rumpf und Melanome mit knotigen Anteilen. Weitere Faktoren, die in anderen Studien in einer multivariablen Analyse als unabhängige Faktoren identifiziert wurden sind unter anderem die Mitoserate, Ulzeration, Satellitenmetastasen, die Infiltration von Lymphgefäßen oder die Tumordicke nach Breslow (204, 208, 210). Die Mitoserate wurde in dieser vorgelegten Studie nicht in die Berechnungen miteingeschlossen, da die Datenerhebung vor dem Einschluss der Mitoserate in das TNM System begann. Die Dokumentation von Satellitenmetastasen oder die Infiltration von Lymphgefäßen erfolgte nicht und die Variable Ulzeration wurde nicht bivariat berechnet. Gerade das Vorhandensein einer Ulzeration und eine erhöhte Mitoserate sind Faktoren, die in die Entscheidung, ob eine SLNE durchgeführt wird, miteingeschlossen werden sollten, da sie einen hohen prognostischen Aussagewert haben.

4.2.3 DISEASE-FREE SURVIVAL BEEINFLUSSENDE FAKTOREN

Das Verfahren der SLNE hat sich mittlerweile als wichtige Staging Methode bei malignen Melanomen mit einer Tumordicke zwischen 0,8 mm und 4,00 mm etabliert und ist ein fester Bestandteil des TNM-Systems geworden (129). Die Bedeutung einer SLNE bei dicken malignen Melanomen ist wegen der insgesamt schlechteren Prognose nach wie vor umstritten. Trotzdem ist es für den Patienten wichtig, über den eventuellen Verlauf und Progress der Erkrankung Bescheid zu wissen. Aus diesem Grund ist es von großer Bedeutung so viele Einflussfaktoren wie möglich zu finden, die einen prognostischen Aussagewert besitzen. So können dem Patienten

eine genaue Auskunft über seine individuelle Prognose gegeben und weitere Therapien geplant werden, aber auch unnötige Prozeduren erspart bleiben.

Um die Bedeutung der SLNE bezogen auf das DFS besser abschätzen zu können und um prognostische Faktoren die Einfluss auf das DFS haben herauszufinden, wurden klinisch-pathologische Eigenschaften mit Hilfe des Kaplan-Meier Modells untersucht und deren Unabhängigkeit über das COX Modell überprüft.

Der SLN-Status wurde in seiner Wichtigkeit sowohl in der univariaten Analyse als auch in der multivariaten Analyse bei malignen Melanomen $\geq 3,5$ mm bestätigt. Die 5-JÜR lag bei einem positiven Befund bei 30,4 %, bei einem negativen Befund bei 71,6 %. Zudem war das DFS bei einem positiven SLN-Status mit 47,8 Monaten deutlich kürzer als bei einem negativen Status mit 80,3 Monaten ($p \leq 0,05$). Auch bei Bello et al. gab es einen deutlichen Vorteil bezüglich der 5-JÜR des DFS, wenn der Befund negativ war (53,3 %) verglichen mit einem positiven Befund (28,4 %) (210). Andere Autoren bestätigten in einer univariaten Analyse den SLN-Status als wichtigen prognostischen Faktor (206, 214).

In der COX-Regression war das Risiko für einen Tumorprogress 3,2-fach erhöht, wenn der SLN-Befund positiv war ($HR = 3,231$; $p \leq 0,05$). Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam auch Blakely et al. mit einer HR von 3,3 bei einem positiven SLN-Befund (206).

Betrachtet man die Variable „Geschlecht“, gab es in der hier vorgelegten Studie die Tendenz, dass Männer mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm ein kürzeres DFS hatten als Frauen. Die 5-JÜR lag bei Männern bei 44,2 %, bei Frauen bei 59,6 % ($p = 0,062$). Auch bei Robinson et al. konnte in einer univariaten Analyse bei Männern ein kürzeres DFS nachgewiesen werden (214). Um die Variable „Geschlecht“ auf Unabhängigkeit zu überprüfen, wurde eine COX Regression durchgeführt. Dort tendierten Männer zu einem höheren Risiko einen Tumorprogress zu erleiden, wenn der SLN-Status positiv war ($HR 1,7$; $p = 0,092$). Dieses Ergebnis könnte mit dem bereits erwähnten Gesundheitsverhalten von Männern zusammenhängen, erst später einen Arzt auf zu suchen. Es könnten aber auch hormonelle oder geschlechtsspezifische, immunologische Unterschiede die Ursache sein (202). Offen bleibt die Frage, welche Tumoreigenschaften bei Männern mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm vorlagen, beispielsweise ob die durchschnittliche Tumordicke größer war als bei Frauen oder ob sich die Tumoren in ihren Eigenschaften Ulzeration oder Lokalisation bei den Geschlechtern unterschieden.

Betrachtet man die Kategorie „Altersgruppenverteilung“, so fällt in der hier vorgelegten Studie auf, dass Patienten mit einem Alter ≥ 71 Jahre und einem Primärtumor $\geq 3,5$ mm zu einer niedrigeren 5-JÜR (31,3 %) tendierten als die anderen Altersgruppen (5-JÜR von 37,1 % - 65,2 %). In der multivariaten Analyse zeigte sich der Trend, dass das Risiko für einen Tumorprogress bei den ≥ 71 - Jährigen am höchsten war (HR = 1,0; Referenzvariable), da die anderen Altersgruppen unter der HR der ≥ 71 -Jährigen lagen. Dies könnte mit den Komorbiditäten in dieser Altersgruppe zusammenhängen. Bei Bello et al. war das Alter von < 64 Jahre signifikant sowohl in der univariaten Berechnung als auch in der multivariaten Analyse mit einem kürzeren DFS und einem erhöhten Risiko für einen Tumorprogress assoziiert (210).

Bei Blakely et al. war das Risiko für einen Tumorprogress sowohl in der univariaten Analyse als auch in der multivariaten COX Regression (HR = 2,9) bei ultradicken Tumoren $\geq 8,00$ mm erhöht (206). Dieses Ergebnis konnte in der hier vorgelegten Arbeit nicht gezeigt werden, aufgrund der geringen Fallzahl an Patienten.

Blakely et al. stellte in der multivariaten Analyse einen Zusammenhang zwischen einem an Kopf und Nacken lokalisierten dicken Melanom und einem erhöhten Risiko für einen Tumorprogress her (HR = 2,6) (206). In der hier vorgelegten Studie hatten Patienten mit einem am Rumpf lokalisierten malignen Melanom die kürzeste 5-JÜR (42,0 %). Weil das Ergebnis statistisch nicht signifikant war, erfolgte keine Analyse der COX-Regression. Der Grund für die fehlende statistische Signifikanz könnte die geringe Anzahl an Patienten ($n = 172$) und der kurze Beobachtungszeitraum von 1996 bis 2011 sein.

Andere Autoren beschrieben eine hohe prognostische Relevanz für die Tumoreigenschaft „Ulzeration“ bei dicken, malignen Melanomen. Das DFS nahm mit dem Vorhandensein einer Ulzeration ab und das Risiko für einen Tumorprogress stieg (208, 210, 214). In der hier vorgelegten Studie war die 5-JÜR für ulzerierte maligne Melanome mit 42,5 % am niedrigsten. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant. Es zeichnete sich aber ein Trend für ein kürzeres DFS ab. Die fehlende statistische Signifikanz könnte damit zusammenhängen, dass dieser Faktor nicht bivariat berechnet wurde, also ob eine Ulzeration vorhanden war oder nicht, oder aufgrund der geringen Fallzahl mit 172 Patienten und dem kurzen Beobachtungszeitraum von 1996 bis 2011.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass dem SLN-Status der höchste prognostische Stellenwert bei malignen Melanomen $\geq 3,5$ mm zukommt, wenn es um das progressionsfreie Überleben geht. Aufgrund der geringen Fallzahl und dem

kurzen Beobachtungszeitraum konnten außer dem SLN-Status keine weiteren prognostischen Parameter gefunden werden. Trotzdem zeigten die Faktoren Geschlecht, hohes Alter und das Vorhandensein einer Ulzeration eine Tendenz, sich auf das DFS auszuwirken. Für den Patienten ist das Ergebnis seiner SLNE wichtig, um über den individuellen Krankheitsverlauf Bescheid zu wissen und damit weitere therapeutische Interventionen geplant werden können.

4.2.4 **OVERALL SURVIVAL BEEINFLUSSENDE FAKTOREN**

Die SLNE bringt wichtige Informationen über den metastatischen Befall der ersten drainierenden Lymphknoten bei einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm. Diese Ergebnisse sind von großer Bedeutung, wenn es um das erkrankungsfreie Überleben (DFS) geht. Es ist für den Patienten genauso entscheidend zu erfahren, in wie fern das Ergebnis der SLNE Einfluss auf die individuelle Lebenserwartung hat, das heißt wie lange die Gesamtüberlebenszeit (OS) ist. Dies beeinflusst auch weitere Therapieentscheidungen, also auch ob der Ansatz der Therapie kurativ oder palliativ ist. Dafür wurden patienten- und tumorabhängige Faktoren und deren Einfluss auf das OS untersucht. Dazu wurde für die univariate Analyse das Kaplan-Meier Modell gewählt und die Unabhängigkeit der Faktoren über die COX-Regression überprüft.

In der univariaten Analyse konnte der SLNE-Befund als wichtigster prädiktiver Faktor bezogen auf das Gesamtüberleben bestimmt werden. Patienten mit einem Primärtumor $\geq 3,5$ mm und einem metastatischen Befall des SLN wiesen ein OS von 66,6 Monaten und eine 5-JÜR von 39,5 % auf. Ohne Metastasen lagen das OS bei 84,7 Monaten und die 5-JÜR bei 77,4 % ($p \leq 0,05$). Damit war das Gesamtüberleben bei einem positiven SLN-Status deutlich kürzer. In einigen anderen Studien konnte der SLN-Befund ebenfalls als wichtigster prognostischer Faktor bestätigt werden (202, 204, 210, 214). Bei El Sharouni et al. lag die 5-JÜR im vergleichbaren Zeitraum mit 48,1 % bei einem positiven SLN-Status und mit 70,5 % bei einem negativen SLN-Status bei dicken malignen Melanomen (205).

In der multivariaten Analyse hatten Patienten mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm und einem positiven SLN-Befund ein fast 3-fach erhöhtes Risiko an ihrer Tumorerkrankung zu versterben (HR 2,9; $p \leq 0,05$). Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen auch Autoren anderer Studien mit ähnlicher Zielsetzung (202, 204, 207, 210). Dies unterstreicht nochmals die Bedeutung der SLNE und deren Aussagekraft bezüglich der Prognose auf das Gesamtüberleben des Patienten.

In unserer Analyse zeigten Männer mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm einen Trend zu einem kürzeren OS von 70,6 Monaten (5-JÜR 51,0 %) verglichen mit

Frauen mit 84,8 Monaten (5-JÜR 67,1 %). Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p = 0,107$). Wir führten trotzdem eine multivariate Analyse durch. Dort tendierten Männer mit einer HR von 1,5 zu einem höheren Risiko an einem malignen Melanom zu versterben als Frauen. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p = 0,238$). Inwiefern sich Einflussfaktoren wie zunehmende Tumordicke oder Tumorcharakteristika wie Ulzeration bei beiden Geschlechtern bezogen auf das OS unterschieden, wurde nicht untersucht, wäre aber ein Punkt, der in weiteren wissenschaftlichen Arbeiten genauer betrachtet werden könnte. Von anderen Autoren wurden diese geschlechterspezifischen Differenzen auch beschrieben, in diesen Studien lag eine statistische Signifikanz in den Ergebnissen vor (202, 204, 205, 214). Eine Erklärung dafür könnte das hier schon beschriebene Gesundheitsverhalten von Männern sein, erst später als Frauen einen Arzt auf zu suchen. Aber auch unterschiedliche geschlechtsspezifische, hormonelle und immunologische Unterschiede könnten der Grund für dieses Ergebnis sein (202).

Es wurde, trotz fehlender statistischer Signifikanz in der univariaten Analyse, die Altersgruppenverteilung in die multivariate Analyse mit eingeschlossen. Auffällig war hier in der univariaten Analyse die deutlich niedrigere 5-JÜR bei den ≥ 71 -Jährigen mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm mit 39,0 % verglichen mit den anderen Altersgruppen (5-JÜR von 50,6 % bis 63,9%). Grund dafür könnten auch weitere altersbedingte Vorerkrankungen sein. Im Widerspruch dazu standen die Ergebnisse der multivariaten Analyse. Dort hatten die ≤ 40 -Jährigen eine deutlich erhöhte HR von 9,5 im Vergleich zu der Referenzvariablen der ≥ 71 -Jährigen. Dieses Ergebnis war ebenfalls statistisch nicht signifikant ($p = 0,243$). Ein Grund für den Trend des erhöhten Risikos für Patienten ≤ 40 Jahre an einem Melanom zu versterben, könnte das aggressivere Tumorstadium in dieser Altersgruppe sein. In anderen Studien war das Alter ein statistisch signifikanter Prädiktor bezogen auf das OS. So war bei Bello et al. und bei Song et al. sowohl in der univariaten Analyse als auch in der multivariaten Analyse ein höheres Alter mit einem niedrigeren OS und einem erhöhtem Risiko an einem Melanom zu versterben, assoziiert (204, 210). Bei El Sharouni et al. war es in der multivariaten Analyse (205). Die Begründung für die fehlende statistische Signifikanz in der hier vorgelegten Studie könnte die niedrigere Fallzahl an Patienten sein ($n = 172$) verglichen mit beispielsweise der Publikation von El Sharouni et al. mit 54.645 Patienten oder Song et al. mit 9.847 Patienten.

In anderen Publikationen konnte die zunehmende Tumordicke nach Breslow als Prädiktor für das OS ermittelt werden (204, 205, 214). Ein Grund dafür könnte sein, dass ab einer bestimmten Tumordicke der Verlauf der Erkrankung nicht nur von der Tumordicke allein abhängt, sondern auch von anderen biologischen Faktoren (207).

Dieses Ergebnis konnte in der hier vorgelegten Studie nicht aufgezeigt werden. Ein Grund könnte die Einteilung in Tumordickegruppen ab 3,5 mm sein, aber auch die geringe Fallzahl der Patienten und der kurze Beobachtungszeitraum.

Ein weiterer OS-bezogener Faktor bei dicken malignen Melanomen, der von anderen Autoren beschrieben wurde, war die Tumoreigenschaft „Ulzeration“ (202, 205, 207, 210, 214). Es gab in der hier vorgelegten Studie kein statistisch signifikantes Ergebnis, da die Variable „Ulzeration“ mit anderen Primärtumorcharakteristika berechnet wurde und die Analyse nicht wie in den anderen Publikationen bivariat erfolgte.

Andere Autoren beschrieben die Lokalisation bei dicken Primärtumoren als Prädiktor bezogen auf das Gesamtüberleben. Bei Robinson et al. war ein am Rumpf lokalisiertes dickes Melanom mit einem kürzeren OS assoziiert (214), bei Song et al. ein am Kopf und Nacken befindliches Melanom (204). In der hier vorgelegten Studie gab es keine Unterschiede hinsichtlich der OS-Daten.

Abschließend kann die SLNE als wichtiges prognostisches Stagingverfahren hervorgehoben werden, da ein Zusammenhang zwischen dem SLN-Status und dem Gesamtüberleben durch die Auswertung der Analysen hergestellt werden konnte. Das Verfahren der SLNE ist deshalb nicht nur wichtig für weitere Therapieplanungen, sondern auch um den Patienten eine Aussage über seine Prognose und individuelle Lebenserwartung zu machen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

5.1 MALIGNES MELANOM MIT EINER BRESLOW-TUMORDICKE $\leq 1,00$ MM

In dieser retrospektiv angelegten Monozentrierstudie handelte es sich um ein Kollektiv von 211 Patienten mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm von denen 18 (8,5 %) einen positiven Befund in ihrer Sentinellymphknotenbiopsie hatten, 93 Patienten (91,5 %) einen negativen Befund. Die Auswertung der Daten lieferte wichtige Rückschlüsse über die Bedeutung der Sentinellymphonodektomie bei Melanomen mit einer Tumordicke $\leq 1,00$ mm.

Die Variable „Primärtumortyp“ erwies sich als statistisch signifikanter Prädiktor bezogen auf das Ergebnis der Sentinellymphonodektomie. In der Regressionsanalyse hatten Patienten mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm und knotigen Eigenschaften ein fast 5-fach erhöhtes Risiko für einen metastatischen Befall des Sentinellymphknotens im Vergleich zu Patienten mit einem superfiziell spreitenden Melanom. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant.

Auch bei anderen Variablen zeigte sich ein Trend für einen positiven Befund in der Sentinellymphonodektomie. Zum einen fiel auf, dass es in der Altersgruppe der ≤ 40 -Jährigen einen, verglichen mit den anderen Altersgruppen, hohen Anteil an Patienten gab, nämlich 21,2 %, bei denen Metastasen im Sentinellymphknoten nachgewiesen wurden im Vergleich zu 78,8 % in dieser Altersgruppe mit einem negativen Befund. In der Altersgruppe zwischen 41 bis 50 Jahre lag der Anteil an positiven Befunden bei 6,1 % (93,9 % mit einem negativen Befund), in der Altersgruppe zwischen 51 bis 60 Jahre bei 5,6 % (94,4 % mit einem negativen Befund), in der Altersgruppe zwischen 61 bis 70 Jahre bei 5,8 % (94,2 % mit einem negativen Befund) und bei den über 71 Jährigen bei 8,7 % (91,3 % mit einem negativen Befund). Der Anteil an Patienten mit Metastasen im Sentinellymphknoten war bei ulzerierten Melanomen höher, nämlich 30,8 % (69,2 % mit einem negativen Befund) verglichen mit den anderen untersuchten Tumorcharakteristika wie „keine Angabe“ mit 7,8 % (92,2 % mit einem negativen Befund), „akrolentiginös“ mit 11,1 % (88,9 % mit einem negativen Befund), „knotig“ mit 6,7 % (93,3 % mit einem negativen Befund), „Regression“ mit 5,4 % (94,6 % mit einem negativen Befund) und „Andere“ mit 5,9 % (94,1 % mit einem negativen Befund). Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant.

Für das Disease-free survival erwies sich als wichtigster prädiktiver Faktor das Ergebnis der Sentinellymphonodektomie. Patienten mit einem metastatischen Befall des Wächterlymphknotens hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 79,7 % im Gegensatz zu Patienten ohne Metastasen mit einer 5-Jahresüberlebensrate von

96,9 %. Auch Männer, Alter ≤ 40 Jahren und das Tumorcharakteristikum „Ulzeration“ waren mit einem etwas kürzerem Disease-free survival assoziiert. Diese Ergebnisse waren aber statistisch nicht signifikant. In der COX Regression hatten Patienten mit einem positiven Ergebnis der Sentnellymphonodektomie ein fast 15-fach erhöhtes Risiko erneut an einem malignem Melanom zu erkranken ($p = 0,003$).

Auch bei der Berechnung des Gesamtüberlebens („Overall survival“) war das Ergebnis der Sentnellymphonodektomie der wichtigste prädiktive Faktor. Patienten mit Metastasen im Wächterlymphknoten hatte eine 5-Jahresüberlebensrate von 78,6 % verglichen mit Patienten ohne Metastasen mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 100 % ($p = 0,016$). Männer hatten mit 93,2 % eine kürzere 5- Jahresüberlebensrate als Frauen mit 100 % ($p = 0,026$). Auch beim Primärcharakteristikum „ulzeriert“ lag die 5-Jahresüberlebensrate mit 66,7 % unter den 5-Jahresüberlebensraten der anderen Tumoreigenschaften wie „keine Angabe“ (98,3 %), „akrolentiginös“ (100 %), „knotig“ (100 %), „Regression“ (94,1 %) und „andere“ (93,8 %) ($p = 0,009$). In der COX-Regression hatten Patienten mit einem positiven Befund der Sentnellymphonodektomie ein fast 6-fach erhöhtes Risiko an ihrem Melanom zu versterben ($p = 0,035$). Damit konnte die Sentnellymphonodektomie als wichtiges prognostisches Verfahren bezüglich des Krankheitsprogresses und des Gesamtüberlebens bei malignen Melanomen $\leq 1,00$ mm bestätigt werden.

Einschränkungen in dieser Studie gab es insofern, dass es sich um eine Monozentrierstudie handelte, das heißt, dass die Patienten in einer Klinik diagnostiziert, therapiert und nachbeobachtet wurden und die Studie retrospektiv angelegt wurde. Auch war der Anteil an Patienten mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm mit 211 Patienten bezogen auf das Gesamtkollektiv mit 1234 gering und es hatten mit nur 18 der insgesamt 211 Patienten (8,5 %) mit einem malignen Melanom $\leq 1,00$ mm einen metastatischen Befall des Wächterlymphknotens. Ebenfalls war der Nachbeobachtungszeitraum von September 1996 bis November 2011 kurz.

Zusammenfassend kann hervorgehoben werden, dass gerade bei nodulär oder sekundär knotigen Tumoren sowie bei Patienten ≤ 40 Jahren, einer Tumordicke zwischen 0,76 - 1,00 mm und dem Tumorcharakteristikum „ulzeriert“ eine Sentnellymphonodektomie angeboten werden sollte. Unter Einbeziehung all dieser Faktoren können so weitere Therapieentscheidungen im Konsens mit den Patienten getroffen werden. Die Sentnellymphonodektomie bietet somit den Patienten eine wichtige Information über die Prognose und den Krankheitsverlauf.

5.2 MALIGNES MELANOM MIT EINER BRESLOW-TUMORDICKE $\geq 3,5$ MM

Dieses Kollektiv unserer retrospektiv angelegten Monozenterstudie bestand aus 172 Patienten mit einem malignen Melanom $\geq 3,5$ mm von denen 79 (45,9 %) einen positiven Befund in ihrer Wächterlymphknotenbiopsie hatten und 93 (54,1 %) einen negativen Befund. Die Ergebnisse der Daten lieferten wichtige Erkenntnisse über die Bedeutung einer Sentinellymphonodektomie bei Primärtumoren $\geq 3,5$ mm.

Ein wichtiger prädiktiver Faktor bezogen auf das Ergebnis der Sentinellymphonodektomie bei malignen Melanomen $\geq 3,5$ mm war die Variable „Geschlecht“. 59 der insgesamt 108 Männer (54,6 %) hatten einen metastatischen Befall des Wächterlymphknotens, bei 49 der 108 Männer (45,4 %) war der Befund negativ im Gegensatz zu den Frauen, bei denen bei 20 von 64 (31,2 %) der Befund positiv war und bei 44 von 64 negativ (68,8 %). Dieses Ergebnis war statistisch signifikant. Auch in der Regressionsanalyse wiesen Männer ein über 3-fach erhöhtes Risiko für einen Befall des Sentinellymphknotens auf ($p = 0,004$). Am häufigsten traten maligne Melanome $\geq 3,5$ mm und Metastasen im Wächterlymphknoten mit 53,8 % am Rumpf auf (46,2 % mit einem negativen Befund) oder mit 55,0 % an der unteren Extremität (45,0 % mit einem negativen Befund) auf, gefolgt von akral gelegenen malignen Melanomen mit 35,0 % (65,0 % mit einem negativen Befund), Melanomen an der oberen Extremität mit 26,3 % (73,7

% mit einem negativen Befund) und am Kopf mit 15,4 % (84,6 % mit einem negativen Befund) ($p = 0,017$). In der Regressionsanalyse gab es kein statistisch signifikantes Ergebnis bezogen auf die Lokalisation am Rumpf oder der unteren Extremität. Der überwiegende Anteil der Primärtumore $\geq 3,5$ mm mit positivem SLN-Befund war „nodulär oder sekundär knotig“ ($p = 0,02$). Das Risiko für Lymphknotenmetastasen war bei diesem Primärtumortyp mehr als 4-fach erhöht verglichen mit superfiziell spreitenden Melanomen ($p = 0,035$).

In den Altersgruppen zeigten die unter 40-Jährigen einen Trend für einen positiven Befund in der Sentinellymphonodektomie ($p = 0,063$). In der Regressionsanalyse hatte diese Altersgruppe ein über 6-fach erhöhtes Risiko für Metastasen im Wächterlymphknoten ($p = 0,006$).

Ein positiver Sentinellymphknotenstatus war sowohl mit einem kürzeren erkrankungsfreien Überleben als auch mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert. Beide Ergebnisse waren statistisch signifikant. In der COX-Regression konnte das Ergebnis der Sentinellymphonodektomie als unabhängiger Faktor sowohl für das erkrankungsfreie Überleben als auch für das Gesamtüberleben bestätigt werden. Patienten mit Metastasen im Wächterlymphknoten hatten ein

mehr als 3-fach erhöhtes Risiko erneut an einem malignen Melanom zu erkranken ($p \leq 0,05$) und ein fast 3-fach erhöhtes Risiko an dem Melanom zu versterben ($p = 0,001$).

Einschränkungen in der Studie gab es durch die geringe Anzahl an Patienten. Vom Gesamtklientel von 1234 Patienten hatten nur 172 Patienten ein malignes Melanom $\geq 3,5$ mm. Eine Erklärung dafür ist, dass es sich bei der Studie um eine retrospektive Monozentrierstudie handelte und nicht Patienten aus mehreren Zentren zusammengefasst wurden. Auch war die Nachbeobachtung von September 1996 bis November 2011 zu kurz.

Trotzdem konnte die Sentinelymphonodektomie als wichtiges Stagingverfahren bei malignen Melanomen $\geq 3,5$ mm bestätigt werden. Es konnte zwar kein therapeutischer Nutzen gefunden werden, dennoch hat die Sentinelymphonodektomie einen hohen prognostischen Aussagewert. In dieser Studie lieferten die Variablen Männer, Lokalisation an Rumpf oder unterer Extremität und nodulärer oder sekundär knotiger Primärtumortyp prädiktive Hinweise für einen metastatischen Befall des Wächterlymphknotens. Zudem zeigten Patienten mit einem Alter ≤ 40 Jahre einen Trend für einen positiven Sentinelymphknotenbefund. In der Regressionsanalyse konnten die Variablen Geschlecht, Alter ≤ 40 Jahren, Lokalisation und Primärtumortyp als unabhängige Prädiktoren bestätigt werden. Sowohl beim erkrankungsfreien Überleben als auch beim Gesamtüberleben konnte der SLN-Befund als unabhängiger prädiktiver Faktor herausgestellt werden.

Deshalb sollte auch in der Patientengruppe mit malignen Melanomen und einer Dicke des Primärtumors $\geq 3,5$ mm eine Entfernung des Wächterlymphknotens angeboten werden, da in dieser Studie die prognostische Bedeutung dieses Verfahrens bestätigt werden konnte. Dies ist wiederum wichtig, um gemeinsam mit dem Patienten das weitere Vorgehen wie beispielsweise eine adjuvante Therapie zu planen und auch um den Patienten genaue Aussagen hinsichtlich der Prognose und dem Gesamtüberleben geben zu können.

6 ANHANG

Tabelle 11: Stadieneinteilung malignes Melanom – pathologisch (7)

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	IIA
T3a	N0	M0	
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b oder N3c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a oder N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/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	Jedes N	M1	IV

Tabelle 12: Übersicht der Patientenmerkmale bei Primärtumoren $\leq 1,00$ mm

Histologischer Befund des Sentiellymphknotens	Negativ		Positiv				p-Wert
	193 (91,5%)		18 (8,5%)				
Charakteristik	Häufigkeit	Prozent	SLN-	SLN-Prozent	SLN+	SLN+ Prozent	
Geschlecht							
Männlich	132	62,6	122	92,4	10	7,6	0,521
Weiblich	79	37,4	71	89,9	8	10,1	
Altersgruppenverteilung							
≤ 40 Jahre	33	15,56	26	78,8	7	21,2	0,082
41 bis 50 Jahre	49	23,2	46	93,9	3	6,1	
51 bis 60 Jahre	54	25,6	51	94,4	3	5,6	
61 bis 70 Jahre	52	24,6	49	94,2	3	5,8	
≥ 71 Jahre	23	10,9	21	91,3	2	8,7	
Dicke des Primärtumors nach Breslow							
0,01 bis 0,25mm	4	1,9	4	100	0	0	0,681
0,26 bis 0,5mm	19	9,0	18	94,7	1	5,3	
0,51 bis 0,75mm	50	23,7	47	94,0	3	6,0	
0,76 bis 1,00mm	138	65,4	124	89,9	14	10,1	
Clark Level							
Clark Level II	23	10,9	23	100	0	0	0,168
Clark Level III	115	54,5	106	92,2	9	7,8	
Clark Level IV	73	34,6	64	87,7	9	12,3	
Lokalisation des Primärtumors							
Kopf	12	5,7	10	83,3	2	16,7	0,721
Rumpf	110	52,1	103	93,6	7	6,4	
Obere Extremität	22	10,4	20	90,9	2	9,1	
Untere Extremität	45	21,3	40	88,9	5	11,1	
Akral (Nase,Ohr,Hand,Fuss)	22	10,4	20	90,9	2	9,1	
Primärtumortyp							
Nodulär oder sekundär knotig	25	11,8	19	76,0	6	24,0	0,012
SSM	161	76,3	150	93,2	11	6,8	
Andere (spitzoid, desmoplastisch, ALM, MM Rezidiv)	25	11,8	24	96,0	1	4,0	
Primärtumorcharakteristika							
Keine Angabe	103	48,8	95	92,2	8	7,8	0,1
Akrolentiginös	9	4,3	8	88,9	1	11,1	
Knotig	15	7,1	14	93,3	1	6,7	
Ulzeriert	13	6,2	9	69,2	4	30,8	
Regression	37	17,5	35	94,6	2	5,4	
Andere (spitzoid, auf Nävus, nävoid, lokale Metastase, invasiv)	34	16,1	32	94,1	2	5,9	

Tabelle 13: Disease-free survival und Patientenmerkmale bei Primärtumoren $\leq 1,00$ mm

n=211	DFS				
	DFS in Monate	95%-Konfidenzintervall		p-Wert	5-Jahres Überlebensrate (%)
		Untere Grenze	Obere Grenze		
Histologischer Befund des Sentinellymphknotens					
Negativ	121,272	116,026	126,519	0,000	96,9
Positiv	75,439	57,296	93,582		79,7
Geschlecht					
Männlich	112,789	104,452	121,126	0,433	94,1
Weiblich	120,386	112,176	128,596		97,5
Altersgruppenverteilung					
≤ 40 Jahre	108,354	89,949	126,760	0,519	96,2
41 bis 50 Jahre	107,273	100,307	114,238		100,0
51 bis 60 Jahre	114,677	105,968	123,385		90,0
61 bis 70 Jahre	115,175	109,708	120,642		97,5
≥ 71 Jahre	72,333	66,465	78,201		100,0
Dicke des Primärtumors nach Breslow					
0,01 bis 0,25mm	*			0,499	100,0
0,26 bis 0,5mm					100,0
0,51 bis 0,75mm					88,8
0,76 bis 1,00mm					96,7
Clark-Level					
II	109,200	92,202	126,380	0,234	100,0
III	110,976	102,476	119,477		93,0
III	126,247	122,833	129,660		98,6
Lokalisation					
Kopf	*			0,488	100,0
Rumpf					93,0
Obere Extremität					100,0
Untere Extremität					95,7
Akral					100,0
Primärtumortyp					
Nodulär oder sekundär knotig	101,982	90,474	113,489	0,726	95,5
SSM	120,779	115,024	126,533		94,5
Andere (spitzoid, desmoplastisch, ALM,MM Rezidiv)	91,550	83,585	99,515		100,0
Primärtumorcharakteristika					
Keine Angabe	*			0,130	98,3
Akrolentiginös					100,0
Knotig					100,0
Ulzeriert					82,1
Regression					95,8
Andere (spitzoid, auf Nävus, nävoid, lokale Metastase, invasiv)					88,0

*Für die Variablen Primärtumordicke, Lokalgruppe und Primärtumorcharakteristikum wegen geringer Fallzahlen keine Berechnung möglich.

Tabelle 14: Overall survival bezogen auf histologischer Befund des Sentinellymphknotens und Altersgruppenverteilung bei Primärtumoren ≤ 1,00 mm

n=211	OS				
	OS in Monate	95%-Konfidenzintervall		p-Wert	5-Jahres Überlebensrate (%)
		Untere Grenze	Obere Grenze		
Histologischer Befund des Sentinellymphknotens					
Negativ	122,751	118,204	127,298	0,016	100
Positiv	104,643	76,689	132,597		78,6
Altersgruppenverteilung					
≤40 Jahre	114,756	98,165	131,346	0,736	77,8
41 bis 50 Jahre	107,867	101,934	113,800		93,3
51 bis 60 Jahre	119,389	113,171	125,606		94,5
61 bis 70 Jahre	115,105	109,507	120,704		97,4
≥71 Jahre	85,889	72,748	99,030		88,9

Tabelle 15: Overall survival und 5-Jahresüberlebensrate bei Patientenmerkmalen mit Primärtumoren ≤ 1,00 mm

	p-Wert	5-Jahres Überlebensrate (%)
Geschlecht		
Männlich	0,026	93,2
Weiblich		100,0
Dicke des Primärtumors nach Breslow		
0,01 bis 0,25mm	0,907	100,0
0,26 bis 0,50mm		90,9
0,51 bis 0,75mm		91,6
0,76 bis 1,00mm		97,8
Clark Level		
Clark Level II	0,071	100,0
Clark Level III		92,9
Clark Level IV		100,0
Lokalisation		
Kopf	0,380	100,0
Rumpf		93,5
Obere Extremität		92,9
Untere Extremität		100,0
Akral		100,0
Primärtumortyp		
Nodulär oder sekundär knotig	0,536	95,2
SSM		100,0
Andere (spitzoid, desmoplastisch, ALM, Melanom Rezidiv)		100,0
Primärtumorcharakteristika		
Keine Angabe	0,009	98,3
Akrolentiginös		100,0
Knotig		100,0
Ulzeriert		66,7
Regression		94,1
Andere (spitzoid, auf Nävus, nävoid, lokale Metastase, invasiv)		93,8

Tabelle 16: Übersicht der Patientenmerkmale bei Primärtumoren $\geq 3,5$ mm

Histologischer Befund des Sentinellymphknotens	Positiv		Negativ				p-Wert
	Häufigkeit	Prozent	SLN-	SLN-Prozent	SLN+	SLN+ Prozent	
	79 (45,9%)				93 (54,1%)		
Charakteristik							
Charakteristik	Häufigkeit	Prozent	SLN-	SLN-Prozent	SLN+	SLN+ Prozent	p-Wert
Geschlecht							
Männlich	108	62,8	49	45,4	59	54,6	0,003
Weiblich	64	37,2	44	68,8	20	31,2	
Altersverteilung							
≤ 40 Jahre	28	16,3	11	39,3	17	60,7	0,063
41 bis 50 Jahre	22	12,8	12	54,5	10	45,5	
51 bis 60 Jahre	48	27,9	24	50	24	50	
61 bis 70 Jahre	47	27,3	25	53,2	22	46,8	
≥ 71 Jahre	27	15,7	21	77,8	6	22,2	
Dicke des Primärtumors							
3,5 bis 4,00mm	59	34,3	34	57,6	25	42,4	0,573
4,01 bis 5,00mm	44	25,6	27	61,4	17	38,6	
5,01 bis 6,00mm	26	15,1	12	46,2	14	53,8	
6,01 bis 10,00mm	34	19,8	16	47,1	18	52,9	
$\geq 10,01$ mm	9	5,2	4	44,4	5	55,6	
Clark Level							
Clark Level II	3	1,7	2	66,7	1	33,3	0,643
Clark Level III	22	12,8	11	50	11	50	
Clark Level IV	105	61	54	51,4	51	48,6	
Clark Level V	42	24,4	26	61,9	16	38,1	
Lokalisation							
Kopf	13	7,6	11	84,6	2	15,4	0,017
Rumpf	80	46,5	37	46,2	43	53,8	
Obere Extremität	19	11	14	73,7	5	26,3	
Untere Extremität	40	23,3	18	45	22	55	
Akral (Nase, Ohr, Hand, Fuss)	20	11,6	13	65	7	35	
Primärtumortyp							
Nodulär oder sekundär knotig	139	80,8	66	47,5	73	52,5	0,02
SSM	17	9,9	14	82,4	3	17,6	
Andere (spitzoid, desmoplastisch, ALM, MM Rezidiv)	16	9,3	13	81,3	3	18,8	
Primärtumorcharakteristika							
Keine Angabe	28	16,3	15	53,6	13	46,4	0,33
Akrolentiginös	6	3,5	5	83,3	1	16,7	
Knotig	80	46,5	41	51,2	39	48,8	
Ulzeriert	48	27,9	26	54,2	22	45,8	
Regression	4	2,3	1	25	3	75	
Andere (spitzoid, auf Nävus, nävoid, lokale Metastase, invasiv)	6	3,5	5	83,3	1	16,7	

Tabelle 17: Disease-free survival und Patientenmerkmale bei Primärtumoren $\geq 3,5$ mm

n=172	DFS				
	DFS in Monaten	95%-Konfidenzintervall		p-Wert	5Jahres- überlebensrate (%)
		Untere Grenze	Obere Grenze		
Histologischer Befund des Sentinellymphknotens					
Negativ	80,266	69,069	91,464	0,000	71,6
Positiv	47,763	35,348	60,278		30,4
Geschlecht					
Männlich	58,102	47,152	69,052	0,062	44,2
Weiblich	78,249	60,951	95,546		59,6
Altersgruppenverteilung					
≤40 Jahre	44,890	30,789	58,990	0,545	37,1
41 bis 50 Jahre	79,774	57,546	102,002		65,2
51 bis 60 Jahre	71,377	53,686	89,068		55,4
61 bis 70 Jahre	55,198	40,944	69,451		51,6
≥71 Jahre	47,261	23,104	71,419		31,3
Dicke des Primärtumors nach Breslow					
3,5 bis 4,00mm	66,717	52,577	80,858	0,619	51,3
4,01 bis 5,00mm	50,917	37,977	63,857		49,1
5,01 bis 6,00mm	46,421	29,007	63,836		42,3
≥ 6,01mm	77,550	57,322	97,778		54,6
Clark-Level					
II	27,500	21,263	33,737	0,738	50,0
III	45,985	28,511	65,458		46,8
IV	71,881	58,709	85,052		52,2
V	52,671	39,052	66,289		47,0
Lokalisation des Primärtumors					
Kopf	37,979	22,277	53,682	0,418	53,5
Rumpf	54,793	42,820	66,766		42,0
Obere Extremität	57,152	44,244	70,060		77,5
Untere Extremität	69,535	49,410	89,659		53,6
Akral (Nase, Ohr, Hand, Fuß)	47,431	30,525	64,337		46,0
Primärtumortyp					
Nodulär oder sekundär knotig	66,341	55,112	77,569	0,656	47,5
Superfiziell spreitendes Melanom	36,742	25,767	47,718		54,1
Andere (spitzoid, desmoplastisch, ALM, MM rezidiv)	55,721	37,516	73,926		60,6
Primärtumorcharakteristika					
Keine Angabe	52,926	37,722	68,130	0,867	57,4
Akrolentiginös	40,000	10,904	69,096		50,0
Knotig	61,188	49,376	73,001		51,6
Ulzeriert	63,331	43,862	82,801		42,5
Regression	52,000	33,328	70,672		75,0

Tabelle 18: Overall survival und Patientenmerkmale bei Primärtumoren $\geq 3,5$ mm

n=172	OS				
	OS in Monaten	95%-Konfidenzintervall		p-Wert	5-Jahres Überlebensrate (%)
		Untere Grenze	Obere Grenze		
Histologischer Befund des Sentinellymphknotens					
Negativ	84,689	74,182	95,195	0,000	77,4
Positiv	66,638	53,705	79,571		39,5
Geschlecht					
Männlich	70,598	60,266	80,930	0,107	51,0
Weiblich	84,769	66,222	103,316		67,1
Altersgruppenverteilung					
≤ 40 Jahre	60,809	47,645	73,973	0,869	55,3
41 bis 50 Jahre	77,723	54,599	100,848		58,8
51 bis 60 Jahre	82,400	65,914	98,885		63,9
61 bis 70 Jahre	61,945	48,502	75,387		50,6
≥ 71 Jahre	60,334	34,608	86,060		39,0
Dicke des Primärtumors nach Breslow					
3,5-4,00mm	79,350	66,011	92,690	0,531	65,2
4,01-5,00mm	55,357	43,547	67,167		41,3
5,01-6,00mm	68,264	50,902	85,626		54,7
$\geq 6,01$ mm	87,220	66,897	107,543		58,4
Clark Level					
II	27,500	21,263	33,737	0,801	50,0
III	65,220	47,354	83,086		51,7
IV	84,240	71,878	96,603		58,1
V	65,049	53,194	76,903		55,2
Lokalisation					
Kopf	44,414	31,016	57,812	0,651	53,0
Rumpf	67,792	56,211	79,373		55,1
Obere Extremität	56,108	44,931	67,286		56,3
Untere Extremität	87,142	68,199	106,085		61,5
Akral (Nase, Ohr, Hand, Fuß)	66,692	48,661	84,722		53,5
Primärtumortyp					
Nodulär oder sekundär knotig	78,026	66,579	89,473	0,569	53,9
SSM	60,000	46,933	73,067		88,9
Andere (spitzoid, desmoplastisch, ALM, MM Rezidiv)	65,286	51,249	79,323		63,3
Primärtumorcharakteristika					
Keine Angabe	51,975	39,462	64,488	0,848	42,0
Akrolentiginös	53,500	27,190	79,810		75,0
Knotig	73,113	62,131	84,096		58,3
Ulzeriert	83,946	64,932	102,961		60,9
Regression	49,333	27,462	71,205		66,7
Andere	47,000	27,796	66,204		0

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Han, D., Yu, D., Zhao, X., et al. Sentinel node biopsy is indicated for thin melanomas ≥ 0.76 mm. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(11):S. 3335-3342.
2. Balch, C.M., Gershenwald, J.E., Soong, S.J., et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):S. 6199- 6206.
3. Han, D., Zager, J.S., Shyr, Y., et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):S. 4387-4393.
4. Mitteldorf, C., Bertsch, H.P., Jung, K., et al. Sentinel Node Biopsy Improves Prognostic Stratification in Patients with Thin (pT1) Melanomas and an Additional Risk Factor. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(7):S. 2252-2258.
5. Kunte, C., Geimer, T., Baumert, J., 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):S. 330-337.
6. Rondelli, F., Vedovati, M.C., Becattini, C., et al. Prognostic role of sentinel node biopsy in patients with thick melanoma: a meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(5):S. 560-565.
7. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.3 – Juli 2020, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.; 2020 [aktualisiert 23.09.2020]. Verfügbar auf: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf.
8. Roesch, A., Berking, C. Melanom. In: Plewig, G., Landthaler, M., Burgdorf, W.H.C., Hertl, M., Ruzicka, T., Herausgeber. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 2. 6. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2012. S. 1710-1726.
9. Garbe, C., Terheyden, P., Keilholz, U., et al. Therapie des Melanoms. *Deutsches Ärzteblatt*. 2008;105(49):S. 845-851.

10. Kaatsch, P. Krebs in Deutschland 2011/2012. Robert Koch Institut: Berlin. 2015.
11. Thompson, J.F., Scolyer, R.A., Kefford, R.F. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2005;365(9460):S. 687-701.
12. Garbe, C., Leiter, U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol*. 2009;27(1):S. 3-9.
13. de Vries, E., Bray, F.I., Coebergh, J.W., et al. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer*. 2003;107(1):S. 119-126.
14. Garbe, C., Blum, A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001;14(5):S. 280-290.
15. Lasithiotakis, K.G., Petrakis, I.E., Garbe, C. Cutaneous melanoma in the elderly: epidemiology, prognosis and treatment. *Melanoma Res*. 2010;20(3):S. 163-170.
16. Green, A.C., Baade, P., Coory, M., et al. Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):S. 1462-1467.
17. Morton, D.L., Thompson, J.F., Cochran, A.J., et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;370(7):S. 599-609.
18. Balch, C.M., Soong, S.J., Gershenwald, J.E., et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19(16):S. 3622-3634.
19. Miller, A.J., Mihm, M.C., Jr. Melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355(1):S. 51-65.
20. Eggermont, A.M., Spatz, A., Robert, C. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2014;383(9919):S. 816-827.

21. van Leeuwen, M.T., Webster, A.C., McCredie, M.R., et al. Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on risk of cancer: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2010;340:S. c570.
22. Herz, E. Malignes Melanom. In: Moll, I., Herausgeber. *Dermatologie*. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005. S. 323-336.
23. Clark, W.H.J., From, L., Bernardino, E.A., et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969;29(3):S. 705-727.
24. Sebastian, G., Herrmann, A. Klinik des primären Melanoms. In: Garbe, C., Herausgeber. *Management des Melanoms*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. S. 106-108.
25. Friedmann, R.J., Rigel, D.S. The clinical features of malignant melanoma. *Dermatol Clin*. 1985;3(2):S. 271-283.
26. Stolz, W., Riemann A., Cagnetta AB et al. ABCD rules of dermatoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma. *Eur J Dermatolog*. 1994;4:S. 521-527.
27. Pellacani, G., Cesinaro, A.M., Seidenari, S. In vivo assessment of melanocytic nests in nevi and melanomas by reflectance confocal microscopy. *Mod Pathol*. 2005;18(4):S. 469-474.
28. Pellacani, G., Cesinaro, A.M., Seidenari, S. In vivo confocal reflectance microscopy for the characterization of melanocytic nests and correlation with dermoscopy and histology. *Br J Dermatol*. 2005;152(2):S. 384-386.
29. Gerger, A., Koller, S., Kern, T., et al. Diagnostic applicability of in vivo confocal laser scanning microscopy in melanocytic skin tumors. *J Invest Dermatol*. 2005;124(3):S. 493-498.
30. Alarcon, I., Carrera, C., Palou, J., et al. Impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the number needed to treat melanoma in doubtful lesions. *Br J Dermatol*. 2014;170(4):S. 802-808.

31. Bafounta, M.L., Beauchet, A., Chagnon, S., et al. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2004;5(11):S. 673-680.
32. Mocellin, S., Zavagno, G., Nitti, D. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2008;123(10):S. 2370-2376.
33. Hafner, J., Schmid, M.H., Kempf, W., et al. Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol.* 2004;150(4):S. 677-686.
34. Xing, Y., Bronstein, Y., Ross, M.I., et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(2):S. 129-142.
35. Kruijff, S., Bastiaannet, E., Kobold, A.C., et al. S-100B concentrations predict disease-free survival in stage III melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(12):S. 3455-3462.
36. Nowecki, Z.I., Rutkowski, P., Kulik, J., et al. Molecular and biochemical testing in stage III melanoma: multimarker reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay of lymph fluid after lymph node dissection and preoperative serum lactate dehydrogenase level. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):S. 597-605.
37. Bosserhoff, A.K., Kaufmann, M., Kaluza, B., et al. Melanoma-inhibiting activity, a novel serum marker for progression of malignant melanoma. *Cancer Res.* 1997;57(15):S. 3149-3153.
38. Krähn, G., Kaskel, P., Sander, S., et al. S100 beta is a more reliable tumor marker in peripheral blood for patients with newly occurred melanoma metastases compared with MIA, albumin and lactate-dehydrogenase. *Anticancer Res.* 2001;21(2B):S. 1311-1316.
39. Tas, F., Yasasever, V., Duranyildiz, D., et al. Clinical value of protein S100 and melanoma-inhibitory activity (MIA) in malignant melanoma. *Am J Clin Oncol.* 2004;27(3):S. 225-228.

40. Dietlein, M., Krug, B., Groth, W., et al. Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose in advanced stages of malignant melanoma: a comparison of ultrasonographic and radiological methods of diagnosis. *Nucl Med Commun.* 1999;20(3):S. 255-261.
41. Kuan, A.K., Jackson, F.I., Hanson, J. Multimodality detection of metastatic melanoma. *J R Soc Med.* 1988;81(10):S. 579-582.
42. Stas, M., Stroobants, S., Dupont, P., et al. 18-FDG PET scan in the staging of recurrent melanoma: additional value and therapeutic impact. *Melanoma Res.* 2002;12(5):S. 479-490.
43. Goel, V.K., Lazar, A.J., Warneke, C.L., et al. Examination of mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol.* 2006;126(1):S. 154-160.
44. Ascierto, P.A., Schadendorf, D., Berking, C., et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):S. 249-256.
45. Carvajal, R.D., Antonescu, C.R., Wolchok, J.D., et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA.* 2011;305(22):S. 2327-2334.
46. Gershenwald, J.E. Melanoma of the Skin, in *AJCC Cancer Staging Manual.* Springer International Publishing. 2017:S. 563-585.
47. Breslow, A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 1970;172(5):S. 902-908.
48. Garbe, C., Cerroni, L., Kerl, H. Histopathologie des Melanoms. In: Garbe, C., Herausgeber. *Management des Melanoms.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. S. 156.
49. LeBoit, P.E., Burg, G., Weedon, D. . Pathology and Genetics of Skin Tumours. *World Health Organization Classification of Tumours.* 6 2005. S. 356.
50. Azzola, M.F., Shaw, H.M., Thompson, J.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):S. 1488-1498.

51. Kamyab-Hesary, K., Ghanadan, A., Balighi, K., et al. Immunohistochemical Staining in the Assessment of Melanoma Tumor Thickness. *Pathol Oncol Res*. 2019;26(2):S. 885-891.

52. Kashani-Sabet, M., Sagebiel, R.W., Ferreira, C.M., et al. Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma. *Arch Dermatol*. 2001;137(9):S. 1169-1173.

53. Gershenwald, J.E., Scolyer, R.A., Hess, K.R., et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):S. 472-492.

54. Picard, M., Pham Dang, N., D'Incan, M., et al. Is BRAF a prognostic factor in stage III skin melanoma? A retrospective study of 72 patients after positive sentinel lymph node dissection. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):S. 108-114.

55. Falkenius, J., Johansson, H., Tuominen, R., et al. Presence of immune cells, low tumor proliferation and wild type BRAF mutation status is associated with a favourable clinical outcome in stage III cutaneous melanoma. *BMC Cancer*. 2017;17(1):S. 584.

56. Thompson, J.F., Scolyer, R.A., Kefford, R.F. Melanoma - a management guide for GPs. *Aust Fam Physician*. 2012;41(7):S. 470-473.

57. Sladden, M.J., Balch, C., Barzilai, D.A., et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2009 Oct 7.

58. Garbe, C., Hauschild, A., Volkenandt, M., et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. *Melanoma Res*. 2008;18(1):S. 61-67.

59. Farshad, A., Burg, G., Panizzon, R., et al. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol*. 2002;146(6):S. 1042-1046.

60. Harwood, A.R. Conventional fractionated radiotherapy for 51 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983;9(7):S. 1019-1021.
61. Schmid-Wendtner, M.H., Brunner, B., Konz, B., et al. Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(3):S. 477-482.
62. Ang, K.K., Peters, L.J., Weber, R.S., et al. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;30(4):S. 795-798.
63. Stevens, G., Thompson, J.F., Firth, I., et al. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer.* 2000;88(1):S. 88-94.
64. Storper, I.S., Lee, S.P., Abemayor, E., et al. The role of radiation therapy in the treatment of head and neck cutaneous melanoma. *Am J Otolaryngol.* 1993;14(6):S. 426-431.
65. Mays, M.P., Martin, R.C., Burton, A., et al. Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel lymph node biopsy? *Cancer.* 2010;116(6):S. 1535-1544.
66. McMasters, K.M., Wong, S.L., Edwards, M.J., et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery.* 2001;130(2):S. 151-156.
67. Morton, D.L., Thompson, J.F., Cochran, A.J., et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006;355(13):S. 1307-1317.
68. Testori, A., De Salvo, G.L., Montesco, M.C., 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):S. 2018-2027.
69. Valsecchi, M.E., Silbermins, D., de Rosa, N., et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):S. 1479-1487.

70. Warycha, M.A., Zakrzewski, J., Ni, Q., et al. Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (≤ 1 mm). *Cancer*. 2009;115(4):S. 869-879.
71. Morton, D.L., Wen, D.R., Wong, J.H., et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127(4):S. 392-399.
72. Mitteldorf, C., Bertsch, H.P., Zapf, A., et al. Cutting a sentinel lymph node into slices is the optimal first step for examination of sentinel lymph nodes in melanoma patients. *Mod Pathol*. 2009;22(12):S. 1622-1627.
73. Shidham, V.B., Qi, D.Y., Acker, S., 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):S. 1039-1046.
74. Satzger, I., Meier, A., Hoy, L., et al. Sentinel node dissection delays recurrence and prolongs melanoma-related survival: an analysis of 673 patients from a single center with long-term follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(2):S. 514- 520.
75. Satzger, I., Meier, A., Zapf, A., et al. Is there a therapeutic benefit of complete lymph node dissection in melanoma patients with low tumor burden in the sentinel node? *Melanoma Res*. 2014;24(5):S. 454-461.
76. Baldwin, B.T., Cherpelis, B.S., Sondak, V., et al. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28(3):S. 319-323.
77. Faries, M.B., Thompson, J.F., Cochran, A.J., et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376(23):S. 2211-2222.
78. van der Ploeg, I.M., Kroon, B.B., Antonini, N., et al. Is completion lymph node dissection needed in case of minimal melanoma metastasis in the sentinel node? *Ann Surg*. 2009;249(6):S. 1003-1007.
79. Balch, C.M., Gershenwald, J.E., Soong, S.J., et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of

nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):S.2452-2459.

80. Meier, A., Satzger, I., Volker, B., et al. Comparison of classification systems in melanoma sentinel lymph nodes--an analysis of 697 patients from a single center. *Cancer.* 2010;116(13):S. 3178-3188.

81. Nagaraja, V., Eslick, G.D. 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):S. 669-680.

82. van der Ploeg, A.P., Haydu, L.E., Spillane, A.J., 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):S. 149-157.

83. van der Ploeg, A.P., van Akkooi, A.C., Rutkowski, 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):S. 2206-2214.

84. van der Ploeg, A.P., van Akkooi, A.C., Rutkowski, P., et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma without immediate completion lymph node dissection. *Br J Surg.* 2012;99(10):S. 1396-1405.

85. Starz, H., Balda, B.-R., Krämer, K.-U., 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):S. 2110-2121.

86. Grob, J.J., Dreno, B., de la Salmonière, P., et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet.* 1998;351(9120):S. 1905-1910.

87. Pehamberger, H., Soyer, H.P., Steiner, A., et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):S. 1425-1429.

88. Garbe, C., Eigentler, T.K., Keilholz, U., et al. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*. 2011;16(1):S. 5-24.
89. Lens, M.B., Dawes, M. Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2002;20(7):S. 1818-1825.
90. Mocellin, S., Pasquali, S., Rossi, C.R., et al. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(7):S. 493-501.
91. Pirard, D., Heenen, M., Melot, C., et al. Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. *Dermatology*. 2004;208(1):S. 43-48.
92. Verma, S., Quirt, I., McCreedy, D., et al. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer*. 2006;106(7):S. 1431-1442.
93. Wheatley, K., Ives, N., Hancock, B., et al. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev*. 2003;29(4):S. 241-252.
94. Ives, N.J., Suci, S., Eggermont, A.M.M., et al. Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017;82:S. 171-183.
95. Sleijfer, S., Bannink, M., Van Gool, A.R., et al. Side effects of interferon- alpha therapy. *Pharm World Sci*. 2005;27(6):S. 423-431.
96. Eggermont, A.M., Chiarion-Sileni, V., Grob, J.J., et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2016;375(19):S. 1845-1855.
97. Spratt, D.E., Gordon Spratt, E.A., Wu, S., et al. Efficacy of skin-directed therapy for cutaneous metastases from advanced cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2014;32(28):S. 3144-3155.

98. Sisti, A., Sisti, G., Oranges, C.M. Topical treatment of melanoma skin metastases with imiquimod: a review. *Dermatol Online J* [Internet]. 2014 Dec 12; 21(2).
99. Mali, B., Jarm, T., Snoj, M., et al. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(1):S. 4-16.
100. Byrne, C.M., Thompson, J.F., Johnston, H., et al. Treatment of metastatic melanoma using electroporation therapy with bleomycin (electrochemotherapy). *Melanoma Res*. 2005;15(1):S. 45-51.
101. Andtbacka, R.H., Kaufman, H.L., Collichio, F., et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(25):S. 2780-2788.
102. Sersa, G., Stabuc, B., Cemazar, M., et al. Electrochemotherapy with cisplatin: clinical experience in malignant melanoma patients. *Clin Cancer Res*. 2000;6(3):S. 863-867.
103. Damian, D.L., Shannon, K.F., Saw, R.P., et al. Topical diphenylpicrylhydrazyl immunotherapy for cutaneous metastatic melanoma. *Australas J Dermatol*. 2009;50(4):S. 266-271.
104. Dehesa, L.A., Vilar-Alejo, J., Valerón-Almazán, P., et al. Experience in the treatment of cutaneous in-transit melanoma metastases and satellitosis with intralesional interleukin-2. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100(7):S. 571-585. Experiencia en el tratamiento de satellitosis y metástasis cutáneas en tránsito de melanoma con interleucina 2 intralesional.
105. Gaudy, C., Richard, M.A., Folchetti, G., et al. Randomized controlled study of electrochemotherapy in the local treatment of skin metastases of melanoma. *J Cutan Med Surg*. 2006;10(3):S. 115-121.
106. Green, D.S., Bodman-Smith, M.D., Dalglish, A.G., et al. Phase I/II study of topical imiquimod and intralesional interleukin-2 in the treatment of accessible metastases in malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 2007;156(2):S. 337-345.

107. Radny, P., Caroli, U.M., Bauer, J., et al. Phase II trial of intralesional therapy with interleukin-2 in soft-tissue melanoma metastases. *Br J Cancer*. 2003;89(9):S. 1620-1626.
108. Rols, M.P., Bachaud, J.M., Giraud, P., et al. Electrochemotherapy of cutaneous metastases in malignant melanoma. *Melanoma Res*. 2000;10(5):S. 468-474.
109. Weide, B., Derhovanessian, E., Pflugfelder, A., et al. High response rate after intratumoral treatment with interleukin-2: results from a phase 2 study in 51 patients with metastasized melanoma. *Cancer*. 2010;116(17):S. 4139-4146.
110. Eggermont, A.M.M., Blank, C.U., Mandala, M., et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018;378(19):S. 1789-1801.
111. Weber, J., Mandala, M., Del Vecchio, M., et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):S. 1824-1835.
112. Robert, C., Schachter, J., Long, G.V., et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):S. 2521-2532.
113. Robert, C., Long, G.V., Brady, B., et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):S. 320-330.
114. Long, G.V., Hauschild, A., Santinami, M., et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):S. 1813-1823.
115. Agrawal, S., Kane, J.M., 3rd, Guadagnolo, B.A., et al. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer*. 2009;115(24):S. 5836-5844.
116. Bibault, J.E., Dewas, S., Mirabel, X., et al. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiat Oncol*. 2011;6:S. 12.

117. Creagan, E.T., Cupps, R.E., Ivins, J.C., et al. Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study. *Cancer*. 1978;42(5):S. 2206-2210.
118. Gojkovič-Horvat, A., Jančar, B., Blas, M., et al. Adjuvant radiotherapy for palpable melanoma metastases to the groin: when to irradiate? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):S. 310-316.
119. Hamming-Vrieze, O., Balm, A.J., Heemsbergen, W.D., et al. Regional control of melanoma neck node metastasis after selective neck dissection with or without adjuvant radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(8):S. 795-800.
120. Moncrieff, M.D., Martin, R., O'Brien, C.J., et al. Adjuvant postoperative radiotherapy to the cervical lymph nodes in cutaneous melanoma: is there any benefit for high-risk patients? *Ann Surg Oncol*. 2008;15(11):S. 3022-3027.
121. O'Brien, C.J., Petersen-Schaefer, K., Stevens, G.N., et al. Adjuvant radiotherapy following neck dissection and parotidectomy for metastatic malignant melanoma. *Head Neck*. 1997;19(7):S. 589-594.
122. Shen, P., Wanek, L.A., Morton, D.L. Is adjuvant radiotherapy necessary after positive lymph node dissection in head and neck melanomas? *Ann Surg Oncol*. 2000;7(8):S. 554-561.
123. Strojan, P., Jancar, B., Cemazar, M., et al. Melanoma metastases to the neck nodes: role of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(4):S. 1039-1045.
124. Barbour, S., Mark Smithers, B., Allan, C., et al. Patterns of Recurrence in Patients with Stage IIIB/C Cutaneous Melanoma of the Head and Neck Following Surgery With and Without Adjuvant Radiation Therapy: Is Isolated Regional Recurrence Salvageable? *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):S. 4052-4059.
125. Danish, H.H., Patel, K.R., Switchenko, J.M., et al. The influence of postoperative lymph node radiation therapy on overall survival of patients with stage III melanoma, a National Cancer Database analysis. *Melanoma Res*. 2016;26(6):S. 595-603.

126. Henderson, M.A., Burmeister, B.H., Ainslie, J., et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):S. 1049-1060.
127. Mendenhall, W.M., Shaw, C., Amdur, R.J., et al. Surgery and adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma considered high-risk for local-regional recurrence. *Am J Otolaryngol.* 2013;34(4):S. 320-322.
128. Pinkham, M.B., Foote, M.C., Burmeister, E., et al. Stage III melanoma in the axilla: patterns of regional recurrence after surgery with and without adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(4):S. 702-708.
129. Faries, M.B., Thompson, J.F., Cochran, A.J., et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017:S. 2211-2222.
130. Brand, C.U., Ellwanger, U., Stroebel, W., et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. *Cancer.* 1997;79(12):S. 2345-2353.
131. Leo, F., Cagini, L., Rocmans, P., et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer.* 2000;83(5):S. 569-572.
132. Sanki, A., Scolyer, R.A., Thompson, J.F. Surgery for melanoma metastases of the gastrointestinal tract: indications and results. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(3):S. 313-319.
133. Long, G.V., Flaherty, K.T., Stroyakovskiy, D., et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol.* 2017;28(7):S. 1631-1639.
134. Robert, C., Karaszewska, B., Schachter, J., et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372(1):S. 30-39.

135. Larkin, J., Ascierto, P.A., Dreno, B., et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):S. 1867- 1876.
136. Guo, J., Si, L., Kong, Y., et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol.* 2011;29(21):S. 2904-2909.
137. Hodi, F.S., O'Day, S.J., McDermott, D.F., et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):S. 711-723.
138. Larkin, J., Hodi, F.S., Wolchok, J.D. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(13):S. 1270-1271.
139. Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364(26):S. 2517-2526.
140. Weber, J.S., D'Angelo, S.P., Minor, D., et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):S. 375-384.
141. Sause, W.T., Cooper, J.S., Rush, S., et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20(3):S. 429-432.
142. Herbert, S.H., Solin, L.J., Rate, W.R., et al. The effect of palliative radiation therapy on epidural compression due to metastatic malignant melanoma. *Cancer.* 1991;67(10):S. 2472-2476.
143. Engin, K., Tupchong, L., Waterman, F.M., et al. Hyperthermia and radiation in advanced malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25(1):S. 87- 94.

144. Katz, H.R. The results of different fractionation schemes in the palliative irradiation of metastatic melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981;7(7):S. 907-911.
145. Konefal, J.B., Emami, B., Pilepich, M.V. Malignant melanoma: analysis of dose fractionation in radiation therapy. *Radiology.* 1987;164(3):S. 607-610.
146. Pyrhönen, S.O., Kajanti, M.J. The use of large fractions in radiotherapy for malignant melanoma. *Radiother Oncol.* 1992;24(3):S. 195-197.
147. Richtig, E., Ludwig, R., Kerl, H., et al. Organ- and treatment-specific local response rates to systemic and local treatment modalities in stage IV melanoma. *Br J Dermatol.* 2005;153(5):S. 925-931.
148. Rounsaville, M.C., Cantril, S.T., Fontanesi, J., et al. Radiotherapy in the management of cutaneous melanoma: effect of time, dose, and fractionation. *Front Radiat Ther Oncol.* 1988;22:S. 62-78.
149. Seegenschmiedt, M.H., Keilholz, L., Altendorf-Hofmann, A., et al. Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44(3):S. 607-618.
150. Strauss, A., Dritschilo, A., Nathanson, L., et al. Radiation therapy of malignant melanomas: an evaluation of clinically used fractionation schemes. *Cancer.* 1981;47(6):S. 1262-1266.
151. Mornex, F., Thomas, L., Mohr, P., et al. A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res.* 2003;13(1):S. 97-103.
152. Dicker, T.J., Kavanagh, G.M., Herd, R.M., et al. A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma. *Scottish Melanoma Group. Br J Dermatol.* 1999;140(2):S. 249-254.

153. Hohnheiser, A.M., Gefeller, O., Gohl, J., et al. Malignant melanoma of the skin: long-term follow-up and time to first recurrence. *World J Surg.* 2011;35(3):S. 580-589.
154. Rueth, N.M., Groth, S.S., Tuttle, T.M., et al. Conditional survival after surgical treatment of melanoma: an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):S. 1662-1668.
155. Trotter, S.C., Sroa, N., Winkelmann, R.R., et al. A Global Review of Melanoma Follow-up Guidelines. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(9):S. 18-26.
156. Rychetnik, L., McCaffery, K., Morton, R.L., et al. Follow-up of early stage melanoma: specialist clinician perspectives on the functions of follow-up and implications for extending follow-up intervals. *J Surg Oncol.* 2013;107(5):S. 463-468.
157. Mitchell, J., Callaghan, P., Street, J., et al. The experience of melanoma follow-up care: an online survey of patients in australia. *J Skin Cancer.* 2014;2014:S.429149.
158. Coit, D.G., Thompson, J.A., Algazi, A., et al. NCCN Guidelines Insights: Melanoma, Version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(8):S. 945-958.
159. Garbe, C., Paul, A., Kohler-Spath, H., et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol.* 2003;21(3):S. 520-529.
160. Leiter, U., Buettner, P.G., Eigentler, T.K., et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(1):S. 37-45.
161. Poo-Hwu, W.J., Ariyan, S., Lamb, L., et al. Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I-III malignant melanoma. *Cancer.* 1999;86(11):S. 2252-2258.
162. Moloney, F.J., Guitera, P., Coates, E., et al. Detection of primary melanoma in individuals at extreme high risk: a prospective 5-year follow-up study. *JAMA Dermatol.* 2014;150(8):S. 819-827.

163. Ferrone, C.R., Ben Porat, L., Panageas, K.S., et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA*. 2005;294(13):S. 1647-1654.
164. Podlipnik, S., Carrera, C., Sanchez, M., et al. Performance of diagnostic tests in an intensive follow-up protocol for patients with American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage IIB, IIC, and III localized primary melanoma: A prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):S. 516-524.
165. Bassères, N., Grob, J.J., Richard, M.A., et al. Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology*. 1995;191(3):S. 199-203.
166. Hengge, U.R., Wallerand, A., Stutzki, A., et al. Cost-effectiveness of reduced follow-up in malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(10):S. 898-907.
167. Voit, C., Mayer, T., Kron, M., et al. Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. *Cancer*. 2001;91(12):S. 2409-2416.
168. Cromwell, K.D., Ross, M.I., Xing, Y., et al. Variability in melanoma post-treatment surveillance practices by country and physician specialty: a systematic review. *Melanoma Res*. 2012;22(5):S. 376-385.
169. Rutkowski, P., Lugowska, I. Follow-up in melanoma patients. *Memo*. 2014;7(2):S. 83-86.
170. Garbe, C., Leiter, U., Ellwanger, U., et al. Diagnostic value and prognostic significance of protein S-100beta, melanoma-inhibitory activity, and tyrosinase/MART-1 reverse transcription-polymerase chain reaction in the follow-up of high-risk melanoma patients. *Cancer*. 2003;97(7):S. 1737-1745.
171. Aukema, T.S., Olmos, R.A., Korse, C.M., et al. Utility of FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with increased serum S-100B level during follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):S. 1657-1661.

172. Rinne, D., Baum, R.P., Hör, G., et al. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. *Cancer*. 1998;82(9):S. 1664-1671.
173. DeRose, E.R., Pleet, A., Wang, W., et al. Utility of 3-year torso computed tomography and head imaging in asymptomatic patients with high-risk melanoma. *Melanoma Res*. 2011;21(4):S. 364-369.
174. Hausmann, D., Jochum, S., Utikal, J., et al. Comparison of the diagnostic accuracy of whole-body MRI and whole-body CT in stage III/IV malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(3):S. 212-222.
175. Romano, E., Scordo, M., Dusza, S.W., et al. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol*. 2010;28(18):S. 3042-3047.
176. Strobel, K., Dummer, R., Husarik, D.B., et al. High-risk melanoma: accuracy of FDG PET/CT with added CT morphologic information for detection of metastases. *Radiology*. 2007;244(2):S. 566-574.
177. Brown, R.E., Stromberg, A.J., Hagendoorn, L.J., et al. Surveillance after surgical treatment of melanoma: futility of routine chest radiography. *Surgery*. 2010;148(4):S. 711-716; discussion 716-717.
178. Morton, R.L., Craig, J.C., Thompson, J.F. The role of surveillance chest X-rays in the follow-up of high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(3):S. 571-577.
179. Kaufmann, P.M., Crone-Münzebrock, W. Tumor follow-up using sonography and computed tomography in the abdominal region of patients with malignant melanoma. *Aktuelle Radiol*. 1992;2(2):S. 81-85. Tumornachsorge mittels Sonographie und Computertomographie im Bereich des Abdomens bei Patienten mit malignem Melanom.
180. Hofmann, U., Szedlak, M., Rittgen, W., et al. Primary staging and follow-up in melanoma patients--monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer*. 2002;87(2):S. 151-157.

181. Kersey, P.A., Iscoe, N.A., Gapski, J.A., et al. The value of staging and serial follow-up investigations in patients with completely resected, primary, cutaneous malignant melanoma. *Br J Surg.* 1985;72(8):S. 614-617.
182. Kaufmann, R., Podda, M., Landes, E. Entfernung des Schildwächterlymphknotens (Sentinel-Lymphonodektomie). *Dermatologische Operationen.* 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005. S. 206-208.
183. Balch, C.M., Buzaid, A.C., Soong, S.J., et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2001;19(16):S. 3635-3648.
184. Hauschild, A., Weichenthal, M., Rass, K., et al. Efficacy of low-dose interferon α 2a 18 versus 60 months of treatment in patients with primary melanoma of \geq 1.5 mm tumor thickness: results of a randomized phase III DeCOG trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):S. 841-846.
185. Garbe, C., Hauschild, A., Volkenandt, M., et al. Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. *Melanoma Res.* 2008;18(2):S. 152-160.
186. Garbe, C., Hauschild, A., Volkenandt, M., et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. *Melanoma Res.* 2008;18(1):S. 61-67.
187. Garbe, C., Hauschild, A., Volkenandt, M., et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma Res.* 2007;17(6):S. 393-399.
188. Sinnamon, A.J., Neuwirth, M.G., Yalamanchi, P., et al. Association Between Patient Age and Lymph Node Positivity in Thin Melanoma. *JAMA Dermatol.* 2017;153(9):S. 866-873.
189. Friedman, C., Lyon, M., Torphy, R.J., et al. A nomogram to predict node positivity in patients with thin melanomas helps inform shared patient decisionmaking. *J Surg Oncol.* 2019;120(7):S. 1276-1283.

190. Herbert, G., Karakousis, G.C., Bartlett, E.K., et al. Transected thin melanoma: Implications for sentinel lymph node staging. *J Surg Oncol.* 2018;117(4):S. 567-571.
191. Egger, M.E., Stevenson, M., Bhutiani, N., et al. Should Sentinel Lymph Node Biopsy Be Performed for All T1b Melanomas in the New 8(th) Edition American Joint Committee on Cancer Staging System? *J Am Coll Surg.* 2019;228(4):S. 466-472.
192. Kocsis, A., Karsko, L., Kurgyis, Z., et al. Is it Necessary to Perform Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Melanoma? A Retrospective Single Center Analysis. *Pathol Oncol Res.* 2019;26(3):S. 1861-1868.
193. Piazzalunga, D., Ceresoli, M., Allievi, N., et al. Can sentinel node biopsy be safely omitted in thin melanoma? Risk factor analysis of 1272 multicenter prospective cases. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(5):S. 820-824.
194. Lyth, J., Falk, M., Maroti, M., et al. Prognostic risk factors of first recurrence in patients with primary stages I-II cutaneous malignant melanoma - from the population-based Swedish melanoma register. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(9):S. 1468-1474.
195. Conic, R.R.Z., Ko, J., Damiani, G., et al. Predictors of sentinel lymph node positivity in thin melanoma using the National Cancer Database. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):S. 441-447.
196. Tejera-Vaquerizo, A., Ribero, S., Puig, S., et al. Survival analysis and sentinel lymph node status in thin cutaneous melanoma: A multicenter observational study. *Cancer Med.* 2019;8(9):S. 4235-4244.
197. Cordeiro, E., Gervais, M.K., Shah, P.S., et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(13):S. 4178-4188.
198. Wrightson, W.R., Wong, S.L., Edwards, M.J., et al. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(6):S. 676-680.

199. Isaksson, K., Mikiver, R., Eriksson, H., et al. Survival in 31 670 patients with thin melanomas - a Swedish population-based study. *Br J Dermatol*. 2020;184(1):S. 60-67.
200. Durham, A.B., Schwartz, J.L., Lowe, L., et al. The natural history of thin melanoma and the utility of sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol*. 2017;116(8):S. 1185-1192.
201. Seyed Jafari, S.M., Jäckle, P., Michel, A., et al. Prognostic value of sentinel lymph node biopsy in melanomas of different Breslow's thickness. *Swiss Med Wkly [Internet]*. 2016; 146:w14358.
202. Rodríguez-Lomba, E., Marquez-Rodas, I., Mercader-Cidoncha, E., et al. Why do patients with thick melanoma have different outcomes? A retrospective epidemiological and survival analysis. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(8):S. 1055-1057.
203. Claeson, M., Baade, P., Brown, S., et al. Clinicopathological factors associated with death from thin (≤ 1.00 mm) melanoma. *Br J Dermatol*. 2019;182(4):S. 927-931.
204. Song, Y., Azari, F.S., Metzger, D.A., et al. Practice Patterns and Prognostic Value of Sentinel Lymph Node Biopsy for Thick Melanoma: A National Cancer Database Study. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):S. 4651-4662.
205. El Sharouni, M.A., Witkamp, A.J., Sigurdsson, V., et al. Thick melanomas without lymph node metastases: A forgotten group with poor prognosis. *Eur J Surg Oncol*. 2019;46(5):S. 918-923.
206. Blakely, A.M., Cohen, J.T., Comissiong, D.S., et al. Prognosis and Management of Thick and Ultrathick Melanoma. *Am J Clin Oncol*. 2019;42(11):S. 824-829.
207. Rodriguez Otero, J.C., Dagatti, M.S., Fernandez Bussy, R., et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Thick Primary Cutaneous Melanoma. *World J Oncol*. 2019;10(2):S. 112-117.

208. Boada, A., Tejera-Vaquerizo, A., Ribero, S., et al. Factors associated with sentinel lymph node status and prognostic role of completion lymph node dissection for thick melanoma. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(2):S. 263-271.
209. de Oliveira Filho, R.S., da Silva, A.M., de Oliveira, D.A., et al. Sentinel node biopsy should not be recommended for patients with thick melanoma. *Rev Col Bras Cir.* 2013;40(2):S. 127-129.
210. Bello, D.M., Han, G., Jackson, L., et al. The Prognostic Significance of Sentinel Lymph Node Status for Patients with Thick Melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(Suppl 5):S. 938-945.
211. Boada, A., Tejera-Vaquerizo, A., Ribero, S., et al. Author's reply to: Prognosis of sentinel lymph node biopsy in patients with thick melanoma by a propensity score matching prospective study. *Int J Cancer.* 2018;142(7):S. 1504.
212. de Rosa, N., Lyman, G.H., Silbermins, D., et al. Sentinel node biopsy for head and neck melanoma: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145(3):S. 375-382.
213. Doepker, M.P., Yamamoto, M., Applebaum, M.A., et al. Comparison of Single-Photon Emission Computed Tomography-Computed Tomography (SPECT/CT) and Conventional Planar Lymphoscintigraphy for Sentinel Node Localization in Patients with Cutaneous Malignancies. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(2):S. 355-361.
214. Robinson, E.M., Rosenbaum, B.E., Zhang, Y., et al. Association between Ki-67 expression and clinical outcomes among patients with clinically node-negative, thick primary melanoma who underwent nodal staging. *J Surg Oncol.* 2018;118(1):S. 150-156.

8 DANKSAGUNG

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. L. French, ärztlicher Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München, für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit an seiner Klinik zu erstellen.

Besonders bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. C. Kunte für die fachliche Unterstützung, die schnelle Hilfestellung bei Fragen, die Motivation, die konstruktive Kritik und große Geduld.

Ich möchte mich auch bei Herrn Dr. med. T. Geimer bedanken für die anfängliche Betreuung und Hilfestellung bei der Erstellung meiner Dissertationsarbeit.

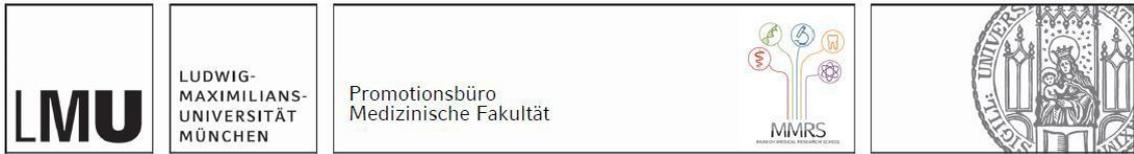
Herrn Dr. J. Baumert danke ich für die schnelle und unkomplizierte Hilfe bei Statistikfragen.

Frau Dr. med. A. Spierer danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit bei der Erstellung der SPSS Tabellen zu Beginn der Dissertationsarbeit, außerdem für die motivierenden Gespräche und die große Hilfsbereitschaft.

Herzlichen Dank auch meiner Familie, die mich immer unterstützt und den Rücken frei gehalten hat, um meine Doktorarbeit fertigzustellen. Besonders möchte ich meinem Mann danken für die Motivation und die Geduld gerade in der letzten Phase der Fertigstellung. Auch meinem Schwiegervater Herrn Dr. med. W. Czudnochowsky und Herrn V. Addinger für die konstruktiven Vorschläge zur Verbesserung meiner Arbeit und meiner Nichte Frau H. Dehne für die technische Hilfestellung.

Besonderen Dank auch an meinen Vater, der mich zu Beginn der Doktorarbeit immer motiviert hat und die Fertigstellung leider nicht mehr miterleben kann. Diese Arbeit ist ihm gewidmet.

9 AFFIDAVIT



Eidesstattliche Versicherung

Röber, Sabine

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

Analyse prognostischer Faktoren zur Risikoabschätzung einer Lymphknotenmetastasierung nach Sentinellymphonodektomie bei malignen Melanomen mit einer Tumordicke $\leq 1,00$ mm und malignen Melanomen mit einer Tumordicke $\geq 3,5$ mm

-Eine retrospektive Studie-

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

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

München, der 01.06.2022

Sabine Röber