

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Schwarz)
am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**PROSPEKTIVE UND RETROSPEKTIVE UNTERSUCHUNGEN
ZU KLINISCHEN UND HISTOLOGISCHEN
PROGNOSEPARAMETERN BEI PATIENTEN MIT
MALIGNEM MELANOM**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

ANNIKA MARIANNE MOMKVIST

aus Hannover

Kiel, 2010

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Hauschild
2. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. Hoffmann
Tag der mündlichen Prüfung:	02.12.2010
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	02.12.2010
gez.	Prof. Dr. T. Schwarz

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG	Seite 1
II. PATIENTEN UND METHODEN	Seite 5
2.1 Patientenauswahl	
2.2 Methoden	
2.3 Dokumentation	
2.4 Statistische Verfahren	
III. ERGEBNISSE	Seite 9
3.1 Patientencharakteristika	
3.2 Ergebnisse der Lymphabstromszintigraphie	
3.3 Patienten- und Tumorcharakteristika bei positivem Sentinel-Lymphknoten	
3.4 Patientencharakteristika und Korrelation mit dem SN-Status	
3.5 Komplikationen nach SLND	
3.6 Komplikationen nach ELND	
3.7 Überlebensanalysen	
3.7.1 Univarianzanalyse	
3.7.1.1 Univarianzanalyse für das rezidivfreie Überleben	
3.7.1.2 Univarianzanalyse für das fernmetastasenfreie Überleben	
3.7.1.3 Univarianzanalyse für das Gesamtüberleben	
3.8 Multivarianzanalyse	
3.9 Adjuvante Therapie	
3.10 Tumormarker	

3.11 Metastasierungsmuster

3.12 Patientenstatus nach letzter Datenerhebung

IV. DISKUSSION

Seite 28

4.1 Patienten- und Primärtumorcharakteristika
und der Sentinel Node-Status

4.2 Komplikationen nach SLND und ELND

4.3 Das Auftreten von Metastasen nach SLND

4.4 Tumormarker

4.5 Einfluss der Prognosefaktoren auf die Überlebensraten

4.6 Einfluss der SLND auf das Gesamtüberleben

4.7 Der Ulzerationsstatus als Prognosefaktor beim MM

V. ZUSAMMENFASSUNG

Seite 38

VI. LITERATURVERZEICHNIS

Seite 40

VII. ANHANG

Seite 45

VIII. DANKSAGUNG

Seite 52

IX. CURRICULUM VITAE

Seite 53

Abkürzungsverzeichnis

ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	akrolentiginöses Melanom
CL	Clark-Level
DFS	disease-free survival (= rezidivfreies Überleben)
DMFS	distant-metastases-free survival (= fernmetastasenfreies Überleben)
ELND	elektive Lymphknotendisektion
IFN	Interferon
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo maligna Melanom
MM	malignes Melanom
NMM	noduläres malignes Melanom
NZN	Naevuszellnaevus
OS	overall survival (= Gesamtüberleben)
SLND	Sentinel Lymph Node Dissection (= Schildwächterlymphknotenexstirpation)
SN	Sentinel Node (= Schildwächterlymphknoten)
SSM	superfiziell spreitendes Melanom
TD	Tumordicke

I. Einleitung

Jährlich erkranken in Deutschland 14.000 Menschen an einem malignen Melanom (MM). Die Anzahl der Neuerkrankungen in Mitteleuropa beträgt 10 bis 12 pro 100.000 Einwohner und Jahr. In Australien und den Südstaaten der USA liegt die Inzidenz sogar bei 30-45 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Des Weiteren ist weltweit ein starker Anstieg des Vorkommens des MM zu beobachten. Die jährlichen Steigerungsraten der Inzidenz in Mitteleuropa betragen ca. 7%[1-2].

Das maligne Melanom ist eine bösartige Form von Hautkrebs und geht von den pigmentbildenden Zellen der Epidermis, den Melanozyten, aus. Als wichtigste Risikofaktoren für das Auftreten eines MM gelten wiederkehrende Sonnenbrände durch starke UV-Belastung (vor allem im Kindesalter) und die Anzahl von Naevuszellnaevi (NZN) am Integument.

Derzeit werden ca. 90% aller MM als Primärtumor ohne ersichtliche Metastasierung diagnostiziert[3]. Dennoch versterben unter Berücksichtigung aller Fortschritte in Prävention und Früherkennung immer noch 20 bis 25% aller MM-Patienten innerhalb der ersten 10 Jahre an den Folgen der Erkrankung[4].

Die Stadieneinteilung des American Joint Committee on Cancer (AJCC) ist in Tabelle 1a-c[5] aufgeführt (siehe Seite 45-46 des Anhangs).

Die Therapie der Wahl im Primärtumor-Stadium ist die vollständige operative Exzision des MM. Hierbei wird die Tumordicke nach Breslow berücksichtigt. Demnach sollte bei einem Melanoma-in-situ (Basalmembran noch nicht überschritten) ein Sicherheitsabstand von 0,5 cm zu allen Seiten eingehalten werden. Bei einem MM mit einem maximalen vertikalen Tumordurchmesser von bis zu 2 mm beträgt der empfohlene Sicherheitsabstand 1 cm zu allen Seiten, bei einem MM >2 mm sind es 2 cm zu allen Seiten.

Seit Ende des 19. Jahrhunderts wurde zusätzlich zur Entfernung des Primärtumors mit vorgegebenem Sicherheitsabstand als operatives Therapieverfahren die elektive Lymphknotendissektion (ELND) durchgeführt. Dieses Verfahren beruhte auf der Vorstellung, dass die Melanomausbreitung in vorhersehbaren Schritten vom Primärtumor über die regionären LK in die Organe abläuft, und somit durch eine ELND die Krankheitsprogression aufgehalten werden könnte[6]. Wie sich jedoch herausstellte, hatten lediglich 20-30% der

Patienten in den entfernten LK einen positiven Nachweis einer Mikrometastasierung, und 70-80% hatten sich unnötig einer aufwendigen Operation unterzogen[7-10].

Mitte der 90er Jahre wurde dann erstmals die Schildwächterlymphknotenexstirpation (Sentinel Lymph Node Dissection = SLND) eingeführt. Diese Methode wurde von DONALD MORTON und Kollegen entwickelt, um einen Weg zu finden, eine ELND ohne erwiesenen Benefit zu vermeiden. Die SLND ist ein adjuvantes, minimalinvasives Operationsverfahren zur Früherkennung von Lymphknotenmetastasen. Der Schildwächter-LK ist der erste LK, der die abfließende Lymphe des Primärtumors aufnimmt und der regionären Lymphknotenstation vorgeschaltet ist.

Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten eine SLND mit üblicher präoperativer Vorgehensweise einer Lymphabstromszintigraphie, bei der radioaktive 99m-Technetium-Kolloidlösung injiziert wurde, sowie der peritumoralen Applikation eines Farbstoffes (Patentblau), um das intraoperative Auffinden des SN zu sichern. Durch die Kombination des radioaktiven Tracers und des Farbstoffes konnte mithilfe einer handgeführten Gamma-Sonde und der Farbanreicherung im Lymphknoten die Identifizierungsrate der SNs erhöht werden[7-8]. Nach Exstirpation des Lymphknotens wird dieser histopathologisch aufgearbeitet.

Ein weiterer wichtiger Faktor, der entscheidend ist für das Auffinden des SN und die Praktikabilität des Eingriffs, ist die Erfahrung des Operateurs. Dies zeigten MORTON und CHAN im Jahr 2000 auf. Offensichtlich durchläuft jeder Operateur eine Lernkurve, die für das erfolgreiche Auffinden des SN von großer Bedeutung ist[11].

Vor einer SLND und zum Zeitpunkt der empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen werden bestimmte Laborparameter bzw. sogenannte „Serum-Tumormarker“ bestimmt. Beim MM sind dies insbesondere das Protein S-100B und die Laktatdehydrogenase (LDH).

Das Protein S-100B ist ein saures, kalziumbindendes, tumorassoziiertes Protein, dessen Funktion in der Zellzyklus-Progression und Differenzierung liegt und sich durch eine hohe Tumorspezifität auszeichnet[12]. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium höhere S-100B-Werte aufweisen.

Hohe LDH-Werte werden als Zeichen eines erhöhten Stoffwechsels von Tumorzellen angesehen. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die LDH einen unabhängigen prognostischen Faktor für Patienten im Stadium IV der Erkrankung darstellt[13-16].

Ihre prognostische Relevanz konnte jedoch bereits für andere maligne Tumoren gezeigt werden[13]. Aufgrund dieser geringen Spezifität bietet sie keine zusätzlichen Informationen für die Differentialdiagnose maligner Erkrankungen. Außerdem finden sich erhöhte Serumwerte bekanntermaßen auch bei anderen Krankheiten, die mit einem Zellschaden einhergehen, wie dem Myokardinfarkt oder der Hämolyse. Um falsch-positive Werte auszuschließen, sollten daher andere für eine LDH-Erhöhung möglicherweise ursächliche Grunderkrankungen ausgeschlossen werden[17].

Zu den wichtigsten Prognosefaktoren des malignen Melanoms zählen im Primärtumor-Stadium der maximale vertikale Tumordurchmesser nach Breslow[18], der Invasionslevel nach Clark[19], welcher die Eindringtiefe des Melanoms in die unterschiedlichen anatomischen Schichten der Haut definiert, und der Ulzerationsstatus des Primarius[5].

Weitere Prognosefaktoren stellen das Geschlecht (signifikant schlechtere Prognose für Männer), die Tumorlokalisation (ungünstigere Prognose für oberen Stamm, Oberarme, Hals, behaarten Kopf)[20] sowie das Vorhandensein einer lokoregionären Metastasierung, d.h. Satelliten-Metastasen (bis 2 cm um den Primärtumor), In-Transit-Metastasen (in der Haut bis zur ersten LK-Station) und regionäre LK-Metastasen.

Mit dem Eintritt einer Metastasierung in die regionären LK verschlechtert sich die Prognose dramatisch. Dies berichteten GERSHENWALD et al. bereits 1999 in einer Studie mit 612 Patienten. Hierbei konnte beobachtet werden, dass Patienten mit einem negativen SN-Status eine 3-JÜR von 89% erreichten, während SN-positive Patienten eine Überlebenschance von 56% besaßen und somit die SLND mit dem histopathologischen SN-Status den wichtigsten Prognosefaktor beim MM darstellt. Bei Lymphknotenbefall sind Mikrometastasierung und Makrometastasierung prognostisch bedeutsam. Patienten mit Makrometastasen (klinisch manifeste LK-Metastasen) haben eine signifikant verkürzte Überlebenszeit. So ergab eine Studie von CASCINELLI und Kollegen eine 5-JÜR von 65% bei Mikrometastasen und 32% bei Makrometastasen[21-22].

YEE et al. berichteten 2005 über die Ulzeration des Primärtumors als einen weiteren wichtigen Prognosefaktor des malignen Melanoms. In diesem Fall lag die 5-Jahres-Überlebensrate für nicht-ulzerierte Primarien bei 94%, mit Ulzeration bei 78%. Für den SN-Status ergaben sich folgende 5-Jahres-Überlebensraten: SN-negativ 90%, SN-positiv 56%[23].

Vor dem Hintergrund der seit vielen Jahren anhaltenden Diskussion über die wichtigsten prognostischen Faktoren und der durchschnittlichen Überlebensraten für Patienten mit malignem Melanom wurden retrospektiv alle klinischen und laborchemischen Parameter der Patienten mit SLND an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, in der Zeit von 2000 bis 2007 untersucht.

Daraus ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. Stehen bestimmte Charakteristika der Patienten bzw. des Primärtumors in Korrelation mit einem positiven Sentinel Lymphknoten?

2. Besteht eine Korrelation der evaluierbaren Prognosefaktoren mit
 - a) der rezidivfreien Überlebenszeit und/oder
 - b) der fernmetastasenfreien Überlebenszeit und/oder
 - c) der Gesamtüberlebenszeit ?

II. Patienten und Methoden

2.1 Patientenauswahl

In dieser Arbeit wurde ein Kollektiv von 259 Patienten mit einem malignem Melanom aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, sowie überwiesenen Patienten aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, zur Untersuchung der Bedeutung der SLND hinsichtlich Patienten- bzw. Primärtumorcharakteristika und der Prognose herangezogen. Hierunter befanden sich 136 weibliche und 123 männliche Patienten.

Der vorliegenden Arbeit liegen die Daten dieser Patienten zugrunde. Sie wurden seit 2000 prospektiv erhoben. Der Untersuchungszeitraum umfasst die Jahre 2000 bis 2007.

Die Stadieneinteilung erfolgte nach der TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) von 2001 (Tabellen 1a-c, siehe Seite 45-46 des Anhangs)[5]. Berücksichtigt wurde in dieser Stadieneinteilung der vertikale Tumordurchmesser nach Breslow, der Invasionslevel nach Clark, der Ulzerations-Status und der histopathologische Status des SN.

Für die Aufnahme der Patienten in diese Untersuchung war ein malignes Melanom mit einer maximalen vertikalen Tumordicke (TD) von ≥ 1 mm, woraus sich die Indikation zur SLND stellte, Voraussetzung. In Einzelfällen wurden auch Patienten mit einem MM mit einer vertikalen TD von < 1 mm eingeschlossen, wenn eine mikroskopisch nachweisbare Ulzeration oder Regression des Primärtumors vorlag. Über den operativen Eingriff wurden die Patienten vorschriftsmäßig mündlich und schriftlich aufgeklärt. Zusätzlich wurde der weitere Krankheitsverlauf der Patienten bis Oktober 2007 erfasst.

2.2 Methoden

Die Erfassung der Patientendaten erfolgte durch die Auswertung der stationären Akten und Tumorambulanz-Akten der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, sowie durch die Auswertung von Auszügen aus den Akten der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. 23 der Patienten, die sich einer

SLND unterzogen, wurden dort operativ versorgt. Außerdem wurden für die Auswertung Berichte beteiligter Kliniken und Institute (Klinik für Allgemeine Chirurgie, Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde und das Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel) herangezogen.

Die Akten enthielten die gesamte Krankengeschichte seit klinischer und histologischer Diagnosestellung eines malignen Melanoms.

Es wurden die Patientendaten, die Tumordaten, die Frage nach einer adjuvanten Therapie, die SLND, eine eventuelle radikale Lymphknotendisektion und die Tumornachsorge dokumentiert (siehe Seite 47-51 des Anhangs).

Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten eine SLND mit üblicher präoperativer Vorgehensweise einer Lymphabstromszintigraphie, um den SN auffindig zu machen. Hierfür wurde in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, meist am Vortag oder direkt am Tag der Operation eine radioaktive Tracersubstanz, ^{99m}Tc -Technetium-Kolloidlösung (20-100MBq), intradermal um den Primärtumor bzw. um die Narbe des zuvor exzidierten Primarius appliziert[6]. Danach erfolgte über 10 bis 30 min. eine Sequenzszintigraphie an der Injektionsstelle bis zur Identifizierung der drainierenden Lymphbahnen. Die Bilderfassung gab Aufschluss über die Abflussrichtung, wie auch Zahl und Verlauf der einzelnen Lymphbahnen. Letztlich reicherte der Tracer in dem oder den SN(s) an, so dass dieses Areal auf der Haut markiert werden konnte. Intraoperativ wurde dann der Lymphknoten mithilfe einer Hand-Gammasonde aufgesucht. Zusätzlich zu dieser Methode wurde direkt präoperativ, nach Lokalanästhesie oder ggf. Allgemeinanästhesie in die Umgebung des Primärtumors bzw. der Exzisionsnarbe 1,0 ml Patentblau intradermal injiziert. Die Farbe reicherte sich dann in dem/den SN(s) an, sodass der Lymphknoten intraoperativ durch die Blaufärbung besser dargestellt wurde. Die Kombination beider Verfahren (Farbstoff und radioaktiver Tracer) hat sich mittlerweile international etabliert, da sich herausstellte, auf diese Weise eine höhere Anzahl an SNs auffinden zu können. Die Identifikationsrate mit diesem kombinierten Verfahren liegt bei bis zu 99,1%[8].

Außerdem wurde im gleichen Eingriff entweder der Primärtumor reseziert oder das Primärtumorexzisionsareal nachexzidiert, mit vorgegebenem Sicherheitsabstand und bis auf die Muskelfaszie, entsprechend den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO).

Die entnommenen Lymphknoten wurden im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, nach standardisierten Verfahren histopathologisch aufgearbeitet und untersucht. Hierbei wurden die SNs mit Hämatoxylin-Eosin (H&E) und immunhistochemisch mit S-100-, Melan A- und HMB-45-Antikörpern angefärbt. Erst wenn weder in der H&E noch in der immunhistochemischen Färbung Tumorzellen nachgewiesen werden konnten, galt der Lymphknoten als tumorfrei, d.h. Sentinel negativ.

Wurde ein SN als positiv befundet, wurde bei diesem Patienten eine radikale axilläre oder ilioinguinale Lymphadenektomie in der Klinik für Allgemeine Chirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, bzw. eine Neck Dissection in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, durchgeführt.

Anschließend erhielten diese Patienten eine adjuvante Therapie mit Interferon α -2a oder Interferon α -2b, sofern keine Kontraindikationen bestanden.

Die empfohlene Tumornachsorge sollte in den ersten 3 Jahren nach Diagnosestellung vierteljährlich, bis zum 5. Jahr halbjährlich, und danach in jährlichen Abständen erfolgen.

Zur Tumornachsorge (Staging) gehörte die körperliche Untersuchung und Palpation der Lymphknotenstationen, eine Sonographie der regionalen Lymphknoten sowie eine Sonographie des Abdomens, ein Röntgen-Thorax, eine Computertomographie von Thorax und Abdomen, eine Skelettszintigraphie, eine Magnetresonanztomographie des Hirns und die Bestimmung von Laborparametern im Blut. Insbesondere wurden das Protein S-100B und die LDH im Serum, zuerst in dreimonatigen Abständen, später, je nach vorgegebenen zeitlichen Nachsorgeabständen, untersucht. Diese Werte wurden bestimmt um eine mögliche „Krankheitsaktivität“ abschätzen zu können, da sich in mehreren Studien gezeigt hat, dass eine Korrelation zwischen den laborchemischen „Tumormarkern“ und einem Progress der Grunderkrankung hergestellt werden kann[12, 24]. Der obere Grenzwert für das Protein S-100B lag bei 0,12 $\mu\text{g/l}$ (Sangtec Medical, Bromma, Schweden), für die LDH bei 240 U/l (Roche/Hitachi 747, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

2.3 Dokumentation

Die ausgewerteten Patientendaten, Tumordaten, Therapiedaten und der Krankheitsverlauf wurden aus o.g. Akten entnommen und in standardisierten Dokumentationsbögen erfasst (siehe Seite 47-51 des Anhangs).

2.4 Statistische Verfahren

Die Datenanalyse wurde mithilfe von SPSS für Windows (Version 13.0, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Sämtliche Verteilungen der Patientencharakteristika wurden unter Anwendung des χ^2 -Tests (Geschlecht, histologischer Subtyp des Primärmelanoms, Clark Level, Ulzeration) oder Mann-Whitney U-Test (Alter) verglichen.

Die Univarianzanalyse bestimmt die ausschlaggebenden Unterschiede der Untergruppen, indem verschiedene Niveaus der Risikofaktoren berechnet wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode und dem log rank Test. Zahlreiche Covarianzanalysen wurden mithilfe des „Cox proportional hazards regression model“ durchgeführt und beinhalten die Faktoren, die in der Univarianzanalyse als signifikant befunden wurden. Die geschätzten Überlebenskurven wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Melanom-bezogene Todesfälle wurden als Ereignisse in der Gesamtüberlebenszeit betrachtet. Die rezidivfreie Überlebenszeit, die fernmetastasenfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit wurden von dem Zeitpunkt der SLND an bis hin zu einem Rezidiv (lokoregionär/fern), beziehungsweise dem Tod, berechnet. Ein p-Wert von unter 0,05 wurde als statistisch signifikantes Ergebnis gewertet.

III. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 259 Patienten, davon 136 (52,5%) weibliche und 123 (47,5%) männliche, einbezogen. Das mediane Alter betrug zum Zeitpunkt der SLND im untersuchten Patientenkollektiv 57,5 Jahre.

19 der 259 Patienten (7,3%) konnten bei Diagnosestellung in das Tumorstadium IA eingeordnet werden. Der größte Anteil konnte dem Stadium IB zugeordnet werden, das waren 95 der o.g. Patienten (36,7%). Die übrigen 145 Patienten befanden sich im Stadium IIA-C, wobei bei 79 Patienten (30,5%) Stadium IIA, bei 49 (18,9%) Stadium IIB und bei 17 Patienten (6,6%) Stadium IIC diagnostiziert werden konnte.

Mit einer Zahl von 107 (41,3%) ist der häufigste Melanom-Subtyp des gesamten Patientenguts das superfiziell spreitende maligne Melanom (SSM), gefolgt vom nodulären malignen Melanom (NMM) mit 95 Patienten (36,7%), dem akrolentiginösen malignen Melanom (ALM) mit 8 Patienten (3,1%), und dem Lentigo maligna Melanom (LMM) mit 7 Patienten (2,7%). 23 (8,9%) der diagnostizierten Melanome besaßen einen sonstigen, nicht näher klassifizierten Typ und 19 der Melanome (7,3%) konnten histologisch keinem Subtyp zugeordnet werden.

Der durchschnittliche maximale Tumordurchmesser nach Breslow lag im gesamten Patientenkollektiv bei 2,28 mm, im Median bei 1,9 mm.

In 257 von 259 Fällen (99,2%) ließ sich im Primärtumorstadium der Clark-Level (CL) bestimmen, den übrigen 2 Primären konnte kein CL zugewiesen werden. In den meisten Fällen lag ein MM mit einem CL III-IV vor. Hiervon wiesen 162 Patienten (62,5%) einen CL IV und 73 (28,2%) einen CL III auf. 8 der Patienten (3,1%) besaßen einen CL II, während dem CL V 14 Patienten (5,4%) zugeordnet werden konnten.

Eine Ulzeration, d.h. ein Gewebedefekt im Bereich der Epidermis und/oder bis in tiefere Hautschichten reichend, des Primärtumors kam in 96 Fällen (37,1%) vor. Davon waren 46 männliche und 50 weibliche Patienten betroffen. In dieser Studie wurden nicht nur die MM, die histologisch eine Ulzeration zeigten, sondern auch diejenigen, die Charakteristika aufwiesen, wie z.B. Bluten oder Nässen, als ein MM mit Ulzeration eingeordnet.

Ein sich in Regression befindender Tumor konnte lediglich bei 2 Patienten (0,77%) nachgewiesen werden.

Bei allen 259 Patienten wurde die Lokalisation des Primärtumors beschrieben. Die meisten Melanome, 158 (61,0%), befanden sich an den Extremitäten oder am Rumpf, 78 (30,1%). Weniger MM fanden sich am Kopf bzw. Hals, 23 von insgesamt 259 (8,9%).

Die präferierte Lokalisation des Primärtumors bei den männlichen Patienten war der Rumpf (48,8%). Bei den Frauen trat das MM bevorzugt an den Extremitäten auf (80,1%).

3.2 Ergebnisse der Lymphabstromszintigraphie

Bei den 259 Patienten konnten insgesamt 492 Sentinel Nodes szintigraphisch dargestellt und intraoperativ aufgefunden werden. In 28 Fällen (10,8%) konnten SNs in 2 unterschiedlichen Lymphknotenstationen nachgewiesen werden.

3.3 Patienten- und Tumorcharakteristika bei positivem Sentinel-Lymphknoten

Insgesamt wurden bei den 259 Patienten 492 SNs entfernt. Bei 122 Patienten (47,1%) konnte ein SN, bei 83 (32%) zwei SNs nachgewiesen werden. 32 (12,4%) Patienten hatten 3 SNs, 22 (8,5%) mehr als 3 SNs vorzuweisen. In 44 Fällen (17%) konnte eine Mikrometastasierung in einem oder mehreren SN(s) nachgewiesen werden. 62 SNs wurden insgesamt als positiv befundet. Unter den Patienten, die eine mikroskopisch nachweisbare Mikrometastasierung in einem oder mehreren SNs hatten, befanden sich 24 männliche (54,55%) und 20 weibliche (45,45%) Patienten. Das Durchschnittsalter der SN-positiven Patienten betrug 53,4 Jahre.

Von den 44 Patienten mit einem mikrometastatisch befallenen SN wiesen die Hälfte der Patienten (22) gleichzeitig eine Ulzeration des Primärtumors auf.

24 (54,5%) hatten ein noduläres MM als Primärtumor, 14 davon besaßen ein superfiziell spreitendes MM (31,8%). 3 Patienten hatten ein akrolentiginöses MM (6,8%), und 2 einen nicht näher klassifizierbaren Primärtumortyp (4,5%).

Die meisten MM der SN-positiven Patienten hatten eine maximale vertikale Tumordicke von 2,01-4,0 mm (22 von 44; 50%). 13 (29,5%) waren 1,01-2,0 mm dick, 8 der 44 mehr als 4 mm (18,2%) und ein MM (2,3%) war kleiner als 1,0 mm dick.

Am häufigsten kam hier der Clark-Level IV mit 32 von 44 (72,7%) vor, gefolgt vom Clark-Level III mit 7 (15,9%). In 4 Fällen war der Clark-Level V vertreten und ein MM wies einen Clark-Level II auf (2,3%).

Die MM, die am häufigsten eine Mikrometastasierung in einem oder mehreren SN(s) mit sich zogen, befanden sich an den Extremitäten (22; 50%). 17 der Primarien waren am Rumpf lokalisiert (38,6%) und 5 der MM mit einem positiven SN befanden sich am Kopf oder Hals (11,4%).

3.4 Patientencharakteristika und Korrelation mit dem Sentinel Node-Status

Die Patientencharakteristika und deren Zusammenhang mit dem histopathologischen SN-Status fasst Tabelle 1 zusammen. Hier ist zu erkennen, dass eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem histopathologischen SN-Status und verschiedenen Primärtumorcharakteristika aufgezeigt werden konnte. Zu diesen gehörten der klinisch-pathologische Tumortyp, der mit einem p-Wert=0,027 als signifikant gewertet werden konnte, sowie die maximale vertikale Tumordicke ($p < 0,001$). Auch der Clark-Level zeigte einen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,036$) mit dem SN-Status. Das Alter ($p = 0,989$), das Geschlecht ($p = 0,304$), der Ort des Primärtumors ($p = 0,10$) sowie eine Ulzeration ($p = 0,12$) zeigten keine signifikante Korrelation in Bezug auf den SN-Status.

TABELLE 1: Prognosefaktoren und Korrelation mit dem SN- Status (χ^2 test, U-test)

	Negativer SN (n=215)	Positiver SN (n=44)	Gesamtzahl (n=259)	p-Wert
Alter (Jahre), Median (Intervall)	57.5 (14-80)	57.5 (20-75)	57.5 (14-80)	n.s.
Geschlecht				
Männlich	99 (46.0%)	24 (54.5%)	123 (47.5%)	n.s.
Weiblich	116 (54.0%)	20 (45.5%)	136 (52.5%)	
Lokalisation				
Kopf/Hals	18 (8.4%)	5 (11.4%)	23 (8.9%)	n.s.
Rumpf	61 (28.4%)	17 (38.6%)	78 (30.1%)	
Extremitäten	136 (63.2%)	22 (50.0%)	158 (61.0%)	
Histol. Klassifikation				
superfiziell spreitend	93 (43.3%)	14 (31.8%)	107 (41.3%)	p=0.027
nodulär	71 (33.0%)	24 (54.5%)	95 (36.7%)	
andere	51 (23.7%)	6 (13.7%)	57 (22.0%)	
Tumordicke (Breslow) Durchschnitt, mm ±SD	2.13±1.50 1.7 (0.2-12.0)	2.99±1.66 2.5 (1.0-9.0)	2.28±1.56 1.9 (0.2-12.0)	p<0.001
Median, mm (Intervall)				
Clark- Level				
II-III	73 (34.0%)	8 (18.2%)	81 (31.3%)	p=0.036
IV-V	140 (65.1%)	36 (81.8%)	176 (67.9%)	
Nicht einzuordnen	2 (0.9%)	-	2 (0.8%)	
Ulzeration				
vorhanden	74 (34.4%)	22 (50.0%)	96 (37.1%)	n.s.
nicht vorhanden	141 (65.6)	22 (50.0%)	163 (62.9%)	
AJCC- Stadium vor SLND (T- Klassifikation)				
IA	18 (94.7%)	1 (5.3%)	19 (100%)	
IB	88 (92.6%)	7 (7.4%)	95 (100%)	
IIA	61 (77.2%)	18 (22.8%)	79 (100%)	
IIB	37 (75.5%)	12 (24.5%)	49 (100%)	
IIC	11 (64.7%)	6 (35.3%)	17 (100%)	

SN: Sentinel Node, AJCC: American Joint Committee on Cancer

3.5 Komplikationen nach SLND

Postoperative Komplikationen traten in 22 der Fälle (8,49%) nach SLND auf. 7 Patienten (2,7%) beklagten nach der Prozedur ein Lymphödem, 5 Patienten (1,93%) eine Nervenverletzung, 4 Patienten (1,54%) bekamen einen Wundinfekt und 3 Patienten (1,16%) ein Serom. 2 der Patienten (0,8%) erhielten einen Wundinfekt und zusätzlich ein Serom, bei einem Patienten (0,39%) trat sowohl eine Nachblutung als auch eine Wundinfektion auf.

3.6 Komplikationen nach ELND

44 Patienten (17%) hatten einen positiven SN-Status, davon erhielten 41 (15,8%) eine radikale Lymphadenektomie. Drei Patienten (1,2%) lehnten entweder den Eingriff ab, oder hatten schwere Begleiterkrankungen, sodass der Eingriff mit einem zu hohen Risiko behaftet gewesen wäre. Die Komplikationsrate postoperativ betrug 43,92% (18 Fälle). 5 Patienten (12,2%) bekamen einen Wundinfekt, 3 (7,32%) eine meist temporäre Nervenschädigung, 2 (4,88%) ein Serom und 4 (9,76%) ein Lymphödem. Zwei der lymphadenektomierten Patienten (4,88%) beklagten sowohl ein Lymphödem als auch eine Nervenschädigung und 2 Patienten (4,88%) waren von einem Lymphödem und einer Wundinfektion betroffen.

3.7 Überlebensanalysen

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum der vorliegenden Studie betrug 27,1 Monate (Schwankungsbreite 0-83 Monate). Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 75,8 Monate (Standardfehler: 1,7; 95%-Konfidenzintervall: 72,4-79,1 Monate). Die durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit betrug 68,1 Monate (Standardfehler: 2,2; 95% Konfidenzintervall: 63,8-72,3 Monate) und die durchschnittliche fernmetastasenfreie Überlebenszeit lag bei 70,9 Monaten (Standardfehler: 2,0; 95% Konfidenzintervall: 66,9-74,8 Monate). Die geschätzte Überlebensrate der untersuchten Patientenpopulation lautet wie folgt:

- 1-Jahres-Überlebensrate: Gesamtüberleben (OS für overall survival): 100%, rezidivfreies Überleben (DFS für disease-free survival): 94,9%, fernmetastasenfreies Überleben (DMFS für distant metastases-free survival): 98,1%.
- 3-Jahres-Überlebensrate: OS: 93,8%, DFS: 82,4%, DMFS: 86,0%.
- 5-Jahres-Überlebensrate: OS: 85,2%, DFS: 73%, DMFS: 76,4%.

In Tabelle 2 sind die geschätzten 5-Jahres-Überlebensraten beim MM in Abhängigkeit vom SN- und Ulzerations-Status des Primärtumors aufgezeigt.

TABELLE 2: Geschätzte 5-Jahres-Überlebensraten in Bezug auf den Sentinel Node-Status und den Ulzerations-Status des Primärtumors

	DFS	DMFS	OS
SN – Patienten	80.0%	83.9%	87.6%
SN + Patienten	44.5%	50.1%	77.2%
Ulzeration	53.7%	67.2%	73.9%
keine Ulzeration	82.1%	81.3%	90.3%

SN: Sentinel Node; DFS: disease-free survival, DMFS: distant metastases-free survival, OS: overall survival

3.7.1 Univarianzanalyse

In der Univarianzanalyse korrelieren eine Anzahl histologischer Parameter des Primärtumors und des SN mit dem DFS, DMFS und OS (Tabelle 3). Folgende Parameter wurden in diese Analyse eingeschlossen: Geschlecht, Ort des Primärtumors (Kopf/Hals/Rumpf vs. Extremitäten), histologische Klassifikation des Primarius (superfiziell spreitend vs. nodulär), Clark Level (II-III vs. IV-V), Tumordicke (Breslow-Index), Ulzeration des Primärtumors (vorhanden vs. nicht vorhanden) und der Status des Schildwächter-Lymphknotens (positiv vs. negativ). Mittels der Kaplan-Meier-Methode und dem log rank Test konnte veranschaulicht werden, in welcher Beziehung der SN-Status mit verschiedenen Patienten- und Primärtumorcharakteristika steht.

3.7.1.1 Univarianzanalyse für das rezidivfreie Überleben (disease-free survival=DFS)

In Bezug auf die rezidivfreie Überlebenszeit zeigte sich eine deutliche Signifikanz für den SN-Status (log rank Test; $p < 0,001$). Bei einem negativen SN-Status betrug das durchschnittliche DFS 73,1 Monate, bei positivem SN-Status 39,6 Monate.

Des Weiteren ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ulzeration des Primärtumors und dem DFS. Patienten mit einem nicht-ulzerierten MM hatten ein durchschnittliches DFS von 73,5 Monaten, diejenigen mit einem ulzerierten MM ein rezidivfreies Überleben von 52,3 Monaten (log rank Test; $p < 0,001$).

Die Analyse der Beziehung zwischen dem histologischen Subtyp des Primarius und dem DFS ergab ein signifikantes Ergebnis mit $p = 0,005$ im log rank Test. Die durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit lag für Patienten mit einem superfiziell spreitenden MM bei 71,0 Monate. Für Patienten mit einem nodulären MM betrug diese im Durchschnitt 53,0 Monate.

Auch konnte die maximale vertikale Tumordicke in der Univarianzanalyse als signifikant gewertet werden (log rank Test; $p = 0,003$). Bei einem Breslow-Index von 1,01-2,0 mm betrug die rezidivfreie Überlebenszeit 72,7 Monate, bei einer Tumordicke von 2,01-4,0 mm 58,2 und bei einem Breslow-Index von >4 mm 41,0 Monate (Abb. 1.1 bis 1.4).

Das Geschlecht ($p = 0,80$), der Clark-Level ($p = 0,812$) und die Lokalisation des Primärtumors ($p = 0,252$) sind keine prognostisch bedeutsamen Parameter für die rezidivfreie Überlebenszeit von dieser Untersuchung.

Abb. 1.1 Korrelation zwischen der histologischen Klassifikation und dem DFS

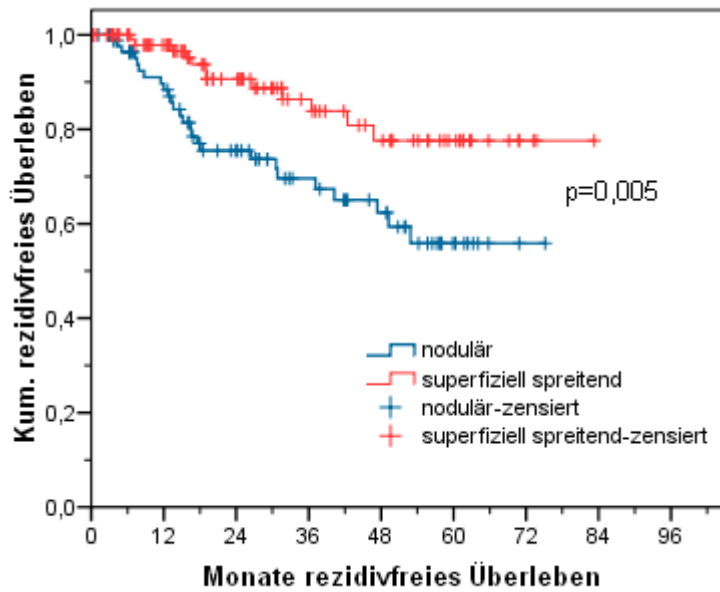


Abb. 1.1: Rezidivfreies Überleben (DFS) in Abhängigkeit von der histologischen Klassifikation des Primärtumors ($p=0,005$).

Abb. 1.2 Korrelation zwischen der Ulzeration des PT und dem DFS

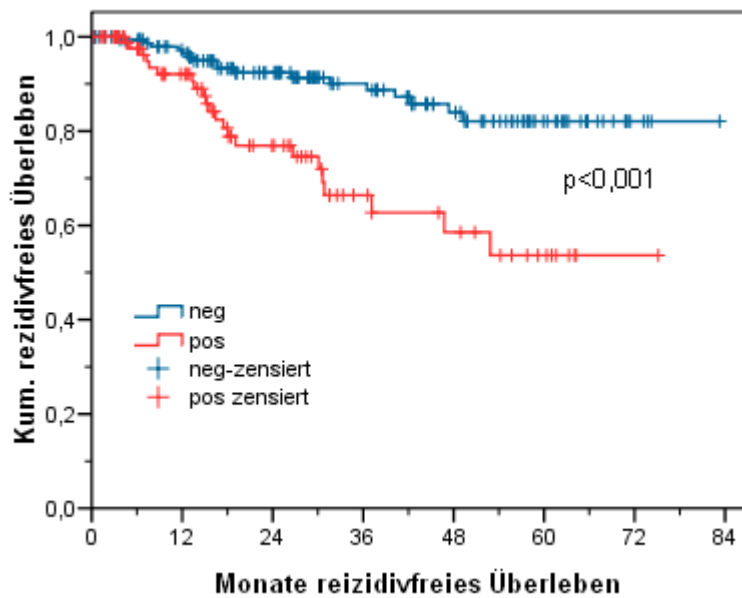


Abb 1.2: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Ulzeration des Primärtumors ($p<0,001$).

Abb. 1.3 Korrelation zwischen dem Breslow-Index und dem DFS

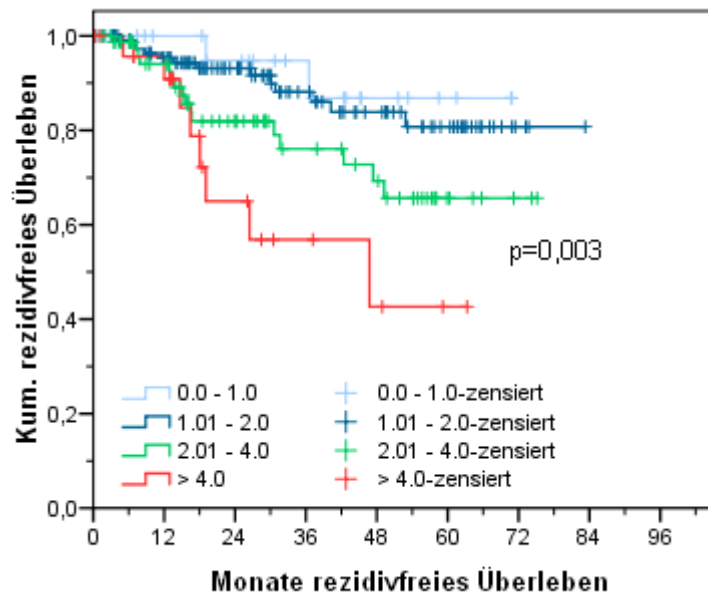


Abb. 1.3: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Breslow-Index (max. vertikale Tumordicke in mm) des Primarius (p=0,003).

Abb. 1.4 Korrelation zwischen dem SN-Status und dem DFS

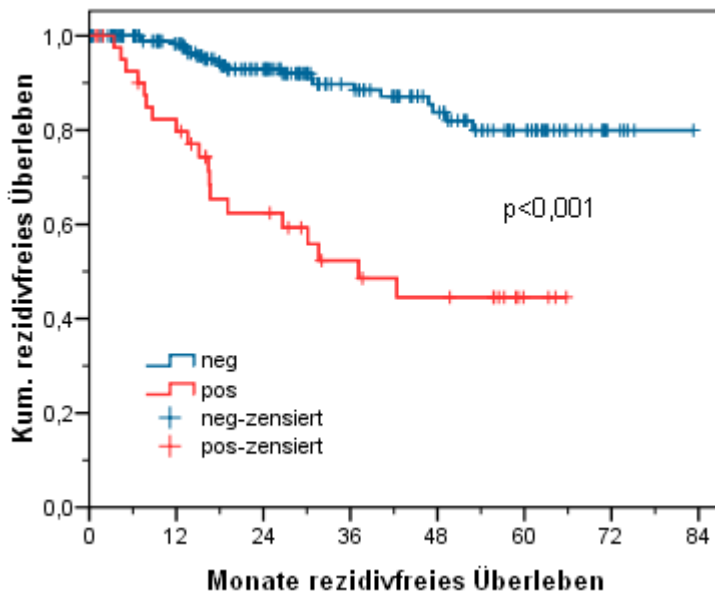


Abb. 1.4: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von dem histopathologischen Status des Sentinel Node (SN) (p<0,001).

3.7.1.2 Univarianzanalyse für das fernmetastasenfreie Überleben (distant metastases-free survival=DMFS)

Eine große Anzahl von Faktoren zeigte bezüglich des DMFS in der Univarianzanalyse ein signifikantes Ergebnis. Hierzu gehörten der SN-Status ($p < 0,001$), die Ulzeration ($p = 0,001$), der histologische Subtyp mit $p = 0,037$, die maximale vertikale Tumordicke ($p = 0,022$) und die Geschlechtszugehörigkeit mit $p = 0,047$ im log rank Test.

Mit einem negativen SN-Status lebten die Patienten im Durchschnitt fernmetastasenfrei für 75,4 Monate, mit einem positiven SN-Status 45,3 Monate.

Patienten mit einem nicht-ulzerierten MM besaßen eine fernmetastasenfreie Überlebenszeit von 74,8 Monaten. Ein ulzeriertes MM wirkte sich mit einer fernmetastasenfreien Überlebenszeit von 57,4 Monaten auf den Patienten aus.

Für Patienten mit einem SSM betrug die fernmetastasenfreie Überlebenszeit im Durchschnitt 72,5 Monate, beim NM 58,1 Monate.

Bei einem MM mit einer maximalen vertikalen Tumordicke von $\leq 1,0$ mm betrug das fernmetastasenfreie Überleben 65,4 Monate, bei einer TD von bis zu 2,0 mm waren es 74,7, bei einer TD von bis zu 4,0 mm 61,7 und bei einer maximalen vertikalen TD von > 4 mm waren es 46,0 Monate.

Die fernmetastasenfreie Überlebenszeit bezogen auf das Geschlecht (Männer 67,1, Frauen 67,9 Monate) konnte als signifikant gewertet werden (Abb. 2.1 bis 2.5).

Für den Clark-Level ($p = 0,610$) und die Lokalisation ($p = 0,559$) ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

Abb. 2.1 Korrelation zwischen dem SN-Status und dem DMFS

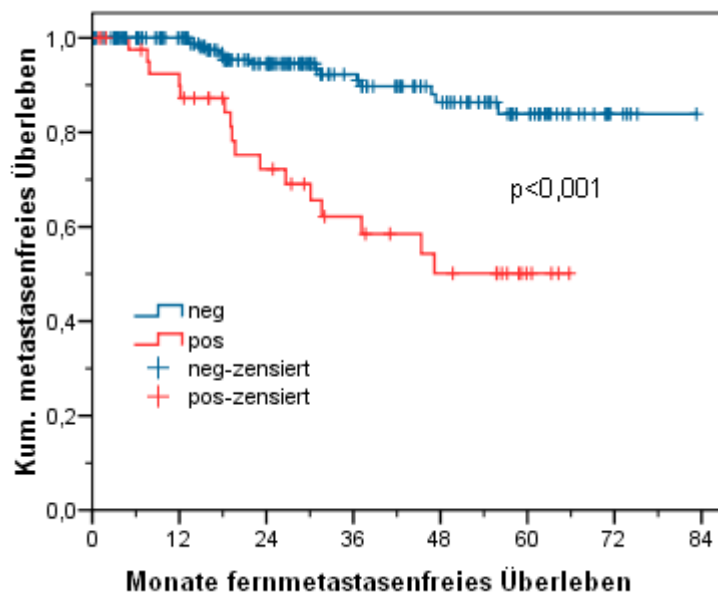


Abb. 2.1: Abhängigkeit zwischen der fernmetastasenfreien Überlebenszeit (DMFS) und dem histopathologischen Status des Sentinel Node (SN) ($p < 0,001$).

Abb. 2.2 Korrelation zwischen der Ulzeration des PT und dem DMFS

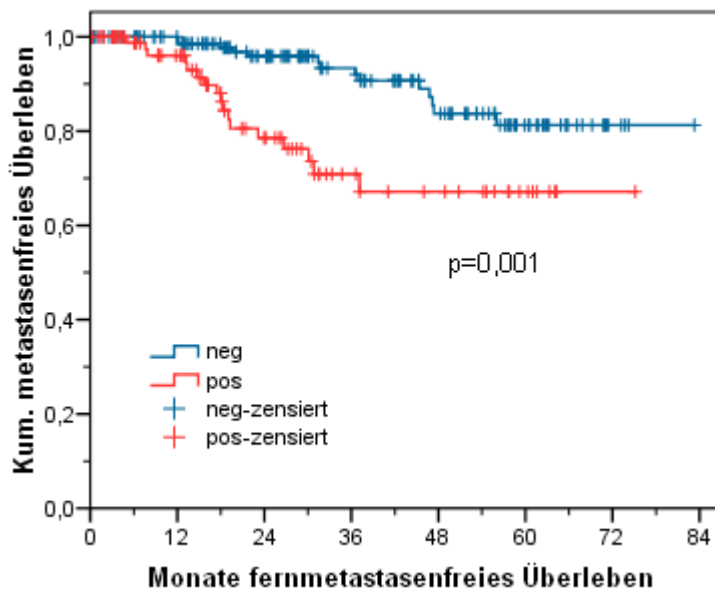


Abb. 2.2: Fernmetastasenfreies Überleben in Abhängigkeit von dem Ulzerationsstatus des Primärtumors ($p = 0,001$).

Abb. 2.3 Korrelation zwischen der histologischen Klassifikation und dem DMFS

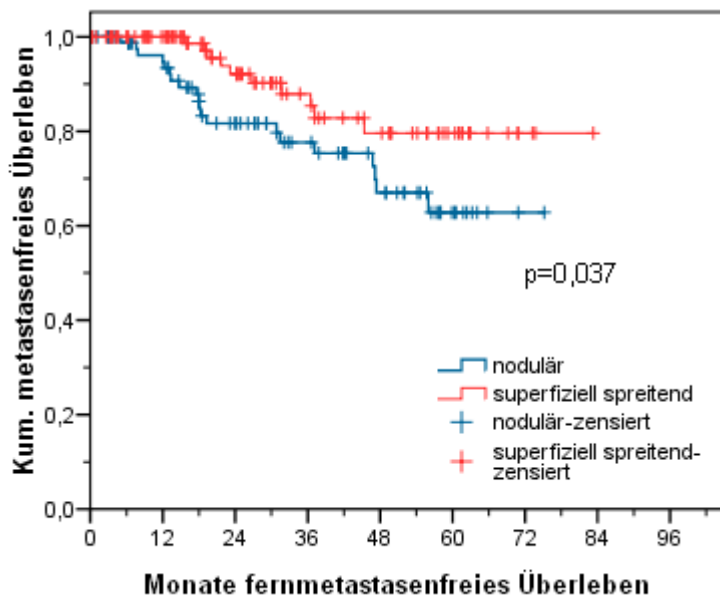


Abb. 2.3: Fernmetastasenfreies Überleben in Abhängigkeit von der histologischen Klassifikation des Primärtumors ($p=0,037$).

Abb. 2.4 Korrelation zwischen dem Breslow-Index und dem DMFS

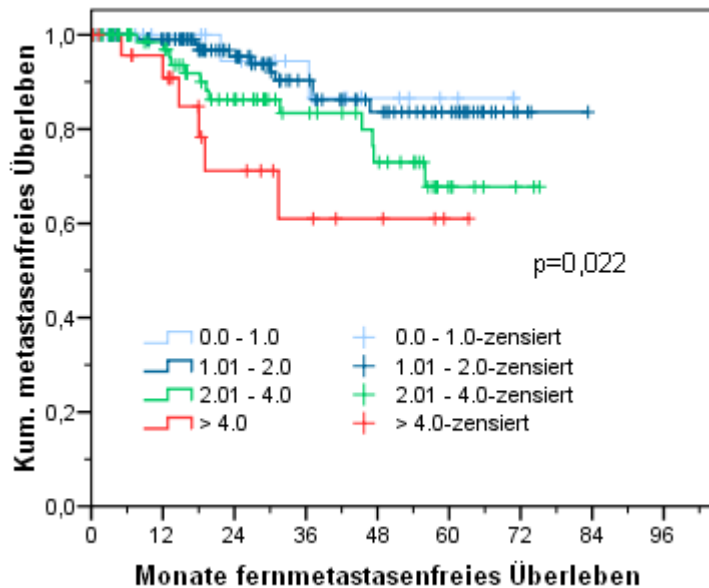


Abb. 2.4: Fernmetastasenfreies Überleben in Abhängigkeit von dem Breslow-Index (max. vertikale Tumordicke in mm) des Primärtumors ($p=0,022$).

Abb. 2.5 Korrelation zwischen dem Geschlecht und dem DMFS

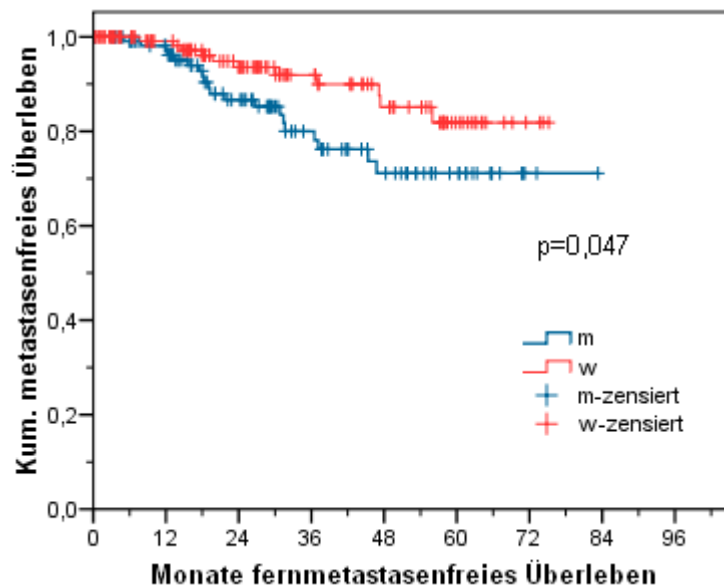


Abb. 2.5: Fernmetastasenfreies Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht des Patienten ($p=0,047$).

3.7.1.3 Univarianzanalyse für das Gesamtüberleben (overall survival=OS)

Die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit in Bezug auf das Ergebnis der SLND (SN pos. vs. SN neg.) betrug für SN-negative Patienten 77,8 Monate und für SN-positive Patienten 57,6 Monate. Hier konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem SN-Status und dem Gesamtüberleben aufgezeigt werden (log rank Test, $p=0,039$; Abb. 3.1).

Eine deutliche Signifikanz zeigte sich in der Univarianzanalyse für die Beziehung von der Ulzeration des Primärtumors und dem Gesamtüberleben (log rank Test, $p=0,003$; Abb. 3.2). Patienten mit einem nicht-ulzerierten MM lebten im Durchschnitt 78,7 Monate nach Diagnosestellung, Patienten mit positivem Ulzerations-Status hatten eine durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit von 63,6 Monaten.

Für die Geschlechtszugehörigkeit ($p=0,137$), die histologische Klassifikation ($p=0,086$), den Clark-Level ($p=0,603$), die Lokalisation des Primärtumors ($p=0,472$) und die Tumordicke ($p=0,693$) ließ sich im log rank Test kein signifikanter Zusammenhang bezüglich der Gesamtüberlebenszeit nachweisen.

Abb. 3.1 Korrelation zwischen dem SN-Status und dem OS

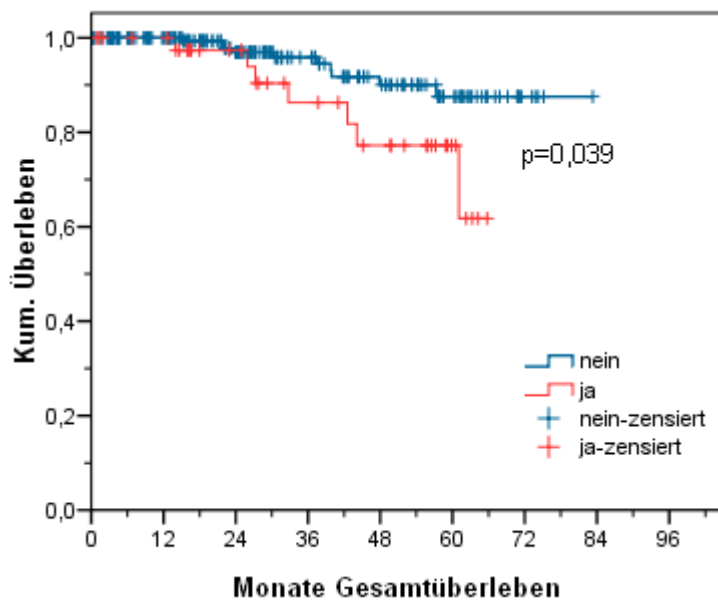


Abb. 3.1: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem histopathologischen Status des Sentinel Node (SN) des Primärtumors ($p=0,039$).

Abb. 3.2 Korrelation zwischen der Ulzeration des PT und dem OS

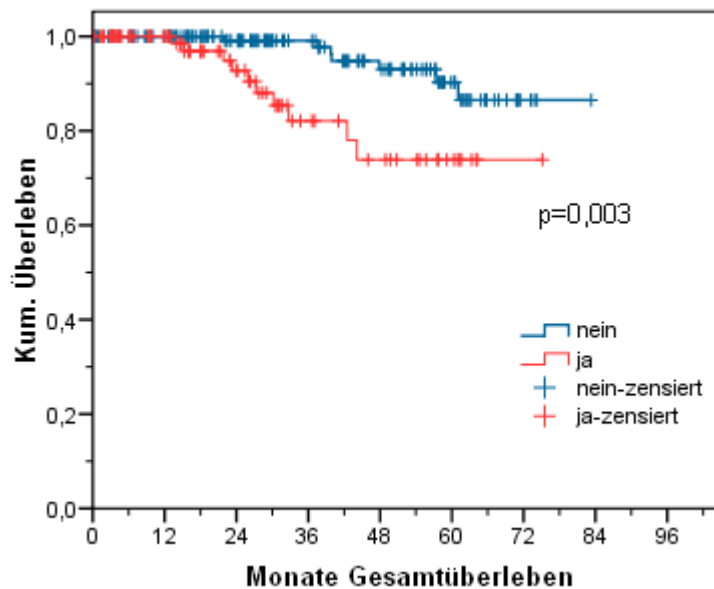


Abb. 3.2: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem Ulzerations-Status des Primärtumors ($p=0,003$).

TABELLE 3: Signifikante univariante Faktoren für DFS, DMFS und OS (Kaplan-Meier und log rank Test)

Überleben	Einflussgröße	Ø Überleben [Monate]	n	Zensiert	p-Wert
OS	Sentinel-Status				
	negativ	77,8	10 (4,7%)	205 (95,3%)	p=0,039
	positiv	57,6	7 (16,5%)	36 (83,7%)	
	Ulzeration				
keine vorhanden	78,7 63,3	7 (4,3%) 10 (10,5%)	156 (95,7%) 85 (89,5%)	p=0,003	
DFS	Sentinel-Status				
	negativ	73,1	20 (9,3%)	195 (90,7%)	p<0,001
	positiv	39,6	19 (44,2%)	24 (55,8%)	
	Ulzeration				
	keine vorhanden	73,5 52,3	17 (10,4%) 22 (23,2%)	146 (89,6%) 73 (76,8%)	p<0,001
	Histologie				
	nodulär superfiziell	53,0 71,0	26 (27,7%) 12 (11,2%)	68 (72,3%) 95 (88,8%)	p=0,005
	Breslow-Index				
	<1,0 1,01-2,0 2,01-4,0 >4,0	65,4 72,7 58,2 41,0	2 (7,4%) 13 (10,5%) 16 (19,5%) 8 (32,0%)	25 (92,6%) 111 (89,5%) 66 (80,5%) 17 (68,0%)	p=0,003
	DMFS	Sentinel-Status			
negativ		75,4	15 (7,0%)	200 (93,0%)	p<0,001
positiv		45,3	16 (37,2%)	27 (62,8%)	
Ulzeration					
keine vorhanden		74,8 5,4	14 (8,6%) 17 (17,9%)	149 (91,4%) 78 (82,1%)	p=0,001
Histologie					
nodulär superfiziell		58,1 72,5	20 (21,3%) 10 (9,3%)	74 (78,7%) 97 (90,7%)	p=0,037
Breslow-Index					
<1,0 1,01-2,0 2,01-4,0 >4,0		65,4 74,7 61,7 46,0	2 (7,4%) 10 (8,1%) 13 (15,9%) 6 (24,0%)	25 (92,6%) 114 (91,9%) 69 (84,1%) 19 (76,0%)	p=0,022
Geschlecht					
männlich weiblich	67,1 67,9	20 (16,3%) 11 (8,1%)	103 (83,7%) 124 (91,9%)	p=0,047	

DFS: disease-free survival, DMFS: distant metastases-free survival, OS: overall survival
 SN: Sentinel Node, Ø: durchschnittlich

3.8 Multivarianzanalyse

In der Multivarianzanalyse wurden in Hinblick auf DFS, DMFS und OS die Parameter eingeschlossen, die in der Univarianzanalyse signifikant waren (Tabelle 4). Die folgenden Faktoren können unabhängig voneinander das Risiko des Auftretens eines Rezidivs voraussagen: der histopathologische SN-Status ($p < 0,001$), die Ulzeration des Primärtumors ($p = 0,010$) und die histologische Klassifikation des Primarius (superfiziell spreitend vs. nodulär) ($p = 0,005$). Für die fernmetastasenfreie Überlebenszeit fanden wir lediglich zwei Parameter mit eigenständiger prognostischer Bedeutung: der SN-Status ($p < 0,001$) und die Ulzeration des Primärtumors ($p = 0,014$). Für die Gesamtüberlebenszeit verblieb in der Multivarianzanalyse allein die Ulzeration als eigenständiger prognostischer Faktor ($p = 0,006$).

Tabelle 4: Multivariate Cox-Regressions-Analyse möglicher Einflusswerte für DFS, DMFS und OS der 259 Patienten

Überleben	Faktor	p-Wert	Hazard ratio	95% CI
DFS	SN+	<0.001	4.13	2.18-7.83
	Ulzeration	0.010	2.36	1.23-4.52
	Histologie (NM vs. SSM)	0.051	1.99	0.99-3.98
DMFS	SN+	<0.001	4.09	2.00-8.37
	Ulzeration	0.014	2.49	1.21-5.13
OS	Ulzeration	0.006	3.89	1.48-10.27

DFS: rezidivfreies Überleben, DMFS: fernmetastasenfreies Überleben, OS: Gesamtüberleben, SN: Sentinel Node, NM: noduläres MM, SSM: superfiziell spreitendes MM, CI: Konfidenzintervall

3.9 Adjuvante Therapie

In den Tumorstadien mit lokal begrenztem Wachstum, bzw. nach dem operativen Erreichen einer „Tumorfreiheit“, wurden in der Hautklinik in Kiel im Behandlungszeitraum des Patientenkollektivs verschiedene Therapieverfahren angewandt. Diese bestanden aus Interferon (IFN) α -2a oder IFN α -2b in unterschiedlichen Dosierungen. Voraussetzung für eine adjuvante Therapie mit IFN war ein Primärtumor von $\geq 1,5$ mm und/oder ein positiver SN-Status.

Insgesamt erhielten 138 der 259 Patienten (53,28%) eine der o.g. Therapien. 70 Patienten (50,72%) wurden mit niedrig dosiertem IFN α -2a behandelt, 31 (22,46%) mit niedrig dosiertem IFN α -2b (jeweils 3 x 3 Mio. IE/Woche s.c.) und 16 (11,59%) mit pegyliertem IFN α -2b (100 μ g/Woche s.c.). 13 der Patienten (9,42%) erhielten pegyliertes IFN α -2a und 8 (5,8%) bekamen hochdosiertes IFN α -2b (10 Mio. IE/m² s.c.). Der adjuvante Behandlungszeitraum erstreckte sich von 18 bis zu 60 Monaten.

35 (25,36%) der Patienten schlossen ihre Behandlung mit dem jeweiligen Schema vollständig ab, bei 26 (18,84%) der Patienten musste die Therapie aufgrund des Fortschreitens der Tumorerkrankung abgebrochen werden. 30 (21,74%) Patienten verspürten eine Verschlechterung einer anderen Grunderkrankung oder mussten die Behandlung wegen starker Nebenwirkungen und einem damit stark verbundenen Leidensdruck abbrechen. 47 (34,06%) der Therapien waren zum Zeitpunkt der letzten Dokumentation regulär noch nicht abgeschlossen, d.h. weder aus tumorabhängigen, noch aus tumorunabhängigen Gründen wurde die Behandlung eingestellt.

Am Ende der Untersuchung lebten von den 138 Patienten, die eine adjuvante Therapie erhielten, noch 125 (90,58%). Hiervon hatte ein Patient (0,7%) die Therapie vollständig abgeschlossen.

3.10 Tumormarker

Um Metastasen möglichst früh ausfindig zu machen und therapieren zu können, wurden vor jeder SLND und auch im Verlauf unterschiedliche Laborparameter der Patienten untersucht. Für diese Studie interessant waren zum einen das Protein S-100B und zum anderen die Laktatdehydrogenase (LDH). 219 Serum-S-100B-Proben und 214 LDH-Proben konnten für unsere Evaluation gewonnen werden.

Ein S-100B-Wert von $\leq 0,12 \mu\text{g/l}$ und ein LDH-Wert von $\leq 240 \text{ U/l}$ galten als normwertig.

In der vorliegenden Arbeit wurden mögliche Zusammenhänge von den erhobenen Laborparametern und dem SN-Status untersucht. Eine signifikante Korrelation ließ sich zwischen dem SN-Status und dem S-100B-Wert nicht bestimmen (U-Test ; $p=0,291$).

Mittels des log rank Tests wurde in der Univarianzanalyse ein möglicher Zusammenhang zwischen der Höhe des S-100B-Werts und den Überlebensraten geprüft. Hierbei ergab sich weder für die rezidivfreie ($p=0,176$) und die fernmetastasenfreie Überlebenszeit ($p=0,998$), noch für die Gesamtüberlebenszeit ($p=0,749$) eine signifikante Korrelation.

Zwischen der Höhe des LDH-Wertes und dem SN-Status konnte auch kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (U-Test ; $p=0,763$).

Bezüglich des LDH-Werts konnte weder für die rezidivfreie Überlebenszeit (log rank Test ; $p=0,507$), noch für die fernmetastasenfreie Überlebenszeit ($p=0,267$) oder für die Gesamtüberlebenszeit ($p=0,068$) eine signifikante Korrelation aufgezeigt werden.

3.11 Metastasierungsmuster

39 der 259 untersuchten Patienten (15,06%) waren während des Beobachtungszeitraumes von einem Rezidiv betroffen, davon 31 von Fernmetastasen. Der am häufigsten betroffene Ort einer Fernmetastasierung war die Lunge (14, 45,16%), gefolgt von Haut und Gehirn mit jeweils 5 Fällen (16,13%) und der Leber mit 4 der Betroffenen (12,9%). Lymphknoten- und Skelettmastasen sowie Metastasen in anderen Organen traten jeweils ein Mal auf (3,23%).

3.12 Patientenstatus nach letzter Datenerhebung

Die Datenerhebung dieser Arbeit erstreckte sich über den Zeitraum von 2000 bis 2007. Die letzten Daten wurden im Oktober 2007 erhoben.

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 27,1 Monate.

Nach letzter Datenerhebung lebten von den anfangs 259 noch 237 Patienten (91,5%).

44 der 259 Patienten (17%) wiesen einen positiven und 215 (83%) einen negativen Sentinel Node-Status auf.

Von den 44 Patienten mit *positivem SN-Status* waren zum Zeitpunkt der letzten Evaluation 27 (61,36%) rezidivfrei. 9 Patienten (20,45%) lebten mit Metastasen. 8 Patienten (18,18%) waren verstorben, 7 (15,9%) davon an den Folgen des malignen Melanoms und seinen Metastasen, ein Patient (2,27%) an einer tumorunabhängigen Ursache.

Von den 215 Patienten mit *negativem SN-Status* waren zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung 193 rezidivfrei (89,77%). 8 Patienten (3,72%) lebten mit Metastasen. 14 Patienten (6,51%) waren verstorben, 10 davon (4,65%) an den Folgen des malignen Melanoms und seinen Metastasen, 4 (1,86%) an einer anderen tumorunabhängigen Ursache (Tabelle 5).

Tabelle 5: Status der Patienten zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung (Oktober 2007)

	Anzahl der Patienten mit SN+ (%) (n=44)	Anzahl der Patienten mit SN- (%) (n=215)	Gesamt
Leben rezidivfrei	27 (61,36%)	193 (89,77%)	220
Leben mit Metastasen	9 (20,45%)	8 (3,72%)	17
Tod durch ein MM	7 (15,90%)	10 (4,65%)	17
Tod andere Ursache	1 (2,27%)	4 (1,86%)	5

MM : malignes Melanom

SN+ : Sentinel Node positiv

SN- : Sentinel Node negativ

IV. Diskussion

Der SN ist der erste drainierende regionäre LK und ist seiner LK-Station „vorgeschaltet“. Mit diesem Wissen wurde die SLND als minimal invasive Methode entwickelt, um bei Melanompatienten mit klinisch unauffälligem Befund Aufschluss über den regionalen Lymphknoten-Status zu geben und eine frühzeitige Diagnose von Metastasen in den regionalen Lymphknoten zu ermöglichen[5, 25-26].

Der histopathologische Sentinel Node-Status ist bereits von vielen Autoren als sehr bedeutender Prognosefaktor für den klinischen Verlauf von Melanom-Patienten beschrieben worden. Er bietet eine wichtige Information, die sehr hilfreich ist, sowohl für den Patienten, als auch für den behandelnden Mediziner, um Aussagen über die Erkrankungsprognose und evtl. auch Entscheidungen bzgl. zukünftiger Behandlungsoptionen zu treffen. Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden widersprüchliche Ergebnisse publiziert, was den Effekt der SLND auf die Überlebenszeit betrifft. Fraglich ist auch, ob der prognostische Wert einer SLND größer ist als der anderer Faktoren, wie z.B. die Tumordicke oder die Ulzeration des Primarius.

In einer Mehrzahl von Studien zeigte sich, dass nach primärer ELND lediglich in 20% der Fälle der Lymphknotenstatus positiv war und 80% der Patienten sich unnötig einer komplikationsreichen Operation unterzogen hatten[7, 9, 27].

Diese Arbeit beschäftigt sich zum einen mit einer möglichen Korrelation von Patientencharakteristika mit dem SN-Status und zum anderen mit der Prognose nach positivem oder negativem SLND Ergebnis. Auch wurden andere wichtige klinische und histologische Faktoren des Primärtumors herangezogen und deren prognostischer Wert beurteilt. Hierbei wurden die rezidivfreie Überlebenszeit, die fernmetastasenfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit berücksichtigt. Des Weiteren wurde der klinische Verlauf der Patienten vor und nach SLND, Serum-Tumormarker, postoperative Komplikationen und adjuvante Therapien dokumentiert und ausgewertet.

Anhand eines Patientenkollektivs von 259 Patienten, die sich einer SLND unterzogen hatten, wurden retrospektiv Daten im Zeitraum von 2000 bis 2007 an der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie des UKSH, Campus Kiel, ermittelt und o.g. Überlegungen nachgegangen.

Alle Patienten, die in die Untersuchung einbezogen wurden, wurden in kurzen Zeitintervallen beobachtet. Eine Follow-up-Rate von 96% sowie eine randomisierte Patientenpopulation ermöglichten eine aussagekräftige Analyse.

4.1 Patienten-und Primärtumorcharakteristika und der Sentinel Node-Status

Im Gegensatz zu anderen soliden Malignomen lassen die histopathologischen Primärtumorcharakteristika eines malignen Melanoms Schlüsse auf die Wahrscheinlichkeit einer lymphatischen Metastasierung zu. Dies ist für die Indikationsstellung einer SLND von erheblicher Bedeutung.

In mehreren voneinander unabhängigen Studien konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem SN-Status und der maximalen vertikalen Tumordicke (Breslow-Index) gezeigt werden. Andere Untersuchungen konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Ulzeration des Primärtumors und dem Vorhandensein eines positiven SN feststellen. Insbesondere GERSHENWALD et al. und SASSEN et al. kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl der Breslow-Index als auch die Ulzeration des Primarius mit dem SN-Status korrelieren[28-29]. SASSEN et al. untersuchten mit 2303 Patienten das größte Kollektiv und konnten zusätzlich den histologischen Tumortyp und das Patientenalter als Prädiktoren für einen positiven SN identifizieren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung stehen im Einklang zu den o.g. Veröffentlichungen. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang sowohl zwischen dem Breslow-Index als auch der histologischen Klassifikation und einem positiven SN-Status festgestellt werden.

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass der Clark-Level mit dem Auftreten einer Metastasierung in einem SN korrelierte.

Im Gegensatz zu o.g. Studien konnte in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen einer Ulzeration des Primärtumors und dem Vorhandensein eines positiven SN hergestellt werden, obwohl in diesem Kollektiv der Anteil an ulzerierten MM (37,07%, n=96) verhältnismäßig hoch war. Die bisher veröffentlichten Arbeiten definierten eine Ulzeration ausschließlich über den histologischen Nachweis. Diese Untersuchung schloss im Gegensatz hierzu auch diejenigen als MM mit Ulzeration ein, die im Krankheitsverlauf klinische Merkmale im Sinne von Bluten und Nässen aufwiesen.

4.2 Komplikationen nach SLND und ELND

Die SLND hat sich seit Mitte der 90er Jahre international etabliert und ersetzt seitdem zunehmend die ELND als primären diagnostischen Eingriff. Bei einer ELND wurden früher ohne vorheriges „lymphatisches Mapping“ (SLND), d.h. eine Identifizierung möglicher metastatisch befallener Lymphabstromgebiete, sämtliche Lymphknoten aus den anatomisch zugeordneten Abstromgebieten entfernt. Da lediglich in bis zu 20% der Fälle der Lymphknotenstatus positiv war, profitierten nur wenige Patienten von dieser chirurgischen Therapie. Die übrigen 80% der Patienten zeigten keinen positiven LK-Nachweis und hatten sich mehr oder weniger unnötig einer Operation unterzogen[7, 9, 27]. Zudem war eine ELND mit einer Komplikationsrate von 20 bis 70% behaftet[30-32]. Standard ist heute primär eine SLND. Im Falle eines positiven SN-Nachweises folgt eine komplettierende Lymphadenektomie.

Zahlreiche Studien beschäftigten sich seitdem mit den postoperativen Komplikationen und der postoperativen Komplikationsrate nach SLND und zusätzlicher ELND. In einer dieser Studien erklärten WRIGHTSON und Kollegen 2003 für die SLND eine allgemeine Komplikationsrate von 4,6% und nach zusätzlicher ELND 23,2%[33]. Die häufigsten Komplikationen nach SLND waren vorübergehende Komplikationen, hierzu zählten Hämatome/Serome (2,3%) und Wundinfektionen (1,1%). Nach einer komplettierenden ELND gab es zusätzlich Langzeitkomplikationen im Sinne von Lymphödemen (11,7%) und Nervenverletzungen (1,8%). Ähnliche Ergebnisse konnten auch MORTON et al. berichten[34]. Hier lag die postoperative Komplikationsrate nach SLND bei 10,1% und nach zusätzlicher ELND bei 37,2%. Die Komplikationen nach SLND waren vor allem vorübergehende Komplikationen, nach zusätzlicher ELND hingegen auch Langzeitkomplikationen.

KRETSCHMER und Kollegen beschrieben Anfang 2008 in einer Studie von 275 Patienten eine SLND-Komplikationsrate von 13,8%, wobei die Langzeitkomplikationsrate bei 4,1% lag[35]. Nach einer zusätzlichen ELND betrug die Anzahl der Komplikationen 65,5%. Davon waren 50% Langzeitkomplikationen (Lymphödeme, Funktionsdefizite, Nervenläsionen).

Die in Kiel zwischen 2000 und 2007 durchgeführten SLNDs befinden sich hinsichtlich der Komplikationsraten genau zwischen o.g. Studien (8,49%). 4,6% davon waren postoperativ persistierende Komplikationen (Lymphödeme und Nervenverletzungen). Nach zusätzlicher

ELND lag eine Komplikationsrate von 43,9% vor, davon 14,64% Langzeitkomplikationen (Lymphödeme und Nervenverletzungen).

4.3 Das Auftreten von Metastasen nach SLND

Das maligne Melanom ist bekannt für seine hohe Metastasierungstendenz. In ca. einem Drittel der Fälle entwickeln sich Metastasen[36]. Hierbei treten bei etwa 65% der Patienten lokoregionäre und ca. 35% primär hämatogene Fernmetastasen auf[37].

In der vorliegenden Untersuchung entwickelten sich bei insgesamt 25,48% (n=66) der 259 Patienten während eines medianen Nachbeobachtungszeitraums von 27,1 Monaten Metastasen. Davon 28,2% in den regionalen LK, 30,8% als In-transit- oder Satellitenmetastasen und 41% direkt als Fernmetastasen. Würde man in der vorliegenden Untersuchung das Auffinden eines positiven SN als regionale Lymphknotenmetastasierung werten, käme man zu folgenden Ergebnissen: 77,3% regionale LK-, 9,1% In-transit- oder Satellitenmetastasen und 13,6% Fernmetastasen. SOONG und MEIER berichten in vorhergehenden Arbeiten über ähnliche Ergebnisse[36, 38].

Seit Einführung der SLND geht man davon aus, dass die Metastasierung des malignen Melanoms primär lymphogen und zuerst in die regionalen LK erfolgt. Erst später entwickeln sich Fernmetastasen[39].

Noch nicht geklärt ist, wie nach negativem SN-Ergebnis später trotzdem LK-Metastasen auftreten können. In unserer Studie entwickelten 2,7% der Patienten mit negativem SN-Status LK-Metastasen im Sentinel-Lymphabstromgebiet. MORTON und Kollegen konnten in 5,1% der Fälle, die einen negativen SN-Nachweis hatten, regionale LK-Metastasen nachweisen, GERSHENWALD et al. in 2,9% und FINCHER und Mitarbeiter in 0,6% der Fälle[28, 34, 40]. Natürlich müssen die deutlich höheren Nachbeobachtungszeiträume dieser Studien im Vergleich zu unserer berücksichtigt werden. Trotzdem befinden sich die vorliegenden Ergebnisse und die der o.g. Studien in einer ähnlichen Größenordnung. Auch wenn die Rate der falsch negativen LK relativ gering ist, so wird sie doch gelegentlich als Argument gegen die Durchführung einer SLND eingesetzt[41].

Ursächlich für das Auftreten von falsch-negativen LK könnte beispielsweise sein, dass die Metastasen sich erst später entwickelt haben und zum Zeitpunkt der SLND noch nicht vorhanden waren. Eine weitere Erklärung wäre das „Übersehen“ von malignen Zellen bei der

histopathologischen Untersuchung[40, 42]. Des Weiteren könnte die Möglichkeit bestehen, dass der SN aufgrund der Unerfahrenheit des Operateurs gar nicht erst aufgefunden wurde[34]. Einige Autoren sprechen sogar von der Zerstörung der Lymphabflusswege bei der primären Exzision des MM. Es würden sogenannte „Skip-Metastasen“ entstehen, d.h. der SN wird „übersprungen“, weil der Lymphabstrom verändert wurde[43].

In den letzten Jahren wurden insbesondere zwei Theorien für die Metastasierung beim MM diskutiert. Auf der einen Seite die „Inkubator-Theorie“, auf der anderen Seite die „Marker-Theorie“[44].

Die „Inkubator-Theorie“ besagt, dass die malignen Zellen eines MM zuerst lymphogen streuen, also in die regionären Lymphknoten. Von dort aus würden sich die Metastasen im Körper weiter verteilen. Die SLND mit Entfernung eines metastatisch befallenen Lymphknotens würde somit eine weitere bzw. eine Fernmetastasierung verhindern[45].

Im Gegensatz dazu beinhaltet die „Marker-Theorie“, dass gleichzeitig eine lymphogene und eine hämatogene Metastasierung stattfindet und somit der Nachweis eines positiven SN lediglich für eine bereits stattgehabte lymphogene Metastasierung spricht und keine therapeutische Konsequenz hätte.

Gesichert ist, dass der Status der regionalen Lymphknoten als einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für das Melanom gilt[17]. Die Wahrscheinlichkeit für weitere Metastasierungen bei positivem Sentinel Node ist nachweislich deutlich höher als bei negativem Status[44-45].

4.4 Tumormarker

Wünschenswert wäre in Zukunft der völlige Verzicht auf invasive Eingriffe zum Nachweis von Metastasen beim MM. Vor diesem Hintergrund wurden u.a. zwei Tumormarker intensiv untersucht. Zum einen die LDH (Laktatdehydrogenase) und zum anderen das Protein S-100B.

Die Bedeutung dieser Tumormarker ist bisher in mehreren Studien kontrovers diskutiert worden.

EGBERTS et al. beschrieben eine signifikante Korrelation zwischen einem Anstieg des S-100B-Wertes und dem Vorhandensein von Fernmetastasen[46]. In einer weiteren Studie konnte diese Arbeitsgruppe zeigen, dass das Protein S-100B ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben beim metastasierten MM darstellt und der LDH überlegen ist[24].

In der Literatur sind weitere voneinander unabhängige Studien aufgeführt, die den Wert des S-100B-Proteins als Marker für eine Metastasierung bzw. Tumoraktivität untersuchten[47-48]. Ein Vergleich mit der LDH fand nicht statt. DEICHMANN et al. untersuchten sowohl die LDH als auch das Protein S-100B. Im Vergleich konnte das Protein S-100B gegenüber der LDH keinen signifikanten Vorteil erbringen[13].

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass weder die Werte des Serum-S-100B noch die der LDH als prädiktive „Marker“ für das Vorhandensein von Mikrometastasen in den regionalen Lymphknoten verwendet werden können und somit sowohl das Protein S-100B als auch die LDH die SLND nicht ersetzen können.

Bis heute sind somit weder Analysen noch nicht-invasive Untersuchungen in der Lage, verlässliche Informationen über den histopathologischen SN-Status zu bieten. Aus diesem Grund bleibt die SLND eine essentielle Staging-Maßnahme beim noch nicht metastasierten MM.

4.5 Einfluss der Prognosefaktoren auf die Überlebensraten

Die vorliegende Untersuchung brachte in der Multivarianzanalyse einen statistischen Zusammenhang zwischen der rezidivfreien Überlebenszeit und folgenden Primärtumorcharakteristika hervor: SN-Status, Ulzeration-Status und dem histologischen Tumortyp.

DE VRIES et al. beschrieben, dass Prognosefaktoren für das DFS eine Ulzeration des Primärtumors und ein positiver SN-Status sind[49]. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit überein. Im Gegensatz zu DE VRIES et al. wurden jedoch hier nicht nur Melanome mit histologisch nachgewiesener Ulzeration als ulzerierte MM eingestuft, sondern auch jene MM mit klinischen Merkmalen wie Nässen und Bluten.

MOEHRLE und Kollegen bestätigen ebenfalls die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Sie weichen nur in einem Punkt ab; zusätzlich zur Ulzeration und dem SN-Status zeigte sich hier die maximale vertikale Tumordicke und nicht der histologische Subtyp als Prognosefaktor für die rezidivfreie Überlebenszeit[50].

Bezüglich des fernmetastasenfreien Überlebens (DMFS) besteht in der vorliegenden Untersuchung ein statistischer Zusammenhang sowohl zum SN-Status als auch zum Ulzerations-Status. MOEHRLE et al. beschrieben als signifikante unabhängige Prognosefaktoren für das DMFS die Tumordicke und den SN-Status[50]. Ein positiver SN-Status kristallisiert sich als wichtiger Prognoseparameter für die fernmetastasenfreie Überlebenszeit heraus. SCOGGINS und Kollegen berichteten zusätzlich, dass das Geschlecht, der Breslow-Index und die Lokalisation des Primarius signifikant mit der DMFS korrelieren[51]. Hervorzuheben ist, dass hier Männer ein kürzeres DMFS als weibliche Patienten vorweisen. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die MM, die bei den männlichen Patienten diagnostiziert wurden, häufiger ulzeriert waren, eine größere maximale vertikale Tumordicke aufwiesen und häufiger einen positiven SN-Nachweis besaßen. Die männlichen Patienten befanden sich bereits bei Diagnosestellung in einem höheren Tumorstadium als die weiblichen Patienten.

In der vorliegenden Untersuchung verblieb für die Gesamtüberlebenszeit (OS) in der Multivarianzanalyse einzig der Ulzerations-Status als eigenständiger prognostischer Faktor. Tatsächlich wurden jedoch nicht nur MM mit histologisch nachgewiesener Ulzeration, sondern auch jene mit Charakteristika wie z.B. Bluten oder Nässen als MM mit Ulzeration

eingeorordnet. Eine Erklärung für diese Ergebnisse kann also möglicherweise eine prozentual höhere Anzahl an ulzerierten Primärmelanomen sein. Allerdings wird dieses Ergebnis durch eine Studie von GRANDE SARPA und Mitarbeiter aus dem Jahr 2006 gestützt[52]. Auch hier ließ sich eine signifikante Korrelation von der Ulzeration eines MM und dem Gesamtüberleben zeigen. Es waren hier lediglich solche als MM mit Ulzeration eingestuft worden, welche histologisch eine Ulzeration aufzeigten.

4.6 Einfluss der SLND auf das Gesamtüberleben

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum dieser Arbeit lag bei nur 27,1 Monaten. Deshalb sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens nur eingeschränkt Aussagen möglich. Nach der letzten Datenerhebung im Oktober 2007 lebten noch 61,36% der Patienten mit positivem Sentinel-Status rezidivfrei, von den Patienten mit negativem Sentinel Node 89,77%. 8,49% des untersuchten Patientenkollektivs war an den Folgen des Melanoms verstorben.

Bisherige Studien ergaben noch keine eindeutigen Ergebnisse, die einen therapeutischen Effekt der SLND und somit eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bestätigen konnten[43, 45, 53-54].

Dies nahmen MEDALIE und ACKERMANN zum Anlass, sowohl die SLND als auch eine anschließende ELND kritisch zu hinterfragen[55]. Ihrer Meinung nach habe bei positivem SN-Nachweis bereits eine lymphogene Metastasierung stattgefunden. Sie beziehen sich auf die o.g. „Marker-Theorie“, in der ein positiver SN für eine bereits stattgefundenen Metastasierung stehe. Außerdem erfolge die Metastasierung beim MM zur gleichen Zeit lymphogen und hämatogen, sodass bei positivem SN-Nachweis eine Lymphknotenausräumung ohne Nutzen sei. DOUBROVSKY et al. konnten zeigen, dass mithilfe einer SLND im Gegensatz zu einer ELND eine höhere Anzahl an Mikrometastasen in den betroffenen Lymphknoten identifiziert werden konnte[56]. Diese Tatsache beeinflusste jedoch nicht das Gesamtüberleben. Eine im Anschluss an einen positiven SN-Nachweis durchgeführte ELND erscheint hinter diesem Hintergrund fraglich.

4.7 Der Ulzerations-Status als Prognosefaktor beim malignen Melanom

Als Ulzeration eines MM bezeichnet man den teilweisen oder vollständigen Verlust der Integrität der oberflächlichen Epidermis über dem Tumor durch eine Infiltration maligner Zellen. Das Durchdringen der Epidermis durch Melanomzellen wird als Zeichen eines aggressiven Wachstumsmusters und eines größeren Metastasierungspotentials angesehen. Patienten mit einem nicht-ulzerierten Primarius aber positivem SN-Nachweis befinden sich nach der AJCC-Tumorklassifikation im Stadium IIIA, Patienten mit ulzeriertem Primärtumor ohne Nachweis mikrometastatisch befallener LK im Tumorstadium IIC. Die gegenwärtige AJCC-Klassifikation führt zu der Annahme, dass Patienten im Stadium IIC eine bessere Prognose haben als Patienten im Stadium IIIA. Tatsächlich sind dicke und ulzerierte Melanome aber mit einer höheren Mortalitätsrate assoziiert. YEE et al. berichteten, dass die Ulzeration einen wichtigen Prognosefaktor beim malignen Melanom darstellt[23]. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag für nicht-ulzerierte Primaries bei 94%, mit Ulzeration bei 78%. Für den SN-Status ergaben sich folgende 5-Jahres-Überlebensraten: SN-negativ 90%, SN-positiv 56%. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen BALCH et al.[53]. Sie berichteten von einer 5-Jahres-Überlebensrate von 45% für Patienten mit einer Tumordicke >4mm und Ulzeration (AJCC IIC). Die 5 Jahres-Überlebensrate war signifikant niedriger als bei Patienten, die einen positiven SN ohne Ulzeration des Primarius aufwiesen (AJCC IIIA). Diese lag bei 67%, obwohl sich diese Patienten in einem höheren Tumorstadium befanden. Auch die Zahlen der vorliegenden Untersuchung bestätigen diese Tendenz. Für Patienten mit fehlender Ulzeration betrug die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate 90,3%, für Patienten mit nachgewiesener Ulzeration 73,9%. SN-positive Patienten hatten im vorliegenden Kollektiv eine 5-Jahres-Überlebensrate von 77,2%, SN-negative Patienten hingegen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 87,6%. Diesen Ergebnissen folgend müssten die ulzerierten MM in zukünftigen Klassifikationen in ein höheres Tumorstadium eingeordnet werden.

Bezüglich der Therapieoptionen konnte nachgewiesen werden, dass der Ulzerations-Status einen wichtigen Einfluss auf das Therapie-Ansprechen darstellt. EGGERMONT et al. wiesen in einer Phase III-Studie anhand einer Gruppe von SN-positiven Patienten mit ulzeriertem Primarius nach, dass eine Therapie mit pegyliertem IFN α -2b das Risiko für Rezidive und Fernmetastasen reduziert und die Gesamtüberlebenszeit verlängert, im Gegensatz zu Patienten mit einem nicht-ulzerierten Primär-MM[57]. Demzufolge haben Patienten mit einem ulzerierten MM ein besseres Ansprechen auf das in der adjuvanten MM-Therapie

gebräuchliche Interferon (IFN). Folglich beabsichtigt die „European Organization on Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) eine randomisierte Studie, in der nur Patienten mit ulzeriertem Primärtumor eine adjuvante IFN-Therapie erhalten sollen.

V. Zusammenfassung

In der Dermato-Onkologie ist das maligne Melanom (MM) der bedeutendste Hauttumor, an dem heute noch viele Patienten trotz Früherkennungs- und Präventionskampagnen versterben. Es ist noch nicht gelungen, einen optimalen Behandlungspfad für alle Patienten festzulegen.

Im Gegensatz zu anderen Fachbereichen mit soliden Tumoren wird beim Melanom nicht davon ausgegangen, dass eine sofortige radikale Lymphknotenausräumung einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben hat. Seit den 90er Jahren wird die minimal invasive Methode der Sentinel Lymph Node Dissection (SLND) durchgeführt, bei der der erste drainierende Lymphknoten entfernt und histopathologisch aufgearbeitet wird. Durch diese Methode gelingt es, den weiteren Krankheitsverlauf abzuschätzen. Außerdem wirkt sich das Ergebnis der SLND auf die weitere adjuvante Therapieentscheidung aus.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, anhand des Patientenkollektivs von 259 Melanompatienten der Tumorstadien IA bis IIC (AJCC-Klassifikation), die sich einer Schildwächterlymphknoten-Exstirpation unterzogen haben, die wichtigsten prognostischen Faktoren beim MM und deren Auswirkungen auf die rezidivfreie, fernmetastasenfreie und Gesamtüberlebenszeit herauszufinden.

In der vorliegenden Untersuchung konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem histopathologischen SN-Status und einigen Primärtumorcharakteristika aufgezeigt werden. Dies waren der histologische Tumortyp, die maximale vertikale Tumordicke (Breslow-Index) und die Eindringtiefe des Primärtumors nach Clark.

Die vor jeder SLND und im Verlauf bestimmten Serum-Tumormarker, die Laktatdehydrogenase und das Protein S-100B, zeigten weder eine Korrelation zu einem positiven SN-Status, noch konnte ein signifikanter Zusammenhang zu den Überlebensraten hergestellt werden.

Komplikationen, die nach SLND auftraten, waren hauptsächlich mit der Wundheilung assoziiert und transient. Im Gegensatz hierzu traten nach einer komplettierenden Lymphadenektomie zusätzlich Langzeitkomplikationen wie Lymphödeme und Nervenverletzungen auf. Die Komplikationsrate und die Schwere der Komplikation waren nach SLND geringer als nach der komplettierenden Lymphadenektomie (8,45 % vs. 43,9%, hiervon persistierende Komplikationen 4,6 % vs. 14,6%).

Die statistische Auswertung ergab, dass bei SN-negativen Patienten und Patienten ohne eine Ulzeration des Primärtumors signifikant weniger Rezidive auftraten gegenüber SN-positiven Patienten und/oder ulzeriertem Primarius. Die rezidivfreie Überlebensrate, fernmetastasenfreie Überlebensrate und Gesamtüberlebensrate war signifikant besser bei SN-negativen im Vergleich zu SN-positiven Patienten. Auch für Patienten mit einem ulzerierten Primärtumor im Vergleich zu einem nicht-ulzerierten Primärtumor zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede.

In der Multivarianzanalyse war das Vorhandensein einer Ulzeration des Primärtumors der einzige unabhängige Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung verstärken somit den Eindruck, dass die Ulzeration des Primärtumors ein hochsignifikanter Prognoseparameter ist, neben der Tumordicke, die immer noch eine Konstante unter allen Parametern darstellt. In der neuen Melanomklassifikation von Januar 2010 wurde folgerichtig ein „Upstaging“ für ulzerierte Primärtumoren in allen Tumorkategorien (T-Klassifikation und N-Klassifikation) vorgenommen, um diesem prognostisch ungünstigen Parameter Rechnung zu tragen.

Zukünftige Untersuchungen werden zeigen, welche biologischen Gründe die Prognoseunterschiede zwischen ulzerierten und nicht-ulzerierten Primärtumoren bedingen.

VI. Literaturverzeichnis

1. Garbe, C. and C.E. Orfanos, *Epidemiology of malignant melanoma in central Europe: risk factors and prognostic predictors. Results of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society*. Pigment Cell Res, 1992. **Suppl 2**: p. 285-94.
2. Volkenandt, M., M. Schmidt, B. Konz, M. Gummer, R. Hein, G. Plewig, and D. Holzel, *Clinical and epidemiological data of patients with malignant melanoma from the Munich Tumor Center 1977-1997*. Hautarzt, 1999. **50(7)**: p. 470-8.
3. Kaufmann, R., W. Tilgen, and C. Garbe, *Malignant melanoma. Quality Assurance Committee of the German Society of Dermatology and the Professional Organization of German Dermatologists e. V.*. Hautarzt, 1998. **48 Suppl 1**: p. S30-8.
4. Garbe, C., *[Increased survival in distant melanoma metastasis and the effect of treatments. Analysis of the disease course of patients with a survival of 2 years or more]*. Hautarzt, 1996. **47(1)**: p. 35-43.
5. Balch, C.M., A.C. Buzaid, S.J. Soong, M.B. Atkins, N. Cascinelli, D.G. Coit, I.D. Fleming, J.E. Gershenwald, A. Houghton, Jr., J.M. Kirkwood, K.M. McMasters, M.F. Mihm, D.L. Morton, D.S. Reintgen, M.I. Ross, A. Sober, J.A. Thompson, and J.F. Thompson, *Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma*. J Clin Oncol, 2001. **19(16)**: p. 3635-48.
6. Möhrle, M.B., H, *Sentinel-Node-Biopsie Welche Aussagen sind gesichert?* Hautarzt, 2005. **56**: p. 441-447.
7. Morton, D.L., D.R. Wen, J.H. Wong, J.S. Economou, L.A. Cagle, F.K. Storm, L.J. Foshag, and A.J. Cochran, *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch Surg, 1992. **127(4)**: p. 392-9.
8. Morton, D.L. and D.W. Ollila, *Critical review of the sentinel node hypothesis*. Surgery, 1999. **126(5)**: p. 815-9.
9. Sim, F.H., W.F. Taylor, J.C. Ivins, D.J. Pritchard, and E.H. Soule, *A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results*. Cancer, 1978. **41(3)**: p. 948-56.
10. Sim, F.H., W.F. Taylor, D.J. Pritchard, and E.H. Soule, *Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study*. Mayo Clin Proc, 1986. **61(9)**: p. 697-705.
11. Morton, D.L. and A.D. Chan, *The concept of sentinel node localization: how it started*. Semin Nucl Med, 2000. **30(1)**: p. 4-10.
12. Hauschild, A., G. Engel, W. Brenner, R. Glaser, H. Monig, E. Henze, and E. Christophers, *S100B protein detection in serum is a significant prognostic factor in metastatic melanoma*. Oncology, 1999. **56(4)**: p. 338-44.
13. Deichmann, M., A. Benner, M. Bock, A. Jackel, K. Uhl, V. Waldmann, and H. Naher, *S100-Beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma*. J Clin Oncol, 1999. **17(6)**: p. 1891-6.
14. Eton, O., S.S. Legha, T.E. Moon, A.C. Buzaid, N.E. Papadopoulos, C. Plager, A.M. Burgess, A.Y. Bedikian, S. Ring, Q. Dong, A.B. Glassman, C.M. Balch, and R.S. Benjamin, *Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma*. J Clin Oncol, 1998. **16(3)**: p. 1103-11.

15. Franzke, A., M. Probst-Kepper, J. Buer, S. Duensing, R. Hoffmann, F. Wittke, M. Volkenandt, A. Ganser, and J. Atzpodien, *Elevated pretreatment serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 and lactate dehydrogenase as predictors of survival in cutaneous metastatic malignant melanoma*. Br J Cancer, 1998. **78**(1): p. 40-5.
16. Keilholz, U., C. Scheibenbogen, M. Sommer, M. Pritsch, and A.M. Geuke, *Prognostic factors for response and survival in patients with metastatic melanoma receiving immunotherapy*. Melanoma Res, 1996. **6**(2): p. 173-8.
17. Balch, C.M., S.J. Soong, J.E. Gershenwald, J.F. Thompson, D.S. Reintgen, N. Cascinelli, M. Urist, K.M. McMasters, M.I. Ross, J.M. Kirkwood, M.B. Atkins, J.A. Thompson, D.G. Coit, D. Byrd, R. Desmond, Y. Zhang, P.Y. Liu, G.H. Lyman, and A. Morabito, *Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system*. J Clin Oncol, 2001. **19**(16): p. 3622-34.
18. Breslow, A., *Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma*. Ann Surg, 1970. **172**(5): p. 902-8.
19. Clark, W.H., Jr., L. From, E.A. Bernardino, and M.C. Mihm, *The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin*. Cancer Research, 1969. **29**(3): p. 705-27.
20. Garbe, C., P. Buttner, J. Bertz, G. Burg, B. d'Hoedt, H. Drepper, I. Guggenmoos-Holzmann, W. Lechner, A. Lippold, C.E. Orfanos, and et al., *Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location*. Cancer, 1995. **75**(10): p. 2492-8.
21. Cascinelli, N., M. Vaglini, M. Nava, M. Santinami, R. Marolda, D. Rovini, C. Clemente, R. Bufalino, and A. Morabito, *Prognosis of skin melanoma with regional node metastases (stage II)*. Journal of Surgical Oncology, 1984. **25**(4): p. 240-7.
22. Cascinelli, N., A. Morabito, M. Santinami, R.M. MacKie, and F. Belli, *Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme*. Lancet, 1998. **351**(9105): p. 793-6.
23. Yee, V.S., J.F. Thompson, J.G. McKinnon, R.A. Scolyer, L.X. Li, W.H. McCarthy, C.J. O'Brien, M.J. Quinn, R.P. Saw, K.F. Shannon, J.R. Stretch, and R.F. Uren, *Outcome in 846 cutaneous melanoma patients from a single center after a negative sentinel node biopsy*. Ann Surg Oncol, 2005. **12**(6): p. 429-39.
24. Egberts, F., A. Pollex, J.H. Egberts, K.C. Kaehler, M. Weichenthal, and A. Hauschild, *Long-term survival analysis in metastatic melanoma: serum S100B is an independent prognostic marker and superior to LDH*. Onkologie, 2008. **31**(7): p. 380-4.
25. Morton, D.L., L. Wanek, J.A. Nizze, R.M. Elashoff, and J.H. Wong, *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*. Ann Surg, 1991. **214**(4): p. 491-9; discussion 499-501.
26. Balch, C.M., S.J. Soong, M.B. Atkins, A.C. Buzaid, N. Cascinelli, D.G. Coit, I.D. Fleming, J.E. Gershenwald, A. Houghton, Jr., J.M. Kirkwood, K.M. McMasters, M.F. Mihm, D.L. Morton, D.S. Reintgen, M.I. Ross, A. Sober, J.A. Thompson, and J.F. Thompson, *An evidence-based staging system for cutaneous melanoma*. CA Cancer J Clin, 2004. **54**(3): p. 131-49; quiz 182-4.
27. Balch, C.M., *The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale, results, and controversies*. J Clin Oncol, 1988. **6**(1): p. 163-72.

28. Gershenwald, J.E., W. Thompson, P.F. Mansfield, J.E. Lee, M.I. Colome, C.H. Tseng, J.J. Lee, C.M. Balch, D.S. Reintgen, and M.I. Ross, *Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients*. J Clin Oncol, 1999. **17**(3): p. 976-83.
29. Sassen, S., H.M. Shaw, M.H. Colman, R.A. Scolyer, and J.F. Thompson, *The complex relationships between sentinel node positivity, patient age, and primary tumor desmoplasia: analysis of 2303 melanoma patients treated at a single center*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(2): p. 630-7.
30. Lyons, J.H., 3rd and C.J. Cockerell, *Elective lymph node dissection for melanoma*. J Am Acad Dermatol, 1994. **30**(3): p. 467-80.
31. Slingluff, C.L., Jr., K.R. Stidham, W.M. Ricci, W.E. Stanley, and H.F. Seigler, *Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients*. Ann Surg, 1994. **219**(2): p. 120-30.
32. Balch, C.M., S.J. Soong, A.A. Bartolucci, M.M. Urist, C.P. Karakousis, T.J. Smith, W.J. Temple, M.I. Ross, W.R. Jewell, M.C. Mihm, R.L. Barnhill, and H.J. Wanebo, *Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger*. Ann Surg, 1996. **224**(3): p. 255-63; discussion 263-6.
33. Wrightson, W.R., S.L. Wong, M.J. Edwards, C. Chao, D.S. Reintgen, M.I. Ross, R.D. Noyes, V. Viar, P.B. Cerrito, and K.M. McMasters, *Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma*. Ann Surg Oncol, 2003. **10**(6): p. 676-80.
34. Morton, D.L., A.J. Cochran, J.F. Thompson, R. Elashoff, R. Essner, E.C. Glass, N. Mozzillo, O.E. Nieweg, D.F. Roses, H.J. Hoekstra, C.P. Karakousis, D.S. Reintgen, B.J. Coventry, and H.J. Wang, *Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial*. Ann Surg, 2005. **242**(3): p. 302-11; discussion 311-3.
35. Kretschmer, L., K.M. Thoms, S. Peeters, H. Haenssle, H.P. Bertsch, and S. Emmert, *Postoperative morbidity of lymph node excision for cutaneous melanoma-sentinel lymphonodectomy versus complete regional lymph node dissection*. Melanoma Res, 2008. **18**(1): p. 16-21.
36. Soong, S.J., R.A. Harrison, W.H. McCarthy, M.M. Urist, and C.M. Balch, *Factors affecting survival following local, regional, or distant recurrence from localized melanoma*. Journal of Surgical Oncology, 1998. **67**(4): p. 228-33.
37. Reintgen, D., C.W. Cruse, K. Wells, C. Berman, N. Fenske, F. Glass, K. Schroer, R. Heller, M. Ross, G. Lyman, and et al., *The orderly progression of melanoma nodal metastases*. Ann Surg, 1994. **220**(6): p. 759-67.
38. Meier, F., S. Will, U. Ellwanger, B. Schlagenhauff, B. Schitteck, G. Rassner, and C. Garbe, *Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma*. Br J Dermatol, 2002. **147**(1): p. 62-70.
39. Morton, D.L., *Current management of malignant melanoma*. Ann Surg, 1990. **212**(2): p. 123-4.
40. Fincher, T.R., T.M. McCarty, T.L. Fisher, J.T. Preskitt, Z.H. Lieberman, J.F. Stephens, J.C. O'Brien, and J.A. Kuhn, *Patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma*. American Journal of Surgery, 2003. **186**(6): p. 675-81.
41. Gershenwald, J.E., M.I. Colome, J.E. Lee, P.F. Mansfield, C. Tseng, J.J. Lee, C.M. Balch, and M.I. Ross, *Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma*. J Clin Oncol, 1998. **16**(6): p. 2253-60.

42. Vidal-Sicart, S., F. Pons, S. Puig, M. Ortega, A. Vilalta, F. Martin, R. Rull, J.M. Palou, and T. Castel, *Identification of the sentinel lymph node in patients with malignant melanoma: what are the reasons for mistakes?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003. **30**(3): p. 362-6.
43. Vuylsteke, R.J., P.A. van Leeuwen, M.G. Stuijver, H.A. Gietema, D.R. Kragt, and S. Meijer, *Clinical outcome of stage I/II melanoma patients after selective sentinel lymph node dissection: long-term follow-up results.* J Clin Oncol, 2003. **21**(6): p. 1057-65.
44. Morton, D.L. and A.J. Cochran, *The case for lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of primary melanoma.* Br J Dermatol, 2004. **151**(2): p. 308-19.
45. Morton, D.L., D.S. Hoon, A.J. Cochran, R.R. Turner, R. Essner, H. Takeuchi, L.A. Wanek, E. Glass, L.J. Foshag, E.C. Hsueh, A.J. Bilchik, D. Elashoff, and R. Elashoff, *Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases.* Ann Surg, 2003. **238**(4): p. 538-49; discussion 549-50.
46. Egberts, F., W.N. Hittscher, M. Weichenthal, and A. Hauschild, *Prospective monitoring of adjuvant treatment in high-risk melanoma patients: lactate dehydrogenase and protein S-100B as indicators of relapse.* Melanoma Res, 2009. **19**(1): p. 31-5.
47. Smit, L.H., O.E. Nieweg, C.M. Korse, J.M. Bonfrer, and B.B. Kroon, *Significance of serum S-100B in melanoma patients before and after sentinel node biopsy.* Journal of Surgical Oncology, 2005. **90**(2): p. 66-9; discussion 69-70.
48. Acland, K., A.V. Evans, H. Abraha, C.M. Healy, P. Roblin, E. Calonje, G. Orchard, E. Higgins, R. Sherwood, and R. Russell-Jones, *Serum S100 concentrations are not useful in predicting micrometastatic disease in cutaneous malignant melanoma.* Br J Dermatol, 2002. **146**(5): p. 832-5.
49. de Vries, M., P.L. Jager, A.J. Suurmeijer, J.T. Plukker, R.J. van Ginkel, and H.J. Hoekstra, *Sentinel lymph node biopsy for melanoma: prognostic value and disadvantages in 300 patients.* Ned Tijdschr Geneesk, 2005. **149**(33): p. 1845-51.
50. Moehrl, M., W. Schippert, G. Rassner, C. Garbe, and H. Breuninger, *Micrometastasis of a sentinel lymph node in cutaneous melanoma is a significant prognostic factor for disease-free survival, distant-metastasis-free survival, and overall survival.* Dermatol Surg, 2004. **30**(10): p. 1319-28.
51. Scoggins, C.R., M.I. Ross, D.S. Reintgen, R.D. Noyes, J.S. Goydos, P.D. Beitsch, M.M. Urist, S. Ariyan, J.J. Sussman, M.J. Edwards, A.B. Chagpar, R.C. Martin, A.J. Stromberg, L. Hagendoorn, and K.M. McMasters, *Gender-related differences in outcome for melanoma patients.* Ann Surg, 2006. **243**(5): p. 693-8; discussion 698-700.
52. Grande Sampa, H., K. Reinke, L. Shaikh, S.P. Leong, J.R. Miller, 3rd, R.W. Sagebiel, and M. Kashani-Sabet, *Prognostic significance of extent of ulceration in primary cutaneous melanoma.* Am J Surg Pathol, 2006. **30**(11): p. 1396-400.
53. Balch, C.M., S. Soong, M.I. Ross, M.M. Urist, C.P. Karakousis, W.J. Temple, M.C. Mihm, R.L. Barnhill, W.R. Jewell, H.J. Wanebo, and R. Harrison, *Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm).* Intergroup Melanoma Surgical Trial. Ann Surg Oncol, 2000. **7**(2): p. 87-97.

54. Staius Muller, M.G., P.A. van Leeuwen, E.S. de Lange-De Klerk, P.J. van Diest, R. Pijpers, C.C. Ferwerda, R.J. Vuylsteke, and S. Meijer, *The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with Stage I or II cutaneous melanoma*. *Cancer*, 2001. **91**(12): p. 2401-8.
55. Medalie, N. and A.B. Ackerman, *Sentinel node biopsy has no benefit for patients whose primary cutaneous melanoma has metastasized to a lymph node and therefore should be abandoned now*. *Br J Dermatol*, 2004. **151**(2): p. 298-307.
56. Doubrovsky, A., J.H. De Wilt, R.A. Scolyer, W.H. McCarthy, and J.F. Thompson, *Sentinel node biopsy provides more accurate staging than elective lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma*. *Ann Surg Oncol*, 2004. **11**(9): p. 829-36.
57. Eggermont, A.M., S. Suci, M. Santinami, A. Testori, W.H. Kruit, J. Marsden, C.J. Punt, F. Sales, M. Gore, R. Mackie, Z. Kusic, R. Dummer, A. Hauschild, E. Musat, A. Spatz, and U. Keilholz, *Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial*. *Lancet*, 2008. **372**(9633): p. 117-26.

VII. Anhang

Tabelle 1a: American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging System 2001

(Balch et al. 2001)

T1 a b	Melanom ≤ 1.0 mm Ohne Ulzeration, Clark-Level II/III Mit Ulzeration oder Clark-Level IV/V
T2 a b	Melanom 1.01-2.0 mm Ohne Ulzeration Mit Ulzeration
T3 a b	Melanom 2.01-4.0 mm Ohne Ulzeration Mit Ulzeration
T4 a b	Melanom >4.0 mm Ohne Ulzeration Mit Ulzeration
N1 a b	1 LK Mikrometastase Makrometastase
N2 a b c	2-3 LK Mikrometastase Makrometastase In-transit-Metastase(n) / Satelliten-Metastase(n) ohne metastatische LK
N3	4 oder mehrere LK oder zusammengewachsene Knoten oder In-transit-Metastasen oder Satelliten-Metastasen mit LK-Metastasen
M1a	Fernmetastasen (LK oder subkutan) LDH normal
M1b	Lungenmetastasen LDH normal
M1c	Alle anderen viszeralen Metastasen bei normaler LDH oder jede Fernmetastase mit erhöhter LDH

T=Primärtumor ; N=Lymphknoten ; M=Fernmetastase

LK=Lymphknoten ; LDH=Laktatdehydrogenase

Mikrometastase(n): nach elektiver Lymphadenektomie oder SLND

Makrometastase(n): klinisch festgestellte LK-Metastasen durch therapeutische Lymphadenektomie bestätigt oder LK-Metastasen mit großer extrakapsulärer Ausdehnung

Tabelle 1b: AJCC Staging System: Klinische Stadieneinteilung

(Balch et al. 2001)

0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III*	Jedes T	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	Jedes M

*Für das klinische Staging gibt es keine Subgruppen für das Stadium III

Tabelle 1c: AJCC Staging System: Pathologische Stadieneinteilung

(Balch et al. 2001)

0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b, T2a	N0	M0
IIA	T2b, T3a	N0	M0
IIB	T3b, T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T4a	N1a, N2a	M0
IIIB	T1-T4b	N1a, N2a	M0
	T1-T4a/b	N2c	M0
IIIC	T1-T4b	N1b, N2b	M0
	Jedes T	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	Jedes M1

Studie A :

a)ERSTDOKUMENTATION

Patientendaten	Name: _____ Vorname: _____ Geb.-Datum : / / / / / / / Tag / Monat / Jahr Geschlecht : <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich Laufende Nr. : _____ Holerith - Nr. : _____
Erstdiagnose MM	Datum : / / / / / / / Alter bei Erstdiagnose : <input type="checkbox"/> Jahre Tag / Monat / Jahr
Tumordaten	Histologische Klassifikation: <input type="checkbox"/> NM <input type="checkbox"/> SSM <input type="checkbox"/> ALM <input type="checkbox"/> LMM <input type="checkbox"/> Sonstiger Typ <input type="checkbox"/> Keine Einordnung Tumordicke (Breslow) : / / / , / / / mm nicht bekannt <input type="checkbox"/> Invasionslevel (Clark) : <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> Ulzeration : <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Lokalisation : <input type="checkbox"/> Kopf/Hals <input type="checkbox"/> Rumpf <input type="checkbox"/> Extremitäten <input type="checkbox"/> Sonstiges

Primär-MM

Histo wo? _____
Praxisname

Histo - Nr. : _____

Stadium (AJCC 2001) bei Erstdiagnose :

**Adjuvante
Therapie**

Adjuvante Therapie : Ja Nein

Behandlungsschema: Interferon - α 2a PegIFN α 2a (1a)
niedrigdosiert (1b)

Interferon - α 2b hochdosiert (2a)
niedrigdosiert (2b)
PegIFN α 2b (2c)

Chemotherapie :

- DTIC (3a)
- Vindesin (3b)
- andere (3c)

DTIC + IFN α 2a (4)

IFN α 2b + IL - 2 (5)

Unspezifische Immuntherapie :

- BCG (6a)
- Misteltherapie (6b)

Behandlungsbeginn Datum : / / / / / / / / / /
Tag / Monat / Jahr

Behandlungsende Datum : / / / / / / / / / /
Tag / Monat / Jahr

b) LK - DOKUMENTATION

I. SNB

Krankenhausaufenthaltsdauer in d :

Datum : / / / / / / Tag / Monat / Jahr (OP-Datum)

Lokalisation(en) : 1 Station
 2 Stationen
 3 Stationen

Ergebnis SNB

Mikrometastasen ja nein

a) Kein SN gefunden Begründung :

b) Anzahl SN's

c) Anzahl SN+

Histo wo? _____
Praxisname

Histo - Nr. : _____

Kapseldurchbruch ja nein

Post-OP SNB (Komplikationen)

Nachblutung

Wundinfektion Bemerkungen :

Nervenverletzung

Serom

Hautnekrose

Lymphödem

Pneumonie

Beinvenenthrombose

LAE

Myokardinfarkt

Tod

Re-OP Wann (post-OP d)

II.ELND	cervical <input type="checkbox"/> axillär <input type="checkbox"/> inguinal <input type="checkbox"/> iliacaal <input type="checkbox"/>	Wie viele LK untersucht? <input type="checkbox"/>	Wieviel LK+? <input type="checkbox"/>	Gesamtzahl metastasierter LK : <input type="checkbox"/>
AJCC	I A <input type="checkbox"/> I B <input type="checkbox"/> II A <input type="checkbox"/> II B <input type="checkbox"/> II C <input type="checkbox"/> III A <input type="checkbox"/> III B <input type="checkbox"/> III C <input type="checkbox"/>	<u>Bemerkungen :</u>		
CLND/ELND (Komplikationen)	Nachblutung <input type="checkbox"/> Wundinfektion <input type="checkbox"/> Nervenverletzung <input type="checkbox"/> Serom <input type="checkbox"/> Hautnekrose <input type="checkbox"/> Lymphödem <input type="checkbox"/> Pneumonie <input type="checkbox"/> Beinvenenthrombose <input type="checkbox"/> LAE <input type="checkbox"/> Myokardinfarkt <input type="checkbox"/> Tod <input type="checkbox"/>	<u>Bemerkungen :</u>		
	Re-OP :	Wann (post-OP d) <input type="checkbox"/>		

c) FOLGEDOKUMENTATION

Rezidivfrei ja nein

Rezidiv : In transit Datum : / / / / / / / / / /
Tag / Monat / Jahr

Reg. LK Datum : / / / / / / / / / /
(OP-Areal) Tag / Monat / Jahr

Reg. LK Datum : / / / / / / / / / /
(ØOP-Areal) Tag / Monat / Jahr

Fernmetastase Datum : / / / / / / / / / /
Tag / Monat / Jahr

Erstmanifestation (Fernmetastase) : LK

Haut

Bemerkungen:

Lunge

Leber

Gehirn

Viscerale LK

Andere Organe

Patient lebt : Ja

Nein

Datum der letzten
Dokumentation :

/ / / / / / / / / /

Tag / Monat / Jahr

Verstorben am MM

Andere Ursachen

Unbekannt

Bemerkungen:

VIII. DANKSAGUNG

Ich bedanke mich ganz besonders bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Axel Hauschild, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, für die freundliche Unterstützung und die Bereitstellung des Themas.

Weiterhin richtet sich mein Dank an Frau Dr. med. Friederike Egberts, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, für die ständige Unterstützung und Geduld.

Außerdem gilt mein Dank dem Direktor der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Herrn Professor Dr. med. Thomas Schwarz, für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Weiterer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Michael Weichenthal, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Herrn PD Dr. med. Jan-Hendrik Egberts, Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, sowie Frau Ulrike Schulz, Medistat, Kiel, für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

Ich möchte allen Mitarbeitern der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, für die Bereitstellung der Stations- und Ambulanzakten danken.

Zuletzt danke ich meiner Familie, die mich stets ermutigt und motiviert hat, weiterzumachen.

IX. CURRICULUM VITAE

Annika Marianne Momkvist

geboren am 19.04.1982

in Hannover

SCHULAUSBILDUNG

08/1988 – 06/1992	Grundschule, Nordstemmen
08/1992 – 06/2001	Christophorusschule, Elze/Leine
	Abschluss: Abitur

HOCHSCHULAUSBILDUNG

10/2001 – 09/2008	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
03/2004	Ärztliche Vorprüfung
06/2008	Ärztliche Prüfung
02/2007 – 02/2008	Praktisches Jahr
02/2007 – 06/2007	1. Tertial: Innere Medizin, FEK, Neumünster
06/2007 – 10/2007	2. Tertial: Chirurgie, UKSH, Campus Kiel
10/2007 – 02/2008	3. Tertial: Dermatologie, UKSH, Campus Kiel

DISSERTATION

04/2005	Aufnahme der wissenschaftlichen Arbeit zum Thema: <i>Prospektive und retrospektive Untersuchungen zu klinischen und histologischen Prognoseparametern bei Patienten mit malignem Melanom</i> an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
---------	---

VERÖFFENTLICHUNGEN

Egberts F, Momkvist A, Egberts JH, Kaehler KC, Weichenthal M, Hauschild A
Clinicopathologic Prognostic Markers of Survival: an Analysis of 259 Patients with Malignant
Melanoma \geq 1mm
Tumour Biol. 2010 Jan; 11(1):8-15

Egberts F, Momkvist A, Egberts JH, Kaehler KC, Hauschild A
Serum S100B and LDH are not useful in predicting the sentinel node-status in melanoma patients
Anticancer Res, *in press*

BERUFSERFAHRUNG

Seit 01/2009

Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik,
Friedrich-Ebert-Krankenhaus, Neumünster