

**Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie**

**der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. C.-T. Germer**

**Bedeutung der erweiterten Lymphadenektomie in Bezug auf die Morbidität und das lokalrezidivfreie Überleben bei Patienten mit malignem Melanom**

**Inauguraldissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Katrin Mathe**

**aus Mainz**

**Würzburg, Mai 2019**





**Referent:** Prof. Dr. med. Jörg Pelz

**Koreferent:** Prof. Dr. med. Bastian Schilling

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:**

03.07.2020

**Die Promovendin ist Ärztin**



|          |  |          |
|----------|--|----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung.....</b>   | <b>1</b> |
| 1.1      | Epidemiologie und Inzidenz des malignen Melanoms .....                               | 1        |
| 1.2      | Ätiopathogenese des malignen Melanoms .....  | 3        |
| 1.3      | Risikofaktoren für die Entstehung eines malignen Melanoms.....                       | 5        |
| 1.3.1    | Exogene Risikofaktoren.....  | 5        |
| 1.3.2    | Endogene Risikofaktoren.....   | 6        |
| 1.4      | Klinische Klassifikation der Melanom-Subtypen.....                                   | 7        |
| 1.4.1    | Superfiziell spreitendes Melanom (SSM).....  | 8        |
| 1.4.2    | Noduläres Melanom (NM).....  | 9        |
| 1.4.3    | Lentigo-maligna-Melanom (LMM).....   | 9        |
| 1.4.4    | Akrolentiginöses Melanom (ALM).....  | 10       |
| 1.5      | Klassifikationssysteme der AJCC 2002 und 2009.....                                   | 10       |
| 1.6      | TNM-Klassifikation gemäß S3-Leitlinie 2016 <sup>1</sup> .....                        | 13       |
| 1.7      | Diagnostik des malignen Melanoms.....  | 18       |
| 1.7.1    | Klinische Untersuchung – ABCDE-Regel .....   | 18       |
| 1.7.2    | Dermatoskopie.....   | 18       |
| 1.7.3    | Sonographie .....  | 19       |
| 1.7.4    | Sentinel-Lymphknoten-Biospie (SLNB) .....  | 20       |
| 1.7.5    | Tumordicke nach Breslow (Breslow-Index) .....  | 22       |
| 1.7.6    | Clark-Level.....   | 22       |
| 1.8      | Staging des malignen Melanoms .....  | 23       |
| 1.9      | Metastasierungswege des malignen Melanoms .....                                      | 24       |
| 1.9.1    | Lokoregionale Metastasierung.....  | 24       |
| 1.9.2    | Hautmetastasierung.....  | 24       |
| 1.9.3    | Hämatogene Fernmetastasierung .....  | 25       |
| 1.10     | Therapeutisches Vorgehen und therapeutische Möglichkeiten beim malignen Melanom..... | 25       |
| 1.10.1   | Exzision des Primärtumors .....  | 25       |
| 1.10.2   | Lymphknoten-Dissektion allgemein .....   | 26       |
| 1.10.3   | Medikamentöse Therapie des malignen Melanoms .....                                   | 27       |
| 1.10.3.1 | Interferone.....   | 27       |
| 1.10.3.2 | Chemotherapie.....   | 28       |

|  |           |
|--|-----------|
| 1.10.4 Neuere Therapieansätze in der Behandlung des malignen Melanoms .....          | 30        |
| 1.10.4.1 BRAF-Inhibitoren.....   | 30        |
| 1.10.4.2 CTLA-4 .....  | 31        |
| 1.11 Nachsorge .....   | 31        |
| 1.12 Ziel der Arbeit .....   | 33        |
| <b>2 Material und Methoden.....</b>  | <b>37</b> |
| 2.1 Patientenspezifische Daten.....  | 37        |
| 2.2 Tumorspezifische Daten.....  | 39        |
| 2.3 Operationsspezifische Daten .....  | 39        |
| 2.4 Axilläre Lymphadenektomie .....  | 40        |
| 2.5 Inguinale Lymphadenektomie .....   | 41        |
| 2.6 Postoperatives Management.....   | 42        |
| 2.7 Limitierte und erweiterte Lymphadenektomie - Studienpopulation.....              | 43        |
| 2.8 Positiver Lymphknotenstatus .....  | 44        |
| 2.9 Postoperative Morbidität.....  | 44        |
| 2.10 Lokalrezidivfreies Überleben .....  | 45        |
| 2.11 Therapiespezifische Daten.....  | 45        |
| 2.12 Auswertung .....  | 47        |
| <b>3 Ergebnisse.....</b>   | <b>49</b> |
| 3.1 Patienten- Basis-Daten und Tumorcharakteristika .....                            | 49        |
| 3.2 Chirurgische Morbidität nach Lymphadenektomie .....                              | 52        |
| 3.3 Lokalrezidivfreies Überleben .....   | 56        |
| 3.3.1 Lokalrezidivfreies Überleben: limitierte vs. erweiterte Lymphadenektomie ..... | 56        |
| 3.3.2 Lokalrezidivfreies Überleben in der Subgruppe des SSM .....                    | 59        |
| 3.3.3 Lokalrezidivfreies Überleben in der Subgruppe des NM .....                     | 60        |
| 3.3.4 Uni- und multivariate Analysen .....   | 61        |
| 3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse.....  | 64        |
| <b>4 Diskussion.....</b>   | <b>67</b> |
| 4.1 Morbidität.....  | 72        |

|          |                                    |           |
|----------|------------------------------------|-----------|
| 4.2      | Lokalrezidivfreies Überleben ..... | 76        |
| <b>5</b> | <b>Zusammenfassung .....</b>       | <b>81</b> |
| <b>6</b> | <b>Anhang.....</b>                 | <b>83</b> |
| 6.1      | Literaturverzeichnis .....         | 83        |
| 6.2      | Tabellenverzeichnis.....           | 91        |
| 6.3      | Abbildungsverzeichnis.....         | 93        |

**Danksagung**

**Lebenslauf**



# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Inzidenz des malignen Melanoms

Wie in der 2016 veröffentlichten, neu überarbeiteten S3-Leitlinie zum malignen Melanom aufgeführt, ist das maligne Melanom der Haut jener Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate und für mehr als 90% aller Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich.<sup>1</sup>

Im Jahr 2014 wurden bei Männern 10.910 sowie bei Frauen 10.310 Fälle von Neuerkrankungen eines malignen Melanoms vom Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Institutes Berlin registriert.<sup>2</sup> Für das Jahr 2018 wird eine Prognose von 11.400 Neuerkrankungen bei Männern sowie 10.500 Neuerkrankungen bei Frauen erwartet. Das mittlere Erkrankungsalter lag im Jahr 2014 bei 67 Jahren für Männer und bei 60 Jahren für Frauen.<sup>2</sup>

Damit rangierte das maligne Melanom bei Männern wie Frauen nach Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch Institutes im Jahr 2014 auf Platz fünf der häufigsten Krebsarten in Deutschland.<sup>2</sup>

Aufgrund der noch fehlenden vollständigen und flächendeckenden Krebsregistrierung bezüglich des malignen Melanoms in Deutschland kann die Inzidenzrate mithilfe der noch unvollständigen Krebsregisterdaten der einzelnen Bundesländer noch immer nur geschätzt werden.<sup>1</sup> Die in Deutschland verfügbaren Daten der vom Robert Koch Institut ermittelten altersstandardisierten Inzidenzraten zeigen zusammenfassend für den Zeitraum der Jahre 1970 bis 2008 einen Anstieg von 3 auf 21 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Somit konnte hier ein Anstieg der Inzidenzrate auf das siebenfache beobachtet werden.<sup>1</sup> Zudem lässt sich gemäß der S3-Leitlinien für den Zeitraum von 1999-2008 ein Anstieg der Inzidenzraten von 13,7 Fällen auf 22,1 Fällen bei Männern pro 100 000 Einwohner und Jahr und von 16,5 Fällen auf 21,2 Fällen bei Frauen pro 100.000 Einwohner und Jahr und somit ein

Anstieg der Inzidenzrate von 6,1% bei Männern und 2,8% bei Frauen verzeichnen.<sup>1</sup> Insgesamt betrachtet hat sich die Inzidenzrate seit 1970 bei beiden Geschlechtern mehr als verfünffacht.<sup>2</sup>

Weiterhin zeigt sich kein Trend, der eine stagnierende oder rückläufige Inzidenzrate aufzeigt, so dass nach Kaatsch et al.<sup>3</sup> in den kommenden 20 Jahren mit einer Verdopplung der Inzidenzrate bei Männern und in den kommenden 30 Jahren bei Frauen zu rechnen ist.<sup>1,4</sup>

Neben den epithelialen Hauttumoren zeigt kein anderer solider Tumor eine ähnlich hohe Steigerung der Inzidenzraten wie das maligne Melanom.<sup>1</sup> Betrachtet man die Inzidenzrate europaweit, so zeigt sich ein deutliches Nord-Süd-Gefälle mit den höchsten Inzidenzraten in den skandinavischen Ländern und den niedrigsten Inzidenzraten in südlich gelegenen Ländern. Dieser Unterschied wird mit einer im Süden stärker anzutreffenden Pigmentierung der Haut und damit einhergehend einer weniger stark gefährdenden Sonnenexposition erklärt. Zudem exponieren sich Menschen, die im südländischen Raum leben, im Allgemeinen aufgrund ihrer Arbeits- und Freizeitgewohnheiten in der Tendenz weniger intensiv der direkten Sonneneinstrahlung.<sup>1</sup> Weltweit betrachtet bieten Australien und Neuseeland mit 50-60 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr die höchsten Inzidenzraten. Hier gehört das maligne Melanom zu den häufigsten Tumoren überhaupt.<sup>1</sup>

Neben dem Anstieg der Inzidenzrate ist zudem ein leichter Anstieg der Mortalitätsraten bei den Männern zu beobachten. Gegenüber der Inzidenzrate fällt dieser allerdings deutlich geringer aus, so dass hier von einer relativen Stabilisierung der Mortalität ausgegangen werden kann.<sup>1-3</sup> Als Hauptgrund der vergleichsweise hohen Inzidenz gegenüber einer relativ geringen Mortalität wird die Tatsache gesehen, dass viele Tumoren bereits in einem prognostisch frühen Tumorstadium entdeckt und therapiert werden.<sup>1,2</sup> Einen sprunghaften Anstieg der altersstandardisierten Erkrankungsraten von beiden Geschlechtern ist seit dem Jahr 2008 zu verzeichnen, was als sehr wahrscheinliche Folge der Einführung des Hautkrebsscreenings zu deuten ist.<sup>2</sup>

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag im Jahr 2014 nach Informationen des Robert Koch Institutes bei 91% bei Männern und bei 94% bei Frauen.<sup>2</sup> Zwei

Drittel aller Melanome werden aktuell in einem noch frühen Tumorstadium (T1) entdeckt.

## 1.2 Ätiopathogenese des malignen Melanoms

In über 90% der Fälle entwickelt sich das Melanom als Tumor ausgehend von dem melanozytären Zellsystem der Haut.<sup>5,6</sup> Seltener manifestieren sich maligne Melanome an den Schleimhäuten, den Leptomeningen, der Uvea, der Retina des Auges, der Cochlea und des vestibulären Labyrinths des inneren Ohres sowie des Gastrointestinaltraktes.<sup>4,6</sup>

Auf dem Gebiet der Melanomgenetik konnten in den letzten Jahren verschiedene Gene identifiziert werden, die bei der Entstehung familiärer wie sporadischer Melanome beteiligt sind. Es kommt hier zu Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen, die überwiegend durch UV-Strahlung hervorgerufen werden.<sup>1</sup> Die genetischen und epigenetischen Veränderungen, die zur Entstehung maligner Melanomzellen führen, sind vor allem Mutationen im NRAS-, BRAF-, PTEN-, BCL-2-, mTOR-, KIT- und GNAQ-Gen.<sup>6</sup> Besonders drei Signalwege spielen in der Melanomentstehung eine Schlüsselrolle. Der RAS-RAF-MEK-ERK (MAPK)- Signaltransduktionsweg, der PI3K-AKT-Signaltransduktionsweg sowie der  $\beta$ -Cateninsignaltransduktionsweg.<sup>7</sup> Alle drei genannten Signaltransduktionswege werden letztlich konstitutiv aktiviert, wobei die Mechanismen die zur Aktivierung des  $\beta$ -Cateninsignaltransduktionsweg führen, noch unklar sind.<sup>4</sup> Diese genetischen und epigenetischen Veränderungen führen schließlich zu einer komplexen Störung der molekularen Signaltransduktion, was zu einer autonomen Zellproliferation, einer Apoptoseresistenz verbunden mit einem besseren Zellüberleben, sowie einer gesteigerten Invasivität führt.<sup>5</sup>

Innerhalb der familiär auftretenden Melanome konnten in ca. 40-50% der Fälle Assoziationen zu Veränderungen am Chromosom 9p21, hier v.a. am INK4a/ARF Locus, beobachtet werden.<sup>4-6</sup> Dieser Locus kodiert für zwei zellzyklusregulatorische Proteine, p16<sup>INKA4A</sup> (cyclin-dependent kinase inhibitor

2A, CDKN2A) und p14<sup>ARF</sup>. P16<sup>INKA4A</sup> kontrolliert die Zellproliferation und – differenzierung über pRB, dem Retinoblastom-Protein. p16<sup>ARF</sup> schützt die Funktion des p53-Tumorsuppressors, z.B. im Rahmen UV-induzierter Zellschäden.<sup>5</sup> Als weitere Melanomsuszeptibilitätsgene des familiär auftretenden Melanoms konnten die zyklinabhängige Kinase 4 (CDK 4) sowie der Melanocortin-1-Rezeptor (MC1R) identifiziert werden.<sup>5</sup> Daneben konnte zudem gezeigt werden, dass die Funktion der zellzyklusregulatorischen Proteine INKA4a und ARF auch in nichtfamiliären Melanomen häufig gestört ist.<sup>5</sup> So treten Deletionen im Bereich 9p21 auch in bis zu 50% der sporadischen Melanome auf.<sup>5</sup>

Neben den bereits genannten Genveränderungen konnten weitere charakteristische Genveränderungen beobachtet werden, deren Entdeckung zu neuen Therapieansätzen führte.

Das BRAF-Gen, „proto-oncogene B-Raf“ oder auch „v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1“ kodiert für das B-RAF-Protein aus der Familie der Proteinkinasen. Die RAF-Proteine gehören zu Proteinkinasen, die beim Mensch die Isoformen A-RAF, B-RAF und C-RAF vereinen.<sup>4</sup> In 40-60% der Melanome finden sich Mutationen im BRAF-Gen, wobei 90% dieser Mutationen zu einem Aminosäureaustausch von Valin (V) durch Glutamat (E) führt.<sup>1,5</sup> Diese Mutation wird als BRAF V600E bezeichnet und stellt die häufigste Mutation des malignen Melanoms dar. Daneben finden sich im malignen Melanom noch weitere Mutationen wie unter anderem die BRAF V600K- und BRAF V600D-Mutationen. Die BRAF V600E-Mutation führt zu einer konstitutiven Aktivierung der bereits erwähnten MAP-Kinase-Signaltransduktionskaskade mit den beteiligten Kinasen RAS, RAF, MEK und ERK, die letztlich in einer gesteigerten Zellproliferation mündet.<sup>5</sup> Die BRAF-Mutation findet sich vermehrt auf Hautarealen, die intermittierend UV-Strahlung ausgesetzt sind.<sup>4,5</sup> Lee et al.<sup>8</sup> konnten in einer Metaanalyse an über 2000 Patienten zeigen, dass sich die BRAF-Mutation überwiegend im klinischen Subtyp des SSM findet.

Ebenfalls häufig finden sich genetische Abberationen des Wachstumsfaktors KIT. Insbesondere in Melanomen auf chronisch UV-exponierter Haut findet sich diese Mutation häufig.<sup>5</sup> Diese KIT-Mutationen finden sich weiterhin vor allem

häufig in Melanomen auf unbehaarter Haut, am Nagelapparat und in Schleimhautmelanomen.<sup>5</sup> Mutationen der G-Proteine, genauer der Gq-Familie (GNAQ und GNA11) finden sich vor allem in uvealen Melanomen und in intradermalen melanozytären Neoplasien.<sup>5</sup>

Die Beteiligung des PI3K/PTEN/AKT-Signalwegs wird bei der Entstehung des Melanoms wie bereits erwähnt vermutet. Die Aktivierung dieses Signalwegs ist mit einem gesteigerten Zellüberleben von Melanomzellen assoziiert. So ist AKT in etwa einem Drittel aller Melanome amplifiziert und der Tumorsuppressor PTEN in ca. 10-30% inaktiviert.<sup>5</sup>

Insgesamt scheint bei der Entstehung des malignen Melanoms nicht die Mutation eines Einzelgens für die komplette maligne Ausprägung verantwortlich zu sein, als vielmehr eine Kumulation von Gendefekten beziehungsweise mehrere Defekte in den vorgestellten und anderen Signaltransduktionswegen.<sup>5</sup>

## **1.3 Risikofaktoren für die Entstehung eines malignen Melanoms**

### **1.3.1 Exogene Risikofaktoren**

Als wichtigster exogener Risikofaktor für die Entstehung eines malignen Melanoms der Haut gilt die natürliche und künstliche UV-Exposition durch Sonne oder Solarien vor allem in Korrelation mit dem individuellem Hauttyp.<sup>1,6</sup>

In der 2016 erschienenen S3-Leitlinie zum malignen Melanom wird beschrieben dass die Inzidenz des malignen Melanoms bei hellhäutigen, UV-empfindlichen Personen (Hauttyp I und II) deutlich gegenüber dem Hauttyp III-IV erhöht ist.<sup>1</sup> Bei Kaukasiern nimmt die Melanominzidenz mit der Nähe des Wohnortes zum Äquator und der damit verbundenen UV-Einstrahlung zu.<sup>1</sup> Die höchste Zunahme der Melanominzidenz wurde in Körperregionen beobachtet, die in den letzten Jahren durch Änderung der Freizeitgewohnheiten vermehrt der Sonne

exponiert wurden.<sup>1</sup> Es findet sich in diesem Zusammenhang ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Melanoms bei intermittierender Sonnenexposition, wie sie typischerweise in Sonnenurlaube vorkommt.<sup>1</sup> Zudem konnte gezeigt werden, dass das maligne Melanom mit einer erhöhten UV-Belastung in der Kindheit und Jugend assoziiert werden kann.<sup>1,5,6,9</sup> Whiteman et al.<sup>10</sup> beschrieben im Jahr 2003 zwei unterschiedliche UV-induzierte Entstehungswege des malignen Melanoms, zum Einen durch intermittierende und zum Anderen durch chronische UV-Exposition. Es wurde beobachtet, dass intensive intermittierende UV-Exposition bei Patienten mit zahlreichen Nävi zu Melanomen am Stamm bereits in jüngeren Jahren führen kann. Demgegenüber führte eine chronische UV-Exposition auf immer sonnenexponierter und somit chronisch lichtgeschädigter Haut zu Melanomen bei älteren Patienten und hier bevorzugt im Kopf-Hals-Bereich.<sup>9,10</sup> Wurden bei Patienten mit intensiver intermittierender Sonnenexposition vermehrt BRAF-Mutationen gefunden, zeigten Patienten mit chronischer Lichtexposition vermehrt KIT-Mutationen.<sup>6,11</sup>

Auch eine künstliche Lichtexposition durch Solarien kann das Melanomrisiko erhöhen. Als besonders risikoreich gilt der Nutzungsbeginn vor dem 30. Lebensjahr. Basierend auf diesen Erkenntnissen trat im August 2009 in Deutschland ein Gesetz in Kraft, das Minderjährigen Solarienbesuche nicht mehr gestattet.<sup>6</sup>

### **1.3.2 Endogene Risikofaktoren**

Mittels großer Metaanalysen von Gandini et al.<sup>12-14</sup> konnten die Risikofaktoren wie die Anzahl der melanozytären Nävi, der dysplastischen Nävi, intermittierende Sonnenexposition, Sonnenbrände, Familienanamnese, Hauttyp, helle Hautfarbe, blaue Augenfarbe, rote Haarfarbe, Lentiginosis/Epheliden sowie Zeichen einer aktinischen Schädigung der Haut und Präkanzerosen gefunden und bestätigt werden.<sup>6</sup> Bereits 1995 konnten Garbe et al. die Anzahl gewöhnlicher melanozytärer Nävi, das Vorhandensein atypischer melanozytärer Nävi, die Anzahl aktinischer Lentiginosen, die Haarfarbe und den Hauttyp als signifikante Risikofaktoren des Melanoms identifizieren.<sup>6</sup>

Als den wichtigsten Risikofaktor für die Entstehung eines malignen Melanoms der Haut nennt die aktuelle S3-Leitlinie die Gesamtzahl melanozytärer Nävi des gesamten Integuments.<sup>1</sup> So konnten Risikogruppen mit einem deutlich erhöhten Melanomrisiko verifiziert werden. Hinzugezählt werden Personen mit multiplen melanozytären Nävi ( $\geq 100$  gewöhnliche melanozytäre Nävi), dem atypischen Nävussyndrom ( $\geq 5$  atypische melanozytäre Nävi und  $\geq 50$  gewöhnliche Nävi), Personen mit  $\geq 5$  atypischen melanozytären Nävi aus Familien mit gehäuft auftretendem malignen Melanom (mindestens zwei Verwandte ersten Grades) sowie Personen mit einem malignen Melanom in der Vorgeschichte.<sup>1</sup>

So haben Personen mit mehr als 100 Nävi am gesamten Integument im Vergleich zu Personen mit weniger als 10-15 Nävi ein ca. 7-fach erhöhtes Risiko, an einem Melanom zu erkranken. Zudem haben Personen mit dem Vorliegen des Syndroms der dysplastischen Nävi, das bei ca. 3-7% der Bevölkerung vorliegen soll, ein ca. 500-fach erhöhtes Risiko, an einem Melanom zu erkranken.<sup>1,6</sup>

Insgesamt muss allerdings bedacht werden, dass nur ca. 22% der Melanome eine histologische Assoziation mit bestehenden Nävi zeigen, davon in 54% mit dysplastischen melanozytären Nävi. Der restliche Großteil der malignen Melanome entsteht de novo, auf zuvor ungeschädigter Haut ohne Assoziation mit einem vorbestehenden Nävus.<sup>6</sup> Weiterhin haben Personen mit kongenitalen melanozytären Nävi, die größer als 20 cm sind, ein erhöhtes Melanomrisiko.<sup>6</sup> Auch für Personen mit einer Immundefizienz besteht ein erhöhtes Melanomrisiko. So erkrankten mit dem HI-Virus infizierte Patienten oder transplantierte Patienten häufiger als immunkompetente Personen am malignen Melanom.<sup>6,15</sup>

#### **1.4 Klinische Klassifikation der Melanom-Subtypen**

Klinisch und histologisch werden gemäß der aktuellen S3-Leitlinie wie auch nach der WHO-Klassifikation vier Haupttypen sowie mehrere Nebentypen des

Melanoms unterschieden. Diese klinische Unterscheidung in Subtypen des malignen Melanoms basiert auf die Ende der 1960er Jahre durch Clark und seine Mitarbeiter beschriebene Unterscheidung von klinischen und histologischen Subtypen. So beschrieben sie die auch heute noch gültigen Unterscheidungen in das superfiziell spreitende Melanom (SSM), das noduläre Melanom (NM), das Akrolentiginöses Melanom (ALM) und das Lentigo-maligna Melanom (LMM).<sup>4</sup>

Daneben finden sich weitere seltenere Melanom-Subtypen wie beispielsweise das amelanotische maligne Melanom, das desmoplastische maligne Melanom, das maligne Melanom der Schleimhaut oder das okuläre Melanom, das spitzoide Melanom sowie das nävoide Melanom, den malignen blauen Nävus oder das Melanom auf großen kongenitalen Nävi.<sup>1</sup> Weitere seltene Melanom-Subtypen werden an dieser Stelle nicht erwähnt.

Möglich ist ferner, dass ein Teil der Patienten keinen lokalisierbaren Primärtumor aufweist, sich aber Metastasen des malignen Melanoms zeigen. Zudem kommt es vor, dass eine Klassifikation eines Melanoms nicht möglich ist. Diese Tumoren werden dann als nicht klassifizierbare Melanome beschrieben.

#### **1.4.1 Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)**

Das mit einer Häufigkeit von ca. 60% vorkommende SSM wächst primär horizontal als relativ scharf aber unregelmäßig begrenzte Makulae oder Plaques.<sup>5</sup> Die inhomogene Farbgebung der Herde variiert von braun-blau-schwarzer Farbe bis hin zu rosa und grauen Farbtönen.<sup>4,5</sup> Daneben finden sich weißliche Aufhellungszonen, auch Regressionszonen genannt, sowie rötliche Farbtöne als Zeichen einer entzündlichen Stromareaktion.<sup>5,6</sup>

Das SSM wächst zunächst meist flach und vergleichsweise langsam und wird in seiner Frühphase als Melanoma in Situ gewertet.<sup>5</sup> Später kann es allerdings auch in ein knotiges Wachstum übergehen (sekundär knotiges SSM) und auch ulzerieren.<sup>5</sup> Geht die Proliferation von einem horizontalen in ein vertikales Wachstum über und durchbricht dabei die Basalmembran in Richtung Korium, liegt ein invasives Melanom vor.<sup>5</sup> Da die atypisch veränderten Melanozyten mit

reichlich hellem Zytoplasma morphologisch Zellen des Morbus Paget ähneln, bezeichnet man das SSM auch als pagetoides Melanom.<sup>5</sup>

Das SSM ist im Vergleich der am häufigsten vorkommende Tumortyp.<sup>4-6</sup> Das mediane Alter liegt bei 51 Jahren, wobei auch Patienten ab dem 25. Lebensjahr betroffen sein können.<sup>4</sup> Die bevorzugte Lokalisation ist der Körperstamm bei Männern sowie die untere Extremität bei der Frau.<sup>4</sup>

#### **1.4.2 Noduläres Melanom (NM)**

Das noduläre Melanom mit einer Häufigkeit von ca. 20% wächst primär knotig und geht schnell von einem horizontalen in ein vertikales Wachstum als scharf begrenzter unterschiedlich braun-schwarz pigmentierter Herd über.<sup>4-6</sup> Typische Lokalisationen sind ähnlich dem SSM der Körperstamm bei Männern und die untere Extremität bei der Frau.<sup>4</sup> Die Oberfläche ist oftmals glatt begrenzt, häufig auch ulzeriert.<sup>6,16</sup> Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei ca. 40-50 Jahren.<sup>4,6,17</sup> Gegensätzlich zum SSM ist die Anamnese meist kürzer und mit einigen Monaten bis wenigen Jahren Dauer progressiver.<sup>6</sup> Häufig wird das noduläre Melanom erst diagnostiziert wenn es ulzeriert ist, blutet oder nässt.<sup>6</sup> Unter den nodulären Melanomen wird die ABCD-Regel oftmals nicht erfüllt, da hier öfter der amelanotische Subtyp zu finden ist.<sup>6,17</sup>

#### **1.4.3 Lentigo-maligna-Melanom (LMM)**

Das LMM entsteht mit einer Häufigkeit von ca. 10% meist auf dem Boden einer Lentigo maligna (Melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh).<sup>5</sup> Meist besteht diese bereits über Jahre hinweg an lichtexponierten Stellen wie Gesicht oder Hals. Aber auch andere Lokalisationen wie die Unterschenkel, hier besonders bei älteren Frauen, und der Körperstamm bei Männern sind beschreiben.<sup>4</sup> Diese Herde sind meist unscharf begrenzt und weisen Makula mit unterschiedlichen Farbanteilen von hellbraun bis schwarz auf.<sup>5</sup> Entwickeln sich dann schwärzliche Knoten oder Infiltrate, liegt bereits ein LMM vor.<sup>5</sup> Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren.<sup>6</sup>

#### **1.4.4 Akrolentiginöses Melanom (ALM)**

Dieser Melanom-Subtyp entsteht meist an Palmae und Plantae<sup>4,6</sup> oder subungual und periungual.<sup>5,6</sup> Mit einer Häufigkeit von ca. 5% ist es ein relativ seltener Subtyp in Deutschland. In Afrika oder Asien dagegen ist es der häufigste Subtyp der malignen Melanome.<sup>6</sup> An den Handinnenflächen und Fußsohlen ähnelt ein ALM einem LMM.<sup>5</sup> An der akralen Haut zeigt sich das ALM typischerweise als unregelmäßige, unscharf begrenzte makulöse Läsion mit einem Farbspektrum von braun bis schwarz.<sup>4</sup> Typisch ist das „Hutchinson-Zeichen“, dass eine bräunlich pigmentierte Mitbeteiligung des Nagelfalzes oder der Haut, die an das Nagelbett angrenzt, beschreibt.<sup>5</sup> Auch dieser Melanom-Subtyp wird häufig erst spät diagnostiziert. Häufig liegt dann bereits eine Ulzeration vor. Weiterhin erschwerend für die Diagnosestellung kommt hinzu, dass hier, wie auch beim nodulären Melanom, ein vergleichsweise hoher Anteil an amelanotischen Melanomen zu finden ist.<sup>6</sup>

### **1.5 Klassifikationssysteme der AJCC 2002 und 2009**

Im Untersuchungszeitraum der vorliegenden Dissertation wurden durch die Untersucher des Studienkollektivs zwei Klassifikationssysteme für das maligne Melanom verwendet: die TNM-Klassifikation der AJCC von 2002 und von 2009. Die TNM-Klassifikation für das maligne Melanom umfasst die Tumordicke (T), einen Lymphknotenbefall (N) sowie das Vorliegen von Fernmetastasen (M). Basierend darauf erfolgt die Stadien-Einteilung. Das Stadium 0 beinhaltet dabei die In-situ-Tumoren ohne Lymphknotenbeteiligung und ohne Vorliegen von Fernmetastasen. Weiter werden alle Melanome ohne Lymphknotenbeteiligung den Stadien I und II zugeordnet, alle Melanome mit Lymphknotenbefall oder In-transit-/Satelliten-Metastasen dem Stadium III und Melanome mit Fernmetastasierung dem Stadium IV.<sup>1</sup> Die Tumordicke wird nach Breslow bemessen.

In dem Klassifikationssystem von 2001 wurde bereits die Tumordicke neu definiert in  $\leq 1$  mm, 1,01-2,0 mm, 2,01-4,0 mm und  $> 4,0$  mm.<sup>1,18</sup> Die aktuelle Klassifikation AJCC 2009 basiert auf multivariaten Analysen von Balch et al., 2009 an 30.946 Patienten mit malignem Melanom im Stadium I, II, III und 7.972 analysierten Patienten im Stadium IV.<sup>19</sup> Beide Klassifikationssysteme unterscheiden sich dahingehend, dass die aktuell geltende Klassifikation aus dem Jahr 2009 neben der Tumordicke als den wichtigsten prognostischen Faktor zudem eine gegebenenfalls vorhandene Ulzeration sowie die Mitoserate bei Primärtumoren  $\leq 1$  mm Tumordicke inkludiert.<sup>1</sup> So wird in den neuen S3-Leitlinien aus dem Jahr 2016 beschrieben, dass aufgrund der Studiendaten von Azzola et al.<sup>20</sup> der Sydney Unit eine generelle Empfehlung zur Messung der Mitoserate gegeben werden kann. In den zur Grundlage der Empfehlung verwendeten Studien konnte gezeigt werden, dass die Mitoserate besonders bei dünnen Melanomen unter 1 mm Dicke einen besonders starken prognostischen Aussagewert hat. Azzola et al. konnten in der zitierten Studie eine signifikante Korrelation zwischen Mitoserate und dem 10-Jahres-Überleben zeigen.<sup>1,20</sup> Eine Mitoserate  $> 1/\text{mm}^2$  stellt ein erhöhtes Metastasierungsrisiko dar.<sup>6</sup> Damit wurde die Mitoserate (Mitosen/ $\text{mm}^2$ ), die bei Primärtumoren des Stadiums T1 zusätzlich zur Ulzeration ein Kriterium für die Subkategorie T1b darstellt, eingeführt und der Invasionslevel nach Clark ersetzt.<sup>6</sup>

Bezüglich des Lymphknotenstatus wird nun in der Klassifikation der AJCC aus dem Jahr 2009 zusätzlich zwischen Makro- und Mikrometastasen unterschieden. Dabei werden als Makrometastasen klinisch nachweisbare, durch Lymphadenektomie bestätigte Metastasen oder Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch verstanden.<sup>1</sup> Mikrometastasen können lediglich histologisch mittels Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung oder immunhistologisch nachgewiesen werden. Neu ist zudem, dass es in der aktuell gültigen Klassifikation aus dem Jahr 2009 nun keine untere Definitionsgrenze zum Vorliegen einer Lymphknotenmetastase mehr benötigt. Lag zuvor bei einem Durchmesser von 0,2 mm die untere Definitionsgrenze für das Vorliegen einer Lymphknotenmetastase, gibt es aktuell keine untere Definitionsgrenze. Dies

bedeutet, dass bereits das Vorliegen einer malignen Zelle ausreicht, um von einer Mikrometastasierung auszugehen.<sup>6</sup>

Es findet sich nachfolgend die TNM-Klassifikation der aktuellen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2016 in Tabellenform.

## 1.6 TNM-Klassifikation gemäß S3-Leitlinie 2016<sup>1</sup>

**Tabelle 1: T-Klassifikation des Primärtumors bei malignem Melanom**

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

\* Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor.

# Die Bestimmung der Mitoserate erfolgt am HE-Schnitt.

**Tabelle 2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten bei malignem Melanom**

| <b>N Klassifikation</b> | <b>Zahl metastatisch befallener Lymphknoten</b>   | <b>Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung</b>   |
|-------------------------|---|---|
| N1                      | 1 LK  | a: nur mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult) *<br>b: nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)   |
| N2                      | 2-3 LK  | a: nur mikroskopisch nodale Metastase(n)*<br>b: nur makroskopische nodale Metastase(n)<br>c: Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen |
| N3                      | ≥ 4 LK, oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten oder In-transit-Metastasen <i>mit</i> regionärer Lymphknotenbeteiligung |   |

- Der Nachweis einer Mikrometastasierung ist in der neuen AJCC-Klassifikation jetzt auch das Auffinden einer einzelnen Zelle, die immunhistochemisch positiv reagiert. Diese Fälle sollten extra gekennzeichnet werden.

**Tabelle 3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom**

| <b>M Klassifikation</b> | <b>Art der Fernmetastasierung</b>   | <b>LDH</b>                               |
|-------------------------|---|--|
| M1a                     | Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten   | normal                                   |
| M1b                     | Lungenmetastase(n)  | normal                                   |
| M1c                     | Fernmetastase(n) anderer Lokalisation<br>Oder<br>Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der Laktatdehydrogenase (LDH) | normal<br><br><br><br><br><br><br>erhöht |

\* Zu der Klassifikation M1a werden auch die iliakalen Lymphknoten gezählt.

**Tabelle 4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms**

| Stadium | Primärtumor (pT)  | Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)                                 | Fernmetastasen (M) |
|---------|---|---|--------------------|
| 0       | In-situ-Tumoren   | keine   | keine              |
| IA      | < 1,0mm, keine Ulzeration                                       | keine   | keine              |
| IB      | < 1,0mm mit Ulzeration oder Mitoserate/<br>$\text{mm}^2 \geq 1$ | keine   | keine              |
|         | 1,01-2,0 mm, keine Ulzeration                                   | keine   | keine              |
| IIA     | 1,01-2,0mm mit Ulzeration                                       | keine   | keine              |
|         | 2,01-4,0mm, keine Ulzeration                                    | keine   | keine              |
| IIB     | 2,01-4,0mm mit Ulzeration                                       | keine   | keine              |
|         | > 4,0mm, keine Ulzeration                                       | keine   | keine              |
| IIC     | > 4,0mm mit Ulzeration  | keine   | keine              |
| IIIA    | Jede Tumordicke, keine 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                               | Keine, aber Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen              | keine              |
|         | Jede Tumordicke, keine Ulzeration                               | Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen                        | keine              |

| <b>Stadium</b> | <b>Primärtumor (pT)</b>         | <b>Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)</b>  | <b>Fernmetastasen (M)</b> |
|----------------|---------------------------------|---|---------------------------|
| IIIC           | Jede Tumordicke, mit Ulzeration | Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen                                | keine                     |
| IIIC           | Jede Tumordicke ± Ulzeration    | Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen | keine                     |
| IV             |                                 |   | Fernmetastasen            |

## 1.7 Diagnostik des malignen Melanoms

Im Folgenden werden die wichtigsten diagnostischen Verfahren des malignen Melanoms in Anlehnung an die S3-Leitlinie aus dem Jahr 2016 für das maligne Melanom aufgeführt.

### 1.7.1 Klinische Untersuchung – ABCDE-Regel

Neben einer ausführlichen Anamnese mit dem Fokus auf mögliche Risikofaktoren und dem zeitlichen Verlauf in der Eigenanamnese beinhaltet die initiale klinische Diagnostik des malignen Melanoms die ABCDE-Regel.

Dabei bedeutet A = Asymmetrie, B = unregelmäßige Begrenzung, C = unterschiedliche Farbtöne/Color, D = Durchmesser > 5 mm und E = Erhabenheit bzw. seit Neuerem: Evolution/Veränderung.<sup>5,6</sup> Allerdings erreichen auch sehr erfahrene Dermatologen nur eine maximale Trefferquote von 80%.<sup>6</sup> Dies liegt unter anderem auch daran, dass mit der ABCDE-Regel z.B. das noduläre Melanom oftmals nicht eindeutig erfasst werden kann.<sup>5</sup> Wichtig ist zudem, die entsprechenden Läsionen im Gesamtkontext aller vorliegenden Pigmentmale zu beurteilen. Läsionen, die sich von den sie umgebenden Nävi unterscheiden, sollten als potenziell verdächtig eingestuft werden, was gemeinhin als Ugly-duckling-Zeichen bezeichnet wird.<sup>5</sup>

### 1.7.2 Dermatoskopie

1989 wurde das erste Delta-10-Dermatoskop nach Braun-Falco, Bilek und Stolz als Handgerät zur Auflichtmikroskopie entwickelt.<sup>6</sup> Es dient der Vergrößerung von Hautläsionen mittels Lupe.<sup>1</sup> Besonders in der Unterscheidung von melanozytären versus nicht melanozytären Hautveränderungen sowie in der Beurteilung der Dignität zeigt der Einsatz der Dermatoskopie im Vergleich zur makroskopischen Diagnostik eine signifikante Verbesserung.<sup>1,6</sup> Mittels dermatoskopischen Kriterien, die Farbtöne und Strukturelemente beinhalten, sowie unter Berücksichtigung der lokalisationstypischen Besonderheiten dient die Dermatoskopie vor allem der differentialdiagnostischen Einordnung von pigmentierten Hautveränderungen.<sup>1,6</sup> Kombiniert wird diese Methode mit den

auffichtmikroskopischen ABCD-Kriterien, die sich teilweise von den klinischenABCDE-Kriterien unterscheiden. Den diagnostizierten Hautveränderungen wird jeweils ein bestimmter Punktwert zugeordnet und mittels spezieller Gleichung ein Gesamtpunktwert ermittelt. Punktwerte über 5,45 weisen auf ein malignes Melanom hin. Hautveränderungen mit Werten zwischen 4,75 und 5,45 werden als verdächtig auf ein malignes Geschehen eingestuft.<sup>6</sup>

Wertvoll ist die Dermatoskopie in der Einordnung pigmentierter Hautveränderungen besonders in der Epidermis oder oberen Dermis. Grenzen weist diese Form der Diagnostik bei der Einordnung der verschiedenen subepidermalen Knoten auf. Weiterhin ist diese Untersuchungsmethode stark untersucherabhängig.<sup>6</sup>

Die sequenzielle digitale Dermatoskopie stellt die Weiterentwicklung der alleinigen Dermatoskopie dar. Der Vorteil der digitalen Dermatoskopie liegt in der Speicherung und digitalen Analyse des Bildmaterials. Entsprechend der S3-Leitlinien wird die sequenzielle digitale Dermatoskopie zur verbesserten Früherkennung von malignen Melanomen empfohlen, die keine spezifischen dermatoskopischen Malignitätskriterien aufweisen. Vor allem kann damit die Verlaufskontrolle verbessert werden.<sup>1</sup>

### **1.7.3 Sonographie**

Unterschieden werden die hoch- und mittelfrequente Sonographie. Die hochfrequente 20 MHz-Sonographie dient vor allem der präoperativen Messung der Tumorausdehnung in die Tiefe oder zur Seite.<sup>6</sup> Mit einer Eindringtiefe von ca. 8 mm sind vor allem die Dermis und die obere Subcutis sehr gut darstellbar.<sup>6</sup> Es kann aufgrund der höheren Frequenzen eine bessere Auflösung erzielt werden, wobei eine geringere Eindringtiefe in Kauf genommen werden muss.<sup>1</sup>

Die mittelfrequente 7,5 – 15 MHz- Sonographie dient als Standard im Staging der Lymphknoten maligner Melanome.<sup>6</sup> Sie dient auch der frühzeitigen Erfassung von In-transit-Metastasen oder Lymphknoten- und subcutanen Metastasen. Somit hat sich die mittelfrequente Sonographie vor allem im präoperativen Staging des Lymphknotenstatus wie auch in der Nachsorge zur

Früherkennung möglicher Metastasen und zur Abgrenzung suspekter Palpationsbefunde als Standard in der Melanomdiagnostik etabliert.<sup>6</sup> Mittels Sonographie lässt sich eine Sensitivität und Spezifität von etwa 80% erzielen und ist stark stadienabhängig. Besonders die Detektion kleiner Lymphknotenmetastasen zeigt eine geringe Sensitivität.<sup>1</sup>

#### **1.7.4 Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB)**

Gemäß der neuen S3-Leitlinie wird die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie respektive Wächterlymphknoten-Biopsie ab einer Tumordicke von 1 mm und ohne Hinweis auf lokoregionale Metastasen oder Fernmetastasierung empfohlen.<sup>1</sup> Bei Vorliegen von zusätzlichen Risikofaktoren, die für eine höhere Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines positiven Wächterlymphknotens sprechen, ist die Biopsie des Sentinel-Lymphknotens auch bei einer geringeren Tumordicke indiziert.<sup>1</sup> Als zusätzliche Risikofaktoren werden hier eine vorliegende Ulzeration des Tumors und/oder eine erhöhte Mitoserate, wie auch ein Erkrankungsalter unter dem 40. Lebensjahr benannt.<sup>1</sup> In der heutigen Therapie des malignen Melanoms dient die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie primär der Festlegung des Stadiums, in dem sich die Patienten befinden, und stellt damit eine diagnostische Maßnahme dar.<sup>1</sup> Indikationen zur Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Biopsie sind nach Empfehlungen der S3-Leitlinie für das maligne Melanom die Tumordicke, wobei die Dicke mit der Wahrscheinlichkeit, einen positiven Wächterlymphknoten zu detektieren, steigt.<sup>1</sup> Weitere Indikationen zur Durchführung einer SLNB sind eine vorhandene Ulzeration des Primärtumors, eine erhöhte Mitoserate im Primärtumor sowie das Vorhandensein von Tumorzellen in peritumoralen Lymphgefäßbahnen (Lymphangiosis melanoblastomatosa).<sup>1</sup> Auch das Alter korreliert signifikant mit einem positiven Wächterlymphknoten. Hier haben vor allem jüngere Patienten häufiger einen positiven Wächterlymphknoten, hier auch insbesondere bei geringen Tumordicken < 1 mm.<sup>1</sup>

Der Sentinel- oder auch Wächterlymphknoten ist definitionsgemäß der erste Lymphknoten im Lymphabstromgebiet des vom Melanom betroffenen Hautareals mit zuführender (darstellbarer) Lymphbahn.<sup>1,5</sup>

Zur Lokalisierung des Sentinel-Lymphknotens wird zunächst der Lymphabflussweg mittels Lymphoszintigraphie dargestellt. Hierbei wird üblicherweise eine radioaktive Tracersubstanz, im Allgemeinen technetiummarkiertes Nanokolloid  $^{99m}\text{Tc}$  in die Umgebung des zuvor exzidierten Melanoms oder nahe der Exzisionsnarbe streng intracutan injiziert. Anschließend wird mittels Gammakamera der Verlauf abführender Lymphbahnen verfolgt, der Wächterlymphknoten identifiziert sowie mit einem Markierungsstift auf der Haut des Patienten markiert, und im Anschluss exstirpiert. Mit der Lymphabstromszintigraphie können über 98% der Wächterlymphknoten detektiert werden.<sup>1</sup>

Bei schwer detektierbaren Sentinel-Lymphknoten, beispielsweise im Kopf-Hals-Bereich, kann die Detektion mit einer statischen Single-Photon-Emissionscomputertomographie/Computertomographie (SPECT/CT) erfolgen. Hierbei werden hochauflösende CT-Bilder mit funktioneller Bildgebung einer Gammakamera kombiniert und so die anatomische Lage der zu exstirpierenden Lymphknoten dargestellt.<sup>1</sup> Nach Entnahme des detektierten Sentinel-Lymphknotens wird dieser nach nationalen oder internationalen Protokollen histopathologisch untersucht.<sup>1</sup> Diesen Protokollen folgend werden die Lymphknoten zunächst nach bestimmten Schemata geschnitten, dem folgend mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbt und zusätzlich mittels immunhistochemischen Färbungen analysiert.<sup>1</sup> Die gebräuchlichsten Marker sind hierbei HMB45, S100B und MelanA/MART-1.<sup>1</sup> Im Anschluss folgt eine genaue histopathologische Untersuchung der entnommenen Lymphknoten. Wichtig ist hier die Unterscheidung von Melanomzellen versus melanozytären Nävuszellen.<sup>1,6</sup>

Nach Empfehlungen der S3-Leitlinie<sup>1</sup> soll die Befundung der Lymphknoten folgende Parameter enthalten:

*„1. Der größte Durchmesser der größten Tumorzellansammlung in Zehntel Millimetern,*

*2. die maximale Eindringtiefe von Melanomzellen in das Lymphknotenparenchym ausgehend von der Innenseite der Lymphknotenkapsel,*

3. die Invasion von Melanomzellen in die Lymphknotenkapsel oder der Kapseldurchbruch,

4. die Lokalisation von Melanomzellen in perinodalen Lymphgefäßen (Lymphangiosis), da dann die Wahrscheinlichkeit für den Befall weiterer Lymphknoten erhöht ist.“<sup>1</sup>

Insgesamt ist der Nachweis von Mikrometastasen im Sentinel-Lymphknoten mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert.<sup>1</sup>

### **1.7.5 Tumordicke nach Breslow (Breslow-Index)**

Die Tumordicke nach Breslow gehört zu den wichtigsten Prognosefaktoren in der Primärdiagnostik von malignen Melanomen.

Sie wird am histologischen Präparat mittels Netzkular gemessen und in Millimetern angegeben. Dabei wird der Abstand zwischen dem Stratum granulosum der Epidermis und der am tiefsten in das Gewebe infiltrierenden Melanomzelle bestimmt.<sup>4,5,21</sup>

### **1.7.6 Clark-Level**

Mittels Clark-Level wird die histologische Eindringtiefe der Tumorzellen beschrieben:

Level I: Tumorzellen nur in der Epidermis (Melanoma in situ),

Level II: Eindringen bis in das Stratum papillare,

Level III: Durchsetzen des gesamten Stratum papillare,

Level IV: bis in das Stratum reticulare,

Level V: bis in das subcutane Fettgewebe.<sup>5</sup>

Die Invasionslevel nach Clark wurden aufgrund der nicht sicheren Reproduzierbarkeit durch das Unterliegen von subjektiven Einschätzungen weitgehend und der größeren prognostischen Bedeutung der Tumordicke nach Breslow verlassen.<sup>4,5</sup>

## 1.8 Staging des malignen Melanoms

Die zuvor einzeln aufgeführten Parameter bilden zusammen betrachtet das Staging, das nach einem standardisierten und in der S3-Leitlinie dargestellten Vorgehen angepasst an das jeweilige Stadium erfolgt. Nach der klinischen Inspektion des Patienten mit Einsatz der dermatoskopischen Verfahren kann die dringende Verdachtsdiagnose auf das Vorliegen eines malignen Melanoms gestellt werden. Dann erfolgt die Primärexzision des verdächtigen Hautareals mit sich anschließender histopathologischer Beurteilung des Primärtumors und eine Einordnung des Tumors gemäß der TNM-Klassifikation mit der Zuordnung eines klinischen Stadiums.<sup>1</sup>

Als wichtigste Prognosefaktoren gelten neben der Tumordicke die Ulzeration des Primärtumors sowie das Vorhandensein einer hohen Mitoserate des Primärtumors.<sup>1</sup>

Nach einer klinischen Untersuchung, gegebenenfalls auch sonographisch (siehe oben) mit dem Fokus auf das Auffinden von In-Transit und/oder Satellitenmetastasen und/oder Lymphknotenmetastasen, erfolgt gegebenenfalls eine Sentinel-Lymphknoten Biopsie und/oder bei Verdacht auf eine regionale Metastasierung die chirurgische Exzision von In-transit- und/oder Satellitenmetastasen.

Je nach klinischer Diagnose und Stadieneinteilung können sich dann eine Röntgen-Untersuchung des Thorax, eine Sonographie des Abdomens oder auch CT- oder PET/CT-Untersuchungen des Thorax und Abdomens wie auch MRT oder CT-Untersuchungen des Gehirns oder eine Skelettszintigraphie zum Ausschluss einer Fernmetastasierung anschließen.<sup>6</sup>

Die Bestimmung von Tumormarkern wie MIA und dem prognostischen Marker LDH wird bei Patienten mit Verdacht bzw. Nachweis einer lokoregionalen Metastasierung bestimmt.<sup>6</sup>

Die Bestimmung des BRAF- oder c-KIT-Mutationsstatus mit eventuell folgender Therapie fand bislang primär im Rahmen von Studien statt.

## 1.9 Metastasierungswege des malignen Melanoms

### 1.9.1 Lokoregionale Metastasierung

„Das kutane maligne Melanom metastasiert primär meist lymphogen.“<sup>4,6</sup> Zudem verhält es sich so, dass es bei einem Progress der Erkrankung in ca. 70% der Fällen zunächst zu einem Lymphknotenbefall der regionären Lymphknoten kommt.<sup>5</sup> Bei ca. 2,3% der Patienten findet sich bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine synchrone Metastasierung der Lymphknoten.<sup>6</sup> Häufiger findet sich im Krankheitsverlauf eine metachrone Lymphknotenmetastasierung.<sup>6</sup> Kommt es insgesamt im Krankheitsverlauf zu einer Metastasierung der Lymphknoten, kann von einem Krankheitsprogress ausgegangen werden. Es folgt dann ein komplettes Staging mit der Planung weiterer Therapieoptionen.<sup>6</sup>

### 1.9.2 Hautmetastasierung

Kutan oder subkutan auftretende Metastasen entstehen zumeist im Rahmen der lymphogenen Ausbreitung von Tumorzellen. Unterscheiden lassen sich In-transit- Metastasen und Satellitenmetastasen.<sup>5</sup> Satelliten-Metastasen sind Filiae die in bis zu 2 cm Entfernung um den Primärtumor entstehen.<sup>5</sup> In-transit Metastasen befinden sich auf einer Strecke zwischen Primärtumor und der ersten Lymphknotenstation, wobei diese in größerer Entfernung als 2 cm vom Primärtumor entfernt liegen.<sup>4,5</sup> Daneben kann es auch kutane oder subkutane Metastasen geben, die nicht den Kriterien von In-transit- oder Satellitenmetastasen entsprechen.

Das Vorhandensein von Metastasen der Haut spricht für einen Progress der Melanom-Erkrankung. Zwar sind Hautmetastasen selten lebensbedrohlich, sie können allerdings ernste Komplikationen verursachen wie Blutungen, starke Schmerzen oder lokale und systemische Infektionen.<sup>6</sup>

### **1.9.3 Hämatogene Fernmetastasierung**

Das maligne Melanom kann prinzipiell in jedes Organ metastasieren. Die vier häufigsten histologischen Subtypen haben hierbei keinen bevorzugten Metastasierungsort.<sup>6</sup> Als Prädilektionslokalisationen der Fernmetastasierung gelten die Lunge, das Gehirn, das Skelettsystem, die Leber, der Gastrointestinaltrakt und die Milz.<sup>4</sup> Zudem findet sich häufig eine Fernmetastasierung in nicht regionäre Lymphknoten sowie eine Fernmanifestation an Haut und Subkutis.<sup>4</sup> Fünf Jahre nach Diagnosestellung sind bei ca. 13-19% aller Patienten mit malignem Melanom Lungenmetastasen nachweisbar.<sup>1</sup> Viszerale Metastasen werden in der S3-Leitlinie mit einer Häufigkeit von bis zu 28% angegeben.<sup>1</sup>

Insgesamt spricht eine Metastasierung auch beim malignen Melanom für einen Progress der Erkrankung und einer schlechteren Prognose.

## **1.10 Therapeutisches Vorgehen und therapeutische Möglichkeiten beim malignen Melanom**

### **1.10.1 Exzision des Primärtumors**

Da die chirurgische Exzision die einzige kurative Therapie des malignen Melanoms ist, sollte bei klinischem Verdacht auf Vorliegen eines malignen Melanoms eine komplette Exzision mit einem Sicherheitsabstand erfolgen.<sup>6</sup> Als Sicherheitsabstände für Tumoren im Stadium pT1 und pT2 mit einer Tumordicke von  $\leq 1-2,0$  mm wird ein Sicherheitsabstand von 1 cm gemäß der aktuellen S3-Leitlinien von 2016<sup>1</sup> empfohlen, sowie für Tumoren der Stadien pT3 und pT4 mit einer Tumordicke von  $2,01- > 4,0$  mm ein Sicherheitsabstand von 2 cm.<sup>1</sup> Die endgültige Entscheidung über den konkreten Sicherheitsabstand sollte allerdings der Lokalisation des Primärtumors unter Berücksichtigung der eventuellen Tumorausbreitung und im Einverständnis zwischen Patienten und Operateur erfolgen.<sup>1</sup> So ist es möglich, bei In-situ-Melanomen oder einer Lentigo maligna einen Sicherheitsabstand von ca. 5 mm zu wählen. Auch bei

anatomisch ungünstigen Verhältnissen, wie Grenzflächen im Gesicht, Ohren oder Akren, kann der Sicherheitsabstand reduziert werden.

Ist die Diagnose gesichert, kann eine Nachexzision erforderlich werden, um eine R0-Situation zu erreichen. Prinzipiell ist bei kurativem Ansatz eine R0-Resektion empfohlen. Unter einer R1- oder R2-Situation wird hierbei der mikroskopisch oder makroskopisch nicht in Gänze entfernte Primärtumor verstanden. Ist therapeutisch eine R0-Situation erreichbar, sollte diese umgesetzt werden.<sup>1</sup>

### **1.10.2 Lymphknoten-Dissektion allgemein**

Die Begriffe Lymphknoten-Dissektion und Lymphadenektomie werden synonym verwendet. Die früher unter bestimmten Voraussetzungen durchgeführte elektive Lymphadenektomie wird in der aktuellen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2016 nicht mehr empfohlen.

Die therapeutische Lymphknoten-Dissektion wird empfohlen, wenn eine zytologisch oder histologisch gesicherte lymphogene Metastasierung ohne Nachweis einer Fernmetastasierung vorliegt.<sup>1</sup> Liegt ein Lymphknotenrezidiv in einem bereits voroperierten Lymphabflussgebiet vor, sollte auch hier, sofern keine Fernmetastasierung vorhanden ist, nach chirurgischen Möglichkeiten eine Lymphknoten-Dissektion oder die Entfernung der Lymphknotenmetastasen durchgeführt werden.<sup>1</sup> Als klinisch eindeutige Hinweise für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen gelten die klinische Untersuchung mittels Palpation und die Sonographie der Lymphknoten durch einen erfahrenen Arzt/Ärztin und die Sonographie der Lymphknotenstationen mit begründetem Verdacht auf Metastasierung auf Basis sonomorphologischer Kriterien durch einen in der Ultraschalluntersuchung erfahrenen Arzt/Ärztin und/oder der Nachweis von Lymphknotenmetastasen innerhalb der Bildgebung durch CT, MRT oder PET.<sup>1</sup> Ziel einer therapeutischen Lymphknotendissektion ist das Vermeiden von regionalen Rezidiven mit kurativem Ansatz.

Bei Vorliegen einer Mikrometastasierung und/oder Einzelzellen im Sentinel-Lymphknoten und einem maximalen Metastasendurchmesser von <0,1 mm kann gemäß der aktuellen S3- Leitlinien von 2016 auf eine komplettierende

Lymphadenektomie verzichtet werden.<sup>1</sup> Auf die Lymphknotendisektion bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, die sogenannte neck dissection, wird im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen, da diese Tumorlokalisationen nicht Gegenstand der vorliegenden retrospektiven Studie war.

Eine detaillierte Beschreibung bezüglich des genauen Vorgehens einer axillären und inguinalen Lymphknotendisektion findet sich im weiteren Verlauf dieser Arbeit.

### **1.10.3 Medikamentöse Therapie des malignen Melanoms**

#### **1.10.3.1 Interferone**

Da Interferone auch in vorliegender Studie als Therapieform eingesetzt wurden, wird hier eine kurze Zusammenfassung dieser Medikamentengruppe gegeben. Die Therapie mit Interferonen als adjuvante Therapie ist derzeit die einzige zugelassene und wirksame systemische Therapie in der Behandlung von Melanompatienten mit höherem Rezidivrisiko.<sup>1</sup> Groß angelegte Metaanalysen mit einem Patientenkollektiv von über 8000 Patienten zeigen einen kleinen aber signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben sowie einen signifikanten Vorteil für das rezidivfreie Überleben jener Patienten, die mit Interferon-alpha therapiert wurden.<sup>1</sup> Allerdings konnte bisher kein eindeutiges Interferonschema gefunden werden. Weder die Niedrig- noch die Hochdosis-Interferontherapie konnte eine eindeutige Überlegenheit gegenüber der jeweils anderen Therapieform zeigen.<sup>1</sup> Auch über die konkrete Behandlungsdauer besteht keine Eindeutigkeit.<sup>1</sup> Die wichtigsten Wirkmechanismen der Interferone sind die Hemmung der Zellproliferation, die Induktion der Apoptose und Antiangiogenese, die Verstärkung der phagozytären Aktivität, die Aktivierung der natürlichen Killerzellen sowie die Stimulation von zytotoxischen T-Lymphozyten.<sup>6</sup>

Die in der Therapie des malignen Melanoms eingesetzten Interferone sind INF- $\alpha$ -2a und INF- $\alpha$ -2b, die sich in nur einer Aminosäure in ihrem molekularen Aufbau voneinander unterscheiden. Diese beiden Formen des INF- $\alpha$  werden

hinsichtlich ihres Wirkspektrums als gleich bewertet. Auch die pegylierten Formen dieser beiden Interferone stehen zu Verfügung und werden, bedingt durch ihre längere Halbwertszeit, nur einmal wöchentlich appliziert. Auch hier konnte bislang keine signifikante Überlegenheit der pegylierten Applikationsform gegenüber der konventionellen Verabreichung gesehen werden.<sup>1</sup> Zudem werden unerwünschte Wirkungen wie beispielsweise grippeähnliche Symptome, Haarausfall und eine Fatigue-Symptomatik von den Patienten als sehr einschränkend beschrieben, so dass gemäß der S3-Leitlinien gerade im adjuvanten Bereich der Einsatz dieser Therapieform mit einem möglichen Benefit eruiert werden muss.<sup>1</sup>

Für den Einsatz von Interferonen in einem bestimmten Stadium kann aufgrund der zu spärlichen Datenlage gemäß den S3-Leitlinien aktuell keine konkrete Empfehlung ausgesprochen werden.

#### **1.10.3.2 Chemotherapie**

Die Indikation zur Chemotherapie in der Behandlung des malignen Melanoms wird bei nicht operablen regionären Metastasen (entspricht dem Stadium III) und bei Vorliegen von Fernmetastasen (Stadium IV) gestellt.<sup>5</sup> Unterschieden wird die Verabreichung in Form einer Monotherapie, hier auch adjuvant, sowie als Polychemotherapie. Die adjuvante Monochemotherapie mit Dacarbazin soll gemäß den aktuellen S3-Leitlinien aufgrund des fehlenden Vorteils nicht zum Einsatz kommen.<sup>1</sup>

Der Einsatz von Chemotherapeutika hat einen überwiegend palliativen Charakter. Daher ist generell eine sorgfältige Abwägung von Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil für den Nutzen des Patienten besonders wichtig.<sup>5</sup> Liegen Fernmetastasen vor, ist es bis heute nur in Einzelfällen möglich, das Langzeitüberleben zu verbessern. So liegt die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium mit Fernmetastasierung bei lediglich ca. 11 %.<sup>6</sup> Die mediane Überlebenszeit beträgt ca. 6-12 Monate, wobei hier die Anzahl der vorliegenden Metastasen und die mögliche Vielfalt der betroffenen Organsysteme im Ermitteln der Gesamtüberlebenszeit berücksichtigt werden muss.<sup>6</sup>

Als Monochemotherapeutika wurden in klinischen Studien Dacarbacin, Temozolomid, Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, Vindesin, Detorubicin und Fotemustin als Einzelsubstanzen getestet.<sup>1</sup> In vorliegender Studie zum Einsatz kamen Dacarbacin (DTIC), Cisplatin, Carboplatin, Treosulfan, Paclitaxel, Gemcitabin, Cytarabin, Temozolomid sowie Fotemustin. In der Hauptsache eingesetzt wurden vor allem Dacarbacin, Cisplatin und Paclitaxel, so dass im Anschluss nur auf diese Substanzen kurz eingegangen wird.

Insgesamt konnte gemäß der S3-Leitlinie für keine der genannten Substanzen eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit postuliert werden. Dacarbacin (DTIC) wurde bislang am häufigsten in der Behandlung des malignen Melanoms eingesetzt und gilt als Standard- und Referenztherapeutikum bei Patienten im Stadium der Metastasierung.<sup>1</sup> Die objektiven Ansprechraten von DTIC liegen bei 5-12 %, wobei nur in Einzelfällen von einem dauerhaften Ansprechen der Therapie gesprochen werden kann.<sup>1</sup> Die mediane Ansprechrate von DTIC wird mit 4-6 Monaten angegeben, die mediane Überlebenszeit beträgt ca. 9 Monate im Stadium IV.<sup>4,6</sup> Als unerwünschte Nebenwirkungen werden die Myelo- und Hepatotoxizität, Übelkeit, Blutdruckabfall sowie die Lichtüberempfindlichkeit beschrieben. Da DTIC kaum liquorgängig ist, kann von einer Wirkung auf Hirnmetastasen kaum ausgegangen werden.<sup>6</sup> Die Wirkung von Paclitaxel oder Vinblastin als Monosubstanzen werden als gering beschrieben. So betrug die Ansprechrate als Monosubstanz unter 20 %.<sup>4,6</sup>

Cisplatin wird vorzugsweise als Teil einer Polychemotherapie verwendet. Sein Einsatz ist aufgrund der bestehenden vor allem Nephrotoxizität im palliativen Stadium limitiert.

Insgesamt wird gemäß der S3-Leitlinie nur eine Monochemotherapie angeboten, wenn überlegene Therapieschemata, hier vor allem BRAF/MEK-Inhibitoren oder PD-1-Antikörper nicht in Frage kommen.<sup>1</sup>

Allgemein lässt sich mit einer polychemotherapeutischen Behandlung eine höhere Remissionsrate gegenüber Monochemotherapien erzielen. Allerdings muss hier auch mit der deutlich höheren Toxizität der Polychemotherapien und damit auch mit einem höheren Nebenwirkungsprofil gerechnet werden.<sup>6</sup>

Innerhalb randomisierter Multicenter-Phase-III-Studien konnte keine signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben oder progressionsfreiem Überleben gegenüber DTIC als Monochemotherapie gezeigt werden.<sup>6</sup> Daher ist die Indikation zur Polychemotherapie sorgfältig abzuwägen.<sup>6</sup>

Gemäß den S3-Leitlinien kann eine Polychemotherapie bei Patienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden, falls überlegene Therapieschemata (BRAF/MEK-Inhibitoren oder PD-1-Antikörper) nicht in Frage kommen.<sup>1</sup> Eine Analyse der konkret verwendeten Polychemotherapieschemata erfolgte im Rahmen vorliegender Studie nicht und findet daher hier keine weitere Erläuterung.

#### **1.10.4 Neuere Therapieansätze in der Behandlung des malignen Melanoms**

##### **1.10.4.1 BRAF-Inhibitoren**

Kinaseinhibitoren sind biochemisch hergestellte Moleküle, die in der Lage sind Signalwege zu blockieren und damit das Tumorwachstum und das Tumorüberleben zu hemmen.<sup>6</sup> Zu den BRAF-Inhibitoren, die in der Behandlung des malignen Melanoms eingesetzt werden gehören Sorafenib, Dabrafenib und Vemurafenib.

Sorafenib war dabei die erste Substanz, die beim malignen Melanom Einsatz fand. Dieser eher unspezifische Multikinaseinhibitor hemmt nicht nur die BRAF-Aktivität, sondern daneben auch Rezeptortyrosinkinasen wie VEGFR, PDGFR- $\beta$  und c-kit. Allerdings konnte Sorafenib keinen signifikanten therapeutischen Vorteil erzielen, vermutlich auch aufgrund der zu geringen Spezifität.<sup>6</sup>

Anders verhält es sich bei dem spezifischen Inhibitor Vemurafenib, der hochaffin an mutiertes BRAF V600E bindet und es inhibiert. Mit Vemurafenib als Monotherapie konnte eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien- und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation im metastasierten Stadium nicht anderweitig vorbehandelt gegenüber DTIC erzielt werden.<sup>6</sup> Nach neuesten Studien und gemäß der aktuellen S3-Leitlinie sollten BRAF-Inhibitoren gemeinsam mit einer anderen neueren Therapieform

kombiniert werden. Es wird empfohlen, bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation die Therapie mit einem BRAF-Inhibitor mit einem MEK- Inhibitor oder einem Checkpoint-Inhibitor zu kombinieren (PD-1 Monotherapie oder PD1+CTLA-4 Antikörpertherapie).<sup>1</sup>

#### **1.10.4.2 CTLA-4**

CTLA-4 oder auch cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 wird als Suppressormolekül an der Oberfläche von T-Helfer-Zellen exprimiert. Hier führt es durch seine Bindung an kostimulatorische B7-Moleküle zur Inhibition induzierter T-Zellantworten.<sup>6</sup> Durch eine Inhibition von CTLA-4 kommt es zu einer verstärkten Immunantwort mit Aktivierung von T-Zellen.<sup>6</sup> Wirkstoffe wie Ipilimumab/MDX010 (IgG1) und Tremelimumab (IgG2) sind monoklonale Antikörper spezifisch gegen CTLA-4. Insgesamt zeigte Ipilimumab ein verbessertes Gesamtüberleben, so dass es 2011 die Zulassung in den USA erfolgte.<sup>6</sup>

### **1.11 Nachsorge**

Die Nachsorge sollte zehn Jahre andauern. Nach diesem Zeitraum sollten regelmäßige Selbstuntersuchungen sowie die jährliche Ganzkörperuntersuchung auf Zweitmelanome stattfinden. Gemäß der S3-Leitlinie wird im Stadium IA in den Jahren 1-3 nach Erkrankung eine 6-monatliche Kontrolle empfohlen und in den Jahren 4-5 und 6-10 Jahren jeweils jährlich stattfindende Kontrollen. Patienten im Stadium IB-IIB sollten in den Jahren 1-3 nach Erkrankung alle 3 Monate eine Kontrolluntersuchung erhalten und sich daran anschließend in den Jahren 4-5 nach Erkrankung alle 6 Monate sowie in den Jahren 6-10 nach Erkrankung alle 6-12 Monate einer Kontrolluntersuchung unterziehen. Patienten im Stadium IIC und IV für R0-resizierte Stadien sollten die Kontrolluntersuchungen in den ersten 5 Jahren nach Erkrankung ebenfalls

in 3-monatlichen Abständen erfolgen und in den Jahren 6-10 nach Erkrankung in 6-monatlichen Abständen.

Es konnte gezeigt werden, dass die meisten Metastasen innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung entstehen.<sup>1,6</sup>

Die Inhalte der Nachsorgeuntersuchungen beinhalten immer eine körperliche Untersuchung sowie in unterschiedlichen Abständen eine Lymphknoten-Sonographie, die Bestimmung des Tumormarkers S100B und bildgebende Untersuchungen.<sup>1</sup> Auf eine datallierte Darstellung der Kontrolluntersuchungen der verschiedenen Stadien wird an dieser Stelle verzichtet und auf die S3-Leitlinie aus dem Jahr 2016 verwiesen.<sup>1</sup>

## 1.12 Ziel der Arbeit

Bislang konnte ein eindeutiger Vorteil bezüglich des Gesamtüberleben oder des melanomspezifischen Überlebens nach erfolgter Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und sich leitliniengerecht anschließender Lymphknoten-Dissektion gegenüber einer primären Observation und sich gegebenenfalls anschließender Lymphknotendissektion bei im Verlauf auftretender Lymphknoten-Metastasen im Lymphabstromgebiet des resezierten Primarius auch in großen Studien nicht belegt werden.<sup>22</sup>

Auch bezüglich einer therapeutischen Lymphadenektomie gibt es, wie in der aktuellen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2016 aufgeführt: *“... keine Studie, die die Frage beantworten kann, ob das langfristige Überleben von Patienten, die eine therapeutische Lymphadenektomie erhalten haben verlängert wird.“*<sup>1</sup>

Ebenso konnten neuere prospektive randomisierte Studien im 3-Jahres-Zeitraum weder bezüglich Rezidiv-freiem-Überleben, noch im Fernmetastasen-freiem- oder im melanomspezifischem Überleben einen Überlebensvorteil bei Patienten mit positiver Sentinel-Lymphknotenbiopsie und anschließend erfolgter Lymphknoten-Dissektion nachweisen.<sup>23</sup>

Eine weitere zu nennende internationale randomisierte Multicenter Studie MLST-II von Faries et al. aus dem Jahr 2017 untersuchte ebenso die Fragestellung, ob ein Nutzen bezüglich des melanomspezifischen Überlebens für die Patienten besteht, wenn sie nach positivem Sentinel-Lymphknotenbefund eine sich zügig anschließende Lymphadenektomie erhalten. Dies konnte in dem Beobachtungszeitraum von drei Jahren nicht bestätigt werden. Allerdings konnte in jener Gruppe, die eine sich zügig anschließende Lymphadenektomie erhielten, ein signifikant höheres krankheitsfreies Überleben beobachtet werden.<sup>24</sup>

Die Lymphknoten-Dissektion gilt als Standard-Therapie des metastasierten Melanoms bei klinischem oder radiologischem Verdacht auf betroffene Lymphknoten.<sup>1,25-28</sup> Mehrere Studien mit großen Studienpopulationen konnten die Anzahl entnommener Lymphknoten in positiven Zusammenhang mit dem

Überleben von Melanompatienten darstellen und zudem die Anzahl der entnommenen Lymphknoten als unabhängigen prognostischen Faktor werten.<sup>28-32</sup>

Dennoch gibt es derzeit weder in den aktuellen S3-Leitlinien noch in anderen Leitlinien, wie beispielsweise in den Empfehlungen des NCCN<sup>34</sup>, konkrete Qualitätsstandards im Sinne einer notwendigen Mindestanzahl an zu resezierenden Lymphknoten im Rahmen von Lymphknoten-Dissektionen.

Im Gegensatz dazu gilt die Anzahl von entnommenen Lymphknoten in anderen Tumor-Entitäten z.B. beim kolorektalen Karzinom bereits als zuverlässige Messung der chirurgischen Qualität. So korreliert in der Chirurgie des kolorektalen Karzinoms die Prognose auch bei nodal negativen Karzinomen (UICC II) mit der Anzahl resezierter Lymphknoten.<sup>33</sup>

Eine konkrete Mindestanzahl an zu entnehmenden Lymphknoten innerhalb einer axillären oder inguinalen Lymphknoten-Dissektion wird aktuell weder in den S3-Leitlinien aus dem Jahr 2016 noch in anderen internationalen Leitlinien, wie beispielsweise in den Guidelines des NCCN<sup>34</sup> aus dem Jahr 2018 gefordert, vielmehr wird empfohlen aufgrund der hohen lokalen Rezidivraten eine „sorgfältige“ und „gründliche“ Lymphknoten-Dissektion durch erfahrene Chirurgen durchzuführen.<sup>1,25,34</sup>

Ob mit steigender Anzahl an resezierten Lymphknoten auch die postoperative Morbidität steigt, wurde bislang in keiner der genannten Studien untersucht.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zu überprüfen:

1. ob mit steigender Anzahl an resezierten Lymphknoten auch die Morbidität der axillären und inguinalen Lymphknoten-Dissektion ansteigt und
2. ob eine Lymphknoten-Dissektion mit steigender Anzahl an entnommenen Lymphknoten einen Einfluss auf das lokalrezidivfreie Überleben hat.

Erstmalig werden hierbei konkrete Grenzwerte für die Anzahl entnommener Lymphknoten bei der inguinalen und axillären Lymphknoten-Dissektion untersucht.

Anhand dieser Grenzwerte soll eine ausgedehnte von einer limitierten Lymphknoten-Dissektion unterschieden werden und die entsprechenden Patientengruppen hinsichtlich der Morbidität und des lokalrezidivfreiem Überlebens untersucht werden. Es gilt die Wertigkeit dieser Grenzwerte als Qualitätsmerkmal für die axilläre und inguinale Lymphknoten-Dissektion zu überprüfen.



## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenspezifische Daten

Grundlage vorliegender Patientendaten-Analyse war die retrospektive Erhebung der Daten zwischen dem 11.07.2001 und dem 31.04.2014 an der Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Gefäß- und Kinderchirurgie der Universität Würzburg.

Die nahezu lückenlose retrospektive Datenanalyse wurde durch das digitale Archiv der Universitätsklinik Würzburg ermöglicht. Fehlende Informationen konnten durch niedergelassene ärztliche Kollegen ergänzt werden.

In die retrospektive Analyse eingeschlossen wurden Patienten, die in oben genanntem Zeitraum an einem malignen Melanom erkrankt waren und im Verlauf der Erkrankung eine axilläre oder eine inguinale Lymphadenektomie erhielten.

Dabei erfolgte die Indikationsstellung zur Lymphadenektomie folgenden Kriterien:

(1) Die Patienten erhielten bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines malignen Melanoms zunächst die Exzision des Primärtumors. Bei histologischer Bestätigung des Verdachts durch das pathologische Institut der Universitätsklinik Würzburg erfolgte leitliniengerecht die Indikation und Durchführung der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie nach Standard.

Bei positivem Sentinellymphknoten wurde die Lymphknoten-Dissektion leitliniengerecht indiziert.

(2) Bei klinischem, sonographischem oder radiologischem Verdacht auf eine Lymphknoten-Metastasierung erfolgte nach Ausschluss von Fernmetastasen und nach erfolgter Primärexzision die Indikation zur Lymphknoten-Dissektion.

(3) Bei Patienten mit Lymphknoten-Metastasen als Erstmanifestation eines malignen Melanoms und unbekanntem Primarius wurde die Lymphknoten-Dissektion indiziert.

(4) Patienten mit negativer Sentinel-Lymphknoten-Biopsie nach zuvor erfolgter Primariusexzision und histologischer Sicherung für das Vorliegen eines malignen Melanoms erhielten eine strukturierte Melanom-Nachsorge. Zeigten sich hier im Verlauf Lymphknoten-Metastasen, erfolgte die Indikation zur Lymphknoten-Dissektion.

Bei Patienten, die eine ilioinguinale Dissektion erhielten, wurde ausschließlich die inguinale Lymphknotendissektion gewertet und in die Analysen eingeschlossen. Patienten, die an mehreren Lymphknotenregionen eine Lymphadenektomie erhielten, wurden nur mit der zeitlich zuerst erfolgten Lymphadenektomie in die Studie eingeschlossen.

Das durch die deutsche Krebsgesellschaft zertifizierte Hautkrebszentrum der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Würzburg führte zumeist die Exzision des Primarius sowie die sich oftmals anschließende Sentinel-Lymphknoten-Biopsie durch. Zudem erfolgte an gleicher Stätte regelmäßig die strukturierte Melanom-Nachsorge.

Alle histopathologischen Untersuchungen wurden an dem pathologischen Institut der Universität Würzburg durchgeführt. Neben den Standarduntersuchungen der eingehenden entnommenen Lymphknoten, wie der HE-Färbung, erfolgten in Zweifelsfällen weitere zusätzliche immunhistochemische Untersuchungen, wie beispielsweise die Bestimmung des Protein S-100 oder des Melan A. Auch die Mitoserate und der BRAF-Mutationstyp wurden gegebenenfalls bestimmt.

Weitere patientenspezifische Daten umfassten das Alter zum Zeitpunkt der Lymphknoten-Dissektion, das Geschlecht sowie das ebenfalls zum Zeitpunkt der Operation vorliegende Körpergewicht und die Körpergröße. Die beiden letztgenannten Parameter wurden zusätzlich mittels Body-Mass-Index (BMI) kategorisiert und statistisch erfasst.

Als Komorbiditäten wurden im Rahmen vorliegender Arbeit eine zum Zeitpunkt der erfolgten Lymphadenektomie vorliegende arterielle Hypertonie, ein

vorliegender Diabetes mellitus sowie ein vorliegender Nikotinabusus zum Zeitpunkt der Lymphadenektomie erfasst und analysiert.

## **2.2 Tumorspezifische Daten**

Folgende Tumorcharakteristika wurden in vorliegender Studie erhoben: die Tumordicke nach Breslow, der Clark-Level, eine vorliegende Ulzeration des Primarius bzw. Tumors, die Lokalisation des Primarius, die Einordnung in die TNM Klassifikation, der Melanom-Subtyp, der BRAF-Status und BRAF-Mutationstyp falls dieser bestimmt wurde, ebenso wie die Mitoserate, das klinische Stadium nach AJCC, eine erfolgte Sentinel-Lymphknotenbiopsie sowie die Anzahl der entnommenen Lymphknoten mit ihrer Beurteilung hinsichtlich einer vorliegenden Metastasierung.

Klassifiziert wurden die Melanome im Beobachtungszeitraum nach den Klassifikationssystemen der AJCC von 2002 und 2009.

Die Lokalisationen des Primarius wurden statistisch erfasst und unterteilt in obere und untere Extremität, Rücken, Rumpf, Schulter und unbekannt.

Zudem wurde das Vorliegen von Fernmetastasen sowie deren Lokalisationen erfasst. Orte der vorliegenden Fernmetastasen wurden unterteilt in Gehirn, Lunge, Leber, Knochen, Weichteile und andere Lokalisationsorte. Auch das Vorhandensein von Zweitkarzinomen wurde in der Studie erfasst.

## **2.3 Operationsspezifische Daten**

Zu den statistisch erfassten operationsspezifischen Daten gehörte neben dem Operationsdatum auch die Operationsdauer. Operateure waren unterschiedliche Chirurgen der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Universität Würzburg. Durchgeführt und in die Studie

aufgenommen wurden ausschließlich axilläre und inguinale Lymphknoten-Dissektionen, deren operatives Vorgehen im Anschluss beschrieben wird.

## 2.4 Axilläre Lymphadenektomie

In die Axilla drainieren ca. 8-50 Lymphknoten (Lnn. axillares) die Lymphe aus dem Arm, der oberen Hälfte der Thoraxwand sowie des Rückens.<sup>35</sup> Prädestinierte Tumorlokalisationen für axilläre Metastasen sind der Schulter- und Armbereich sowie der Stamm.<sup>1,4</sup> Anhand der Ausdehnung der durchgeführten Axilladisektion erfolgt hier die Einteilung in die Level I, II und III nach Berg.<sup>1,4,6,35</sup> Leitstruktur dieser Definition und Einteilung nach Berg ist der M. pectoralis minor.<sup>1</sup> Die Lymphknotenausräumung lateral des M. pectoralis minor beinhaltet den Level I, der Level II beschreibt neben der lateralen Lymphknotenausräumung auch die Entfernung der Lymphknoten hinter dem Muskel und Level III meint zusätzlich zu Level I und II die Lymphknotenausräumung medial und kranial der V. axillaris.<sup>1,4,6,35</sup> Die Einteilung und das Vorgehen der Axilladisektion basiert auf Erkenntnissen der Lymphabflusswege der Mammakarzinome.<sup>1</sup> Der Zugangsweg der Axilladisektion orientiert sich auch an den Hautfalten und wird daher teilweise individuell gewählt.<sup>36</sup> Leitstruktur für die Hautinzision ist der Unterrand des M. pectoralis. Nach der subcutanen Präparation erfolgt dann die Öffnung der Speckhautfaszie mit Beginn der Lymphknoten-Dissektion entlang des Unterrandes der Mm. pectoralis major und minor bis auf die Thoraxwand. Nach Schonung des Gefäß- Nerven- Bündels des N. pectoralis lateralis erfolgt das Aufsuchen der V. axillaris als Leitstruktur.<sup>37</sup> Zeigen sich hier malignomverdächtige Lymphknoten, erfolgt gemäß der Lymphknoten-Dissektion des Berg-Levels III die Lymphknoten- Ausräumung medial und kaudal der V. axillaris. Entfernt werden hierbei Lymphknoten aus der Gruppe der Lnn. axillares apicales die subfaszial im Trigonum clavipectorale gelegen sind.<sup>4,36-38</sup>

Es erfolgt dann die Darstellung der Nn. thoracicus longus sowie thoracodorsalis mit den Begleitvenen und deren Schonung. Hier erfolgt die Lymphknoten-Ausräumung gemäß des Berg-Levels II. Der Berg-Level II beschreibt die Lymphknoten-Ausräumung hinter dem M. pectoralis minor und umfasst die Entfernung der Lnn. interpectoralis zwischen den Mm. pectoralis major und minor gelegen sowie die Entfernung der Lnn. axillares centralis, die um die Nn. intercostobrachialis aufzusuchen sind. Die LK-Ausräumung lateral des M. pectoralis minor umfasst den Berg-Level I. Entfernt werden hier die Lnn. axillares pectoralis um die A. thoracica lateralis sowie die medial von ihnen gelegenen Lnn. paramammarii. Ebenfalls im Berg-Level I entfernt werden die Lnn. axillares subscapularis um die A. subscapularis gelegen sowie die die A. axillaris umgebenen Lnn. axillares lateralis. Abschließend wird das komplette Dissektat en bloc von der Muskelfaszie des M. trapezius abdisseziert und für die pathologische Untersuchung bereitgestellt.

Auch in vorliegender Studie erfolgte die Dissektion des Berg-Levels III lediglich bei intraoperativem makroskopischem Verdacht auf Metastasen. Sonst erfolgte in vorliegender Studie standardmäßig die Resektion der Berg-Level I und II.

## 2.5 Inguinale Lymphadenektomie

Bevorzugte Tumorlokalisationen für die Entstehung von inguinalen Lymphknotenmetastasen sind der Bein- und Hüftbereich sowie auch hier der Stamm.<sup>1</sup>

Anatomisch liegen unterhalb des Lig. inguinale im Trigonum femorale auf der Fascia lata ca. 4-25 Lnn. inguinales superficiales sowie unter der Oberschenkelfaszie ca. 1-3 Lnn. inguinales profundi.<sup>35</sup>

Bei Indikation zur inguinalen Lymphknoten-Dissektion erfolgt die Dissektion des Trigonum femorale und der unteren M.-abdominis-externus-Region vom Tuberculum pubicum bis zur Spina iliaca anterior superior, in die Tiefe bis zum Hiatus saphenus und dem Leistenband. Liegen keine Kontraindikationen vor wird die V. saphena magna reseziert.<sup>6</sup> Besteht der begründete Verdacht auf

eine Metastasierung der iliakalen Lymphknoten, wird die inguinale Lymphknotendissektion auf eine iliakale Lymphknotenausräumung mit den iliakalen Lymphknotenstationen erweitert. Hierbei werden alle Lymphknoten bis zur Iliakalbifurkation sowie alle Lymphknoten der Obturatorigruppe entfernt.<sup>6</sup> In letztgenanntem Fall liegen die Femoralgefäße skelettiert vor, so dass hier eine Satoriusplastik erwogen werden sollte.

Konkret erfolgt zunächst eine ca. 15 cm lange Hautinzision über dem Leistenband. Durch teils scharfe und teils stumpfe Präparation erfolgt die Darstellung des Leistenbandes und der inguinalen Lymphknoten, die en bloc disseziert werden. Weiter erfolgt nach Präparation des Hiatus saphenus die Absetzung der V. saphena magna an eben dieser Stelle unter Schonung und Vermeiden des Einengens der tiefen Beinvene. Auch distal wird die V. saphena magna im Bereich des Präparates abgesetzt. Nach Darstellung der kompletten Oberschenkelfaszie mit den dazugehörigen Lymphknoten erfolgt die Komplettierung der inguinalen Lymphadenektomie mit der Entfernung der Lnn. inguinales profundi.

Zusammenfassend erfolgte in vorliegender Studie die en bloc- Entfernung aller inguinaler lymphatischen Gewebe innerhalb des femoralen Dreiecks kaudal des inguinalen Ligaments. Lymphknotendissektionen, die zudem die iliakalen Lymphknoten miteinschlossen, wurden in vorliegender Studie nicht in die Auswertung inkludiert.

## **2.6 Postoperatives Management**

Insgesamt umfasste der untersuchte Zeitraum dreizehn aufeinander folgende Jahre in denen sich die postoperativen Standards änderten.

Grundsätzlich erhielten alle Patienten hiesiger Institution intraoperativ bei beiden Operationsmethoden, der axillären wie auch der inguinalen Lymphadenektomie, die Einlage von ein- bis zwei Redon-Drainagen.

Die postoperative Fördermenge der Lymphsekretion wurde dokumentiert und der Drainagezug erfolgte grundsätzlich bei einer Fördermenge <10 ml pro Tag.

Zusätzlich erhielten alle Patienten postoperativ Kompressionsstrümpfe für die betroffene Extremität. Generell erfolgte die Entlassung der Patienten erst, wurde eine stabile Wundsituation ohne Wundkomplikationen oder purulentem Ausfluss erreicht und fühlte sich der Patient zudem selbst bei gegebenenfalls noch liegender Drainage imstande, mit dieser Situation zurechtzukommen.

Im Falle noch einliegender Drainagen bei Entlassung fanden sich die Patienten in regelmäßigen Abständen ein- bis zweimal in der chirurgischen Ambulanz der Universitätsklinik Würzburg zur Kontrolluntersuchung ein. Auch hier wurden die Drainagen bis zu einer Fördermenge <10 ml pro Tag belassen.

Ebenso wurden die restlichen Patienten nach dem stationären Aufenthalt ambulant durch die allgemeinchirurgische Abteilung der Universitätsklinik Würzburg bis zur abgeschlossenen Wundheilung nachbetreut.

Eine persistierende Lymphsekretion im Sinne einer bestehenden Lymphfistel konnte in einigen Fällen mittels Reizbestrahlung therapiert werden. Diagnostizierte Wundinfektionen wurden je nach Schwere konservativ mittels Antibiose oder falls erforderlich auch durch eine chirurgische Intervention therapiert.

Aufgetretene Nachblutungen wurden während des stationären Aufenthaltes chirurgisch revidiert.

Die langfristige Melanom-Nachsorge wurde durch die dermatologischen Kollegen der Universität Würzburg gewährleistet.

## **2.7 Limitierte und erweiterte Lymphadenektomie - Studienpopulation**

Wesentliche Grundlage vorliegender Studie war die vergleichende Analyse hinsichtlich der Morbidität und Mortalität bei limitierter und erweiterter Lymphknoten-Dissektion.

Dazu wurden die Patienten anhand der Anzahl resezierter Lymphknoten in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe erhielt eine limitierte Lymphadenektomie, die andere Gruppe eine erweiterte Lymphadenektomie.

Definiert wurde die limitierte Lymphknoten-Dissektion als eine Lymphknoten-Entnahme von weniger als 10 Lymphknoten bei erfolgter inguinaler sowie von weniger als 20 Lymphknoten bei erfolgter axillärer Lymphknoten-Dissektion. Die erweiterte Lymphadenektomie wurde definiert, wurden während der inguinalen Lymphknoten-Dissektion 10 oder mehr Lymphknoten und während der axillären 20 oder mehr Lymphknoten entnommen.

Die Festlegung dieser konkreten Lymphknoten-Anzahlen als Grenzwerte vorliegender vergleichender Analysen erfolgte auf Grundlage durchschnittlich entnommener Lymphknoten in anderen retrospektiven Studien mit großen Studienpopulationen.<sup>25,29</sup>

## **2.8 Positiver Lymphknotenstatus**

In vorliegender Arbeit wurden Patienten mit positivem Lymphknotenstatus gesondert analysiert und ausgewertet. Eingeschlossen wurden hier Patienten mit positivem Sentinel-Lymphknoten-Status und/oder positiv getesteter Lymphknoten nach erfolgter Lymphadenektomie.

## **2.9 Postoperative Morbidität**

Zu den erfassten und analysierten postoperativen Morbiditäten zählten Wundinfektionen, die Bildung einer Lymphfistel, revisionspflichtige Nachblutungen und die neurologische Affektion.

Wundinfektionen wurden nach den üblichen Kriterien für das Vorliegen einer Wundinfektion, wie beispielsweise Rötung, die Bildung von Pus auch in Form von Abszessen, Fieber, auftretende Schwellung und Schmerzen diagnostiziert.

Je nach Schweregrad erfolgte hier als Therapieform der Einsatz von Antibiotika oder gegebenenfalls eine operative Revision. Gezielte Wundabstriche wurden nicht routinemäßig durchgeführt.

Das Vorliegen einer Lymphfistel wurde definiert als persistierende Sekretion von mehr als 10 ml Lymphflüssigkeit pro Tag über einen Zeitraum von 21 Tagen und länger nach erfolgter Lymphknoten-Dissektion.

Die Definition einer postoperativen neurologischen Affektion beinhaltete Symptome wie Parästhesien und sensomotorische Ausfälle an der betroffenen Extremität.

Nachblutungen wurden definiert als postoperative Nachblutungen, die einer chirurgischen Revision bedurften.

## **2.10 Lokalrezidivfreies Überleben**

Als Lokalrezidiv wurden malignomverdächtige Raumforderungen, im Sinne einer Lymphknoten-Metastase die im Operationsgebiet der zuvor erfolgten axillären oder inguinalen Lymphadenektomie auftraten definiert. Das Auftreten von Satelliten- oder Intransit-Metastasen in der Nähe des Operationsgebietes wurde nicht als Lymphknoten-Lokalrezidiv gewertet.

Der Zeitpunkt eines Lokalrezidivs wurde festgelegt, wurden malignomverdächtige Gewebe im voroperierten Gewebe der zuvor erfolgten Lymphadenektomie diagnostiziert. Somit umfasste die Zeit von der Operation bis zum Eintreten eines Lokalrezidivs das lokalrezidivfreie Überleben.

## **2.11 Therapiespezifische Daten**

Im interdisziplinären Tumorboard wurden alle Patientenfälle bei denen ein malignes Melanom vorlag besprochen sowie die für den jeweiligen Patienten beste Therapieoption leitliniengerecht diskutiert und empfohlen. Die

Notwendigkeit des Einsatzes einer adjuvanten Therapie in Form der Gabe von alpha-Interferonen wurde in Übereinstimmung mit der deutschen S3-Leitlinie für das maligne Melanom festgelegt.

Auch hier konnten Veränderungen der adjuvanten Therapiekonzepte innerhalb der untersuchten Zeitspanne von dreizehn Jahren festgestellt werden. Vor dem Jahre 2013 wurde beispielsweise eine adjuvante Radiatio nicht routinemäßig durchgeführt. In vorliegender Studie erhielt zudem keiner der Patienten eine adjuvante Radiatio.

Neben den genannten Therapien wurden weitere Therapieformen eingesetzt. Diese Therapieformen umfassten in den untersuchten dreizehn aufeinanderfolgenden Jahren den Einsatz von verschiedenen Chemotherapeutika wie Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, Darcabazin (Nitrosoharnstoff), Fotémustine (Nitrosoharnstoff), Treosulfan (Alkylanz), Gemcitabin, Cytarabin (Antimetabolit), Temozolomid (Alkylanz) und Elesclomol. Ferner wurde die Anwendung einer Immuntherapie wie jene der Proteinkinaseinhibitoren Vemurafenib, Sorafenib und Dabrafenib statistisch erfasst.

Weitere Einzelsubstanzen, die in der Studienpopulation als Therapieformen zu finden waren, umfassten die Substanzen der monoklonalen Antikörper Ipilimumab und Bevacizumab, den mTOR-Inhibitor Everolimus, das Bisphosphonat Pamidronat und der Östrogenmodulator Tamoxifen. Auch die Gabe von Doxycyclin (Tetrazyklin) wurde in der vorliegenden Studie statistisch erfasst.

Neben der weiter oben genannten Radiotherapie wurden ebenso die Vakzinationstherapie und die hypertherme Extremitätenperfusion als weitere Therapieoptionen in vorliegender Studie statistisch miterfasst.

Das Nachsorgeschema entsprach den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinien für das maligne Melanom.<sup>1</sup> Konkret erhielten die Patienten im klinischen Stadium IB bis IIB in den ersten drei Jahren alle drei Monate eine Nachsorgeuntersuchung, sich daran anschließend alle sechs Monate weitere Nachsorgeuntersuchungen für die folgenden vier bis fünf Jahre sowie

abschließend alle sechs bis zwölf Monate Nachsorgeuntersuchungen für die Jahre sechs bis zehn nach initial erfolgter Exzision des Primärtumors.

Patienten des Stadiums IIC bis IV erhielten die Nachsorgeuntersuchungen zunächst alle drei Monate für die ersten fünf Jahre und sich daran anschließend alle sechs Monate für die Jahre sechs bis zehn nach initialer Tumorexzision.

Inhalt der Nachsorgeuntersuchungen war immer die komplette klinische Untersuchung der Haut und Schleimhäute sowie eine Sonographie der Lymphabflussgebiete alle drei bis sechs Monate während der ersten fünf Jahre nach primärer Tumorexzision. Zudem wurden bildgebende Verfahren bei fortgeschrittenen Tumor-Stadien alle sechs Monate während der ersten drei Jahre nach primärer Tumorexzision durchgeführt.

## **2.12 Auswertung**

Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS Version 23.0.0.0 bis Version 24.0.0.0. Die Signifikanz wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt. Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Analysen und dem log-rank Test berechnet. Die vergleichende Analyse der beiden Studiengruppen erfolgte mittels Fisher's exact-Test für 2 Variablen oder der  $\chi^2$  für drei oder mehr unterschiedliche kategoriale Variablen. Univariate Analysen zur Detektion relevanter prognostischer Faktoren wurden mittels Cox-Regression und Hazard-Modell berechnet. Bei allen Faktoren, die hier einen signifikanten Einfluss auf das lokalrezidivfreie Überleben in univariaten Analysen aufzeigten erfolgte ferner eine multivariate Analyse mittels Cox-Regression.



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patienten- Basis-Daten und Tumorcharakteristika

Die Basisdaten der Patienten, wie auch die Tumorcharakteristika und Therapiemethoden sind in Tabelle 5 dargestellt.

Insgesamt wurden im Zeitraum vom 11.07.2001 bis zum 31.03.2014 245 Patienten, davon 127 (51,8%) männliche und 118 (41,2%) weibliche, mit einem Gesamtdurchschnittsalter von 60,2 Jahren in die retrospektive Studie eingeschlossen und statistisch ausgewertet. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 39,5 Monate.

Von diesem Studienkollektiv erhielten 171 Patienten (69,8%) während dieses Zeitraumes eine limitierte Lymphadenektomie und 74 der Patienten (30,2%) eine erweiterte Lymphadenektomie.

116 Patienten (47,3%) erhielten eine axilläre Lymphadenektomie und 129 (52,7%) Patienten eine inguinale Lymphadenektomie.

Weiterhin wurden bei 84 Patienten des Gesamtkollektivs (72,4%) eine limitierte axilläre Lymphadenektomie und bei 32 Patienten (27,6%) eine erweiterte axilläre Lymphadenektomie durchgeführt.

Eine limitierte inguinale Lymphadenektomie erhielten insgesamt 87 Patienten (67,4%). Bei 42 Patienten (32,6%) wurde eine erweiterte inguinale Lymphadenektomie durchgeführt.

Statistisch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Geschlechterverteilung, des Alters oder vorliegender Risikofaktoren innerhalb der Patientengruppen. Ebenso zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Operationszeit und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Auch die Verteilung der Tumorlokalisation, des Tumortyps, des Vorliegens einer Ulzeration des Primarius, des positiven Lymphknotenstatus oder einer erfolgten Sentinel-Lymphknoten-Biopsie zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede im untersuchten Studienkollektiv.

Hingegen zeigte sich innerhalb jener Gruppe, die eine erweiterte Lymphadenektomie erhielten, eine signifikant dickere Tumordicke des Primärtumors im Vergleich zu jener Gruppe, die eine limitierte Lymphadenektomie erhielt. (5,0 mm vs 3,4 mm,  $p=0,0305$ )

**Tabelle 5: Patienten-Basisdaten und Tumorcharakteristika**

|  |                         |  | Insgesamt     | Lim- LND      | Erw.-<br>LND | p-Wert |
|--|-------------------------|--|---------------|---------------|--------------|--------|
| <b>Patienten</b>                         |                         |  |               |               |              |        |
| Anzahl                                   | (Anz. (%))              |  | 245           | 171<br>(69,8) | 74 (30,2)    |        |
| männl.<br>Geschlecht                     | (% (n))                 |  | 51,8 (127)    | 66,1 (84)     | 33,9 (43)    | 0,1962 |
| Alter bei<br>OP                          | (Jahre)                 |  | 60,2          | 60,7          | 59,0         | 0,3866 |
| BMI                                      | (kg/m <sup>2</sup> (n)) |  | 27,2<br>(245) | 27,1<br>(171) | 27,4<br>(74) | 0,2363 |
| <b>Risiko-<br/>faktoren</b>              |                         |  |               |               |              |        |
| Nikotin                                  | (% (n))                 |  | 17,1 (42)     | 17,1 (29)     | 17,6 (13)    | 0,9076 |
| Diabetes<br>mellitus                     | (% (n))                 |  | 9,8 (24)      | 10,6 (18)     | 8,1 (6)      | 0,5588 |
| Arterielle<br>Hypertonie                 | (% (n))                 |  | 44,1 (108)    | 45,0 (77)     | 41,9 (31)    | 0,6498 |
| <b>Chirurgisches<br/>Procedere</b>       |                         |  |               |               |              |        |
| Axilläre<br>LND                          | (% (n))                 |  | 47,3 (116)    | 49,1 (84)     | 43,2 (32)    | 0,3974 |
| Inguinale<br>LND                         | (% (n))                 |  | 52,7 (129)    | 50,9 (87)     | 56,8 (42)    | 0,3973 |
| OP-Zeit im<br>Mittel<br>axilläre<br>LND  | (min)                   |  | 92,0          | 92,8          | 89,6         | 0,6617 |
| OP-Zeit im<br>Mittel<br>inguinale<br>LND | (min)                   |  | 87,5          | 89,8          | 82,9         | 0,3542 |
| <b>Krankenhaus-<br/>verweildauer</b>     |                         |  |               |               |              |        |
| insgesamt                                | (Tage)                  |  | 11,0          | 10,3          | 12,6         | 0,3920 |
| Axillärer<br>LND                         | (Tage)                  |  | 10,0          | 8,2           | 14,7         | 0,2393 |
| Inguinaler<br>LND                        | (Tage)                  |  | 11,9          | 12,3          | 11,0         | 0,4491 |
| Axilläre LK                              | (Anzahl)                |  | 14,9          | 11,2          | 24,8         |        |

|   |   | Insgesamt | Lim- LND   | Erw.-<br>LND | p-Wert    |        |
|---|---|-----------|------------|--------------|-----------|--------|
| <b>Anzahl der im Mittel entnommenen Lymphknoten</b> |   |           |            |              |           |        |
|   | Inguinale LK                                    | (Anzahl)  | 8,5        | 6,1          | 13,5      |        |
| <b>Primäre Tumorcharakteristika</b>                 |   |           |            |              |           |        |
|   | Lokalisation Extremitäten (obere und untere Ex) | (% (n))   | 53,8 (132) | 52,2 (91)    | 55,4 (41) | 0,7523 |
|   | Lokalisation Rumpf (Rücken, Rumpf, Schulter)    | (% (n))   | 38,4 (94)  | 40,4 (69)    | 33,8 (25) | 0,3318 |
|   | Primarius unbekannt                             | (% (n))   | 7,8 (19)   | 6,4 (11)     | 10,8 (8)  | 0,2394 |
|   | SSM   | (% (n))   | 43,3 (106) | 46,2 (79)    | 36,5 (27) | 0,1589 |
|   | NM  | (% (n))   | 24,9 (61)  | 24,6 (42)    | 25,7 (19) | 0,8531 |
|   | andere  | (% (n))   | 21,2 (52)  | 20,5 (35)    | 23,0 (17) | 0,6597 |
|   | Unbekannt                                       | (% (n))   | 10,6 (26)  | 8,8 (15)     | 14,9 (11) | 0,1551 |
|   | pT1   | (% (n))   | 6,9 (17)   | 5,8 (10)     | 18,9(14)  | 0,3071 |
|   | pT2   | (% (n))   | 24,9 (61)  | 27,5(47)     | 20,3(15)  | 0,1545 |
|   | pT3   | (% (n))   | 20,8 (51)  | 21,1(36)     | 27,0(20)  | 0,8899 |
|   | pT4   | (% (n))   | 22,4 (55)  | 20,5(35)     |           | 0,2586 |
|   | T-Stadium unbekannt                             | (% (n))   | 24,9 (61)  | 25,1(35)     | 24,3(18)  | 0,5009 |
|   | Ulzeriert                                       | (% (n))   | 37,1 (91)  | 37,4 (64)    | 36,5 (27) | 0,8888 |
|   | Mittlere Tumordicke)                            | (mm)      | 3,8        | 3,4          | 5,0       | 0,0305 |
| <b>LK-Status</b>                                    |   |           |            |              |           |        |
|   | Pos SLN   | (% (n))   | 49,4 (121) | 49,7 (85)    | 48,6 (36) | 0,8790 |
|   | Pos LND   | (% (n))   | 52,2 (128) | 51,5 (88)    | 54,1 (40) | 0,7092 |
|   | Pos LK insg.                                    | (% (n))   | 88,2 (216) | 87,1 (149)   | 90,5 (67) | 0,4486 |
| <b>Follow-up</b>                                    |   |           |            |              |           |        |
|   | Mittel  | (Monate)  | 39,5       | 39,5         | 36,4      |        |
|   | Range   | (Monate)  | 0,4-129    | 0,4- 129     | 2,4- 128  |        |

Systemische und lokale Therapieformen, die das gesamte Patientenkollektiv nach erfolgter Lymphadenektomie erhielt, sind in nachfolgender Tabelle 6 dargestellt. Auch hier zeigten sich bezüglich der Verteilung der Therapien in

Bezug auf die beiden Studiengruppen mit limitierter und erweiterter Lymphadenektomie insgesamt keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 6: Systemische und lokale Therapien nach erfolgter Lymphadenektomie, gesamtes Patientenkollektiv**

|                                | Gesamtes Patientenkollektiv |      | Lim-LND |      | Erw.-LND |      | p-Wert |
|--------------------------------|-----------------------------|------|---------|------|----------|------|--------|
|                                | n                           | %    | n       | %    | n        | %    |        |
| <b>Interferone</b>             | 42                          | 17,1 | 31      | 18,1 | 11       | 14,9 | 0,5337 |
| <b>Chemotherapie insgesamt</b> | 79                          | 32,2 | 60      | 35,1 | 19       | 25,7 | 0,1479 |
| <b>Dacarbazin</b>              | 65                          | 26,5 | 50      | 29,2 | 15       | 20,3 | 0,1443 |
| <b>Paclitaxel</b>              | 21                          | 8,6  | 13      | 7,6  | 8        | 10,8 | 0,4101 |
| <b>Cisplatin</b>               | 16                          | 6,5  | 10      | 5,8  | 6        | 8,1  | 0,5109 |
| <b>Vemurafenib</b>             | 12                          | 4,9  | 8       | 4,7  | 4        | 5,4  | 0,8087 |
| <b>Sorafenib</b>               | 6                           | 2,4  | 6       | 3,5  | 2        | 2,7  | 0,7445 |
| <b>Ipilimumab</b>              | 22                          | 9,0  | 13      | 7,6  | 9        | 12,2 | 0,2517 |
| <b>Vakzinationstherapie</b>    | 16                          | 6,5  | 10      | 5,8  | 6        | 8,1  | 0,5109 |

### 3.2 Chirurgische Morbidität nach Lymphadenektomie

Eine vergleichende Darstellung von limitierter und erweiterter Lymphadenektomie sowie axillärer und inguinaler Lymphadenektomie in Bezug auf die chirurgische Morbidität nach erfolgter Lymphadenektomie mit den Parametern Lymphfistel, Wundinfektion, revisionspflichtige Blutung und neurologische Affektion ist in Tabelle 7 zusammenfassend aufgeführt.

Die im Gesamtkollektiv am häufigsten vorkommenden Morbiditäten nach erfolgter Lymphadenektomie waren Lymphfisteln und Wundinfektionen (38,4% bzw. 18,8%).

Zwischen limitierter oder erweiterter Lymphadenektomie in Bezug auf das Gesamtkollektiv zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der chirurgischen Morbidität. So war das postoperative Auftreten von Lymphfisteln, Wundinfektionen, revisionspflichtigen Blutungen und

neurologischen Affektionen zwischen der Patientengruppe, die eine limitierte Lymphadenektomie erhielt, im Vergleich zu der Patientengruppe, die eine erweiterte Lymphadenektomie erhielt, prozentual nahezu gleich verteilt.

Bei vergleichender Betrachtung der Patientengruppe, die eine axilläre gegenüber der Patientengruppe, die eine inguinale Lymphadenektomie erhielt, kamen Komplikationen signifikant häufiger nach erfolgter inguinaler Lymphadenektomie als nach erfolgter axillärer Lymphadenektomie vor. (59,4% vs 37,6%;  $p=0,0009$ ) Zudem traten Lymphfisteln und Wundinfektionen signifikant häufiger nach erfolgter inguinaler als nach erfolgter axillärer Lymphadenektomie auf: Lymphfistel 47,3% vs. 28,4% ( $p=0,0025$ ); Wundinfektion 27,1% vs. 9,5% ( $p=0,0004$ ).

Weiterhin zeigte bei getrennter Analyse von axillärer und inguinaler Lymphadenektomie nunmehr die erweiterte axilläre Lymphadenektomie im Vergleich zur limitierten axillären Lymphadenektomie signifikant mehr Wundinfektionen (4,7% vs, 21,9%,  $p= 0,0049$ ).

Revisionspflichtige Nachblutungen oder neurologische Affektionen kamen nur in einigen wenigen Fällen vor. Motorische Ausfälle innerhalb einer aufgetretenen neurologischen Affektion nach erfolgter Lymphadenektomie zeigten sich in Keinem der Fälle.

**Tabelle 7: Morbidität bei limitierter und erweiterter Lymphadenektomie, Vergleich des gesamten Patientenkollektivs**

|                                | Patientenkollektiv insgesamt |      | Lim-LND |      | Erw.-LND |      | p-Wert |
|--------------------------------|------------------------------|------|---------|------|----------|------|--------|
|                                | n                            | %    | n       | %    | n        | %    |        |
| <b>Komplikationen</b>          | 119                          | 48,6 | 78      | 45,6 | 41       | 55,4 | 0,1592 |
| <b>Lymphfistel</b>             | 94                           | 38,4 | 61      | 35,7 | 33       | 44,6 | 0,1873 |
| <b>Infektion</b>               | 46                           | 18,8 | 30      | 17,5 | 16       | 21,6 | 0,4523 |
| <b>Blutung</b>                 | 11                           | 4,5  | 7       | 4,1  | 4        | 5,4  | 0,6489 |
| <b>Neurologische Affektion</b> | 4                            | 1,6  | 3       | 1,8  | 1        | 1,4  | 0,8129 |

Die nachstehende Tabelle 8 und Tabelle 9 stellen die postoperativen Morbiditäten zwischen den Patientengruppen, die eine limitierte oder erweiterte

axilläre Lymphadenektomie sowie eine limitierte oder erweiterte inguinale Lymphadenektomie erhielten, dar.

**Tabelle 8: Postoperative Morbiditäten der Patientengruppen nach limitierter axillärer Lymphadenektomie im Vergleich zur erweiterten axillären Lymphadenektomie**

|                                | Patienten mit inguinaler LND insgesamt |      | Lim-LND |      | Erw.-LND |      | p-Wert |
|--------------------------------|--|------|---------|------|----------|------|--------|
|                                | n                                      | %    | n       | %    | n        | %    |        |
| <b>Komplikationen</b>          | 44                                     | 37,6 | 30      | 35,7 | 14       | 43,8 | 0,4253 |
| <b>Lymphfistel</b>             | 33                                     | 28,4 | 23      | 27,4 | 10       | 31,3 | 0,6797 |
| <b>Infektion</b>               | 11                                     | 9,5  | 4       | 4,7  | 7        | 21,9 | 0,0049 |
| <b>Blutung</b>                 | 5                                      | 4,3  | 3       | 3,6  | 2        | 6,3  | 0,5254 |
| <b>Neurologische Affektion</b> | 2                                      | 1,7  | 1       | 1,2  | 1        | 3,1  | 0,4744 |

**Tabelle 9: Postoperative Morbiditäten der Patientengruppen nach limitierter inguinaler Lymphadenektomie im Vergleich zur erweiterten inguinalen Lymphadenektomie**

|                                | Patienten mit inguinaler LND insgesamt |      | Lim-LND |       | Erw.-LND |      | p-Wert |
|--------------------------------|--|------|---------|-------|----------|------|--------|
|                                | n                                      | %    | n       | %     | n        | %    |        |
| <b>Komplikationen</b>          | 75                                     | 59,4 | 48      | 55,2  | 27       | 64,3 | 0,3255 |
| <b>Lymphfistel</b>             | 61                                     | 47,3 | 38      | 43,27 | 23       | 54,8 | 0,2374 |
| <b>Infektion</b>               | 35                                     | 27,1 | 26      | 29,9  | 9        | 21,4 | 0,3114 |
| <b>Blutung</b>                 | 6                                      | 4,7  | 4       | 4,6   | 2        | 4,8  | 0,9669 |
| <b>Neurologische Affektion</b> | 2                                      | 1,6  | 2       | 2,3   | 0        | 0    | 0,3222 |

Bezug nehmend auf die Risikofaktoren der Patienten zeigten jene mit einem BMI > 30kg/m<sup>2</sup> signifikant mehr Lymphfisteln (p=0,0468) sowie mehr Wundinfektionen (p=0,0319). Auch Patienten mit einer bestehenden arteriellen Hypertonie als Risikofaktor zeigten statistisch signifikant mehr Lymphfisteln

( $p=0,0474$ ). Bei Patienten, die zusätzlich unter einem Diabetes mellitus litten, zeigten sich postoperativ signifikant häufiger Blutungen ( $p=0,0478$ ).

Eine Übersicht zu den beeinflussenden Risikofaktoren in Bezug auf die chirurgische Morbidität zeigt Tabelle 10.

**Tabelle 10: Einfluss der untersuchten Risikofaktoren auf die Morbidität**

| <b>Nikotinabusus</b>               |      |      |        |
|------------------------------------|------|------|--------|
|                                    | ja   | nein | p-Wert |
| <b>Lymphfistel (%)</b>             | 33,3 | 40,2 | 0,4695 |
| <b>Infektion (%)</b>               | 14,6 | 19,9 | 0,4334 |
| <b>Blutung (%)</b>                 | 2,4  | 5,0  | 0,4806 |
| <b>Neurologische Affektion (%)</b> | 2,4  | 2,0  | 0,3612 |
| <b>Diabetes mellitus</b>           |      |      |        |
|                                    | ja   | nein | p-Wert |
| <b>Lymphfistel (%)</b>             | 41,7 | 38,2 | 0,7914 |
| <b>Infektion (%)</b>               | 25,0 | 18,3 | 0,4373 |
| <b>Blutung (%)</b>                 | 12,5 | 3,7  | 0,0478 |
| <b>Neurologische Affektion (%)</b> | 4,2  | 1,4  | 0,3132 |
| <b>Arterielle Hypertonie</b>       |      |      |        |
|                                    | ja   | nein | p-Wert |
| <b>Lymphfistel (%)</b>             | 45,4 | 33,1 | 0,0474 |
| <b>Infektion (%)</b>               | 23,1 | 15,7 | 0,1483 |
| <b>Blutung (%)</b>                 | 7,4  | 2,2  | 0,0533 |
| <b>Neurologische Affektion (%)</b> | 2,8  | 0,8  | 0,2239 |
| <b>BMI &gt;30kg/m<sup>2</sup></b>  |      |      |        |
|                                    | ja   | nein | p-Wert |
| <b>Lymphfistel (%)</b>             | 49,2 | 35,0 | 0,0468 |
| <b>Infektion (%)</b>               | 28,6 | 15,8 | 0,0319 |
| <b>Blutung (%)</b>                 | 4,8  | 4,5  | 0,9439 |
| <b>Neurologische Affektion (%)</b> | 1,6  | 1,7  | 0,4571 |

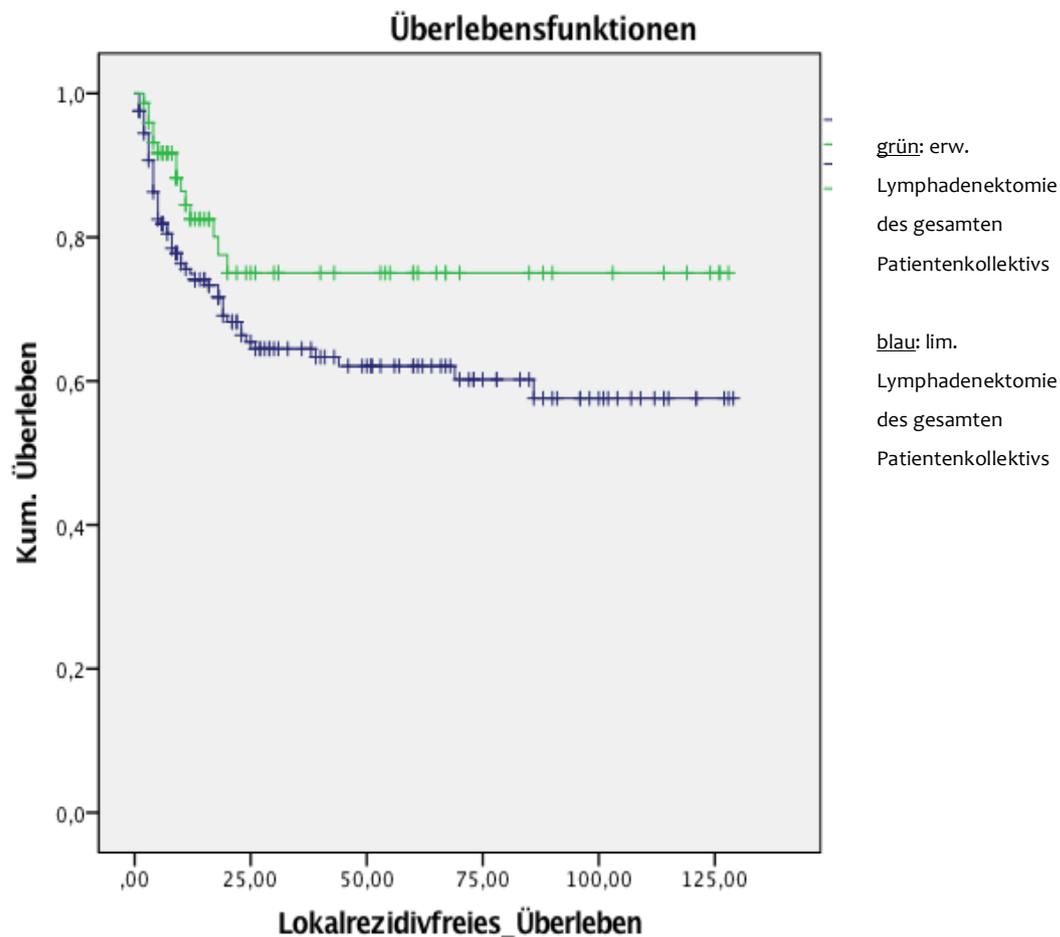
### **3.3 Lokalrezidivfreies Überleben**

#### **3.3.1 Lokalrezidivfreies Überleben: limitierte vs. erweiterte Lymphadenektomie**

Das lokalrezidivfreie Überleben zwischen limitierter und erweiterter Lymphadenektomie ist in Abbildung 1 dargestellt.

Nach erweiterter Lymphadenektomie ergab sich in Bezug auf das Gesamtkollektiv ein Trend zu einem verbesserten lokalrezidivfreien Überleben, jedoch zeigte sich der Unterschied zur limitierten Lymphadenektomie als statistisch nicht signifikant ( $p=0,059$ ).

Dem Gesamtkollektiv entsprechend wurden die Daten von 245 Patienten ausgewertet. 171 von ihnen erhielten eine limitierte Lymphadenektomie mit einer Entnahme von weniger als 10 Lymphknoten inguinal bzw. weniger als 20 Lymphknoten axillär. 74 der 245 Patienten erhielten eine erweiterte Lymphadenektomie mit einer Entnahme von  $\geq 10$  Lymphknoten inguinal beziehungsweise  $\geq 20$  Lymphknoten bei erfolgter axillären Lymphadenektomie. Interessanterweise zeigten sich keine Lokalrezidive 20 Monate oder länger nach erfolgter erweiterter Lymphadenektomie.



**Abbildung 1: Auswertung aus SPSS: Lokalrezidivfreies Überleben; limitierte (blau/unterer Graph) und erweiterte (grün/oberer Graph) Lymphadenektomie im Vergleich.  $p = 0,059$ .**

In ca. 12% der Fälle konnte bei Patienten weder eine Metastasierung des Sentinel-Lymphknotens noch eine Metastasierung der Lymphknoten im Dissektat nachgewiesen werden. Diese Patienten erhielten eine Lymphadenektomie aufgrund des klinischen Verdachtes einer Lymphknotenmetastasierung in der körperlichen Untersuchung oder, aufgrund auffälliger schnittbildgebender Befunde während des prätherapeutischen Stagings oder im Rahmen der Nachsorge. Eine Metastasierung in der pathologischen Aufarbeitung des Dissektats konnte in diesen Fällen jedoch nicht nachgewiesen werden.

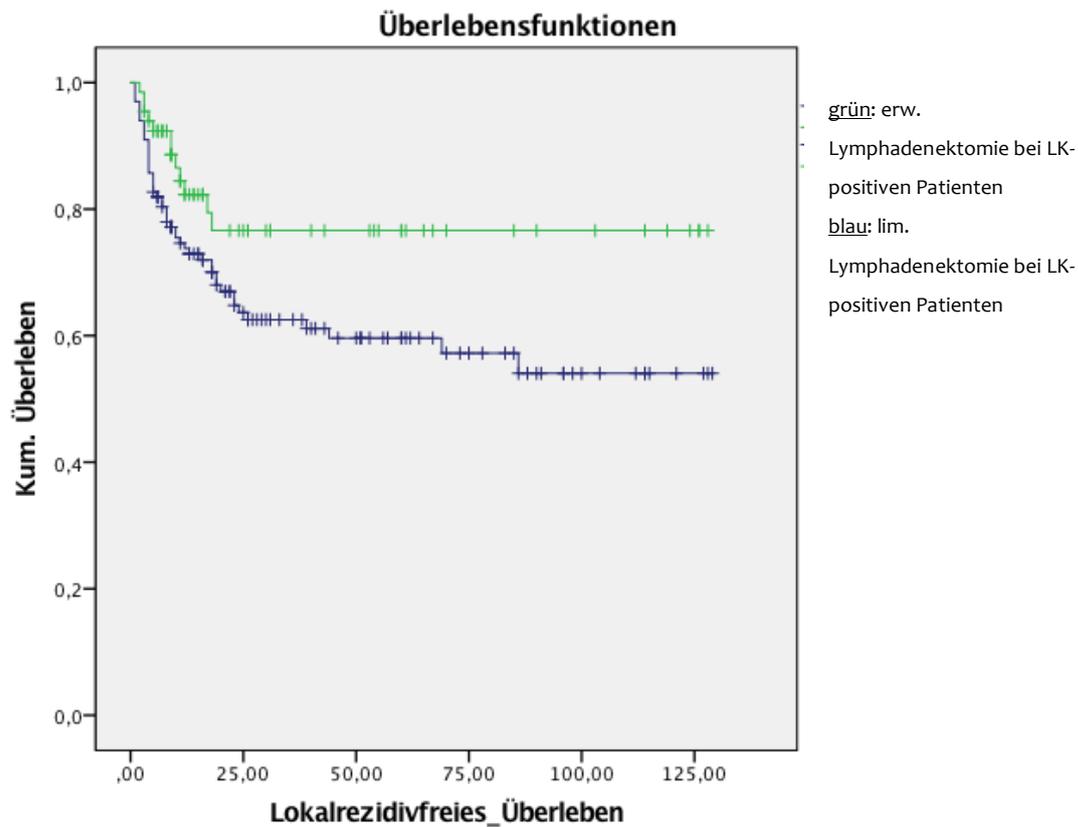
In der Annahme, dass Patienten mit einer nachgewiesenen Lymphknotenmetastasierung unter Umständen mehr von einer erweiterten

Lymphadenektomie profitieren könnten, erfolgte dann die Subgruppenanalyse in Bezug auf das lokalrezidivfreie Überleben ausschließlich von Patienten mit einem positiven Lymphknotenstatus (n=128, 52,2%). Eingeschlossen wurden in dieser Subgruppenanalyse demnach Patienten, die einen positiven Lymphknotenstatus innerhalb der Sentinel-Lymphknotenbiopsie aufwiesen oder einen positiven Lymphknotenbefund im Dissektat aufwiesen. Ausgeschlossen aus dieser Analyse wurden Patienten, die weder innerhalb der Sentinel-Lymphknotenbiopsie, noch im Dissektat aus der erfolgten Lymphadenektomie positive Lymphknoten aufwiesen, da diese Patientengruppe unter Umständen ein stark verringertes Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs aufweisen könnten.

Von den 128 Patienten mit positivem Lymphknotenstatus erhielten 88 (68,8%) Patienten eine limitierte Lymphadenektomie und 40 (31,2%) eine erweiterte Lymphadenektomie.

In dieser Subgruppe der Patienten mit positivem Lymphknotenstatus zeigte sich wie in Abbildung 2 dargestellt ein nach erweiterter Lymphadenektomie mit  $p=0,033$  signifikant verbessertes lokalrezidivfreies Überleben.

Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv zeigten Patienten mit positivem Lymphknotenstatus keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. der Tumordicke des Primärtumors.

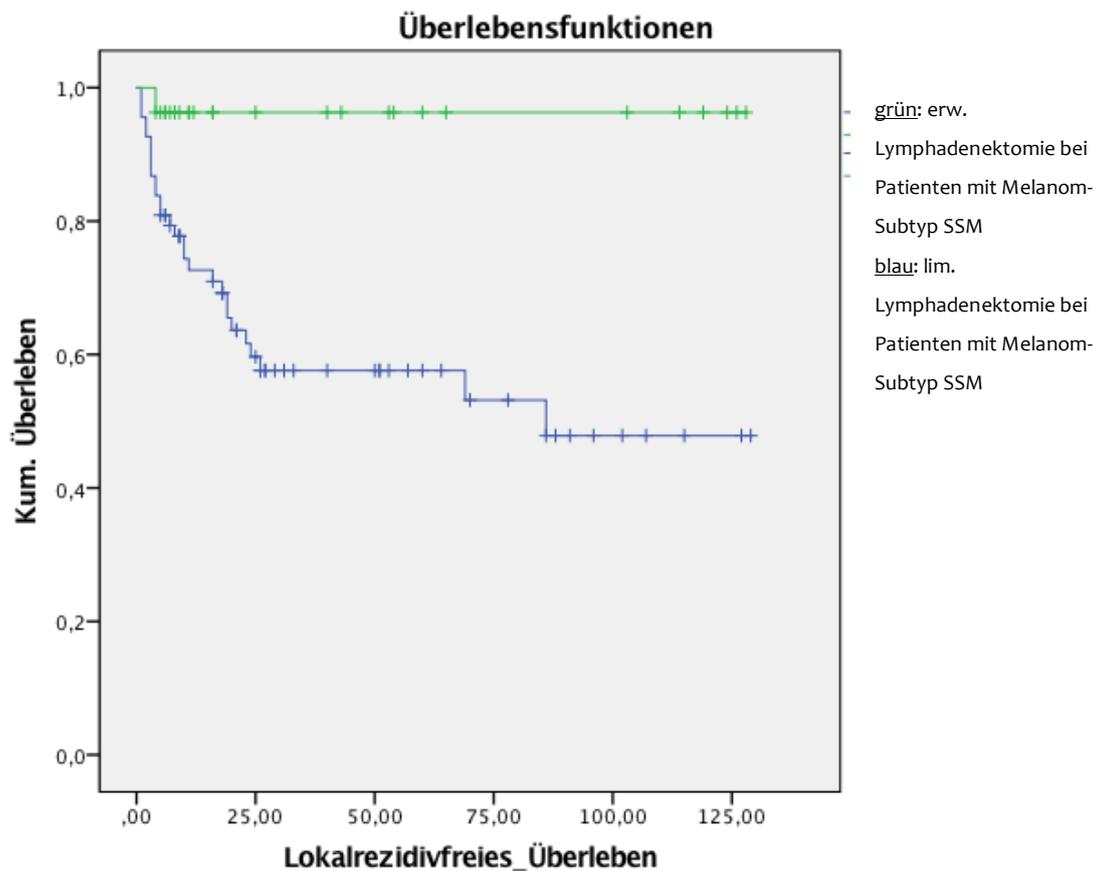


**Abbildung 2:** Grün (oberer Graph) entspricht allen LK-positiven Patienten, die eine erweiterte Lymphadenektomie erhielten; blau (unterer Graph) entspricht allen LK-positiven Patienten, die eine limitierte Lymphadenektomie erhielten.  $p = 0,033$ .

### 3.3.2 Lokalrezidivfreies Überleben in der Subgruppe des SSM

Bei Patienten die an dem Melanom-Subtyp des SSM erkrankt waren, erfolgte eine weitere Subgruppenanalyse. Hier zeigte sich für diese Subgruppe mit  $p=0,002$  eine statistische Signifikanz für ein verbessertes lokalrezidivfreies Überleben nach erfolgter erweiterter Lymphadenektomie.

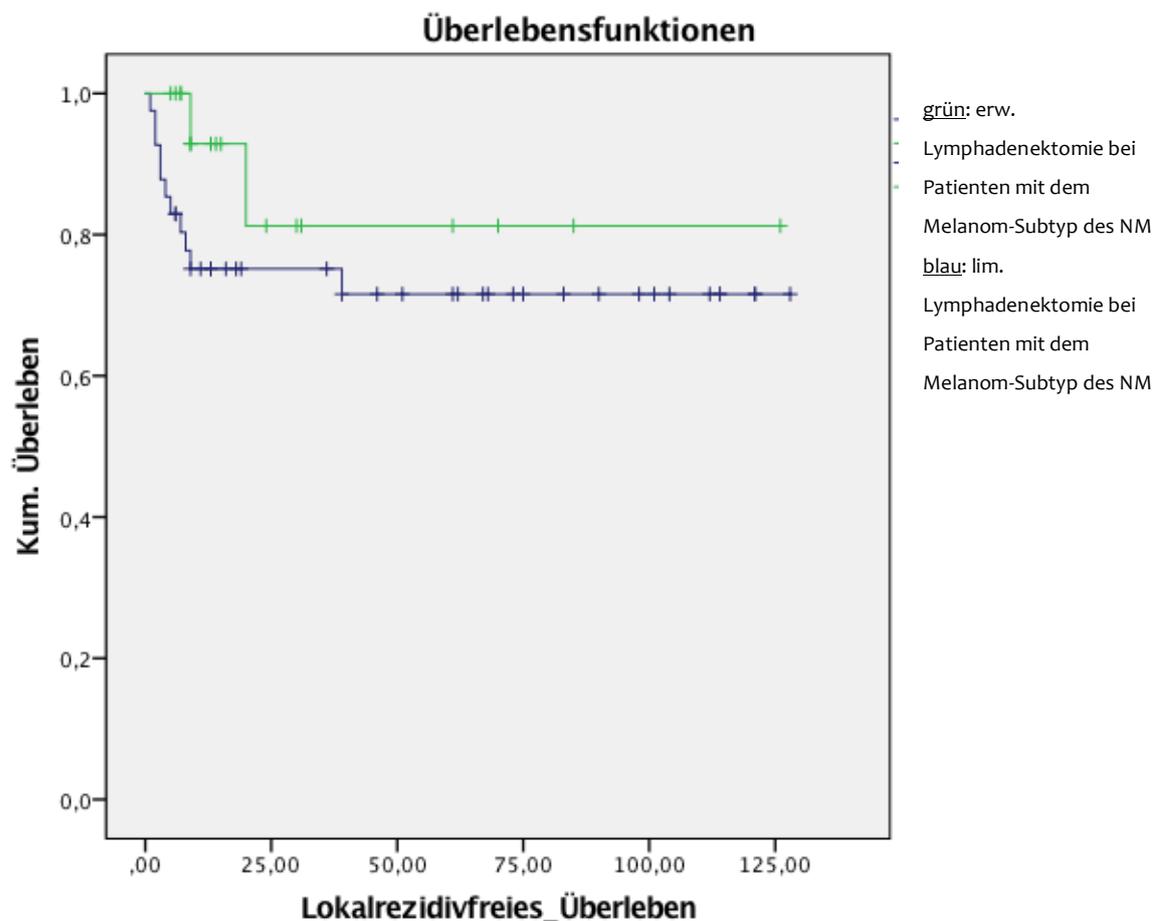
In dieser Subgruppe, die 95 Patienten einschloss, erhielten 68 Patienten eine limitierte Lymphadenektomie und 27 Patienten eine erweiterte Lymphadenektomie. Bis zum Ende der Datenerhebung überlebten 96,3% der Patienten mit erweiterter Lymphadenektomie aus dieser Subgruppe. Abbildung 3 veranschaulicht nachfolgend das lokalrezidivfreie Überleben von Patienten mit einem SSM.



**Abbildung 3: Auswertung mit SPSS: lokalrezidivfreies Überleben bei Patienten mit SSM.  $p = 0,002$ . Vergleich innerhalb der Subgruppe mit Patienten des SSM; grün (oberer Graph): alle SSM-Patienten mit erweiterter Lymphadenektomie; blau (unterer Graph): alle Patienten mit limitierter Lymphadenektomie**

### 3.3.3 Lokalrezidivfreies Überleben in der Subgruppe des NM

Patienten aus der Subgruppe, die einen nodulären Melanomtyp aufwiesen ( $n=59$ ), zeigten im Gegensatz zu Patienten mit einem SSM statistisch kein signifikant verbessertes lokalrezidivfreies Überleben ( $p=0,235$ ) wie in Abbildung 4 dargestellt. Aus dieser Subgruppe erhielten 41 (69,5%) Patienten eine limitierte sowie 18 (30,5%) Patienten eine erweiterte Lymphadenektomie:



**Abbildung 4: Patienten mit nodulärem Melanom zeigen weder nach erfolgter limitierter (blau/unterer Graph) noch nach erfolgter erweiterter (grün/oberer Graph) Lymphadenektomie ein verbessertes lokalrezidivfreies Überleben.  $p=0,235$ .**

### 3.3.4 Uni- und multivariate Analysen

Weitere Analysen beinhalteten die Suche nach potenziellen Prognosefaktoren bzgl. des lokalrezidivfreien Überlebens. Mittels Regressionsanalysen und multivariaten Analysen konnte ein Vorhersagewert für ein verbessertes lokalrezidivfreies Überleben identifiziert werden. So zeigten multivariate Analysen, dass bei Patienten, deren Primärtumor im Bereich der oberen Extremitäten lag und die eine Chemotherapie erhielten, und dass bei Patienten, bei denen eine erweiterte Lymphadenektomie durchgeführt wurde, eine signifikante Korrelation dieser Faktoren mit einem verbesserten lokalrezidivfreiem Überleben festzustellen war. Die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Prädiktoren in Bezug auf das lokalrezidivfreie Überleben.

|                                      | Univariate Analysen |                    | p-Wert | Multivariate Analysen |                    |        |
|--------------------------------------|---------------------|--------------------|--------|-----------------------|--------------------|--------|
|                                      | HR                  | 95% CI             |        | HR                    | 95% CI             | p-Wert |
| <b>Geschlecht</b>                    |                     |                    |        |                       |                    |        |
| männlich                             | 1                   |                    |        |                       |                    |        |
| weiblich                             | 1,0943              | 0,6619-<br>1,8091  | 0,7253 |                       |                    |        |
| <b>Alter</b>                         |                     |                    |        |                       |                    |        |
| ≤ 60                                 | 1                   |                    |        |                       |                    |        |
| > 60                                 | 1,5245              | 0,9158-<br>2,5380  | 0,1049 |                       |                    |        |
| <b>Seite der LND</b>                 |                     |                    |        |                       |                    |        |
| inguinal                             | 1                   |                    |        |                       |                    |        |
| axillär                              | 0,6280              | 0,3757-<br>1,0497  | 0,0759 |                       |                    |        |
| <b>Lokalisation des Primärtumors</b> |                     |                    |        |                       |                    |        |
| Obere Extremität                     | 1                   |                    |        | 1                     |                    |        |
| Untere Extremität                    | 4,9439              | 1,5109-<br>16,1772 | 0,0082 | 5,2958                | 1,6186-<br>17,3275 | 0,0058 |
| Rumpf                                | 3,3407              | 1,0029-<br>11,1281 | 0,0495 | 3,0911                | 0,9270-<br>10,3071 | 0,0663 |
| Unbekannter Primärtumor              | 4,1461              | 0,9258-<br>18,5671 | 0,0630 | 3,6728                | 0,7382-<br>18,2722 | 0,1120 |
| <b>Ausdehnung der LND</b>            |                     |                    |        |                       |                    |        |
| Limitierte LND                       | 1                   |                    |        | 1                     |                    |        |
| Erweiterte LND                       | 0,5264              | 0,2799-<br>0,9900  | 0,0465 | 0,5132                | 0,2717-<br>0,9692  | 0,0397 |
| <b>Mittlere Tumordicke</b>           |                     |                    |        |                       |                    |        |
| > 3,5mm                              | 1                   |                    |        |                       |                    |        |
| ≤ 3,5mm                              | 0,8860              | 0,5040-<br>1,5570  | 0,6740 |                       |                    |        |

|                                     | Univariate<br>Analysen |                    | Multivariate<br>Analysen |        |                   |        |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------|--------------------------|--------|-------------------|--------|
| <b>Ulzeration</b>                   |                        |                    |                          |        |                   |        |
| ja                                  | 1                      |                    |                          |        |                   |        |
| nein                                | 1,1150                 | 0,6516-<br>1,9078  | 0,6913                   |        |                   |        |
| <b>Chemotherapie<br/>(jegliche)</b> |                        |                    |                          |        |                   |        |
| ja                                  | 1                      |                    |                          | 1      |                   |        |
| nein                                | 3,2532                 | 1,1433-<br>9,2568  | 0,0270                   | 2,7250 | 1,2212-<br>6,0802 | 0,0144 |
|                                     | HR                     | 95% CI             | p-Wert                   | HR     | 95% CI            | p-Wert |
| <b>Ipilimumab</b>                   |                        |                    |                          |        |                   |        |
| ja                                  | 1                      |                    |                          |        |                   |        |
| nein                                | 20,7128                | 0,0051-<br>84631,3 | 0,4750                   |        |                   |        |
| <b>Sorafenib</b>                    |                        |                    |                          |        |                   |        |
| ja                                  | 1                      |                    |                          |        |                   |        |
| nein                                | 0,9847                 | 0,1363-<br>7,1134  | 0,9878                   |        |                   |        |
| <b>Vakzination</b>                  |                        |                    |                          |        |                   |        |
| ja                                  | 1                      |                    |                          |        |                   |        |
| nein                                | 0,8124                 | 0,3492-<br>1,8903  | 0,6297                   |        |                   |        |

### 3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse vorliegender Studie auf einen Nutzen für Patienten hin, werden konkrete Grenzwerte bzgl. zu resezierender Lymphknoten innerhalb einer axillären und inguinalen Lymphadenektomie festgelegt.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse aus vorliegender Studie zeigt bezüglich der chirurgischen Morbidität keine statistisch signifikante Erhöhung der Morbidität nach erfolgter erweiterter Lymphadenektomie im Vergleich zu jenem Patientenkollektiv, das eine limitierte Lymphadenektomie erhielt.

Die postoperative Bildung einer Lymphfistel sowie auftretende Wundinfektionen als postoperative Komplikation zeigt sich nach inguinaler Lymphadenektomie signifikant häufiger als nach erfolgter axillären Lymphadenektomie (Lymphfistel: 47,3% vs 28,4%,  $p=0,0025$ ; Wundinfektionen: 27,1% vs 9,5%,  $p=0,0004$ ).

Weiterhin zeigen sich nach erweiterter axillärer Lymphadenektomie statistisch signifikant mehr Wundinfektionen, als nach erweiterter inguinaler Lymphadenektomie. (27,3% vs. 9,4%)

Innerhalb der Subgruppe der axillären Lymphadenektomien zeigte sich eine höhere Rate an Wundinfektionen bei Patienten, die eine erweiterte axilläre Lymphadenektomie erhielten, gegenüber jenen Patienten, die eine limitierte axilläre Lymphadenektomie erhielten (21,9% vs. 4,7%,  $p=0,0049$ ).

Bezüglich des verbesserten lokalrezidivfreien Überlebens bei Betrachtung des Gesamtkollektivs zeigt sich eine Tendenz mit  $p=0,053$  für die erweiterte Lymphadenektomie.

Bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus zeigt sich mit  $p=0,033$  eine statistische Signifikanz für ein verbessertes lokalrezidivfreies Überleben nach erfolgter erweiterter Lymphadenektomie.

Für den Melanom-Subtyp des superfiziell spreitenden malignen Melanoms findet sich in vorliegender Studie ebenfalls eine statistische Signifikanz ( $p=0,0002$ ) für ein verbessertes lokalrezidivfreies Überleben nach erfolgter erweiterter Lymphadenektomie.

Bezug nehmend auf die Risikofaktoren der Patienten zeigten jene mit einem BMI  $> 30\text{kg/m}^2$  signifikant mehr Lymphfisteln ( $p=0,0468$ ) sowie mehr

Wundinfektionen ( $p=0,0319$ ). Auch Patienten mit einer bestehenden arteriellen Hypertonie als Risikofaktor zeigten statistisch signifikant mehr Lymphfisteln. ( $p=0,0474$ ). Bei Patienten, die zusätzlich unter einem Diabetes mellitus litten, zeigten sich postoperativ signifikant häufiger Blutungen. ( $p=0,0478$ )

Multivariate Analysen zeigen eine signifikante Korrelation für ein verbessertes rezidivfreies Überleben bei Patienten, deren Primärtumor im Bereich der oberen Extremität lag und die eine erweiterte Lymphadenektomie oder eine Chemotherapie erhielten.



## 4 Diskussion

Das leitliniengerechte Procedere bei positivem Lymphknotenbefund nach einer erfolgten Sentinel-Lymphknotenbiopsie oder dem klinischen Verdacht auf Lymphknotenmetastasen ist heutzutage die komplettierende Lymphadenektomie des betroffenen Lymphabstromgebietes.<sup>1</sup> Die vorherige Exzision des Primärtumors ist dabei obligat.

In der Therapie anderer Tumorentitäten dient die Lymphadenektomie bereits als leitliniengerechtes und zudem auch als qualitätssicherndes Procedere: *„Bei der Kolonkarzinomchirurgie korreliert die Lymphknotenausbeute auch im Falle nodal negativer Karzinome (UICC II) mit der Prognose.“*<sup>33</sup> Eine konkrete Empfehlung bezüglich einer Mindestanzahl zu entnehmender Lymphknoten innerhalb einer Lymphadenektomie für das korrekte pathologische Staging oder als Qualitätsmarker der Lymphadenektomie fordern derzeit weder die deutsche S3 Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“, erschienen 07/2016, noch internationale Leitlinien, wie beispielsweise jene des NCCN (National Comprehensive Cancer Network) der Vereinigten Staaten von Amerika.<sup>34</sup> Zwar wird die Ausdehnung der möglichen Lymphadenektomien, cervical, axillär, inguinal sowie ilioinguinal anhand anatomischer Leitstrukturen empfohlen. Eine konkrete Anzahl zu entnehmender Lymphknoten wird hingegen nicht empfohlen.<sup>1,34</sup>

Gleichwohl konnte in retrospektiven Studien mit großen Studienpopulationen bereits gezeigt werden, dass die Anzahl entnommener Lymphknoten innerhalb einer erfolgten Lymphadenektomie bei Patienten mit malignem Melanom einen unabhängigen Vorhersagewert für das melanomspezifische Überleben darstellt.<sup>28-32</sup> Neben den großen Studien von Rossi et al. 2014<sup>29</sup>, White et al. 2002<sup>28</sup>, Morton et al. 2005<sup>39</sup> und Brown et al. 2010<sup>32</sup> sowie der DECOG-SLT-Studie<sup>23</sup> aus dem Jahr 2015 und der MLST-II-Studie<sup>24</sup> aus dem Jahr 2017 benannten Galliot-Repkat et al. 2006 innerhalb der retrospektiven Studie mit einer kleineren Studienpopulation von 67 Melanompatienten im Melanom-Stadium III die Anzahl entnommener Lymphknoten als einen unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben dieser Patientenpopulation.<sup>30</sup> Als

Grenzwert wurde hier unabhängig vom jeweiligen Lymphabstromgebiet axillär, inguinal oder cervical, die Anzahl von 10 Lymphknoten bestimmt. Dieser Grenzwert ergab sich aus dem Mittelwert aller insgesamt entnommenen Lymphknoten. Lag in zitiertem Studie die Anzahl an entnommenen Lymphknoten über dem Grenzwert von 10 Lymphknoten, konnte ein statistisch signifikant verbessertes medianes Gesamtüberleben ermittelt werden.<sup>30</sup>

Auch Rossi et al. konnten in der 2014 publizierte Studie aufzeigen, dass die Anzahl entnommener Lymphknoten innerhalb einer Lymphadenektomie signifikant und unabhängig assoziiert ist mit dem melanomspezifischen Überleben und dass zudem ein Minimum an entnommenen Lymphknoten für ein korrektes Staging der Patienten notwendig ist. Diese Multicenter-Studie umfasste die retrospektive Analyse von 2507 Patientendaten mit Lymphknotenmetastasen eines malignen Melanoms und verifizierte konkrete Grenzwerte für das Staging des N- Stadiums. Rossi et al. bezifferten das hierfür benötigte Minimum an entnommenen Lymphknoten mit 14 für das cervicale, 11 für das axilläre, 10 für das inguinale und 12 für das ilioinguinale Lymphabstromgebiet.<sup>29</sup>

Ebenso zeigen die Studien von Chan et al. aus dem Jahr 2000 mit einer Studienpopulation von 548 Patienten, von White et al. aus dem Jahr 2002 mit einer Studienpopulation von 2505 Patienten und von Brown et al. aus dem Jahr 2010 mit einem Patientenkollektiv von 2335 einen positiven Zusammenhang hinsichtlich der Anzahl entnommener positiver Lymphknoten und einem verbesserten Gesamt- und lokalrezidivfreien Überleben.<sup>28,31,32</sup> Ebenso zeigte die eine große Studienpopulation beinhaltende MSLT-I-Studie von Morton et al.<sup>39</sup> 2005 ein verbessertes melanomspezifisches Überleben bei Patienten mit mittlerer Tumordicke, positivem Sentinel-Lymphknotenbefund und sich sofort daran anschließend durchgeführter Lymphadenektomie, im Vergleich zu Patienten mit ebenfalls Tumoren mittlerer Dicke und positivem Sentinel-Lymphknotenbefund mit einer sich anschließenden Beobachtungsphase und einer folgenden kompletten Lymphadenektomie bei Entstehung eines Rezidivs. Trotz des verbesserten melanomspezifischen Überlebens zeigte sich in dieser

Studie, dass 88% der Patienten mit positivem Sentinel-Lymphknotenbefund keine Metastasen in der Lymphadenektomie zeigten.

Insgesamt besteht noch immer die Diskussion, ob Patienten mit positivem Sentinel-Lymphknotenbefund von einer sich sofort anschließenden Lymphadenektomie profitieren. Auch zwei weitere große Studien, die MSLT-II-Studie<sup>24</sup> und die DECOG-SLT-Studie<sup>23</sup>, verglichen Patientenpopulationen mit positivem Sentinel-Lymphknotenbefund, die zum Einen eine sich sofort anschließende Lymphadenektomie erhielten mit zum Anderen Patientenpopulationen, die zunächst beobachtet wurden und sich eine Lymphadenektomie nur anschloss, sofern sich Rezidive ausbildeten. Erste Ergebnisse der DECOG-SLT-Studie zeigen keine Verbesserung des 3-Jahres-Gesamtüberlebens sowie des rezidivfreien- und Fernmetastasen-freien Überlebens, schloss sich die Lymphadenektomie sofort nach einem positiven Sentinel-Lymphknotenbefund an.

In der zweiten aktuellen internationalen, randomisierten Multicenter-Studie (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-II)), von Faries et al. 2017 und einem Patientenkollektiv von 1939 Patienten wurde wie oben angedeutet die Nützlichkeit der Komplettierung der Lymphadenektomie bei Patienten mit Melanom und Sentinel-Lymphknotenmetastasen und einer sich zügig anschließenden Lymphadenektomie im Vergleich zu Patienten in einer Beobachtungsgruppe mit gleichem Befund, die statt einer sich sofort anschließenden Lymphadenektomie gehäuft Ultra-Sonographien erhielten und sich eine Lymphadenektomie ausschließlich anschloss wenn im Verlauf klinisch ein Lymphknotenrezidiv auftrat, untersucht. Das primäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung des melanomspezifischen Überlebens. Daneben wurde das krankheitsfreie Überleben sowie die Häufigkeit des Auftretens von Non-Sentinel-Metastasen untersucht. Bezüglich des melanomspezifischen Überlebens zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Das krankheitsfreie Überleben war indes in jener Gruppe innerhalb des Beobachtungszeitraumes von drei Jahren höher, die eine sich im Vergleich zur Beobachtungsgruppe zügig anschließende Lymphadenektomie erhielten. Es konnte gezeigt werden, dass eine sich zügig anschließende

Lymphadenektomie die Rate eines Lokalrezidivs um fast 70% senkt. Weiterhin konnte das Auftreten von Non-Sentinel Metastasen, die in zitierte Studie bei 11,5% der Patienten innerhalb der Dissektionsgruppe lag, als starker unabhängiger Vorhersagewert für ein Rezidiv ermittelt werden. Zusammenfassend verbessert gemäß der Ergebnisse aus der MSLT-II-Studie die sich zügig anschließende Lymphadenektomie die lokale Kontrolle des betroffenen Lymphabstromgebietes. Allerdings wird durch die sich zügig anschließende Lymphadenektomie das melanomspezifische Überleben von Patienten mit malignem Melanom und Sentinel-Lymphknoten-Metastasen nicht verbessert.<sup>24</sup>

Die Lymphadenektomie ist ein fester Bestandteil in der Therapie des malignen Melanoms bei Patienten mit positivem Sentinel-Lymphknotenbefund oder bei nachgewiesenem Vorliegen von Makro-Metastasen im Staging oder in klinischen Nachsorgeuntersuchungen.

In vorliegender retrospektiver Studie wurde untersucht, ob konkrete Grenzwerte der Anzahl zu entnehmender Lymphknoten innerhalb einer axillären oder inguinalen Lymphadenektomie bei Patienten mit malignem Melanom im Hinblick auf die chirurgische Morbidität sowie das lokalrezidivfreie Überleben einen Nutzen ergeben oder nicht.

Nach Wissen der Autoren wurden in vorliegender Studie erstmalig konkrete Grenzwerte der axillären und inguinalen Lymphadenektomie definiert und hinsichtlich der eben genannten Parameter postoperative Morbidität und lokalrezidivfreies Überleben analysiert.

Die Festlegung der Grenzwerte erfolgte anhand von Mittelwerten aus zuvor publizierten und bereits zitierten Studien mit großen Studienpopulationen von zum Teil mehr als 2000 Patienten, die eine Lymphadenektomie erhielten.<sup>28-31</sup>

Eine Zusammenfassung bietet untenstehende Tabelle 12. So ermittelten Spillane et al. 2009<sup>25</sup> und 2011<sup>40</sup> in ihren prospektiven Studien an 2363 respektive 189 Patienten konkrete Mittelwerte für resezierte Lymphknoten verschiedener Lymphabstromgebiete, die sie auch als qualitätssichernden Standard für die Chirurgie der Lymphadenektomien bei Patienten mit malignem Melanom

empfehlen. Auch in dieser Publikation wird nochmals verdeutlicht, dass es derzeit keine abschließende Datenlage und dementsprechend auch keine Empfehlung bezüglich der exakt zu entnehmenden Lymphknotenanzahl gibt, die benötigt wird, um Lokalrezidive kontrollieren zu können.<sup>25</sup> In zitierter Studie erhielten 2363 Patienten eine Lymphadenektomie. Analysiert wurden die axilläre, die inguinale sowie die cervicale Lymphadenektomie hinsichtlich der Anzahl entnommener Lymphknoten. Im Anschluss erfolgte die Ermittlung der jeweiligen Mittelwerte an entnommenen Lymphknoten. Hier ergaben sich für die unterschiedlichen Lymphabstromgebiete folgende Mittelwerte: axillär wurden im Mittel 21,9 Lymphknoten entnommen, inguinal 14,5 und cervical 19,5 Lymphknoten.<sup>25</sup>

Auch Rossi et al.<sup>29</sup> detektierten Mittelwerte als mögliches Qualitätsmerkmal der Lymphadenektomien. Rossi et al. verifizierten dabei ähnliche Mittelwerte der entnommenen Lymphknotenanzahl wie Spillane et al. mit im Mittel 22 entnommenen Lymphknoten axillär und 12 entnommenen Lymphknoten inguinal.<sup>29</sup>

Insgesamt teilen einige Studienergebnisse, wie jene von Spillane et al.<sup>25</sup>, Chan<sup>31</sup> et al. und Galliot-Repkat et al.<sup>30</sup> die Annahme, dass die Anzahl entnommener Lymphknoten sich zwar für einige andere Tumorentitäten als messbares Qualitätsmerkmal von Lymphadenektomien etabliert hat, dies allerdings für Lymphadenektomien bei Patienten mit malignem Melanom noch ausstehend ist.

**Tabelle 12: Analytierte Anzahl einer empfohlenen Anzahl an zu entnehmenden Lymphknoten in verschiedenen Studien**

|                            | Axillär: Lymphknoten-Anzahl | Inguinal:<br>Lymphknoten-<br>Anzahl | Lymphknoten-<br>Anzahl |
|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| Rossi et al. 2014          | 11<br>(benötigtes Minimum)  | 10<br>(benötigtes Minimum)          |                        |
| Spillane et al. 2011       | -                           | 11<br>(Median)                      |                        |
| Spillane et al. 2009       | 21,9<br>(Mittelwert)        | 12<br>(Mittelwert)                  |                        |
| Galliot-Repkat et al. 2006 | 10                          | 10                                  |                        |
| Chan et al. 2000           | 25<br>(Mittelwert)          | 8<br>(Mittelwert)                   |                        |

In Anlehnung an die vorhergehend zitierten Studien wurde für die vorliegende Studie als erweiterte Lymphadenektomie eine inguinale Lymphadenektomie mit 10 oder mehr entnommenen Lymphknoten und eine axilläre Lymphadenektomie mit 20 oder mehr entnommenen Lymphknoten definiert.

Das Ziel der vorliegenden Studie ist der Vergleich dieser beiden definierten Patientengruppen hinsichtlich der postoperativen Morbidität sowie des lokalrezidivfreien Überlebens.

#### **4.1 Morbidität**

Axilläre und inguinale Lymphadenektomien sind chirurgische Verfahren, die mit einer hohen Morbidität einhergehen. Ungefähr 49% aller Patienten der vorliegenden Studie, die eine axilläre oder inguinale Lymphadenektomie erhielten, entwickelten postoperativ eine oder mehr der untersuchten Komplikationen. Dies führte in dem untersuchten Patientenkollektiv zu einer vergleichsweise hohen Krankenhausverweildauer von durchschnittlich 11 Tagen.

Bei Betrachtung angegebener Morbiditätsraten in bereits publizierten Studien zeigen sich zum Teil beträchtliche Unterschiede im Studiendesign und in den Ergebnissen.

Es finden sich Studien, die unterschiedliche Morbiditäten untersuchen, aber auch eine zusammenfassende Morbiditätsrate angeben.<sup>39,41</sup> Daneben finden sich Studien, die ein spezielles Lymphabstromgebiet im Einzelnen untersuchen<sup>42-49</sup>, und schließlich finden sich Studiendesigns, die unterschiedliche Lymphabstromgebiete bzgl. der Morbiditätsrate vergleichend untersuchen.<sup>49-53</sup>

Studien, die auch eine zusammenfassende Morbiditätsrate angeben, sind beispielsweise die Studien von McMasters 2004<sup>41</sup> und Morton 2005<sup>39</sup>.

So beschrieben Morton et al. in einer 2005 publizierten Studie an 234 Patienten eine Morbidität von insgesamt 37,2% nach erfolgter Exzision des Primarius und

erfolgter Sentinel- Lymphknotenbiopsie sowie einer sich anschließenden Lymphadenektomie des entsprechenden Lymphabstromgebietes. In einem ähnlich angelegten Studienprotokoll an 444 Patienten wurde bei McMasters et al. 2004 eine Morbiditätsrate von 23,3% ermittelt.<sup>39,41</sup> Gemein ist beiden Studien, dass neben einer gesamten Morbiditätsrate auch unterschiedliche Morbiditäten, wie beispielsweise Wundkomplikationen und Serome einzeln aufgeführt wurden.

Demgegenüber legten einige andere Arbeiten den Untersuchungsschwerpunkt auf die axilläre oder inguinale Lymphadenektomie im Einzelnen.<sup>42-45</sup>

So findet sich in einer 1991 publizierten Studie von Karakousis et al. an 212 Patienten, die ausschließlich eine axilläre Lymphadenektomie erhielten, eine Komplikationsrate von 16%.<sup>42</sup> Tonouchi et al. 2004 untersuchte die Morbidität nach erfolgter inguinaler Lymphadenektomie und beschrieb im Einzelnen neben anderen Morbiditäten eine Wundinfektionsrate von 24%.<sup>43</sup> Auch Glarner et al. untersuchten 2013 ausschließlich die inguinale Lymphadenektomie an 281 Patienten und berichten über eine ausschließliche Wundkomplikationsrate von 14%.<sup>44</sup> In einer Studie von Chang et al. 2010 beschreiben die Autoren eine Wundkomplikationsrate von 77,4% nach erfolgter inguinalen Lymphadenektomie, wobei hier die mit 53 Patienten vergleichsweise kleine Patientenpopulation nicht unerwähnt bleiben darf.<sup>45</sup>

Ebenso zeigt die Studie von Mall et al. 2009 an 64 Patienten eine Wundheilungsstörung von 34% nach erfolgter ilioinguinaler Lymphadenektomie.<sup>54</sup>

Weiterhin liegen Studiendaten vor, die eine vergleichende Analyse von Morbiditäten zwischen einer axillären und inguinalen Lymphadenektomie zulassen.<sup>49-53</sup>

So beschreiben Kretschmer et al. in der Studie aus dem Jahr 2008 an 315 Patienten eine signifikant höhere Morbiditätsrate bei Patienten, die eine axilläre Lymphadenektomie erhielten, gegenüber Patienten, die eine ilioinguinale Lymphadenektomie erhielten (52,8% vs 83,8%). Mit der Einschränkung, dass diese zitierte Studie die axilläre mit der ilioinguinalen Lymphadenektomie

vergleicht bestätigt vorliegende Studie, die die iliakale Lymphadenektomie nicht mit einschließt, diese Ergebnisse.<sup>49</sup>

Auch die vorliegende Studie lässt einen Vergleich bezüglich der Morbiditätsrate zwischen erfolgter axillärer und inguinaler Lymphadenektomie zu.

In vorliegender Studie wurden statistisch signifikant ( $p=0,0009$ ) mehr Komplikationen nach inguinaler (59,4%), als nach axillärer (37,6%) Lymphadenektomie beobachtet.

Dieses Ergebnis wird von anderen Studien<sup>49-52</sup> bestätigt. So traten in einer 2003 publizierten Studie von Serpell et al. mit 71% mehr Komplikationen nach erfolgter inguinaler Lymphadenektomie als nach axillärer Lymphadenektomie mit 37,6% auf.<sup>50</sup> Auch in einer 2013 veröffentlichten Studie von Abubakr et al. zeigt sich eine höhere Morbiditätsrate nach erfolgter inguinaler als nach erfolgter axillärer Lymphadenektomie.<sup>52</sup>

Ebenso wurden in weiteren publizierten Studien hohe Raten an Komplikationen nach Lymphadenektomien beschrieben und auch dort liegen die Komplikationen nach erfolgter inguinaler Lymphadenektomie insgesamt höher als nach erfolgter axillärer Lymphadenektomie.<sup>49,51,53</sup>

Anders als in vorliegender Studie, die ausschließlich die axilläre und die inguinale Lymphadenektomie untersucht, wurden in anderen Studien zum Teil auch Patienten mit Melanomen des Kopf-Halsbereichs und erfolgten cervicalen Lymphadenektomien inkludiert und analysiert. Dieser Unterschied könnte eine mögliche Erklärung für die beobachteten unterschiedlichen und im Vergleich zu vorliegender Studie zum Teil niedrigeren Komplikationsraten sein. So finden sich auch in anderen publizierten Studien niedrigere Komplikationsraten nach erfolgten cervicalen Lymphadenektomien im Vergleich zu erfolgten axillären oder inguinalen Lymphadenektomien. Guggenheim et al. zeigte in einer 2008 publizierten Studie eine mit 8,3% angegebene niedrigere Komplikationsrate nach erfolgter cervicaler Lymphadenektomie im Vergleich zu 46,8% nach erfolgter axillärer und 47,6% nach erfolgter inguinaler Lymphadenektomie.<sup>51</sup> Zusammenfassend gibt Tabelle 13 einen Überblick über die Ergebnisse der aufgeführten Studien:

**Tabelle 13: Postoperative Morbidität in anderen publizierten Studien**

| Autor                  | Axilläre Lymphadenektomie | Inguinale Lymphadenektomie                                    |
|------------------------|---------------------------|---|
| Serpell et al. 2003    | 47%                       | 71%   |
| Guggenheim et al. 2008 | 46,8%                     | 47,6%   |
| Abubakr 2013           | 34,1%                     | 39,7%   |
| Kretschmer et al. 2008 | 52,8%                     | 83,8% (ilioinguinale Lymphadenektomie)                        |
| Mall et al. 2009       |                           | 34% (ilioinguinale Lymphadenektomie)                          |
| Van Akkoi et al. 2007  | 6% (Wundkomplikationen)   | 29% (Wundkomplikationen nach ilioinguinaler Lymphadenektomie) |
| Karakousis et al. 1991 | 16%                       | -   |
| Tonouchi et al. 2004   | -                         | 24% (Wundkomplikationen)                                      |
| Glarner et al. 2013    | -                         | 14%   |
| Chang et al. 2010      | -                         | 77,4% (Wundkomplikation)                                      |

Diesbezüglich reihen sich vorliegende Studienergebnisse in bereits publizierte Datenlagen ein und bestätigen die signifikant höheren Komplikationsraten nach erfolgter inguinaler Lymphadenektomie im Vergleich zu erfolgter axillärer Lymphadenektomie.

Bemerkenswert in vorliegender Studie ist dagegen, dass Patienten, die eine erweiterte Lymphadenektomie erhielten, innerhalb des Gesamt-Studienkollektivs keine höheren Komplikationsraten aufwiesen als Patienten, die eine limitierte Lymphadenektomie erhielten. Lediglich Patienten, die eine erweiterte axilläre Lymphadenektomie erhielten, zeigten statistisch signifikant mehr Wundinfektionen als Patienten nach erfolgter limitierter axillärer Lymphadenektomie.

Auch bezüglich des untersuchten Risikofaktors BMI > 30kg/m<sup>2</sup> kann das Ergebnis aus der vorliegenden Studie durch bereits publizierte Studien bestätigt werden. So konnten beispielsweise auch Chang et al. 2010 zeigen, dass für Patienten mit einem BMI > 30kg/m<sup>2</sup> das Risiko, eine postoperative Wundinfektion zu entwickeln, steigt.<sup>44-46,50</sup>

## 4.2 Lokalrezidivfreies Überleben

Um zu untersuchen, ob eine erweiterte Lymphadenektomie gegenüber einer limitierten Lymphadenektomie Auswirkungen auf das onkologische Ergebnis hat, wurde mittels Kaplan-Meier-Analysen das lokalrezidivfreie Überleben bestimmt.

Das Gesamtüberleben wie auch das melanomspezifische Überleben wurden nicht untersucht, da diese Parameter gemäß bisheriger Erkenntnisse aus der Literatur wohl nicht in Korrelation mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen zu stehen scheinen.

So konnte in einer aktuellen randomisierten Studie an 483 Patienten von Leiter et al. 2015<sup>23</sup> gezeigt werden, dass trotz Nachweis von Mikrometastasen (im Durchmesser 1 mm oder kleiner) in der Sentinel-Lymphknotenbiopsie und sich direkt anschließender kompletter Lymphadenektomie kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil des melanomspezifischen- oder des Gesamtüberlebens im Vergleich zu alleiniger klinischer Beobachtung dieser Patientenklientel bietet.<sup>23</sup> In der zitierten Studie wurden zwei Patientengruppen randomisiert untersucht. Verglichen wurden Patienten mit histologisch bewiesenen Mikrometastasen in einer erfolgten Sentinel-Lymphknotenbiopsie und sich einer direkt anschließenden Lymphadenektomie mit einer Patientengruppe mit ebenfalls detektierten Mikrometastasen in einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie und sich einer zunächst anschließenden klinischen Beobachtung ohne direkt folgender Lymphadenektomie. Trat bei der letztgenannten Gruppe im Verlauf ein Rezidiv auf, erfolgte dann die Lymphadenektomie. In Bezug auf das Gesamtüberleben konnte zwischen beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied aufgezeigt werden.<sup>23</sup>

Auch Satzger et al.<sup>55</sup> untersuchte in einer 2014 veröffentlichten Studie zwei Patientengruppen in ähnlichem Studienaufbau wie Leiter et al.<sup>23</sup> Hier wurden ebenso Patientengruppen verglichen, die beide ein positives Ergebnis im Rahmen der Sentinel-Lymphknotenbiopsie vorwiesen. Zum einen schloss sich direkt eine Lymphadenektomie an, zum anderen wurde die zweite Gruppe ebenfalls zunächst ausschließlich klinisch beobachtet. Satzger et al. konnten

auch hier keine statistischen Signifikanzen für ein verbessertes Rezidivfreies- oder Gesamtüberleben ( $p = 0,765$  vs.  $p = 0,844$ ) aufzeigen. Die Autoren dieser Studie konnten für Patienten, die im Rahmen einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie eine minimale Tumorlast aufwiesen, keinen statistisch signifikanten Vorteil erkennen, erhielten diese Patienten eine sich sofort anschließende Lymphadenektomie.<sup>55</sup>

Auch die prospektiv randomisierte Studie an 2001 Patienten von Morton et al.<sup>56</sup> aus dem Jahr 2014 zeigt kein verbessertes 10-Jahres-melanomspezifisches Überleben für Patienten, die nach einer Exzision des Primarius und positiver Sentinel-Lymphknotenbiopsie eine Lymphadenektomie erhielten, im Vergleich zu Patienten die nach der Exzision des Primarius zunächst klinisch überwacht wurden und nur bei Lymphknotenmetastasen eine Lymphadenektomie erhielten. Gleichwohl aber ließ sich ein signifikant verbessertes krankheitsfreies Überleben bei Patienten mit mittlerer und dicker Tumoricke und positivem Sentinel-Lymphknoten Status nach einer erfolgten Lymphadenektomie in eben zitierter Studie beobachten.<sup>56</sup> Ein signifikant verbessertes lokalrezidivfreies Überleben nach erfolgter Lymphadenektomie bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen konnte auch Kretschmer et al.<sup>57</sup> in einer mit 67 Patienten kleiner angelegten Studie aus dem Jahr 2001 zeigen.<sup>57</sup>

Ebenso zeigte die Studie von Lee et al. aus dem Jahr 2016 an 471 Patienten ein signifikant verbessertes lokalrezidivfreies Überleben bei Patienten, die nach einer positiven SLNB eine komplettierende Lymphadenektomie erhielten.<sup>58</sup> Nicht unerwähnt bleiben darf an dieser Stelle die bereits vorgestellte MSLT-II-Studie aus dem Jahr 2017 die auch eine verbesserte lokale Kontrolle des jeweiligen Lymphabstromgebietes nach erfolgter Lymphadenektomie beschreibt, hingegen keinen Benefit im Gesamtüberleben der Patienten aufzeigt.<sup>24</sup>

Dementsprechend sehen die Autoren vorliegender Studie das lokalrezidivfreie Überleben als den wichtigsten zu untersuchenden onkologischen Parameter nach erfolgter Lymphadenektomie an, zumal Lokalrezidive allgemein das Risiko für lokale Komplikationen wie Schmerzen, Bewegungseinschränkungen der

Extremitäten oder neurologische Affektionen erhöhen, wie Kretschmer et al. 2001 zeigen konnte.<sup>57</sup>

Wenn auch nicht statistisch signifikant, so zeigt vorliegende Studie bei Analyse des gesamten Studienkollektivs mit  $p=0,059$  eine Tendenz für ein verbessertes lokalrezidivfreies Überleben nach erfolgter erweiterter Lymphadenektomie.

Die Tatsache, dass Patienten der Gruppe der erweiterten Lymphadenektomie statistisch signifikante dickere Tumordicken aufweisen (5,0 mm vs 3,4 mm;  $p=0,030$ ), könnte die statistische Signifikanz im lokalrezidivfreien Überleben, das gesamte Studienkollektiv betrachtet, verhindert haben.

Wurden jedoch ausschließlich Patienten mit positivem Lymphknoten-Status (Metastase in den Sentinel-Lymphknoten oder im Dissektat) analysiert, zeigte sich ein statistisch signifikant verbessertes lokalrezidivfreies Überleben nach erfolgter erweiterter Lymphadenektomie ( $p=0,033$ ). Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv zeigten diese Patienten mit positivem Lymphknotenstatus keine signifikanten Unterschiede bezüglich der mittleren Tumordicke.

Bei Analyse der Subgruppe von Patienten die unter einem superfiziell spreitendem malignen Melanom (SSM) leiden, zeigte sich interessanterweise ebenfalls ein statistisch signifikant verbessertes lokalrezidivfreies Überleben nach erfolgter erweiterter Lymphadenektomie. ( $p=0,0002$ )

Der Grund hierfür scheint noch unklar. Konnten Egger et al. in einer Studie an 1643 Patienten mit SSM zeigen, dass die lymphovaskuläre Invasion (LVI) in dieser Subgruppe einen Risikofaktor hinsichtlich eines prognostisch schlechteren Gesamt- und Rezidiv-freiem Überleben darstellt, so beträgt der Anteil an vorliegender lymphovaskulärer Invasion in der aktuellen Studie bei Patienten mit SSM lediglich 5,9%. Auch wenn die Wichtigkeit des Vorliegens einer Lymphbahn-Beteiligung (LVI) besonders beim SSM noch nicht in Gänze verstanden ist, so scheint es als könnte sie bezüglich des SSM eine einzigartige Rolle spielen: „In previous studies examining nodular and acral lentiginous melanoma, we found the LVI was not a risk factor for worse survival, suggesting that LVI may play a unique role in the risk assessment of superficial spreading melanoma.“<sup>59</sup>

Auch die möglich denkbare Hypothese, das SSM könnte im Vergleich zu anderen Melanom-Subtypen vermehrt Metastasen der Lymphknoten ausbilden, lässt sich nach aktueller Datenlage nicht bestätigen. Vielmehr finden sich Daten, die für eine häufigere Lymphknotenmetastasierung beim Subtyp des nodulären Melanoms gegenüber anderen Melanomtypen sprechen.<sup>60,61</sup>

Ebenso zeigten sich in dieser Subgruppe keine Unterschiede hinsichtlich der Tumordicke für eine mögliche Erklärung des unterschiedlichen onkologischen Ergebnisses bezüglich dieser beiden Gruppen (2,8 mm vs. 2,9 mm,  $p=0,8104$ ). So können die Ergebnisse einer Studie von Baumert et al. 2009, die an 6475 Patienten zeigten, dass Patienten mit einem nodulären Melanom später diagnostiziert wurden als Patienten mit einem SSM und Patienten mit einem nodulären Melanom daher eine signifikant größere Tumordicke aufwiesen, nicht bestätigt werden.<sup>62</sup> Dieses Ergebnis von Baumert et al. erklären die Autoren mit einer Lücke in der Diagnosestellung. Ebenso wie Baumert et al. bestätigen auch Warycha et al. 2008 mit einem untersuchten Studienkollektiv von 1684 Patienten die unterschiedliche Entwicklung der Diagnosestellung der verschiedenen Melanomsubtypen SSM und NM. Auch hier konnte in einer vergleichenden Analyse über insgesamt 35 Jahre gezeigt werden, dass sich die Diagnostik hinsichtlich des SSM verbesserte, wobei das noduläre Melanom immer noch vergleichsweise spät diagnostiziert wird.<sup>63</sup> Die Autoren vorliegender Studie können das ihnen vorliegende Ergebnis diesbezüglich noch nicht einordnen.

Abschließend wurden mehrere, potenziell relevante Prognosefaktoren bezüglich des lokalrezidivfreien Überlebens in Regressionsanalysen untersucht. Als Vorhersagewert für ein verbessertes lokalrezidivfreies Überleben konnte mittels multivariaten Analysen gezeigt werden, dass wenn der Primärtumor im Bereich der oberen Extremität lag eine Chemotherapie durchgeführt wurde sowie eine erweiterte Lymphadenektomie erfolgte.



## **5 Zusammenfassung**

Unseres Wissens ist vorliegende Studie die erste ihrer Art, die aufzeigt, dass die Durchführung einer erweiterten Lymphadenektomie zu keiner erhöhten Morbidität führt.

Bei Patienten mit einem positiven Lymphknotenstatus verbessert die erweiterte Lymphadenektomie das lokalrezidivfreie Überleben.

Daher stellt die erweiterte Lymphadenektomie ein mögliches Qualitätsmerkmal der axillären und inguinalen Lymphadenektomie in der Therapie des malignen Melanoms dar.



## 6 Anhang

### 6.1 Literaturverzeichnis

1. AWMF, Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 2.0 – Juli 2016. AWMF-Register-Nummer: 032/024OL.
2. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland für 2013/2014, gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.. 11. Ausgabe, Robert Koch-Institut, Berlin 2017.
3. Kaatsch P et al.: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Auflage ed. 2012: Robert Koch-Institut. 136.
4. Garbe C: Management des Melanoms. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006.
5. Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, Hertl M, Ruzicka Th: Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 6. Auflage 2011.
6. Tumorzentrum München, Manual Maligne Melanome, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 6. Auflage 2011, Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München.
7. Meier F, Schittek B, Busch ., Garbe C, Smalley K, Satyamoorthy K, Li G, Herlyn M: The RAS/RAF/MEK/ERK and PI3/AKT signalling pathways present molecular targets for the effective treatment of advanced melanoma. *Front Biosci* 2005 (10): 2986-3001.
8. Lee JH, Choi JW, Kim YS: Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *British Journal of Dermatology* 2011, 164:776-784.
9. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC: Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer causes* 2001(12): 69-82.

10. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC: Melanocytic Nevi, Solar Keratoses, and Divergent Pathways to Cutaneous Melanoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2003, 95(11):806-812.
11. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba SA, Bröcker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC: Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma. *The New England Journal of Medicine* 2005, 353(20): 2135-2147.
12. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al.: metaanalysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *European Journal of Cancer* 2005, 41: 28-44.
13. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al.: metaanalysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *European Journal of Cancer* 2005, 41: 45-60.
14. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al.: metaanalysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *European Journal of Cancer* 2005, 41: 2040-2059.
15. Moll I, (Hrsg): *Duale Reihe, Dermatologie*, 6. Auflage 2005. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 323-335.
16. Fritsch P: *Dermatologie, Venerologie- Grundlagen, Klinik, Atlas*. Springer- Verlag Berlin Heidelberg New York, 2004.
17. Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W, (Hrsg.): *Dermatologische Onkologie*, 1. Auflage 1997. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
18. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A: Prognostic Factors Analysis of 17.600 Melanoma Patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *Journal of Clinical Oncology* 2001, 19(15): 3622-3634.
19. 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 Jr MC, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK: Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clinical Oncology* 2009, 27(36): 6199-6206.
20. Azzola MF, et al.: Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma:

- an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer*, 2003. 97(6): 1448-98.
21. Breslow A: Tumor Thickness, Level of Invasion and Node Dissection in Stage I Cutaneous Melanoma 1975, 182(5): 572-575.
  22. 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, for the MLST Group: Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *The New England Journal of Medicine* 2014, 370(7):599-609.
  23. Leiter U, Stadler R, Mauch C et al.: Survival of SLNB-positive melanoma patients with and without complete lymph node dissection: A multicenter, randomized DECOG trial. *Journal of Clinical Oncology* 33, (*suppl; abstr LBA9002*) 2015.
  24. 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 MEJM, 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 JR, 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 and Elashoff RM: Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *The New England Journal of Medicine* 2017, June 08, 376(23):2211-2222.
  25. Spillane AJ, Cheung BLH, Stretch JR D, Scolyer RA, Shannon KF, Quinn MJ, Saw RPM, McCarthy WH, Thompson JF: Proposed Quality Standards for Regional Lymph Node Dissections in Patients With Melanoma. *Annals of Surgery* 2009, 249(3):473-80.
  26. Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH: Improved Long-term Survival After Lymphadenectomy of Melanoma Metastatic to regional Nodes – Analysis of Prognostic Factors in 1134 Patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Annals of Surgery* 1991, 214(4):491-499.
  27. Coit DG, Rogatko A, Brennan MF: Prognostic Factors in Patients With Melanoma Metastatic to Axillary or Inguinal Lymph Nodes, A Multivariate Analysis. *Annals of Surgery* 1991, 214(5):627-636.

28. White RR, Stanley WE, Johnson JL, Tyler DS, Seigler HF: Long-Term Survival in 2505 Patients With Melanoma With regional Lymph Node Metastasis. *Annals of Surgery* 2002, 235(6):879-887.
29. Rossi CR, Mozillo N, Maurichi A, Pasquali S, Quaglino P, Borgognoni L, Solari N, Piazzalunga D, Mascheroni L, Giudice G, Mocellin S, Patuzzo R, Caracò C, Ribero S, Marone U, Santinami M: The number of excised lymph nodes is associated with survival of melanoma patients with lymph node metastasis. *Annals of Oncology* 2014, 25(1):240-246.
30. Galliot-Repkat C, Cailliod R, Trost O et al.: The prognostic impact of the extent of lymph node dissection in patients with stage III melanoma. *European Journal of Surgical Oncology* 2006, 32:790-794.
31. Chan AD, Essner R, Wanek LA, Morton DL: Judging the Therapeutic Value of Lymph Node Dissections for Melanoma. *American College of Surgeons* 2000, 191(1):16-22.
32. Brown RE, Ross MI, Edwards MJ, Noyes RD, Reintgen DS, Hagendoorn LJ, Stromberg AJ, Martin RCG, McMasters KM, Scoggins CR: The Prognostic Significance of Nonsentinel Lymph Node Metastasis in Melanoma. *Annals of Surgical Oncology- Official Journal of the Society of Surgical Oncology* 2010, 17:3330-3335.
33. AWMF, Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Kolorektales Karzinom, Langversion 2.0 – November 2017. AWMF – Registernummer: 021/007OL.
34. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma Version 2.2018 – January 19, 2018. National Comprehensive Cancer Network, 2018 NCCN.org.
35. Benninghoff/Drenckhahn, Drenckhahn D., Waschke J. (Hrsg.): Taschenbuch Anatomie, 2. Auflage 2014. Elsevier GmbH, München.
36. Kreienberg R, Möbius V, Jonat W, Kühn T.: Mammakarzinom interdisziplinär. 4. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010.
37. Zuber M, Oertli D, Marti WR, Kocher T, Wildisen A, Berclaz G, Köchli OR, Harder F.: Guideline zur Axilladisektion. *Schweizerische Ärztezeitung* 2003, 84(38): 1967-1973.
38. Siewert JR, Stein HJ (Hrsg): Chirurgie, 9. Auflage 2012. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
39. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, Mozillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Wang H and the Multicenter Selective

- Lymphadenectomy Trial Group: Sentinel Node Biopsy for Early-Stage Melanoma – Accuracy and Morbidity in MLST-I, an international Multicenter Trial. *Annals of Surgery* 2005, 242(3):302-313.
40. Spillane AJ, Cheung BLH, Winstanley J, Thompson JF: Lymph Node Ratio Provides Prognostic Information in Addition to American Joint Committee on Cancer N Stage in Patients With Melanoma, Even If Quality of Surgery Is Standardized, *Annals of Surgery*, Volume 253, Number 1, January 2011, 109-115.
  41. McMasters KM, Noyes RD, Reintgen DS et al.: Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *Journal of Surgical Oncology* 2004, 86:212-223.
  42. Karakousis CP, Goumas W, Rao U, Driscoll DL: Axillary Node Dissection in Malignant Melanoma. *The American Journal of Surgery* 1991, (162):202-207.
  43. Tonouchi H, Ohmori Y, Kobayashi M, Konishi N, Tanaka K, Mohri Y, Mizutani H, Kusunoki M: Operative Morbidity Associated with Groin Dissections. *Surgery Today* 2004, 34:413-418.
  44. Glarner CE, Grenblatt DY, Rettammel RJ, Neuman HB, Weber SM: Wound Complications after Inguinal Lymph Node Dissection for Melanoma: Is ACS NSQIP Adequate? *Annals of Surgical Oncology* 2013, 20(6): 2049-2055.
  45. Chang SB, Askew RL, Xing Y, Weaver S, Gershenwald JE, Lee JE, Royal R, Lucci A, Ross MI, Cormier JN: Prospective Assessment of Postoperative Complications and Associated Costs Following Inguinal Lymph Node Dissection (ILND) in Melanoma Patients. *Annals of Surgical Oncology* 2010, 17(10):2764-2772.
  46. Sabel MS, Griffith KA, Arora A, Shargorodsky J, Blazer III DG, Rees R, Wong SL, Cimmino VM, Chang AE: Inguinal node dissection for melanoma in the era of sentinel lymph node biopsy. *Surgery* 2007, 141(6):728-735.
  47. Vries de M, Vonkemann WG, Ginkel van RJ, Hoekstra HJ: Morbidity after axillary sentinel lymph node biopsy in patients with cutaneous melanoma. *European Journal of Surgical Oncology* 2005, 31:778-783.
  48. Vries de M, Vonkemann WG, Ginkel van RJ, Hoekstra HJ: Morbidity after inguinal sentinel lymph node biopsy and completion lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *European Journal of Surgical Oncology* 2006, 32(7):785-789.
  49. Kretschmer L, Thoms KM, Peeters S, Haenssle H, Bertsch HP, Emmert S: Postoperative morbidity of lymph node excision for cutaneous

- melanoma-sentinel lymphonodectomy versus complete regional lymph node dissection. *Melanoma Research* 2008, 18(1):16-21.
50. Serpell JW, Carne PWG, Bailey M: Radical Lymph Node Dissection For Melanoma. *ANZ Journal of Surgery* 2003, 73:294-299.
51. Guggenheim MM, Hug U, Jung FJ et al.: Morbidity and recurrence after completion lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *Annals of Surgery* 2008, 247:687-693.
52. Abubakr A, Sadadcharam G, Huisma F, Fogarty K, Mushtaque M, Shafiq A, Redmond P: Postoperative Complications following Nodal Dissection and Their Association with Melanoma Recurrence. *International Scholarly Research Network: Surgery* 2013, 1-6.
53. Akkooi vACJ, Bouwhuis MG, Geel vAN, Hoedemaker R, Verhoef C, Grunhagen DJ, Schmitz PIM, Eggermont AMM, Wilt deJHW: Morbidity and prognosis after therapeutic lymph node dissections for malignant melanoma. *EJSO, the Journal of Cancer Surgery* 2007 33 (1):102-108.
54. Mall JW, Reetz C, Koplín G, Schäfer-Hesterberg G, Voit C, Neuss H: Technik und Morbidität der radikalen inguinal/ iliakalen Lymphknotendisektion – eine prospektive Untersuchung an 67 Patienten mit lymphogen metastasiertem malignem Melanom. *Zentralblatt Chirurgie* 2009, 134:437-442.
55. Satzger I, Meier A, Zapf A et al.: Is there a therapeutic benefit of complete lymph node dissection in melanoma patients with low tumor burden in the sentinel node? *Melanoma Research* 2014, 24:454-461.
56. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Puleo CA, Coventry BJ, Kashani-Saben M, Smithers BM, Paul E, Kraybill WG, McKinnon JG, Wang HJ, Elashoff R, Faries MB for the MLST Group: Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *The New England Journal of Medicine* 2014, 370(7):599-609.
57. Kretschmer L, Preusser KP: 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* 2001, 386:418-425.
58. Lee DY, Lau BJ, Huynh KT, Flaherty DO, Lee JH, Stern SL, O'Day SJ, Foshag LJ, Faries MB: Impact of Completion Lymph Node Dissection on Patients with Positive Sentinel Lymph Node Biopsy in Melanoma. *Journal of the American College of Surgeons* 2016, 223(1):9-18.

59. Egger ME, Stepp LO, Callender GG, Quillo AR, Martin II RCG, Scoggins CR, Stromberg AJ, McMasters KM: Outcomes and prognostic factors in superficial spreading melanoma. *The American Journal of Surgery* 2013, 206(6):861-868.
60. Ettl T, Irga S, Muller S et al.: Value of anatomic site, histology and clinicopathological parameters for prediction of lymph node metastasis and overall survival in head and neck melanomas. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2014, 42:252-258.
61. Egger ME, Dunki-Jacobs EM, Callender GG, Quillo AR, Scoggins CR, Martin II RCG, Stromberg AJ, McMasters KM: Outcomes and prognostic factors in nodular melanomas. *Surgery* 2012, 152(4):652-660.
62. Baumert J, Schmidt M, Giehl KA, Volkenandt M, Plewig G, Wendtner C, Schmid-Wendtner MH: Time trends in tumour thickness vary in subgroups: analysis of 6475 patients by age, tumour site and melanoma subtype. *Melanoma Research* 2009, 19(1):24-30.
63. Warycha MA, Christos PJ, Mazumdar M, Darvishian F, Shapiro RL, Berman RS, Pavlick AC, Kopf AW, Polsky D, Osman I: Changes in the Presentation of Nodular and Superficial Spreading Melanomas Over 35 Years. *American Cancer Society* 2008, 113(12):3341-3348.



## 6.2 Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: T-Klassifikation des Primärtumors bei malignem Melanom.....   | 13 |
| Tabelle 2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten bei malignem Melanom<br>.....   | 14 |
| Tabelle 3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom .....   | 15 |
| Tabelle 4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms .....   | 16 |
| Tabelle 5: Patienten-Basisdaten und Tumorcharakteristika .....   | 50 |
| Tabelle 6: Systemische und lokale Therapien nach erfolgter<br>Lymphadenektomie, gesamtes Patientenkollektiv .....  | 52 |
| Tabelle 7: Morbidität bei limitierter und erweiterter Lymphadenektomie,<br>Vergleich des gesamten Patientenkollektivs .....  | 53 |
| Tabelle 8: Postoperative Morbiditäten der Patientengruppen nach limitierter<br>axillärer Lymphadenektomie im Vergleich zur erweiterten axillären<br>Lymphadenektomie .....   | 54 |
| Tabelle 9: Postoperative Morbiditäten der Patientengruppen nach limitierter<br>inguinaler Lymphadenektomie im Vergleich zur erweiterten inguinalen<br>Lymphadenektomie ..... | 54 |
| Tabelle 10: Einfluss der untersuchten Risikofaktoren auf die Morbidität.....   | 55 |
| Tabelle 11: Prädiktoren in Bezug auf das lokalrezidivfreie Überleben. ....   | 62 |
| Tabelle 12: Analysierte Anzahl einer empfohlenen Anzahl an zu entnehmenden<br>Lymphknoten in verschiedenen Studien .....   | 71 |
| Tabelle 13: Postoperative Morbidität in anderen publizierten Studien .....   | 75 |



### 6.3 Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Auswertung aus SPSS: Lokalrezidivfreies Überleben; limitierte (blau/unterer Graph) und erweiterte (grün/oberer Graph) Lymphadenektomie im Vergleich. $p = 0,059$ . .....  | 57 |
| Abbildung 2: Grün (oberer Graph) entspricht allen LK-positiven Patienten, die eine erweiterte Lymphadenektomie erhielten; blau (unterer Graph) entspricht allen LK-positiven Patienten, die eine limitierte Lymphadenektomie erhielten. $p = 0,033$ . .....  | 59 |
| Abbildung 3: Auswertung mit SPSS: lokalrezidivfreies Überleben bei Patienten mit SSM. $p = 0,002$ . Vergleich innerhalb der Subgruppe mit Patienten des SSM; grün (oberer Graph): alle SSM-Patienten mit erweiterter Lymphadenektomie; blau (unterer Graph): alle Patienten mit limitierter Lymphadenektomie ..... | 60 |
| Abbildung 4: Patienten mit nodulärem Melanom zeigen weder nach erfolgter limitierter (blau/unterer Graph) noch nach erfolgter erweiterter (grün/oberer Graph) Lymphadenektomie ein verbessertes lokalrezidivfreies Überleben. $p=0,235$ . .....  | 61 |



## **Danksagung**

Sehr herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. C.-T. Germer für die Möglichkeit in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg promovieren zu dürfen bedanken.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jörg Pelz für die Überlassung des Themas, für die immerzu optimistisch unterstützenden und motivierenden Worte, für sein herzliches, konstruktives und unkompliziertes Handeln und sein verständnisvolles Verhalten.

Bei Herrn Dr. med. Johannes Baur möchte ich mich sehr für die konstruktive Begleitung und große Unterstützung dieser Dissertation und für die Erstellung der aus dieser Arbeit entstandenen Veröffentlichungen bedanken.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Gerlinde und Heinz für ihre immerzu liebevolle, zuverlässige und große tatkräftige Unterstützung unserer Familie bedanken. Ohne sie wäre Vieles nicht möglich.

Mein großer Dank gilt meinen lieben Eltern, die mich immer positiv in meinem Tun unterstützen, immer für meine Familie und mich da sind und mich meine beruflichen Träume wahr werden lassen.

Mein besonderer und herzlicher Dank gilt Benedikt und Maximilian ohne die Alles einfach Nichts wäre.



## Lebenslauf

Katrin Mathe

---

Ärztin und  
Diplom-Musikpädagogin

## Berufliche Erfahrung

---

- |                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>Seit 02/2019</b>      | <b>Assistenzärztin im Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie des Klinikums Ingolstadt unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. M. Wenzl</b>   |
| <b>07/2014 – 02/2019</b> | <b>Assistenzärztin der Unfallchirurgie an den Kreiskliniken Altötting/Burghausen,</b><br>davon zur Anerkennung für den Common Trunk:<br>6 Monate als Weiterbildungsassistentin in der interdisziplinären und chirurgischen Notaufnahme unter der Leitung von Herrn Dr. med. W. Wambach<br>6 Monate in der intensivmedizinischen Weiterbildung auf der operativen Intensivstation unter der Leitung von Herr Dr. med. L. Blinzler<br>Weiterbildungsassistentin auf der unfallchirurgischen Station unter der Leitung von Herrn Dr. med. W. Wambach |

**Studium und Ausbildung****vorauss. 03/2019****Promotionsabschluss als Dr. med. an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg in der Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Gefäß- und Kinderchirurgie**

Thema: „*Bedeutung der erweiterten Lymphadenektomie in Bezug auf die Morbidität und das lokalrezidivfreie Überleben bei Patienten mit malignem Melanom*“ betreut durch Prof. Dr. med. Jörg Pelz

**11/2013****Studienabschluss als Ärztin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

- Erstes Staatsexamen: 09/2009
- Zweites Staatsexamen: 11/2013
- Approbation seit dem 27.12.2013

**04/2005 - 11/2013****Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

- Tutorin der Lehrklinik der Universität Würzburg:
- Dauer: 10/2010- 10/2012
- Wahlfach Vorklinik: Stammzellen in Klinik und Forschung
- Wahlfach Klinik: Sportmedizin

**10/1998 - 04/2004****Studienabschluss als Diplom-Musikpädagogin für den Bereich Klassik an der Hochschule für Musik Köln**

- Abschluss mit der Gesamtnote „sehr gut“, Notendurchschnitt 1,3

**Diplomarbeit an der Hochschule für Musik und Tanz Köln (Prof. Dr. Peer Abilgaard):**

- Thema: Stressmanagement bei Musik- und Medizinstudierenden – vergleichende empirische Studie an zehn deutschen Musikhochschulen und der medizinischen Fakultäten der RWTH Aachen und der Universität zu Köln
  - Bewertung der Diplomarbeit: Note 1,3
  - Dauer: 04/2002- 04/2003
- 06/1998** **Abitur an der Integrierten Gesamtschule Mainz-Bretzenheim**

### Weitere Informationen

---

#### **PJ-Tertiale:**

König-Ludwig-Haus der Universität Würzburg,  
Fachbereich Orthopädie

- Dauer: 01.04.2013 - 21.06.2013  
Universitätsspital Zürich in den Fachbereichen Unfall-, Hand- und Plastische Chirurgie und Allgemein Chirurgie

- Dauer: 10.12.2012 - 31.03.2013  
Medizinische Klinik I und II des Leopoldina-Krankenhauses der Stadt Schweinfurt

- Dauer: 20.08.2012 - 09.12.2012

#### **Mitgliedschaften:**

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)

Deutsche Gesellschaft für Musikphysiologie und Musikermedizin (DGfMM)