

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. Matthias Glanemann

**Die chirurgische komplettierende Lymphadenektomie als Therapie beim Malignen  
Melanom**

Komplikationen, Rezidiv- und Überlebenswahrscheinlichkeit im Homburger Patientenkollektiv

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

Vorgelegt von: Rebecca Kaooh geb. Gretter

geb. am: 01.08.1993 in Germersheim

# Inhalt

1. Zusammenfassung .....	5
2. Einleitung.....	9
2.1. Pathologie .....	9
2.2. Epidemiologie .....	9
2.3. Risikofaktoren.....	9
2.4. Immunologie.....	10
2.5. Einteilung.....	11
2.6. Klassifikation.....	12
2.7. Prognostische Faktoren.....	15
2.8. Diagnostik.....	17
2.8.1. Primärexzision.....	17
2.8.2. Wächterlymphknoten-Biopsie.....	17
2.8.3. Weiterführende Ausbreitungsdiagnostik.....	19
2.8.3.1. Initiale Ausbreitungsdiagnostik Stadium 1 bis 2 B.....	19
2.8.3.2. Ausbreitungsdiagnostik Stadium 2 C und 3 .....	20
2.8.3.3. Ausbreitungsdiagnostik Stadium 4.....	20
2.9. Therapie .....	21
2.9.1. Primärversorgung.....	21
2.9.2. Lokoregionale Metastasierung .....	21
2.9.3. Komplikationen.....	23
2.9.4. Adjuvante Therapie .....	24
2.9.5. Fernmetastasen .....	25
2.10. Fragestellung .....	26
3. Material und Methodik.....	28
3.1. Patientenkollektiv.....	28
3.2. Statistik.....	28
3.3. Operatives Vorgehen.....	29

3.3.1.	Sentinel-Lymphknoten-Diagnostik .....	29
3.3.2.	Lymphadenektomie .....	30
3.3.2.1.	Axilläre Lymphadenektomie .....	31
3.3.2.2.	Inguinale Lymphadenektomie .....	31
3.3.2.3.	Histologische Aufarbeitung .....	32
4.	Ergebnisse.....	33
4.1.	Deskriptive Statistik .....	33
4.1.1.	Auswertung der allgemeinen Patientenangaben .....	33
4.1.2.	Auswertung der Primärtumordaten.....	33
4.1.3.	Auswertung der Wächterlymphknoten-Daten .....	36
4.1.4.	Auswertung der Lymphadenektomiedaten .....	37
4.1.5.	Auswertung der Operationsdaten.....	39
4.1.6.	Auswertung der Komplikationen.....	40
4.1.7.	Anzahl an Komplikationen im axillären und inguinalen Bereich .....	42
4.1.8.	Auswertung der Rezidive .....	43
4.1.9.	Nachgewiesener Tod .....	44
4.2.	Logistische Regression.....	45
4.2.1.	Postoperative Nachblutung .....	45
4.2.2.	Wundheilungsstörung.....	47
4.2.3.	Lymphfistel.....	48
4.2.4.	Infizierte Lymphozele .....	50
4.2.5.	Störung der Sensibilität .....	51
4.3.	Rezidivwahrscheinlichkeit .....	53
4.4.	Prädiktoren hinsichtlich eines positiven NSLN .....	55
4.5.	Cox-Regression/Kaplan-Meier-Kurve.....	57
5.	Diskussion .....	63
5.1.	Vergleich mit weiteren Studien.....	64
5.1.1.	Patientendaten .....	64
5.1.2.	Komplikationen.....	64

5.1.3.	Auftreten von Rezidiven .....	73
5.1.4.	Prädiktoren für einen positiven Wächterlymphknoten .....	82
5.1.5.	Gesamtüberleben.....	91
5.2.	Adjuvante Therapie.....	94
5.3.	Ausblick .....	96
6.	Abkürzungsverzeichnis .....	98
7.	Literaturverzeichnis.....	100
8.	Dank.....	113
9.	Lebenslauf .....	114

# 1. Zusammenfassung

## Hintergrund und Ziele

Über einen langen Zeitraum postulierten Chirurgen, das optimale Vorgehen bei einer onkologischen Resektion sei die chirurgische Elimination des Primarius mit einem ausreichenden Abstand zum gesunden Gewebe und die anschließende Entfernung der sich im direkten Abflussweg befindlichen Lymphknoten in Form einer En-bloc-Dissektion. Ob eine komplette Entfernung aller Lymphknoten im nachgeschalteten Bereich eines betroffenen Wächter-Lymphknotens einen Effekt auf das Auftreten von Rezidiven und der Überlebenszeit im Falle des Auftretens eines Malignen Melanoms hat, steht nach wie vor zur Diskussion. Eine Untersuchung der genannten Parameter und die möglichen Einflussfaktoren darauf wurden an den Patienten des Homburger Kollektivs analysiert.

## Methoden

In einem Zeitraum von April 2001 bis Februar 2015 erfolgte an 150 Patienten bei malignem Melanom eine Lymphadenektomie aufgrund des Verdachts auf das Vorliegen einer Lymphknotenmetastase im axillären und inguinalen Bereich. Zwischen Dezember 2015 und März 2017 folgte eine retrospektive Analyse der deskriptiven Statistik, des Auftretens von Rezidiven im Zusammenspiel mit unterschiedlichen Faktoren sowie des Überlebens der Patienten. Weiterhin wurden die Zusammenhänge zwischen verschiedenen Komplikationen und unterschiedlichen Einflussfaktoren betrachtet.

## Ergebnisse

92 Männer und 58 Frauen wurden untersucht. Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Diagnosestellung lag bei 57,52 Jahren. Die Komplikationsrate im Kollektiv dieser Arbeit belief sich auf 35,1 Prozent.

Wundheilungsstörungen traten signifikant häufiger bei inguinalen als bei axillären Adenektomie auf ( $p=0,015$ ). Außerdem wurden bei einer Sekretionsmenge bis 300 ml und über 3000 ml häufiger Wundheilungsstörungen beobachtet. Für Lymphfisteln konnte ein statistisch signifikantes Ergebnis im Zusammenhang mit der Drainagedicke ermittelt werden (Drainagedicke von 12  $p=0,016$ , Drainagedicke von 10  $p=0,004$ ). Infizierte Lymphozelen wurden bei Patienten im Alter von bis zu 39 Jahren ( $p=0,038$ ), bei Probanden mit einer Entnahme von sechs bis zehn Lymphknoten im Rahmen der Lymphknotendissektion ( $p=0,029$ ) und solchen Patienten, die eine inguinale Dissektion erhielten, statistisch signifikant häufiger nachgewiesen. Gleichermäßen wurde ein vermehrtes Auftreten infizierter Lymphozelen bei rheumatischen Erkrankungen und einer Sekretionsmenge von über 3000 ml nachgewiesen.

Ab einer Größe der Lymphknoten über 6,1 cm kam es zu einem vermehrten Auftreten von Störungen der Sensibilität, belegt mit einem p-Wert von 0,039.

Keinerlei Zusammenhänge konnten beim Auftreten von postoperativen Nachblutungen ermittelt werden.

In 97 Fällen konnte ein Rezidiv detektiert werden, 32 davon im bereits fernmetastasierten Stadium. Im Schnitt wurde ein erneutes Aufflammen der Erkrankung nach 485,67 Tagen bemerkt (maximal 3121 Tage).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und einem erhöhten Risiko für das Wiederaufkeimen der Tumorerkrankung konnte für das Stadium T4 ermittelt werden (p-Wert=0,022; Konfidenzintervall 1,23; 13,86). Desgleichen bei der Frage, ob der histologische Befund der Lymphknotendisektion positiv oder negativ ausfiel (p-Wert=0,002; Konfidenzintervall von 1,31; 3,29).

In Bezug auf Einflussfaktoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens erwiesen sich der Faktor Alter (0,031; CI 1,00; 1,05), ein unbekannter Primarius (p=0,028; CI 1,20; 24,28;) und ein positiver Befund bei der pathologischen Auswertung der entnommenen Lymphknoten (p=0,046, CI 1,01; 3,32;) als statistisch signifikant. Die Anzahl positiver Lymphknoten von 0, 4-6 und über 6 zeigten in der Cox-Regression einen p-Wert unter 0,05, womit eine statistische Signifikanz belegt werden kann. Gleiches gilt für das Auftreten eines Rezidivs (p=0,000; CI 3,37; 57,02).

Bei 58 Patienten (38,7 Prozent) konnte ein tödlicher Ausgang im Beobachtungszeitraum festgestellt werden. Die übrigen 92 (61,3 Prozent) Personen waren bei Beendigung der Recherchen entweder noch am Leben oder hatten einen nachweisbaren letzten Kontakt mit der Klinik ohne den späteren Nachweis ihres Todes.

### **Schlussfolgerung**

Ob eine komplettierende Lymphknotenentfernung weiterhin als therapeutisches Mittel in der Behandlung des malignen Melanoms erhalten werden sollte, bleibt weiterhin offen. Ein Faktum, das in dieser Arbeit ermittelt werden konnte, ist die Feststellung, dass auch nach einer Dissektion Rezidive auftreten können, die zum Tod der Patienten führen. In Anbetracht der hohen Komplikationsrate nach der Operation sollte dieser schwerwiegende Eingriff eher Patienten vorbehalten sein, die im Verlauf ihrer Erkrankung Beeinträchtigungen durch die entsprechenden Metastasen entwickeln. Abzuwarten bleibt, ob Subgruppen innerhalb bestimmter Patientenkollektive von einer komplettierenden Lymphadenektomie profitieren können. Entsprechende Daten zu Probanden mit einer minimalen Tumormasse im Sentinel-Lymphknoten werden in einer aktuellen Studien gesammelt und ab 2023 ausgewertet (EORTC1208/'Minitub' Studie).

**Abstract - Lymphnode dissection as medical treatment for malignant melanoma****Purpose**

For a long time, surgeons considered it best practice to perform oncological resection by surgical elimination of the primary tumor at a sufficient safety margin towards the healthy tissue, followed by the excision of lymph nodes in the drainage route in the form of en-bloc dissection. Whether the complete excision of lymph nodes in the drainage route of an affected sentinel lymph node has an advantageous effect on possible recurrence of the malignant melanoma and life expectancy of the patient is still being discussed. An analysis of the mentioned parameters and possible influencing factors was conducted based on data collected during the treatment of patients in the Homburger University.

**Methods**

In the time period between April 2001 and February 2015 a lymph node dissection was performed on 150 patients who suffered from a malignant melanoma due to the suspected case of a lymph node metastasis in the axillary or inguinal area. Between December 2015 and March 2017, a retrospective analysis of the descriptive statistics, the recurrence of a tumor in connection with various factors as well as the survival rate of the patients was carried out. In addition, there was an examination of links between complications and some possible parameters.

**Results**

The study included 92 men and 58 women. The average age of the clinical trial participants at point of diagnosis was 57,52. The observed postoperative complication rate was 35,1 percent.

Disorder of wound healing occurred significantly more often at inguinal than at axillary dissections ( $p=0,015$ ). Further, wound healing disorders were more frequent at exudation up to 300 ml and over 3000 ml. A significant correlation was found between lymphatic fistula and the thickness of a drainage of 12 French ( $p= 0,016$ ) and of 10 French ( $p=0,004$ ). Infected lymphoceles were significantly correlated with an age of up to 39 years ( $p=0,038$ ), with patients who had removed 6 to 10 lymph nodes in a complete dissection ( $p=0,029$ ) and with patients who underwent an inguinal excision. Also, there were more lymphoceles found in connection with rheumatic diseases and an exudation of over 3000 ml. A lymph node size bigger than 6,1 cm was associated with the occurrence of paresthesia ( $p=0,039$ ). There was no significant correlation between the appearance of postoperative bleedings and the examined factors.

97 patients had a recurrence of their cancer, 32 of them in a metastatic stage. On average the recurrence took place after 485,67 days (with a maximum after 3121 days).

A significant correlation between the T-stadium and an increased risk of recurrence was found in association with stadium T4 ( $p=0,022$ , CI 1,23; 13,86). Similarly, in case of a histologically proven positive or negative result ( $p=0,002$ , CI 1,31; 3,29). Relating to parameters in connection with the overall survival rate, age (0,031, CI 1,00; 1,05), an unknown primary tumor ( $p=0,028$ , CI 1,20; 24,28) and a positive result were significant. The number of positive lymph nodes of 0, 4-6 and of more than 6 showed a p-value below 0,05 in the Cox-regression, which proves a statistical significance. The same can be said of recurrence of the tumor ( $p=0,000$ ; CI 3,37; 57,02). 58 patients (38,7 percent) died during the observation period, 92 patients (61,3 percent) were still alive or had at least one single contact with the hospital without any further evidence of their possible death.

### **Conclusion**

If the complete resection of lymph nodes after the discovery of a positive sentinel node should still be part of the treatment of a malignant melanoma has not yet been clarified. In fact, this study demonstrates that there is still a chance of recurrence of the tumor even with an excision. In light of a high level of complications after the operation the procedure should be reserved for patients who face impairments in connection with their metastasis. What also remains to be seen is if there are any subgroups within the patient cohort who may possibly benefit from a complete dissection. Appropriate data of patients with small tumor masses in a sentinel lymph node are collected in an ongoing study and are going to be processed in 2023 (EORTC1208/'Minitub' Studie).

## 2. Einleitung

### 2.1. Pathologie

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Hauttumor, der von den Melanozyten (Pigmentzellen) ausgeht. Melanome können de novo auf der Haut oder auf Grundlage präexistenter melanozytärer Nävi (große kongenitale und dysplastische/atypische Nävi) entstehen. Histologisch sind variabel atypische Melanozyten in irregulärer Verteilung einzeln oder in Nestern, vor allem entlang der Junktionszone von Epidermis und Hautadnexepithel, anzutreffen. Ausgangspunkt der invasiv wachsenden Tumore stellt das In-situ-Melanom dar, das zunächst über Jahre hinweg eine flächige horizontale Ausbreitung zeigen kann und im weiteren Verlauf in ein Tiefenwachstum (vertikale Phase) übergeht [10]. Durch frühzeitige lympho- und hämatogene Aussaat ist der Tumor mit einer schlechten Prognose assoziiert, ebenso bei einer nodulären Wachstumsform.

### 2.2. Epidemiologie

Ausgehend von den 1980er Jahren hat sich die Zahl der altersstandardisierten Erkrankungsraten von Frauen und Männern in Deutschland mehr als verdreifacht. Die Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung zum Hautkrebs 2008 hatte noch im selben Jahr zu einer starken Zunahme der Erkrankungszahlen des malignen Melanoms geführt. Im Schnitt erkranken 10-12 Mitteleuropäer pro 100.000 Einwohner und Jahr [84]. In Deutschland lag diese Zahl 2019 bei 18,8 für Frauen und 22,0 für Männer pro 100.000/a [51, 52].

Etwa 20.800 Menschen erkrankten im Jahr 2012 am malignen Melanom (10.400 Männer, 10.420 Frauen). Damit hatte diese Tumorentität einen Anteil von 4 Prozent an allen Krebsneuerkrankungen. Im Jahr 2019 erkrankten Frauen im Schnitt mit 62 Jahren, Männer circa 6 Jahre später. Seit 2012 ist die Erkrankungsrate bei Frauen rückläufig, die Daten der Männer bleiben konstant. Die Anzahl der Sterbefälle hat sich in den letzten Jahren kaum verändert [52].

### 2.3. Risikofaktoren

Das maligne Melanom wird durch Mutationen in Onko- sowie in Tumorsuppressorgenen ausgelöst [67]. Es finden sich in ca. 40 % aller Melanome BRAF-/ NRAS-Mutationen. Die daraus folgende Aktivierung des MAP-Kinasesignaltransduktionsweges (RAS/RAF/MEK/ERK) führt zu einer gesteigerten Zellproliferation [30].

Als Auslöser für diese Veränderungen werden exogene und endogene Faktoren angesehen: die Einwirkung der ultravioletten (UV)-Strahlung als exogene Komponente spielt eine entscheidende Rolle, vor allem dann, wenn Personen mit einem hellen Hauttyp, der

empfindlicher gegenüber Sonnenlicht ist, an einem Ort nahe dem Äquator leben [137]. Bei Personen mit UV-protektiver Pigmentierung tritt der bösartige Hauttumor hingegen selten auf; eine Ausnahme bilden Tumore der Schleimhäute und der Körperpartien, die eine geringere Pigmentierung aufweisen (wie Fußsohle und Handfläche) [67].

Auch die Verteilung bzw. das Auftreten der Hauttumoren an bestimmten Körperstellen, die besonders lichtexponiert sind (Beine, Arme) legt nahe, dass die Sonneneinstrahlung einen großen Anteil an der Entstehung einnimmt [137]. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass eine intermittierende Exposition hoher UV-Dosen, die vor allem bei Sonnenurlaube n vorkommt, die Wahrscheinlichkeit, ein malignes Melanom zu entwickeln, signifikant erhöht.

Darüber hinaus konnte ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines malignen Melanoms und einer starken Sonnenexposition in der Kindheit und Jugend festgestellt werden [137].

Wichtigster endogener Faktor ist die Anzahl melanozytärer Nävi. Eine Vielzahl von Studien konnte belegen, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Nävi und einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines malignen Melanoms gibt [2, 32]. Bei der Entstehung spielen allerdings auch die o.g. exogenen Faktoren wie die Sonnenexposition in der frühen Kindheit eine Rolle, ebenso wie genetische Faktoren (z.B. familiäre Häufung von Melanomen oder Melanomvorläufern im Sinne eines „Dysplastischen Naevussyndrom“ (DNS) oder „Familial Atypical Multiple Mole-Melanoma Syndrome“ (FAMMM- Syndrom) [130, 137].

Als weiterer wichtiger Risikofaktor wird ein bösartiger Hauttumor in der Vorgeschichte beschrieben [51, 67], ebenso wie eine Immundefizienz bei Organtransplantationspatienten oder HIV-Infektionen [34].

## **2.4. Immunologie**

Das maligne Melanom löst zahlreiche immunologische Reaktionen im Körper des Betroffenen aus. Dies belegen histologische Veränderungen wie tumorinfiltrierende entzündliche Infiltrate, aber auch Vorkommnisse wie Regressionen. Die Erkennung der Tumorzellen erfolgt über eine antigenabhängige Induktion und Proliferation zytotoxischer T-Lymphozyten. Es wurde eine Vielzahl dieser Melanom-reaktiven von T-Zellen erkannten Antigene detektiert u.a. das mutierte Melanomantigen CDK4. Eine geregelte immunologische Antwort des Körpers kommt dennoch nur selten zustande, da das maligne Melanom in der Lage ist mit Hilfe sogenannter „Escape-Mechanismen“ das Immunsystem zu umgehen. Eine dieser Mechanismen ist die Expression negativ regulatorischer Moleküle wie PD-L1 (Programmed Death-1) und CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte associated Protein-4).

Die genannten Moleküle lösen eine Inhibition der T-Effektorzellen und Aktivierung regulatorischer T-Zellen aus. Dadurch kommt eine Unterdrückung der Immunantwort zustande [30].

## 2.5. Einteilung

Es lassen sich klassisch 4 Typen des malignen Melanoms hinsichtlich Klinik und Histologie unterscheiden [84]:

1. Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)
2. Noduläres Melanom (NMM)
3. Lentigo-maligna-Melanom (LMM)
4. Akrolentigöses Melanom (ALM)

Das **superfiziell spreitende Melanom** tritt mit Abstand am häufigsten auf (55 Prozent aller malignen Melanome). Primär besteht bei dieser Form eine horizontale Wachstumstendenz. Klinisch gesehen ist eine asymmetrische Form mit einer eher unscharfen Begrenzung und unterschiedlichen Farbtönen (schwarz, braun, rot, grau-bläulich) charakteristisch. Hellere Anteile entsprechen in den meisten Fällen einer Regressionszone, die als Folge eines lokalen immunologischen Geschehens mit einem Untergang und fibrotischem Umbau des Tumorgewebes einhergehen [55].

Mit circa 20 Prozent nimmt das **noduläre Melanom** Platz zwei ein. Dabei handelt es sich um einen in erster Linie vertikal wachsenden Tumor, der vorwiegend ein knotiges, exophytisches und erosiv-blutiges Aussehen aufweist.

Die Tumoren, die sich aus einer sogenannten Lentigo maligna (ein Melanoma in situ) entwickeln, werden als **Lentigo-maligna-Melanome** bezeichnet. Diese Form tritt vor allem an der sonnenexponierten Gesichtshaut auf und betrifft in erster Linie ältere Menschen. Der Tumor zeichnet sich durch eine unregelmäßige, unscharf begrenzte makulöse Pigmentläsion mit verschiedenen Brauntönen und zum Teil schwarzen Anteilen aus.

Das vorwiegend palmoplantar und subungual anzutreffende **akrolentiginöse Melanom** ist gekennzeichnet durch in seiner Frühphase meist unscharf begrenzte inhomogene Pigmentierung. Häufig beginnen die unter dem Nagel angesiedelten ALM als bräunliche Flecken bzw. streifige Pigmentierungen, die im weiteren Verlauf auf das umgebende Nagelbett übergreifen können (Hutchinson-Zeichen).

Der Vollständigkeit wegen werden im Folgenden die Sonderformen des malignen Melanoms genannt, die insgesamt 5 Prozent aller malignen Melanome ausmachen:

- Amelanotisches malignes Melanom
- Aderhautmelanom
- Schleimhautmelanom
- Unklassifizierbare maligne Melanome

## 2.6. Klassifikation

Die histopathologische Befundbeschreibung des malignen Melanoms in dieser Dissertation richtet sich nach der AJCC (American Joint Committee on Cancer) Klassifikation 2009. Im Januar 2017 wurde bereits die 8. Fassung veröffentlicht, die seit dem 01.01.2018 genutzt wird. Die in dieser Arbeit erwähnten Leitlinien zur Behandlung des bösartigen Hauttumors beruhen auf den TNM-Kriterien der AJCC Klassifikation 2009, da die erhobenen Daten vor 2018 ermittelt wurden [7, 67]. Die nachfolgenden Tabellen veranschaulichen die nach AJCC-Kriterien erstellten T- (Tumorausdehnung), N- (nodaler/Lymphknoten-Befall) und M- (Fernmetastasierung) Klassifikationen und die daraus folgende Stadieneinteilung.

Die **T-Klassifikation** wird nicht nur durch die Tumorausdehnung, sondern zusätzlich durch weitere Kriterien klassifiziert. Dazu zählen der Nachweis von Ulzerationen ebenso wie die Mitoserate des Tumors.

**Tabelle 1 T-Klassifikation des Primärtumors bei malignem Melanom (S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 2.0, Juli 2016, S.32)**

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis		Melanoma In-situ, keine Tumordinvasion
Tx	Keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar
T1	≤ 1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Mitose <1/mm <sup>2</sup> b: mit Ulzeration oder Mitoserate/mm <sup>2</sup>
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

Entscheidend für die Bewertung des **Lymphknotenbefalls** ist neben der Anzahl betroffener Lymphknoten die Unterscheidung zwischen mikro- und makroskopischen Metastasen. Aufgrund der Entstehung der Satelliten- und Intransitmetastasen im Verlauf der Lymphbahnen werden diese Tochtergeschwüre der N-Klassifikation und nicht der M-Klassifikation zugerechnet:

**Tabelle 2 N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 2.0, Juli 2016, S.33)**

N-Klassifikation	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK)	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N0	0 LK	
N1	1 LK	a: nur mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult) b: nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)
N2	2-3 LK	a: nur mikroskopische nodale Metastase(n) b: nur makroskopische nodale Metastase(n) c: Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionären LK-Metastase
N3	≥ 4 LK, oder verbackene LK oder Satelliten- oder In-transit-Metastasen mit regionärer LK-Beteiligung	

Die Einteilung in der **M-Klassifikation** wird durch die Lokalisation der Tumorabsiedlung vorgenommen. Ein weiterer Aspekt ist im Rahmen des malignen Melanoms ein erhöhter LDH (Lactatdehydrogenase)-Wert, der bei (einer) vorhandenen Filia(e) eine sofortige Zuordnung zum Stadium M1c bedeutet, unabhängig der ermittelten Lokalisation:

**Tabelle 3 M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 2.0, Juli 2016, S.33)**

M-Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M0	keine Fernmetastase	Normal
M1a	Metastasen der Haut, Subkutis oder LK jenseits der regionären LK	Normal
M1b	Lungenmetastase(n)	Normal
M1c	Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der Lactatdehydrogenase	normal erhöht

Die **Stadieneinteilung** erfolgt nach Wertung der TNM-Klassifikation mittels dieser Tabelle:

**Tabelle 4 Stadieneinteilung des malignen Melanoms (S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 2.0, Juli 2016, S.34)**

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre LK-Metastase	Fernmetastasierung
0	In-situ-Tumor	Keine	Keine
IA	< 1,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IB	< 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate/mm <sup>2</sup> ≥1	Keine	Keine
	1,01-2,0 mm, keine Ulzeration		
IIA	1,01-2,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	2,01-4,0 mm, keine Ulzeration		
IIB	2,01-4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	> 4 mm, keine Ulzeration		
IIC	> 4 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
IIIA	Jede Tumordicke ohne Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen	
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/ oder In-transit-Metastasen	
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	
IV			Fernmetastase

## 2.7. Prognostische Faktoren

### Stadium 1 und 2

Zu Stadium 1 und 2 zählen alle Patienten, die eine lokalisierte Erkrankung (sogenannter Primärtumor) ohne lymphoregionäre Absiedlung oder Fernmetastase aufweisen.

Der wichtigste prognostische Faktor im Primärstadium ist die **Tumordicke nach Breslow**. Damit wird der vertikale Durchmesser von der Basis bis zum höchsten Punkt der über die Hautoberfläche hinausragenden Struktur ausgedrückt. Durch die Tumordicke ist eine wesentlich bessere Diskriminierung des Metastasierungsrisikos möglich [45]. Dies konnte u.a. in der AJCC-Validierungsstudie nachgewiesen werden: während die 10-Jahres-Überlebensrate bei T1 Melanomen (Tumordicke < 1 mm) 92 Prozent betrug, lag diese für Patienten mit der Klassifikation T2 (1,01-2,0 mm) bei 80 Prozent, für T3 (2,01-4,0 mm) bei 63 Prozent und für T4 (>4 mm) bei 50 Prozent [7].

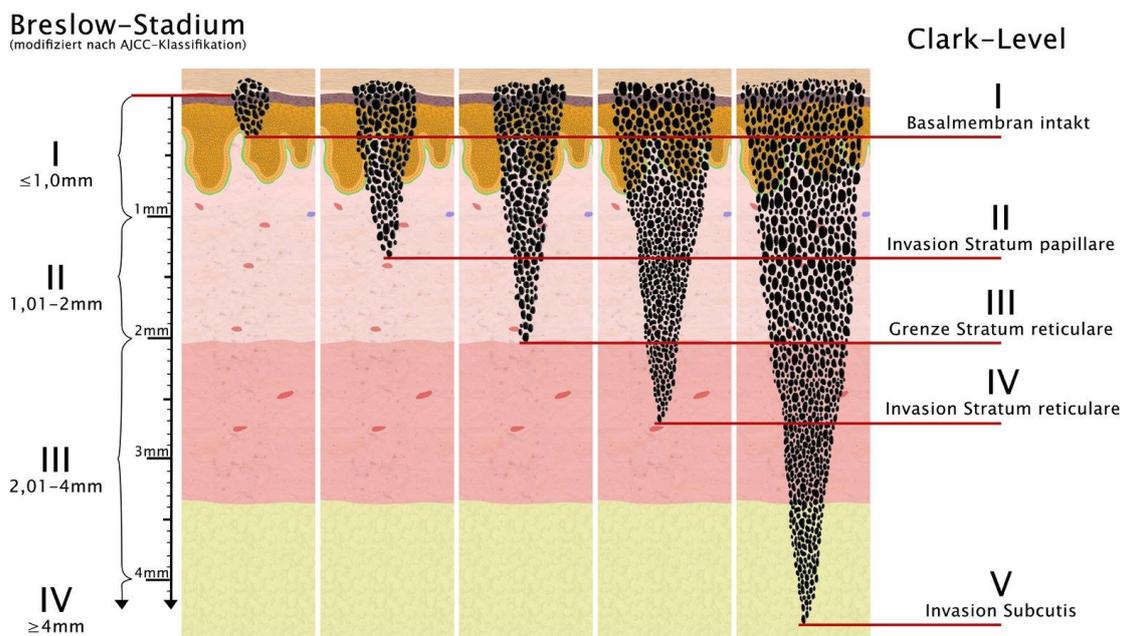


Abbildung 1 Tumordicke nach Breslow, Quelle: Amboss Mamed, Lernkarte Malignes Melanom

Den zweitwichtigsten Faktor stellt die **Tumorulzeration** dar. Bei gleichem T-Stadium hatten Patienten mit zusätzlicher Ulzeration des Primärtumors eine geringere Überlebensrate. Beispielsweise lag die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten der T-Klassifikation 3a ohne Ulzeration bei 79 Prozent, die bei Patienten im Stadium T2b mit Ulzeration bei 82 Prozent. Dies führt zu einer gemeinsamen Einteilung in Stadium 2A. Ähnliches gilt für T4a (nicht ulzeriert) und T3b (ulzeriert), die nahezu übereinstimmende 5-Jahresüberlebensraten (71 Prozent gegenüber 68 Prozent) ausweisen und in Stadium 2B zusammengefasst werden [7].

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor ist die **Mitoserate**. AZZOLA ET AL. konnten in einer Studie aus dem Jahr 2003 nachweisen, dass Patienten mit einer Mitoserate von  $0/\text{mm}^2$  ein signifikant besseres Überleben aufweisen als solche mit einer Mitoserate von  $1/\text{mm}^2$  [3].

### **Stadium 3**

Das Stadium 3 ist durch den Nachweis lokoregionaler Metastasen gekennzeichnet.

BALCH ET AL. [7] wiesen in der finalen AJCC-Klassifikation-Studie nach, dass vor allem die Anzahl der befallenen Lymphknoten, die Ulzeration sowie die Tumordicke des Primärtumors und die bei der Feststellung des Tumors vorliegende Mikro- oder Makrometastasierung der Lymphknoten einen entscheidenden Einfluss auf das Gesamtüberleben haben [45]

### **Stadium 4**

Treten Fernmetastasen im Verlauf auf oder werden sie bereits bei der Detektion des Primärtumors festgestellt, spricht man vom Stadium 4. Die wichtigsten prognostischen Marker stellen laut BALCH ET AL. der Serummarker Lactatdehydrogenase (LDH) und die Art der befallenen Organe dar, was sich in der M-Klassifikation widerspiegelt. Es zeigte sich, dass das 1- und 2- Jahresüberleben für Patienten ohne Anstieg des LDH-Wertes mit 65 Prozent bzw. 40 Prozent deutlich über dem von Patienten mit Anstieg (32 bzw. 18 Prozent) lag [7, 45].

## **2.8. Diagnostik**

### **Inspektion**

Eine wichtige Grundlage der Detektion maligner Melanome stellt die Untersuchung des gesamten Integumentums einschließlich aller angrenzenden und einsehbaren Schleimhäute dar, ebenso die Palpation der Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen [67]. Mit ihrer Hilfe kann eine erste klinische Verdachtsdiagnose gestellt werden. Der Verdacht erhärtet sich v.a. dann, wenn ein neues Pigmentmal auftritt, ein bereits bestehender Nävus an Größe zunimmt und/oder die Form verändert.

#### **2.8.1. Primärexzision**

Besteht der klinische Verdacht auf eine maligne Veränderung der Haut, ist in jedem Falle eine Exzision der suspekten Hautläsion indiziert. Bei der Beschreibung des Befundes sind Angaben zur Tumordicke nach Breslow, zur Ulzeration sowie zur Mitoserate obligat, um eine Einordnung nach der AJCC-Klassifikation vornehmen zu können. Fakultativ kann zusätzlich der Tumortyp nach der WHO-Klassifikation bestimmt werden.

Der ideale laterale Sicherheitsabstand liegt bei einer vollständigen Entfernung optimal bei 2 mm und wird erst bei einer Verifizierung der Verdachtsdiagnose ausgeweitet. Vertikal sollte die Läsion bis zum Beginn des Fettgewebes exzidiert werden [67].

In Abhängigkeit von der Tumordicke nach Breslow wird bei positivem Befund anschließend eine Nachexzision durchgeführt, um eine weitere Ausbreitung des Tumors zu vermeiden: eine Tumordicke von mindestens 1 bis maximal 2 mm führt zu einer zusätzlichen Gewebeentnahme von einem Zentimeter. Wird eine vertikale Ausdehnung über 2 mm ermittelt, wird ein Sicherheitsabstand von 2 cm gewählt. Bei Nachweis eines In-situ-Melanoms muss hingegen nur ein Sicherheitsabstand von 0,5 cm eingehalten werden [67].

#### **2.8.2. Wächterlymphknoten-Biopsie**

Lymphknoten-Metastasen sind bei jedem Patienten mit einem invasiv wachsenden malignen Melanom möglich. Bösartige Hauttumore, die sich an den unteren Extremitäten oder im Bereich Gesäß befinden, streuen überwiegend in die Lymphknotenstationen der Leiste (inguinal). Im Gegensatz dazu stehen Läsionen, die sich am oberen Rumpfbereich oder Rücken bzw. an den oberen Extremitäten befinden. Diese weisen am ehesten Absiedlungen an den Lymphknoten der Achsel (axillär) auf. Mit Hilfe der Wächterlymphknoten-Biopsie kann das Vorliegen einer Lymphknoten-Besiedlung nachgewiesen und gegebenenfalls eine komplettierende Lymphadenektomie angeschlossen werden [67].

**Indikation**

Eine Studie der Autoren LENS, M.B. ET AL. [69] konnte nachweisen, dass die Tumordicke nach Breslow direkt mit dem Risiko für das Auftreten einer Lymphknotenmetastase korreliert. Empfohlen ist diese Form der Diagnostik erst ab einer Tumordicke von 1,0 mm (ohne den Nachweis einer lokoregionalen oder Fernmetastasierung), da das Nachweisrisiko für Tumoren zwischen 0,75 und 1 mm bei 5 Prozent liegt. Ab 1,0 mm steigt die Möglichkeit für das Auftreten einer Metastase auf circa 8 Prozent und nimmt in Abhängigkeit von der Tumordicke auf bis zu 30 Prozent zu. Ab einem vertikalen Durchmesser von 4 mm liegt das Risiko bei 40 Prozent [113].

Bestehen gewisse Risikofaktoren (Ulzeration und/oder eine erhöhte Mitoserate und/oder ein jüngeres Lebensalter) ist auch bei einer geringen vertikalen Ausdehnung des Primärtumors (0,75-1,0 mm) eine Wächterlymphknoten-Untersuchung indiziert [67].

**Vorgehen**

Bei einem Wächterlymphknoten handelt es sich um den ersten Lymphknoten im Lymphabflussgebiet des Primärtumors. Um diesen zu detektieren, können verschiedene Verfahren zur Anwendung kommen. Das von den „S3-Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ [67] empfohlene Verfahren stellt die intrakutane Injektion einer sogenannten Tracersubstanz im Bereich der Exzisionsstelle bzw. der Exzisionsnarbe dar. In der Regel enthält die Injektionslösung technetiummarkiertes und damit radioaktives Nanokolloid ( $^{99m}\text{Tc}$ ) mit einer Partikelgröße von 0,05 – 0,8  $\mu\text{m}$ . Im Anschluss wird eine Gammakamera eingesetzt, die in der Lage ist, den Weg der Tracersubstanz nachzuverfolgen. Konnten die Lymphknoten, in denen sich die Injektionslösung befindet, detektiert werden, kann unter zur Hilfenahme statischer Aufnahmen in zwei Ebenen die Position bestimmt und mit einem Hautmarkierungsstift am Patienten gekennzeichnet werden. Um das Auffinden der Lymphknoten zu erleichtern, ist es möglich, zusätzlich zur Injektion der Tracersubstanz unmittelbar vor der Operation einen sich über die Lymphwege ausbreitenden Farbstoff zu verwenden. Zu diesem Zweck eignet sich Patentblau V [67].

## Histopathologische Beurteilung der Wächterlymphknoten

Um eine einheitliche Beurteilung zu gewährleisten empfiehlt die „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ mindestens die Halbierung der Lymphknoten mit Anfertigung von 4 Schnitten pro Hälfte und anschließender Färbung. Zum einen sollte Hämotoxylin-Eosin angewendet werden, zum anderen immunhistochemische Färbungen mit HMB45, S100B und MART-1. Bei der darauf folgenden Beurteilung sollten folgende Punkte berücksichtigt werden [67]:

- Nachweis von Nävus- oder Melanomzellen
- falls es zum Nachweis der Melanomzellen kommt, Angabe über wichtige prognostische Parameter.
- größter Durchmesser der Mikrometastasen.

### 2.8.3. Weiterführende Ausbreitungsdiagnostik

Laut den „S3-Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ hat sich das folgende Vorgehen bewährt [67]:

#### 2.8.3.1. Initiale Ausbreitungsdiagnostik Stadium 1 bis 2 B

Neben der bereits erwähnten Inspektion ist eine Sonographie der Lymphknoten ebenso wie die Bestimmung des Tumormarkers S100B bis zum Stadium 2B von diagnostischer Bedeutung.

#### Sonographie der peripheren Lymphknoten

Für das Vorliegen einer metastatischen Absiedlung sprechen [131]:

Frühes Anzeichen:

- periphere Perfusion

Späte Anzeichen:

- ballonierete Form
- Verlust eines zentralen Echos

Spezifität und Sensitivität dieser Methode liegen bei circa 80 Prozent [67]. Laut einer Meta-Analyse der Autoren BAFOUNTA, M.L. ET AL. [6] ist die Sonographie der Palpation der Lymphknotenstationen und –abflusswege überlegen.

Aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von lokoregionalen Lymphknotenmetastasen und der im Stadium 1A häufig vorkommenden falsch positiven Befunde, wird die Sonographie peripherer Lymphknoten erst ab dem Stadium 1B empfohlen [67].

**Tumormarker S100B**

S100B gehört neben dem Lactatdehydrogenase-Wert und dem Protein melanoma inhibitory activity (MIA) zu den Serummarkern, die mit dem krankheitsfreien oder Gesamtüberleben der Patienten korrelieren. Bis zum Stadium 2B hat sich allerdings nur S100B als verlässlicher Marker gezeigt. In einer Metaanalyse [82] konnte nachgewiesen werden, dass dieser Marker einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt.

**2.8.3.2. Ausbreitungsdiagnostik Stadium 2 C und 3**

Bewährt haben sich bei Detektion eines malignen Melanoms dieser Stadien zusätzlich zu den o.g. diagnostischen Schritten eine MRT-Aufnahme des Kopfes (Nachweis zerebraler Metastasen) sowie Schnittbildaufnahme des gesamten Körpers (früher Nachweis von Metastasen bei Risikopatienten), um das Vorliegen weiterer Absiedlungen zu überprüfen.

**2.8.3.3. Ausbreitungsdiagnostik Stadium 4**

Ab Stadium 4 werden weitere diagnostische Schritte bei klinischem Verdacht (u.a. Schmerzen einer bestimmten Lokalisation) empfohlen wie beispielweise eine Skelettszintigraphie.

## **2.9. Therapie**

### **2.9.1. Primärversorgung**

#### **Primärexzision**

Die bereits unter dem Punkt „Diagnostik“ vorgestellte Primärexzision stellt die wichtigste kurative Maßnahme nach einem klinisch gestellten Verdacht bezüglich eines malignen Melanoms dar.

#### **Vorgehen bei R1- oder R2-Resektion**

Wurde der klinische Verdacht für das Vorliegen eines malignen Melanoms bestätigt und der Tumor vollständig im Gesunden reseziert, spricht man von einer R0-Resektion. Sind bei der histologischen Untersuchung Tumorzellen in den Schnitträndern (mikroskopisch) nachweisbar, liegt hingegen eine R1-Resektion vor. Sind mit bloßem Auge (makroskopisch) Rückstände (Residuen) zu erkennen, wird die vorliegende Situation als R2-Resektion bezeichnet.

Falls eine R1- oder R2-Resektion vorliegt und keine weiteren Metastasen nachgewiesen werden konnten, wird empfohlen eine Nachresektion vorzunehmen, um eine R0-Situation zu erreichen [67].

#### **Radiotherapie**

Die Radiotherapie wird als primäre Therapieform bei Lentigo-Maligna-Melanomen eingesetzt, die aufgrund verschiedener Aspekte (Ausdehnung, Lage, Alter des Patienten) nicht mit einer operativen Therapie versorgt werden können [29], außerdem bei R1-/R2-resezierten Primärtumoren, um eine lokale Kontrolle zu erreichen.

### **2.9.2. Lokoregionale Metastasierung**

#### **Lymphadenektomie**

Prinzipiell kann bei allen Patienten, die einen bösartigen Hauttumor aufweisen, eine lokoregionale Lymphknoten-Metastasierung bereits bei der primären Detektion des Tumors oder im Verlauf auftreten.

Das Risiko hängt vor allem von der Tumordicke nach Breslow ab (s.o.). Daraus leitet sich die Überlegung ab, eine elektive (prophylaktische) Lymphadenektomie<sup>1</sup> (chirurgische Entfernung von Lymphknoten) durchzuführen.

Die „S3-Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ [67] raten von einem solchen Eingriff ab. Auf die Gründe für diese Entscheidung wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit eingegangen.

---

<sup>1</sup> Die Begriffe Lymphknotendisektion und Lymphknotenadenektomie (LAD) können synonym verwendet werden.

## Indikation

Eine therapeutische Entfernung von Lymphknoten im Lymphabstromgebiet des Primärtumors ist indiziert, bei

- zytologischer oder histologischer Sicherung der Metastasierung durch z. B. Feinnadelpunktion oder nach chirurgischer Wächterlymphknoten-Exstirpation.
- Nachweis derber, vergrößerter, nicht verschieblicher Lymphknoten durch erfahrene(n) Arzt/Ärztin.
- sonographischen Auffälligkeiten (z.B. ballonierete Form, periphere Vaskularisation) der Lymphknoten, die durch eine(n) erfahrene(n) Arzt/Ärztin festgestellt werden.
- Hinweisen auf eine lymphogene Metastasierung mit Hilfe bildgebender Verfahren wie MRT, CT oder PET.

Voraussetzung ist, dass im Vorfeld keine Fernmetastasierung in einer ausführlichen Ausbreitungsdiagnostik nachgewiesen werden konnte.

## Vorgehen

Je nachdem, über welches Abflussgebiet der Primärtumor streut, können prinzipiell 3 Operationsgebiete unterschieden werden:

- Kopf-Hals-Region
- Achsel
- Leiste

### Achsel

Primärtumoren der oberen Extremitäten ebenso wie des Körperstamms können in die unterschiedlichen Lymphknotenlevel der Axilla drainieren. Die Level I-III werden anhand des Musculus pectoralis minor eingeteilt: Level I liegt lateral, Level II auf Höhe und Level III medial oder kranial des Muskels. Sind zusätzlich Lymphknoten oberhalb der Vena axillaris betroffen, sollten auch diese entfernt und darüber hinaus eine Skelettierung des betroffenen Gefäßes durchgeführt werden [67].

### Leiste

Liegt der Primärtumor im Bereich des Körperstamms oder der unteren Extremitäten vor, muss mit einer inguinalen Besiedelung gerechnet werden. Die Tiefenausdehnung der Lymphknotenentfernung wird mit Hilfe der Oberschenkelfaszie festgelegt. Es werden alle Lymphknoten des Trigonum femorale unterhalb des Leistenbandes sowie die Vena saphena magna ab dem distalen Oberschenkel bis hin zum Venenstern entfernt [67].

## **Histopathologische Untersuchung**

Im Anschluss an die LAD ist eine standardisierte histopathologische Untersuchung der entnommenen Lymphknoten obligat, die folgende Parameter umfassen sollte:

- Anzahl der entnommenen Lymphknoten
- Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Ausdehnung der Metastasierung
- Aussagen über die extrakapsuläre Ausdehnung.

### **2.9.3. Komplikationen**

Im Rahmen der Lymphknotendisektion können eine Reihe von Komplikationen auftreten [93, 108]:

#### **Wundheilungsstörung**

Eine Wundheilungsstörung ist eine nicht phasengerecht verheilende Wunde mit Dehiszenz (Auseinanderweichen der Wundränder). Mögliche Symptome sind eine erhöhte Hautsensibilität, zunehmende Schmerzen oder Hautverfärbungen. Postoperative Risikofaktoren stellen eine gestörte Blutzusammensetzung, eine verminderte Perfusion oder nicht optimal durchgeführte Nähte dar.

#### **Wundinfektion**

Dabei handelt es sich um eine nosokomiale Infektion, die durch die Kontamination der Operationswunde entstehen kann. Diagnostiziert werden kann die Infektion durch die Kardinalsymptome Rubor, Calor, Functio laesa, Dolor und Tumor sowie erhöhten Infektparametern wie dem C-reaktiven Protein oder den Leukozyten.

#### **Serom**

Serome bezeichnen eine Ansammlung von serösem Exudat in Form von Lymphe oder Serum in Hohlräume.

#### **Hämatom**

Ein Hämatom entsteht durch eine Blutanasammlung in der Wundhöhle.

#### **Phlegmone**

Es handelt sich bei dieser Komplikation um eine eitrige Entzündung, die sich diffus infiltrativ entlang des interstitiellen Bindegewebes ausbreitet. Ausgelöst wird die Phlegmone durch Bakterien, die mittels spezieller Enzyme die Interzellularsubstanz des Bindegewebes zerstören können.

**Lymphödem**

Ein Lymphödem ist eine subkutane Schwellung, die durch einen Lymphstau im Rahmen einer Transportstörung der Lymphgefäße oder Lymphknoten verursacht wird.

**Erysipel**

Eine flächenhafte Entzündung des Korioms wird als Erysipel bezeichnet. Es breitet sich meist über die Lymphbahnen und Haut aus, kann sich aber auch in die Tiefe ausdehnen.

**Lymphozele**

Die Lymphozele stellt eine Ansammlung von Lymphflüssigkeit in einem endothelfreien Raum dar beziehungsweise eine anhaltende Sekretion der Drainage über drei Tage hinaus.

**Lymphfistel**

Dabei kommt es zu einer Öffnung eines Lymphgefäßes in eine innere oder äußere Körperoberfläche. Die Ursache ist meist ein erhöhter Druck innerhalb der Lymphgefäße.

**2.9.4. Adjuvante Therapie**

Zum aktuellen Zeitpunkt stehen für die adjuvante Therapie des malignen Melanoms eine Reihe von unterschiedlichen Substanzen zur Verfügung. Das Angebot soll Patienten unterbreitet werden, die ein hohes Risiko für mikroskopische, jedoch noch keine makroskopischen Metastasen aufweisen [35].

**Interferon alpha**

Bereits im Stadium 2A (Tumordicke über 2 mm) kann der Einsatz von Interferon alpha vorgeschlagen und ab Stadium 2B/C empfohlen werden. Die genannte Substanz ist in der Lage, eine immunologische Stimulation über den JAK-STAT-Signalweg auszulösen. Im Verlauf können unerwünschte Wirkungen wie grippeähnliche Symptome, Fatigue, Anämie, Hepatotoxizität oder Depressionen auftreten [30].

**Targeted Therapies**

Wird ein lokoregionales Metastasenstadium (Stadium 3) nachgewiesen, stehen weitere Adjuvantien zur Verfügung. Dabei handelt es sich um Immuncheckpoint- sowie Signaltransduktionsinhibitoren, die unter dem Begriff der zielgerichteten Therapien (targeted therapies) zusammengefasst werden können. Laut der S3-Leitlinie [68] zum malignen Melanom soll das Angebot einer entsprechenden Therapie im Stadium 3A-C unterbreitet werden, kann aber auch im Stadium 4 zur Anwendung kommen.

### Immuncheckpoint-Inhibitoren

Die Immuncheckpoint-Inhibitoren wirken als Antikörper auf T-Zell-Strukturen wie die Rezeptoren PD-1 (Programmed Death-1) und CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte associated Protein-4), um den hemmenden Einfluss der physiologischen Liganden auf die T-Zell-Aktivität zu unterbinden (s.o.). Dadurch lässt sich eine Senkung der Toleranz des Immunsystems gegenüber den malignen Zellen erreichen.

Bisher wurden die Wirkstoffe Nivolumab, Pembrolizumab (PD-1-Liganden) und Ipilimumab (CTLA-4-Ligand) eingeführt und untersucht. Bei der Anwendung der Therapeutika sind Autoimmunreaktionen möglich [89].

### Signaltransduktionsinhibitoren

Bei Patienten, die eine Mutation im Tumorgenom aufweisen, können Signaltransduktionsinhibitoren Anwendung finden. Die Vorgabe der S3-Leitlinie [68] ab dem Tumorstadium 3b eine entsprechende Testung auf Mutationen im BRAF-, NRAS- und C-Kit-Gen durchzuführen, unterstreicht die Wertigkeit der Therapie. Ziel der Maßnahmen ist die Hemmung einzelner oder mehrerer Signalmoleküle des MAPK (Mitogen-activated-Protein-Kinase)-Signalweges. Unterbunden wird dabei der pathologisch vermehrt aktivierte RAS-RAF-MEK-ERK-Weg. Weist der betreffende Patient eine Mutation auf, können die Wirkstoffe Vemurafenib, Dabrafenib, Sorafenib oder Encorafenib zum Einsatz kommen. Ein weiterer Ansatzpunkt sind die MEK-Inhibitoren, die im Falle einer BRAF-Mutation ebenfalls eingesetzt werden können. Zu dieser Substanzklasse gehören Trametinib, Cobimetinib, Binimetinib und Selumetinib. Folgende Nebenwirkungen sind unter dem Einsatz von B-RAF-Inhibitoren möglich: Arthralgien, Exantheme, Alopezie, Müdigkeit, Photosensitivität, Nausea, Pruritus, Leberwerterhöhungen sowie die Entwicklung von Papillomen und Plattenepithelkarzinomen [30]. Trametinib weist eine geringere Toxizität auf (im Sinne eines Ausbleibens von epithelialen Hauttumoren). Eine Kombinationstherapie mittels Trametinib und B-RAF-Inhibitoren zeigt additive, aber auch synergistische Effekte.

#### **2.9.5. Fernmetastasen**

Die Behandlung des malignen Melanoms im Stadium der Fernmetastasierung ist nicht Gegenstand der Dissertation. Auf eine nähere Beschreibung des Vorgehens bei einer weiter fortgeschrittenen Tumorerkrankung wird aus diesem Grund verzichtet.

## 2.10. Fragestellung

Nach GNANT, M. [41] ist das optimale Vorgehen bei einer onkologischen Resektion die chirurgische Elimination des Primarius mit einem ausreichenden Abstand zum gesunden Gewebe und die anschließende Entfernung der sich im direkten Abflussweg befindlichen Lymphknoten in Form einer en bloc Dissektion. Die dabei seit jeher bestehende Ansicht der onkologischen Chirurgie, dass dabei ein möglichst großer Sicherheitsabstand - festgelegt durch „rein numerische Radikalitätskriterien“ [41] - notwendig sei, wurde in den letzten Jahren nachhaltig durch die Einführung eines modifizierten Radikalitätsverständnisses abgelöst. Diese Veränderung hat vor der Behandlung maligner Melanome nicht Halt gemacht. Die bis in die späten 1970er Jahre postulierten Sicherheitsabstände von bis zu 5 cm [109], wurden unter anderem durch die Erkenntnisse aus prospektiven randomisierten Studien, wie die unter der Leitung von THOMAS J. M. [118], deutlich verringert und in Abhängigkeit von der Tumordicke nach Breslow vorgenommen.

Eine weitere Möglichkeit, unter Einsatz minimalinvasiver Chirurgie deutlich komplikationsträchtigere Eingriffe wie die Lymphknotendissektion zu vermeiden, konnte durch die Einführung der Wächter-(Sentinel)-Lymphknoten-Chirurgie geschaffen werden. Diese Methode löste das bis dahin durchgeführte Konzept der elektiven Lymphknotendissektion ab. Unter Zuhilfenahme dieser Methode können laut GERSHENWALD J. [38] Patienten ohne klinische Anzeichen mit Mikrometastasen detektiert und gleichzeitig ein Ausschluss derjenigen Patienten für eine komplette Lymphadenektomie vorgenommen werden, die vorher einer elektiven Lymphknotendissektion mit einer Vielzahl von Komplikationen zugeführt worden wären.

Im Gegensatz dazu herrscht nach wie vor eine Diskussion darüber, ob eine komplette Entfernung aller Lymphknoten im nachgeschalteten Bereich des betroffenen Sentinel-Lymphknotens einen Effekt auf das Auftreten von Rezidiven und die Überlebenszeit hat. Die sogenannte MSLT 1-Studie (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1) unter der Leitung von MORTON D. L. [88], die das Überleben von Patienten mit einem positiven Wächter-Lymphknoten und abwartendem Verhalten mit denjenigen, die nach Sentinel-positivem Befund sofort einer kompletten Lymphknotendissektion unterzogen wurden, verglich, konnte keine Unterschiede hinsichtlich der Mortalität oder dem rezidivfreien Überleben liefern.

Erschwerend kommt hinzu, dass die Lymphknotendissektion mit einer hohen Komplikationsrate assoziiert ist. Mit dieser Arbeit sollen deshalb die folgenden Fragestellungen so gut wie möglich beantwortet werden:

1. Wie wirkt sich die Lymphknotendisektion bzw. -adenektomie auf das Gesamtüberleben und die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs aus?
2. Wie häufig kam es im Anschluss an eine Lymphknotendisektion des inguinalen oder axillären Bereichs zu Komplikationen? Welche Komplikationen waren die häufigsten? Gibt es Risikofaktoren, die mit dem Auftreten bestimmter postoperativer Vorkommnisse korrelieren?

### **3. Material und Methodik**

#### **3.1. Patientenkollektiv**

Eingeschlossen in diese Studie wurden 150 Patienten, bei denen zwischen April 2001 und Februar 2015 eine axilläre oder inguinale Lymphknotendisektion bei Malignem Melanom in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt wurde.

Die Indikation zur Lymphadenektomie entstand angesichts mindestens eines positiven Ergebnisses bei einer der folgenden Untersuchungsmethoden:

- klinische Untersuchung der Lymphknotenstationen
- sonographische Kontrolle der Lymphknotenstationen
- bildgebende Diagnostik (CT, MRT)
- Sentinel-Lymphknoten-Untersuchung.

Ausschlusskriterium war die parallele Durchführung einer isolierten Extremitätenperfusion, da diese Operation ein für diese Arbeit zu weit fortgeschrittenes Stadium kennzeichnete.

#### **3.2. Statistik**

In einem Zeitraum von Dezember 2015 bis März 2017 wurden die Akten der ins Patientenkollektiv aufgenommenen Personen gesichtet und die notwendigen Informationen in eine Tabelle zur weiteren statistischen Auswertung übernommen. Hauptsächlich wurde hierzu die elektronische Patientenakte genutzt, die am Universitätsklinikum des Saarlandes über das Programm SAP zugänglich ist. Da die Digitalisierung der Daten erst ab dem Jahr 2007 vorgenommen wurde, mussten die Informationen zu den Patienten, die vor diesem Datum an der Universitätsklinik behandelt wurden, aus den entsprechenden Archiven ausgelesen werden.

Zusätzlich wurden zur Erhebung der Patientendaten Anrufe bei den Patienten, ihren Angehörigen oder Hausärzten vorgenommen.

Ein großer Teil der retrospektiven Analyse der Patientendaten wurde mit Hilfe des Statistiksoftwareprogramms „Statistical Package for Social Sciences“ (SPSS) durchgeführt.

Es wurden einerseits Auswertungen am gesamten Patientenkollektiv vorgenommen, andererseits an Patientengruppen mit spezifischen Merkmalen. Beispielsweise wurde eine getrennte Analyse der verschiedenen Parameter im Zusammenhang mit Geschlecht und Lokalisation der Lymphknotendisektion durchgeführt.

Die rein deskriptiven Daten wurden in Abhängigkeit hinsichtlich ihrer Zuordnung zu qualitativen oder quantitativen Merkmalen ausgewertet. Dabei kamen die Lagemaße

Mittelwert, Median und Modalwert sowie die Streuungsparameter Standardabweichung, Varianz, Minimum/Maximum und der Standardfehler des Mittelwerts zur Anwendung.

Mittels logistischer Regression wurden die Zusammenhänge zwischen den auftretenden Komplikationen und unterschiedlichen Einflussfaktoren analysiert (Geschlecht, Altersklassen, Sentinel-Lymphknoten-Untersuchung vor der Operation, Lokalisation der Dissektion, Anzahl der entfernten Lymphknoten, maximale Größe der entfernten Lymphknoten, verschiedene Vorerkrankungen wie Herzinfarkt, arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz, Nikotinabusus, thrombembolische Ereignisse, chronische virale Erkrankungen, rheumatische Erkrankungen). Weitere untersuchte Parameter waren die Anzahl der Vorerkrankungen und der Drainagen, die Sekretionsmenge der Drainagen sowie der Zug der Drainagen. Aufgrund der geringen Zahl an Patienten (bezogen auf die einzelne Komplikation) ist die Aussagekraft der Auswertung jedoch eingeschränkt.

Die R-Core-Team-Statistiksoftware ermöglicht eine Beurteilung der Rezidivwahrscheinlichkeit bei Vorliegen bestimmter Parameter. Diese Einflussfaktoren sind: das Alter, das Geschlecht, die Lokalisation des Primärtumors, der Tumortyp, das Vorliegen eines positiven Befundes bei der Lymphknotendissektion sowie das jeweilige T-Stadium der Tumoren. (2016; R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. . Version 3.2.4, Package: survival, stats)

Einflüsse auf das Überleben wurden anhand der visuellen Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven und anhand der errechneten Zusammenhänge mittels der Cox-Regression anhand bestimmter Referenzwerte ermittelt.

Ein statistisch signifikantes Ergebnis wurde für  $p \leq 0,05$  definiert.

### **3.3. Operatives Vorgehen**

#### **3.3.1. Sentinel-Lymphknoten-Diagnostik**

In ausgewählten Fällen (s.u.) wurde als Staging-Untersuchung die Entnahme eines oder mehrerer sogenannter Sentinel-Lymphknoten vorgenommen. Dadurch konnte das weitere therapeutische Vorgehen geplant werden. Nach McMASTERS [77] sind folgende Faktoren ausschlaggebend und prädestinieren für einen entsprechenden diagnostischen Schritt:

- Tumordicke > 1,00 mm
- Tumordicke zwischen 0,75 und 1,00 mm, wenn folgende Faktoren im Primärtumor hinzukommen:
  - Vorliegen einer Ulzeration und/oder
  - erhöhte Mitoserate und/oder
  - jüngeres Lebensalter (< 40 Jahre).

Diese Indikationsstellung kam auch bei der Auswahl der Patienten für eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie zum Tragen. Falls im Vorfeld einer komplettierenden Lymphadenektomie diese Form der Diagnostik an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt wurde, kamen die nachfolgenden Untersuchungstechniken in Abhängigkeit von der Lymphknotenlokalisation zur Anwendung.

### **Vorgehen**

Zunächst wird zur rein farblichen Detektion der zu entnehmenden Lymphknoten eine intrakutane peritumorale Injektion von etwa 1,5 ml Patentblau 10 Minuten präoperativ verabreicht. Im Anschluss erfolgt der Hautschnitt in der betreffenden Achselhöhle oder im Leistenbereich und die stumpfe, teils scharfe subkutane Präparation. Die Identifikation der im Vorfeld szintigraphisch durch eine Tracersubstanz (technetiummarkiertes Nanokolloid ( $^{99m}\text{Tc}$ )) markierten Lymphknoten wird mit Hilfe einer Gamma-Sonde durchgeführt. Nun wird die vorsichtige Präparation des oder der markierten Lymphknoten, eine Ligatur aller ein- und abgehenden Lymphgefäße mit einem Faden und die Durchtrennung zwischen den Ligaturen vorgenommen. Die kleineren Lymphbahnen werden elektrokaustisch versorgt. Nach dieser Vorbereitung erfolgen die Entnahme des Lymphknotens, die im Anschluss notwendige sorgfältige elektrokaustische Blutstillung und ein Wundverschluss nach Einlage einer Drainage.

### **Auswertung**

Die entnommenen Lymphknoten werden ebenfalls in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes hinsichtlich einer möglichen Infiltration untersucht. Dabei werden die Größe, die Eindringtiefe und eine mögliche Randmetastasierung angegeben. Die Untersuchungen werden an einem mit folgenden Färbungen bearbeiteten Präparat durchgeführt: HE, Pan-Mel, HMB45 und Melan A.

### **3.3.2. Lymphadenektomie**

Wurden klinisch oder durch die zuvor beschriebene Methode der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie Absiedlungen detektiert, kann als weitere therapeutische Maßnahme eine komplettierende Lymphadenektomie der betreffenden Region (axillär/inguinal) durchgeführt werden. Diese Operation wird durch einen erfahrenen Chirurgen der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie und bei entsprechender Indikation durchgeführt.

### **3.3.2.1. Axilläre Lymphadenektomie**

Die Entnahme der Lymphknoten im axillären Bereich findet in Rückenlage mit freibeweglichen Armen unter Vollnarkose statt. Zunächst wird das Operationsfeld entsprechend gelagert, desinfiziert und steril abgedeckt. Im Anschluss findet die Präparation durch Haut und Subkutis statt. Falls notwendig kann der Schnitt erweitert werden. Im weiteren Verlauf wird eine vollständige Auslösung des subkutanen Fettgewebes mitsamt den vergrößerten Lymphknoten vorgenommen. Dabei muss auf ein sorgfältiges Absetzen der Seitenäste zwischen den Klemmen und den entsprechenden Ligaturen geachtet werden. Wichtig sind eine Darstellung der Thoraxapertur mitsamt der Muskulatur und der Nerven- und Gefäßbahnen in der Axilla sowie eine sorgfältige Blutstillung im Operationsgebiet. Falls erforderlich werden Redondrainagen eingeführt und mit einer zusätzlichen Naht fixiert. Zur Adaption der Wunde erfolgen Subkutannähte. Abschließend wird der Hautverschluss durchgeführt und ein steriler Verband mit leichter Kompression angelegt.

### **3.3.2.2. Inguinale Lymphadenektomie**

Auch diese Operation wird in Rückenlage durchgeführt. Zunächst werden beide Arme auslagert und anschließend der Unterbauch, die Leiste und der Oberschenkel desinfiziert. Es erfolgt ein Schnitt unterhalb des Leistenbandes lateral der Arteria femoralis. Die Vorpräparation wird durch die Subkutis und das subkutane Fettgewebe vorgenommen. Als Leitstrukturen werden kranial das Leistenband, lateral die Faszie des Musculus sartorius und medial die Faszie des Musculus gracilis genutzt. Präpariert wird bis auf die Oberschenkelfaszie. Am sogenannten Venenstern werden einsprießende Venen ligiert. Die Vena saphena magna wird ca. 1 cm vor Mündung in die Vena femoralis über zwei Klemmen abgesetzt und nach zentral durchstoichen. Anschließend wird das entsprechende Präparat mobilisiert und entnommen. In den meisten Fällen wird ein gewisser Anteil der Vena saphena magna ebenfalls reseziert und eingeschickt (s.u., 3.3.2.3.). Werden weitere suspekte Lymphknoten erkannt, werden diese ebenfalls freipräpariert und entnommen. Abschließend erfolgen eine Wundspülung und die punktuelle Blutstillung mit Pinzette und elektrischem Messer. Zur Ableitung des Wundsekrets werden Drainagen eingeführt und festgenäht. Das Subkutangewebe wird zur Verkleinerung der Wundhöhle von beiden Seiten an der Faszie adaptiert. Nach erneuter Desinfektion werden im Anschluss die Hautränder zusammengeführt und genäht. Zum Schluss wird nach erneuter Desinfektion ein steriler Wundverband angebracht.

### **3.3.2.3. Histologische Aufarbeitung**

Das entnommene Präparat wird zur pathologisch-anatomischen Begutachtung an das Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie des Universitätsklinikum Saarland weitergeleitet. Zunächst wird die Größe des eingeschickten Materials gemessen und makroskopisch beurteilt. Gegebenenfalls findet eine Tuschemarkierung der oberflächlichen Anteile statt. Bei Auffinden suspekter Strukturen werden auch diese vermessen.

Im weiteren Verlauf wird eine mikroskopische Untersuchung der entnommenen Gewebeanteile vorgenommen. Die Färbung erfolgt mit HE. Es findet eine Beurteilung der zellulären Strukturen statt, u.a. der Kern-Plasma-Relation. Bei Auffinden maligner Zellen werden die Ausdehnung und die mögliche Invasion benachbarter Strukturen beschrieben, ebenso die Anzahl der betroffenen Lymphknoten.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Deskriptive Statistik

#### 4.1.1. Auswertung der allgemeinen Patientenangaben

92 Männer (61,3 Prozent) und 58 Frauen (38,7 Prozent) unterzogen sich einer Lymphadenektomie.

Bezogen auf den Moment der Diagnose konnte ein durchschnittliches Lebensalter von 55,22 Jahren ermittelt werden, wobei das Maximum bei 87 und das Minimum bei 21 Jahren lag. Im Durchschnitt war das Patientenkollektiv zum Operationszeitpunkt 57,29 Jahre alt. Der jüngste Patient wurde im Alter von 22, der älteste mit 87 Jahren operiert.

Der Mittelwert der Größe der Patienten lag bei 1,71 m, wobei die Werte von 1,5 bis 1,9 m reichten.

Insgesamt wurde bei der Aufnahme ein Gewicht von minimal 51 und maximal 140 kg verzeichnet. Im Durchschnitt lag das Gewicht bei 81,76 kg.

Ein Body-Mass-Index von 16,41 kg/m<sup>2</sup> wurde minimal, 46,06 kg/m<sup>2</sup> maximal gemessen, wobei der Mittelwert 27,81 kg/m<sup>2</sup> betrug.

#### 4.1.2. Auswertung der Primärtumordaten

##### Lokalisation

Bei 73 (48,7 Prozent) Probanden wurde das maligne Melanom an der unteren Extremität detektiert, dies stellte damit die häufigste Lokalisation da. 11,3 Prozent der Patienten wiesen einen Tumor im Bereich des ventralen Thorax bzw. des Abdomens auf, am Rücken 16 Prozent und an der oberen Extremität 19,3 Prozent. Lediglich bei einer Person saß der Primarius im Kopfbereich (0,7 Prozent).

Auch bei der getrennten Betrachtung der Frauen (untere Extremität n=29, 50 Prozent) und Männer (untere Extremität n=44, 47,8 Prozent) resultierte dasselbe Ergebnis.

Bei sechs (4 Prozent) der insgesamt 150 Patienten konnte keine Zuordnung stattfinden, da der Primärtumor nicht aufgefunden werden konnte.

##### Tumortyp

Insgesamt wurden vier Tumortypen detektiert: das noduläre Melanom kam dabei am häufigsten vor (n=63, 43,8 Prozent). Mit 40 Probanden bildete das superfiziell spreitende Melanom die zweitgrößte Gruppe (n=40, 27,8 Prozent), gefolgt vom acrolentiginösen Melanom (n=24, 16,7 Prozent) und der Gruppe der nicht klassifizierbaren Melanome (n=11, 7,6 Prozent).

Bei 6 Patienten konnte aus den entsprechenden Akten keine Angabe zum Tumortyp entnommen werden. 6 Mal (4,1 Prozent) war der Nachweis des Primärtumors nicht möglich.

### **Tumordicke nach Breslow**

Die Tumordicke wurde jeweils in mm angegeben. Im Mittel betrug die Tumordicke nach Breslow 3,77 mm, wobei die Spanne zwischen 0,36 und 16 mm lag. Bei insgesamt 13 Patienten konnte die Tumordicke nicht ermittelt werden.

**Tabelle 5 Mittelwert, Minimum und Maximum [in mm] "Tumordicke nach Breslow"**

Mittelwert	Minimum	Maximum	Fehlende Werte
3,7739	0,36	16	13

### **Ulzeration**

Ob eine Ulzeration des Primärtumors nachweisbar war, wurde nur bei 44 Patienten angegeben. Davon zeigten 19 Probanden eine Ulzeration (43,2 Prozent).

### **Clark-Level**

Bei insgesamt 138 Patienten konnten Angaben zum sogenannten Clark-Level erhoben werden. Am häufigsten wurde das Clark-Level IV (n=82, 59,4 Prozent) festgestellt, 28 Patienten (20,3 Prozent) hatten bei der Diagnose-Stellung das Clark-Level III, 14 Probanden das Clark-Level V (10,1 Prozent) und lediglich 6 der Untersuchten das Clark-Level II.

### **Tumoreindringtiefe**

Die Tumoreindringtiefe wird durch den Buchstaben T angegeben und in 4 Klassen (T1-4) unterteilt. Bei histologischem Nachweis wird zusätzlich der Buchstabe p ergänzt. pT4 wurde in der Grundgesamtheit am häufigsten ermittelt (n=36, 34,6 Prozent), gefolgt von pT3 mit 31,7 Prozent, pT2 mit 23,1 Prozent und pT1 mit 10,6 Prozent.

### **Lymphknotenbefall**

Die Besiedlung der lokoregionalen Lymphknoten mit Tumorzellen wird durch den Buchstaben N für nodal beschrieben. Die Zuordnung erfolgt in die Gruppen 0 - 3, wobei wiederum nach der pathologischen Beurteilung ein kleines p vor die jeweilige Klasse gesetzt wird. Von 150 Patienten wurden vor der Operation insgesamt 102 ein entsprechender Lymphknotenstatus zugeordnet. Am häufigsten wurden die Patienten zu Klasse 1 zugeteilt (n=51, 50 Prozent). 20 Patienten (19,6 Prozent) konnten als pN2 klassifiziert werden, 17 (16,7 Prozent) als pN0 sowie 14 als pN3, das entsprach 13,7 Prozent.

## Stadium

Die Eindringtiefe des Tumors (T), der Lymphknotenbefall (N) und der mögliche Nachweis von weiteren Absiedlungen (M) ermöglichen die Zuordnung der Primarien zu einem Tumorstadium. Da eine Lymphknotendisektion nur bis zum Stadium 3 durchgeführt werden sollte, wurden alle anderen Patienten, bei denen im Vorfeld der Operation das Stadium 4 festgestellt wurde, aus der Auswertung ausgeschlossen. Bei insgesamt 52 Personen konnte das Tumorstadium nicht eruiert werden. Wie zu erwarten, konnte der größte Anteil der Patienten Stadium 3 zugeordnet werden (n=79, 80,6 Prozent), da die Indikation zur Lymphadenektomie im Regelfall durch einen klinischen Verdachtsmoment oder eine positive Sentinel-Lymphknoten-Biopsie gestellt wurde und sich die untersuchten Patienten somit in einem bereits fortgeschrittenen Stadium befanden. Lediglich 13 Patienten wiesen das Stadium 2 (13,3 Prozent) und 6 Patienten das Stadium 1 (6,1 Prozent) auf.

**Tabelle 6 Überblick der Anzahl und Häufigkeit der Primärtumordaten**

Primärtumordaten	Häufigkeit [n]	Kumulierte Prozente [Prozent]	Fehlende Werte
<b>Lokalisation</b>			0
<b>Grundgesamtheit</b>			
Kopf	1	0,7	
Unbekannter Primarius	6	4	
Ventraler Thorax/Abdomen	17	11,3	
Rücken	24	16	
Obere Extremität	29	19,3	
Untere Extremität	73	48,7	
<b>Männer</b>			
Kopf	1	1,1	
Unbekannter Primarius	3	3,3	
Ventraler Thorax/Abdomen	12	13	
Rücken	14	15,2	
Obere Extremität	18	19,6	
Untere Extremität	44	47,8	
<b>Frauen</b>			
Unbekannter Primarius	3	5,2	
Ventraler Thorax/Abdomen	5	8,6	
Rücken	10	17,2	
Obere Extremität	11	19	
Untere Extremität	29	50	

<b>Tumortyp</b>			6
NMM	63	43,8	
SSM	40	27,8	
ALM	24	16,7	
UCM	11	7,6	
Unbekannter Primarius	6	4,1	
<b>Ulzeration</b>			106
Ja	19	43,2	
Nein	25	56,8	
<b>Clark-Level</b>			12
Unbekannter Primarius	8	5,8	
I	0	0	
II	6	4,3	
III	28	20,3	
IV	82	59,4	
V	14	10,1	
<b>Tumoreindringtiefe (T)</b>			46
1	11	10,6	
2	24	23,1	
3	33	31,7	
4	36	34,6	
<b>Lymphknotenbefall</b>			48
0	17	16,7	
1	51	50	
2	20	19,6	
3	14	13,7	
<b>Stadium</b>			52
1	6	6,1	
2	13	13,3	
3	79	80,6	

#### 4.1.3. Auswertung der Wächterlymphknoten-Daten

##### Durchführung einer Wächterlymphknoten-Biopsie

Bei insgesamt 85 der 150 ausgewählten Patienten wurde im Vorfeld der Lymphknotendissektion eine sogenannte Wächter- oder Sentinel-Lymphknoten-Biopsie durchgeführt. Das entspricht 56,7 Prozent aller Patienten.

### Lokalisation der Wächterlymphknoten-Biopsie

Die Entnahme der Wächterlymphknoten erfolgte entweder im axillären oder inguinalen Bereich. Die fehlenden 65 Fälle entsprechen den Patienten, an denen keine Biopsie im Vorfeld stattgefunden hat. 64,7 Prozent wurden inguinal, 35,3 Prozent axillär durchgeführt.

### Anzahl entnommener Wächterlymphknoten

Im Durchschnitt wurden 1,64 Lymphknoten bei der Untersuchung entnommen. Maximal kam es zu einer Entnahme von 5 detektierten Knoten. Bei drei der Patienten, bei denen eine Biopsie durchgeführt wurde, konnte keine Aussage über die Anzahl der entnommenen Lymphknoten getroffen werden.

### Anzahl positiver Wächterlymphknoten

Im Durchschnitt 1,16 Lymphknoten erwiesen sich nach histologischer Untersuchung als positiv im Sinne einer Besiedlung durch das maligne Melanom. Bei 12 Patienten der Wächterlymphknoten-Gruppe wurde aus den Akten nicht ersichtlich, ob und wie viele der Lymphknoten ein positives Ergebnis aufwiesen.

### Vorliegen von Mikro- oder Makrometastasen im Wächterlymphknoten

Bei insgesamt 61 der 85 Patienten, die sich einer Wächterlymphknotenbiopsie unterzogen haben, konnte eine Aussage über das Vorliegen von Mikro- oder Makrometastasen getroffen werden: 39 Probanden wiesen eine Mikrometastase auf (63,9 Prozent), 22 eine Makrometastase (36,1 Prozent).

**Tabelle 7 Mittelwert, Minimum, Maximum "Anzahl an SLN-Lymphknoten"/"Anzahl positive SLN-Lymphknoten"**

	Mittelwert	Minimum	Maximum	Fehlende Werte
<b>Anzahl an SLN-Lymphknoten</b>	1,64	1	5	3
<b>Anzahl positiver SLN-Lymphknoten</b>	1,16	0	4	12

#### 4.1.4. Auswertung der Lymphadenektomiedaten

##### Indikation für die Lymphknotendisektion

Zur Absicherung der Indikation wurden die Wächterlymphknotenbiopsie, eine klinische Diagnostik (Schwellung oder Tastbefund), bildgebende Verfahren wie die Computertomographie oder die Magnetresonanztomographie, eine vorherige Lymphknotenexstirpation oder ein Staging genutzt.

Bei allen ausgewerteten Gruppen (axilläre/inguinale Lokalisation), ebenso wie bei der Grundgesamtheit, war eine positive Wächterlymphknotenbiopsie am häufigsten ausschlaggebend für die Notwendigkeit der Durchführung einer komplettierenden Lymphknotenentnahme (n=85, 57,8 Prozent).

**Tabelle 8 Anzahl und Häufigkeit "Indikation für die Lymphknotendissektion"**

	Häufigkeit [n=]	Gültige Prozente [Prozent]	Fehlende Angaben [n=]
SLAD vor OP	85	57,8	3
Schwellung/Tastbefund	34	23,1	
Bildgebung positiv (CT/Sonographie)	20	13,6	
LK-Exstirpation positiv	4	2,7	
Staging	4	2,7	

### Lokalisation der Lymphadenektomie

Die Lymphknotendissektionen wurden entweder an der Axilla oder an der Leiste durchgeführt. Am häufigsten wurde am Patientenkollektiv (n=92, 61,3 Prozent) eine inguinale Dissektion durchgeführt.

**Tabelle 9 Anzahl und Häufigkeit "Lokalisation der Lymphknotendissektion"**

	Häufigkeit [n=]	Gültige Prozente [Prozent]	Fehlende Werte [n=]
<b>Axillär</b>	58	38,7	0
<b>Inguinal</b>	92	61,3	

### Anzahl entfernter Lymphknoten bei der Adenektomie

Im Durchschnitt wurden bei der Dissektion 9,2 Lymphknoten entfernt. Minimal kam es zur Entnahme eines Knotens, maximal waren es 31. Inguinal wurden mit durchschnittlich 7,1 Lymphknoten (Minimum n=1, Maximum n=17) fünf Lymphknoten weniger entfernt als im axillären Bereich (Mittelwert n=12,16; Minimum n=3, Maximum n=31).

### Anzahl positiver Lymphknoten bei der Adenektomie

Bei der histologischen Bewertung der entnommenen Lymphknoten wurde im Mittel in zwei Lymphknoten ein positiver Befund festgestellt (n=2,04). Teilweise waren die Lymphknoten ohne pathologischen Befund, maximal wurden 23 mit Tumorzellen durchsetzte Lymphknoten detektiert.

### Größe der entnommenen Lymphknoten bei der Adenektomie

Die Lymphknoten-Größe lag bei durchschnittlich 2,63 cm. 0,6 cm wurden minimal gemessen, 7,2 cm erreichte der größte entfernte Lymphknoten.

### Positiver oder negativer Befund bei der Adenektomie

Da nicht bei allen histologischen Proben die Größe der Lymphknoten angegeben wurde, wurde die Variable vereinfacht, um einen Rückschluss auf einen möglichen Befall ziehen zu können. Bei 54 Patienten (36,0 Prozent) wurde ein negatives Ergebnis ermittelt, bei den übrigen 96 Probanden stand ein positiver Befund zu Buche.

### 4.1.5. Auswertung der Operationsdaten

#### Operationsdauer

Die Operationsdauer wurde den Operationsberichten entnommen. Im Mittel wurde 74 Minuten operiert, das Maximum lag bei 176, das Minimum bei 12 Minuten.

#### Drainageart

Insgesamt kamen bei 149 Operationen 4 unterschiedliche Drainagearten zum Einsatz bzw. teilweise auch eine Kombination der nachfolgend genannten Drainageformen: Redondrainage, Robinsondrainage, Easy-Flow-Drainage und Jackson-Drainage. Lediglich bei einer der Operationen wurde keine Drainage eingelegt.

Tabelle 10 Anzahl und Häufigkeit "Drainageart"

Drainageart	Häufigkeit [n=]	Gültige Prozente [Prozent]	Fehlende Werte [n=]
Redon-Drainage	142	95,3	1
Robinson-Drainage	1	0,7	
Jackson-Drainage	1	0,7	
Easy-Flow-Drainage	2	1,3	
Redon-Drainage/Easy-Flow-Drainage	2	1,3	
Robinson-Drainage/Easy-Flow-Drainage	1	1	

## Anzahl der Drainagen

Je nach erwarteter Wundsekretion wurden unterschiedlich viele Drainagen in die Wundhöhle eingelegt:

Tabelle 11 Anzahl und Häufigkeit "Anzahl der Drainagen"

Anzahl an Drainagen	Häufigkeit [n=]	Gültige Prozente [Prozent]	Fehlende Angaben [n=]
0	1	0,7	0
1	103	68,7	
2	43	28,7	
3	2	1,3	
4	1	0,7	

## Entfernung der Drainagen

Einerseits wurden die Drainagen bereits innerhalb weniger Tage nach der Operation vom Stationspersonal entfernt, andererseits bei andauernder Sekretion in der chirurgischen Ambulanz der Universitätsklinik des Saarlands. Im Mittel musste die Drainage 11,42 Tage belassen werden, in einem Fall war die Einlage 65 Tage notwendig. Teilweise wurde die Drainage noch am OP-Tag entfernt. Wie bereits bei der Anzahl der Drainagen, konnten auch bei diesem Parameter für 16 Patienten keine Daten erhoben werden.

## Sekretionsmenge der Drainage

Bei 134 Patienten konnte eine durchschnittliche Sekretionsmenge von 853,03 ml ermittelt werden. Axillär wurde eine deutlich geringere Sekretionsmenge detektiert (Mittelwert 666,35 ml, Maximum 3930 ml) als im inguinalen Bereich (Mittelwert 1026,19 ml, Maximum 7390 ml). 16 Patientendaten konnten hinsichtlich dieses Faktors nicht ausgewertet werden.

### 4.1.6. Auswertung der Komplikationen

#### Vorerkrankungen

Es fand eine Beschränkung auf insgesamt 10 Vorerkrankungen statt, die aus folgender Tabelle entnommen werden können:

Tabelle 12 Anzahl und Häufigkeit "Vorerkrankungen"

Vorerkrankungen	Häufigkeit [n=]	Prozente [Prozent]
Herzinfarkt/KHK	16	10,7
Arterielle Hypertonie	65	43,3
Niereninsuffizienz	5	3,3
Diabetes mellitus	2	13,3
Hypercholesterinämie	13	8,7
Nikotinabusus	22	14,7
Thrombembolisches Ereignis	20	13,3
Chronisch virale Erkrankung	7	4,7
Rheumatische Erkrankung	7	4,7
Antikoagulation	7	4,7

Bluthochdruck kam bei 65 Patienten vor und war damit die am häufigsten detektierte Vorerkrankung der zu Operierenden, gefolgt von Nikotinabusus (22 Fälle), Diabetes mellitus und thrombembolischen Ereignissen (jeweils 20 Fälle).

## Komplikationen

Im Verlauf der Nachbeobachtungszeit konnten 13 unterschiedliche Komplikationen bei den behandelten Patienten ausgemacht werden. Lymphozelen waren die mit Abstand am häufigsten aufgetretene Komplikation mit 101 Fällen (68,2 Prozent).

**Tabelle 13 Anzahl und Häufigkeit "Komplikationen"**

Komplikationen	Häufigkeit [n=]	Gültige Prozente [Prozent]
postoperative Nachblutung	5	3,4
Wundheilungsstörung	16	10,8
Wundinfektion	25	16,9
Serom	14	9,5
Hämatom	12	8,1
Phlegmone	2	1,4
Thrombophlebitis	2	1,4
Lymphödem	7	4,7
Erysipel	1	0,7
Lymphozele	101	68,2
infizierte Lymphozele	26	17,6
Lymphfistel	7	4,7
Störungen der Motorik	2	1,4
Störungen der Sensibilität	7	4,7

### 4.1.7. Anzahl an Komplikationen im axillären und inguinalen Bereich

Zu erwähnen ist die Beobachtung, dass nach axillären Dissektionen maximal 3 Komplikationen auftraten, anders als bei den Lymphknotenentnahmen im inguinalen Bereich. Bei letzteren erlitten 6 Patienten 5 oder 6 unterschiedliche Komplikationen in der postoperativen Phase.

**Tabelle 14 Häufigkeit "Anzahl an Komplikationen" im axillären Bereich**

Anzahl an Komplikationen im axillären Bereich	Häufigkeit [n=]	Gültige Prozente [Prozent]	Fehlende Angaben [n=]
0	41	70,7	0
1	9	15,5	
2	5	8,6	
3	3	5,2	

Tabelle 15 Häufigkeit "Anzahl an Komplikationen" im inguinalen Bereich

Anzahl an Komplikationen im inguinalen Bereich	Häufigkeit [n=]	Prozente [Prozent]	Fehlende Angaben [n=]
0	59	64,1	0
1	7	7,6	
2	9	10,9	
3	8	8,6	
4	3	3,2	
5	4	4,3	
6	2	2,2	

### Weitere Maßnahmen

Falls eine Komplikation auftrat, wurden (bzw. mussten) nicht in jedem Fall weitergehende Maßnahmen ergriffen (werden). Lediglich bei 26 Patienten kamen weitere Maßnahmen zur Anwendung (17,3 Prozent), die übrigen 124 Probanden mussten sich keinen weiteren Behandlungsschritten wie etwa operativen Maßnahmen oder einer antibiotischen Abdeckung unterziehen.

#### 4.1.8. Auswertung der Rezidive

##### Auftreten eines Rezidivs

Insgesamt trat bei 98 Patienten (65,3 Prozent) im Verlauf der Nachbeobachtungszeit ein Rezidiv auf. Bei 27,3 Prozent (n=41) wurde dagegen kein erneutes Aufkeimen der Erkrankung nachgewiesen. Bei einem Probanden (0,7 Prozent) dokumentierte man einen Verdacht auf ein Rezidiv. In zehn Fällen wurden keine Angaben zum Auftreten eines Rezidivs gemacht (6,7 Prozent).

##### Lokalisation des Rezidivs

Bei 98 Patienten konnte eine Zuordnung des Rezidivs bezüglich seiner Lokalisation erfolgen. Dem o.g. Patienten mit Verdacht eines Rezidivs konnte aus den schriftlichen Unterlagen kein Ort des Rezidivs zugeordnet werden. Fernmetastasen wurden im Anschluss an eine Adenektomie unter allen Rezidiven am häufigsten beobachtet (n=31, 31,6 Prozent), gefolgt von den lokoregionären Metastasen (n=29, 29,6 Prozent).

Tabelle 16 Anzahl und Häufigkeit "Lokalisation des Rezidivs"

Lokalisation des Rezidivs	Häufigkeit [n=]	Prozent [Prozent]	Gültige Prozente [Prozent]	Fehlende Werte [n=]
Dermal	21	14	21,4	1
Satelliten-/Intransit-Metastasen	12	8	12,2	
Lokoregionäre Lymphknoten-Metastasen	29	19,3	29,6	
Einzelne Fernmetastasierung	31	20,7	31,6	
Disseminierte Fernmetastasierung	5	3,3	5,1	

### Lokalisation der Fernmetastasierung

Der Tumor streute entweder in die Lunge, in entfernte Lymphknoten, in die Mammae, in viszerale oder zerebrale Gebiete oder war bei Diagnose der Fernmetastasen bereits diffus verteilt. Mit 40,6 Prozent wurden am häufigsten Lungenmetastasen detektiert. 4 der 36 Patienten mit einer einzelnen oder disseminierten Fernmetastasierung konnten aufgrund fehlender Daten nicht in eine konkrete Gruppe eingeordnet werden.

Tabelle 17 Anzahl und Häufigkeit "Lokalisation der Fernmetastasierung"

Fernmetastasierung	Häufigkeit [n=]	Gültige Prozente [Prozent]	Fehlende Werte [n=]
Pulmonale Metastasen	13	40,6	4
Entfernt gelegene Lymphknoten	3	9,4	
Viszerale Metastasen	5	15,6	
Zerebrale Metastasen	5	15,6	
Diffuse Metastasen	4	12,5	
Metastasen der Mammae	2	6,3	

### Rezidivfreie Zeit

Bei den insgesamt 98 Patienten, bei denen im Verlauf nachweislich ein Rezidiv auftrat, wurde ein Rezidiv der Erkrankung im Durchschnitt nach 486 Tagen bemerkt. 3121 Tage war die längste Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs.

#### 4.1.9. Nachgewiesener Tod

Im Verlauf der Nachsorgezeit starben nachweislich 58 Patienten (38,7 Prozent). 61,3 Prozent der Patienten waren bis März 2017 entweder noch am Leben, oder es war definitiv nicht möglich, ein Todesdatum des Patienten zu erheben.

Tabelle 18 Anzahl und Häufigkeit "Nachgewiesener Tod"

Nachgewiesener Tod	Häufigkeit [n=]	Prozent [Prozent]	Gültige Prozente [Prozent]	Kumulierte Prozente [Prozent]	Fehlende Angaben [n=]
kein Todesdatum / am Leben	92	61,3	61,3	61,3	0
Tod	58	38,7	38,7	100	

## 4.2. Logistische Regression

Diese Auswertung hatte zum Ziel, Zusammenhänge zwischen den auftretenden Komplikationen nach der entsprechenden Operation und unterschiedlichen Einflussfaktoren zu betrachten. Folgende Größen wurden berücksichtigt:

- Geschlecht
- Altersklassen
- Sentinel-Lymphknoten-Untersuchung vor der Operation
- Lokalisation der Adenektomie
- Anzahl der entfernten Lymphknoten
- maximale Größe der entfernten Lymphknoten
- verschiedene Vorerkrankungen (Herzinfarkt, arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz, Nikotinabusus, thrombembolische Ereignisse, chronische virale Erkrankungen, rheumatische Erkrankungen)
- Anzahl der Vorerkrankungen
- Anzahl der Drainagen
- Sekretionsmenge der Drainagen
- Zug der Drainagen

Im Vorfeld soll nochmals darauf hingewiesen werden, dass die ermittelten Werte aufgrund der geringen Zahl an Patienten mit den entsprechenden Komplikationen eine sehr eingeschränkte Aussagekraft besitzen.

### 4.2.1. Postoperative Nachblutung

Ein Zusammenhang zwischen postoperativen Nachblutungen und den analysierten Einflussfaktoren besteht nicht. Keine der errechneten p-Werte, die der Tabelle 19 nachzulesen sind, zeigt eine statistische Signifikanz.

Tabelle 19 Übersicht der möglichen Einflussfaktoren auf postoperative Nachblutungen

<b>Einflussfaktoren</b>	<b>RC</b>	<b>p-Wert</b>	<b>HR</b>	<b>CI</b>	<b>Referenz</b>
<b>Geschlecht</b>	-18,517	0,997	0		Männlich
<b>Altersklassen</b>		0,999	64900062,71 1		bis 39
40-59	17,879	0,999	58188881,17		
60-79	17,988	0,999			
über 80	-0,54	1	0,583		
<b>SLN-Biopsie vor der OP</b>	-1,852	0,095	0,157	0,157	Nein
				;1,38	
<b>Lokalisation LAD</b>	1,09	0,335	2,976	0,324 ; 27,294	Axillär
<b>Anzahl entfernter Lymphknoten bei LAD</b>		0,975			Max. 5
6 bis 10	0,543	0,644	1,721	0,172 ; 17,186	
11 bis 15	0,336	0,815	1,4	0,084 ; 23,462	
mindestens 16	-17,648	0,998	0		
<b>Maximale Größe der Lymphknoten bei LAD</b>		0,849			bis 2,9 cm
3 bis 6 cm	-0,674	0,567	0,51	0,051 ; 5,106	
ab 6,1 cm	-18,35	0,999	0		
<b>Vorerkrankungen</b>					
Herzinfarkt	-17,389	0,998	0		
Arterielle Hypertonie	0,173	0,852	1,188	0,193 ; 7,324	
Niereninsuffizienz	-16,316	0,999	0		
Diabetes mellitus	-17,508	0,998	0		
Hypercholesterinämie	-17,741	0,999	0		
Nikotinabusus	-0,065	0,955	0,937	0,096 ; 9,181	
Thrombembolisches Ereignis	0,438	0,711	1,55	0,153 ; 15,707	
Chronisch virale Erkrankung	-17,825	0,999	0		
Rheumatische Erkrankung	0,997	0,399	2,711	0,267 ; 27,471	

#### 4.2.2. Wundheilungsstörung

Wundheilungsstörungen traten signifikant häufiger bei inguinalen als bei axillären Dissektionen auf ( $p=0,015$ ). Außerdem wurden bei einer Sekretionsmenge bis 300 ml und über 3000 ml häufiger Wundheilungsstörungen beobachtet. Die sonstigen erhobenen Werte liefern keinen Zusammenhang.

Tabelle 20 Übersicht der möglichen Einflussfaktoren auf Wundheilungsstörungen

Einflussfaktoren	RC	p-Wert	HR	CI	Referenz
<b>Geschlecht</b>	-0,827	0,166	0,437	0,136 ; 1,410	männlich
<b>Altersklassen</b>		0,575			bis 39
40-59	0,756	0,489	2,129	0,251 ; 18,067	
60-79	0	1	1	1,07 ; 9,344	
über 80	-18,718	0,999	0		
<b>SLN-Biopsie vor der Operation</b>	-0,321	0,533	0,725	0,264 ; 1,990	nein
Lokalisation der LAD	2,556	<b>0,015</b>	12,887	1,654 ; 100,404	axillär
<b>Anzahl entfernter Lymphknoten bei LAD</b>		0,515			Max. 5
6 bis 10	-0,488	0,417	0,614	0,189 ; 1,992	
11 bis 15	-1,609	0,148	0,2	0,023 ; 1,774	
mindestens 16	-0,531	0,542	0,588	0,107 ; 3,244	
<b>Maximale Größe der Lymphknoten bei LAD</b>		0,846			bis 2,9 cm
3 bis 6 cm	-0,501	0,563	0,606	0,111 ; 3,310	
ab 6,1 cm	-18,9	0,999	0		
<b>Vorerkrankungen</b>					
Herzinfarkt	0,875	0,629	2,400	0,069 ; 83,278	
Arterielle Hypertonie	-0,83	0,662	0,436	0,011 ; 18,061	
Niereninsuffizienz	0,849	0,712	2,338	0,026 ; 211,865	
Diabetes mellitus	-1,894	0,375	0,150	0,002 ; 9,914	
Hypercholesterinämie	0,934	0,645	2,543	0,048 ; 134,357	
Nikotinabusus	0,876	0,613	2,401	0,080 ; 71,797	
Thromboembolisches Ereignis	-0,787	0,715	0,455	0,007 ; 30,954	
Chronisch virale Erkrankung	-19,518	0,999	0,000		
Rheumatische Erkrankung	0,601	0,755	1,824	0,042 ; 79,464	

<b>Sekretionsmenge der Drainage</b>		<b>0,014</b>			bis 300 ml
301 bis 1000 ml	0,121	0,864	1,128	0,285 ; 4,472	
1001 bis 3000 ml	-18,805	0,998	0,000		
über 3000 ml	2,398	<b>0,002</b>	11,000	2,356 ; 51,362	
<b>Zug der Drainage</b>		0,924			bis 5 d
6 bis 10 d	-0,383	0,655	0,682	0,127 ; 3,657	
11 bis 14 d	-19,188	0,999	0,000		
über 15 d	0,223	0,731	1,250	0,350 ; 4,467	

### 4.2.3. Lymphfistel

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte für das Auftreten von Lymphfisteln und die Drainagedicke ermittelt werden (Drainagedicke von 12 Charrier  $p=0,016$ , Drainagedicke von 10 Charrier  $p=0,004$ ). Die zusätzlich untersuchten Faktoren weisen keine vergleichbaren  $p$ -Werte auf. Dies ist ausführlich in der Tabelle 21 nachzulesen.

Tabelle 21 Übersicht der möglichen Einflussfaktoren auf Lymphfisteln

Einflussfaktoren	RC	p-Wert	HR	CI	Referenz
<b>Geschlecht</b>	-0,469	0,583	0,625	0,117 ; 3,337	männlich
<b>Altersklassen</b>		0,485			bis 39
40-59	18,82	0,999	149120692	0	
60-79	17,109	0,999	26924569,4	0	
über 80	0	1	1	0	
<b>SLN-Biopsie vor der Operation</b>	-0,559	0,475	0,572	0,123 ; 2,65	Nein
<b>Lokalisation der LAD</b>	1,465	0,18	4,329	0,507 ; 36,951	axillär
<b>Anzahl entfernter Lymphknoten bei LAD</b>		0,642			Max. 5
6 bis 10	-0,534	0,602	0,586	0,079 ; 4,354	
11 bis 15	-0,345	0,783	0,708	0,061 ; 8,263	
mindestens 16	0,754	0,471	2,125	0,274 ; 16,475	
<b>Maximale Größe der Lymphknoten bei LAD</b>		0,849			bis 2,9 cm
3 bis 6 cm	-0,673	0,568	0,51	0,051 ; 5,125	
ab 6,1 cm	-18,41	0,999	0	0	

<b>Vorerkrankungen</b>					
Herzinfarkt	-18,073	0,998	0	0	
Arterielle Hypertonie	-0,827	0,403	0,437	0,063 ; 3,037	
Niereninsuffizienz	-18,733	0,999	0	0	
Diabetes mellitus	1,355	0,31	3,878	0,283 ; 53,089	
Hypercholesterinämie	-18,132	0,999	0	0	
Nikotinabusus	-0,131	0,912	0,877	0,085 ; 8,997	
Thromembolisches Ereignis	1,695	0,083	5,444	0,801 ; 36,987	
Chronisch virale Erkrankung	-17,248	0,999	0	0	
rheumatische Erkrankung	1,197	0,322	3,309	0,309 ; 35,407	
<b>Anzahl der Drainagen</b>		0,644			1
0	-17,706	1	0	0	
2	1,245	0,114	3,474	0,742 ; 16,251	
3	-17,706	1	0	0	
4	-17,706	1	0	0	
<b>Drainagedicke</b>		<b>0,016</b>			12
14	1,084	0,382	2,957	0,260 ; 33,564	
16	2,428	0,1	11,333	0,627 ; 204,898	
10	3,526	<b>0,004</b>	34	3,047 ; 379,386	
<b>Sekretionsmenge der Drainage</b>		0,799			bis 300 ml
301 bis 1000 ml	0,325	0,75	1,385	0,187 ; 10,259	
1001 bis 3000 ml	0	1	1	0,087 ; 11,525	
über 3000 ml	1,216	3,375	3,375	0,274 ; 41,640	
<b>Zug der Drainage</b>		0,862			bis 5 d
6 bis 10 d	-18,067	0,998	0	0	
11 bis 14 d	0,651	0,608	1,917	0,160 ; 22,959	
über 15 d	0,8	0,396	2,226	0,351 ; 14,103	

#### 4.2.4. Infizierte Lymphozele

Patienten im Alter von bis zu 39 Jahren ( $p=0,038$ ), Probanden, denen sechs bis zehn Lymphknoten im Rahmen der Lymphknotendisektion entnommen wurden ( $p=0,029$ ) und solche, bei denen eine inguinale Adenektomie durchgeführt wurde, wiesen ein statistisch signifikantes Ergebnis bezüglich des Auftretens infizierter Lymphozelen auf. Ebenso wurde ein vermehrtes Auftreten bei rheumatischen Erkrankungen und einer Sekretionsmenge von über 3000 ml nachgewiesen.

Tabelle 22 Übersicht der möglichen Einflussfaktoren auf infizierte Lymphozelen

Einflussfaktoren	RC	p-Wert	HR	CI	Referenz
<b>Geschlecht</b>	-0,203	0,653	0,816	0,337 ; 1,979	männlich
<b>Altersklassen</b>		<b>0,038</b>			bis 39
40-59	20,335	0,999	678500146,9	0	
60-79	18,787	0,999	144238976,8	0	
über 80	0	1	1	0	
<b>SLN-Biopsie vor der Operation</b>	-0,11	0,8	0,896	0,383 ; 2,097	nein
<b>Lokalisation der LAD</b>	1,182	<b>0,027</b>	3,262	1,147 ; 9,273	axillär
<b>Anzahl entfernter Lymphknoten bei LAD</b>		0,071			Max. 5
6 bis 10	-1,242	<b>0,029</b>	0,289	0,095 ; 0,881	
11 bis 15	-0,703	0,287	0,495	0,136 ; 1,807	
mindestens 16	0,262	0,674	1,3	0,383 ; 4,410	
<b>Maximale Größe der Lymphknoten bei LAD</b>		0,58			bis 2,9 cm
3 bis 6 cm	-0,739	0,297	0,478	0,119 ; 1,913	
ab 6,1 cm	-19,639	0,999	0	0	
<b>Vorerkrankungen</b>					
Herzinfarkt	-0,168	0,846	0,845	0,155 ; 4,597	
Arterielle Hypertonie	0,599	0,229	1,82	0,687 ; 4,821	
Niereninsuffizienz	19,325	0,998	247106953	0	
Diabetes mellitus	-37,308	0,997	0	0	
Hypercholesterinämie	-0,149	0,865	0,862	0,155 ; 4,792	
Nikotinabusus	0,207	0,739	1,229	0,364 ; 4,15	
Thromboembolisches Ereignis	0,565	0,375	1,759	0,505 ; 6,132	
Chronisch virale Erkrankung	-0,271	0,808	0,762	0,085 ; 6,819	
rheumatische Erkrankung	1,891	<b>0,024</b>	6,628	1,288 ; 34,113	
<b>Anzahl der Drainagen</b>		0,827			1
0	22,885	1	8683177280	0	

2	0,235	0,623	1,265	0,496 ; 3,228	
3	1,682	0,243	5,375	0,32 ; 90,420	
4	-19,521	1	0	0	
<b>Drainagedicke</b>		0,161			12
14	-0,388	0,473	0,276 ; 1,955	0,236 ; 1,955	
16	0,642	0,473	0,329 ; 10,978	0,329 ; 10,978	
10	1,335	0,072	0,887 ; 16,276	0,887 ; 16,276	
<b>Sekretionsmenge der Drainage</b>		0,19			bis 300 ml
301 bis 1000 ml	0,523	0,33	1,687	0,589 ; 4,833	
1001 bis 3000 ml	0	1	1	0,274 ; 3,656	
über 3000 ml	1,569	<b>0,042</b>	4,8	1,057 ; 21,791	
<b>Zug der Drainage</b>		0,368			bis 5 d
6 bis 10 d	0,049	0,949	1,05	0,238 ; 4,634	
11 bis 14 d	0,742	0,348	2,1	0,447 ; 9,874	
über 15 d	0,924	0,114	2,52	0,802 ; 7,923	

#### 4.2.5. Störung der Sensibilität

Ab einer Größe der entnommenen Lymphknoten über 6,1 cm, kam es zu einem signifikant häufigeren Auftreten von Störungen der Sensibilität. Das belegt der p-Wert von 0,039 in der Tabelle 23.

Tabelle 23 Übersicht der möglichen Einflussfaktoren auf Störungen der Sensibilität

Einflussfaktoren	RC	p-Wert	HR	CI	Referenz
<b>Geschlecht</b>	0,996	0,184	2,708	0,623 ; 11,774	männlich
<b>Altersklassen</b>		0,384			bis 39
40-59	18,593	0,999	118784950,2	0	
60-79	17,753	0,999	51284930	0	
über 80	20,104	0,999	538491774	0	
SLN-Biopsie vor der Operation	-0,177	0,807	0,838	0,202 ; 3,477	nein
Lokalisation der LAD	-0,646	0,409	0,524	0,113 ; 2,430	axillär
<b>Anzahl entfernter Lymphknoten LAD</b>					max 5
6 bis 10	18,191	0,491	79449602,56	0	
11 bis 15	18,718	0,998	134622937,7	0	
mindestens 16	19,529	0,998	302901609,8	0	

<b>Maximale Größe der Lymphknoten bei LAD</b>		0,088			bis 2,9 cm
3 bis 6	-0,249	0,841	0,779	0,068 ; 8,931	
ab 6,1	3,277	<b>0,039</b>	26,5	1,181 ; 549,542	
Herzinfarkt	1,629	1	5,101	0	
<b>Vorerkrankungen</b>					
Arterielle Hypertonie	19,129	0,999	203044513,8	0	
Niereninsuffizienz	- 18,941	0,999	0	0	
Diabetes mellitus	-0,162	1	0,85	0	
Hypercholesterinämie	-19,54	0,999	0	0	
Nikotinabusus	- 18,893	0,999	0	0	
Thromembolisches Ereignis	- 18,596	0,999	0	0	
Chronisch virale Erkrankung	2,035	1	7,651	0	
Rheumatische Erkrankung	0,638	1	1,894	0	

### 4.3. Rezidivwahrscheinlichkeit

#### Alter

Für den Risikofaktor „Alter“ konnte kein vermehrtes Auftreten von Rezidiven ermittelt werden. Der p-Wert lag bei 0,386 bei einem Konfidenzintervall von 0,99 bis 1,02.

#### Geschlecht

Das Geschlecht der Patienten war kein ausschlaggebender Faktor für ein Wiederauftreten der Tumorerkrankung. Mit einem p-Wert von 0,917 lag dieser deutlich höher als der geforderte p-Wert von 0,05. Der Referenzwert war das männliche Geschlecht.

#### Lokalisation des Primarius

Aufgrund der über der geforderten Marke liegenden p-Werte konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primarius und einem erhöhten Auftreten von Rezidiven ermittelt werden.

#### Tumortyp

Bei keinem der in die Auswertung eingegangenen Tumortypen (superfiziell spreitendes Melanom p-Wert=0,856; Konfidenzintervall 0,57; 1,60; akrolentigenöses Melanom p-Wert=0,75; Konfidenzintervall 0,73; 2,22; nicht klassifizierbares Melanom p-Wert=0,403, Konfidenzintervall 0,29; 1,64) konnte eine Verbindung zu einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit festgestellt werden. Als Referenzwert wurde das noduläre Melanom festgelegt.

#### T-Stadium vor der Operation

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und einem erhöhten Risiko für das Wiederaufkeimen der Tumorerkrankung konnte nur für das Stadium T4 ermittelt werden (p-Wert=0,022; Konfidenzintervall 1,23; 13,86). Das Stadium T1 diente als Referenzwert.

#### Positiver/negativer Befund

Ob der histologische Befund der Lymphknotendissektion positiv oder negativ ausfällt, hat einen deutlichen Einfluss auf die Rezidivwahrscheinlichkeit mit einem p-Wert von 0,002 sowie einem Konfidenzintervall von 1,31; 3,29. Als Referenzwert wurde der negative Befund gewählt.

Die genannten Werte können ausführlich in der Tabelle 24 nachgelesen werden.

Tabelle 24 Übersicht der Zusammenhänge zwischen der Rezidivwahrscheinlichkeit und verschiedenen Faktoren

Faktoren	SHR [95-Prozent-CI]	p-Wert	p-Wert-Annahme
<b>Alter</b>	1,01 (0,99; 1,02)	0,386	0,603
<b>Geschlecht:</b> weiblich vs. männlich	0,98 (0,64; 1,49)	0,917	0,670
<b>Primäre Tumorlokalisation</b>			
Ventraler Thorax/Abdomen*	1,00		
Rücken	0,97 (0,43; 2,18)	0,934	0,847
Obere Extremität	1,44 (0,67; 3,10)	0,355	0,847
Untere Extremität	1,13 (0,57; 2,25)	0,718	0,847
Unbekannter Primarius	0,99 (0,27; 3,60)	0,989	0,847
<b>Tumortyp</b>			
NMM*	1,00		
SSM	0,95 (0,57; 1,60)	0,856	0,881
ALM	1,27 (0,73; 2,22)	0,75	0,881
UCM	0,69 (0,29; 1,64)	0,403	0,881
<b>T-Stadium</b>			
T1*	1,00		
T2	2,29 (0,66; 7,98)	0,193	0,092
T3	3,10 (0,93; 10,37)	0,066	0,092
T4	4,13 (1,23; 13,86)	<b>0,022</b>	0,092
<b>LAD: Positiver Befund vs. negativer Befund</b>	2,08 (1,31; 3,29)	<b>0,002</b>	0,512
*dient als Referenzwert			

#### 4.4. Prädiktoren hinsichtlich eines positiven NSLN

Inwiefern allgemeine Patienten- und Tumordaten einen Einfluss auf ein positives Ergebnis bei der nachfolgenden Lymphknotenentfernung haben können, wurde mittels der logistischen Regression analysiert. Eine Übersicht hierzu findet sich in der Tabelle 25. Allerdings konnte bei der Auswertung keine Auswirkung der untersuchten Variablen (Altersklassen, Geschlecht, Lokalisation des Primarius, histologischer Tumortyp, Tumordicke nach Breslow, Clark-Level, T-Stadium vor der Operation, Lokalisation der SLN, Anzahl entnommener SLN, Anzahl positiver SLN) ermittelt werden.

Tabelle 25 Übersicht möglicher Prädiktoren in Bezug auf die NSLN-Positivität

Einflussfaktoren	RC	p-Wert	Odds Ratio	CI	Referenz	Fehlende Werte
<b>Altersklassen</b>		0,417			bis 39	3
40-59	-0,262	0,778	0,769	0,124 ; 4,754		
60-79	0,648	0,478	1,912	0,319 ; 11,471		
über 80	22,119	0,999		0		
<b>Geschlecht</b>	-0,069	0,891	0,933	0,349 ; 2,498	Männlich	3
<b>Lokalisation des Primarius</b>	0,933				ventraler Thorax/Abdomen	3
Rücken	-0,3	0,751	0,741	0,116 ; 4,728		
obere Extremität	-0,588	0,592	0,556	0,065 ; 4,755		
untere Extremität	-0,108	0,893	0,897	0,186 ; 4,322		
<b>unbekannter Primarius</b>	0,511	0,68	1,667	0,147 ; 18,874		
<b>Histologischer Tumortyp</b>	0,864				NMM	7
SSM	0,048	0,938	1,049	0,316 ; 3,481		
ALM	0,598	0,433	1,818	0,408 ; 8,098		
UCM	0,416	0,672	1,515	0,221 ; 10,382		
<b>Tumordicke nach Breslow</b>	0,84				bis 1,5	6
1,6 bis 3,5	20,672	0,998	0			
ab 3,6	20,995	0,998	0			
<b>Clark-Level</b>		0,403			Level II	8
Level III	19,411	0,999		0		
Level IV	20,928	0,999		0		

Level V	19,817	0,999		0		
unbekannter Primarius	0	1		0		
<b>T-Stadium vor der Operation</b>	0,296			1	16	
2	19,593	0,999		0		
3	21,021	0,999		0		
4	20,846	0,999		0		
<b>Lokalisation der SLNE</b>					Axillär	4
Inguinal	-0,452	0,383	0,636	0,231 ; 1,757		
<b>Anzahl entnommener SLN</b>	0,165			1	3	
2	-1,708	0,119	0,181	0,021 ; 1,547		
mindestens 3	0,477	0,409	1,611	0,520 ; 4,993		
<b>Anzahl positiver SLN</b>		0,777			mindestens 1	3
2	0,16	0,816	1,173	0,306 ; 4,503		
mindestens 3	0,719	0,489	2,053	0,268 ; 15,711		

#### **4.5. Cox-Regression/Kaplan-Meier-Kurve**

Einflüsse auf das Überleben wurden durch eine visuelle Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven und durch die errechneten Zusammenhänge mittels der Cox-Regression anhand bestimmter Referenzwerte ermittelt. Zensiert wurden Patienten ab dem Zeitpunkt, an dem kein Kontakt mehr mit der Klinik bestand und auch durch weitere Nachforschungen kein nachweislicher Tod durch das maligne Melanom ermittelt werden konnte. Hinsichtlich der jeweiligen Ergebnisse wird auf die Tabelle 26 verwiesen.

##### **Alter**

Das Alter als quantitative Variable zeigt laut der erfolgten Auswertung ein statistisch signifikantes Ergebnis bei einem p-Wert von 0,031 sowie einem Konfidenzintervall von 1,00 bis 1,05 und hat somit einen Einfluss auf das Langzeitüberleben der Patienten. D.h. jüngere Patienten weisen eine günstigere Prognose auf.

##### **Geschlecht**

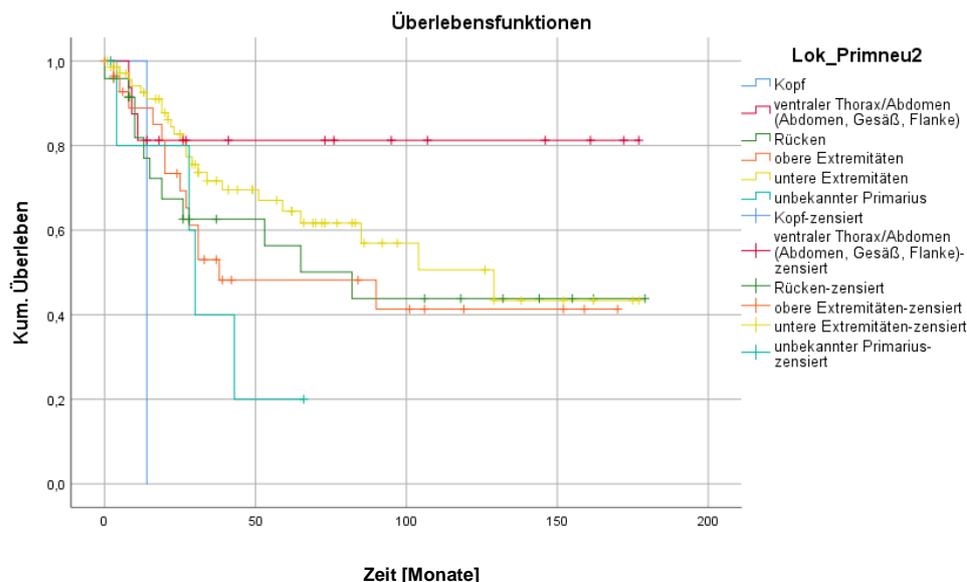
Die Untersuchung der Probandendaten hinsichtlich eines Einflusses des Geschlechts auf das Überleben lieferte bei der Auswertung durch die Cox-Regression mit einem p-Wert von 0,178 kein statistisch signifikantes Ergebnis.

##### **Primäre Tumorlokalisation**

Als Referenzwert wurde die Gruppe der Patienten mit einem Primarius im Bereich des ventralen Thorax bzw. Abdomens gewählt. Eine im Vergleich dazu signifikant verringerte Überlebenszeit wiesen Probanden mit einem Primärtumor am Kopf sowie solche ohne bekannten Primarius auf (p-Wert=0,016 bzw. 0,028). Allerdings enthielten die genannten Gruppen nur eine vergleichsweise geringe Patientenzahl.

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt ab dem 50. Tag nach der Operation ein augenscheinlich besseres Überleben bei Patienten mit einem Tumor der ventralen Thorax- bzw. der abdominalen Region. Allerdings sind mehrere Überschneidungen zu verzeichnen, die die Auswertbarkeit erschweren.

Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf die Variable "Lokalisation des Primarius"



### Tumortyp

Weder die Auswertung durch die Cox-Regression noch die Veranschaulichung des Überlebenszeitraums der Patienten lassen einen Einfluss des jeweiligen Tumortyps auf das Überleben der Probanden erkennen (NMM: p-Wert=0,946; SSM: p-Wert=0,765; ALM: p-Wert=0,519; UCM: p-Wert=0,912; unbekannter Primarius: p-Wert=0,974)

### Tumoreindringtiefe vor der Operation

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem T-Stadium der Patienten vor der Operation und dem Überleben.

### Stadium nach UICC vor der Operation

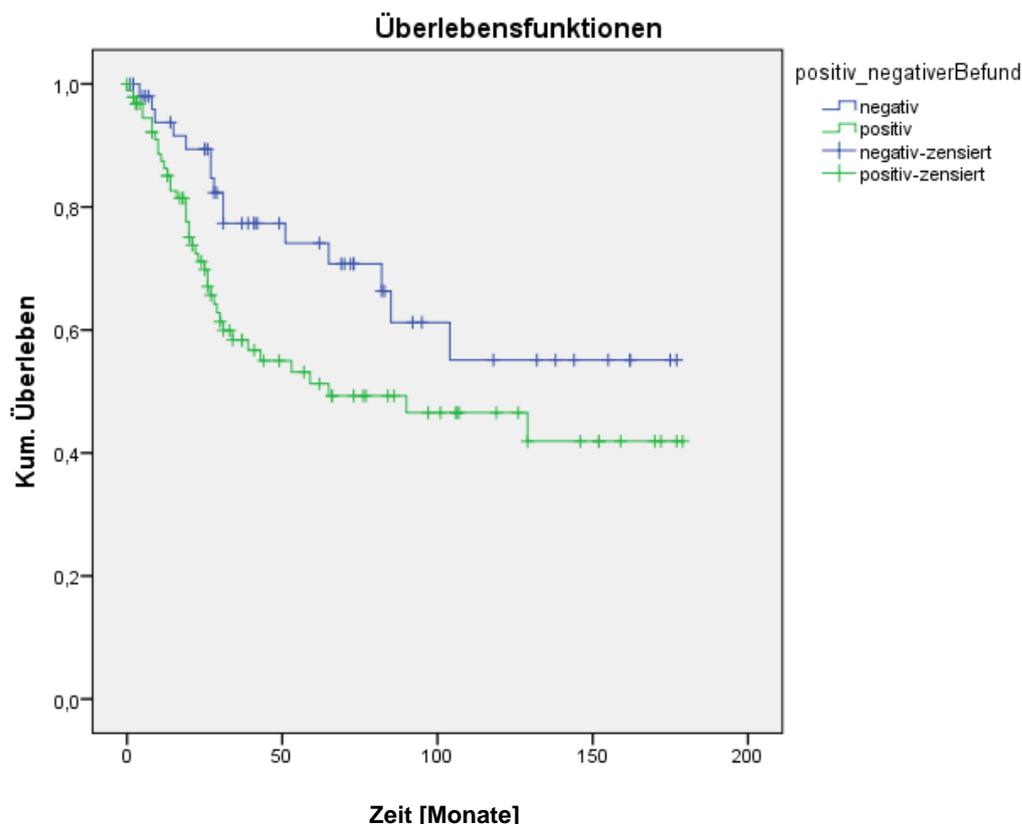
Mit p-Werten von 0,842 (Stadium 1), 0,781 (Stadium 2) sowie 0,591 (Stadium 3) konnte kein Einfluss dieser Variable auf das Überleben ermittelt werden.

### Positiver/negativer Befund

Die Überlebenszeit ist signifikant geringer, wenn die entnommenen Lymphknoten einen tumorösen Befall aufwiesen (p-Wert=0,046 bei einem Konfidenzintervall von 1,01 bis 3,32).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 3), nach der bereits ab Tag 1 ein deutlicher Unterschied zwischen den Kurven erkennbar ist (ohne jegliche Überschneidung), untermauert das Ergebnis.

Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf die Variable "Positiver / negativer Befund"



### Anzahl entfernter Lymphknoten bei der Lymphknotendissektion – Einteilung in Klassen

Keine der in die Untersuchung einfließenden Klassen zeigt ein statistisch signifikantes Resultat hinsichtlich der Überlebenszeit (maximal 5: p-Wert=0,159; 6 bis 10: p-Wert=0,861; 11 bis 15: p-Wert=0,129; mindestens 16: p-Wert=0,435, Werte ausführlich in Tabelle 26).

### Anzahl positiver Lymphknoten bei der Lymphknotendissektion

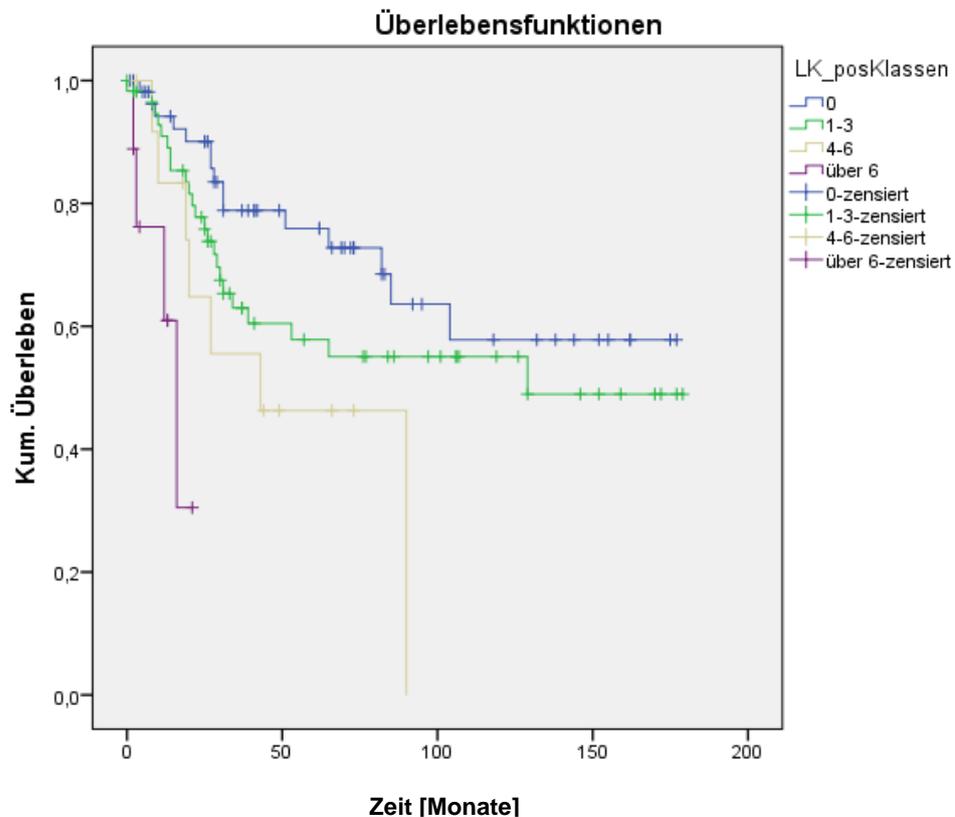
Je höher die Anzahl der entnommenen Lymphknoten mit positivem Befund bei der sich anschließenden histologischen Aufarbeitung, desto geringer die Überlebenszeit. Auf diesen Zusammenhang weist ein p-Wert von 0,00 hin.

### Anzahl positiver Lymphknoten bei der Lymphknotendissektion – Einteilung in Klassen

Bereits die Kaplan-Meier-Kurven weisen auf eine Verbindung zwischen der Überlebenszeit des Patientenkollektivs und der Anzahl histologisch gesichert befallener Lymphknoten hin. Nach einem gemeinsamen Verlauf sind die Gruppen der Probanden mit 0, 1-3, 4-6 und über 6 mit Metastasen befallenen Lymphknoten voneinander abgrenzbar und zeigen ein mit steigender Zahl abnehmendes Überleben an.

Die Klassen 0, 4-6 und über 6 zeigten auch in der Cox-Regression einen p-Wert unter 0,05, womit eine statistische Signifikanz belegt werden kann.

**Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf die Variable "Anzahl positiver Lymphknoten bei der Lymphknotendissektion - Einteilung in Klassen"**



### Auftreten eines Rezidivs

Das Auftreten eines Rezidivs nach der Entfernung der Lymphknoten durch eine Dissektion ist erwartungsgemäß ein entscheidender Faktor für das Überleben der Patienten. Dies bestätigt zum einen die Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 5). Nach 200 Monaten liegt das kumulative Überleben der Patienten ohne Rezidiv bei über 90 Prozent, wohingegen die Probanden mit einem Rezidiv unter einen Wert von unter 40 Prozent aufweisen. Zum anderen der p-Wert der Cox-Regression von 0,00 sowie das Konfidenzintervall von 3,37 bis 57,02.

Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf die Variable „Auftreten eines Rezidivs“

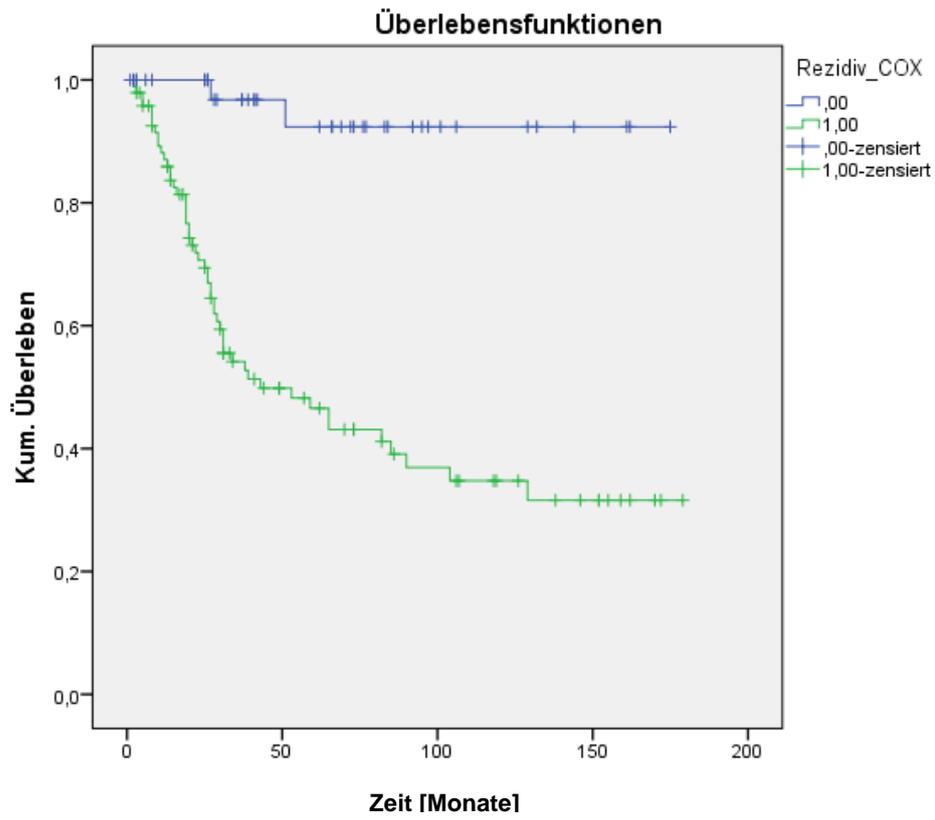


Tabelle 26: Übersicht der Cox-Regressionen

Faktoren	SHR (95-Prozent-CI)	p-Wert
<b>Alter</b>	1,023 (1,00; 1,05)	<b>0,031</b>
<b>Geschlecht: Weiblich vs. Männlich*</b>	0,681 (0,39; 1,19)	0,178
<b>Primäre Tumorlokalisation</b>		
Ventraler Thorax/Abdomen*	1,00	0,069
Kopf	16,77 (0,17; 166,94)	<b>0,016</b>
Rücken	2,89 (0,81; 10,35)	0,104
Untere Extremität	3,12 (0,90; 10,90)	0,074
Obere Extremität	2,03 (0,61; 6,74)	0,25
Unbekannter Primarius	5,39 (1,20; 24,28)	<b>0,028</b>
<b>Tumortyp</b>		
NMM*	1,00	0,946
SSM	0,90 (0,46; 1,78)	0,765
ALM	1,27 (0,62; 2,58)	0,519
UCM	0,942 (0,33; 2,72)	0,912
Unbekannter Primarius	0,967 (0,13; 7,20)	0,974
<b>T-Stadium</b>		
T1*	1,00	0,488
T2	0,67 (0,19; 2,27)	0,515
T3	1,09 (0,36; 3,33)	0,876
T4	1,37 (0,45; 4,18)	0,518
<b>Stadium nach UICC vor Operation</b>		
Stadium 1*	1,00	0,842
Stadium 2	1,27 (0,23; 6,98)	0,781
Stadium 3	1,48 (0,35; 6,22)	0,591
<b>LAD: Positiver Befund vs. Negativer* Befund</b>	1,83 (1,01; 3,32)	<b>0,046</b>
<b>LAD: Anzahl entfernter Lymphknoten [n=]</b>		
Maximal 5*	1,00	0,159
6 bis 10	0,94 (0,46; 1,91)	0,861
11 bis 15	1,84 (0,84; 4,06)	0,129
Mindestens 16	0,64 (0,21; 1,98)	0,435
<b>LAD: Anzahl positiver Lymphknoten</b>	1,14 (1,07; 1,22)	<b>0,000</b>
<b>LAD: Anzahl positiver Lymphknoten in Klassen [n=]</b>		
0*	1,00	<b>0,002</b>
1 bis 3	1,58 (0,82; 3,02)	0,171
4 bis 6	2,77 (1,12; 6,83)	<b>0,027</b>
Über 6	8,78 (2,70; 28,61)	<b>0,000</b>
<b>Rezidiv: Nein* vs. Ja</b>	13,87 (3,37; 57,02)	<b>0,000</b>
*dient als Referenzwert		

## 5. Diskussion

Die Entfernung der regionären Lymphknoten ist nach wie vor ein umstrittenes Thema im Zusammenhang mit der Behandlung eines malignen Melanoms. Vor allem nach der Detektion einer okkulten Metastasierung im Zuge einer Wächter-Lymphknoten-Biopsie ist die komplettierende Lymphadenektomie Gegenstand aktueller Diskussionen [1, 35, 46, 123, 129].

Auf der einen Seite dient die Aufarbeitung der entnommenen Nicht-Wächterlymphknoten als Möglichkeit, das Stadium der Tumorerkrankung genauer zu klassifizieren und die nachgeschaltete Therapie zu optimieren. Auf der anderen Seite handelt es sich bei dieser Form der Operation um einen Eingriff, der mit zahlreichen Komplikationen einhergeht und den Patienten nicht unerheblich einschränken kann.

Da die komplettierende Lymphknotendisektion bis vor wenigen Jahren den Goldstandard in der Therapie der Patienten mit okkulten Metastasen darstellte und nach wie vor bei einem klinisch nachweisbaren Befall der Lymphknoten durchgeführt wird, wurden die Patienten im untersuchten Zeitraum ausschließlich dieser Operationsmethode zugeführt. Ein abwartendes Konzept nach dem Prinzip „Watch-and-Wait“ kam nicht zur Anwendung, weshalb eine Kontrollgruppe hinsichtlich der Unterscheidung des Gesamtüberlebens und des Auftretens von Rezidiven nach der Entfernung der Nicht-Wächter-Lymphknoten fehlt. Stellvertretend wird soweit möglich ein Vergleich mit Werten aus Studien vorgenommen, deren Patienten zwischen einer komplettierenden Adenektomie und der „Watch-and-Wait“-Methode wählen konnten.

Die endgültige Indikation zur Entnahme möglichst aller im Abstromgebiet des Primarius befindlichen Lymphknoten jenseits des Sentinel-Knotens wird durch die behandelnden Dermatologen gestellt. Die Lymphadenektomie führen Mitarbeitende der Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie aus. Eine Untersuchung der Patienten in Bezug auf die o.g. Fragestellung wurde durch die letztgenannte Abteilung initiiert. Dementsprechend ist die untersuchte Patientenklientel vorselektiert hinsichtlich des Stadiums. Außerdem liegt keine Kontrollgruppe vor, da zum einen im untersuchten Zeitfenster eine Lymphknotendisektion als Status quo galt, und somit nahezu jeder Patient bei einem hinsichtlich der unter den bereits genannten Verdachtsmomenten positivem Befund einer komplettierenden Lymphknotenentfernung zugeführt wurde. Zum anderen wurden im Zuge der Dissertation ausschließlich Daten der chirurgisch versorgten Patienten ausgewertet.

## 5.1. Vergleich mit weiteren Studien

### 5.1.1. Patientendaten

Eine Lymphadenektomie wurde bei fast doppelt so vielen Männern wie Frauen durchgeführt (92 gegen 58). Dieser Sachverhalt könnte auf eine Detektion der malignen Melanome in einem früheren Stadium bei Frauen zurückzuführen sein.

Das durchschnittliche Alter bei der Diagnosestellung lag bei der männlichen Gruppe mit 58 Jahren sowie bei den Frauen mit 54 Jahren deutlich unter den Vergleichswerten von 68 bzw. 62 Jahren der Krebsregisterdaten der Jahre 2017/2018 [52]. Allerdings stimmen die epidemiologischen Daten dahingehend überein, dass das weibliche Geschlecht frühzeitiger erkrankte als das männliche.

### 5.1.2. Komplikationen

#### Komplikationsrate

Den immer wieder erwähnten postoperativen Komplikationen einer Lymphadenektomie bei einem malignen Melanom wurden in der Vergangenheit viele Studien gewidmet. Mindestens eine Komplikation wurde dabei im Mittel bei 16 Prozent bis 70 Prozent [21, 47, 48, 87, 111, 132, 139] der Patienten ermittelt. Damit stellt die Komplikationsrate von 35,1 Prozent bei der Auswertung der Daten dieser Arbeit keinen Ausreißer da. Zu beachten ist allerdings das voneinander abweichende Patientenkollektiv der jeweiligen Arbeiten. VAN AKKOOI ET AL. [126] schlossen beispielsweise im Vorfeld alle Probanden mit einer vorherigen Wächterlymphknoten-Biopsie aus, während sich die Angaben von HUGHES ET AL. [47] ausschließlich auf Patienten bezogen, die nach Detektion bereits tastbarer Lymphknotenmetastasen einer Dissektion zugeführt wurden.

Einige Arbeitsgruppen beschäftigten sich ausschließlich mit der Komplikationsrate der ilio-inguinalen oder axillären Lymphknotenentfernung. Dabei wurden für die Dissektion der Leistengegend Werte zwischen 36 Prozent und 54,5 Prozent [9,12, 20, 50] ermittelt, im axillären Bereich beobachtete man das Auftreten von Komplikationen in 50 Prozent der Fälle [132].

Es konnte ein Unterschied zwischen der axillären (29,3 Prozent) und inguinalen (38,8 Prozent) Lymphknotenentfernung im Hinblick auf das Auftreten mindestens einer Komplikation festgestellt werden. SERPELL ET AL. [110] ermittelten ebenfalls eine höhere Komplikationsrate nach der inguinalen (71 Prozent) als nach der axillären (47 Prozent) Lymphknotenentfernung. Gleichermaßen SHAW ET AL. [111], die einen doppelt so hohen Anteil nach einer Operation im Bereich der Leiste beobachteten.

Die Untersuchungen der Arbeitsgruppe um GUGGENHEIM [43], deren Probanden eine Komplikationsrate von 46,8 Prozent in der axillären und 47,6 Prozent in der inguinalen Gruppe aufwiesen, ebenso von DE VRIES ET AL.[21] mit 17 Prozent innerhalb der axillären sowie 15 Prozent in der inguinalen Gruppe, die allerdings insgesamt eine deutlich niedrigere Komplikationsrate aufzeigten, konnten die in dieser Studie erhobenen Werte nicht stützen.

In der Auswertung im Zuge dieser Arbeit wurde bei der Entfernung der Lymphknoten im Leistenbereich eine größere Gesamtzahl an Komplikationen konstatiert als im axillären Bereich: bei vier Patienten der inguinalen Gruppe konnten 6 Komplikationen beobachtet werden, wohingegen in der axillären maximal drei postoperative Komplikationen vorkamen. AKKOOI ET AL. [126] berichteten ebenfalls von einer deutlich höheren Anzahl in der ilio-inguinalen Vergleichsgruppe.

### **Kurzandauernde und längerfristige Komplikationen**

Vielfach wurde eine Unterscheidung zwischen kurzandauernden und längerfristigen Komplikationen vorgenommen. Zur ersten Kategorie wurde das Auftreten von Wundheilungsstörungen, Hämatomen, Wundinfektionen, Seromen, Lymphfisteln, Störungen der Sensibilität oder Erysipele gerechnet. Lymphödeme stellten die am häufigsten genannte Langzeit-Komplikation dar. Eine Einteilung in Hinblick auf die zeitliche Komponente der Komplikationen wurde aufgrund fehlender Langzeitdaten nicht vorgenommen.

### **Häufigkeit einzelner Komplikationen**

Vergleichswerte bezüglich der Häufigkeit von Phlegmonen, Thrombophlebitiden sowie der der Störung der Motorik konnten im Zuge der Recherchearbeit nicht ermittelt werden.

Wundinfektionen (n=25; 16,6 Prozent), sowie Lymphozelen (n=26; 17,2 Prozent) wurden insgesamt beim Homburger Patientenkollektiv am häufigsten detektiert. Damit entsprach zumindest die erstgenannte postoperative Komplikation den meistgenannten bei KARAKOUSIS ET AL. [54] (10 Prozent), VAN AKKOOI et al. [126] (29 Prozent), DE VRIES ET AL. [9] (28,9 Prozent), BOWSHER ET AL. [11] (30 Prozent) und SHAW ET AL. [111] (62,5 Prozent). Lediglich KARAKOUSIS ET AL. [54] bezogen die Lymphozele in ihre Untersuchungen mit ein (3 Prozent).

Vor allem Lymphödeme sorgten bei Patienten anderer Studien im weiteren postoperativen Verlauf für Komplikationen. Bei bis zu 64 Prozent in der Probandengruppe SHAW ET AL. [9, 111] wurde diese Komplikation konstatiert [4, 9, 48, 54, 111, 121, 124, 126]. Im Gegensatz dazu wurde bei den Probanden dieser Arbeit lediglich sieben Mal (4,6 Prozent) ein Lymphödem detektiert. Diese doch deutlich voneinander abweichenden Werte lassen sich mittels des vergleichsweise kurzen Nachbeobachtungszeitraums erklären.

### **Veränderung der Hospitalisierung im Rahmen postoperativer Komplikationen**

Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Veränderung der Hospitalisierung im Rahmen postoperativer Komplikationen gelegt. Im Mittel konnten die Patienten das Krankenhaus nach 9,1 Tagen verlassen, vergleichbar mit Werten von FARIES ET AL., die einen Wert von 10,6 Tagen bei Probanden mit einer Behandlung in europäischen Krankenhäusern ermitteln konnten. In den Vereinigten Staaten wurden die Patienten hingegen schon nach durchschnittlich 2,8 Tagen entlassen. Vermutlich sind dafür andere Formen der Nachsorge ursächlich [27].

Die bereits beschriebenen höheren Raten an Komplikationen in der inguinalen Gruppe dürften für den längeren postoperativen Aufenthalt verantwortlich sein. Im Schnitt mussten Patienten mit einer inguinalen Adenektomie zwei Tage länger im Krankenhaus verweilen (9,89 vs. 7,93). Mit acht Tagen in der inguinalen und vier Tagen in der axillären Probandengruppe wurde in der Studie von VAN AKKOOI [126] zwar ein noch deutlicherer Unterschied ermittelt, gleichwohl aber ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Lymphknotenentfernung und der Krankenhausverweildauer festgestellt.

Vor allem das Auftreten von Komplikationen bescherte den Probanden erwartungsgemäß eine längere Hospitalisation. Trat mindestens eine Komplikation auf, verlängerte sich die Krankenhausverweildauer im Schnitt von 7,89 auf 10,4 Tage. Diese Beobachtung wird durch die Arbeiten von BEITSCH ET AL. [9] sowie URIST ET AL. [124] gestützt, die einen Anstieg von 11 auf 12 bzw. 0,6 auf 4,8 Tage feststellten.

### **Vergleich der Komplikationen zwischen der Wächterlymphknoten-Biopsie und einer komplettierenden Lymphadenektomie**

Die Tatsache, dass nach jeder dritten Operation im Homburger Patientenkollektiv mindestens eine Komplikation auftrat, unterstreicht die erhebliche Belastung, die dieser Eingriff mit sich bringt. Die Annahme, dass eine Wächterlymphknoten-Entfernung mit einer geringeren Rate an Komplikationen verbunden ist, liegt aufgrund der unterschiedlichen Ausdehnung der Operationsmethoden nahe. Mehrere Studien belegen diesen Sachverhalt durch die Auswertung ihrer Patientendaten: WRIGHTSON ET AL. [139] beobachteten beispielsweise bei lediglich 96 ihrer 2120 untersuchten Probanden (4,6 Prozent) der Wächterlymphknoten-Gruppe mehr oder weniger schwerwiegende Komplikationen. Hingegen wurden bei 103 von 444 Patienten (23,1 Prozent) mit einer sich an die Sentinel-Lymphknoten-Entfernung anschließenden Dissektion Komplikationen erfasst. Ähnliche Ergebnisse lieferte die MSLT-I Studie „Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma“ von MORTON D L ET AL. [88] (10,1 Prozent vs. 37,2 Prozent), ebenso de VRIES ET AL. [21].

Aus den genannten Untersuchungen ist gleichwohl herauszulesen, dass die Entfernung von Wächterlymphknoten durchaus ebenfalls mit postoperativen Problemen, wenn auch in deutlich geringeren Maße, einhergeht. Die Auswertung von insgesamt 21 Veröffentlichungen durch die Arbeitsgruppe MOODY J A ET AL. [86] ermittelte eine Komplikationsrate von insgesamt 11,3 Prozent, die damit deutlich geringer ausfiel als bei einer komplettierenden Lymphknotenentfernung (37,2 Prozent).

Eine ähnliche Beobachtung lieferte die Analyse der einzelnen postoperativen Problematiken bei der Wächter-Lymphknoten-Biopsie: Serome (5,1 Prozent) und Wundinfektionen (2,9 Prozent) waren dabei die häufigsten Komplikationen. Allerdings wurden auch seltenere Beeinträchtigungen der Patienten ermittelt, die im Rahmen einer komplettierenden Lymphadenektomie aufgrund der unterschiedlichen operativen Herangehensweise nicht auftraten. Zu nennen wäre in diesem Zusammenhang die permanente Verfärbung der Haut durch das Anfärben der Lymphknoten mit Patentblau V oder eine allergische Reaktion auf den Farbstoff.

Keine Operation ist frei von Risiken und möglichen Komplikationen, die auch die Lebensqualität der Patienten einschränken können, auch nicht die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie. Ein entsprechender Vergleich mit einer Kontrollgruppe konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht gezogen werden, da alle untersuchten Patienten nach der Aufarbeitung ihrer entnommenen Wächterlymphknoten einer Adenektomie zugeführt und in den eingesehenen Datenbanken keine Komplikationen im Zusammenhang mit der Sentinel-Lymphknoten-Entnahme verzeichnet wurden. Das Hauptaugenmerk lag auf den postoperativen Komplikationen der Lymphknotendisektion.

### **Prädiktoren für postoperative Komplikationen**

Es stellte sich die Frage, ob bestimmte Parameter die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten gewisser Komplikationen, die sich im Zusammenhang mit der Lymphknotendisektion ergeben, erhöhen. Die teilweise geringe Anzahl an Patienten, die eine bestimmte Komplikation aufwiesen, erschwert allerdings die Beurteilung dieser Fragestellung anhand des Homburger Patientenkollektivs.

URIST, M. ET AL. [124] konnten zeigen, dass das Auftreten mindestens einer postoperativen Komplikation mit Übergewicht ( $p=0,05$ ) sowie einem ansteigenden Alter der Probanden ( $p=0,01$ ) verknüpft war. In der Studie „Operative morbidity and risk factor assessment in melanoma patients undergoing inguinal lymph node dissection“ [9] konnte darüber hinaus ein Einfluss des Allgemeinzustands sowie des Ernährungszustands der Patienten auf die Komplikationsrate verzeichnet werden.

In dieser Arbeit konnte eine Verbindung zwischen der gewählten Drainagedicke und dem Auftreten von Lymphfisteln (10:  $p=0,016$ ; 12:  $p=0,016$ ) sowie Lymphödemen (16;  $p=0,029$ ) hergestellt werden. FAERIS MB ET AL [27] konnten außerdem nachweisen, dass zu einem vermehrten Auftreten von Lymphödemen zusätzlich die Lokalisation der Operation (odds ratio 3.64, 95 Prozent CI 1.93–6.86,  $p<0.001$ ) sowie ein erhöhter BMI (odds ratio 1.06, 95 Prozent CI 1.00–1.13,  $p=0.069$ ) beitragen können.

Wundheilungsstörungen traten im Kollektiv dieser Arbeit signifikant häufiger bei inguinalen als bei axillären Dissektionen auf ( $p=0,015$ ). SERPELL J W ET AL. [110] konnten gleichermaßen einen Einfluss der Lokalisation des Eingriffs auf die genannten Wundkomplikationen ermitteln ( $p=0,002$ ), ebenso SHAW J H ET AL. [111], die eine deutlich höhere Anzahl an Infektionen im Anschluss an eine Operation im Leistenbereich beobachteten. BEITSCH ET AL. [9] zeigten zusätzlich einen Einfluss der Faktoren „Alter über 50“, „männliches Geschlecht“, „Übergewicht“ und „Rauchen“ auf die Entstehung von Entzündungen im Wundbereich auf.

Auch für die Entstehung von infizierten Lymphozelen schien das Operationsgebiet im Zuge der Untersuchungen dieser Arbeit von entscheidender Bedeutung zu sein, denn der ermittelte  $p$ -Wert für die inguinale Dissektion lag bei 0,027 und zeigte eine statistische Signifikanz an. Lymphozelen wurden außerdem häufiger bei Patienten mit einer erhöhten Sekretionsmenge über die Drainage beobachtet ( $p= 0,009$  für eine Sekretionsmenge von über 3000 ml).

### **Postoperative Lebensqualität**

Nach wie vor ist die Entfernung der regionären Lymphknoten ein Mittel der Wahl. Um eine Einschätzung zu erhalten, inwiefern die Patienten nach der Operation ihre Lebensqualität beurteilen, wurde den Probanden in der Studie von DE VRIES ET AL. [21] ein standardisierter Fragebogen vorgelegt und ihre Angaben mit einer deutschen „Normgruppe“ verglichen. Erstaunlicherweise ergab sich eine statistisch signifikant bessere „Quality of life“ in der Gruppe der Patienten, die sich aufgrund ihrer Tumorerkrankung einer entsprechenden Therapie mit einer operativen Entfernung der Sentinel-Lymphknoten bis hin zu einer Lymphknotendissektion unterziehen mussten, teilweise auch mit postoperativen Komplikationen. Die Auswertung der jeweiligen Antworten in den verschiedenen Gruppen ergab, dass sich die Patienten physisch wie emotional besser fühlten als die Vergleichsgruppe. Die Autoren führten dieses Ergebnis allerdings vor allem darauf zurück, dass die Probanden ihre Tumorerkrankung bis zum Zeitpunkt der Untersuchung überlebt hatten und dieses positive Gefühl den subjektiven Eindruck beeinflusst hätte. Zu bedenken ist außerdem, dass die Anzahl der befragten Probanden im Vergleich zur Normgruppe niedrig ausfiel (116 zu 2028).

Auch die Patienten der Arbeit von BROUNS E ET AL. [12] gaben eine gute bis sehr gute Lebensqualität im postoperativen Verlauf an, betrachtet wurden allerdings nur Patienten, die sich einer ilioinguinalen Dissektion unterzogen hatten. Zusätzlich wurde die Anzahl der Monate untersucht, in denen die Operierten aufgrund ihrer Einschränkungen nicht in der Lage waren ihrer Arbeit nach zu gehen: im Mittel blieben die Probanden 4 Monate ihrem Arbeitsplatz fern. Nur insgesamt 8 der insgesamt 62 Patienten mussten ihre Arbeit aufgeben.

Im Zuge dieser Arbeit wurde zwar eine telefonische Nachsorge durchgeführt. Diese beschränkte sich jedoch auf das Auftreten von postoperativen Rezidiven und Todesfällen im Zuge der Tumorerkrankung.

### **Perioperative Mortalität**

Trotz der Vielzahl und Häufigkeit der Komplikationen und der damit einhergehenden Verlängerung der Hospitalisation zeigten sich bei der Recherchearbeit dieser Dissertation keine Todesfälle im Zusammenhang mit der Operation selbst oder den sich anschließenden Behandlungen in der Zeit des Krankenhausaufenthalts. Zu diesem Ergebnis kam auch eine Vielzahl anderer Studien [4, 9, 47, 86, 132, 139]. Lediglich im Rahmen der postoperativen Nachsorge der Arbeitsgruppe rund um BOWSER W G [11] wurde der Tod eines Patienten vermerkt, allerdings konnte die anschließende Autopsie die genaue Ursache nicht ermitteln.

### **Morbiditätsrate in Abhängigkeit von Operationstechniken und Operationszeitpunkt?**

Die Frage, die sich im Zusammenhang mit der dargelegten hohen Rate an Komplikationen im Falle einer komplettierenden Lymphadenektomie stellte, war, ob bestimmte operative Maßnahmen das Auftreten von kurz- und langfristigen Einschränkungen des Patienten minimieren können oder ob die Wahl des Operationszeitpunkts einen entscheidenden Einfluss aufweist.

#### Axilläre Adenektomie

Bei einer axillären Lymphknotenentfernung werden laut MACK ET AL. [73], die sich in ihrer Arbeit mit möglicherweise komplikationsärmeren Operationsmethoden auseinandersetzten, zwei verschiedene Hautschnitte präferiert: zum einen ein transversaler Schnitt von Musculus pectoralis major zu Musculus latissimus dorsi oder ein erweiterter Schnitt, der entlang des Musculus pectoralis major an der Innenseite des Arms entlang führte. Daran schließt sich bei vielen Operateuren die Durchtrennung des Musculus pectoralis minor an, um die Sicht auf das Operationsfeld zu verbessern oder um den bereits metastasierten Muskel zu entfernen. Ob diese Veränderung der Herangehensweise Erfolg zeigt, wurde in der Studie nicht ermittelt.

Einen Ansatz, um das Auftreten von Lymphödemen im axillären Bereich zu minimieren, lieferten LAWTON ET AL. [60], die sich für eine Erhaltung der Muskelfaszien der Mm. pectoralis major und minor sowie des M. latissimus dorsi aussprachen. Bei 116 Patienten, die dieser Form der Operation zugeführt wurden, wurde in 5 Prozent der Fälle das Auftreten eines vorübergehenden Lymphödems ermittelt. Ein Rezidiv, das von der verbliebenen Muskelfaszie ausging, konnte dabei im Nachbeobachtungszeitraum nicht detektiert werden, wohingegen bei 8 Prozent der Probanden ein anhaltendes Lymphödem beobachtet wurde.

Die in dieser Arbeit ermittelte Anzahl an detektierten Lymphödemen lag mit einem Fall (1,7 Prozent) bei einer axillären Dissektion deutlich unter der Prozentzahl von LAWTON ET AL. [60], dabei wurden insgesamt weniger Patienten im axillären Bereich operiert (58 im Vergleich zu 116 Probanden), was die geringe Anzahl erklären könnte. Da die Operationen beim Homburger Patientenkollektiv von einer Vielzahl unterschiedlicher Operateure in einem längeren Zeitraum durchgeführt wurden, kam es innerhalb der Abteilung zur Anwendung unterschiedlicher Operationsmethoden, die die Vergleichbarkeit zur o.g. Studie einschränken.

KRETSCHMER ET AL. [57] sprachen sich zwar nicht für eine bestimmte Art der axillären Dissektion aus, konnten durch ihre Arbeit jedoch belegen, dass die Standardisierung einer bestimmten Technik innerhalb ihrer Klinik die Anzahl an Rezidiven im Operationsgebiet deutlich senken konnte. Die Rezidivrate sank von vormals 36,8 auf 9,5 Prozent. Es wurde allerdings kein Bezug auf die Anzahl einzelner Komplikationen genommen.

#### Inguinale Adenektomie

Ebenso wie bei der axillären sind auch bei der inguinalen Lymphknotenentfernung verschiedene Schnitttechniken im Einsatz: ein S-förmiger Schnitt, zwei quer verlaufende Schnitte jeweils ober- und unterhalb der Leistenfalte sowie ein Querschnitt oberhalb der Leistengegend in Kombination mit einem Längsschnitt und einer dazwischenliegenden Hautbrücke. MACK ET AL. [73] berichteten, dass der S-förmige Zugang mit einer guten Übersicht des Operationsfelds und einer geringeren Zerstörung der Lymphwege einhergeht. Die Verbindung von Quer- und Längsschnitt mit Aussparung der Leistenfalte wiederum soll die Zahl an Wundinfektionen vermindern, war aber möglicherweise mit einer erhöhten Zahl an Lymphödemen vergesellschaftet, da eine größere Gefahr für eine Verletzung der Lymphbahnen von dieser Operation ausgehen könnte.

Einen potenziellen Ansatz zur Minderung der Morbiditätsrate bzw. des Auftretens von Lymphödemen lieferten PEARLMAN ET AL. [97]. Ihr Vorschlag hinsichtlich einer „modifizierten“ Dissektion sieht eine Erhaltung der Vena saphena magna vor, ebenso wie die Verwendung eines Lappens aus dem Musculus sartorius zum Schutz der Arterie in diesem Bereich.

Die Anwendung dieser Technik verhinderte bei jedem der 19 in die Studie einbezogenen Patienten die Bildung eines Lymphödems, allerdings kam es dennoch bei 26 Prozent der Probanden zu einer Wundheilungsstörung oder Wundinfektion.

Es kann angenommen werden, dass bei einer Lymphadenektomie, die ausschließlich die oberflächlichen Lymphknoten einschließt, die Komplikationsrate geringer ist. HUGHES T. M. [47] verglich in seiner Studie die Zahl der postoperativen Einschränkungen von sechs Patienten, die sich einer Dissektion der inguinalen Lymphknoten unterzogen, mit 72 Patienten, bei denen sowohl die inguinalen als auch pelvinen Lymphknoten entfernt wurden. Dabei konnte kein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hämatomen, Seromen oder Wundinfektionen festgestellt werden.

MOODY J A ET AL. [86] sichteten von 2000 bis 2017 systematisch die Komplikationsraten verschiedener Studien. Den Ergebnissen von insgesamt sieben Probandengruppen mit 645 Patienten, die sich einer ausschließlich inguinalen Adenektomie unterzogen, stellte die Arbeitsgruppe die Daten von 982 operierten Patienten mit einer ilioinguinalen Lymphknotenentfernung gegenüber. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte ausschließlich im Zusammenhang mit dem Auftreten von Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen erfasst werden (37 Prozent versus 20 Prozent;  $p < 0.05$ ). Ein Vergleich mit dem Homburger Patientenkollektiv in dieser Arbeit ist nur schwer möglich, da eine kombinierte Entfernung der superfizialen und pelvinen Lymphknoten in nur 4 Fällen durchgeführt wurde, wobei nur ein Proband Komplikationen aufwies (in Form einer infizierten Lymphozele sowie einer damit einhergehenden Wundheilungsstörung).

Letztendlich besteht aktuell keine einheitliche Meinung darüber, welche Operationstechnik genutzt werden sollte, um die Anzahl an Komplikationen so gering wie möglich zu halten.

#### Operationszeitpunkt

Ob der Operationszeitpunkt einen Einfluss auf die Zahl der Komplikationen und die Krankenhausverweildauer haben könnte, war die Fragestellung der Arbeitsgruppe FARIAS MB ET AL. [27]. Man ging von einer verminderten Komplikationsrate bei einer früheren Entfernung der Lymphknoten aus. Das Auftreten von Seromen, Hämatomen, Infektionen, postoperativen Nachblutungen und einer Wunddehiszenz sowie von Lymphödemem wurde innerhalb zweier Gruppen verglichen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Entwicklung der Lymphknotenmetastasen operiert wurden. Ein Teil der Patienten erhielt die Lymphadenektomie direkt im Anschluss an den Nachweis einer Absiedlung im Wächterlymphknoten, wohingegen der andere Anteil erst beim klinischen Nachweis der Metastasen operiert wurde. Ein signifikanter Unterschied konnte im Zusammenhang mit den kurzfristig nach der Operation auftretenden Komplikationen nicht ermittelt werden.

Allerdings traten mehr Lymphödeme in der Gruppe auf, in der die Lymphknotendisektion verzögert durchgeführt wurde (20,4 Prozent vs. 12,4 Prozent,  $p=0.04$ ). Zusätzlich verlängerte sich in dieser Gruppe der Krankenhausaufenthalt im Durchschnitt um etwa 2 Tage (8,3 versus 9,9 d).

Auch das systematische Review der Arbeitsgruppe um MOODY J A [86] befasste sich mit dieser Thematik. Für die unmittelbar auf eine positive Wächterlymphknotenbiopsie folgende Dissektion konnten Komplikationsraten von 11,5 bis 72,9 Prozent ermittelt werden, wohingegen bei 21,4 bis 50,9 Prozent der therapeutischen (und damit verzögerten) Lymphknotenentfernungen Komplikationen zu Buche standen. Demnach liegt die Inzidenz in letztgenannter Probandengruppe etwas höher. Eine statistische Signifikanz konnte hinsichtlich des Unterschiedes in der absoluten Zahl an Komplikationen jedoch nicht ermittelt werden. Die Studie lieferte weitere Beobachtungen hinsichtlich der Häufigkeit einzelner Komplikationen wie Seromen und Lymphödemem. Die Anzahl an Lymphödemem und Seromen mutete annähernd gleich an (bis 42 Prozent bzw. 26 Prozent in der Gruppe der Probanden mit einer frühzeitigen Dissektion; bis 37 Prozent bzw. 43 Prozent in der Gruppe mit einer therapeutischen Dissektion). Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen kamen in der Gruppe der Patienten mit einer frühzeitigeren Adenektomie bei bis zu 80,2 Prozent vor, wohingegen nur bis zu 36,2 Prozent der Probanden der therapeutischen Lymphknotenentfernung eine Wundinfektion oder Wundheilungsstörung aufwiesen. Dagegen erlitten Patienten nach einer therapeutischen Dissektion häufiger Blutungen oder Hämatome. Insgesamt war kein eindeutiger Vorteil einer frühzeitigen Entfernung der Lymphknoten zu erkennen. Vielmehr legen die Ergebnisse dieser umfassenden Arbeit ein vergleichbares Maß an Komplikationen unabhängig vom Operationszeitpunkt nahe.

Die groß angelegte Studie MSLT-II [28], die Patienten mit einer komplettierenden Lymphknotendisektion (CLND) mit einer Watch-and-Wait-Gruppe verglich, lieferte - die Lymphödeme betreffend - Anhaltspunkte für eine signifikant geringere Komplikationsrate für die Observationsgruppe. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up wiesen 24,1 Prozent der CLND-Gruppe ein Lymphödem auf, im Gegensatz dazu kam es im Vergleichskollektiv nur bei 6,3 Prozent zum Auftreten der Komplikation. Davon wurden insgesamt 3 Prozent als schwerwiegend eingestuft. Inwiefern diese Beeinträchtigung einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten genommen hat, wurde allerdings nicht erläutert.

### 5.1.3. Auftreten von Rezidiven

In Anbetracht der vielen kurz- und langfristigen Probleme, die sich im Anschluss an eine Lymphknotenentfernung ergeben können – ob in der Leiste oder in der Achsel – ist von Bedeutung, inwiefern die Operation Einfluss auf das Auftreten eines Rezidiv nehmen kann. Betrachtet wurden in dieser Arbeit nicht nur der Parameter „Durchführung einer Lymphknotendisektion“, sondern auch die Patienten-Charakteristika und die Primärtumordaten, um mögliche Zusammenhänge festzustellen.

Ein Ziel der komplettierenden Lymphknotenentfernung ist neben der melanomspezifischen Gesamtüberlebensdauer das krankheitsfreie Überleben beziehungsweise die rezidivfreie Zeit. Im Zusammenhang mit einer Adenektomie ist ebenfalls von Bedeutung, ob sich trotz des Eingriffs wieder Tumormasse im Operationsfeld bildet. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von regionaler Tumorkontrolle.

Im Verlauf der Tumorerkrankung ist eine Wiederkehr des malignen Melanoms jederzeit möglich. Dabei ist das Abflussgebiet der lymphatischen Bahnen im Achsel- und Leistenbereich die am häufigsten nachgewiesene Rezidivlokalisierung. Dies belegten EASSON ET AL. in ihrer Studie 2009 [23]. Nahezu jede generalisierte Metastasierung wird im Lymphknotenbereich detektiert. Ähnliche Beobachtungen lieferte auch die Arbeitsgruppe um LEITER, U. [65], nach deren Angaben bei etwa zwei Dritteln der Patienten zunächst eine lymphatische Metastasenbildung auftrat, wohingegen nur bei einem Drittel der Fälle unmittelbare Fernmetastasen auftraten. Ein erneutes Aufkeimen der Erkrankung im Lymphknotenbereich wurde auch in dieser Arbeit bei einer Vielzahl der Probanden (29,6 Prozent) nachgewiesen und stellte damit die zweithäufigste Rezidivlokalisierung dar.

Tatsächlich stellten FARIES ET AL. [28] in ihrer großangelegten MSLT-II-Studie einen Unterschied zwischen der lokoregionalen rezidivfreien Zeit in der „Observationsgruppe“ und der Fraktion der Patienten fest, die sofort nach der Feststellung eines positiven Wächterlymphknotenbefundes einer komplettierenden Dissektion zugeführt wurden. 92 Prozent der Patienten in der letztgenannten Patientengruppe lieferten demnach drei Jahre nach der Operation keinerlei Hinweise für eine Wiederkehr der Tumorerkrankung, wohingegen bei nur 77 Prozent der „Watch-and-Wait“-Fraktion kein Rezidiv ermittelt werden konnte ( $p \leq 0,001$ ). Dieser Vorteil hinsichtlich einer länger anhaltenden Zeit ohne das Auftreten eines Rezidivs wird jedoch von der Arbeitsgruppe AFFLECK G A ET AL. [1] in Frage gestellt. Sie monierten, dass der ermittelte Unterschied hinsichtlich der Rezidivkontrolle im Operationsgebiet durch eine bestimmte Beurteilung der ermittelten Daten zustande gekommen sei:

Patienten mit einer komplettierenden Lymphknotenentfernung seien nach der Operation als „krankheitsfrei“ eingestuft worden, wohingegen Patienten mit einer Adenektomie nach der klinischen Feststellung befallener Lymphknoten als „krankheitsbehaftet“ (diseased) bezeichnet wurden. Außerdem sei eine standardisierte Ultraschallkontrolle nur bei Patienten der Watch-and-Wait-Gruppe vorgenommen worden, sodass Rezidive früher beobachtet wurden als in der Vergleichsgruppe. Die Beurteilbarkeit sei demnach eingeschränkt und die statistische Signifikanz mit Vorsicht zu genießen.

Allerdings lieferten auch LEE D Y ET AL [61] Anhaltspunkte für die Richtigkeit der Annahme der MSLT-II-Studie. Die von der Arbeitsgruppe untersuchten Patienten wurden ebenfalls in eine Observations- und CLND-Gruppe unterteilt und ein entsprechendes Follow-Up durchgeführt hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven und der melanomspezifischen Überlebenszeit. In letzterer Fraktion kam es nur bei 6,4 Prozent zur Entstehung von Lymphknotenrezidiven, wohingegen bei 12,5 Prozent in der abwartenden Gruppe ein entsprechender Lymphknotenbefall auftrat ( $p=0,0045$ ). WARSO ET AL. [134] wiesen ebenfalls bei nur 28 Patienten von insgesamt 1030 Probanden, die nach ihrer Lymphknotenentfernung ein Rezidiv entwickelten, eine Wiederkehr im Bereich der Dissektion nach (2,7 Prozent). Dieser geringe Wert spricht ebenfalls für eine gute Kontrolle des Lymphabflussgebiets. Diese Daten decken sich nicht mit denen der Homburger Patienten, die zu fast einem Drittel ( $n=29$ , 29,6 Prozent) ein Rezidiv in den lokoregionären Lymphknoten entwickelten. Eine gute Tumorkontrolle im Abstromgebiet der Lymphknoten konnte somit nicht erreicht werden. Dies spräche eher gegen die Durchführung einer komplettierenden Lymphknotendissektion.

Die finalen Ergebnisse der multizentrischen DeCOG-SLT-Studie lieferten ebenfalls keinen statistisch signifikanten Anhalt für eine bessere lokoregionale Tumorkontrolle [66].

Festzuhalten ist allerdings, dass es durchaus Limitationen bei der histopathologischen Aufarbeitung der Lymphknotenpräparate gibt [123]. Meist wird wegen des hohen Arbeitsaufwandes nur ein Schnitt der entnommenen NSLN-Lymphknoten angefertigt. Zusätzlich sind die immunhistochemischen Färbungen noch kein Standardverfahren bei der Auswertung der Befunde. Es ist somit anzunehmen, dass eine Ausbreitung der malignen Zellen in die NSLN bei mehr als 20 Prozent liegen dürfte. Untersuchungen mittels quantitativer Immunzytologie belegen diesen Sachverhalt [122]. Allerdings zeigte die Studie von KINGHAM ET AL. [56] auch in diesem Fall lediglich eine lokoregionale Rezidivrate von 26 Prozent bei Patienten ohne CLND bei positivem Wächterlymphknoten.

Wird nach der Entdeckung einer okkulten Wächter-Lymphknoten-Metastase eine Lymphknotenentfernung im nachgeschalteten Lymphknotenengebiet durchgeführt, sind weitere Lymphknotenmetastasen selten anzutreffen [5, 15, 74].

Vielmehr ist die Absiedlung in Organe im Sinne der Entwicklung von Fernmetastasen die häufigste Metastasenform nach einer Operation des Lymphknotenabflussgebiets. Dies konnte auch bei der Auswertung der Daten des Homburger Patientenkollektivs nachgewiesen werden (einzelne Fernmetastasen 31,6 Prozent/disseminierte Metastasen 5,1 Prozent), ebenso wie in zahlreichen weiteren Studien [5, 8, 115, 136].

### **Indikation zur Lymphadenektomie und Vergleich mit anderen Studien**

Die in dieser Arbeit untersuchten Probanden zeigten ein inhomogenes Bild in Bezug auf die Indikationsstellung der NSLN-Entfernung. Der größte Anteil wurde der radikalen Lymphadenektomie aufgrund einer positiven SLN-Entfernung (n=86) zugeführt. Die übrigen 64 Patienten wurden nach der klinischen Detektion mittels bildgebender Verfahren wie Sonographie beziehungsweise Computertomographie (n=20) oder augenfälligen Schwellungen beziehungsweise Tastbefunden der Makrometastasen (n=30) operiert. Damit handelte es sich um Patientenkollektiv, bei dem mit höherer Wahrscheinlichkeit in den NSLN ebenfalls Metastasen zu finden waren. Bei weiteren sieben Patienten wurden die Metastasen im Bereich der Lymphknoten ebenfalls klinisch ermittelt, die genaue Methode wurde dabei nicht angegeben. Drei Patientenakten lieferten keine genauen Informationen darüber, anlässlich welcher Gegebenheiten eine Dissektion erforderlich war. Eine Auswertung im Hinblick auf Parameter der Rezidiventwicklung wurde für das gesamte Patientenkollektiv ebenso wie für die genannten Untergruppen durchgeführt, um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu dieser Thematik zu gewährleisten.

Die Frage, ob es sich bei einer Adenektomie einer palpablen oder durch ein bildgebendes Verfahren ermittelten Erkrankung um eine elektive oder therapeutische Dissektion handelt, ist nicht immer eindeutig zu klären. So wurde von FARIES M B ET AL. [28] (MSLT II) eine Lymphadenektomie als therapeutisch definiert im Falle eines Auftretens von klinisch detektierbaren Metastasen im Lymphknotenbereich der Observationsgruppe und einer sich anschließenden verzögerten Lymphknotenentnahme. Dementsprechend könnte man die Werte der als Observationsgruppe bezeichneten Patientenpopulation mit den Werten der Probanden dieser Arbeit vergleichen, die synchron zu ihrer Tumorerkrankung im lokalen Hautbereich eine Metastase im Lymphknotengebiet aufwiesen. Es würde sich in beiden Fällen um eine therapeutische Dissektion handeln. Auch die Arbeitsgruppe PIDHORECKY I ET AL. [99] bezeichnete eine Dissektion als therapeutisch, sobald Makrometastasen (klinisch wahrnehmbare Metastasen) im Lymphknotengebiet auftraten. Eine Operation an okkulten Metastasen im Dissektionsgebiet (Mikrometastasen) wird dagegen als elektive Lymphadenektomie beschrieben. Wie im Folgenden erläutert wird, kann der Begriff der elektiven Lymphknotendissektion allerdings auch in einem anderen Zusammenhang verwendet werden.

In den meisten Fällen wurden die Auswertungen hinsichtlich des Auftretens eines Rezidivs oder der tumorbedingten Mortalität nur an Patienten vorgenommen, die eine Wächterlymphknotenbiopsie mit anschließender komplettierender Lymphknotendissektion durchliefen. Die Rezidivdaten bei Patienten, die synchron aufgetretene Lymphknotenmakrometastasen zur Diagnose des Primarius aufwiesen und sich somit keiner vorherigen SLN-Exstirpation unterzogen, wurden deutlich seltener analysiert. Insgesamt trat im Patientenkollektiv dieser Arbeit bei 98 Patienten (65,3 Prozent) ein Rezidiv innerhalb des Beobachtungszeitraums auf. Dabei zeigte sich bei 29,6 Prozent dieser Patienten eine Wiederkehr in den jeweiligen lokoregionären Lymphknoten. Noch häufiger kam es nur zur Entstehung von Fernmetastasen in der Lunge, im Darm, im Gehirn, in weiter entfernten Lymphknoten oder im Bereich der Mammae (n=32; 31,6 Prozent).

Weitere Studien, die ein ähnlich heterogenes Patientengut auswerteten, lieferten zwar Angaben zur Rezidivrate, allerdings wurden die Arbeiten von LEE R J ET AL. [64] und PIDHORECKY I ET AL. [99] vor der Ära der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie veröffentlicht. Zu diesem Zeitpunkt war eine „elektive“ Lymphknotenentfernung Methode der Wahl. Ein Nachweis okkulten Metastasen wurde nicht vorgenommen, vielmehr entnahm man direkt nach der Diagnose prophylaktisch alle Lymphknoten, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Demnach sind die ermittelten Werte aufgrund der möglicherweise deutlich weniger fortgeschrittenen Tumorerkrankung nicht vergleichbar. NATHANSOHN ET AL. [92] stellten eine um fast 20 Prozentpunkte geringere Rezidivrate in ihrer Follow-Up-Phase von 41 Monaten im Vergleich zu den Daten dieser Arbeit fest (74; 52 Prozent, n=141). Allerdings wurden auch in dieser Arbeit 38 Patienten einer prophylaktischen Lymphknotenentfernung zugeführt. Auch die Arbeitsgruppe BADGWELL ET AL. [5] beschreibt ein etwas geringeres Wiederauftreten der Tumorerkrankung mit einer Rate von rund 60 Prozent. Eine genaue Angabe zur Indikationsstellung der jeweiligen Lymphknotenentfernung wurde jedoch nicht angegeben. Vielmehr wurde jeder Patient, der zwischen 1990 und 2001 einer Dissektion unterzogen wurde, in die Studie aufgenommen.

Auch bei der Verteilung der Rezidivlokalisierung lagen die ermittelten Werte nah bei denen dieser Arbeit, wobei eine etwas höhere Zahl an Fernmetastasen im Zusammenhang mit einer klinischen Dissektion zu beobachten war (15/42, 34,1 Prozent versus 16/55, 29,6 Prozent) wohingegen dermale Absiedlungen häufiger in der SLNE-Gruppe auftraten (24,1 versus 18,2 Prozent). Aber auch hier wurde keine statistische Signifikanz festgestellt.

Die ermittelten Werte bezüglich der Dissektion bei einem klinisch ermittelten Lymphknotenbefall decken sich mit den Beobachtungen der Arbeitsgruppe GALLIOT-REPKAT C ET AL. [31], die in einem Nachbeobachtungszeitraum von 16 Monaten bei 47 von 67 Probanden eine Wiederkehr der Tumorerkrankung nachweisen konnten (70,1 Prozent).

Allerdings reicht die Spanne der ermittelten Raten an Rezidiven von 28 Prozent bei LEE R J ET AL. [64] und PIDHORECKY I ET AL. [99] über 48 Prozent bei MONSOUR P D ET AL. [85], 55 Prozent bei CHAN A D ET AL. [15] bis 62,1 Prozent bei HUGHES T M ET AL. [47].

WHITE R R ET AL. [136] wiesen in ihrer retrospektiven Studie zu Patienten, die sich nach der histologischen Identifizierung einer Mikrometastase einer Lymphknotenentfernung unterzogen, bei 66 Prozent ein Wiederaufkeimen des malignen Melanoms nach. Da die Daten bis 1970 einbezogen wurden, handelte es sich allerdings nicht bei jedem Patienten um eine standardisierte Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, die zur Detektion der Metastase führte. Es wird lediglich eine „histologische Bestätigung“ benannt. STATIUS MULLER, MG UND EASSON, AM ET AL. [115] erfassten allerdings nach einer vorherigen SLNE bei nur 44 der untersuchten 250 Patienten ein Rezidiv (18 Prozent), eine deutliche niedrigere Rate als bei den Patienten dieser Arbeit. Allerdings wurden die Patienten im Schnitt nur 38 Monate nachbeobachtet.

Geht man davon aus, dass die Patienten der Observationsgruppen in denjenigen Studien, die eine unmittelbare mit einer verzögerten Lymphknotenentfernung nach einer positiven Sentinel-Lymphknoten-Entnahme verglichen, den Patienten dieser Arbeit entsprechen, die bei ihrer Tumordetektion bereits klinisch nachweisbare Metastasen hatten, können auch diese Werte einbezogen werden.

Mit dieser Thematik setzten sich einige Arbeitsgruppen auseinander:

FARIES, M B [28] wiesen innerhalb der Follow-Up-Phase bei 279 von insgesamt 744 Patienten in der CLND-Gruppe (39,2 Prozent) und 348 von 820 Probanden in der Observationsgruppe (42,4 Prozent) erneute Absiedlungen auf. Insgesamt lag die Rezidivrate bei 40 Prozent (627/1564). Dabei traten in beiden Gruppen am häufigsten Fernmetastasen auf (CLND n= 233; Observation n=234). Letzteres deckt sich mit den Beobachtungen dieser Studie.

LEITER, U. ET AL. [65] erfassten in ihrer Nachbeobachtungszeit (35,5 Monate in der Observationsgruppe, 33 Monaten in der CLND-Gruppe) bei 29 beziehungsweise 25 Prozent der Patienten neuerliche Metastasen. Am häufigsten konnten sie dabei das Auftreten von Fernmetastasen beobachten (jeweils 18 Prozent).

Innerhalb einer Beobachtungszeit von durchschnittlich 51 Monaten ermittelten SATZGER I ET AL. [107] in 15 von 58 Fällen in der Watch-and-Wait-Fraktion ein Rezidiv (26 Prozent). Eine fast ebenso hohe Zahl konnte für die sofortige Dissektion ermittelt werden (n=17, 29 Prozent). Wie bereits bei LEITER, U. ET AL. [65] und FARIES, M B ET AL. [28] handelte es sich bei den meisten Rezidiven um Fernmetastasen (CLND 17 Prozent, n=41/247; Non-CLND 14 Prozent, n=8/58).

Gleiches gilt für die Studien der Arbeitsgruppe BAMBOAT Z M ET AL. [8], die zwar insgesamt eine höhere Rate an Patienten mit Rezidiven verzeichneten, aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den Fraktionen nachweisen konnten (49 versus 55 Prozent,  $p=0,46$ ).

Insgesamt wurde demnach kein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven ermittelt, trotz eines radikalen Eingriffs, der die Tumorkontrolle gewährleisten soll. In der Untergruppen-Analyse dieser Arbeit liegt die Quote der Patienten mit einem Rezidiv bei einer vorherigen SLNE und einer darauffolgenden Operation bei 66,3 Prozent. Eine in etwa vergleichbare Rezidivrate von 74,1 Prozent ließ sich bei Patienten mit einer klinischen (therapeutischen) Dissektion nachweisen. Ein mit 0,091 deutlich über 0,05 liegender p-Wert lieferte die Bestätigung, dass der Unterschied zwischen den beiden Subgruppen nicht signifikant war.

### **Rezidivfreie Zeit**

Wurde eine erneute Metastase nach einer Lymphadenektomie detektiert, ereignete sich dieser Vorfall im Schnitt nach 486 Tagen (16 Monate). Dieser Wert zeigt weitgehende Übereinstimmung mit den Beobachtungen der Arbeitsgruppe NATHANSOHN ET AL. [92], die nach etwa 14 Monaten eine weitere Absiedlung des malignen Melanoms nachweisen konnte. Die Patienten, die von BADGWELL, B. ET AL. [5] untersucht wurden, zeigten dagegen erst nach 19 Monaten ein Rezidiv.

In der Gruppe der Patienten des Homburger Kollektivs, die sich einer Wächter-Lymphknotenbiopsie unterzogen, fiel der Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs insgesamt länger aus als in der Fraktion der Patienten, die bereits nach Tastbefund oder Bildgebung mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Lymphknotenmetastase aufwiesen (560 Tage, 18 Monate, gegenüber 386,33 Tage, 12 Monate). Eine statistische Signifikanz konnte allerdings nicht ermittelt werden ( $p=0,17$ ).

WHITE, R. R. ET AL. [136] detektierten ebenfalls nach durchschnittlich 18 Monaten eine neuerliche Metastase bei Probanden mit einer im Vorfeld histologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastase.

GALLIOT-REPKAT, C. ET AL. ermittelten für ihr Patientenkollektiv, das im Stadium einer tastbaren Auffälligkeit im Lymphknotenbereich einer Dissektion zugeführt wurde, zwar schon deutlich früher ein Rezidiv (im Schnitt nach sieben Monaten), allerdings muss berücksichtigt werden, dass es sich ausschließlich um Patienten handelte, die eine palpable Metastasenbildung im Abflussgebiet zeigten. In dieser Arbeit wiesen einige Patienten in der Gruppe der klinischen Lymphknotenentfernung aber auch durch Bildgebung erfasste Metastasen auf. Die Erkrankung war demnach nicht immer in einem gleichermaßen fortgeschrittenen Stadium.

Allerdings decken sich die Beobachtungen der Studie mit den Daten dieser Arbeit teilweise hinsichtlich der Verteilung der Lokalisation: insgesamt traten bei 8 Patienten dieser Studie dermale Absiedlungen (18,2 Prozent), in 14 Fällen Absiedlungen im Lymphknoten (31,8 Prozent) und bei 16 Probanden Fernmetastasen auf, letztgenannte bilden einen Anteil von 34,1 Prozent. Eine ebenso hohe Rate an Fernmetastasen ermittelten auch GALLIOT-REPKat, C. ET AL. (35,8 Prozent) [31].

Im Schnitt entwickelten diejenigen Patienten, die man einer Untersuchung auf Mikrometastasen unterzog, annähernd so hohe Werte - sowohl in dieser Arbeit (29,6 Prozent; 16/55) als auch mit 34 Prozent bei STATIUS MULLER, MG UND EASSON, A.M. ET AL. [115] - in Bezug auf das Auftreten von Fernmetastasen.

Innerhalb der Gruppen konnte hinsichtlich der Lokalisation - wie bereits erwartet - kein statistisch signifikanter Unterschied detektiert werden.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass sich der Vergleich der Daten mit anderen Studien sowohl im Zusammenhang mit der Subgruppenanalyse als auch der gesamten Patientenpopulationen schwierig gestaltete. Ältere Studien, die um das Jahr 2000 veröffentlicht wurden, ließen aufgrund ihres Beobachtungszeitraums oftmals Daten von Patienten einfließen, die sich einer Lymphadenektomie im Zeitraum vor der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie zur Detektion von Mikrometastasen unterzogen. Ein einheitlicher Standard kann bei der Aufarbeitung des entnommenen Lymphknotens nicht angenommen werden. Des Weiteren flossen teilweise auch Daten von Patienten ein, die sich einer elektiven (prophylaktischen) Lymphknotenentfernung ohne vorherige Wächter-Lymphknoten-Entnahme unterzogen.

Beobachtungen im Zusammenhang mit klinisch detektierten Lymphknotenmetastasen wiederum wurden ausschließlich bei Patienten durchgeführt, bei denen diese bereits tastbar waren. Durch Sonographie oder computertomographische Bildgebung gelieferte Hinweise (wie es in dieser Arbeit bei immerhin 20 Patienten der Fall war) fanden keinen Eingang in die Betrachtungen.

### **Prädiktoren für das Auftreten von Rezidiven**

Eine Auswertung hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren auf die Entstehung eines Rezidivs war und ist Gegenstand einer Vielzahl von Studien unterschiedlichster Arbeitsgruppen. Besonderes Augenmerk liegt dabei vor allem auf allgemeinen Tumorparametern und Patientencharakteristika sowie auf Daten zur Entnahme und Auswertung der Lymphadenektomie.

In dieser Arbeit wurden das Patientenalter, das Geschlecht, die Tumordicke nach Breslow, das Clark-Level, der Tumortyp und die TNM-Klassifikation vor der Operation an den Lymphknoten untersucht.

Auch die Lokalisation der Operation, die Größe der entnommenen Lymphknoten und der Befund innerhalb des Lymphknotens (positiv oder negativ) wurden in die Überprüfung auf signifikante Unterschiede miteinbezogen.

Da nur 86 Patienten eine vorherige Wächter-Lymphknoten-Biopsie durchliefen, und sich nur in sechs Fällen eine negative histologische Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ergab, wurde der Einfluss des Wächter-Lymphknoten-Status nicht ermittelt. Gleiches gilt für die Parameter rund um die Auswertung des entnommenen Lymphknotens aufgrund der mangelnden Datengrundlage.

Statistisch signifikante Resultate in Bezug auf die Rezidivwahrscheinlichkeit ergaben sich - wie bereits im Ergebnisteil beschrieben - für die T4-Klassifikation (SHR= 4,13 ; 95 Prozent, CI 1,23 ; 13,86; p-Wert=0,022) sowie für einen positiven Befund bei der histologischen Aufarbeitung der bei der Dissektion entnommenen Lymphknoten (SHR=2,08; 95 Prozent, CI: 1,31; 3,29; p-Wert=0,002).

Da die vertikale Tumordicke nach Breslow als maßgebliche Grundlage für die T-Klassifikation dient, erscheint ein erhöhtes Auftreten erneuter Rezidive mit zunehmendem T-Stadium durchaus plausibel. NATHANSOHN ET AL. [92] wiesen in diesem Zusammenhang eine erhöhte Rate an Rezidiven bei einer Tumorausbreitung über 4 mm nach. Dies entspricht nach der AJCC-Einteilung der T-Klassifikation 4 und deckt sich damit mit den Werten dieser Arbeit.

War bei der Lymphadenektomie kein weiterer positiver Lymphknotenbefund zu detektieren, kam es im Vergleich zur Gruppe mit einer NSLN-Metastase deutlich seltener zum Auftreten eines Rezidivs (37 versus 78 Prozent).

ROKA ET AL. [101] ermittelten außerdem einen höheren Anteil der Fernmetastasen (10 vs. 33 Prozent).

DEBARBIEUX, S. ET AL. [22] sowie die Arbeitsgruppe rund um BROWN, RE. ET AL. [13] konnten in ihren Studien ebenfalls einen Einfluss der NSLN-Positivität nachweisen.

### **Vermehrtes Auftreten von Intransitmetastasen**

Ein mutmaßlicher Zusammenhang, der vielfach in unterschiedlichen Arbeiten diskutiert und untersucht wurde, war das mögliche vermehrte Auftreten von Satelliten- und Intransitmetastasen nach einem Eingriff im Bereich der Lymphbahnen. Die Annahme war, dass es zu einer Versprengung der Tumorzellen und konsekutiv zu Absiedlungen im umliegenden Operationsgebiet kommen könne.

THOMAS, J. M. UND CLARK berichteten in ihrer 2004 veröffentlichten Studie über höhere Werte für Intransitmetastasen bei Patienten, die sich im Anschluss an eine Exzision des Primarius einer SLNE unterzogen bzw. bei mindestens einer SLN-Metastase einer CLND zugeführt wurden [119]. Dazu verglichen sie mehrere Arbeiten miteinander: Patienten die lediglich eine Exzision erhielten, entwickelten in 2,9 bis maximal 6,9 Prozent der Fälle eine Intransitmetastase, wohingegen Patienten mit einer zusätzlichen SLNE in durchschnittlich 9 Prozent der Fälle eine entsprechende Absiedlung aufwiesen. In der Probandengruppe, die keine Mikrometastasierung im SLN zeigten, kam es bei 5,7 Prozent zu einer Metastase im Stromgebiet zwischen der Primariuslokalisation oder der ersten Lymphknotenstation, wohingegen Patienten mit einer positiven SLN-Metastase und einer komplettierenden Dissektion in 20,9 Prozent der Fälle eine Intransit-Metastase aufwiesen. Die Autoren nahmen an, dass bei einem Eingriff an Achsel oder Leiste Tumorzellen, die sich im Zuge der Tumorausbreitung in den lymphatischen Gefäßen befinden, im Sinne einer „Obstruktion“ an Ort und Stelle gehalten werden und somit lokale und Intransitmetastasen begünstigt werden.

KANG, J. C. ET AL. [53] konnten zwar insgesamt eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Intransitmetastasen bei Patienten mit einer Lymphadenektomie nach einem positiven Wächter-Lymphknotenbefund feststellen (3,4 Prozent versus 6,6 Prozent;  $p=0,008$ ), allerdings wiesen die Probanden in der CLND-Gruppe ein im Vergleich schlechteres Profil hinsichtlich der Primarius- und den allgemeinen Patientendaten auf. Nach einer Matched-pair-Analyse war eine statistische Signifikanz nicht mehr nachweisbar, womit sich die Annahme eines Zusammenhangs zwischen einem Eingriff im Lymphknotenengebiet und einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit bezüglich Intransitmetastasen nicht belegen ließ.

KRETSCHMER ET AL. [58] verglichen die Häufigkeit des Auftretens dieser Metastasenform zwischen Patienten mit einer unverzüglichen Lymphknotendissektion nach einer positiven SLNE und Probanden, die trotz eines negativen Wächter-Lymphknotens eine Lymphknotenmetastase entwickelten und somit einer „verzögerten“ Lymphknoten-Adenektomie zugeführt wurden, miteinander. Dabei konnte die Arbeitsgruppe keine Signifikanz des Unterschiedes zwischen den beiden Gruppen ermitteln.

Die vorliegende Studie ermittelte bei 12 von 97 Patienten (12,3 Prozent) als erste Form des Rezidivs eine Intransitmetastase. Sieben Probanden hatten im Vorfeld eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie erhalten, der übrige Anteil wurde nach einer klinischen Diagnose mittels bildgebender Verfahren an den Nicht-Wächter-Lymphknoten operiert. Ein signifikanter Unterschied konnte - wie sich auch bei KRETSCHMER ET AL. [58] abgezeichnet hatte - nicht festgestellt werden.

Da sich alle Probanden einer Dissektion unterzogen, war die Prüfung eines Zusammenhangs zwischen der reinen Exzision und weiteren Maßnahmen wie bei THOMAS, J. M. [119] und KANG, J. C. [53] nicht möglich.

GERVASONI ET AL. [39] gehen davon aus, dass der operative Prozess selbst, der bei einer Wächter-Lymphknoten-Entfernung oder der Lymphadenektomie durchgeführt wird, keinen Einfluss auf die Entstehung der Intransitmetastasen zeigt. Allerdings schließen sie einen Zusammenhang zwischen einer positiven Wächter-Lymphknotenmetastase und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Absiedlungen ins lymphatische System zwischen Primarius und den Lymphknotenstationen nicht aus. In ihren Augen weist die Besiedlung des Sentinel-Lymphknotens auf einen „lymphatic metastatic phenotype“ hin. Damit würden auch Intransitmetastasen häufiger in Erscheinung treten. Durch den verminderten Abstrom der Lymphe über die beeinträchtigten Bahnen nach einer SLNE könnten die eingeschlossenen Tumorzellen diesen Vorgang begünstigen.

#### **5.1.4. Prädiktoren für einen positiven Wächterlymphknoten**

##### **Aussagekraft der Wächterlymphknoten-Biopsie ohne komplettierende Lymphknotendissektion**

Auch wenn die komplettierende Lymphknotenentfernung keinen herausragenden Vorteil im Zusammenhang mit der Auftretenswahrscheinlichkeit von Rezidiven erbringen konnte, wurde und wird sie auch als diagnostisches Mittel genutzt. Beispielweise kann durch das Wissen um einen positiven Befund in einem Lymphknoten, der der Wächterlymphknotengruppe nachgeschaltet ist, eine fundierte Entscheidung über eine adjuvante Chemotherapie getroffen und den Patienten eine treffendere Einschätzung zu ihrer melanomspezifischen Überlebenszeit und die Chancen für ein erneutes Aufkeimen der Tumorerkrankung gegeben werden. Das Auftreten von Nicht-Wächter-Lymphknotenmetastasen verschlechtert die Überlebenswahrscheinlichkeit und steigert die Rezidivquote deutlich. LEUNG ET AL., GHAFERI AA ET AL. [40, 70], BROWN RE ET AL. [13], GOVINDARAJAN A ET AL. [42], DEBARBIEUX, S ET AL. [22], ROKA F ET AL. [101] wiesen nach, dass bereits das Auftreten eines positiven Befundes im Zusammenhang mit einer Lymphknotendissektion das Auftreten eines Rezidivs steigerte. Ein entsprechendes Ergebnis lieferte auch die Auswertung der Patientendaten dieser Arbeit ( $p=0,003$ ).

Es stellt sich trotz des hohen Stellenwerts des positiven Status eines Nicht-Wächter-Lymphknotens (als signifikanter Prädiktor für das Auftreten von Rezidiven und das Gesamtüberleben) die Frage, ob die Wächter-Lymphknoten-Biopsie nicht bereits für sich allein genommen ein diagnostisch ausreichendes Mittel darstellen würde, um das weitere Vorgehen zu planen.

Studien von GERSHENWALD, J. E. ET AL. [36] und MORTON, D. L. ET AL. [87] konnten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Rezidivwahrscheinlichkeit bzw. des melanomspezifischen Überlebens und mindestens einem positiven Wächterlymphknoten herstellen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch die Studien von KUNTE C ET AL. [59], MAYS, M. P. ET AL. [76], TESTORI, A. ET AL. [117] oder DEBARBIEUX ET AL. [22]. Demnach hat bereits eine Mikrometastasierung des nachgeschalteten Lymphknotens eine deutliche Aussagekraft hinsichtlich des weiteren Verlaufs der Tumorerkrankung. Zusätzlich kann die Auswertung der Mikrometastasen-Parameter bzw. die Tumorlast im SLN eine mehr als ausreichende Einschätzung über die Prognose des Patienten liefern [37].

MORTON, D. L. ET AL. [87] versuchten mit ihrer Arbeit zu belegen, dass die Entfernung der Mikrometastase im Zuge einer Biopsie einen Vorteil hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenszeit und des Gesamtüberlebens bringt. Dafür teilten sie ihre Patienten, die klinisch keinerlei Hinweis auf eine Lymphknotenmetastase aufwiesen, in zwei Gruppen ein: eine Fraktion erhielt im Anschluss an die Exzision des Primarius eine Sentinel-Lymphknoten-Entfernung mit histologischer Aufarbeitung und im Falle eines positiven Befundes eine Dissektion, während der andere Teil lediglich beobachtet wurde. Diese auch als MSLT-I-Studie bekannte Arbeit lieferte keinen Hinweis auf einen Überlebensvorteil. Allerdings konnte ein signifikanter Unterschied bei der Untergruppenanalyse im Hinblick auf die Überlebensrate bei einer frühen Entfernung eines positiven Wächter-Lymphknotens im Vergleich zu denjenigen Patienten ermittelt werden, die sich keiner Biopsie unterzogen und im Verlauf eine Metastase im Lymphknotenbereich entwickelten. Dieses Ergebnis konnte die Annahme stützen, dass die frühzeitige Entfernung einer Mikrometastase eine weitere Ausbreitung des Tumors unterbinden und gewissen Patientengruppen einen Überlebensvorteil bringen könnte. Somit wäre die Sentinel-Lymphknoten-Entfernung nicht nur ein diagnostisches, sondern auch ein kuratives Mittel bei dieser Tumorerkrankung.

SATZGER, I. ET AL. [106] berichteten außerdem von einem selteneren Auftreten eines Lymphknotenrezidivs in den NSLN nach der Durchführung einer SLNE. In der Vergleichsgruppe, die nach der Entfernung des Primärtumors nicht der Wächter-Lymphknoten-Untersuchung zugeführt wurden, traten demnach signifikant mehr Lymphknotenmetastasen auf ( $p \leq 0,001$ ). Allerdings konnte kein Unterschied in Hinblick auf die Häufigkeit von lokalen Haut- und Fernmetastasen festgestellt werden. Fernmetastasen traten nach den Beobachtungen der Arbeitsgruppe STARZ ET AL. [114] im Gegensatz dazu deutlich häufiger in der Probandengruppe ohne vorherige Wächter-Lymphknoten-Entnahme auf (64 von 274 bzw. 26 von 324 Patienten).

### **Fälschlich als negativ eingestufte Sentinel-Lymphknoten**

Verschiedene Studien berichten von falsch-negativen Wächter-Lymphknoten-Befunden. Die Patienten hatten bei der Aufarbeitung der durch Patentblau V angefärbten und mit einer Gamma-Sonde detektierten Sentinel-Lymphknoten keine Auffälligkeiten gezeigt, im weiteren Verlauf entstanden im Bereich der Lymphknotengebiete dennoch Tumorabsiedlungen. Solche „false-negative“ Patienten fanden sich auch in der vorliegenden Arbeit. Von insgesamt 85 Probanden, die sich im Vorfeld der Dissektion einer Detektion des Wächter-Lymphknotens unterzogen, hatte sich bei sechs Patienten kein Hinweis auf eine Mikrometastase gezeigt. Die komplettierende Lymphknotenentfernung musste bei den genannten Patienten dennoch nach durchschnittlich 744 Tagen aufgrund klinischer Hinweise durchgeführt werden. Bei einem der sechs Patienten konnte der Verdacht einer Nicht-Wächter-Lymphknoten-Metastase zwar nicht bestätigt werden, allerdings kam es bei allen Probanden zu einem Wiederaufkeimen des Tumors nach durchschnittlich 150 Tagen. Die falsch-negative Rate lag also bei 5,8 Prozent. Diese Zahl deckt sich mit der von MORTON, D. L. ET AL. [87] ermittelten Prozentzahl von 6,3 Prozent (59 von 944 Patienten), die trotz eines negativen Sentinel-Lymphknotens eine Lymphknoten-Metastase im nachgeschalteten Abflussgebiet entwickelten. In der Studie von PASQUALI ET AL. [95] mussten 27 von 90 Patienten einer therapeutischen Lymphknotendissektion zugeführt werden, trotz einer negativen Wächter-Lymphknotenbiopsie. SATZGER, I. ET AL. [106] verzeichneten bei zwölf ihrer 296 Patienten die Wiederkehr der Tumorerkrankung im Lymphabflussgebiet trotz einer negativen SLNE. Die Quote an „false-negative“ SLN lag damit bei 11,5 Prozent. Eine deutlich niedrigere Rate lieferten MCMASTERS ET AL. (80) mit 0,7 Prozent (19 von 2610 untersuchten Probanden), wohingegen 36 von 1032 Patienten in der Studie der Arbeitsgruppe TESTORI, A. ET AL. [117] trotz eines negativen Sentinel-Lymphknotens eine Lymphknotenmetastase im nachgeschalteten Gebiet entwickelten.

Man nimmt an, dass für diese Ergebnisse die Streuung der Tumorzellen über sogenannte Intervall-Lymphknoten verantwortlich sein könnte, die bei der SLNE nicht entnommen wurden und dennoch Metastasen in sich tragen können [75].

Andererseits könnte auch die ausschließlich mittels Hämotoxylin und Eosin und/oder Immunhistochemie durchgeführte Aufarbeitung der entnommenen Präparate zu einer verminderten Detektion der Metastasen zu Beginn der Ära der Sentinel-Lymphknotenentnahme geführt haben. Heute kommen zusätzlich deutlich aufwändigere Verfahren zur Anwendung. Mittels einer Realtime-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) können mRNA-Marker detektiert und deutlich kleinere Tumorbestandteile ermittelt werden.

TAKEUCHI ET AL. [116] wendeten dieses neue diagnostische Verfahren an 215 Patienten an, die sich einer Lymphknoten-Biopsie unterzogen.

Eine Aufarbeitung mit Hilfe der gängigen Hämotoxylin/Eosin-Färbung inklusive immunhistochemischer Methoden lieferte bei 53 Patienten ein positives Ergebnis. Die verbliebenen negativen 162 Lymphknoten wurden einer Realtime-PCR unterzogen, die bei weiteren 48 Patienten zumindest einen positiven Marker ermitteln konnten. Diese Patientengruppe zeigte ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko ( $P < .0001$ ; Hazard ratio, 7.48; 95 Prozent CI, 3.70 - 15.15). Außerdem konnte die Anwesenheit eines oder mehrerer RNA-Marker(s) in Zusammenhang mit der Gesamtüberlebensdauer gebracht werden ( $p = .0002$ ; Hazard ratio, 11,42; 95 Prozent CI, 3,17 - 41,1).

Die ermittelten Patienten der vorliegenden Arbeit durchliefen ihre Sentinel-Lymphknotenentnahme in den Jahren 2003, 2004 und Ende 2005. Bei zwei Probanden konnte kein Datum ermittelt werden, wohingegen eine Wächter-Lymphknoten-Biopsie 2010 durchgeführt wurde. Ob beim letztgenannten Patienten eine entsprechende Realtime-PCR in der histopathologischen Aufarbeitung zur Anwendung gekommen ist, konnte aufgrund fehlender Daten nicht ermittelt werden. Die Auswertung der übrigen Lymphknoten erfolgte mittels Hämotoxylin/Eosin und Immunhistochemie. Eine weitergehende Auswertung des Lymphknotens hätte womöglich die false-negative-Rate vermindert.

THOMAS, J. M. ET AL. [119] vermuten wiederum, dass eine verzögerte Ausbreitung der Tumorzellen für die zunächst negativen Befunde verantwortlich sein könnte. Möglicherweise verbreitet sich das maligne veränderte Zellgut auch hauptsächlich über die Blutgefäße und erreicht auf diesem Weg weiter entfernte Lokalisationen im Sinne einer Fernmetastasierung. Die Beurteilung des Wächterlymphknotens würde damit trotz eines negativen Ergebnis kein aussagekräftiges Resultat liefern.

Ein weiterer Ansatz, der zu einer möglichen Verbesserung der Detektion beitragen und die Rate an falsch-negativen Ergebnissen senken könnte, ist die Feststellung einer Immunsuppression innerhalb des entnommenen Lymphknotens. Das S100-Protein, das bei der Aufarbeitung der Lymphknoten genutzt wird um eine genauere Aussage über den Befall stellen zu können, wurde in einer Studie der Arbeitsgruppe um COCHRAN ET AL. 1984 [16] vor allem in Lymphknoten nachgewiesen, die einzelne Zellen oder kleine Zellnester des Tumors in sich trugen und sich direkt neben Lymphknoten befanden, die teilweise oder vollständig durch den Tumor befallen waren. Die beteiligten Wissenschaftler gingen davon aus, dass für diese Form der Ausbreitung auf die benachbarten Lymphknoten eine Immunsuppression notwendig ist. Diese Annahme konnte drei Jahre später durch die Untersuchung der einzelnen Areale innerhalb der Lymphknoten durch COCHRAN ET AL. [16] weiter gestützt werden. Die Aktivität des Lymphknotens nahm ab, je näher er sich im Bereich des Tumors oder des befallenen Lymphknotens befand.

Mit Hilfe der RT-PCR lieferte die Studiengruppe ESSNER R ET AL. [25] bei 20 Patienten, denen ein befallener SLN und ein weiterer NSLN entnommen wurde, der keine Tumorabsiedlung aufwies, den Nachweis einer verminderten Bildung dendritischer Aktivitätsmarker. Unter anderem kam es zu einer geringeren Ausschüttung von CD80, CD86, CD40 und CTLA-4. Die Wissenschaftler erwogen, diese Ergebnisse auch zur besseren Identifizierung befallener SLN zu nutzen.

Eine weitere Studie der Arbeitsgruppe um COCHRAN, A. J. ET AL. [17] lieferte Hinweise darauf, dass die Bestandteile des Tumors wie Prostaglandine, Lipoprotein-Antigene oder Ganglioside für die Immunsuppression der Lymphknoten verantwortlich sein könnten. In den befallenen SLN würde die verminderte Aktivität laut LEE, J. H. ET AL. [63] durch bestimmte Zytokine (IL-10, IFN-gamma), die in einer deutlich größeren Menge in den betroffenen Lymphknoten vorliegen, vermittelt werden. Ein Nachweis der vermehrten Zytokine beziehungsweise eine verminderte Aktivität der Marker CD40 usw. könnten demnach mögliche Indikatoren sein. Bislang scheint sich diese Art der SLN-Untersuchung vor allem aufgrund des höheren Aufwands nicht durchgesetzt zu haben. Allerdings können die Ergebnisse der genannten Studie die Wirksamkeit der heutzutage adjuvant eingesetzten Checkpoint-Inhibitoren erklären. Die eingesetzten Antikörper wirken an CTLA-4 und PD-1, die die Immunantwort dadurch positiv beeinflussen.

Insgesamt stellt die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ein diagnostisches Mittel da, das trotz einer (geringen) Rate an falsch negativen Ergebnissen eine hohe Aussagekraft besitzt und eine minimalinvasive Möglichkeit zur Diagnose von Mikrometastasen des malignen Melanoms liefert. Neuere Ansätze der Detektion könnten die Rate falsch negativer Ergebnisse mutmaßlich weiter vermindern.

### **Parameter in Wächter-Lymphknoten zur Ermittlung möglicher NSLN-Metastasen**

Wird bei einem Patienten im Zuge der Exzision des Primarius der Verdacht einer Tumorerkrankung bestätigt, schließt sich in Abhängigkeit verschiedener Parameter (allen voran das ermittelte T-Stadium) das „Staging“ an. Ob bereits eine Makrometastase im Bereich der Lymphknoten vorliegt, wird zunächst mit Hilfe von Palpation und Sonographie ermittelt. Die Wahrscheinlichkeit für eine sogenannte „okkulte“ Metastase, die mit den bisher genannten Methoden nicht detektiert werden kann, erhöht sich bei Vorliegen bestimmter Prädiktoren. Vor allem die Tumordicke nach Breslow gilt nach wie vor als wichtiger Marker. Studien der Arbeitsgruppen um MCMASTERS ET AL. [78], TESTORI ET AL. [117], NGUYEN ET AL. [94], MAYS ET AL. [76], KUNTE C. ET AL. [59] oder GERSHENWALD ET AL. [36] wiesen eine statistisch signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Sentinel-Metastase in Abhängigkeit von der vertikalen Ausdehnung des Primarius nach.

Weitere wichtige Patienten- und Primariusdaten, die die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Wächterlymphknoten erhöhen, sind u.a. das Vorliegen einer Ulzeration [76, 78, 94, 117, 133], das steigende Alter der Patienten bei Diagnosestellung [76, 78] oder der histologische Tumortyp [59].

Im Durchschnitt liegen bei Patienten ohne den klinischen Hinweis auf eine Lymphknotenmetastase in etwa 15 - 25 Prozent der Fälle mikroskopische Absiedelungen im entnommenen Wächterlymphknoten vor [23, 36, 59, 70, 87, 120]. 80 Prozent der Patienten kann so die deutlich aggressivere komplettierende Lymphknotenentfernung erspart bleiben.

Probanden, die sich nach der Detektion eines befallenen Wächter-Lymphknotens einer Dissektion unterziehen, weisen ebenfalls in 15 - 38 Prozent der Fälle einen positiven Befund in den entnommenen Lymphknoten auf [20, 40, 48, 70, 79, 91, 100, 104, 132]. Mit 32,9 Prozent liegt der bei den Probanden der vorliegenden Studie ermittelte Wert im oberen Drittel, ist aber vergleichbar. Demnach ist der Sentinel-Lymphknoten bei etwa zwei Drittel der Patienten der einzig befallene Lymphknoten und der zusätzliche Nutzen der komplettierenden Adenektomie zu hinterfragen.

Im Zuge dieser hohen Zahl an negativen Nicht-Wächter-Lymphknoten wurde die Frage laut, ob gewisse Parameter, die bei der Auswertung der entnommenen Lymphknoten erhoben werden, eine valide Aussagekraft in Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit der weiteren Tumorausbreitung liefern können.

Es gibt die Möglichkeit über die Auswertung der allgemeinen Tumorparameter und Patientenangaben das Risiko für eine Lymphknotenmetastase abzuschätzen. Als Faktoren, die für das Auftreten weiterer Tumorzellen im Nicht-Wächter-Lymphknoten sprechen, werden in unterschiedlichen Arbeiten folgende Parameter genannt:

- das steigende Alter der Patienten [22, 62, 70, 102, 114]
- das männliche Geschlecht [102]
- die Tumordicke [18, 62, 70, 91, 100, 102]
- das Clark-Level [62]
- die Mitoserate [102]
- die Ulzeration [70, 91, 100, 102]
- die Lokalisation des Primarius [114]
- die lymphovaskuläre Ausbreitung [91]
- das Stadium der Tumorerkrankung [114]
- der Status des Sentinel-Lymphknotens [120]
- die Anzahl entfernter Lymphknoten [102]
- die Anzahl positiver Sentinel-Lymphknoten [22, 91, 98, 102].

Ein einheitliches Bild liefern die Studien jedoch nicht. SALTI, G. I. UND DAS GUPTA [104] wiesen beispielsweise ausschließlich die steigende Zahl an positiven Sentinel-Lymphknoten als statistisch signifikanten Prädiktor für ein positives Ergebnis der nachgeschalteten Lymphknoten nach, wohingegen SABEL, M. S. ET AL. [102] bei vier ihrer zehn untersuchten Kriterien sowohl in der uni- wie auch in der multivariaten Analyse eine statistische Signifikanz ermitteln konnten.

In den meisten Fällen wurden außerdem nur einzelne Parameter hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. LEE, J. H. ET AL. [62] versuchten mit den von ihnen als aussagekräftigste Prädiktoren der Primariusdaten (Sentinel-Metastasen-Größe und die Tumordicke nach Breslow) ermittelten Faktoren eine Risikostratifizierung durchzuführen. Tatsächlich konnte mit der steigenden Anzahl an Risikofaktoren eine Zunahme der Wahrscheinlichkeit für eine Nicht-Wächter-Lymphknoten-Absiedlung beobachtet werden.

QUAGLINO, P. ET AL. [100] stellten ebenfalls einen Anstieg der Häufigkeit für NSLN fest, wenn mehrere Faktoren gleichzeitig bei einem Patienten auftraten. Bei lediglich einem Probanden, der keine Risikofaktoren aufwies, konnte eine Lymphknotenmetastase in den nachgeschalteten Lymphknoten festgestellt werden, wohingegen in 33,3 Prozent der Fälle bei Auftreten eines und in 55,9 Prozent bei Nachweis zweier ungünstiger Tumor- oder Patientenangaben eine Absiedlung nachweisbar war. Allerdings zeigten auch Patienten mit einem geringen Risikoprofil NSLN. Demnach traten bei 11,5 Prozent der Patienten trotz einer geringen Tumordicke nach Breslow Metastasen in den Nicht-Wächter-Lymphknoten auf.

Aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse scheinen die Daten für sich allein genommen eine eher unzureichende Stütze hinsichtlich der Entscheidung für eine komplettierende Dissektion darzustellen.

Untersuchungen zu dieser Fragestellung wurden in der vorliegenden Arbeit mit Hilfe der logistischen Regression durchgeführt, um mögliche Zusammenhänge festzustellen. Ermittelt wurden die Werte aus den Patientendaten aus der Subgruppe der Probanden, die sich einer SLNE unterzogen und bei denen sich mindestens einer der entnommenen Lymphknoten als positiv herausstellte. Diese Kriterien erfüllten insgesamt 76 Patienten. Zu den Faktoren zählten das Alter, das Geschlecht, die Lokalisation des Primarius, der histologische Tumortyp, die Tumordicke nach Breslow, das Clark-Level, die Lokalisation der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie die Anzahl an entfernten Lymphknoten bei der Entnahme sowie die Anzahl der positiv detektierten Lymphknoten. Eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu dieser Thematik ist nur in dieser Untergruppe möglich, da in vielen Arbeiten Analysen zu diesem Thema nur bei Probanden durchgeführt wurden, die sich einer Dissektion erst nach einem positiven SLN-Status unterzogen.

Bei Patienten, deren NSLN aufgrund einer klinischen Detektion entfernt wurden, ging man davon aus, dass eine hundertprozentige Positivität vorliegt. Aus diesem Grund wurde diese Population nicht berücksichtigt. Bestätigt wurde diese Annahme durch die statistische Signifikanz in Bezug auf den Vergleich zwischen Patienten mit einer vorherigen SLNE bei klinisch unauffälligen Lymphknoten und Probanden, die klinisch durch Schwellung, Tastbefund oder durch bildgebende Verfahren auffällig wurden ( $p \leq 0,05$ ).

Keiner der untersuchten Faktoren erwies sich als Prädiktor für einen positiven NSLN. Der p-Wert lag für alle möglichen Parameter deutlich über der geforderten 0,05-Marke.

In einer groß angelegten Studie verglichen NAGARAJA ET AL. [91] 45 Studien bezüglich dieser Thematik miteinander, um sich einen Überblick zur bisherigen Lage zu verschaffen. Im Hinblick auf die Primarius- und Patientendaten zeigten die Parameter Ulzeration, die Anzahl an positiven SLN, die lymphovaskuläre Ausbreitung sowie eine Tumordicke  $\geq 4$  mm signifikante Ergebnisse, wohingegen sich bei Faktoren wie dem Geschlecht, der Lokalisation des Primarius, dem Ort der SLN-Entnahme und dem histologischen Tumortyp kein Hinweis auf ein vermehrtes Vorkommen von NSLN beobachten ließ.

Ein Versuch, die Unzulänglichkeit in der Vorhersagewahrscheinlichkeit der bisher erfassten Parameter zu umgehen, ist die Einführung verschiedener Scoring-Systeme. Zu nennen sind etwa die S-Klassifikation nach Starz [114], das Rotterdam-System, der N-SNORE, der „Risk-Score“ des Alberta Hospital oder das Hannover Scoring System, die verschiedene Kenngrößen des SLN in ihre Untersuchungen einbeziehen. Beispielsweise werden bei der Auswertung mit Hilfe des Hannover Scoring System der größte Metastasen-Durchmesser im SLN, die Eindringtiefe der Tumorabsiedelung sowie die Beteiligung der Lymphknotenkapsel betrachtet, um eine Einschätzung der Tumormasse zu erleichtern. Der N-SNORE (Non-Sentinel Node Risk Score) dagegen betrachtet neben SLN-Größen wie der maximalen SLN-Metastase oder dem Anteil der Metastase am Lymphknoten zusätzlich Tumor- und Patientendaten. Dazu zählen u.a. das Geschlecht des Probanden sowie das Auftreten einer Regression im entnommenen Primärtumor. Je nach Anzahl der angegebenen Risikofaktoren erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für eine NSLN-Metastase von „sehr unwahrscheinlich“ (0 Prozent) im Falle der Absenz von Prädiktoren auf bis zu 80 Prozent, falls alle acht Kriterien zutreffen. Die Starz-Klassifikation [114] teilt die Patienten in die Klassen 0, 1, 2 und 3 je nach der Tumoreindringtiefe ein, wohingegen sich die Rotterdam-Klassifikation auf den maximalen Durchmesser bezieht (1  $< 100 \mu\text{m}$ , 2  $100 - 1000 \mu\text{m}$ , 3  $> 1000 \mu\text{m}$ ). Die Dewar-Einteilung wiederum befasst sich mit der Lage der SLN-Metastasen (1 subcapsular, 2 combined, 3 parenchymal, 4 multifocal, 5 extensive).

NAGARAJA ET AL. [91] analysierten in ihrer Studie auch die o.g. Scoring-Systeme. Eine hohe Aussagekraft hinsichtlich des Auftretens von NSLN wies dabei vor allem die Starz-3-Klassifikation auf [114]. Ein geringes Risiko zeichnete sich bei einem maximalen Metastasendurchmesser unter 0,1 mm ab (Rotterdam 1) und gleichermaßen in der Gruppe derjenigen Patienten, die in die Kategorie Starz 1 fielen. Die bei N-SNORE betrachteten Parameter Regression und Geschlecht zeigten in dieser Auswertung keine statistische Signifikanz. Außerdem bezogen sich nur insgesamt vier bis maximal neun Arbeiten auf diese unterschiedlichen Varianten der histologischen Auswertung.

Eine Aufarbeitung der Lymphknoten im Homburger Kollektiv mit den o.g. Kriterien konnte nur in wenigen Fällen aus den Aufzeichnungen der SLN-Entnahme und nachfolgenden histologischen Beurteilung eruiert werden. Dies ist einerseits der Tatsache geschuldet, dass gewisse Scoring-Systeme erst nach der Entnahme der Wächterlymphknoten eingeführt wurden. Andererseits fehlte die Einheitlichkeit bei der Wahl der Scoring-Systeme, sodass eine Auswertung der wenigen Fälle nicht sinnvoll erschien.

Bei der Erstellung dieser Art von Scoring-Systemen geht es vor allem darum, Patienten mit entsprechenden Merkmalen, die von einer komplettierenden Lymphknotendisektion profitieren könnten, in bestimmte Subgruppen hinsichtlich ihrer Tumorlast einzuteilen. VAN DER PLOEG ET AL. wiesen zum Beispiel ein besseres Outcome für Patienten mit einer geringen im Gegensatz zu solchen mit einer High-Volume-Tumorlast nach [129].

Festzuhalten ist jedoch, dass keines der Klassifikationssysteme zur Risikostratifizierung der NSLN eine hundertprozentige Vorhersagequote aufweist. Es können lediglich Empfehlungen ausgesprochen werden.

Zu den relevanten Parametern zählt die S3-Leitlinie [68] insbesondere den maximalen Metastasendurchmesser, die Kapselinfiltration und die Tiefenausdehnung im Wächterlymphknoten, die Anzahl der betroffenen Wächterlymphknoten, die Dicke und Ulzeration des Primärtumors. Diese sollen bei einer Mikrometastase von 0,1-1 mm als mögliche Risikofaktoren herangezogen und in die Entscheidung für eine mögliche komplettierende Lymphadenektomie mit einfließen. Bei einem Metastasendurchmesser über 1 mm sollte nach wie vor eine CLND angeboten werden [68].

Neueste Detektionsmethoden sind allerdings mittlerweile in der Lage, nicht nur kleinste Ansammlungen entarteter Zellen im Sinne einer Mikrometastasierung festzustellen, sondern auch sogenannte „isolierte immunhistochemische positive Zellen“ (IPC) zu entdecken. Die hochempfindlichen Messungen von melanozytären Markern (HMB45 und Melan A) fördern regelmäßig IPC im Sentinel-Lymphknoten der Patienten zu Tage.

Für diese Gruppe spricht sich die deutsche Leitlinie [68] nach Erkenntnissen der Studie „Prognostic significance of isolated HMB45 or Melan A positive cells in Melanoma sentinel lymph nodes“ [105] bei annähernd gleicher Prognose von Patienten mit ICP und Patienten mit negativen Sentinel-Lymphknoten gegen eine komplettierende Lymphknotendissektion aus. Die „European consensus-based interdisciplinary guideline“ [35] listet darüber hinaus Kriterien auf, die die Entscheidung bei kleiner Tumorlast erleichtern sollen: extrakapsuläre Verlängerung, >3 metastasierende Lymphknoten, Lymphgefäßinvasion, Mikrosatellitose und Immunsuppression. Dabei handelt es sich um „high risk features“, die in der MSLT-II-Studie eingebracht wurden [28, 123]. Sind diese negativ, soll keine CLND, sondern sollen eine engmaschige Kontrolle und eine adjuvante Therapie empfohlen werden.

### **5.1.5. Gesamtüberleben**

#### **Prädiktoren für das Gesamtüberleben**

Neben der metastasenfren Überlebenszeit spiegelt vor allem das Gesamtüberleben der Patienten den Erfolg einer bestimmten therapeutischen Maßnahme wider. Untersucht wurden in dieser Arbeit allerdings nicht nur Parameter, die unmittelbar mit der Lymphknotenentfernung in Verbindung stehen, sondern auch Variablen, die über den Patienten und seinen Primarius erhoben wurden.

In einer univariaten Analyse der Parameter aller betrachteten Patienten stellte sich das Alter bei der Diagnosestellung des malignen Melanoms als entscheidender Faktor heraus (SHR=1,026; 95 Prozent CI=1,004; 1,048; p=0,018). Zu diesem Ergebnis kam auch eine Vielzahl anderer Studien. Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine kürzere Lebensdauer der Patienten im fortgeschrittenen Alter hängt vermutlich am ehesten mit einer grundsätzlich kürzeren verbleibenden Lebenszeit zusammen. Zusätzlich haben ältere Probanden in der Regel mit einer höheren Anzahl an bereits vorliegenden Erkrankungen zu kämpfen, die den Allgemeinzustand beeinträchtigen können.

CONWAY, W. C. ET AL. [19] wiesen in ihrer Studie bei älteren Patienten eine verminderte Lymphknotenaktivität in Form einer reduzierten Radioaktivität nach, die im Zuge der SLN-Entnahme gemessen wurde ( $p \leq 0,001$ ). Im Alter verlangsamt demnach eine Verminderung des Hautturgors den Lymphabfluss, und das aktive Gewebe wird nach und nach durch Fett ersetzt, vor allem im Bereich der axillären Lymphknoten. Möglicherweise erhöhen diese Veränderungen die Wahrscheinlichkeit für eine vermehrte Ausbreitung der Tumorzellen über die nodalen Strukturen hinaus oder sorgen durch einen verminderten Abfluss für ein Ansammeln der Tumorzellen innerhalb der nachgeschalteten Lymphwege und -knoten. Der Nachweis einer erhöhten Zahl an Intransit-Metastasen bei älteren Patienten der Studie der Arbeitsgruppe PAWLIK, T. M. ET AL. [95] lieferte Hinweise für diese Annahme.

Als eine weitere Variable, die statistische Signifikanz erreichte, konnte der Lymphknotenstatus ermittelt werden. Lag bei Patienten nach der Operation ein N3-Stadium vor, lag die Wahrscheinlichkeit für einen früheren Tod des Probanden höher (SHR=2,302; 95 Prozent CI 1,285; 4,658;  $p=0,006$ ). Wie bereits in der Einleitung erwähnt, handelt es sich dabei um den Nachweis von mindestens vier oder mehr befallenen Lymphknoten, die ein Konglomerat bilden. Dieses Ergebnis legt die Vermutung nahe, dass der Lymphknotenstatus eine große Rolle im Zusammenhang mit der Tumorerkrankung spielt. Bekräftigt wird diese Annahme durch den Nachweis eines statistisch signifikanten Resultats hinsichtlich eines positiven Lymphknotenstatus bei der Lymphknotendisektion (SHR=1,833; 95 Prozent CI 1,012; 3,323;  $p=0,046$ ) und eines statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen der Anzahl an positiven Lymphknoten und der Sterblichkeit der Patienten. Wurden mindestens sechs Lymphknotenmetastasen in den entnommenen Lymphknoten nachgewiesen, lag der p-Wert unter 0,001. EASSON, A. M. ET AL. [23] beschrieben ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Anzahl befallener Knoten und der Überlebensrate der Patienten: konnte ein Lymphknoten per Tastbefund detektiert werden, lag die Überlebensrate bei 42 Prozent in den darauffolgenden 15 Jahren, wohingegen Probanden mit vier oder mehr tastbaren Lymphknoten nur in 24 Prozent der Fälle nach der genannten Zeitspanne am Leben waren. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Arbeitsgruppe um CALABRO, A. ET AL. [14], die bei Nachweis eines Knotens eine 45-prozentige Überlebensrate nach fünf Jahren Beobachtung ermittelten, wohingegen bei fünf bis zehn positiven Lymphknoten nur noch 20 Prozent nach dieser Zeitspanne am Leben waren. Im Gegensatz dazu lieferte in dieser Studie die Größe der entnommenen Lymphknotenpakete beziehungsweise die größte Ausdehnung der Lymphknoten keine aussagekräftigen Ergebnisse (SHR=0,966; 95 Prozent CI 0,756; 1,235), wohingegen LEE, R. J. ET AL. [64] sowie MANN, G. B. ET AL. [74] einen Einfluss auf die Sterblichkeit der Probanden aufzeigen konnten.

Ein Befall der Lymphknoten hat demnach eindeutig einen Einfluss auf die Prognose der Tumorerkrankung. Dementsprechend ist die frühzeitige Entfernung der Lymphknoten zunächst durchaus ein naheliegender Schritt, der nicht von ungefähr Einzug in das Management des Malignen Melanoms hielt. Umso mehr in Ermangelung anderer Möglichkeiten und einer in früheren Jahren nur selten wirksamen Chemotherapie mit zahlreichen Nebenwirkungen.

### **Marker-/Inkubatorhypothese**

Die Diskussion um die Nachhaltigkeit der Lymphadenektomie im Rahmen der Behandlung eines malignen Melanoms im Hinblick auf ein verlängertes Überleben beziehungsweise die Zunahme der rezidivfreien Lebenszeit beinhaltet auch die Frage, ob durch diese Maßnahme der Ausbreitung der Tumorzellen Einhalt geboten werden kann.

Schon im Jahr 1908 postulierte der britische Chirurg MOYNIHAN, in der Behandlung von Tumorerkrankungen sei in erster Linie das lymphatische System von Bedeutung und nicht die Operation an den Organen selbst [90]. Ein kurativer Ansatz sei nur bei einer Entfernung der Lymphknoten zu verfolgen. Unterstützung fand dieser Ansatz in den Annahmen des Chirurgen HALSTEDT.

HALSTEDT [44] ging davon aus, dass Zellen des Mamma-Karzinoms vom Primarius sich zunächst in die Lymphbahnen absiedeln und von dort aus die lokoregionalen Lymphknoten befallen würden. Im weiteren Verlauf könnten sich die Tumorabsiedlungen von diesem Punkt aus im weiteren Körper im Sinne einer Fernmetastasierung ausbreiten. Dementsprechend würde eine Entfernung der befallenen Lymphknoten die Krankheit eindämmen.

Diese Vermutung über die Tumorentwicklung wird heutzutage auch als Inkubator-Hypothese bezeichnet und ist Basis der Behandlung einer Vielzahl solider Tumoren mittels einer radikalen Lymphknotenentfernung. Das Konzept einer vornehmlich lymphatischen Ausbreitung der Tumorzellen konnte in Tierversuchen allerdings nicht bestätigt werden [39].

Angesichts der Häufigkeit von Komplikationen wurde in den letzten Jahren die Sinnhaftigkeit der Lymphknotenentnahme und damit auch die Inkubator-Hypothese auf den Prüfstand gestellt. Eine Vielzahl an Arbeitsgruppen geht heute davon aus, dass nicht für jeden Patienten eine frühzeitige komplettierende Lymphknotendissektion vorteilhaft ist [42, 56, 125, 127, 129].

Groß angelegte prospektive Studien wie MSLT-II von FARIAS ET AL. [28] oder DeCOG-SLT der Arbeitsgruppe um LEITER, U. ET. AL. [65] konnten mit ihren ermittelten Daten keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens oder der rezidivfreien Zeit der Patienten mit einer frühzeitigen komplettierenden Nicht-Wächter-Lymphknoten-Entfernung aufzeigen. Zu dieser Erkenntnis kam man auch bei Untersuchungen anderer Tumorerkrankungen. GERVANOSI ET AL. [39] prüften dafür verschiedene pro- und retrospektive Studien, die sich mit der Lymphadenektomie bei soliden Tumoren der Lunge, des Ösophagus, des Bauchraumes, des Pankreas und der der Mamma auseinandersetzten. Aus den Auswertungen ergaben sich keine Überlebensvorteile für Patienten, die sich einer radikalen Lymphknotenentfernung unterzogen. Der Inkubator-Hypothese beziehungsweise der von HALSTEDT [44] aufgestellten Annahme von sich vor allem über die Lymphwege ausbreitenden Tumorzellen, die nach einer Dissektion keinen Schaden mehr anrichten könnten, wurde damit deutlich widersprochen.

Vielmehr unterstützen die Ergebnisse die Annahme der „Marker“-Theorie. Diese geht davon aus, dass befallene Sentinel- oder nachgeschaltete Lymphknoten lediglich als Marker der sich ausbreitenden Tumorerkrankung anzusehen sind.

Die Durchführung einer Lymphknotendisektion hätte demnach keinen Einfluss auf die weitere Ausbreitung der Tumorerkrankung [26]. Nach den Empfehlungen der Arbeitsgruppe GERVASONI ET AL. [39] sollte die Lymphadenektomie lediglich zu Staging-Zwecken, regionaler Kontrolle im Lymphknotenbereich und zur Einschätzung der Prognose genutzt werden. Das Gesamtüberleben hänge vor allem von den Charakteristika des Primarius ab.

## **5.2. Adjuvante Therapie**

Zum aktuellen Zeitpunkt steht für die adjuvante Therapie des malignen Melanoms eine Reihe von unterschiedlichen Substanzen zur Verfügung. Das Angebot soll Patienten unterbreitet werden, die ein hohes Risiko für mikroskopische, jedoch noch keine makroskopischen Metastasen aufweisen [35].

### **Interferon alpha**

Bei der Gabe von Interferon alpha als adjuvanter Therapie zeigen sich geringe Vorteile bezüglich des Gesamt- und des rezidivfreien Überlebens [33, 49, 83].

### **Targeted Therapies**

#### Immuncheckpoint-Inhibitoren

Mehrere Studien konnten die Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren belegen. Die Checkmate 238-Studie verglich die Wirksamkeit von Ipilimumab mit Nivolumab [135]. Nach einer 18-monatigen Verlaufskontrolle wiesen die Patienten der Nivolumab-Gruppe ein längeres rezidivfreies Überleben (70,5% versus 60,8%) und eine geringere Tendenz zu unerwünschten Nebenwirkungen auf. Allerdings kam es in 9,7 % der Fälle aufgrund der Nebenwirkungen zu einem Abbruch der Therapie und es wurden keine Patienten im Stadium 3A eingeschlossen.

Bereits im Vorfeld war durch EGGERMONT, A ET ALII. [24] ein Vorteil der Therapie mit Ipilimumab gegenüber einer Placebo-Therapie hinsichtlich des Überlebens und des fernmetastasierungsfreien Intervalls belegt worden. Außerdem wiesen Patienten in der KEYNOTE-054-Studie, in der eine mit Nivolumab therapierte mit einer Placebo-Gruppe verglichen wurde, ebenfalls ein verlängertes rezidivfreies Überleben nach 18 Monaten (71,4 % versus 53,2 %) auf. In dieser Studie wurde bei 14,4% der Therapierten eine höhergradige Nebenwirkung festgestellt, ein therapieassoziierter Todesfall wurde beschrieben.

#### Signaltransduktionsinhibitoren

In die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Combi-AD-Studie [71] wurden Patienten aus den Stadien 3A - 3C (AJCC 2009) mit einer BRAF V600E oder V600K Mutation einbezogen. Diese erhielten für insgesamt 12 Monate Dabrafenib 150mg 2x/täglich und Trametinib 2mg 1x/täglich oder eine vergleichbare Placebo-Behandlung.

In diese Studie schloss man Patienten mit Intransit-Metastasen mit ein (12% im Verum Arm, 8 % im Placebo Arm). Insgesamt 870 Patienten wurden einbezogen, davon erhielten 438 Dabrafenib + Trametinib und 432 Patienten Placebo. Die mediane Nachbeobachtungszeit belief sich auf 2,8 Jahre. Die 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben lag für den Behandlungsarm bei 58 % und für den Placeboarm bei 39 %.

Die Kombinationstherapie führte zu einer Nebenwirkungsquote von 26 Prozent, die einen Abbruch der Therapie zur Folge hatte. Im Placeboarm brachen hingegen nur 3 Prozent die Maßnahmen ab. Der Benefit mit einer Risikoreduktion von 53 Prozent für das rezidivfreie Überleben bzw. 43 Prozent für den Melanom-bedingten Tod für die Anwendung der Therapie spricht dennoch für sich.

Bisher war in allen genannten Studien eine Lymphknotendisektion als komplettierende Operation nach einer Sentinell-Lymphknoten-Biopsie die Voraussetzung für die Anwendung einer adjuvanten Therapie. Da in den deutschen, europäischen und vor allem amerikanischen Leitlinien einer Lymphknotendisektion ohne klinischen Beleg für eine lokoregionale Metastasierung zunehmend kritisch begegnet wird und als Einschlusskriterium mittlerweile lediglich ein Mikrometastasendurchmesser von 1 mm gefordert wird, werden in Zukunft keine Studien zu erwarten sein, die eine Lymphknotendisektion mit adjuvanter Therapie mit einer watch-and-wait-Strategie und adjuvanter Therapie vergleichen werden. Eine SLN-Entnahme wäre als diagnostisches Mittel ausreichend. Es liegt allerdings die Vermutung nahe, dass es in den kommenden Jahren Studien geben wird, die lediglich Patienten ohne komplettierende Lymphknotendisektion in das Studiendesign einbeziehen. Dann wäre ein Vergleich mit den bereits veröffentlichten Studien möglich.

Möglicherweise wird in Zukunft aber bereits in früheren Stadien eine Therapie mit den genannten zielgerichteten Therapien zum Standard werden. Aktuelle Studien untersuchen bereits die Kombination einer reduzierten Dosis Ipilimumab mit Standarddosen von Nivolumab (Checkmate 915, NCT03068455) oder die adjuvante Anwendung von PD-1-Antikörpern bei Patienten mit primärem Hochrisikomelanom, d.h. Stadium 2B und 2C [72]. Zukünftige Studien werden außerdem die Verwendung von BRAF- und MEK-Hemmung bei Erkrankungen im Stadium II und die Verwendung einer sequenziellen Therapie von BRAF / MEK- und PD-1-Hemmung in der adjuvanten Umgebung untersuchen.

Es wird zu klären sein, ab welchem Stadium ein Patient trotz der potentiellen Gefahr lebensbedrohlicher und dauerhafter Nebenwirkungen einen Benefit aus der adjuvanten Therapie ziehen kann und ob diese Therapieansätze die Lymphknotendisektion endgültig verdrängen werden.

### 5.3. Ausblick

Unumstritten ist die Entfernung der Lymphknoten in einem deutlich fortgeschrittenen Stadium der Lymphknotenbesiedlung im Sinne eines Tumor-Debulking, wenn etwa die Lymphknoten des Patienten bereits deutlich zu tasten sind. Dabei fallen die möglichen Komplikationen der Operation angesichts der möglichen Verbesserung der Lebensqualität für die verbleibende Lebenszeit des Patienten nicht gravierend ins Gewicht.

Bei einem vorzeitigen Eingriff im Gebiet der Lymphknoten aufgrund eines positiven Nachweises im vorgeschalteten Wächterlymphknoten wiegen mögliche Beschwerden allerdings deutlich schwerer, da die Patienten in der Regel keine klinischen Zeichen ihrer Tumorerkrankung aufweisen. Zusätzlich soll mit der Entfernung möglicher befallener Lymphknoten ein kuratives Ziel verfolgt werden, indem eine weitere Ausbreitung durch die Entfernung der Absiedlung verhindert wird. Da lediglich ca. 20 Prozent der Patienten eine Lymphknotenfiliae aufweisen und somit ein großer Anteil der Patienten von der Operation nicht im Sinne einer Eindämmung der Tumorerkrankung profitiert, fallen langwierige Komplikationen wie ein Lymphödem, eine Wundheilungsstörung oder eine Infektion des Patienten umso mehr ins Gewicht. Würden die von einem malignen Melanom betroffenen Probanden im Sinne einer Lebensverlängerung vom beschriebenen Eingriff profitieren, könnten die Beeinträchtigungen womöglich toleriert werden. Die in den letzten Jahren durchgeführten randomisierten prospektiven Studien (MSLT-II und DeCOG-SGTL) konnten jedoch keinen Überlebensvorteil nachweisen. Da sich viele Guidelines [33, 138], auf diese Studien stützen, wird die CLND nun deutlich kritischer betrachtet. Die zu früheren Zeiten postulierten Vorteile wie eine regionale Tumorkontrolle, ein möglicher Überlebensvorteil und die Auswahl geeigneter Patienten für eine adjuvante Therapie werden durch andere Verfahren (wie oben beschrieben) ausreichend übernommen. Aktuell wird noch geprüft, ob Subgruppen innerhalb des Patientenkollektivs von einer komplettierenden Lymphknotenentfernung profitieren können. In der auch als Minitub bezeichneten Studie der Arbeitsgruppe um VAN AKKOOI ET AL. wird geprüft, ob Probanden mit einer minimalen Tumormasse im Sentinel-Lymphknoten einen Benefit aus der Operation ziehen können. Entsprechende Daten werden bis einschließlich 2023 gesammelt und im Anschluss ausgewertet [128].

Neuerungen in der adjuvanten Therapie, die über die Targeted Therapie hinausgehen, könnten die Notwendigkeit einer CLND zusätzlich minimieren. Vielversprechende Ansätze bestehen aufgrund des immunologischen Charakters des malignen Melanoms in der Anwendung von Vakzinen [103], einer CART-Zell-Therapie [112] sowie einer adoptiven T-Zell-Therapie.

Aber auch Ansätze in der molekularen Profilierung des primären Melanoms und/oder der regionalen Immunmikroumgebung (SLN und Umgebung) sind Gegenstand aktueller Untersuchungen, die die aktuellen chirurgischen Behandlungsparadigmen in naher Zukunft weiter in Frage stellen könnten [46, 138]. Neue Biomarker wie ItGB3-, LAMB1-, PLAT- und TP53-Expression [81] könnten die Krankheitslast bei der Patientenauswahl für adjuvante systemische Therapien und/oder chirurgische Behandlungsmöglichkeiten ersetzen.

Eine engmaschige Kontrolle der Lymphknoten durchzuführen bedeuten auch hohe Kosten und großen Aufwand für das Gesundheitssystem bzw. in den USA hohe Kosten für den Patienten. Außerdem sind die Ergebnisse sonographischer Untersuchungen vom untersuchenden Arzt abhängig, sodass unter Umständen klinische Metastasen später entdeckt werden. Die Auslassung CLND erfordert in jedem Falle eine ausführliche Diskussion mit dem Patienten über potenzielle Risiken und Vorteile und die Relevanz der Histopathologie. Es sollten die Komorbiditäten des Patienten, die geschätzte Lebenserwartung, die Einhaltung der Nachbeobachtung, die Rezidivwahrscheinlichkeit einer lokoregionalen Metastase sowie die Verfügbarkeit einer bildgebenden Überwachung und die Auswirkungen auf die Empfehlungen für adjuvante Therapien oder die Teilnahme an klinischen Studien betrachtet und im Konsens mit dem Patienten ein geeignetes Vorgehen gewählt werden [46, 136].

## 6. Abkürzungsverzeichnis

a Jahr  
 ALM *Akrolentigöses Melanom*  
 American Joint Committee on Cancer 12  
 bzw. *beziehungsweise*  
 bzw. *beziehungsweise*  
 ca. *circa*  
 CART *Chimäre Antigen-Rezeptor-T*  
 CD *Cluster of Differentiation*  
 CI *Konfidenzintervall*  
 CLND *complete lymph node dissection*  
 cm *Zentimeter*  
 CT *Computertomographie*  
 CTLA-4 *cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4*  
 d Tag  
 D.h. *das heißt*  
 DNS *dysplastisches Naevussyndrom*  
 ET. AL. *et alii*  
 FAMMM *Familial Atypical Multiple Mole Melanoma*  
 HE *Hämatoxylin-Eosin*  
 HIV *Human Immunodeficiency Virus*  
 HMB45 *Human Melanoma Black 45*  
 HR *Hazard Ratio*  
 IFN *Interferon*  
 IL *Interleukin*  
 IPC *isolierte immunhistochemische positive Zelle*  
 kg *Kilogramm*  
 LAD *Lymphknotenadenektomie*  
 LDH *Laktatdehydrogenase*  
 LK *Lymphknoten*  
 LMM *Lentigo maligna Melanom*  
 m *Meter*  
 MART *Melanoma Antigen Recognized by T-cells*  
 Max. *maximal*  
 mg *Milligramm*  
 ml *Milliliter*  
 mm *Millimeter*  
 mRNA *messenger ribonucleic acid*  
 MRT *Magnetresonanztomographie*  
 MSLT 1 *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1*  
 NMM *Noduläres Melanom, Nodulär malignes Melanom*  
 NSLN *Nicht-Sentinell-Lymphknoten*  
 o.g. *oben genannt*  
 PCR *Polymerase-Kettenreaktion*  
 PD-1 *Programmed cell death protein 1*  
 PET *Positronen-Emissions-Tomographie*  
 RC *Regressionskoeffizient*  
 RT *Real Time*  
 s.o. *siehe oben*  
 s.u. *siehe unten*  
 SHR *Standardfehler*  
 SLAD *Sentinell-Lymphknotenentnahme*  
 SLN *Sentinel-Lymphknoten*  
 SLNE *Sentinel-Lymphknoten-Entfernung*  
 SPSS *Statistical Package for Social Sciences*

SSM *Superfiziell spreitendes Melanom*

Tis *Tumor in situ*

TNM *Tumor Nodus Metastase*

u.a. *unter anderem*

usw. *und so weiter*

UV *ultraviolett*

v.a. *vor allem*

vs. *versus*

z.B. *zum Beispiel*

µm *Mikrometer*

## 7. Literaturverzeichnis

1. Affleck AG, Proby CM (2019) Completion lymphadenectomy should not necessarily be recommended after a positive sentinel lymph node biopsy. *Clinical and Experimental Dermatology* 44: 79-80
2. Augustsson, A (1991) Melanocytic naevi, melanoma and sun exposure. *Acta Dermovenereologica. Supplementum* 166: 1-34.
3. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, Colman MH, Zhang Y (2003) 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* 97:1488-98.
4. Baas PC, Schraffordt Koops H, Hoekstra HJ, van Bruggen JJ, van der Weele LT, Oldhoff J (1992) Groin dissection in the treatment of lower-extremity melanoma. Short-term and long-term morbidity. *Archives of Surgery* 127:281-286.
5. Badgwell B, Xing Y, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Ross MI, Cormier JN (2007) Pelvic lymph node dissection is beneficial in subsets of patients with node-positive melanoma. *Annals of Surgical Oncology* 14:2867-2875.
6. Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P (2004) Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncologia* 5: 673-680.
7. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK (2009) Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of Clinical Oncology* 27:6199-6206.
8. Bamboat ZM, Konstantinidis IT, Kuk D, Ariyan CE, Brady MS, Coit DG (2014) Observation after a positive sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. *Annals of Surgical Oncology* 21: 3117-3123.
9. Beitsch P, Balch C (1992) Operative morbidity and risk factor assessment in melanoma patients undergoing inguinal lymph node dissection. *The American Journal of Surgery* 164: 462-465.
10. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Mosch H, Höfler G, Kreipe H (eds) (2012) *Pathologie*. Elsevier Verlag, München.
11. Bowsher WG, Taylor BA, Hughes LE (1986) Morbidity, mortality and local recurrence following regional node dissection for melanoma. *British Journal of Surgery* 73: 906-908.
12. Brouns E, Donceel P, Stas M (2008) Quality of life and disability after ilio-inguinal lymphadenectomy. *Acta Chirurgica Belgica* 108: 685-690.

13. Brown RE, Ross MI, Edwards MJ, Noyes RD, Reintgen DS, Hagendoorn LJ, Stromberg AJ, Martin RC, McMasters KM, Scoggins CR (2010) The prognostic significance of nonsentinel lymph node metastasis in melanoma. *Annals of Surgical Oncology* 17: 3330-3335.
14. Calabro A, Singletary SE, Balch CM (1989) Patterns of relapse in 1001 consecutive patients with melanoma nodal metastases. *Annals of Surgical Oncology* 124: 1051-1055.
15. Chan AD, Essner R, Wanek LA, Morton DL (2000) Judging the therapeutic value of lymph node dissections for melanoma. *The Journal of American College Surgery* 191: 16-22.
16. Cochran AJ, Wen DR, Herschman HR (1984) Occult melanoma in lymph nodes detected by antiserum to S-100 protein. *International Journal of Cancer* 34: 159-63.
17. Cochran AJ, Wen DR, Farzad Z, Stene MA, McBride W, Lana AM, Hoon DS, Morton DL (1989) Immunosuppression by melanoma cells as a factor in the generation of metastatic disease. *Anticancer Research* 9: 859-64.
18. Cochran AJ, Wen DR, Huang RR, Wang HJ, Elashoff R, Morton DL (2004) Prediction of metastatic melanoma in nonsentinel nodes and clinical outcome based on the primary melanoma and the sentinel node. *Modern Pathology* 17: 747-55.
19. Conway WC, Faries MB, Nicholl MB, Terando AM, Glass EC, Sim M, Morton DL (2009) Age-related lymphatic dysfunction in melanoma patients. *Annals of Surgical Oncology*. 16: 1548-52.
20. de Vries M, Vonkeman WG, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ (2006) Morbidity after inguinal sentinel lymph node biopsy and completion lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *European Journal of Surgical Oncology* 32: 785-789.
21. de Vries M, Hoekstra HJ, Hoekstra-Weebers JE (2009) Quality of life after axillary or groin sentinel lymph node biopsy, with or without completion lymph node dissection, in patients with cutaneous melanoma. *Annals of Surgery* 16: 2840-2847.
22. Debarbieux S, Duru G, Dalle S, Béatrix O, Balme B, Thomas L (2007) Sentinel lymph node biopsy in melanoma: a micromorphometric study relating to prognosis and completion lymph node dissection. *British Journal of Dermatology* 157: 58-67.
23. Easson AM, Rotstein LE, McCready DR (2009) Lymph node assessment in melanoma. *Journal of Surgical Oncology*. 99:176-85.
24. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bastholt L, Mortier L, Thomas L, Tahir S, Hauschild A, Hassel JC, Hodi FS, Taitt C, de Pril V, de Schaetzen G, Suciú S, Testori A (2016) Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *New England Journal of Medicine*. 375: 1845-1855.

25. Essner R, Kojima M (2002) Dendritic cell function in sentinel nodes. *Oncology (Williston Park)*. 16: 27-31.
26. Essner R (2006) Sentinel lymph node biopsy and melanoma biology. *Clinical Cancer Research* 12: 2320s-2325s.
27. Faries MB, Thompson JF, Cochran A, Elashoff R, Glass EC, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Wang HJ, Morton DL; MSLT Cooperative Group (2010) The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I). *Annals of Surgical Oncology* 17: 3324-3329.
28. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, Jahkola T, Bowles TL, Testori A, Beitsch PD, Hoekstra HJ, Moncrieff M, Ingvar C, Wouters MWJM, Sabel MS, Levine EA, Agnese D, Henderson M, Dummer R, Rossi CR, Neves RI, Trocha SD, Wright F, Byrd DR, Matter M, Hsueh E, MacKenzie-Ross A, Johnson DB, Terheyden P, Berger AC, Huston TL, Wayne JD, Smithers BM, Neuman HB, Schneebaum S, Gershenwald JE, Ariyan CE, Desai DC, Jacobs L, McMasters KM, Gesierich A, Hersey P, Bines SD, Kane JM, Barth RJ, McKinnon G, Farma JM, Schultz E, Vidal-Sicart S, Hofer RA, Lewis JM, Scheri R, Kelley MC, Nieweg OE, Noyes RD, Hoon DSB, Wang HJ, Elashoff DA, Elashoff RM (2017) Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *The New England Journal of Medicine* 376: 2211-2222.
29. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R (2002) A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *British Journal of Dermatology*. 146: 1042-1046.
30. Fritsch P, Schwarz T (2018) Neoplasien (Tumoren) und tumoähnliche Läsionen der Haut. In: Fritsch P, Schwarz T (eds) *Dermatologie, Venerologie*. Springer Berlin, Heidelberg, pp 713-871.
31. Galliot-Repkat C, Cailliod R, Trost O, Danino A, Collet E, Lambert D, Vabres P, Dalac S (2006) The prognostic impact of the extent of lymph node dissection in patients with stage III melanoma. *European Journal of Surgical Oncology* 32: 790-794.
32. Garbe C, Büttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F (1994) Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *The Journal of Investigative Dermatology* 102: 695-699.
33. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM (2011) Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist* 16: 5-24.

34. Garbe, C, Dummer R, Kaufman R, Tilgen W (2013). *Dermatologische Onkologie*. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg.
35. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, Bataille V, Del Marmol V, Dréno B, Fagnoli MC, Grob JJ, Höller C, Kaufmann R, Lallas A, Lebbé C, Malvehy J, Middleton M, Moreno-Ramirez D, Pellacani G, Saiag P, Stratigos AJ, Vieira R, Zalaudek I, Eggermont AMM, European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (2019) European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2019. *European Journal of Cancer* 126: 159-177.
36. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, Lee JJ, Balch CM, Reintgen DS, Ross MI (1999) Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *Journal of Clinical Oncology* 17: 976-83.
37. Gershenwald JE, Andtbacka RH, Prieto VG, Johnson MM, Diwan AH, Lee JE, Mansfield PF, Cormier JN, Schacherer CW, Ross MI (2008) Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 26: 4296-4303.
38. Gershenwald JE, Ross MI (2011) Sentinel-lymph-node biopsy for cutaneous melanoma. *New England Journal of Medicine* 364: 1738-1745.
39. Gervasoni JE Jr, Sbayi S, Cady B (2007) Role of lymphadenectomy in surgical treatment of solid tumors: an update on the clinical data. *Annals of Surgical Oncology* 14: 2443-62.
40. Ghaferi AA, Wong SL, Johnson TM, Lowe L, Chang AE, Cimmino VM, Bradford CR, Rees RS, Sabel MS (2009) Prognostic significance of a positive nonsentinel lymph node in cutaneous melanoma. *Annals of Surgical Oncology* 16: 2978-2984.
41. Gnant, M, Schlag PM (2008) *Chirurgische Onkologie*. Springer Verlag, Wien.
42. Govindarajan A, Ghazarian DM, McCready DR, Leong WL (2007) Histological features of melanoma sentinel lymph node metastases associated with status of the completion lymphadenectomy and rate of subsequent relapse. *Annals of Surgical Oncology* 14: 906-912.
43. Guggenheim MM, Hug U, Jung FJ, Rousson V, Aust MC, Calcagni M, Künzi W, Giovanoli P (2008) Morbidity and recurrence after completion lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *Annals of Surgery* 247: 687-93.
44. Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast (1907) *Annals of Surgery* 46: 1-19.

45. Hengge UR, Dummer R (2006) Malignes Melanom: Standards und Innovationen in Diagnostik und Therapie. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln.
46. Hieken TJ, Kane JM 3rd, Wong SL (2019) The Role of Completion Lymph Node Dissection for Sentinel Lymph Node-Positive Melanoma. *Annals of Surgical Oncology* 26: 1028-1034.
47. Hughes TM, A'Hern RP, Thomas JM (2000) Prognosis and surgical management of patients with palpable inguinal lymph node metastases from melanoma. *British Journal of Surgery* 87: 892-901.
48. Ingvar C, Erichsen C, Jönsson PE (1984) Morbidity following prophylactic and therapeutic lymph node dissection for melanoma - a comparison. *Tumori* 70: 529-533.
49. Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, Garbe C, Wheatley K, International Melanoma Meta-Analysis Collaborative Group (IMMCG) (2017) Adjuvant interferon- $\alpha$  for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *European Journal of Cancer* 82:171-183.
50. James JH (1982) Lymphoedema following ilio-inguinal lymph node dissection. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery* 16: 167-71.
51. Kaatsch, P, Spix, C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C (2015) Malignes Melanom der Haut. *Krebs in Deutschland 2011/2012*; pp: 60-63.
52. Kaatsch, P (2020) Malignes Melanom der Haut. *Krebs in Deutschland für 2017/2018, 2017*: pp 60-64.
53. Kang JC, Wanek LA, Essner R, Faries MB, Foshag LJ, Morton DL (2005) Sentinel lymphadenectomy does not increase the incidence of in-transit metastases in primary melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 23: 4764-70.
54. Karakousis CP, Driscoll DL (1994) Groin dissection in malignant melanoma. *British Journal of Surgery* 81: 1771-1774.
55. Kassel, Klinikum. Gesundheit Nordhessen/Klinikum Hessen (2019) <https://www.gesundheit-nordhessen.de/klinikum-kassel/zentren/hauttumorzentrum/hauttumoren-a-z/> (Zugriff am 18. Januar 2019)
56. Kingham TP, Panageas KS, Ariyan CE, Busam KJ, Brady MS, Coit DG (2010) Outcome of patients with a positive sentinel lymph node who do not undergo completion lymphadenectomy. *Annals of Surgical Oncology* 17: 514-520.
57. Kretschmer L, Preusser KP (2001) Standardized axillary lymphadenectomy improves local control but not survival in patients with palpable lymph node metastases of cutaneous malignant melanoma. *Langenbeck's Archives of Surgery* 386: 418-425.

58. Kretschmer L, Beckmann I, Thoms KM, Haenssle H, Bertsch HP, Neumann CH (2005) Sentinel lymphonodectomy does not increase the risk of loco-regional cutaneous metastases of malignant melanomas. *41*: 531-538.
59. Kunte C, Geimer T, Baumert J, Konz B, Volkenandt M, Flaig M, Ruzicka T, Berking C, Schmid-Wendtner MH (2010) Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on survival: an analysis of 1049 patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Research* 20: 330-337.
60. Lawton G, Rasque H, Ariyan S (2002) Preservation of muscle fascia to decrease lymphedema after complete axillary and ilioinguinofemoral lymphadenectomy for melanoma. *Journal of the American College of Surgeons* 195: 339-351.
61. Lee DY, Lau BJ, Huynh KT, Flaherty DC, Lee JH, Stern SL, O'Day SJ, Foshag LJ, Faries MB (2016) Impact of Completion Lymph Node Dissection on Patients with Positive Sentinel Lymph Node Biopsy in Melanoma. *Journal of the American College of Surgeons* 223: 9-18.
62. Lee JH, Essner R, Torisu-Itakura H, Wanek L, Wang H, Morton DL (2004) Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymph nodes after tumor-positive sentinel lymph node dissection for melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 22: 3677-3684.
63. Lee JH, Torisu-Itakara H, Cochran AJ, Kadison A, Huynh Y, Morton DL, Essner R (2005) Quantitative analysis of melanoma-induced cytokine-mediated immunosuppression in melanoma sentinel nodes. *Clinical Cancer Research* 11:107-112.
64. Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM, Kollmorgen DR, Jia C, Kraybill WG (2000) Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* 46: 467-474.
65. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, Sunderkötter C, Kaatz M, Schulte KW, Lehmann P, Vogt T, Ulrich J, Herbst R, Gehring W, Simon JC, Keim U, Martus P, Garbe C; German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG) (2016) Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 17: 757-767.
66. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer NH, Berking C, Sunderkötter C, Kaatz M, Schatton K, Lehmann P, Vogt T, Ulrich J, Herbst R, Gehring W, Simon JC, Keim U, Verver D, Martus P, Garbe C; German Dermatologic Cooperative Oncology Group (2019) Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. *Journal of clinical oncology* 37: 3000-3008.

67. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.1. Juli 2018.  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-024OL\\_I\\_S3\\_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2018-07\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_I_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-07_01.pdf) (Zugriff am 28. September 2019).
68. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3 (2020) AWMF Registernummer: 032/024OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/> (abgerufen am 19.10.2021).
69. Lens MB, Dawes M, Newton-Bishop JA, Goodacre T (2002) Tumour thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. *British Journal of Surgery* 89: 1223-1227.
70. Leung AM, Morton DL, Ozao-Choy J, Hari DM, Shin-Sim M, Difronzo AL, Faries MB (2013) Staging of regional lymph nodes in melanoma: a case for including nonsentinel lymph node positivity in the American Joint Committee on Cancer staging system. *Jama Surgery* 148: 879-884.
71. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM (2017) Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *New England Journal of Medicine* 377: 1813-1823.
72. Luke JJ, Ascierto PA, Carlino MS, Gershenwald JE, Grob JJ, Hauschild A, Kirkwood JM, Long GV, Mohr P, Robert C, Ross M, Scolyer RA, Yoon CH, Poklepovic A, Rutkowski P, Anderson JR, Ahsan S, Ibrahim N, M Eggermont AM (2020) KEYNOTE-716: Phase III study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma. *Future Oncology* 16: 4429-4438.
73. Mack LA, McKinnon JG (2004) Controversies in the management of metastatic melanoma to regional lymphatic basins. *Journal of Surgical Oncology* 86(4):189-99.
74. Mann GB, Coit DG (1999) Does the extent of operation influence the prognosis in patients with melanoma metastatic to inguinal nodes? *The Annals of Surgical Oncology* 1999 6: 263-271.
75. Matter M, Nicod Lalonde M, Allaoua M, Boubaker A, Liénard D, Gugerli O, Cerottini JP, Bouzourene H, Bischof Delaloye A, Lejeune F (2007) The role of interval nodes in sentinel lymph node mapping and dissection for melanoma patients. *Journal of Nuclear Medicine* 48: 1607-1613.
76. Mays MP, Martin RC, Burton A, Ginter B, Edwards MJ, Reintgen DS, Ross MI, Urist MM, Stromberg AJ, McMasters KM, Scoggins CR (2010) Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel lymph node biopsy? *Cancer* 116: 1535-1544.

77. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, Gershenwald JE, Edwards MJ, Sober A, Fenske N, Glass F, Balch CM, Coit DG (2001) Sentinel lymph node biopsy for melanoma: controversy despite widespread agreement. *Journal of Clinical Oncology* 19: 2851-2855.
78. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Chao C, Noyes RD, Viar V, Cerrito PB, Reintgen DS (2001) Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery* 130: 151-156.
79. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Ross MI, Noyes RD, Viar V, Cerrito PB, Reintgen DS (2002) Frequency of nonsentinel lymph node metastasis in melanoma. *Annals of Surgical Oncology* 9: 137-41.
80. McMasters KM, Noyes RD, Reintgen DS, Goydos JS, Beitsch PD, Davidson BS, Sussman JJ, Gershenwald JE, Ross MI; Sunbelt Melanoma Trial (2004) Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *Journal of Surgical Oncology* 86: 212-23.
81. Meves A, Nikolova E, Heim JB, Squirewell EJ, Cappel MA, Pittelkow MR, Otley CC, Behrendt N, Saunte DM, Lock-Andersen J, Schenck LA, Weaver AL, Suman VJ (2015) Tumor Cell Adhesion As a Risk Factor for Sentinel Lymph Node Metastasis in Primary Cutaneous Melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 33: 2509-2515.
82. Mocellin S, Zavagno G, Nitti D (2008) The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis. *International Journal of Cancer* 123: 2370-2376.
83. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D (2010) Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 102: 493-501.
84. Moll, I. *Duale Reihe Dermatologie* (2016) Thieme Verlag, Stuttgart.
85. Monsour PD, Sause WT, Ament JM, Noyes RD (1993) Local control following therapeutic nodal dissection for melanoma. *Journal of Surgical Oncology* 54: 18-22.
86. Moody JA, Ali RF, Carbone AC, Singh S, Hardwicke JT (2017) Complications of sentinel lymph node biopsy for melanoma - A systematic review of the literature. *The European Journal of Surgery* 43: 270-277.
87. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Glass EC, Wang HJ; MSLT Group (2006) Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *New England Journal of Medicine* 355: 1307-1317.
88. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Puleo CA, Coventry BJ, Kashani-Sabet M, Smithers BM, Paul E, Kraybill WG, McKinnon JG, Wang HJ, Elashoff R, Faries MB; MSLT Group (2014) Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *The New England Journal of Medicine* 370: 599-609.

89. Moschos SJ, Edington HD, Land SR, Rao UN, Jukic D, Shipe-Spotloe J, Kirkwood JM (2006) Neoadjuvant treatment of regional stage IIIB melanoma with high-dose interferon alfa-2b induces objective tumor regression in association with modulation of tumor infiltrating host cellular immune responses. *Journal of clinical oncology* 24: 3164-3171.
90. Moynihan, BGA (1908) The surgical treatment of cancer of the sigmoid flexure and rectum. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 463-466.
91. Nagaraja V, Eslick GD (2013) Is complete lymph node dissection after a positive sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma always necessary? A meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology* 39: 669-80.
92. Nathansohn N, Schachter J, Gutman H (2005) Patterns of recurrence in patients with melanoma after radical lymph node dissection. *Archives of Surgery* 140: 1172-1177.
93. Nöldeke S, *Klinikleitfaden – Chirurgische Ambulanz* (2015), Elsevier Verlag, München
94. Nguyen CL, McClay EF, Cole DJ, O'Brien PH, Gillanders WE, Metcalf JS, Maize JC, Baron PL (2001) Melanoma thickness and histology predict sentinel lymph node status. *American Journal of Surgery* 181: 8-11.
95. Pasquali S, Mocellin S, Campana LG, Bonandini E, Montesco MC, Tregnaghi A, Del Fiore P, Nitti D, Rossi CR (2010) Early (sentinel lymph node biopsy-guided) versus delayed lymphadenectomy in melanoma patients with lymph node metastases : personal experience and literature meta-analysis. *Cancer* 116: 1201-1209.
96. Pawlik TM, Ross MI, Johnson MM, Schacherer CW, McClain DM, Mansfield PF, Lee JE, Cormier JN, Gershenwald JE (2005) Predictors and natural history of in-transit melanoma after sentinel lymphadenectomy. *Annals of Surgical Oncology* 12: 587-596.
97. Pearlman NW, Robinson WA, Dreiling LK, McIntyre RC Jr, Gonzales R (1995) Modified ilioinguinal node dissection for metastatic melanoma. *The American Journal of Surgery* 170: 647-650.
98. Persa OD, Knuever J, Mauch C, Schlaak M (2018) Complete lymph node dissection or observation in melanoma patients with multiple positive sentinel lymph nodes: A single-center retrospective analysis. *Journal of Dermatology* 45: 1191-1194.
99. Pidhorecky I, Lee RJ, Proulx G, Kollmorgen DR, Jia C, Driscoll DL, Kraybill WG, Gibbs JF (2001) Risk factors for nodal recurrence after lymphadenectomy for melanoma. *Annals of Surgical Oncology* 8: 109-115.

100. Quaglino P, Ribero S, Osella-Abate S, Macrì L, Grassi M, Caliendo V, Asioli S, Sapino A, Macripò G, Savoia P, Bernengo MG (2011) Clinico-pathologic features of primary melanoma and sentinel lymph node predictive for non-sentinel lymph node involvement and overall survival in melanoma patients: a single centre observational cohort study. *Surgical Oncology* 20: 259-264.
101. Roka F, Mastan P, Binder M, Okamoto I, Mittlboeck M, Horvat R, Pehamberger H, Diem E (2008) Prediction of non-sentinel node status and outcome in sentinel node-positive melanoma patients. *European Journal of Surgical Oncology* 34: 82-88.
102. Sabel MS, Griffith K, Sondak VK, Lowe L, Schwartz JL, Cimmino VM, Chang AE, Rees RS, Bradford CR, Johnson TM (2005) Predictors of nonsentinel lymph node positivity in patients with a positive sentinel node for melanoma. *Journal of American College Surgery* 201: 37-47.
103. Sahin U, Oehm P, Derhovanessian E, Jabulowsky RA, Vormehr M, Gold M, Maurus D, Schwarck-Kokarakis D, Kuhn AN, Omokoko T, Kranz LM, Diken M, Kreiter S, Haas H, Attig S, Rae R, Cuk K, Kemmer-Brück A, Breitzkreuz A, Tolliver C, Caspar J, Quinkhardt J, Hebich L, Stein M, Hohberger A, Vogler I, Liebig I, Renken S, Sikorski J, Leierer M, Müller V, Mitzel-Rink H, Miederer M, Huber C, Grabbe S, Utikal J, Pinter A, Kaufmann R, Hassel JC, Loquai C, Türeci Ö (2020) An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature* 585: 107-112.
104. Salti GI, Das Gupta TK (2003) Predicting residual lymph node basin disease in melanoma patients with sentinel lymph node metastases. *American Journal of Surgery* 186: 98-101.
105. Satzger I, Völker B, Meier A, Schenck F, Kapp A, Gutzmer R (2007) Prognostic significance of isolated HMB45 or Melan A positive cells in Melanoma sentinel lymph nodes. *The American Journal of Surgical Pathology* 31: 1175-1180.
106. Satzger I, Meier A, Hoy L, Völker B, Kapp A, Hauschild A, Gutzmer R (2010) Sentinel node dissection delays recurrence and prolongs melanoma-related survival: an analysis of 673 patients from a single center with long-term follow-up. *Annals of Surgical Oncology* 18: 514-20.
107. Satzger I, Meier A, Zapf A, Niebuhr M, Kapp A, Gutzmer R (2014) Is there a therapeutic benefit of complete lymph node dissection in melanoma patients with low tumor burden in the sentinel node? *Melanoma Research* 24: 454-461.
108. Schuchhardt C, Herpertz U (2000) Lymphologische Terminologie - Konsensuspapier bezüglich Terminologie und Indikationskatalog in der Lymphologie. *Lymphologie in Forschung und Praxis* 4: 31-33
109. Sebastian, G (2006) Malignes Melanom der Haut - Sicherheitsabstände und Lymphknotendisektion. *Hautarzt*: 756-763.

110. Serpell JW, Carne PW, Bailey M (2003) Radical lymph node dissection for melanoma. *ANZ Journal of Surgery* 73: 294-299.
111. Shaw JH, Rumball EM (1990) Complications and local recurrence following lymphadenectomy. *British Journal of Surgery* 77: 760-764.
112. Simon B, Uslu U (2018) CAR-T cell therapy in melanoma: A future success story? *Experimental Dermatology* 27: 1315-1321.
113. Sladdon, M, O Nieweg, J Howle, B Coventry, und Cancer Council Australia Melanoma Guidelines Working Party. Cancer Council Australia. 25. Mai 2018. [https://wiki.cancer.org.au/australia/Clinical\\_question:What\\_are\\_the\\_recommended\\_safety\\_margins\\_for\\_radical\\_excision\\_of\\_primary\\_melanoma%3F/Invasive\\_melanoma](https://wiki.cancer.org.au/australia/Clinical_question:What_are_the_recommended_safety_margins_for_radical_excision_of_primary_melanoma%3F/Invasive_melanoma) (Zugriff am 28. September 2019).
114. Starz H, Siedlecki K, Balda BR (2004) Sentinel lymphonodectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Annals of Surgical Oncology* 11: 162S-168S.
115. Stadius Muller MG, van Leeuwen PA, van Diest PJ, Pijpers R, Nijveldt RJ, Vuylsteke RJ, Meijer S (2002) Pattern and incidence of first site recurrences following sentinel node procedure in melanoma patients. *World Journal of Surgery* 26: 1405-1411.
116. Takeuchi H, Morton DL, Kuo C, Turner RR, Elashoff D, Elashoff R, Taback B, Fujimoto A, Hoon DS (2004) Prognostic significance of molecular upstaging of paraffin-embedded sentinel lymph nodes in melanoma patients. *Journal of Clinical Oncology* 22: 2671-2680.
117. Testori A, De Salvo GL, Montesco MC, Trifirò G, Mocellin S, Landi G, Macripò G, Carcoforo P, Ricotti G, Giudice G, Picciotto F, Donner D, Di Filippo F, Soteldo J, Casara D, Schiavon M, Vecchiato A, Pasquali S, Baldini F, Mazzarol G, Rossi CR; Italian Melanoma Intergroup (2009) Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,313 patients (SOLISM-IMI). *Annals of Surgical Oncology* 16: 2018-2027.
118. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, Cook M, Theaker J, Fallowfield M, O'Neill T, Ruka W, Bliss JM; United Kingdom Melanoma Study Group; British Association of Plastic Surgeons; Scottish Cancer Therapy Network (Februar 2004) Excision margins in high-risk malignant melanoma. *New England Journal of Medicine* 350: 757-766.
119. Thomas JM, Clark MA (August 2004) Selective lymphadenectomy in sentinel node-positive patients may increase the risk of local/in-transit recurrence in malignant melanoma. *European Journal of Surgical Oncology* 30: 686-91.

120. Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM, O'Brien CJ, Quinn MJ, Paramaesvaran S, Crotty K, McCarthy SW, Uren RF, Howman-Giles R (1995) Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Research* 5: 255-260.
121. Tonouchi H, Ohmori Y, Kobayashi M, Konishi N, Tanaka K, Mohri Y, Mizutani H, Kusunoki M (2004) Operative morbidity associated with groin dissections. *Surgery Today* 34: 413-418.
122. Ulmer A, Dietz K, Werner-Klein M, Häfner HM, Schulz C, Renner P, Weber F, Breuninger H, Röcken M, Garbe C, Fierlbeck G, Klein CA (2018) The sentinel lymph node spread determines quantitatively melanoma seeding to non-sentinel lymph nodes and survival. *European journal of cancer* 91:1-10.
123. Ulmer A, Kofler L (2019) Sentinel-node-Biopsie und Lymphknotendisektion im Zeitalter neuer Systemtherapien des malignen Melanoms [Sentinel node biopsy and lymph node dissection in the era of new systemic therapies for malignant melanoma]. *Hautarzt* 70: 864-869.
124. Urist MM, Maddox WA, Kennedy JE, Balch CM (1983) Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients. *Cancer*. 51: 2152-2156.
125. van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, Schmitz PI, van Geel AN, Eggermont AM, Kliffen M (2006) Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Annals of Oncology* 17: 1578-1585.
126. van Akkooi AC, Bouwhuis MG, van Geel AN, Hoedemaker R, Verhoef C, Grunhagen DJ, Schmitz PI, Eggermont AM, de Wilt JH (2007) Morbidity and prognosis after therapeutic lymph node dissections for malignant melanoma. *European Journal of Surgical Oncology* 33: 102-108.
127. van Akkooi AC, Nowecki ZI, Voit C, Schäfer-Hesterberg G, Michej W, de Wilt JH, Rutkowski P, Verhoef C, Eggermont AM (2008) Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Annals of Surgery* 248: 949-955.
128. van Akkooi AC, Voit CA, Verhoef C, Eggermont AM (2010) New developments in sentinel node staging in melanoma: controversies and alternatives. *Current Opinion in Oncology* 22: 169-177.
129. van der Ploeg IM, Kroon BB, Antonini N, Valdés Olmos RA, Nieweg OE (2009) Is completion lymph node dissection needed in case of minimal melanoma metastasis in the sentinel node? *Annals of Surgery* 249: 1003-1007.
130. Voigt H, Kleeberg UR (1986) *Malignes Melanom*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg.

131. Voit C, Van Akkooi AC, Schäfer-Hesterberg G, Schoengen A, Kowalczyk K, Roewert JC, Sterry W, Eggermont AM (2010) Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 28: 847-852.
132. Vonkeman WG, de Vries M, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ (2005) Morbidity after axillary sentinel lymph node biopsy in patients with cutaneous melanoma. *The European Journal of Surgical Oncology* 31: 778-783.
133. Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, Coleman JJ 3rd, Hayes JT, Jung SH, Love C (2000) Predicting sentinel and residual lymph node basin disease after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Cancer* 89: 453-462.
134. Warso MA, Das Gupta TK (1994) Melanoma recurrence in a previously dissected lymph node basin. *The Archives of Surgery* 129: 252-5.
135. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators (2017) Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *New England Journal of Medicine* 377: 1824-1835.
136. White RR, Stanley WE, Johnson JL, Tyler DS, Seigler HF (2002) Long-term survival in 2505 patients with melanoma with regional lymph node metastasis. *Annals of Surgery* 235: 879-887.
137. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC (2011) The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Research* 24: 879-897.
138. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Ariyan C, Balch CM, Berman BS, Cochran A, Delman KA, Gorman M, Kirkwood JM, Moncrieff MD, Zager JS, Lyman GH (2018) Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 36: 399-413.
139. Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Reintgen DS, Ross MI, Noyes RD, Viar V, Cerrito PB, McMasters KM; Sunbelt Melanoma Trial Study Group (2003) Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Annals of Surgical Oncology*. 10: 676-680.

## 8. Dank

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt und motiviert haben.

Zuallererst gebührt mein Dank Herrn Prof. Dr. Matthias Glanemann für die große Unterstützung bei der Umsetzung der Arbeit und Frau Dr. Monika Schlüter, die meine Doktorarbeit betreut und begutachtet hat. Vielen Dank für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ebenfalls möchte ich mich beim Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (IMBEI), insbesondere Jakob Schöpe, bedanken, der mir mit viel Geduld und Hilfsbereitschaft bei der Auswertung meiner Daten mittels des Programmes SPSS zur Seite stand.

Ein besonderer Dank allen Teilnehmern und Teilnehmerinnen meiner Befragung, ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können, für ihre Offenheit und Informationsbereitschaft.

Schließlich danke ich herzlich meinem Vater, meiner Mutter sowie an meine Schwestern und meinen Ehemann für die Durchsicht der Arbeit und die stetige Ermutigung während der Arbeit an der Dissertation.

## **9. Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 27.06.2024

Dekan: Prof. Dr. M. D. Menger

Berichterstatter: Prof. M. Glanemann

Prof. T. Vogt

Prof. M. Hecht