

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Sektion Dermatologische Onkologie

**Einfluss der Zeit zwischen Primärexzision und
Wächterlymphknotenbiopsie auf das progressionsfreie und
Gesamtüberleben**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät der
Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Noll, Maximilian Carlo

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. K. Eigentler

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. K. Thiel

Tag der Disputation: 15.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
1. Einleitung und wissenschaftliche Fragestellung.....	1
1.1. Melanome - Ätiologie, Epidemiologie, Risiken	1
1.2. Der Wächterlymphknoten-Status als diagnostische Maßnahme	3
1.3. Präoperatives Vorgehen, Lymphoszintigraphie, operative Risiken	6
1.4. Histologie, Prozessierung der Immunhistochemie	8
1.5. Wächterlymphknoten-Status als prognostischer Marker	12
1.5.1 Klassifikation des Wächterlymphknotenstatus AJCC.....	12
1.5.2 Prädiktive Faktoren für positiven Wächterlymphknotenstatus.....	17
1.5.3 Weitere Einflussfaktoren auf Krankheitsverlauf	19
1.6. Therapeutischer Wert der Wächterlymphknotenbiopsie.....	20
1.7. Herleitung der Forschungsfragen	23
1.8. Forschungsfragen	28
2 Material und Methoden	29
2.1 Studiendesign	29
2.2 Patientenkollektiv	29
2.3 Datenverarbeitung.....	30
3 Ergebnisse.....	31
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs.....	31
3.1.1 Alter und Geschlecht	31
3.1.2 Lokalisation.....	33
3.1.3 Tumormerkmale.....	34
3.1.4 histologischer Subtyp.....	35
3.1.5 Stadium bei Erstdiagnose	36
3.1.6 Sicherheitsabstand	37
3.1.7 Beobachtungszeit	39
3.1.8 Todesursache	40
3.1.9 Wächterlymphknotenbiopsie.....	40
3.1.10 Differenz zwischen Erstdiagnose und Wächterlymphknoten Biopsie (SLNB)	42
3.1.11 Selektive Lymphknotendissektion	43
3.2 Auswahl Einflussfaktoren	44

3.3	Überlebensanalyse.....	47
3.3.1	Überlebenszeitanalyse allgemein	47
3.3.2	Überlebenszeitanalyse nach Kohorten	56
3.3.3	Multivariate Analyse mit Cox Regression.....	79
4.	Diskussion	81
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	81
4.1.1	Deskriptive Ergebnisse im Vergleich	81
4.1.2	Allgemeine Überlebensanalyse mittels Kaplan-Meier.....	83
4.1.3	Beantwortung der Forschungsfragen.....	84
4.1.4	Interpretation der Ergebnisse	88
4.1.5	Grenzen der Studie und Ausblick	92
5.	Zusammenfassung	93
6.	Literaturverzeichnis.....	94
7.	Anhang	VI
8.	Erklärungen zum Eigenanteil:	X
9.	Danksagung.....	XI

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Sterberate Melanom (Robert Koch-Institut 2019).....	1
Abbildung 2 Lymphabflusswege Melanom	4
Abbildung 3 Alter bei Erstdiagnose in Jahren	31
Abbildung 4 Tumordicke in mm	34
Abbildung 5 Stadium bei Erstdiagnose, gruppiert nach Stadium	37
Abbildung 6 Sicherheitsabstand der Nachexzision in cm.....	38
Abbildung 7 Beobachtungszeit in Monaten	39
Abbildung 8 Differenz zwischen Erstdiagnose und Wächterlymphknoten Biopsie (SLNB) in Tagen	42
Abbildung 9 Kaplan-Meier: Gesamtüberleben	48
Abbildung 10 Kaplan-Meier: Überleben gesamt, Altersgruppen ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre, $p < 0.001$	50
Abbildung 11 Kaplan-Meier: Überleben gesamt, nach Geschlecht, $p < 0.001$	50
Abbildung 12 Kaplan-Meier: Überleben gesamt, bei Ulzeration des Primärtumors, $p < 0.000$...	51
Abbildung 13 Kaplan-Meier: Überleben nach SLNB Status, binär, $p < 0.000$	53
Abbildung 14 Kaplan-Meier: Überleben Tumordicke in mm, $p < 0.000$	54
Abbildung 15 Kaplan-Meier: Überleben nach Tumor Stadien bei Erstdiagnose	56
Abbildung 16 Kaplan-Meier: Überleben nach SLNB Kohorten, Teiler 43 Tage, $p < 0.000$	57
Abbildung 17 Kaplan-Meier: Kohorten: Überleben in Monaten nach Tumordicke in mm, $p < 0.000$	59
Abbildung 18 Kaplan-Meier: Kohorten: Überleben in Monaten nach Stadium bei Erstdiagnose, $p < 0.000$	61
Abbildung 19 Kaplan-Meier: Kohorten: Überleben in Monaten nach dem Alter, Kurven kreuzen	62
Abbildung 20 Kaplan-Meier: Kohorten: Überleben in Monaten und Ulzeration des Primärtumors, $p < 0.000$	64
Abbildung 21 Kaplan-Meier: Kohorten: Eintritt von Stadium IV, Kurven kreuzen.....	65
Abbildung 22 Kaplan-Meier: Eintreten von Stadium IV im Verlauf nach Kohorten und Tumordicke	66
Abbildung 23 Kaplan-Meier: Eintreten von Stadium IV im Verlauf nach Kohorten und Stadium bei Erstdiagnose	67
Abbildung 24 Kaplan-Meier: Eintreten von Stadium IV im Verlauf nach Kohorten und Alter....	68
Abbildung 25 Kaplan-Meier: Eintreten von Stadium IV im Verlauf nach Kohorten und Ulzeration des Primärtumors.....	69
Abbildung 26 Kaplan-Meier: Stadienänderung und Kohorten, Kurven kreuzen	70
Abbildung 27 Kaplan-Meier für Stadienänderung nach Kohorten und Tumordicke	72
Abbildung 28 Kaplan-Meier für Stadienänderung nach Kohorten und Tumorstadium bei Erstdiagnose.....	73
Abbildung 29 Kaplan-Meier für Stadienänderung nach Kohorten und Alter bei Erstdiagnose..	75
Abbildung 30 Kaplan-Meier für Stadienänderung nach Kohorten und Ulzeration des Primärtumors	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016)	13
Tabelle 2 N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (AJCC 2016)	15
Tabelle 3 M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (AJCC 2016)	15
Tabelle 4 Stadieneinteilung des malignen Melanoms - pathologisch (AJCC 2016)	16
Tabelle 5 Patientenmerkmale Allgemein	32
Tabelle 6 Lokalisation Primärtumor	33
Tabelle 7 Tumordicke nach AJCC.....	34
Tabelle 8 histologischer Subtyp	35
Tabelle 9 Stadium bei Erstdiagnose	36
Tabelle 10 Stadium bei Erstdiagnose, gruppiert nach Stadium	36
Tabelle 11 Todesursache.....	40
Tabelle 12 Sentinel OP	40
Tabelle 13 Anzahl entfernter Lymphknoten	41
Tabelle 14 Anzahl positiver LK.....	41
Tabelle 15 Differenz zwischen Erstdiagnose und Wächterlymphknoten Biopsie (SLNB) in Tagen	42
Tabelle 16 Kreuztabelle Lokalisation inkl. Chi-Quadrat, gruppiert	45
Tabelle 17 Kreuztabelle Tumordicke inkl. Chi-Quadrat, gruppiert	45
Tabelle 18 Kreuztabelle Stadium bei Erstdiagnose inkl. Chi-Quadrat, gruppiert.....	46
Tabelle 19 Kreuztabelle Stadium im Verlauf inkl. Chi-Quadrat, gruppiert.....	46
Tabelle 20 Zusammenfassung der Fallverarbeitung	47
Tabelle 21 Mittelwerte für die Überlebenszeit.....	47
Tabelle 22 Kaplan-Meier Faktoren Übersicht	49
Tabelle 23 Kaplan-Meier: Überleben nach SLNB Status, binär	52
Tabelle 24 Kaplan-Meier: Überleben nach Tumordicke in mm	54
Tabelle 25 Überleben nach Tumor Stadien bei Erstdiagnose	55
Tabelle 26 Kaplan-Meier: Überleben nach SLNB Kohorten, Teiler 43 Tage.....	57
Tabelle 27 Kaplan-Meier: Kohorten: Überleben in Monaten nach Tumordicke in mm	58
Tabelle 28 Kaplan-Meier: Kohorten: Überleben in Monaten Stadium bei Erstdiagnose (ED)....	60
Tabelle 29 Kaplan-Meier: Kohorten: Überleben in Monaten nach dem Alter.....	62
Tabelle 30 Kaplan-Meier: Kohorten: Überleben in Monaten und Ulzeration des Primärtumors	63
Tabelle 31 Kaplan-Meier: Kohorten: Überleben bei Erreichen von Stadium IV	65
Tabelle 32 Kaplan-Meier: Stadienänderung und Kohorten	71
Tabelle 33 Kaplan-Meier für Stadienänderung nach Kohorten und Tumordicke	72
Tabelle 34 Kaplan-Meier für Stadienänderung nach Kohorten und Tumorstadium bei Erstdiagnose.....	74
Tabelle 35 Kaplan-Meier für Stadienänderung nach Kohorten und Alter bei Erstdiagnose.....	76
Tabelle 36 Kaplan-Meier für Stadienänderung nach Kohorten und Ulzeration des Primärtumors	78
Tabelle 37 Codierung der Variablen für Cox Regression.....	79
Tabelle 38 Hazard Ratio der einzelnen Kovarianten im Cox-Regressionsmodell.....	80
Tabelle 39 Kaplan-Meier: Eintreten von Stadium IV im Verlauf nach Kohorten und Tumordicke	VI
Tabelle 40 Kaplan-Meier: Eintreten von Stadium IV im Verlauf nach Kohorten und Stadium bei Erstdiagnose.....	VII
Tabelle 41 Kaplan-Meier: Eintreten von Stadium IV im Verlauf und nach Kohorten und dem Alter	

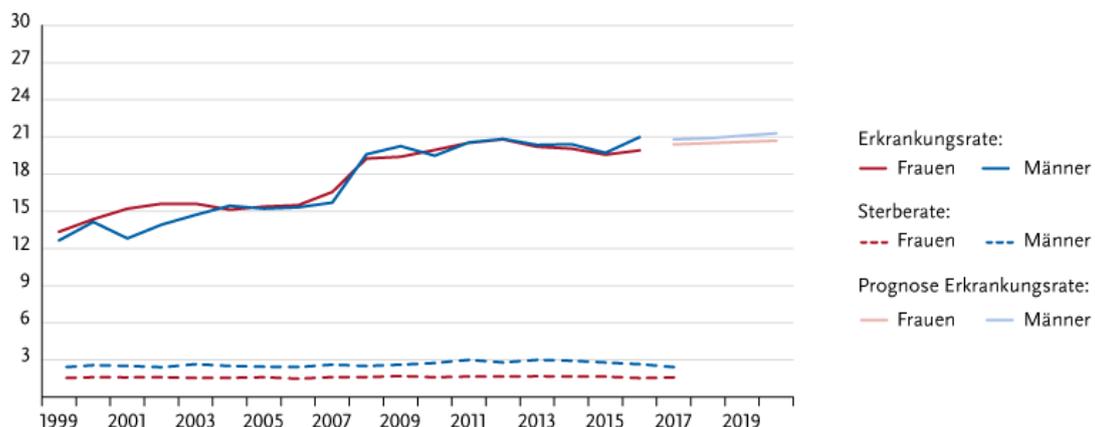
..... VIII
Tabelle 42 Kaplan-Meier: Eintreten von Stadium IV im Verlauf und nach Kohorten und Ulzeration
des Primärtumors..... IX

1. Einleitung und wissenschaftliche Fragestellung

1.1. Melanome - Ätiologie, Epidemiologie, Risiken

Die steigenden jährlichen Fallzahlen von Hautkrebs und insbesondere von malignen Melanomen sprechen für die Relevanz des Melanoms auch über den Fachbereich der Dermatologie hinaus (Bundesregierung 2019). Dabei stellt das Melanom mit 90% die häufigste Todesursache bei Hauttumoren dar (Garbe et al. 2016).

Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C43, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 je 100.000 (alter Europastandard)



© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut

Abbildung 1 Sterberate Melanom (Robert Koch-Institut 2019)

2016 erkrankten in Deutschland rund 23.200 Personen an malignen Melanomen der Haut. In der Geschlechterverteilung liegen Frauen und Männer annähernd gleich auf. Das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen liegt bei 60 Jahren und bei Männern im Durchschnitt bei 68 Jahren. Der plötzliche Anstieg der Erkrankungen im Jahr 2008 ist wohl auf die Einführung der Hautkrebsvorsorge im Juli 2008 zurückzuführen (Robert Koch-Institut 2019).

Im Durchschnitt sind die Patienten 5 Jahre jünger, als bei anderen malignen Tumoren (Bertz 2001), (Robert Koch-Institut 2019).

Es werden verschiedene Melanom-Typen unterschieden (Leitlinienprogramm Onkologie 2019):

- Das superfiziell spreitende Melanom (SSM) beginnend als flache pigmentierte Maculae mit zunächst horizontaler Ausbreitungsphase, entwickelt Unregelmäßigkeiten und sekundär knotige Anteile.
- Das noduläre Melanom (NM) als primär knotig, erhabener, dunkler Tumor.
- Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) entsteht oft erst nach vielen Jahren aus einer Lentigo maligna im Gesichtsbereich älterer Patienten.
- Das akrolentiginöse Melanom (ALM) findet sich an Händen und Füßen sowie den Nägeln.

Häufigste Risikofaktoren für die Haut sind Sonnenbrände, Melanocortin-1 Rezeptor Variante sowie eine hohe Anzahl kongenitaler oder dysplastischer Naevi (Garbe et al. 2016). Auch eine erbliche Komponente unter Patienten mit sonst niedrigen Risikofaktoren und gehäuften Melanomen in der Familie konnte bei 5-10% der Patienten festgestellt werden (Garbe et al. 2016).

Es findet sich bei ca. 90% aller primär diagnostizierten Melanome kein konkreter Anhaltspunkt für Metastasen und das tumorspezifische Überleben dieser Patienten liegt zwischen 75% und 85%. Zwei Drittel aller Melanome werden in einem frühen Tumorstadium entdeckt und können so frühzeitig therapiert werden.

Eine Metastasierung des malignen Melanoms kann sowohl über die Lymphbahn als auch über die Blutbahn erfolgen, wobei in zwei Drittel der Fälle zu Beginn das Gebiet der nahen Lymphe betroffen ist (Garbe et al. 2016) (Robert Koch-Institut 2019).

Das Risiko einer Metastase korreliert dabei mit der Tumordicke nach Breslow. Bereits bei Melanomen mittlerer Dicke (>1 mm) lassen sich bei 20% der Patienten regionale Lymphknoten Metastasen nachweisen (Balch et al. 2009), (Balch et al. 2010), welche für eine verschlechterte Gesamtprognose sprechen (Balch et al. 2000), (Kachare et al. 2014).

1.2. Der Wächterlymphknoten-Status als diagnostische Maßnahme

Der Wächterlymphknoten-Status kann als diagnostische Maßnahme dabei helfen, über eine mögliche Lymphknoten Dissektion sowie eine adjuvante systemische Therapie zu entscheiden, ohne dass dabei konkrete Anzeichen einer klinischen Metastase vorliegen müssen (Morton et al. 1992). So liegt der primäre Fokus hier auf Patienten ohne klinisch auffällige, tastbare Lymphknoten und ohne Malignitätsverdacht in der Lymphknoten-Sonographie.

Das Verfahren der Wächterlymphknotenbiopsie wurde erstmalig von Donald L. Morton 1992 entwickelt (Morton et al. 1992). Der Sentinel Lymphknoten wird dabei mittels Injektion von blauem Farbstoff und eines radioaktiven Markers im Abflussgebiet des primären Melanoms gefunden.

Der Wächterlymphknoten ist der erste Lymphknoten einer Lymphknotengruppe, der aus Richtung des Tumors Lymphabfluss erhält (Reintgen et al. 1994). Häufig besteht Abfluss zu mehr als einer Lymphknoten-Gruppe und mit mehr als einem Sentinel Lymphknoten (Morton et al. 1992).

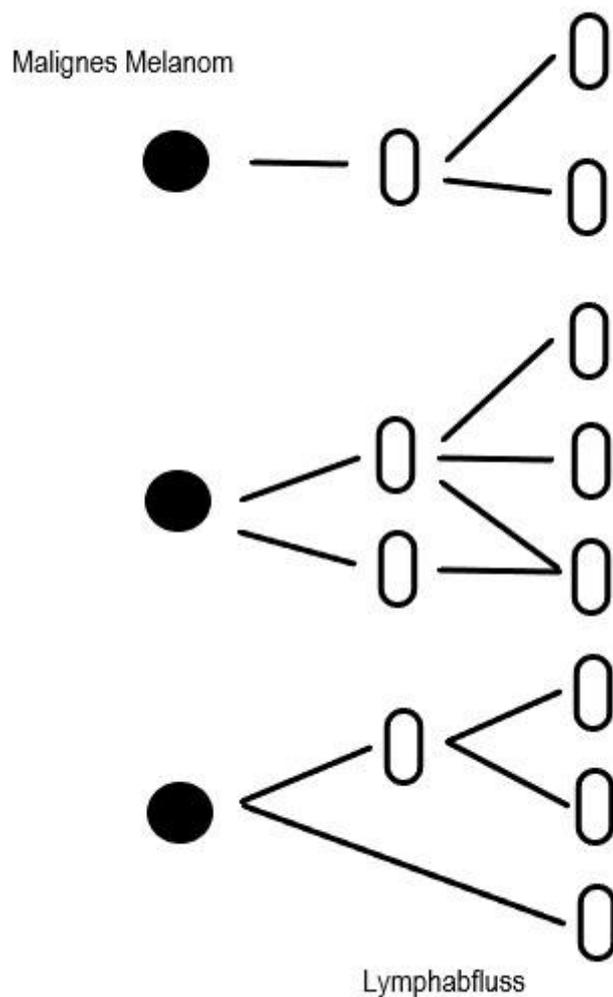


Abbildung 2 Lymphabflusswege Melanom

Die Darstellung der Lymphwege erfolgt mittels Lymphoszintigrafie. Durch dieses Verfahren werden die Abflusswege der Lymphe über Lymphbahnen und Lymphknoten nachvollzogen, indem ein radiologisches Pharmakon injiziert wird, welches von der Lymphe aufgenommen werden kann.

Die Wächterlymphknoten-Biopsie ist der gegenwärtige Standard für Patienten mit einem hohen Risiko für Lymphknoten-Metastasen und ein diagnostisches Mittel zur Risikoeinschätzung. Patienten mit einer unauffälligen Wächterlymphknoten Biopsie werden klinisch nachgesorgt mit Hautinspektion, laborchemischer Untersuchung mittels S100 sowie Kontrolle des Lymphabstromgebiets mittels Ultraschall (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

Die aktuelle S3 Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms macht klare Empfehlungen zur Indikation einer Wächterlymphknoten-Biopsie:

„Zur Stadien Zuordnung soll die Wächterlymphknoten-Biopsie ab einer Tumordicke von 1,0 mm und ohne Hinweis auf lokoregionale oder Fernmetastasierung durchgeführt werden“ (Leitlinienprogramm Onkologie 2019, S.61 sowie American Academy of Dermatology, Swetter et al. 2019).

Als negative Kofaktoren, bei welchen zudem eine Wächterlymphknoten-Biopsie erfolgen soll, gelten eine Tumor Dicke von größer als 0,75mm (Puleo et al. 2005) und ein Alter unter 40 Jahren (doppeltes Risiko eines positiven Wächterlymphknoten, Kretschmer et al. 2011) oder eine Ulzeration sowie ein hoher mitotischer Index (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

Kontraindikationen einer Wächterlymphknoten-Biopsie sind, nach unterschiedlichen Studien, ein schlechter gesundheitlicher Allgemeinzustand, zusätzliche terminale Erkrankungen, mangelnde Führbarkeit des Patienten sowie bereits bekannte Metastasen. Ebenfalls kontraindikativ gilt eine vorherige Exzision mit weitem Sicherheitsabstand, da sich in diesem Fall der Lymphabfluss des Primärtumors verändert haben kann und so nicht mehr exakt in jedem Fall nachvollzogen wird. Aus der Wächterlymphknoten Biopsie können in diesem Fall keine verlässlichen Erkenntnisse gewonnen werden (McCready et al. 2001; Leong et al. 2003; Lloyd et al. 2004; Chakera et al. 2009).

1.3. Präoperatives Vorgehen, Lymphoszintigraphie, operative Risiken

Ein präoperativer Ultraschall sowie klinische Palpation helfen Wächterlymphknoten ohne Tracer-Aufnahmen zu identifizieren. Zum Teil finden sich dabei In-Transit Lymphknoten. Diese liegen auf dem direkten Weg der Lymphe vom Tumor zu den ableitenden Lymphwegen und sollten als Wächterlymphknoten mit gewertet werden (Chakera et al. 2009).

Die Sentinel Lymphknoten Dissektion bringt keine Verbesserung des Gesamtüberlebens (Morton et al. 2006) und ist daher eine rein diagnostische Methode.

Bei der Lymphoszintigraphie wird in Europa als Tracer meist Technetium-99m Nonokolloide (Größe zwischen 0,005 – 0,8 µm) verwendet. Die Injektion erfolgt rings um den Tumor, um so den gesamten Lymphabfluss darzustellen (Alazraki et al. 2002, S. 1414–1417).

Unmittelbar nach der Injektion des radioaktiven Tracers erfolgen Szintigramme in den verschiedenen Projektionsebenen. Die daraus entstehende dynamische Lymphoszintigraphie lässt Rückschlüsse auf den Lymphfluss und den oder die Wächterlymphknoten zu. Folgeaufnahmen können den weiteren Abfluss markieren (Cochran et al. 2000) (Vogt et al. 2010).

Es erfolgen Hautmarkierungen über dem/den Sentinel Lymphknoten frontal und lateral zu den Achsen als Markierungen zur Planung der Operation.

Zudem wird eine anatomische Darstellung der Bildgebung erstellt (Alazraki et al. 2002).

Zusätzlich erfolgt intraoperativ die peritumorale Injektion mit Patentblau V zur Färbung der Lymphgefäße und des Sentinel Lymphknotens, um diesen während der Operation auch ohne Sonde sichtbar zu machen.

In einer vergleichenden Studie mit 87 Patienten und einem Vergleich von 3 verschiedenen radioaktiven Tracern konnte das Vorgehen aus der Kombination der Färbung mittels Patentblau V und einer radioaktiven Markierung bestätigt

werden (Bostick et al. 1999).

Dazu wird 0,5 – 1 ml der blauen Farbe 10-20 Minuten vor der Operation um die Narbe in die Dermis injiziert. Fälschliche subkutane Injektion kann wegen der veränderten Lymphwege zu falschen Lymphknoten führen. Der zeitliche Vorlauf ist abhängig von der Lokalisation des Primärtumors und der Lage des Lymphabflussgebietes. Zudem fließt die Lymphe an den Unteren Extremitäten am schnellsten und Kopf am langsamsten (Chakera et al. 2009). Somit muss auch dies bei der zeitlichen Planung berücksichtigt werden.

Die Nachexzision mit Sicherheitsabstand erfolgt zur Entfernung möglicher, noch klinisch inapparenter Mikrometastasen sowie zur Exzision möglicher infiltrierter Lymphgefäße (Fallowfield und Cook 1990).

Intraoperativ erfolgt das Aufsuchen des Wächterlymphknotens mittels Gamma-Detektor Sonde. Dabei handelt es sich um ein kleines, tragbares Gerät mit akustischen Signalen und numerischer Anzeige zur Messung der Radioaktivität (Alazraki et al. 2002).

Während der operativen Exzision werden Wächterlymphknoten am besten durch ihre relativ erhöhte Radioaktivität und ihre blaue Farbe identifiziert. Nach der Entfernung sollte das Operationsgebiet erneut gründlich mit der Gamma Sonde untersucht werden, da bei etwa 25% aller Patienten mehr als ein Wächterlymphknoten bestehen und Wächterlymphknoten meist eine höhere Radioaktivität aufweisen. Radioaktivität sowie Blaufärbung sind zwei gute, sich ergänzende intraoperative Hinweise auf den Wächterlymphknoten (Cochran et al. 2000).

Nach einer Lernphase von ≥ 30 Fällen kann durch den operierenden Arzt mit dieser Methode eine 97% Erkennungsrate erreicht werden. Diese verbessert sich weiter mit der Anzahl der durchgeführten Operationen (Morton et al. 1999) (Morton et al. 2005).

In unterschiedlichen Studien zeigte sich die Wächterlymphknoten Biopsie der kompletten Lymphadenektomie hinsichtlich operativer Risiken deutlich überlegen (Roaten et al. 2005).

Im Detail ergab eine Studie mit 275 Wächterlymphknoten Biopsien und 90 kompletten Lymphadenektomie von (Kretschmer et al. 2008, S.16-21) folgende

Risiken:

- Wächterlymphknoten Biopsien

Kurzfristig 11,3%: Hämatom 2,5%, Wundinfekt 3,6%, Serom 6,9%

Langfristig 4,1%: Tattoo 0,4%, Schmerz/ Nervendysfunktion 0,7%,
Schwellung 2,5%

- kompletten Lymphadenektomie, signifikant mehr Komplikationen:

Kurzfristig 50%: Wundheilungsstörung 6,7%, Wundinfektion 24,7%,
Serom 34,8%

langfristig 50%: Schmerz/Nervendysfunktion: 8,9%, Funktionsdefizit
16,8%, Schwellung 37,1%

In einer Kohortenstudie mit 69 Patienten zu unerwünschten Nebenwirkungen, zeigten sich bei 4,4% der Patienten mit einer Wächterlymphknotenbiopsie Nebenwirkungen (u.a. Serom, Infektion), bei einer Rate von 33,8% mit positivem Wächterlymphknoten. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Patienten mit kompletter Lymphadenektomie in 38% unerwünschte Nebenwirkungen (Lymphödem, Serom, Infektion) (Bañuelos-Andrío et al. 2015).

Zudem postulierte Smith, nach der Analyse von Komplikationen klinisch apparenter Lymphknotenmetastasen im Wächterlymphknoten sowie klinisch unauffälligen Wächterlymphknoten, dass auch die Tumorlast zu vermehrten Komplikationen führe (Smith et al. 2016).

1.4. Histologie, Prozessierung der Immunhistochemie

Intraoperativ erfolgt die Fixierung des Lymphknotens in Formalin zur Vorbeugung des Gewebeerfalls und Autolyse, zur Härtung und Desinfektion. Nach Durchlaufen einer aufsteigenden Alkoholreihe mit entsprechenden Schrumpfung und möglichen Artefakten erfolgt das Einbetten in flüssiges Paraffin oder Kunstharz.

Mit Kunstharz sind Schnitte zwischen 1 – 2 µm möglich, welche im Vergleich von Paraffinschnitten mit einer Dicke von typischerweise 5 – 8 µm zu mehr Überlagerungen führen (Welsch et al. 2018, S. 3–5).

Der eingelegte Lymphknoten wird der Längsachse nach in 2-3 mm Scheiben geschnitten und separat eingebettet. Jeder Block wird komplett aufgearbeitet, mittels Mikrotom geschnitten und auf einen Objektträger aufgezogen. Im Anschluss erfolgt die Entfernung des Einlegemittels, bei Paraffin durch Xylol und einer absteigenden Alkoholreihe, das Rehydrieren, wonach das Färben der Schnitte beginnt (Welsch et al. 2018, S. 3–5).

Okkulte Melanomzellen werden häufig im subkapsulären Sinus des Lymphknotens gefunden. Jede Schnitt- und Färbemethode muss demnach eine Balance und einen Kompromiss finden zwischen dem besten Ergebnis durch komplette Aufarbeitung und den praktischen sowie ökonomischen Realitäten der klinischen Praxis (Cochran et al. 2000; Satzger et al. 2008).

Bei der pathologischen Beurteilung des Wächterlymphknotens wird in einer Übersichtsarbeit der EORTC (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer) empfohlen, die Gesamttumorlast nach den Rotterdam Kriterien zu ermitteln: der mikroanatomischen Lage im Lymphknoten nach Dewar und dem Durchmesser der größten Tumoransammlung in einer absoluten Zahl sowie nach folgendem Schema (van Akkooi et al. 2009):

- < 0.1 mm
- von 0.1–1.0 mm
- >1.0 mm

Der Lymphknoten wird bei der Suche nach malignen Melanomen mit unterschiedlichen Methoden gefärbt:

- Hämatoxylin und Eosin sowie Antikörper gegen
- S100 (ein Protein, mit dem sich das Zytoplasma und Nuclei färben, zudem Vorkommen auch in dendritische Zellen z.B. in Langer-Hans-Zellen, Nerven, Muskeln und Schweißdrüsen)
- HMB 45 (monoklonaler Antikörper gegen melanosomales Protein, gp-100) im Vorkommen spezifischer, aber von ca. 20% der Melanome nicht

exprimiert und

- Melan-A/MART1 (monoklonaler Antikörper, spezifisch für Melanozyten) (Garbe 2006, S. 151) (Cochran et al. 2000).

Molekulare Verfahren basierend auf einem PCR Nachweis (Revers polymerase chain reaction für Tyrosinase) melanozytärer Gene wie der Tyrosinase und MART1 haben den Vorteil einer hohen Sensitivität und können melanozytäre mRNA in 44-72% nachweisen. Tyrosinase und MART1 werden aber in malignen und benignen Melanozyten exprimiert und können zu einer hohen Rate an falsch positiven Nachweisen mit dem Risiko einer anschließenden Übertherapie führen (Abrahamsen et al. 2004).

Der Nachweis einzelner, verstreute Tumorzellen mittels Immunhistopathologie zeigten in einer Studie von 2007 hingegen keine klinische Konsequenz (Satzger et al. 2007).

In einer Studie unter 214 Patienten zum Vergleich der Immunhistopathologie gegenüber einem PCR Nachweis ergab sich nach der Histologie für 13% der Patienten ein positiver Wächterlymphknoten. Nach Durchführung der PCR bei den nach der Histologie negativen Patienten, ergab sich für weitere 36 Patienten ein positiver Wächterlymphknoten. Der positive Nachweis von Tumorzellen mittels PCR korrelierte mit der Tumordicke:

- Tumordicke < 1,5 mm bei 26%
- Tumordicke 1,5 bis 4 mm bei 42%
- Tumordicke >4 mm mit 81%

Ein Rezidivtumor zeigte sich im Verlauf bei 67% der initial histologisch positiven Patienten, sowie bei 25% der Patienten mit PCR Nachweis und 6% bei Patienten ohne bisherigen Nachweis. Die durchschnittliche Follow-up Zeit betrug 19 Monate. In der Studie zeigte sich der Status der Sentinel Lymphknoten Biopsie als entscheidender Vorhersage-Faktor im krankheitsfreien Überleben (Blaheta et al. 2000).

Das PET/CT konnte sich trotz eingeschränkter Datenlage nicht als Ersatz zur Wächterlymphknoten Biopsie behaupten (El-Maraghi und Kielar 2008). In einer anderen Studie ließen sich mittels eines zusätzlichen SPECT/CT Metastasen an Sonderlokalisationen wie Kopf, Hals und Mukosa sowie in direkter Umgebung

des Primärtumors besser identifizieren (Even-Sapir et al. 2003).

Wächterlymphknotenbiopsie mit Histologie und Immunhistochemie bilden demnach die derzeit sicherste Methode zum Nachweis des frühen metastasierten malignen Melanoms.

1.5. Wächterlymphknoten-Status als prognostischer Marker

1.5.1 Klassifikation des Wächterlymphknotenstatus AJCC

Der Status des Wächterlymphknoten ist der stärkste Prognosemarker für das Überleben bei mitteldicken Melanomen (>1 mm Tumordicke nach Breslow) (Kachare et al. 2014; Blaheta et al. 2000; Kuo et al. 2003).

Für dünnere Melanome zeigte sich auch in einer großen Metaanalyse mit 3651 Patienten keine Indikationen für eine Wächterlymphknotenbiopsie (Warycha et al. 2009).

Im Falle eines positiven Wächterlymphknoten und bei Durchführung einer kompletten Lymphadenektomie, erfolgt dies in der Absicht, befallene Lymphknoten operativ zu entfernen und eine weitere Metastasierung zu verhindern. Zudem wird dadurch eine genaue Stadieneinteilung möglich (AJCC 2016):

T-Klassifikation	Tumordicke (TD)	Weitere prognostische Parameter
Tis		Melanoma In-situ
Tx (Primäre Tumordicke kann nicht bestimmt werden)	Keine Angabe	Keine Angabe
T0 (Kein Anhalt für einen Primärtumor)	Keine Angabe	Keine Angabe
T1	≤1,0 mm	a: < 0,8 mm TD, ohne Ulzeration, b: < 0,8 mm TD mit Ulzeration oder 0,8-1,0 mm TD mit/ohne Ulzeration
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	>4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

Tabelle 1 T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016)

N Klassifikation	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK)	Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten
Nx	Regionale Lymphknoten wurden nicht beurteilt	
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen	
N1	Ein metastatisch befallener Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen OHNE einen metastatisch befallenen Lymphknoten	a: 1 klinisch okkulter metastatisch befallener Lymphknoten b: 1 klinisch metastatisch befallener Lymphknoten c: Kein regionärer metastatisch befallener Lymphknoten aber Intransit-, Satelliten., und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
N2	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit einem metastatisch befallenen Lymphknoten	a: 2/3 klinisch okkulte metastatisch befallene Lymphknoten b: 2/3 metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mind. ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde. c: Ein metastatisch befallener Lymphknoten und Intransit-, Satelliten., und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
N3	≥4 metastatisch befallene Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit zwei oder mehr metastatisch befallenen Lymphknoten ODER verbackenes Lymphknotenkonglomerat OHNE Intransit-,	a: ≥4 klinisch okkulte metastatisch befallener Lymphknoten b: ≥4 metastatisch befallene Lymphknoten, mind. einer klinisch diagnostiziert c: Zwei oder mehr okkulte oder klinisch metastatisch befallene Lymphknoten und/oder verbackenes

	Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen	Lymphknotenkonglomerat und Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
--	---	---

Tabelle 2 N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (AJCC 2016)

M Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasen	
M1	Vorhandensein von Fernmetastasen	
M1a	Fernmetastasen i.B. der Haut, Weichteile inkl. Muskel und /oder nicht regionale Lymphknoten	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1a(0)		Normal
M1a(1)		Erhöht
M1b	Fernmetastasen i.B. der Lunge; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1b(0)		Normal
M1b(1)		Erhöht
M1c	Fernmetastasen i.B. anderer viszeraler Lokalisationen OHNE ZNS-Beteiligung; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a oder M1b codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1c(0)		Normal
M1c(1)		Erhöht
M1d	Fernmetastasen i.B. des ZNS; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a, M1b oder M1c codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert
M1d(0)		Normal
M1d(1)		Erhöht

Tabelle 3 M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (AJCC 2016)

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

Tabelle 4 Stadieneinteilung des malignen Melanoms - pathologisch (AJCC 2016)

Das AJCC Staging unterscheidet weiter für einen positive Wächterlymphknoten N1, ein „a“, bei klinisch auffälliger Lymphknotenbeteiligung „b“ und bei Intransit oder Satellitenmetastasen oder Mikrometastasen „c“ (Leitlinienprogramm Onkologie 2020; Leitlinienprogramm Onkologie 2019; Eiger et al. 2018).

Die Unterscheidungen spielen eine große Rolle im 10-Jahres-Überleben, denn diese stellt sich für N1: mit 75% dar, N2 mit 68% und N3 mit 47% (Eiger et al. 2018, Seite 554).

1.5.2 Prädiktive Faktoren für positiven Wächterlymphknotenstatus

Die negativen Faktoren des Primärtumors, welche dazu führen können, eine Metastase über den Ursprungstumor hinaus zu entwickeln, wurden in unterschiedlichen Studien untersucht.

In einer Analyse aus dem Jahr 2001 (Nguyen et al. 2001; Neal et al. 2015). von 105 Patienten mit Malignem Melanom und 21 Patienten mit positivem Wächterlymphknoten konnten als positive Prädiktoren folgendes erkannt werden:

- eine Tumordicke größer als 1,5 mm
- Ulzeration
- die lymphatische Invasivität der Tumore

In einer weiteren Multi Center Studie aus dem Jahr 2001 mit 961 Patienten ergab sich bei 208 Patienten (22%) ein positiver Wächterlymphknoten. In dieser Studie zeigten sich als positive Prädiktoren die zunehmende Tumordicke, ein Clark Level von mehr als III, die Ulzeration des Primärtumors sowie das Alter der Patienten mit 60 Jahren und jünger (McMasters et al. 2001).

Diese Ergebnisse decken sich mit einer Studie unter 1130 Patienten, in welcher sich als zusätzlichen Faktor für einen positiven Wächterlymphknoten die Mitoserate herausstellte (Paek et al. 2007).

In einer Single Center Analyse von 854 Patienten zeigte sich bei 24,9% der Patienten ein positiver Wächterlymphknoten. Als signifikante Merkmale für einen positiven Wächterlymphknoten zeigten sich die Tumordicke sowie Primärmelanome vom Nodulären Typ. Das 5-Jahres Überleben betrug 90,1% bei negativem Wächterlymphknoten und 58,1% bei positivem Wächterlymphknoten (Kunte et al. 2010).

Eine multivariante Analyse mit 45 Patienten in Boston zeigte sich die Lymphangiogenese als ein guter prognostischer Marker mit einer Sensitivität von 83% sowie einer Spezifität von 89%. In dieser Untersuchung von Primärtumor und Wächterlymphknoten war die Lymphangiogenese sogar der Tumordicke als

Vorhersagewert überlegen (Dadras et al. 2005) (Massi et al. 2006). Doeden et al. hingegen konnten lediglich einen Zusammenhang mit der Infiltration des Wächterlymphknotens zeigen, jedoch keinen Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben oder einer Fernmetastasierung.

Unter 397 Patienten mit malignem Melanom konnte die Regression nicht als Faktor für eine Metastase im Wächterlymphknoten bestätigt werden (Socrier et al. 2010) entgegen früherer Annahmen (Testori et al. 2009).

Charles M. Balch et al. zeigten in einer Multicenter Studie mit 17600 Melanom Patienten, dass neben der Tumordicke die Ulzeration den stärksten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte. Als weiteren signifikanten Faktor bewies sich die Invasivität für Melanome unter 1 mm Tumordicke. Weitere Faktoren stellten die Anzahl der mit Metastasen befallenen Lymphknoten sowie klinisch auffällige Lymphknotenmetastasen dar.

Scolyer (Scolyer et al. 2004) führte eine Studie zu Risikofaktoren für Metastasen über den Wächterlymphknoten hinaus durch. Es ergaben sich 175 Patienten mit einem positiven Sentinel, einer Rate von 18% entsprechend, bei gesamt 986 Patienten. Mit positivem Wächterlymphknoten waren bei weiteren 17% Metastasen in der folgenden Lymphknotendisektion zu finden. Als prädiktive Faktoren für Metastasen über den Wächterlymphknoten, zeigen sich eine Eindringtiefe größer 2 mm, Infiltration größer 10 mm² sowie perinodale lymphatische Infiltration im Wächterlymphknoten.

In einer Studie von Debarbieux et al. 2007 zeigte sich kein Zusammenhang des Überlebens mit der Breslow Dicke, aber eine erhöhte Mortalität bei positivem Wächterlymphknoten und Ulzeration des Primärtumors.

Eine Metanalyse von 71 Studien mit insgesamt 25240 Patienten ergab ein Risiko von $\leq 5\%$ für eine lymphatische Metastase nach negativem Wächterlymphknoten (Valsecchi et al. 2011).

Mit spezifischeren Daten wurden auch Berechnungen und Vorhersagen möglich zu Patienten, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit einen negativen Wächterlymphknoten haben und so einen Vorteil ohne Sentinel Biopsie hätten (siehe Kapitel 1.3). Mittels eines Modells konnte eine Vorhersage von 93% und einem Fehler von 1-2% (Mocellin et al. 2009) erreicht werden. Die Modelle wurden jedoch noch nicht in klinischen Studien erprobt (Eiger et al. 2018).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass multiple negative Faktoren des Primärtumors einen positiven Wächterlymphknoten wahrscheinlich machen. Größere Tumordicke (Nguyen et al. 2001; Neal et al. 2015; McMasters et al. 2001; Paek et al. 2007), Ulzeration (Nguyen et al. 2001; Neal et al. 2015), lymphatische Invasivität (Nguyen et al. 2001; Dadras et al. 2005; Massi et al. 2006; Neal et al. 2015), Alter < 60 Jahre (McMasters et al. 2001; Paek et al. 2007). Unter 17600 Melanom Patienten zeigten Tumordicke die Ulzeration den stärksten Einfluss auf das Gesamtüberleben (Balch et al. 2000) und eine Metanalyse mit insgesamt 25240 Patienten ergab ein Risiko von $\leq 5\%$ für eine lymphatische Metastase nach negativem Wächterlymphknoten (Valsecchi et al. 2011).

1.5.3 Weitere Einflussfaktoren auf Krankheitsverlauf

Zuvor war für Stadium I und II herausgefunden worden, dass Maligne Melanome ohne Ulzeration und mit einer Tumordicke zwischen 1- 2 mm mit einem verbesserten 10 Jahres Überleben zusammenhängen (Balch et al. 2000).

Weitere Analysen ergaben einen Überlebensvorteil für nicht organische Fernmetastasen, verglichen mit viszeralen Metastasen Balch et al. 2001; Taylor et al. 2007.

Bei einer Studie unter Patienten mit positivem Sentinel Lymphknoten mit Mikro- oder Makrometastasen und St. III eines Malignem Melanom mit 2313 Patienten zeigte sich ein 5 Jahres Überleben von 63% für Patienten mit Mikrometastasen sowie 46% bei Patienten mit Makrometastasen. Zudem stellten sich unter Patienten mit Makrometastasen die Anzahl der befallenen Lymphknoten, eine

Ulzeration des Primärtumors und das Alter des Patienten als Prädiktoren heraus. Für Patienten mit Mikrometastasen wurden zudem Zusammenhänge mit der Tumordicke des Ursprungstumors, Lokalisation und Mitoserate im Ursprungstumors gesehen (Balch et al. 2009).

Mit höherem Alter zeigte sich ein erhöhtes Risiko einer loko-regionalen Metastase trotz negativem Wächterlymphknoten (Kretschmer et al. 2011).

Die Risikoeinschätzung einer Metastase über den Wächterlymphknoten hinaus, bei positivem Befund, werden mittels verschiedener Scores möglich. Nach dem verbreitetsten Score aus Rotterdam wird der größte Durchmesser an metastatischem Gewebe gemessen und in 3 Gruppen unterteilt: < 0,1 mm; 0,1 bis 1,0 mm sowie >1,0 mm (Eiger et al. 2018).

Weitere Scores sind der Dewar Score, welcher auch die Tiefe der Metastase mitberücksichtigt sowie die Hannover-II Klassifikation bei welcher zusätzlich Metastasen in der Kapsel mit einbezogen werden. Der Non-Sentinel Node Risk Score (N-SNORE) berücksichtigt Geschlecht, betroffener Anteil des Wächterlymphknoten, Regression, größter Metastasen Durchmesser sowie Lymphatische Infiltration (Eiger et al. 2018).

1.6. Therapeutischer Wert der Wächterlymphknotenbiopsie

Zwischenzeitlich wurde ein therapeutischer Wert der Sentinel Biopsie diskutiert, nachdem sich in einer Studie mit 296 Sentinel Biopsien und einer Vergleichsgruppe eine Überlegenheit hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens, dem Ausbleiben von Metastasen sowie dem Gesamtüberleben zeigte (Satzger et al. 2011).

Aber in einer großen prospektiven Studie mit 1110 Patienten konnte kein klarer positiver Unterscheidungsfaktor unter Patienten mit Melanomen zwischen 1 – 2 mm Tumor Dicke gefunden werden, für Patienten, welche eindeutig von einer Wächterlymphknoten Biopsie profitieren würden (Mays et al. 2010) gefunden werden.

Gute Vorhersagekraft zeigte sich für die Wächterlymphknoten Biopsie in Studien für dickere, T4 Melanome (Scoggins et al. 2010).

Eine frühe Lymphadenektomie zeigte sich ohne Vorteile bei Melanomen mit mittlerer Dicke (Lens et al. 2002). Wohingegen eine Metastase im Wächterlymphknoten den besten Vorhersagewert auf das Gesamtüberleben bei Melanomen >4 mm bewies. Dabei zeigten sich 48,7% der Wächterlymphknoten positiv und weitere 32% mit Metastasen in der kompletten Lymphknoten Dissektion (Gutzmer et al. 2008).

Für Patienten mit Sub-Mikrometastasen (< 1 mm) ergaben sich mit einem 5 Jahres Überleben von 91% und Metastasen im Wächterlymphknoten von insgesamt 9%, ähnlich gute Werte wie für Patienten mit negativem Wächterlymphknoten (van der Ploeg et al. 2011).

2016 kam Leiter et al. in einer prospektiven Vergleichsstudie zu dem Ergebnis, dass eine komplette Lymphadenektomie keine Vorteile für das progressionsfreie Überleben, das Metastase Risiko oder das gesamt Überleben brachten. Daher wurde von einer Lymphadenektomie bei einer Metastase im Wächterlymphknoten von 1 mm oder kleiner abgeraten (van der Ploeg et al. 2009).

In der Zusammenfassung verschiedener Studien kommen Eiger et al. zum Ergebnis, dass eine automatische Empfehlung zur kompletten Lymphadenektomie nach positivem Wächterlymphknoten nicht mehr mit der aktuellen Datenlage vereinbar sei.

Vielmehr gehe es darum, im Detail und mit dem einzelnen Patienten eine gute Vorgehensweise zu finden. Kritisch seien vor allem Wächterlymphknoten mit kleinen Metastasen und die Tatsache, dass sich kein Vorteil für das Gesamtüberleben zeigte, trotz längerem progressionsfreien Überleben (Eiger et al. 2018), (Garbe et al. 2016).

Bei einer Analyse von 580 Patienten mit Wächterlymphknotenbiopsie, zeigten sich 85 (15%) positiv für Metastasen und waren in 79% der einzige befallene Lymphknoten. Zu 95% folgte eine kompletten Lymphadenektomie in der bei 2% Metastasen in weiteren Lymphknoten gefunden (Gershenwald et al. 1999).

1.7. Herleitung der Forschungsfragen

Der aktuelle Forschungsstand unterscheidet verschiedene Faktoren, die einen positiven Wächterlymphknotenstatus wahrscheinlicher machen. Ebenso gibt es unterschiedliche Studien zu Einflussfaktoren auf den weiteren Krankheitsverlauf sowie zum therapeutischen Wert der Wächterlymphknoten-Biopsie.

Die Studienlage zum Einfluss der zeitlichen Differenz zwischen Diagnose und Exzision mit Sicherheitsabstand sowie Wächterlymphknoten-Biopsie hingegen ist aktuell noch begrenzt und auch die offizielle Leitlinie gibt hierzu keine konkreten Empfehlungen.

Einzig Fortes et al. fand in einer Studie 2016 unter 748 Patienten mit kutanen Melanomen einen Überlebensvorteil für Patienten mit einer Wächterlymphknotenbiopsie ≤ 30 Tage nach Primärexzision. Die Autoren beschrieben für die frühe Kohorte ein dreifach erniedrigtes Risiko der Melanom spezifischen Mortalität (Hazard-ratio 0,29; 95% KI [0,11-0,77]) gegenüber Patienten in der Kohorte ≥ 31 Tagen nach Primärexzision.

Carpenter et al. führte 2008 eine Monocenterstudie bei 473 Patienten durch. Diese ergab eine durchschnittliche Zeit zwischen Diagnose und Wächterlymphknotenbiopsie von 30,5 Tage und eine follow-up Zeit im Median 33,6 Monate. In einem univariaten Cox Modell zeigte sich weder eine Zeit von ≤ 28 Tagen noch < 56 Tage im Gesamtüberleben oder Rezidiv freie Überleben überlegen.

Parrett et al. untersuchte 2012 in einer Monocenterstudie 491 Patienten. Es ergab sich für die Zeit von Diagnose bis zur Wächterlymphknotenbiopsie ein Median von 39,5 Tagen und führte zu Kohorten < 40 Tage sowie ≥ 40 Tage. Kaplan-Meier Kurven und multivariante Analyse ergaben einen signifikanten Einfluss von Alter, Tumordicke, Ulzeration des Primärtumors sowie Metastasen im Wächterlymphknoten. Es zeigte sich jedoch kein Einfluss der Zeit der Kohorten zwischen Diagnose bis zur Wächterlymphknotenbiopsie auf

Gesamtüberleben oder Rezidiv freies Überleben.

Morton et al. untersuchte 2014 in der randomisierten Multicenter Selective Lymphadenectomy I (MSLT-I), einer Studie mit Kontrollarm, in welcher Patienten randomisiert nach der Diagnosestellung eines primär kutanen malignen Melanoms einer Kohorte mit Nachexzision mit Sicherheitsabstand und sonographischer Kontrollen sowie Lymphknotendisektion bei klinisch manifestem Befall oder eine Kohorte bei der eine Nachexzision mit Sicherheitsabstand und Wächterlymphknotenbiopsie erfolgte sowie bei Metastasen in diesem eine Lymphknotendisektion folgte. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Überlebensvorteil für das Melanom spezifische Überleben im 10 Jahres Vergleich der beiden Kohorten.

Die spanische Studie von Tejera-Vaquero et al. von 2015 zeigt unter 1963 Patienten ein schlechteres Überleben von Patienten mit einer Wächterlymphknotenbiopsie ≤ 40 Tage (Hazard-ratio 1,7; KI [1,2-2,5), größerer Tumordicke (nach Breslow ≥ 2 mm, Hazard-ratio $> 3,7$; KI [1,4–10,7]), dem Vorhandensein einer Ulzeration des Primärtumors (Hazard-ratio 1,6; KI [1,1–2,3]), einer Wächterlymphknoten Metastase (Hazard-ratio 2,9; KI [1,9–4,2]) sowie einer Lokalisation des Primärtumors an Kopf oder Hals, alle mit einer Signifikanz von $P < 0.03$. In der Untersuchung waren 72% der Patienten ≤ 65 Jahre alt, die Tumordicke nach Breslow lag bei 40,6% zwischen 1,01 mm und 2,0 mm und bei 26% zwischen 2,01 mm und 4,0 mm. Wobei 29% dieser höheren Tumordicke auf die Kohorte ≤ 40 Tage entfiel. Die Gruppenunterschiede zeigten sich insgesamt aber nicht signifikant. Wohingegen sich die Unterschiede zur Ulzeration des Primärtumors in der frühen Kohorte ≤ 40 Tage mit 38,6% zu 32,1% in der Kohorte > 40 Monate signifikant unterschieden. Die durchschnittliche Beobachtungszeit lag bei 46 Monaten. Die Autoren postulieren, dass eine frühe Wächterlymphknoten Biopsie einen negativen Effekt auf die Anti-Melanom Immunantwort haben könnte.

Oude Ophuis et al. führte 2016 eine Studie mit 1015 Patienten mit Stadium I-II malignem Melanom durch. Das Durchschnittsalter betrug 51 Jahre, davon waren 53% Männer und 59% der Tumoren an den Extremitäten. Die durchschnittliche Tumordicke nach Breslow betrug 3.0 mm, 44% der Primärtumoren waren ulzeriert und das Mediane follow-up betrug 36 Monate. Die Mediane Zeit zwischen Primärexzision und Wächterlymphknotenbiopsie betrug 47 Tage. Die Tumordicke zeigte sich in beiden Kohorten gleich. Patienten in der Kohorte ≥ 47 Tage hatten eine signifikant höhere Tumorlast im Wächterlymphknoten. Es zeigte sich kein Unterschied im Überleben der Kohorten und es wurde kein spezifisches Intervall für die Entnahme des Wächterlymphknoten empfohlen.

Crawford et al. untersuchte in einer Studie von 2017 mit 2573 Patienten das 5 Jahres Überleben, welches 81,1% (95% Konfidenz Intervall, KI [79,1–83,0]) betrug. Die Mediane Zeit zwischen Diagnose und Nachexzision mit Sicherheitsabstand betrug 43 Tage und bei 29,1% der Patienten erfolgte eine Wächterlymphknotenbiopsie nach 59 Tagen im Median. Bei weiteren 35.0% der Patienten erfolgte eine komplette Lymphknotendisektion nach einer Medianen Zeit von 63 Tagen ab Diagnose. Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko für den Zeitraum der Wächterlymphknotenbiopsie (Hazard-ratio 1,04; 95% KI [0,68–1,59]; $P = 0,86$) oder der Nachexzision mit Sicherheitsabstand (Hazard-ratio 0,97; 95% KI [0,87–1,08]; $P = 0.62$).

Nelson et al. zeigte in einer Studie von 2017 mit Daten des John Wayne Cancer Institute und der MSLT-1 Studie unter 2483 Patienten keine Auswirkung für das Überleben der Patienten bei einem größeren Zeitintervall der Wächterlymphknotenbiopsie. Die Studie unterschied eine Kohorte < 30 Tage sowie ≥ 30 Tage. Bei 17.4% der Patienten fanden sich Metastasen im Wächterlymphknoten. Die Mediane Beobachtungszeit war 95,7 Monate. Es zeigten sich signifikant weniger Metastasen im Wächterlymphknoten bei der späten Kohorte mit 15.1%, verglichen mit der frühen Kohorte mit 19.1% ($P = 0,01$). In der durchgeführten multivariablen Analyse der beiden Kohorten konnte

kein Vorhersagefaktor für das Rezidiv freie Überleben (Hazard-ratio [HR] 0,98; 95% CI [0,81 - 1,18]; P = 0,85) oder das Melanom spezifische Gesamtüberleben (HR = 1,05; 95% CI [0,83 - 1,34]; P = 0,67) gefunden werden.

Alter, Tumordicke nach Breslow und Ulzeration des Primärtumors zeigten unabhängig voneinander ein schlechteres Rezidiv freies Überleben und Melanom spezifische Gesamtüberleben ($p < 0.001$). Ein positiver Wächterlymphknoten zeigte für sich den stärksten Vorhersagefaktor für das Rezidiv freie Überleben (HR = 3,07; 95% CI [2,50 – 3,77]; P < 0,001) oder das Melanom spezifische Gesamtüberleben (HR = 3,11; 95% CI [2,40 – 4,03]; P < 0,001). Es zeigte sich kein Unterschied des Rezidiv-freien Überlebens oder des Melanom spezifische Gesamtüberlebens für die beiden Kohorten.

Für die Subgruppe der Patienten mit früher Wächterlymphknotenbiopsie ergaben sich in den Datensätze konträre Ergebnisse: Unter den Patienten der John Wayne Cancer Institute Datenbank führte sie zu einer 33% Erhöhung des Risikos eines positiver Wächterlymphknoten, wohingegen sich unter den Patienten der frühen Kohorte der MSLT-1 Studie ein um 36% reduziertes Risiko für einen eines positiver Wächterlymphknoten zeigte.

Gambichler et al. unterteilte in einer Studie von 2020 die 896 Patienten in eine Kohorte mit sehr früher Wächterlymphknotenexzision ≤ 7 Tage sowie > 7 Tage. Der Median bis zur Exzision betrug in dieser Studie 16 Tage. Bei 25,6% zeigte sich ein positiver Wächterlymphknoten. In der sehr frühen Kohorte ≤ 7 Tage wurde ein signifikanter Unterschied bezüglich einer größeren Tumordicke (≥ 2 mm, P = 0,01), positivem Wächterlymphknoten (P = 0,001) sowie Ulzeration des Primärtumors (P < 0,01) gezeigt. Metastasen im Wächterlymphknoten waren mit Ulzeration (P < 0,01), nodulären Melanomen (P < 0,01), männlichem Geschlecht (P = 0,04) und größerer Tumordicke (P < 0,001) assoziiert. Die Autoren sehen darin eine klinische Selektion von Patienten mit hoch Risiko Melanomen hin zu einer schnellen Operation und einer frühen Wächterlymphknotenbiopsie und sie sehen keinen Einfluss des Zeitintervalls der Primärexzision und des Wächterlymphknoten auf die Mortalität oder das Rezidiv.

Mandalà et al. führte 2020 eine Studie mit 8953 Patienten Daten der Italienischen Melanom Intergroup (IMI) Database mit malignem Melanomen Stadium I-II und einem Beobachtungszeitraum vom 95,9 Monaten ergab einen Median 47 Tage bis Wächterlymphknotenbiopsie.

Eine Gruppierung erfolgte nach erfolgter Wächterlymphknotenbiopsie innerhalb des 1. Monat (31 Tage) als früh (n= 2706), 2. Monat und größer 2 Monate als spät (n= 6247). Es zeigten sich signifikant mehr positive Wächterlymphknoten in der frühen Gruppe mit 30.5% gegenüber 24.1% später Gruppe. In der frühen Gruppe kam es 788-mal (29,1%) zu einem erneuten Melanom gegenüber 1096-mal (17,5%) in der späten Gruppe. Eine Multivariate Analyse ergab ein verbessertes krankheitsfreies Intervall von 1 Woche für die späte Kohorte gegenüber der frühen, mit einer Hazard-ratio von 0,98 (Konfidenz-Intervall, KI [0.97-0.99], $p < 0.0001$) und einem besseren gesamt Überleben von einer Woche Hazard-ratio von 0,98 (Konfidenz-Intervall, KI [0.97-0.99], $p < 0.0006$). Dort zeigte sich für Patienten mit negativer Wächterlymphknotenbiopsie der späten Kohorte eine 30% Risikoreduktion für ein Wiederauftreten oder Tod gegenüber der frühen Kohorte.

Patienten in der frühen Kohorte hatten eine höhere Tumordicke mit durchschnittlich 2,0 mm, gegenüber 1,6 mm in der späten Kohorte und mehr ulzerierte Primärtumore mit 39,8% früh gegenüber 30,7% in der späten Kohorte. Positive Wächterlymphknoten zeigten sich darüber hinaus assoziiert mit bekannten negativen Faktoren. Die Autoren wollten nicht ausschließen, dass zwischen diesen prognostisch negativen Faktoren und der Wahl einer früheren Durchführung einer Wächterlymphknotenbiopsie durch die behandelnden Ärzte ein Zusammenhang besteht. In Ihrer Zusammenfassung empfehlen die Autoren kein striktes Zeitintervall für eine Wächterlymphknotenbiopsie nach der Primärexzision.

Eine weitere Untersuchung zu diesem Thema ist notwendig bei widersprüchlichen Ergebnissen der bisherigen Forschung, zur Sicherheit der Patienten, um festzustellen ob Metastasen vermieden werden können, zur besseren Kommunikation mit den Patienten und um die Operationen besser planen zu können, falls die Zeit bis zur Wächterlymphknotenbiopsie einen

Einfluss auf das Überleben haben sollte.

Die aktuelle Leitlinie enthält keine Empfehlungen zum zeitlichen Abstand zwischen Primärdiagnose und Wächterlymphknotenbiopsie (Leitlinienprogramm Onkologie 2020).

Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, herauszuarbeiten ob und inwiefern der Zeitraum zwischen der Stellung der Primärdiagnose und der Durchführung der Wächterlymphknotenbiopsie einen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf hat.

1.8. Forschungsfragen

Hierbei ergeben sich die folgenden konkreten Forschungsfragen, die im weiteren Verlauf dieser Arbeit betrachtet werden sollen:

1. Hat die zeitliche Differenz zwischen Primärdiagnose und Wächterlymphknotenbiopsie einen Einfluss auf das **Melanom spezifische Gesamtüberleben**?
2. Hat die zeitliche Differenz zwischen Primärdiagnose und Wächterlymphknotenbiopsie einen Einfluss auf den Zeitpunkt des **Eintretens von Stadium IV**?
3. Hat die zeitliche Differenz zwischen Primärdiagnose und Wächterlymphknotenbiopsie einen Einfluss auf das **Tumorfrem Intervall**?

2 Material und Methoden

Im Folgenden wird eine Übersicht über den Ursprung der Daten, das Vorgehen und die Art der Arbeit gegeben.

2.1 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, epidemiologisch-deskriptive Registerstudie.

Eine Genehmigung der Forschungsarbeit erfolgte durch die Ethik Kommission der medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Tübingen. Eine Genehmigung der Ethikkommission zur Analyse der Daten liegt vor (Genehmigungsnummer 683/2019BO2).

2.2 Patientenkollektiv

Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie mit anonymisierten Daten aus dem deutschen Zentralen Malignen Melanom Register (ZMMR) der Universität Tübingen, das seit 1976 Melanom Daten von ca. 60 dermatologischen Zentren, überwiegend aus Deutschland, Österreich und der Schweiz ("DACH") sammelt.

3115 Patienten wurden betrachtet, welche bei kutanem Malignen Melanom eine Sentinel Lymphknoten Biopsie zwischen den Jahren 2001 und 2018 erhielten. Die gesammelten Daten enthielten Geschlecht, Alter, Geburtsjahr, Erstdiagnose Datum, Datum der Wächterlymphknotenbiopsie, Follow Up sowie Details zum Primärtumor u.a. Lokalisation, Tumordicke, Ulzeration, Nachexzision, Metastasen sowie Status der Wächterlymphknotenbiopsie.

2.3 Datenverarbeitung

Die Verarbeitung der Daten erfolgte als Import mit dem PC-Programm SPSS Version 25.0 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Mithilfe von SPSS ließen sich weitere Parameter berechnen, statistische Analysen durchführen und Ergebnisse graphisch darstellen.

Zunächst wurde mittels deskriptiver Auswertung bestehende Parameter wie Alter, Geschlechte, Erstdiagnose, Tumordicke, Ulzeration, Sentinelstatus und Follow-up Zeit mit Median, Mittel, Minimum und Maximum beschrieben.

Es wurden bestimmte Merkmale berechnet, wie zum Beispiel der Median der Dauer zwischen Erstdiagnose und der Wächterlymphknoten Operation, wonach die Kohorten Einteilung erfolgte.

Um den Einfluss der Ko-Faktoren und Kohorten Unterschiede zu erkennen, wurden Kreuztabellen und der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Das Überleben und das Rezidiv-freie Überleben wurde nach Kaplan-Meier Methode berechnet und mittels Log-Rank Tests die Signifikanz ermittelt und das 95%ige Konfidenzintervall angegeben.

Zudem wurde mittels Cox Regression multivariante Risikoverhältnisse (Hazard-ratio (HR)) und Einflussgrößen mit Signifikanz auf das Überleben ermittelt.

Für die verwendeten Verfahren wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ festgelegt.

Primärer Endpunkt war das melanomspezifische Überleben, also bis zum Tod durch Melanom sowie sekundär das Rezidiv-freie Überleben und Überleben nach Status des Wächterlymphknoten.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

3.1.1 Alter und Geschlecht

Das Alter der Stichprobe (N=3115) lag bei Erstdiagnose bei 62 Jahren im Median (M=60,22, SD=15,58), wobei die gesamte Spanne zwischen 5 und 95 Jahren lag (siehe Abbildung 3).

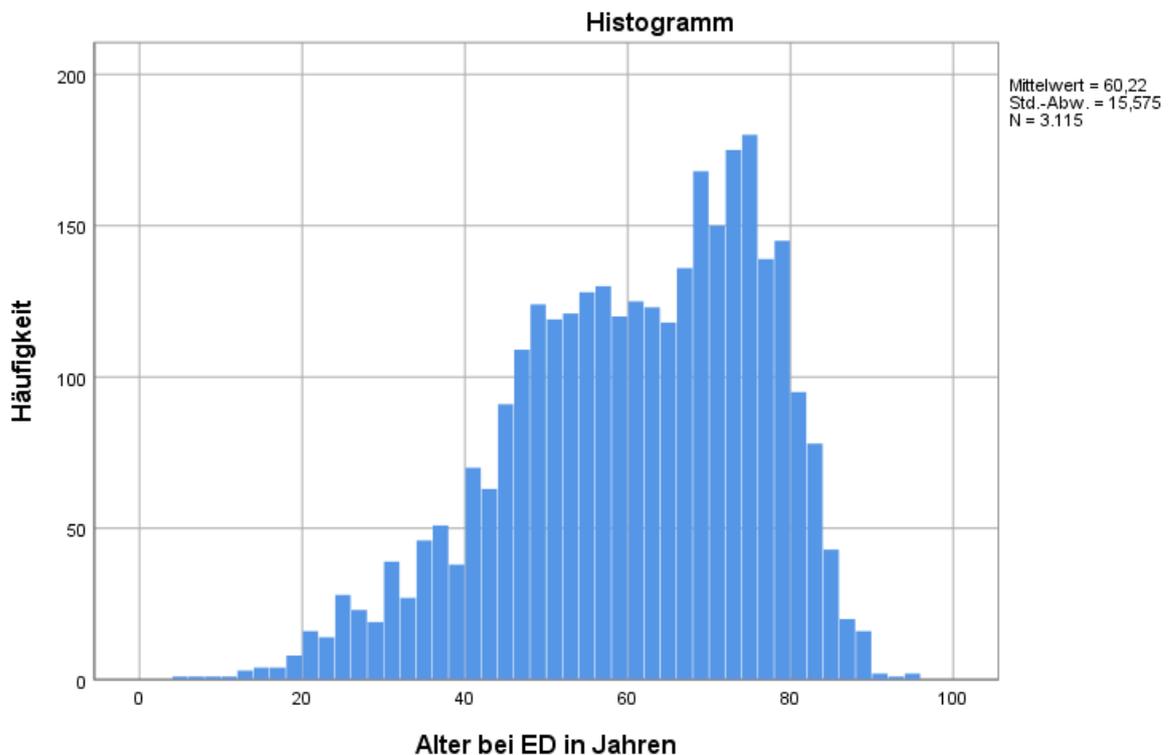


Abbildung 3 Alter bei Erstdiagnose in Jahren

Die Patienten waren zu 54,6% männlich und zu 45,4% weiblich, die Geschlechterverteilung zeigt sich demnach recht ausgeglichen.

		Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Prozent	Anzahl (n)
Alter bei Erstdiagnose		60,22	62	5	95	-	3115
Geschlecht	männlich	-	-	-	-	54,6	1700
	weiblich	-	-	-	-	45,4	1413
Sicherheitsabstand in cm		1,39	1,0	0,1	4,5		3001
Beobachtungszeit in Monaten		57,28	50	0	183		3113
Vitalstatus	verstorben	-	-	-	-	12,9	403
	lebend	-	-	-	-	87,1	2712

Tabelle 5 Patientenmerkmale Allgemein

3.1.2 Lokalisation

Anatomisch zeigte sich als Ursprungslokalisation der malignen Melanome führend der Stamm mit Brust/Oberbauch und Rücken 35,3% (n=1099) gefolgt von Gesicht, Kopf, Hals mit 14,8% (n=416). Die Melanome waren zu 47,4% (n=1477) linksseitig, 42,6% (n=1327) rechtsseitig und 9,4% mittig (n=293, siehe Tabelle 6).

		Häufigkeit	Prozent
Körperseite	links	1477	47,4
	rechts	1327	42,6
	mittig	293	9,4
Lokalisation	Brust/Oberbauch	258	8,3
	Rücken	841	27,0
	Unterbauch	75	2,4
	Gesäß	51	1,6
	Äußeres Genital	12	0,4
	Oberarm	386	12,4
	Unterarm	150	4,8
	Hand	51	1,6
	Oberschenkel	315	10,1
	Unterschenkel	316	10,1
	Fuß	186	6,0
	Schleimhaut	7	0,2
	Fehlend	6	0,2
	Gesamt	3115	100

Tabelle 6 Lokalisation Primärtumor

3.1.3 Tumormerkmale

Die Tumordicke nach Breslow lag bei 44,4% der Patienten zwischen 1,01 und 2,0 mm, bei 27,9% zwischen 2,01 – 4,0 mm sowie bei 13,2% unter 1 mm und bei 14,2% über 4 mm (siehe Tabelle 7 und siehe Abbildung 4). In 30,1% der Fälle lag eine Ulzeration des Primärtumors vor. In 85,6% der Fälle handelte es sich dabei um das Erstmalignom der Patienten.

		Häufigkeit	Prozent
Tumordicke	T1: bis 1,0 mm	412	13,2
	T2: 1,01 -2,0 mm	1382	44,4
	T3: 2,01-4 mm	869	27,9
	T4: >4 mm	443	14,2
	Fehlend	9	0,3
Erstmalignom	ja	2667	85,6
	nein	447	14,3
Ulzeration Primärtumor	Ja	937	30,1
	Nein	2175	69,8

Tabelle 7 Tumordicke nach AJCC

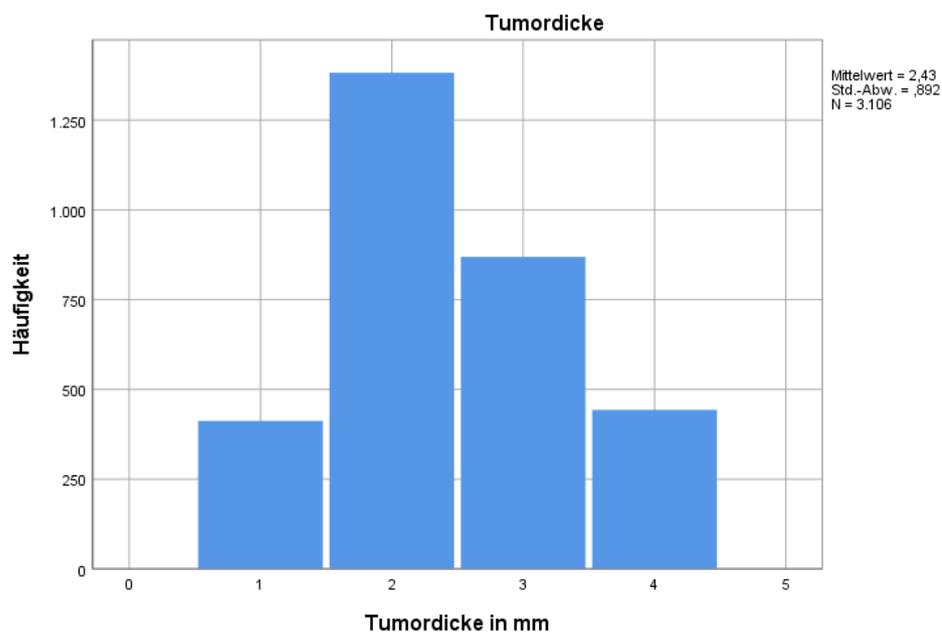


Abbildung 4 Tumordicke in mm

3.1.4 histologischer Subtyp

Histologisch führt das superfiziell spreitende maligne Melanom mit 49,3% (n=1535) sowie das noduläres maligne Melanom mit 23,9% (n=744; siehe Tabelle 8). Lentigo maligna Melanom mit 5,7% (n=178) sowie das akrolentiginöse maligne Melanom 5,8% (n=181) fanden sich deutlich seltener, noch gefolgt vom Melanom der Schleimhaut mit 0,2% (n=7).

	Häufigkeit	Prozent
Superfiziell spreitendes Malignes Melanom	1535	49,3
Noduläres Malignes Melanom	744	23,9
Lentigo Maligna Melanom	178	5,7
Akrolentiginöses Malignes Melanom	181	5,8
Malignes Melanom der Schleimhaut	7	0,2
Malignes Melanom auf Nävus	9	0,3
k.A./ andere	457	14,7

Tabelle 8 histologischer Subtyp

3.1.5 Stadium bei Erstdiagnose

Für die meisten Patienten ergaben die Untersuchungen Stadium IB mit 39,9% (n=1243) gefolgt von Stadium IIA 19,2% (n=599) und Stadium IIB 11,6% (n=361). Kumuliert zeigte sich bei 75,6% der Patienten ein Stadium kleiner oder gleich Stadium IIB (Tabelle 9, Tabelle 10 und Abbildung 5).

	Häufigkeit	Prozent
Stad. IA	133	4,3
Stad. IB	1243	39,9
Stad. IIA	599	19,2
Stad. IIB	361	11,6
Stad. IIC	162	5,2
Stad. IIIA	259	8,3
Stad. IIIB	278	8,9
Stad. IIIC	50	1,6
Fehlend	30	0,8
Gesamt	3115	100

Tabelle 9 Stadium bei Erstdiagnose

	Häufigkeit	Prozent
Stad. I	1392	44,7
Stad. II	1123	36,1
Stad. III	587	18,8
fehlend	13	0,4
Gesamt	3115	100

Tabelle 10 Stadium bei Erstdiagnose, gruppiert nach Stadium

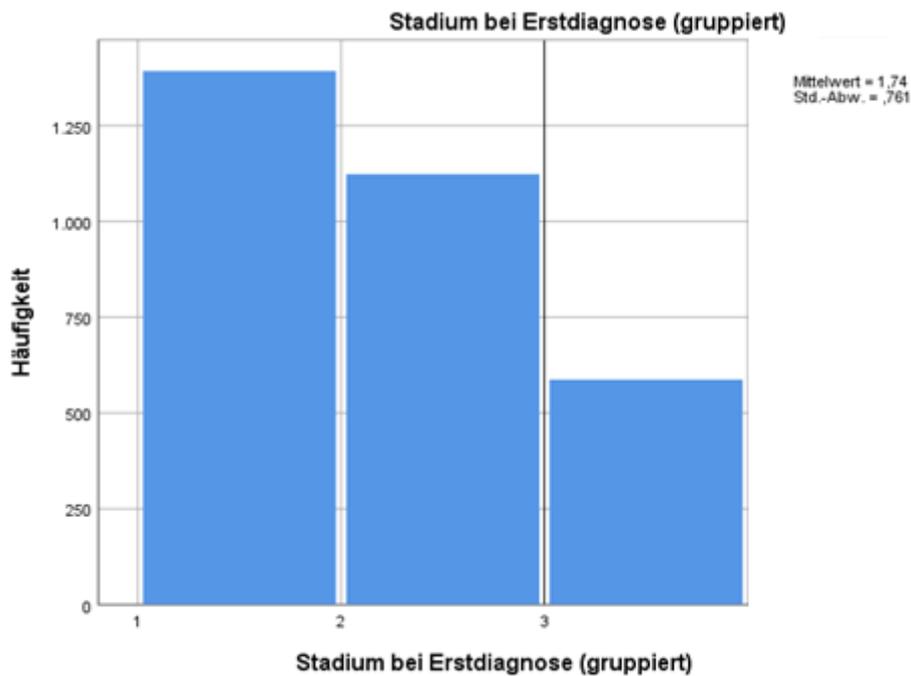


Abbildung 5 Stadium bei Erstdiagnose, gruppiert nach Stadium

3.1.6 Sicherheitsabstand

Der lokalisations- und stadienadaptierte Sicherheitsabstand wurde mit der Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt, bis 2 mm Tumordicke nach Breslow mit 1 cm Sicherheitsabstand. Ab 2,1 mm Tumordicke, gemäß der Empfehlung der Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie 2019), wurde 2cm Sicherheitsabstand gewählt. Gesamtzahl 3001 Patienten bei 114 Fällen mit 3,7% fehlenden Informationen.

Die Ergebnisse zeigen sich passend zu Stadium und Tumordicke: 47% (n=1463) der Patienten wurden mit 1 cm Sicherheitsabstand nachgeschnitten und 30,8% (n=959) Patienten mit 2 cm Sicherheitsabstand (siehe Abbildung 6).

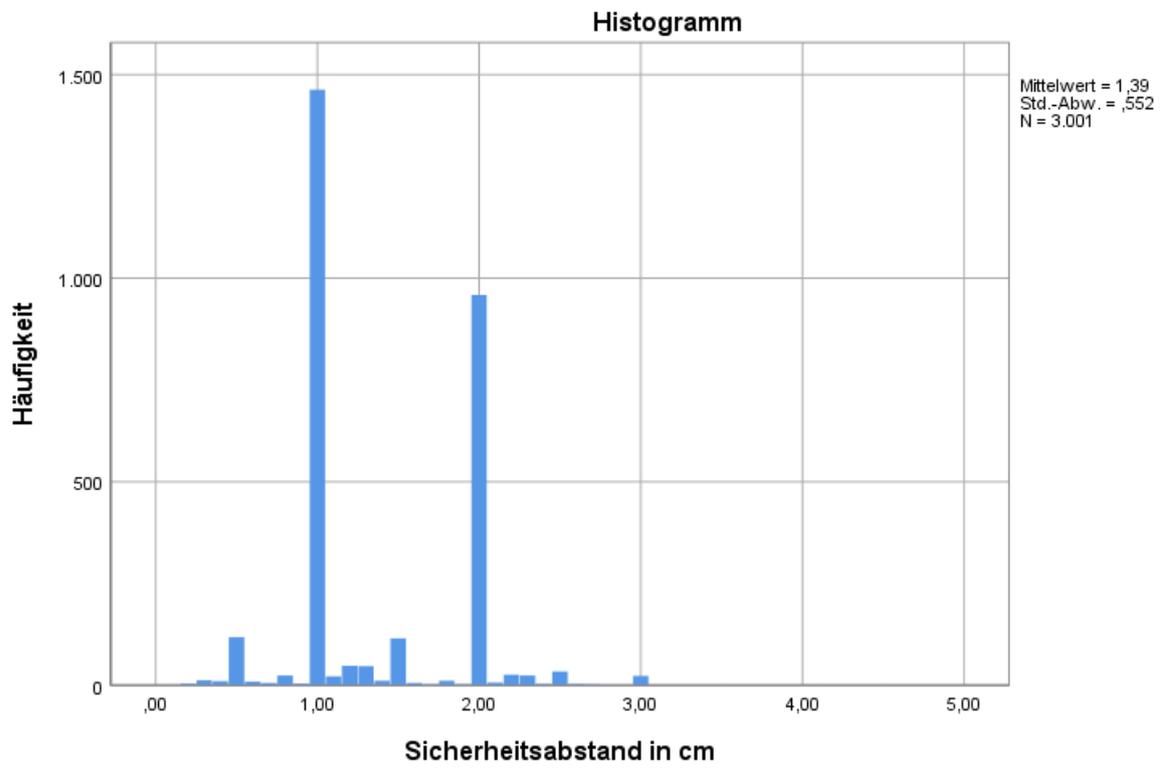


Abbildung 6 Sicherheitsabstand der Nachexzision in cm

3.1.7 Beobachtungszeit

Die Beobachtungszeit lag im Median bei 50 Monaten (N=3113), (fehlend 2 Patienten) und reichte vom Kontaktverlust mit Wächterlymphknotenbiopsie bis zu einer maximalen Beobachtungszeit von 183 Monaten. Innerhalb des beobachteten Zeitraums haben 87,1% der Patienten überlebt und 12,9% (n=403) Patienten sind verstorben. Da in der aktuellen Leitlinie eine Nachsorge von 10 Jahren vorgesehen wird erfolgt in der Folge eine Zensur von Patienten >120 Monate, da hier keine vollständigen Daten zu erwarten sind.

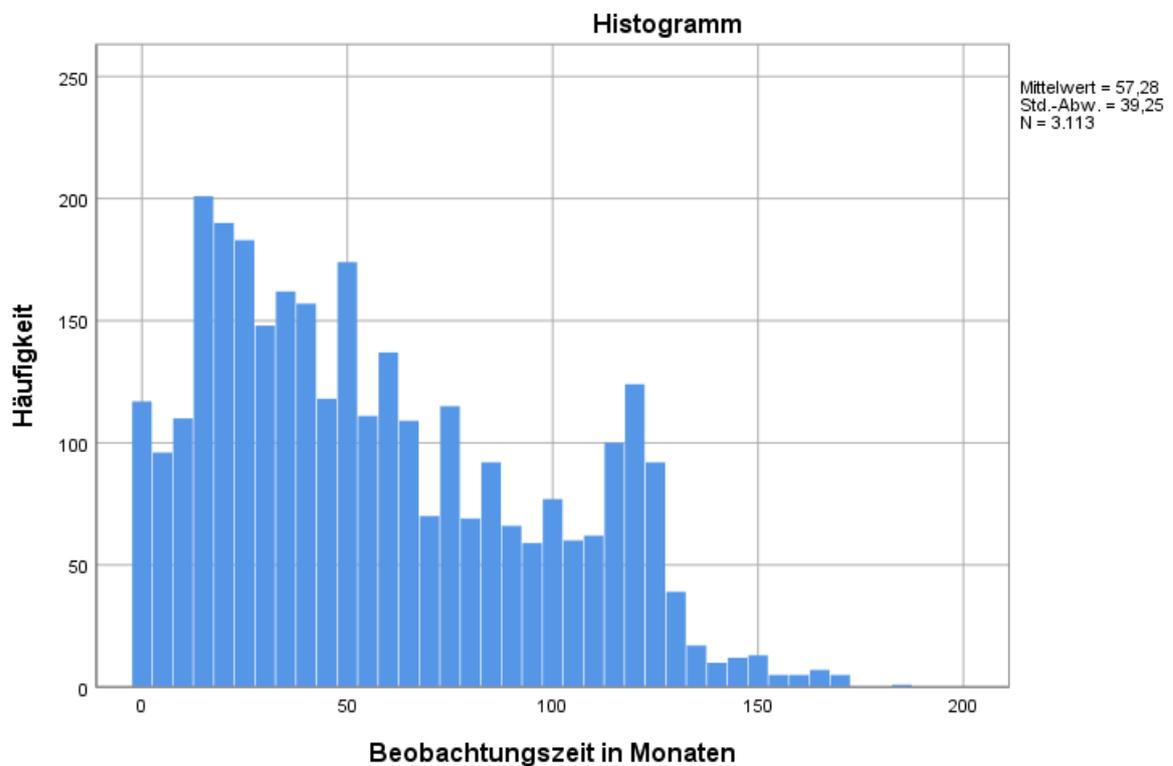


Abbildung 7 Beobachtungszeit in Monaten

3.1.8 Todesursache

Insgesamt starben im Beobachtungszeitraum 404 der 3115 insgesamt beobachteten Patienten (12,97%). Die häufigste Todesursache der Patienten war in 74,8% der Fälle (n=302) das maligne Melanom. Andere Krankheiten führten in 9,4% der Fälle (n=38) zum Tod, in 13,9% der Fälle (n=56) ist die Todesursache nicht bekannt (siehe Tabelle 11).

	Häufigkeit	Prozent
Melanom	302	74,8
anderes Malignom	8	2,0
andere Krankheit, andere Ursache	38	9,4
nicht bekannt	56	13,9
Gesamt	404	100,0

Tabelle 11 Todesursache

3.1.9 Wächterlymphknotenbiopsie

Eine Wächterlymphknoten Biopsie erfolgte in 3102 Fällen (siehe Tabelle 12). Es wurden in 3100 Fällen Lymphknoten entnommen. Von diesen wurden in 50,5% der Fälle ein einzelner Lymphknoten, in 26,5% der Fälle 2 Lymphknoten und in 11% der Fälle 3 Lymphknoten entfernt (siehe Tabelle 13).

	Häufigkeit	Prozent
ja	3102	99,6
nein	12	0,4
gesamt	3115	100,0

Tabelle 12 Sentinel OP

	Häufigkeit	Prozent
0	89	2,9
1	1574	50,5
2	824	26,5
3	342	11,0
4	128	4,1
>4	271	4,5
Fehlend	15	0,5
Gesamt	2829	95,0

Tabelle 13 Anzahl entfernter Lymphknoten

82% der entnommenen Wächterlymphknoten (n=2556) waren frei von Metastasen. Bei 15,2% (n=473) zeigte sich eine Metastase und bei 2,1% (n=66) zeigten sich 2 Metastasen (siehe Tabelle 14).

	Häufigkeit	Prozent
0	2556	82,1
1	473	15,2
2	66	2,1
3	4	0,1
4	2	0,1
Fehlend	13	0,4
Gesamt	3102	99,6

Tabelle 14 Anzahl positiver LK

3.1.10 Differenz zwischen Erstdiagnose und Wächterlymphknoten Biopsie (SLNB)

Zur Beantwortung der primären Forschungsfrage wurde die Zeit zwischen Erstdiagnose sowie Wächterlymphknotenbiopsie erhoben. Aufgrund des geringeren Einflusses einzelner Extremwerte wurde für die weitere Beobachtung der Median verwendet. Dieser ergab 43 Tage (siehe Tabelle 15 und siehe Abbildung 8).

Differenz zwischen Diagnose & SLNB		
N	Gültig	3112
	Fehlend	3
Mittelwert		47,73
Median		43,00
Minimum		0
Maximum		327

Tabelle 15 Differenz zwischen Erstdiagnose und Wächterlymphknoten Biopsie (SLNB) in Tagen

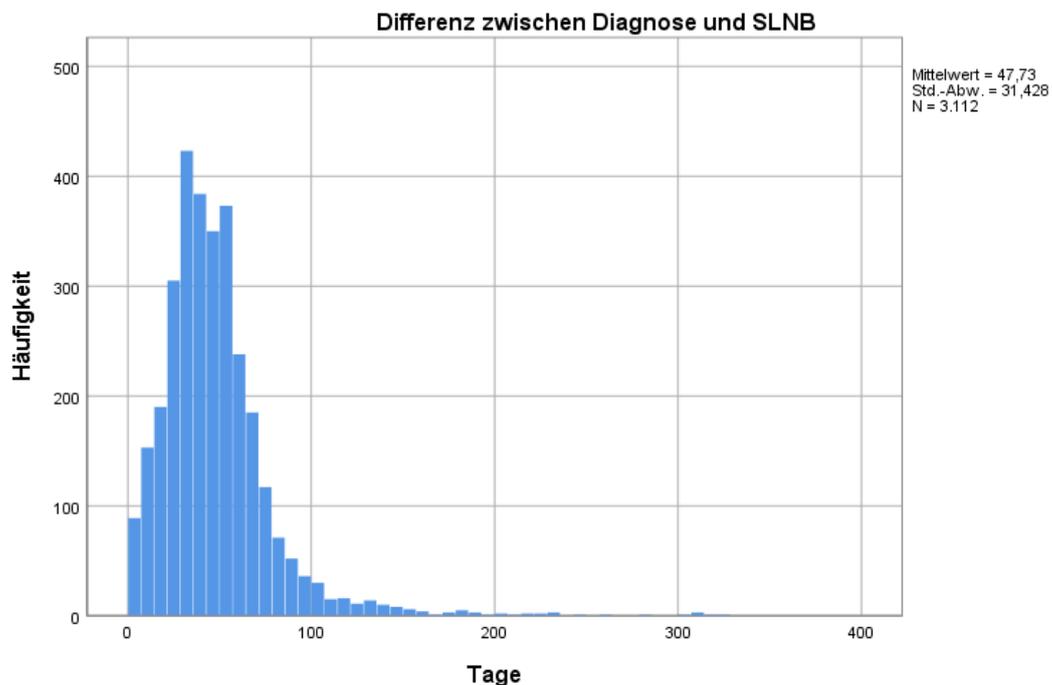


Abbildung 8 Differenz zwischen Erstdiagnose und Wächterlymphknoten Biopsie (SLNB) in Tagen

3.1.11 Selektive Lymphknotendisektion

Darüber hinaus erhielten Patienten mit positivem Sentinel Lymphknoten in 315 Fällen eine selektive Lymphadenektomie, bei welchen sich in 305 Fällen Metastasen in weiteren Lymphknoten zeigten.

3.2 Auswahl Einflussfaktoren

Durch den Median der Zeit zwischen Erstdiagnose und Wächterlymphknotenbiopsie von 43 Tagen wurden die Patienten in 2 Kohorten geteilt, größer 43 Tage sowie kleiner oder gleich 43 Tage.

Im Anschluss wurden Kreuztabellen mit Chi-Quadrat Tests erstellt, um mögliche Zusammenhänge und Assoziationen der Faktoren zu beschreiben.

Es zeigte sich kein Zusammenhang der Kreuztabellen und des Chi-Quadrat der Gruppen für Alter ($p=0,348$), Geschlecht ($p=0,988$), histologischer Typ ($p=0,157$), Ulzeration ($p=0,313$), Todesursache ($p=0,125$).

Ein statistisch signifikanter, wenngleich sehr geringer, Zusammenhang ($p<,05$) zeigte sich hingegen für Unterschiede der Gruppen bei der Lokalisation des Tumors, der Tumordicke, des Stadiums bei Erstdiagnose sowie des Stadiums im Verlauf.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Wächterlymphknoten-Biopsie und der Lokalisation konnte festgestellt werden ($\chi^2=34,5$; $p=,002$). Auffällig sind hier insbesondere die Lokalisationen am Kopf, Rücken und Fuß, bei denen stärkere Unterschiede in den Gruppen deutlich werden (siehe Tabelle 16). Die Stärke des Zusammenhangs ($CV=,106$; $p=.002$) ist allerdings als gering zu interpretieren¹.

¹ Cramers V ist eine Berechnung zur Interpretation der Stärke der festgestellten Zusammenhänge in der Kreuztabelle. Bei Werten zwischen 0,1 - 0,3 geht man von einem schwachen Zusammenhang aus. Von 0,4 - 0,5 von mittlerer Zusammenhang Stärke sowie bei > 0,5 von starkem Zusammenhang aus.

		<=43	>43	Gesamt
Lokalisation	Gesicht	119	96	215
	sonst. Kopf	111	53	164
	Hals	41	41	82
	Brust/Oberbauch	130	128	258
	Rücken	408	431	839
	Unterbauch	31	44	75
	Gesäß	23	28	51
	Äußeres Genital	7	5	12
	Oberarm	199	187	386
	Unterarm	65	85	150
	Hand	25	26	51
	Oberschenkel	153	162	315
	Unterschenkel	167	148	315
	Fuß	109	77	186
	Schleimhaut	4	3	7
	Gesamt		1592	1514
$\chi^2 (14) = 34,869, p = .002;$				
Cramers V=.106, p=.002				

Tabelle 16 Kreuztabelle Lokalisation inkl. Chi-Quadrat, gruppiert

Auch für die Tumordicke konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($\chi^2 (3) = 28,0 p = .000$; siehe Tabelle 17). Die Stärke des Zusammenhangs ist ebenfalls als gering zu interpretieren (CV= ,095, p=,000).

		<=43	>43	Gesamt
Tumordicke	bis 1,0 mm	163	248	411
	1,01 -2,0 mm	714	667	1381
	2,01-4 mm	478	390	868
	>4 mm	236	207	443
Gesamt		1591	1512	3103
$\chi^2 (3) = 28,0 p = .000$				
Cramers V=,095; p=,000				

Tabelle 17 Kreuztabelle Tumordicke inkl. Chi-Quadrat, gruppiert

Das Stadium bei der Erstdiagnose stellt ebenfalls einen erklärenden Faktor möglicher Gruppenunterschiede dar ($\chi^2 (8) = 25,83$ $p = .001$, siehe Tabelle 18). Der Zusammenhang ist allerdings auch hier als gering zu interpretieren (Cramers $V = ,091$, $p = ,001$).

		<=43	>43	Gesamt
Stadium bei Erstdiagnose	Stad. IA	51	82	133
	Stad. IB	630	611	1241
	Stad. IIA	327	271	598
	Stad. IIB	205	156	361
	Stad. IIC	85	77	162
	Stad. IIIA	121	138	259
	Stad. IIIB	135	143	278
	Stad. IIIC	29	21	50
Gesamt		1589	1499	3082
$\chi^2 (8) = 25,83$ $p = .001$				
Cramers $V = ,091$, $p = ,001$				

Tabelle 18 Kreuztabelle Stadium bei Erstdiagnose inkl. Chi-Quadrat, gruppiert

Zwischen der Gruppenzugehörigkeit und dem Stadium im Verlauf besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($\chi^2 (2) = 7,72$ $p = .021$), der jedoch ebenfalls als gering einzuordnen ist (Cramers $V = ,106$, $p = ,021$, siehe Tabelle 19).

		<=43	>43	Gesamt
Stadium im Verlauf	Stad. IIIB	66	63	129
	Stad. IIIC	44	40	84
	Stad. IV	295	174	469
Gesamt		405	277	682
$\chi^2 (2) = 7,72$ $p = .021$				
Cramers $V = ,106$, $p = ,021$				

Tabelle 19 Kreuztabelle Stadium im Verlauf inkl. Chi-Quadrat, gruppiert

3.3 Überlebensanalyse

Mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode soll im nächsten Schritt der Zusammenhang des Zeitpunktes der Sentinel-Lymphknotenbiopsie auf das Gesamtüberleben, die Stadienänderung sowie das tumorfreie Intervall untersucht werden.

3.3.1 Überlebenszeitanalyse allgemein

Für diese Analyse wurden nur Patienten mit der Todesursache „Malignes Melanom“ eingeschlossen. Zusätzlich wurden nur Patienten in die Analyse aufgenommen, deren Todesdatum innerhalb von 10 Jahren nach Erstdiagnose lag, da nach diesem Zeitraum die Nachuntersuchungszeit abgeschlossen ist. Die Summe der analysierten Patienten verringerte sich somit auf N=2755. In dem beobachteten Zeitraum kam es zu 293 Todesfällen mit Todesursache Melanom, 89,4% der Patienten (n=2462) überlebten (siehe Tabelle 20).

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		N	Prozent
2755	293	2462	89,4%

Tabelle 20 Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Das mediane Überleben der Patienten ab Diagnose betrug 106,1 Monate im Mittel (95%-KI [105; 108]) mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,75 Monaten (siehe Tabelle 21; Abbildung 9).

Mittelwert	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
106,1	0,75	104,61	107,544

Tabelle 21 Mittelwerte für die Überlebenszeit

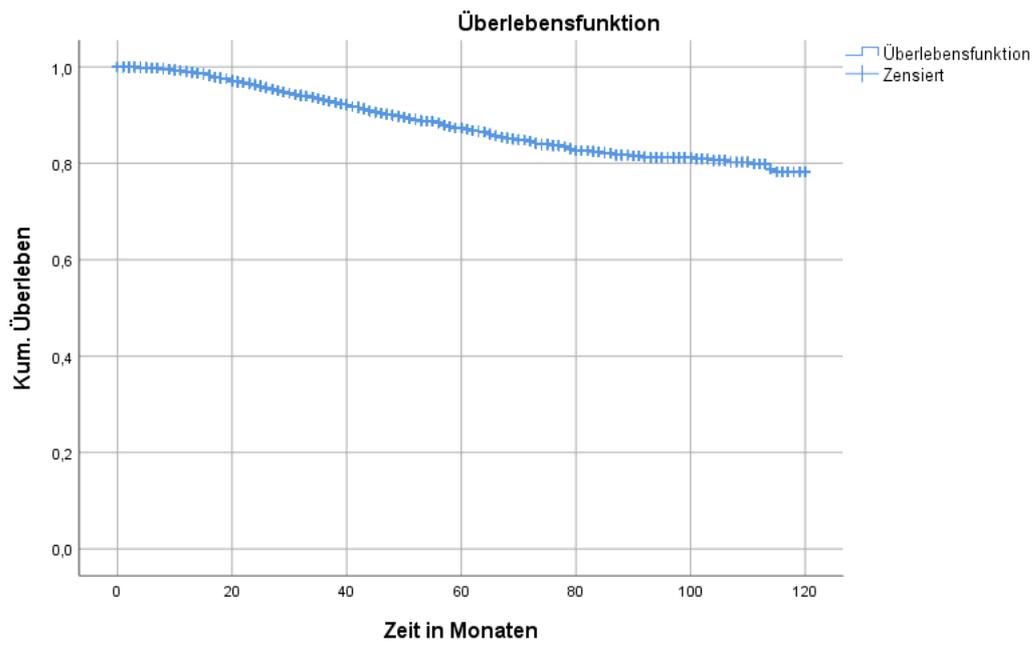


Abbildung 9 Kaplan-Meier: Gesamtüberleben

3.1.1.1 Überleben nach Alter, Geschlecht & Ulzeration

Im Anschluss wurde für verschiedene Faktoren das Überleben mittels Kaplan-Meier berechnet. Zuerst wurden 2 Gruppen mit ≤ 60 Jahren bei Erstdiagnose sowie >60 Jahre erstellt. Das Überleben für die Gruppe ≤ 60 Jahre lag bei 109 Monaten (95% KI: [107; 110]) und für die Gruppe >60 Jahre bei 104 (95% KI: [102; 108]). Der Unterschied zeigte sich mit $p < 0.001$ signifikant, ein höheres Alter sorgte statistisch signifikant für ein niedrigeres Überleben (siehe Tabelle 22, Abbildung 10).

Faktor	n gesamt	n Ereignisse	n zensiert	Mittelwert Überleben (Monaten)	95%-KI	Log Rank (p)
Alter gesamt	2755	293	2462 (89,4%)	106	105; 198	,001
Alter ≤ 60	1293	121	1172 (90,6%)	109	107; 110	
Alter >60	1462	172	1290 (88,2%)	104	102; 108	
Geschlecht gesamt	2753	293	2460 (89,4%)	106	105; 108	,001
männlich	1500	182	1318 (87,9%)	104	102; 106	
weiblich	1253	111	1142 (91,1%)	109	107; 111	
Ulzeration gesamt	2753	293	2460 (89,4%)	106	105; 108	,000
Ja	831	176	655 (78,8%)	92	89; 96	
nein	1922	117	1805 (93,9%)	112	111; 113	

Tabelle 22 Kaplan-Meier Faktoren Übersicht

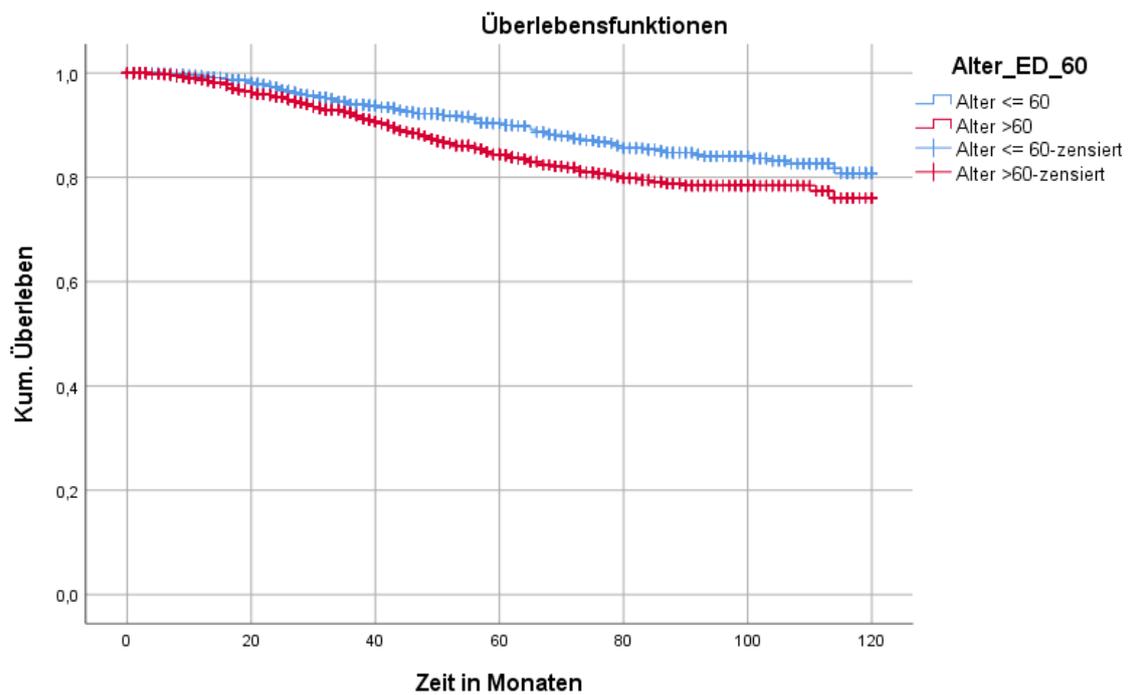


Abbildung 10 Kaplan-Meier: Überleben gesamt, Altersgruppen ≤ 60 Jahre und >60 Jahre, $p < 0.001$

Der Kaplan-Meier für die Geschlechter lag bei 104 Monaten (95% KI: [102; 106]) für Männer und 109 Monaten (95% KI: [107; 111]) bei Frauen. Der Unterschied zeigte sich mit $p < 0.001$ signifikant (Tabelle 22, Abbildung 11).

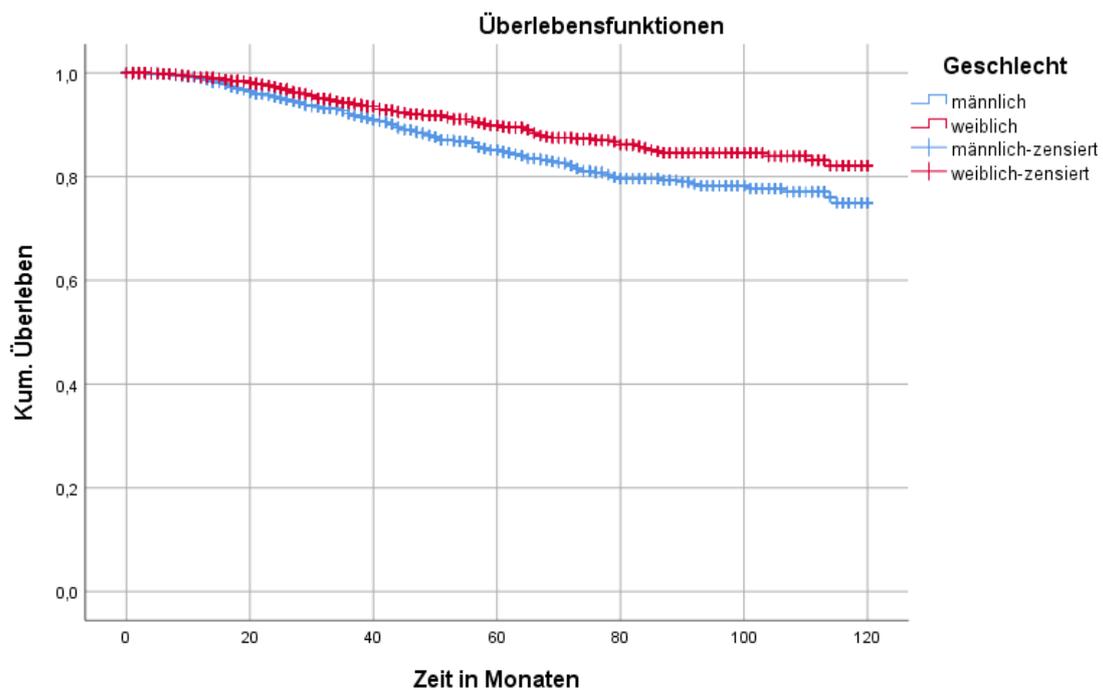


Abbildung 11 Kaplan-Meier: Überleben gesamt, nach Geschlecht, $p < 0.001$

Das Überleben bei Ulzeration des Primärtumors lag bei 92 Monaten (95% KI: [89; 96]). Im Gegensatz dazu lag das Überleben ohne Ulzeration des Primärtumors bei 112 Monaten (95% KI: [111; 113]). Der Unterschied zeigte sich mit $p < 0.000$ signifikant, Patienten ohne Ulzeration bei der Erstdiagnose haben einen höheren Mittelwert für das Überleben als Patienten mit Ulzeration (Tabelle 22, Abbildung 12).

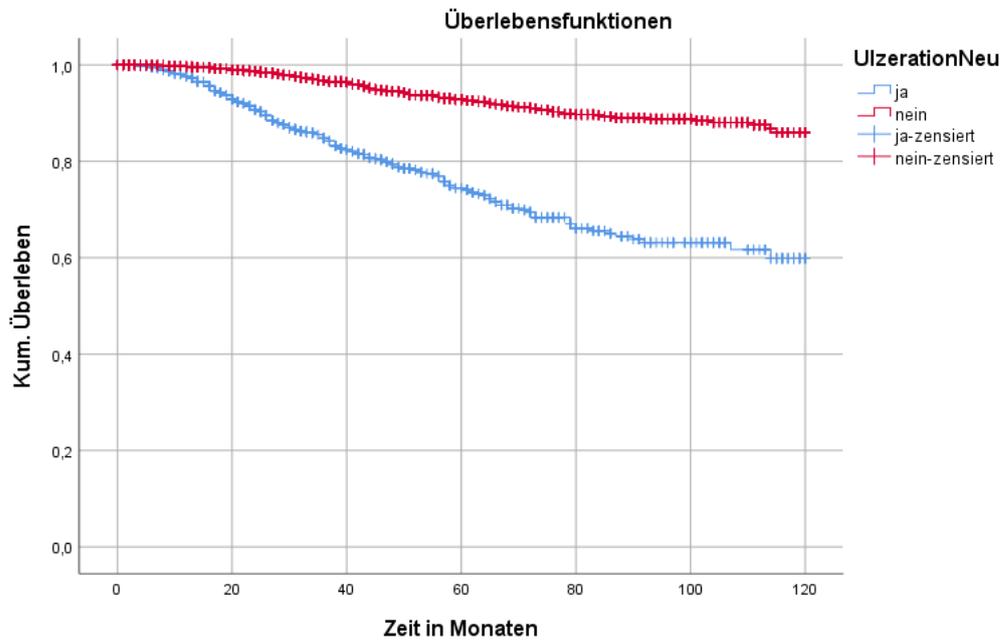


Abbildung 12 Kaplan-Meier: Überleben gesamt, bei Ulzeration des Primärtumors, $p < 0.000$

3.1.1.2 Überleben nach SLNB Status

Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen Patienten mit positivem Wächterlymphknoten (n=504) und Patienten mit negativem Wächterlymphknoten (n=2251). Im Durchschnitt lag das Überleben bei Patienten mit positivem Wächterlymphknoten bei 90 Monaten (95%-KI [85; 95]), es überlebten im Mittel des beobachteten Zeitraums 77,4%. Bei negativem Wächterlymphknoten lag es bei 110 Monaten und einem Überleben von 92% (95%-KI [108; 111]) im Mittel des beobachteten Zeitraums. Der Gruppenunterschied zeigte sich mit $p < 0.000$ signifikant (siehe Tabelle 23, Abbildung 13).

Faktor LK Status	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N zensiert	Mittelwert Überleben (Monaten)	95%-KI	Log Rank (p)
nein	2251	179	2072 (92%)	110	108; 111	,000
ja	504	114	390 (77,4%)	90	85; 95	
Gesamt	2755	293	2462 (89,4%)	106	195; 198	

Tabelle 23 Kaplan-Meier: Überleben nach SLNB Status, binär

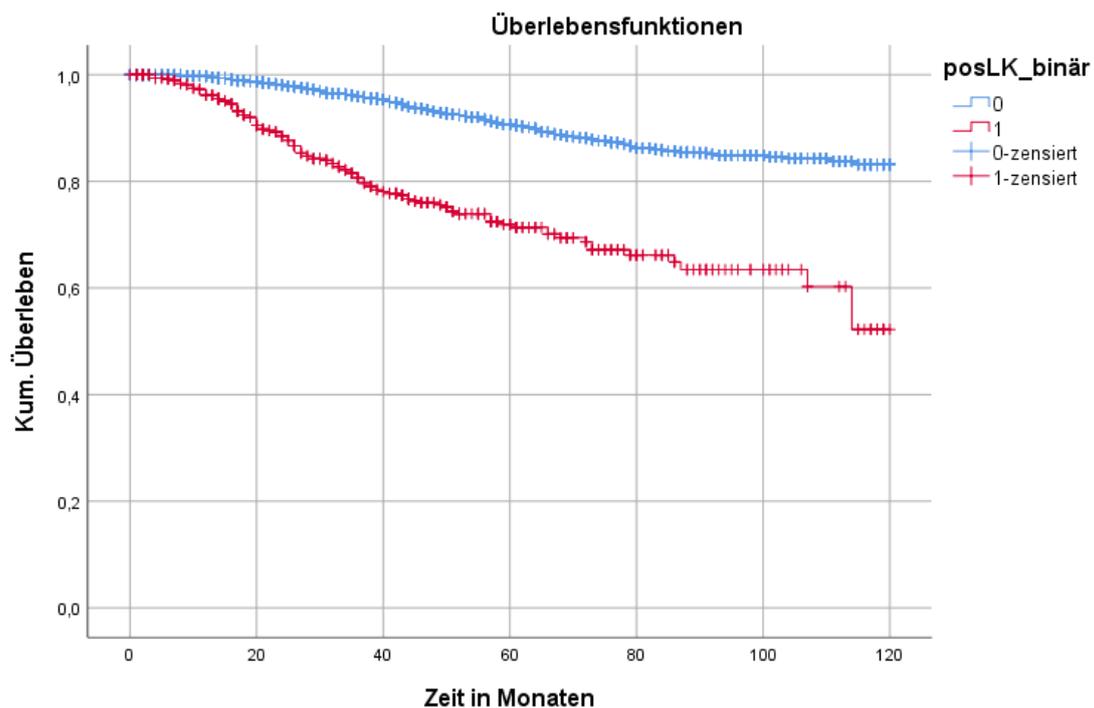


Abbildung 13 Kaplan-Meier: Überleben nach SLNB Status, binär, $p < 0.000$

3.1.1.3 Überleben nach Tumordicke

Das Überleben nach Tumordicke ergab für eine Tumordicke bis 1,0 mm bei 379 Patienten ein Überleben von 98% ($n=370$) und 9 Todesfällen nach 116 Monaten im Mittel während des beobachteten Zeitraums. Gefolgt von einer Dicke 1,01 bis 2,0 mm mit gesamt 1206 Patienten, von welchen 95% ($n=1142$) überleben. Es ereigneten sich hier 64 Todesfälle nach durchschnittlich 113 Monaten. Ab einer Tumordicke von 2,01 bis 4,0 mm mit 752 Patienten überlebten 84% ($n=633$) und es ereigneten sich 119 Todesfälle nach durchschnittlich 100 Monaten. Größer 4 mm ergab für 410 Patienten ein Überleben von 76% ($n=310$) und 100 Todesfälle nach 88 Monaten im Mittel. Der Gruppenunterschied zeigte sich mit $p < 0,000$ signifikant (siehe Tabelle 24, Abbildung 14).

Tumordicke (mm)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N zensiert	Mittelwert Überleben (Monaten)	95%-KI	Log Rank (p)
bis 1,0 mm	379	9	370 (98%)	116	113;119	,000
1,01 -2,0 mm	1206	64	1142 (95%)	113	112;115	
2,01-4 mm	752	119	633 (84%)	100	97;103	
>4 mm	410	100	310 (76%)	88	83;93	
Gesamt	2747	292	2455 (89%)	106	105;108	

Tabelle 24 Kaplan-Meier: Überleben nach Tumordicke in mm

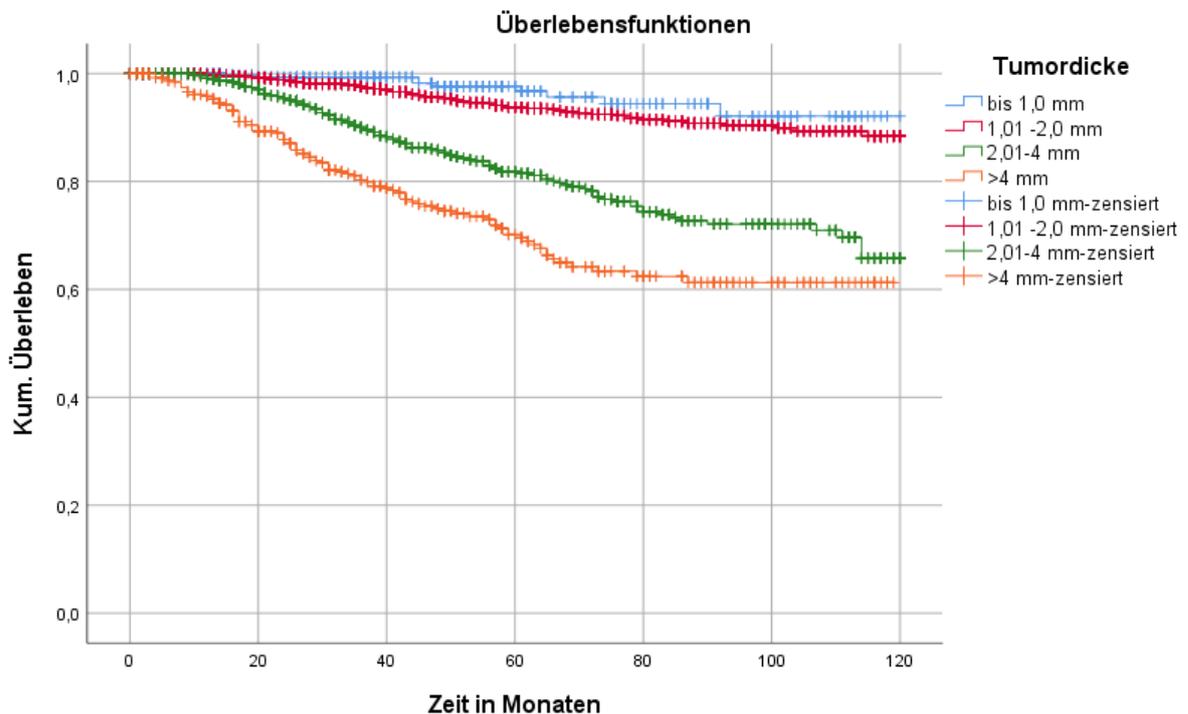


Abbildung 14 Kaplan-Meier: Überleben Tumordicke in mm, $p < 0.000$

3.1.1.4 Überleben nach Stadium bei Erstdiagnose

Das Gesamtüberleben nach Stadium zeigte ein Überleben mit 97% (n=1183) im Stadium I, 41 Todesfällen unter 1224 Patienten nach durchschnittlich 115 Monaten. Danach folgt das Stadium II mit 87% Überleben (n=851) und 128 Todesfällen unter 979 Patienten nach im Schnitt 103 Monaten. Im Stadium III zeigte sich ein Überleben von 78% (n=419) mit 120 Todesfällen unter 539 Patienten nach 91 Monaten. Die Gruppenunterschiede zeigten sich mit $p < 0,000$ signifikant (siehe Tabelle 25, Abbildung 15).

Stadium bei ED	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N zensiert	Mittelwert Überleben (Monaten)	95%-KI	Log Rank (p)
Stad. I	1224	41	1183 (97%)	115	114;117	,000
Stad. II	979	128	851 (87%)	103	101;106	
Stad. III	539	120	419 (78%)	91	86;95	
Gesamt	2748	293	2455 (89%)	106	105;108	

Tabelle 25 Überleben nach Tumor Stadien bei Erstdiagnose

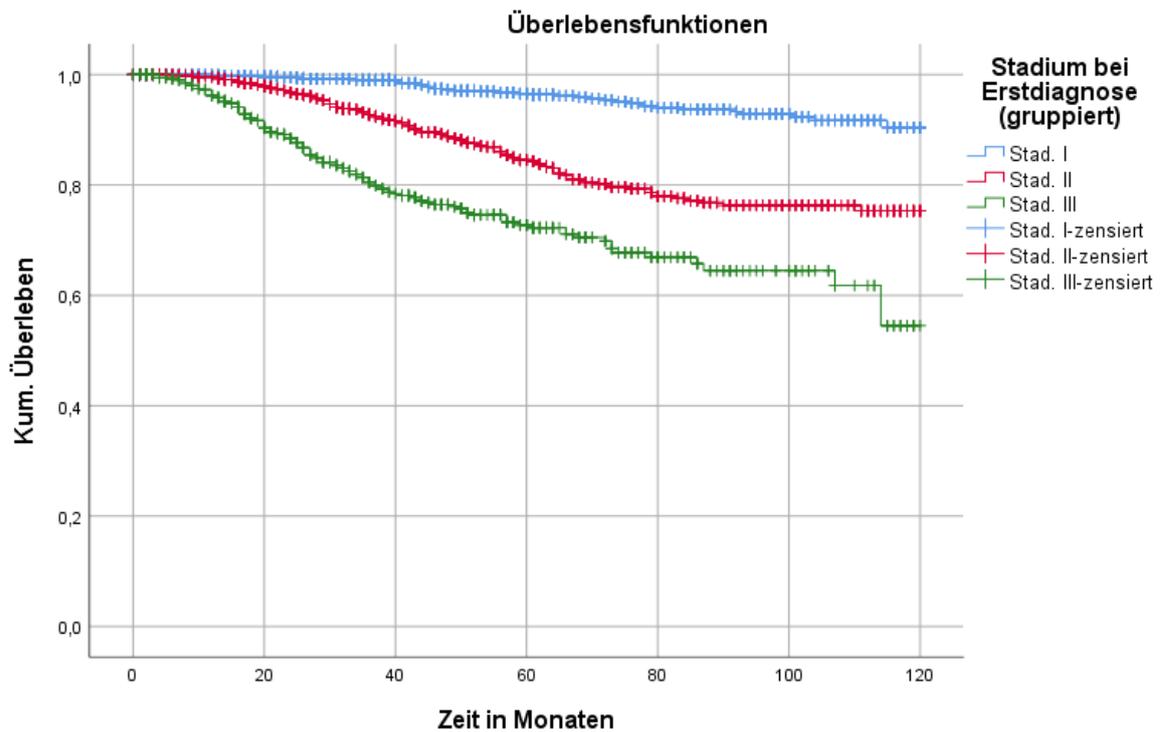


Abbildung 15 Kaplan-Meier: Überleben nach Tumor Stadien bei Erstdiagnose

3.3.2 Überlebenszeitanalyse nach Kohorten

3.1.1.5 Überleben der Kohorten, nach Zeitpunkt der Wächterlymphknotenbiopsie

Um die Unterschiede im Zeitpunkt der Wächterlymphknotenbiopsie darzustellen, wurde auf Basis des Medians (MD=43 Tage) das Patientenkollektiv in zwei Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 26). Diese Gruppenzugehörigkeit stellt im Folgenden die Basis für die Gruppenunterschiede in der Überlebenszeitanalyse dar.

Das Überleben der Kohorten nach Aufteilung durch den Median von 43 in kleiner/gleich 43 Tage und größer 43 Tage ergab ein Überleben von 85% (n=1326) für Patienten in der Kohorte ≤ 43 Tage (n=1426) und 199 Todesfälle nach durchschnittlich 103 Monaten.

Für die Kohorte >43 Tage (n=1426) ergab die Berechnung ein Überleben von 93% (n=1332) und 94 Todesfälle nach durchschnittlich 110 Monaten. Die Gruppenunterschiede zeigte sich mit $p < 0,000$ signifikant (siehe Tabelle 26, Abbildung 16).

Überleben nach SLNB	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N zensiert	Mittelwert Überleben (Monaten)	95%-KI	Log Rank (p)
≤43 Tage	1326	199	1127 (85%)	103	101;105	,000
>43 Tage	1426	94	1332 (93%)	110	108;112	
Gesamt	2752	293	2459 (89%)	106	105;108	

Tabelle 26 Kaplan-Meier: Überleben nach SLNB Kohorten, Teiler 43 Tage

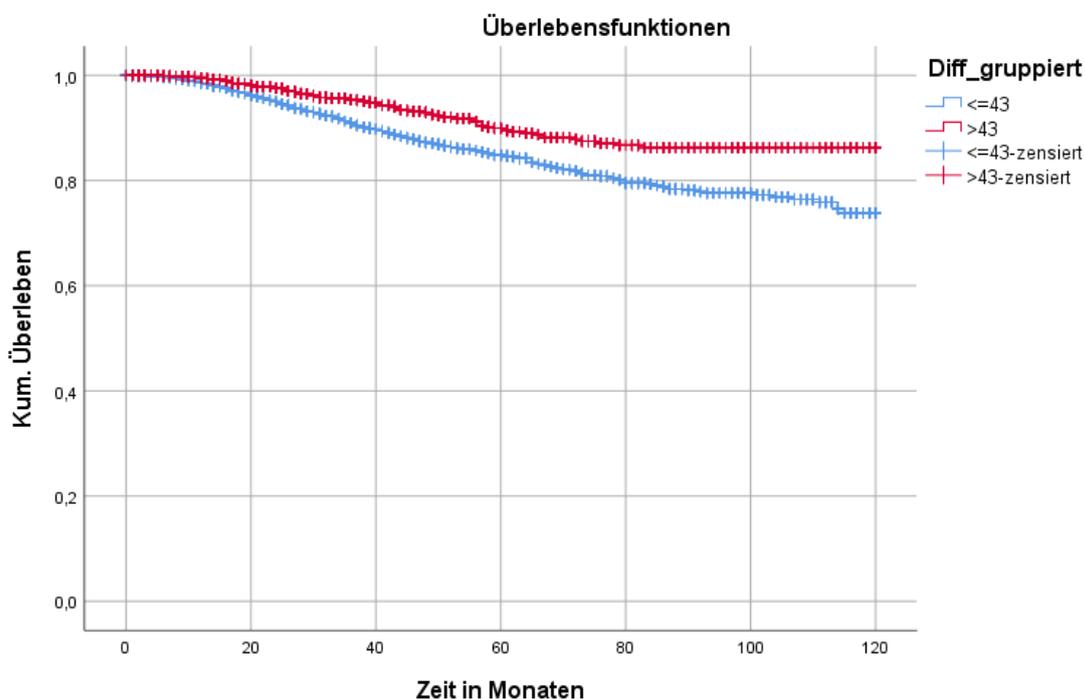


Abbildung 16 Kaplan-Meier: Überleben nach SLNB Kohorten, Teiler 43 Tage, $p < 0.000$

3.1.1.6 Überleben der Kohorten nach Tumordicke

Zur weiteren Beurteilung der Einflussfaktoren wurde eine Kaplan-Meier Berechnung durchgeführt mit einer Gruppierung der Tumordicke $\leq 2,0$ mm und $>2,0$ mm Tumordicke nach Breslow. Zudem wurden die Kohorten einbezogen ≤ 43 Tage als früh sowie >43 Tage, als spät bezeichnet. Die Gruppenunterschiede zeigte sich mit $p < 0,000$ signifikant (siehe Tabelle 27, Abbildung 17).

Den niedrigsten Mittelwert Überleben stellte die Gruppe „Früh, $>2,0$ mm TD“ dar (Mittelwert Überleben=93 Monate), gefolgt von der Gruppe „Spät, $>2,0$ mm TD“ (Mittelwert Überleben=100 Monate) (siehe Tabelle 27). Der höchste Wert für das Überleben war in der Gruppe „Spät, $\leq 2,0$ mm TD“ (98%) mit 117 Monaten zu finden, gefolgt von der Gruppe „Früh, $\leq 2,0$ mm TD“ mit 112 Monaten und 93% Überleben.

Tumordicke, gruppiert	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N zensiert	Mittelwert Überleben (Monaten)	95%-KI	Log Rank (p)
Früh, $\leq 2,0$ mm TD	727	54	673 (93%)	112	110;114	,000
Früh, $>2,0$ mm TD	597	144	453 (76%)	93	89;96	
Spät, $\leq 2,0$ mm TD	856	19	837 (98%)	117	115;118	
Spät, $>2,0$ mm TD	564	75	489 (89%)	100	96;104	
Gesamt	2744	292	2452 (89%)	105	105;108	

Tabelle 27 Kaplan-Meier: Kohorten: Überleben in Monaten nach Tumordicke in mm

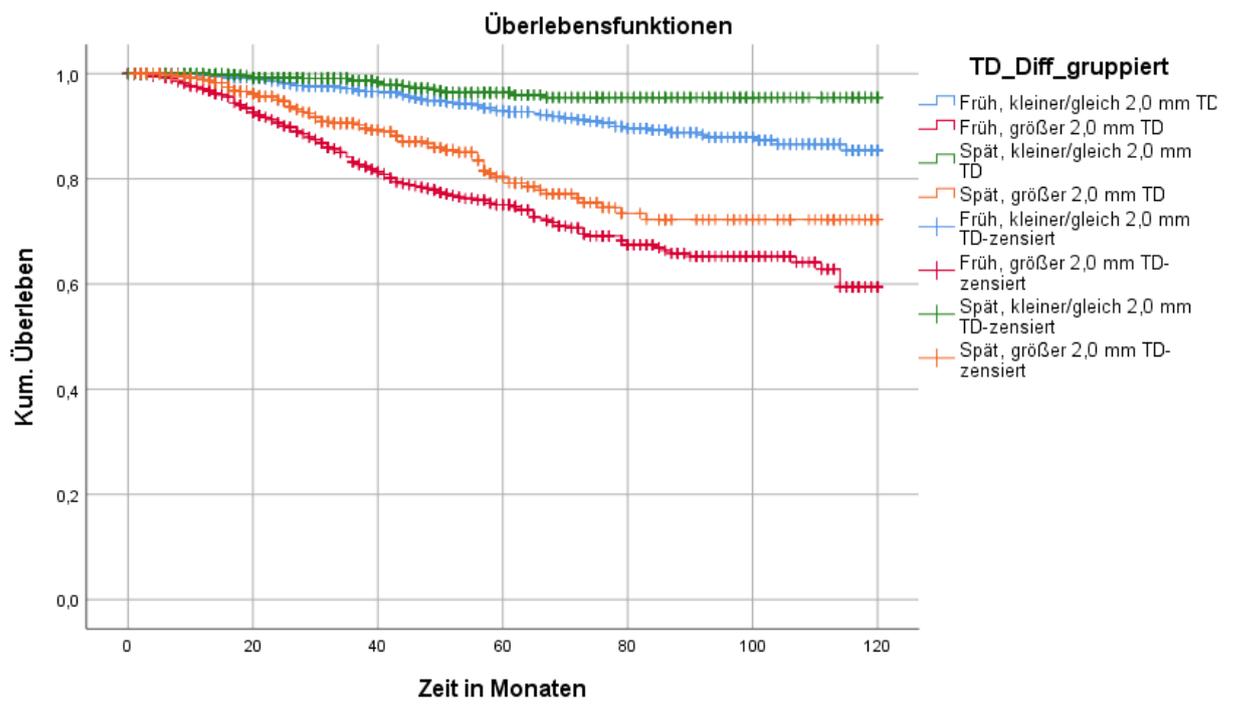


Abbildung 17 Kaplan-Meier: Kohorten: Überleben in Monaten nach Tumordicke in mm, $p < 0.000$

3.1.1.7 Überleben der Kohorten nach Stadium bei Erstdiagnose

Zur weiteren Beurteilung der Einflussfaktoren erfolgte eine Kaplan-Meier Berechnung zum Überleben der Kohorten nach Stadium bei Erstdiagnose.

Bei den Kohorten wurde ≤ 43 Tage als früh sowie >43 Tage als spät bezeichnet. Bei den Stadien wurde zum Zweck der besseren Darstellbarkeit Stadium I und II sowie Stadium III zusammengefasst. Die Gruppenunterschiede zeigten sich mit $p < 0,000$ signifikant (siehe Tabelle 28, Abbildung 18).

Den niedrigsten Mittelwert Überleben stellte die Gruppe „Spät, Stadium III“, dar (Mittelwert Überleben=95 Monate), während der höchste Mittelwert in der Gruppe „Spät, Stadium I & II“ (Mittelwert Überleben=113 Monate) zu verzeichnen war (siehe Tabelle 28). Der höchste Wert für das Überleben war in der Gruppe „Spät, Stadium I & II“ (96%) zu finden, während der niedrigste Wert für das Überleben die Gruppe „Früh, Stadium III“ (71%) betraf.

Stadium bei Erstdiagnose, gruppiert	Gesamt	Anzahl der Ereignisse	N zensiert	Mittelwert Überleben (Monaten)	95%-KI	Log Rank (p)
Früh, Stadium I & II	1069	124	945 (88%)	107	105; 109	,000
Früh, Stadium III	256	75	181 (71%)	86	79; 92	
Spät, Stadium I & II	1131	45	1086 (96%)	113	112; 115	
Spät, Stadium III	289	49	240 (83%)	95	89; 101	
Gesamt	2745	293	2452 (89%)	106	105; 108	

Tabelle 28 Kaplan-Meier: Kohorten: Überleben in Monaten Stadium bei Erstdiagnose (ED)

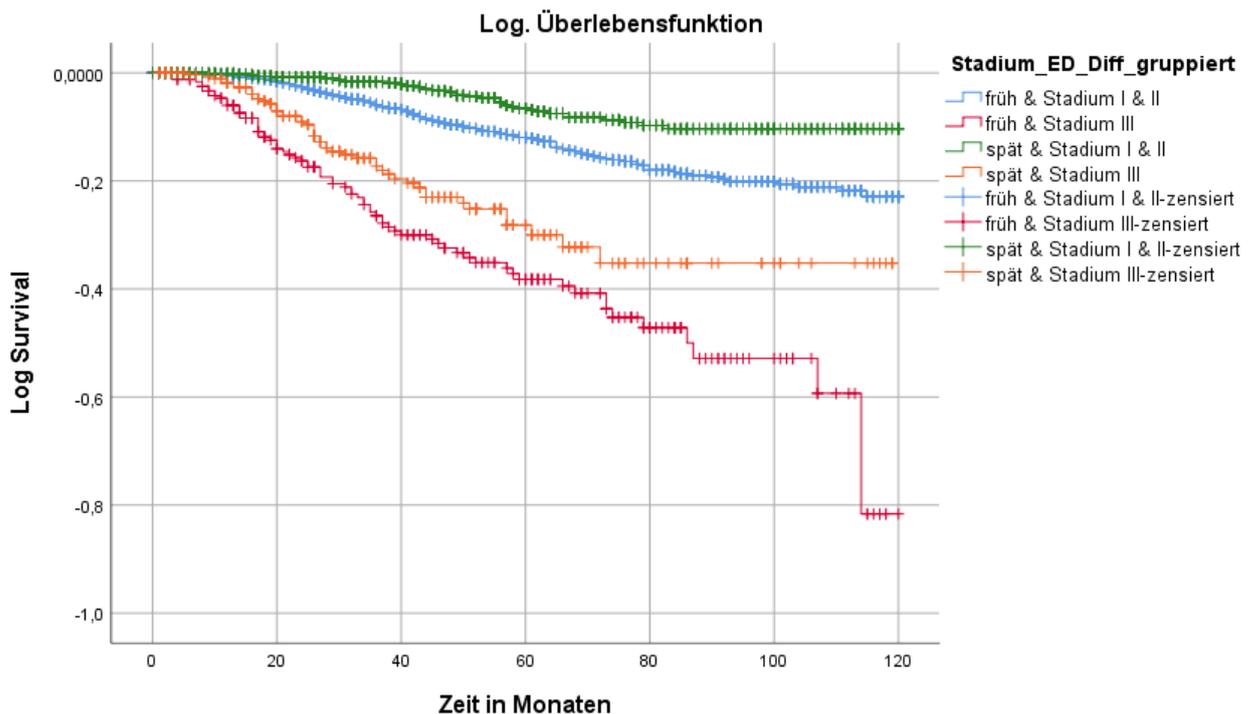


Abbildung 18 Kaplan-Meier: Kohorten: Überleben in Monaten nach Stadium bei Erstdiagnose, $p < 0.000$

3.1.1.8 Überleben der Kohorten nach Alter

Zur weiteren Beurteilung der Einflussfaktoren erfolgte eine Kaplan-Meier Berechnung zum Überleben der Kohorten nach dem Alter bei Erstdiagnose. Hierzu wurden die bereits gebildete Unterteilung in ≤ 60 Jahre sowie > 60 Jahre bei Erstdiagnose verwendet.

Bei den Kohorten ≤ 43 Tage wurde als früh sowie > 43 Tage, als spät bezeichnet. Die Kurven kreuzten, Signifikanz mittels Log-rank Test daher nicht zu beurteilen. (siehe Tabelle 29, Abbildung 19).

Den niedrigsten Mittelwert Überleben stellte die Gruppe „Früh, > 60 Jahre“, dar (Mittelwert Überleben = 100 Monaten), während der höchste Mittelwert in der Gruppe Spät, ≤ 60 Jahre (Mittelwert Überleben=122) zu verzeichnen war (siehe Tabelle 29). Diese Gruppe konnte auch den höchsten Wert für das Überleben aufweisen (95%), während der niedrigste Wert für das Überleben in der Gruppe Früh, > 60 Jahre nachweisbar war (84%) (siehe Tabelle 29, Abbildung 19).

Alter, gruppiert	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N zensiert	Mittelwert Überleben (Monaten)	95%-KI
Früh, ≤60 Jahre	628	86	542 (86%)	106	103;109
Früh, >60 Jahre	98	113	585 (84%)	100	97;104
Spät, ≤60 Jahre	662	35	627 (95%)	112	110;104
Spät, >60 Jahre	764	59	705 (92%)	108	105;111
Gesamt	2752	293	2459 (89%)	106	105;108

Tabelle 29 Kaplan-Meier: Kohorten: Überleben in Monaten nach dem Alter

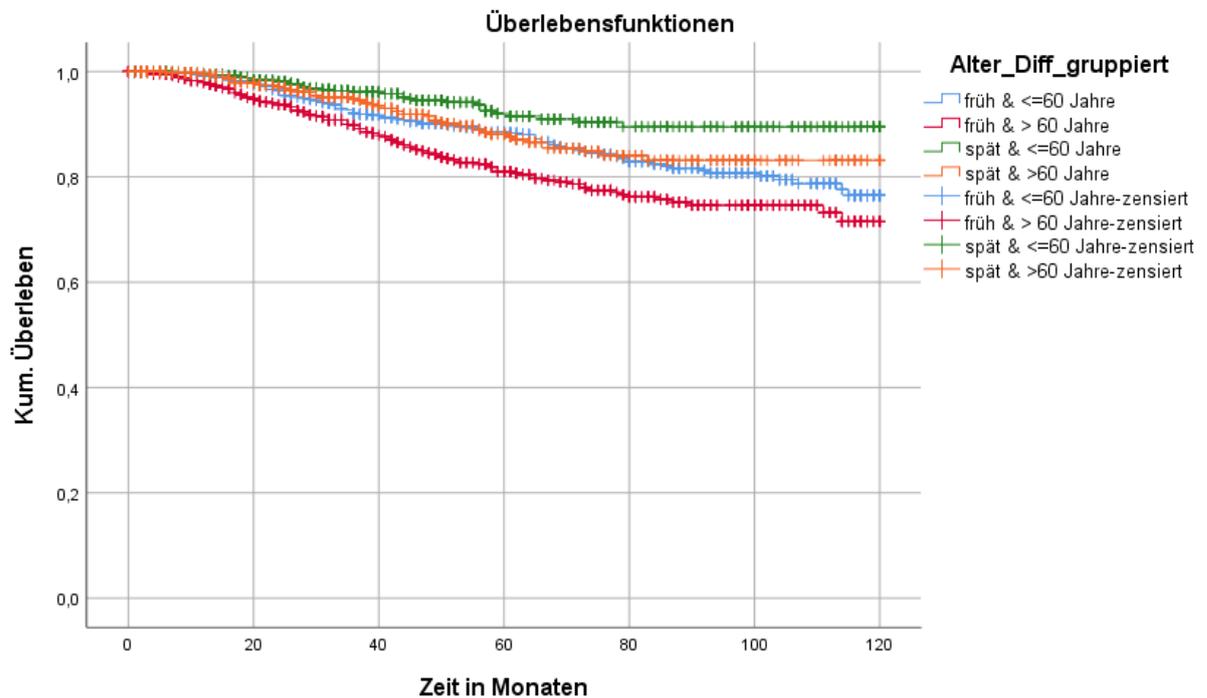


Abbildung 19 Kaplan-Meier: Kohorten: Überleben in Monaten nach dem Alter, Kurven kreuzen

3.1.1.9 Überleben nach Kohorten und Ulzeration des Primärtumors

Zur weiteren Beurteilung der Einflussfaktoren erfolgte eine Kaplan-Meier Berechnung zum Überleben der Kohorten mit dem Faktor der Ulzeration des Primärtumors.

Bei den Kohorten ≤ 43 Tage wurde als früh sowie >43 Tage, als spät bezeichnet. Die Gruppenunterschiede zeigte sich mit $p < 0,000$ signifikant (siehe Tabelle 30, Abbildung 20).

Den niedrigsten Mittelwert Überleben stellte die Gruppe „Früh, mit Ulzeration“, dar (Mittelwert Überleben = 88 Monate), während der höchste Mittelwert in der Gruppe „Spät, ohne Ulzeration“ (Mittelwert Überleben=115) zu verzeichnen war (siehe Tabelle 30). Diese Gruppe konnte auch den höchsten Wert für das Überleben aufweisen (97%), während der niedrigste Wert für das Überleben in der Gruppe „Früh, mit Ulzeration“ zu finden war.

Ulzeration, gruppiert	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N zensiert	Mittelwert Überleben (Monaten)	95%-KI	Log Rank (p)
Früh, mit Ulzeration	408	115	293 (72%)	88	83;93	,000
Früh, ohne Ulzeration	918	84	834 (91%)	110	108;112	
Spät, mit Ulzeration	423	61	362 (86%)	98	93;103	
Spät, ohne Ulzeration	1001	33	968 (97%)	115	113;117	
Gesamt	2750	293	2457 (89%)	106	105;108	

Tabelle 30 Kaplan-Meier: Kohorten: Überleben in Monaten und Ulzeration des Primärtumors

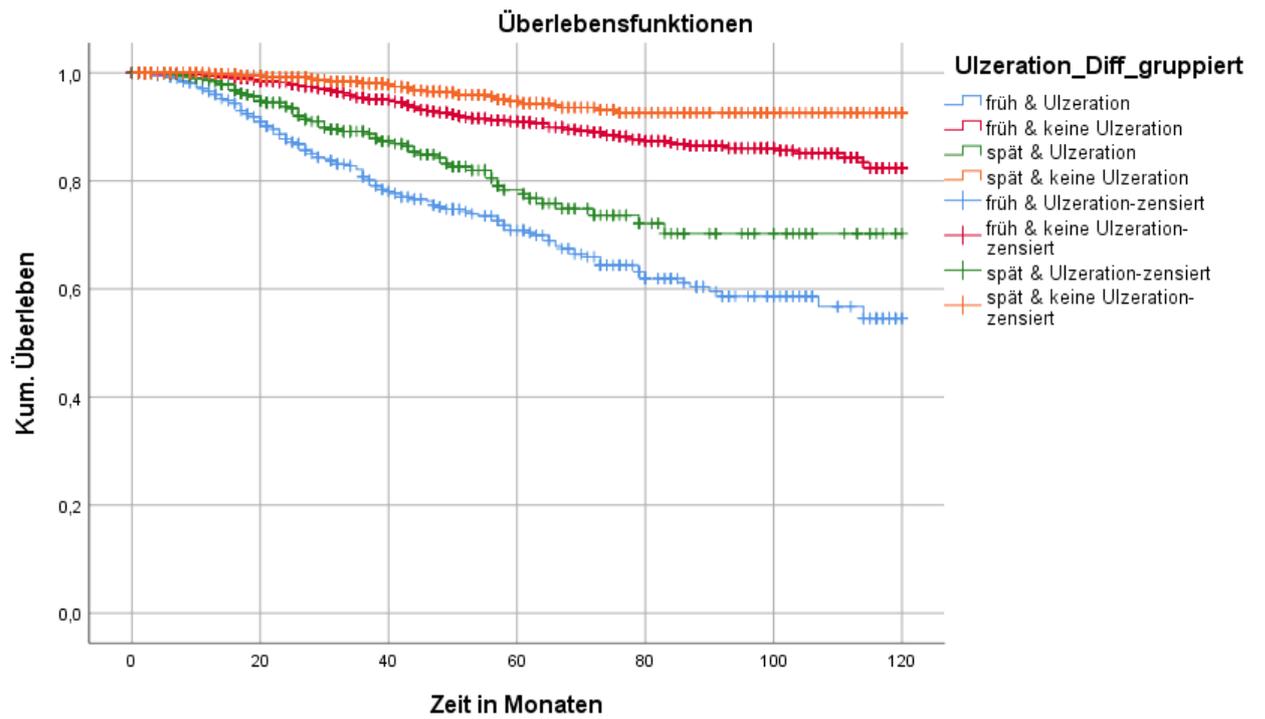


Abbildung 20 Kaplan-Meier: Kohorten: Überleben in Monaten und Ulzeration des Primärtumors, $p < 0.000$

3.1.1.10 Eintritt von Stadium IV im Verlauf nach Kohorten

Analog der Überlebensanalyse mit Ereignis des Todes wurde hier als Ereignis das Erreichen von Stadium IV nach der Kohortenzugehörigkeit als ergänzenden Faktor dargestellt. Bei den Kohorten ≤ 43 Tage wurde als früh sowie >43 Tage, als spät bezeichnet. Gruppenunterschiede bei kreuzenden Kurven mittels Log-rank Test Signifikanz nicht zur beurteilen (siehe Tabelle 31, Abbildung 21). Der Zeitpunkt der Wächterlymphknotenbiopsie hat demnach keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Stadienveränderung des Melanoms hin zum Stadium IV.

Stadium IV, gruppiert	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N zensiert	Mittelwert St.IV (Monaten)	95%-KI
≤ 43 Tage	1326	327	99 (75%)	95	93; 97
>43 Tage	1426	255	1171 (82%)	94	91; 96
Gesamt	2752	582	2170 (79%)	94	92; 96

Tabelle 31 Kaplan-Meier: Kohorten: Überleben bei Erreichen von Stadium IV

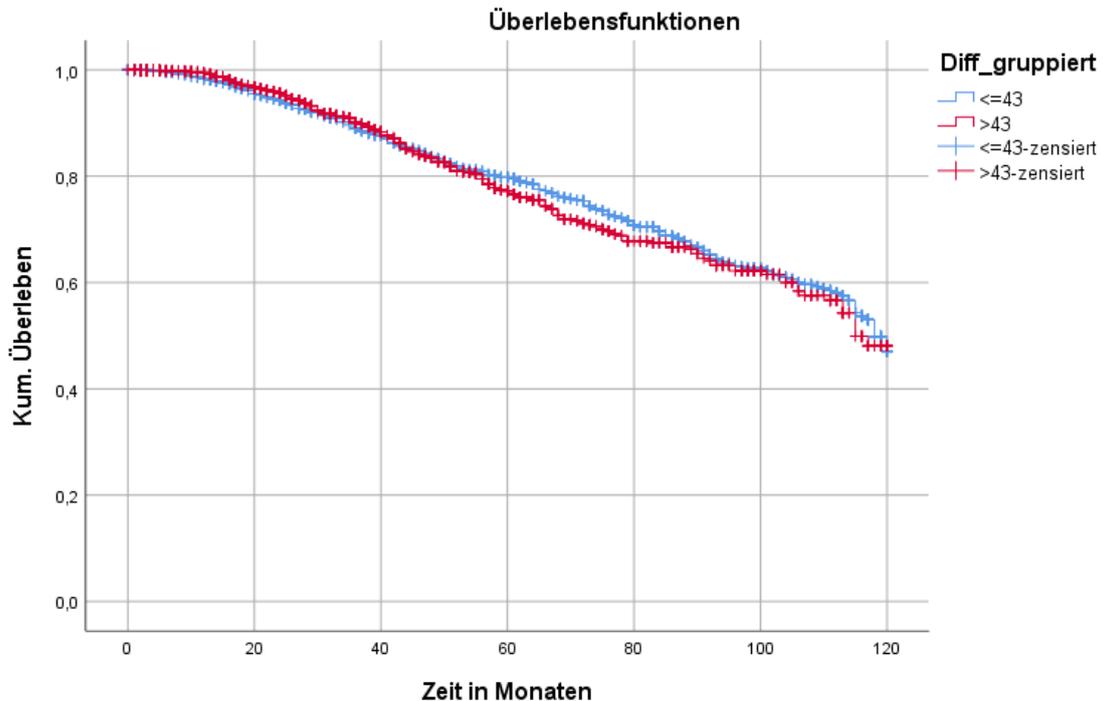


Abbildung 21 Kaplan-Meier: Kohorten: Eintritt von Stadium IV, Kurven kreuzen

3.1.1.11 Eintreten von Stadium IV der Kohorten und der Tumordicke

Zudem erfolgte eine Kaplan-Meier Berechnung zum Eintreten von Stadium IV geteilt in die Kohorten und der Tumordicke des Primärtumors.

Zuvor war, zur besseren Übersicht, eine Gruppierung der Tumordicke $\leq 2,0$ mm Tumordicke nach Breslow und $>2,0$ mm erfolgt.

Auch die Kohorten wurden zur Beantwortung der zentralen Forschungsfrage wieder mit einbezogen, die frühe Gruppe mit ≤ 43 Tage sowie die späte Gruppe mit >43 Tage Differenz zwischen Erstdiagnose und Wächterlymphknotenbiopsie. Bei sich kreuzenden Variablen zeige sich der Log Rank als unzulässig (siehe Abbildung 22). Die Tabellen befinden sich im Anhang (siehe Tabelle 39).

Ein statistischer Zusammenhang zwischen Tumordicke sowie Zeitpunkt der Sentinel-Wächterlymphnotenbiopsie und einer möglichen Stadienänderung konnte demnach nicht festgestellt werden.

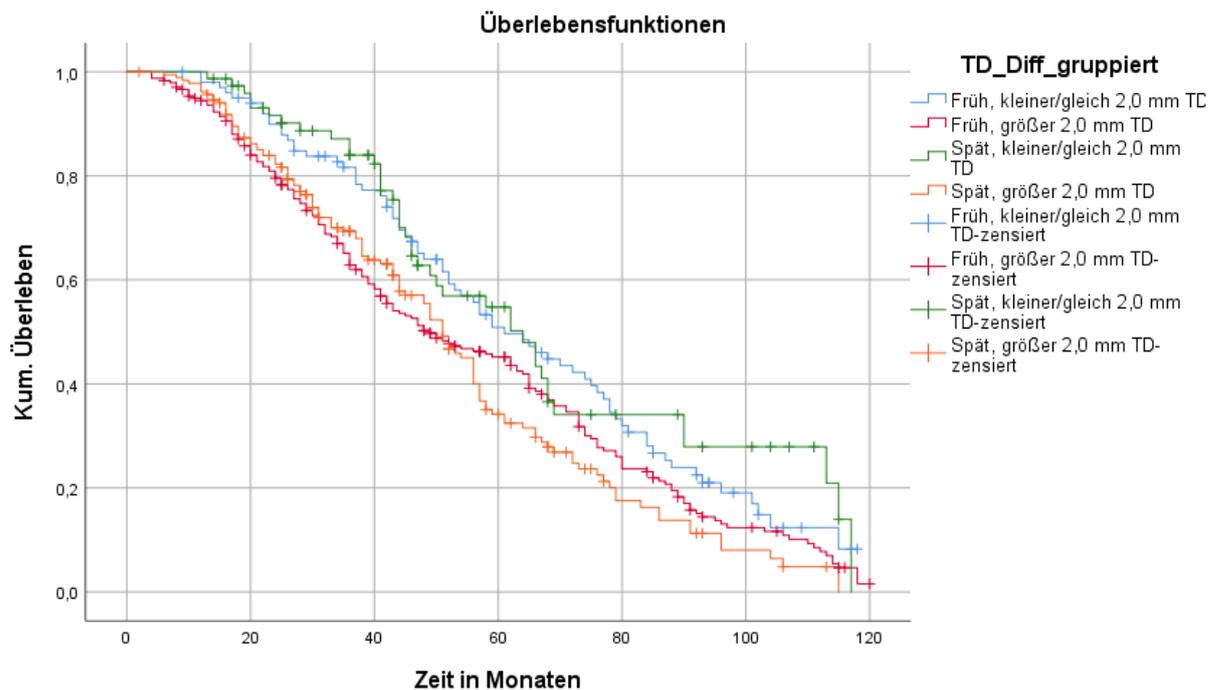


Abbildung 22 Kaplan-Meier: Eintreten von Stadium IV im Verlauf nach Kohorten und Tumordicke

3.1.1.12 Eintreten von Stadium IV der Kohorten und Stadium bei Erstdiagnose

Des Weiteren erfolgte eine Kaplan-Meier Berechnung zum Eintreten von Stadium IV geteilt in die Kohorten und dem Stadium bei Erstdiagnose.

Die Kohorten ≤ 43 Tage wurde als früh sowie >43 Tage, als spät bezeichnet. Bei den Stadien wurde zum Zweck der besseren Darstellbarkeit Stadium I und II sowie Stadium III gruppiert.

Bei sich kreuzenden Variablen zeige sich der Log-rank als unzulässig (Abbildung 23). Die Tabellen befinden sich im Anhang (Tabelle 40).

Ein statistischer Zusammenhang zwischen Stadium bei Erstdiagnose sowie Zeitpunkt der Sentinel-Wächterlymphnotenbiopsie und einer Stadienänderung konnte demnach nicht festgestellt werden.

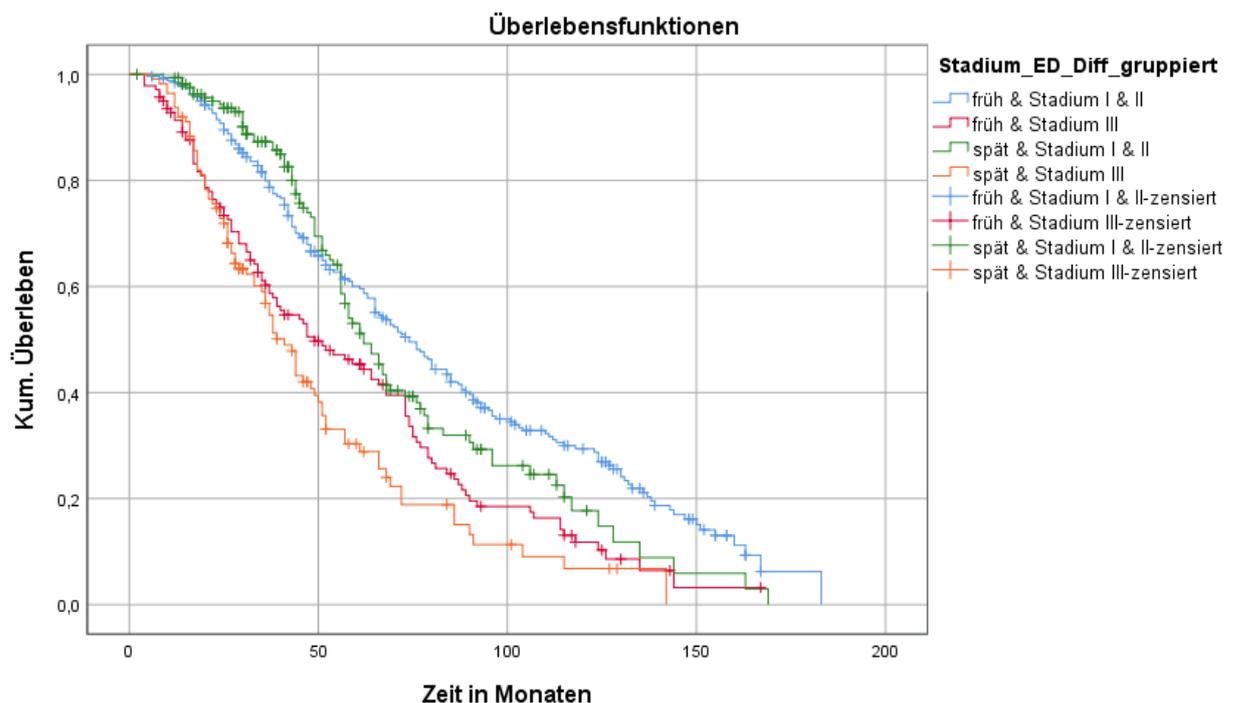


Abbildung 23 Kaplan-Meier: Eintreten von Stadium IV im Verlauf nach Kohorten und Stadium bei Erstdiagnose

3.1.1.13 Eintreten von Stadium IV der Kohorten und dem Alter

Des Weiteren erfolgte eine Kaplan-Meier Berechnung zum Eintreten von Stadium IV geteilt in die Kohorten mit dem Faktor der Ulzeration des Primärtumors. Hierzu wurden die bereits gebildete Unterteilung in ≤ 60 Jahre sowie >60 Jahre bei Erstdiagnose verwendet. Die Kohorten ≤ 43 Tage wurde als früh sowie >43 Tage, als spät bezeichnet.

Bei sich kreuzenden Variablen zeige sich der Log-rank als unzulässig (Abbildung 24). Die Tabellen befinden sich im Anhang (Tabelle 41).

Ein statistischer Zusammenhang zwischen Alter bei Erstdiagnose sowie Zeitpunkt der Sentinel-Wächterlymphnotenbiopsie und einer möglichen Stadienänderung konnte demnach nicht festgestellt werden.

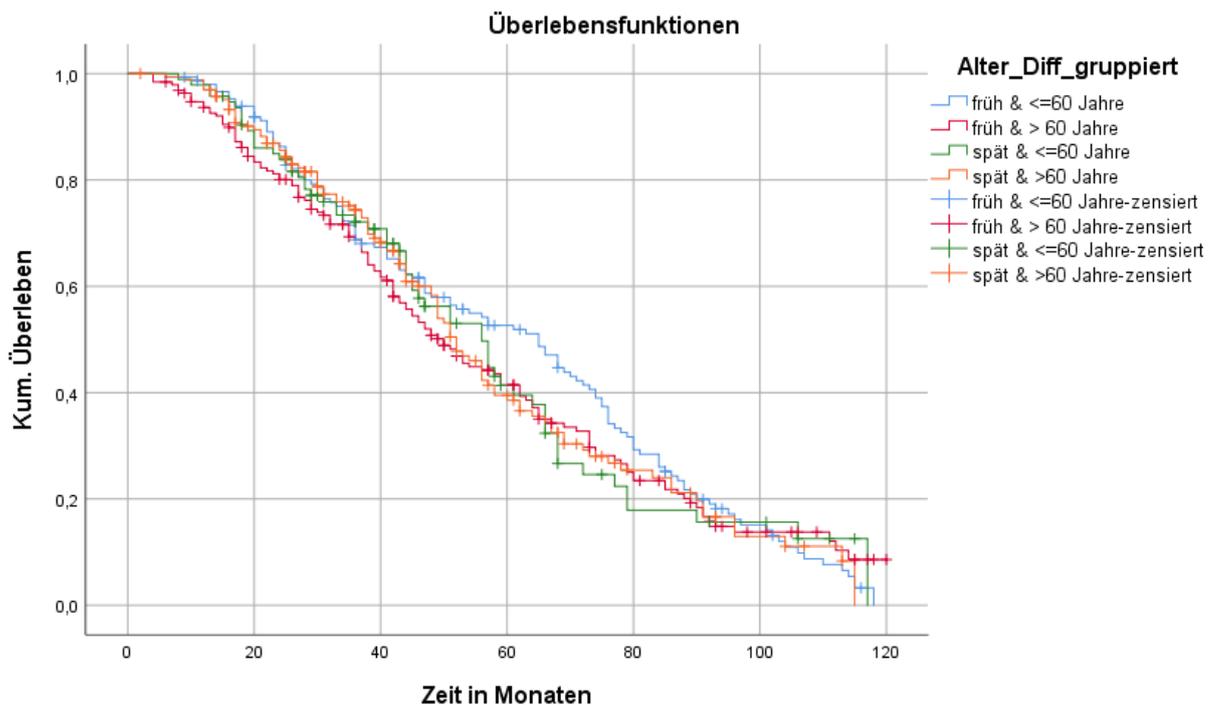


Abbildung 24 Kaplan-Meier: Eintreten von Stadium IV im Verlauf nach Kohorten und Alter

3.1.1.14 Eintreten von Stadium IV nach Kohorten und bei Ulzeration

Es erfolgte eine Kaplan-Meier Berechnung zum Eintreten von Stadium IV geteilt in die Kohorten mit dem Faktor der Ulzeration des Primärtumors. Die Kohorten ≤ 43 Tage wurde als früh sowie >43 Tage, als spät bezeichnet.

Bei sich kreuzenden Variablen zeige sich der Log-rank als unzulässig (Abbildung 25). Die Tabellen befinden sich im Anhang (Tabelle 42).

Ein statistischer Zusammenhang zwischen Ulzeration sowie Zeitpunkt der Sentinel-Wächterlymphnotenbiopsie und einer möglichen Stadienänderung konnte demnach nicht festgestellt werden.

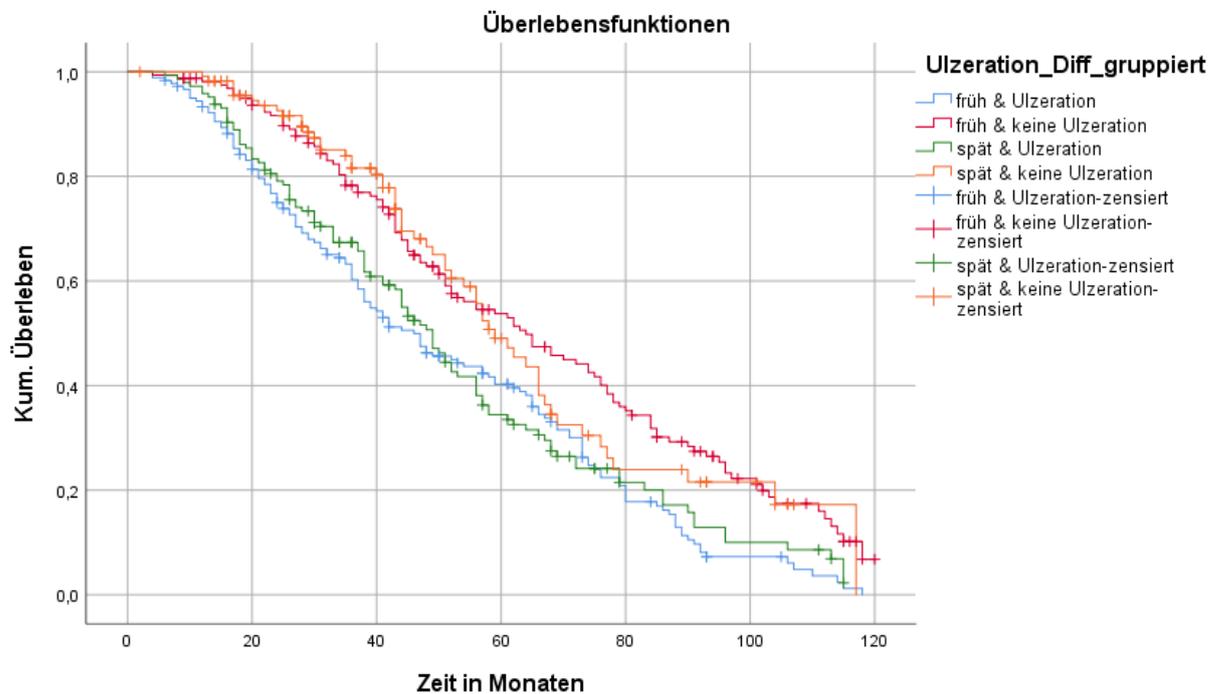


Abbildung 25 Kaplan-Meier: Eintreten von Stadium IV im Verlauf nach Kohorten und Ulzeration des Primärtumors

3.1.1.15 Kaplan-Meier für Stadienänderung und Kohorten

Im Anschluss wurden Kaplan-Meier Berechnungen durchgeführt zur Frage, ob die Kohorten einen Einfluss auf Zeit bis zur Stadienänderung hätten, also dem tumorfreien Intervall.

Analog der Überlebensanalyse mit Ereignis des Eintritt des Todes und Stadium IV wurde auch hier wieder die Kohortenzugehörigkeit als ergänzenden Faktor mit einbezogen.

Dazu wurde die Stadienänderung zunächst für die Kohorten, ≤ 43 Tage sowie >43 Tage, dargestellt (Abbildung 26, Tabelle 32). Die Gruppenunterschiede mittels Log-rank Test ließ sich bei kreuzenden Kurven nicht beurteilen.

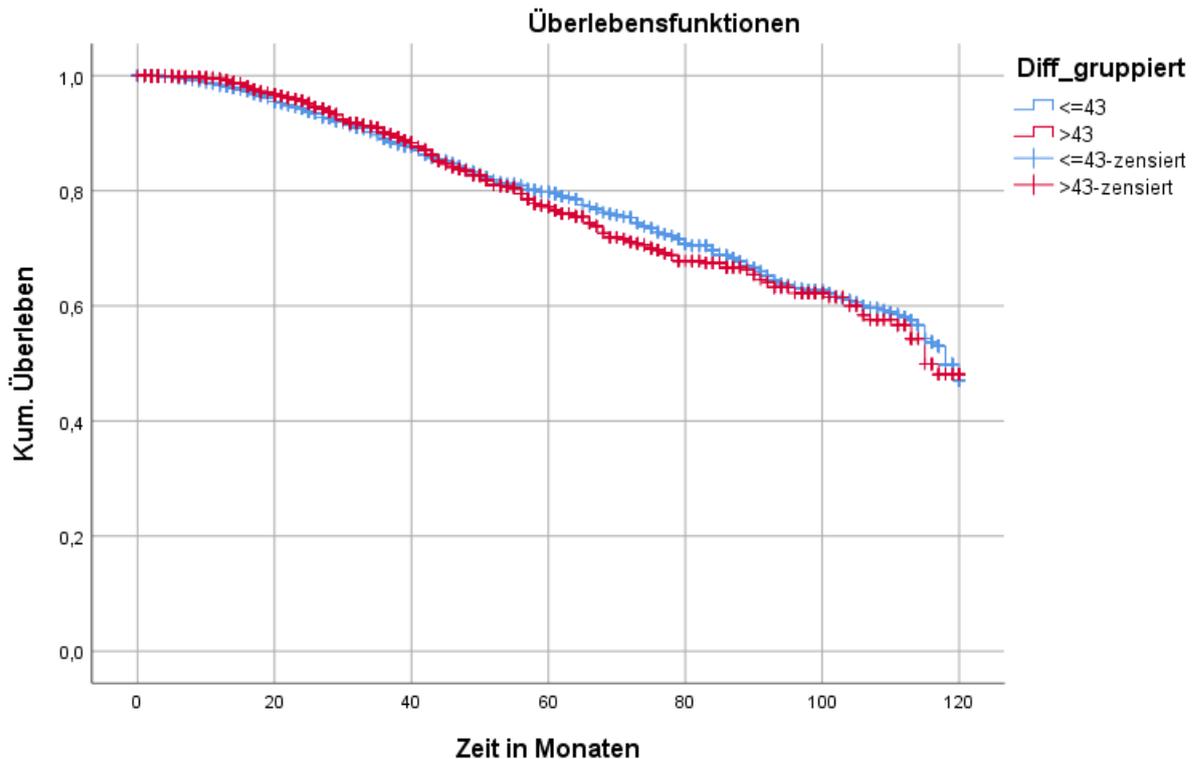


Abbildung 26 Kaplan-Meier: Stadienänderung und Kohorten, Kurven kreuzen

Kohorten	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N zensiert	Mittelwert Stadienänderung (Monaten)	95%-KI
≤43	1326	327	999 (75,3%)	95	93; 97
>43	1426	255	1171 (82,1%)	94	91; 96
Gesamt	2752	582	2170 (78,9%)	94	93; 96

Tabelle 32 Kaplan-Meier: Stadienänderung und Kohorten

3.1.1.16 Kaplan-Meier für Stadienänderung nach Kohorten und Tumordicke

Danach wurden Kaplan-Meier Berechnungen durchgeführt zu den weiteren, bereits identifizierten, Einflussfaktoren. Im Folgenden zur Stadienänderung im Verlauf nach Tumordicke bei Erstdiagnose, für die Kohorten, ≤43 Tage sowie >43 Tage, dargestellt (Abbildung 27, Tabelle 33) Zuvor war, zur besseren Übersicht, eine Gruppierung der Tumordicke ≤2,0 mm Tumordicke nach Breslow und >2,0 mm erfolgt. Für die Stadienänderung zeigte sich eine größere Tumordicke als negativ einflussnehmender Faktor. Dabei zeigte die späte Kohorte (>43 Tage) mit einem Median von 77 Monaten (95%-KI [73; 81]) die schnellste Änderung. Bei der Tumordicke ≤2,0 mm lagen die Kohorten Median mit 106 Monaten gleich auf (≤43 Tage: 95%-KI [103; 108]; >43 Tage: 95%-KI [104; 109]) (Tabelle 33). Bei sich kreuzenden Kurven im Kaplan-Meier war der Log-rank Test unzulässig.

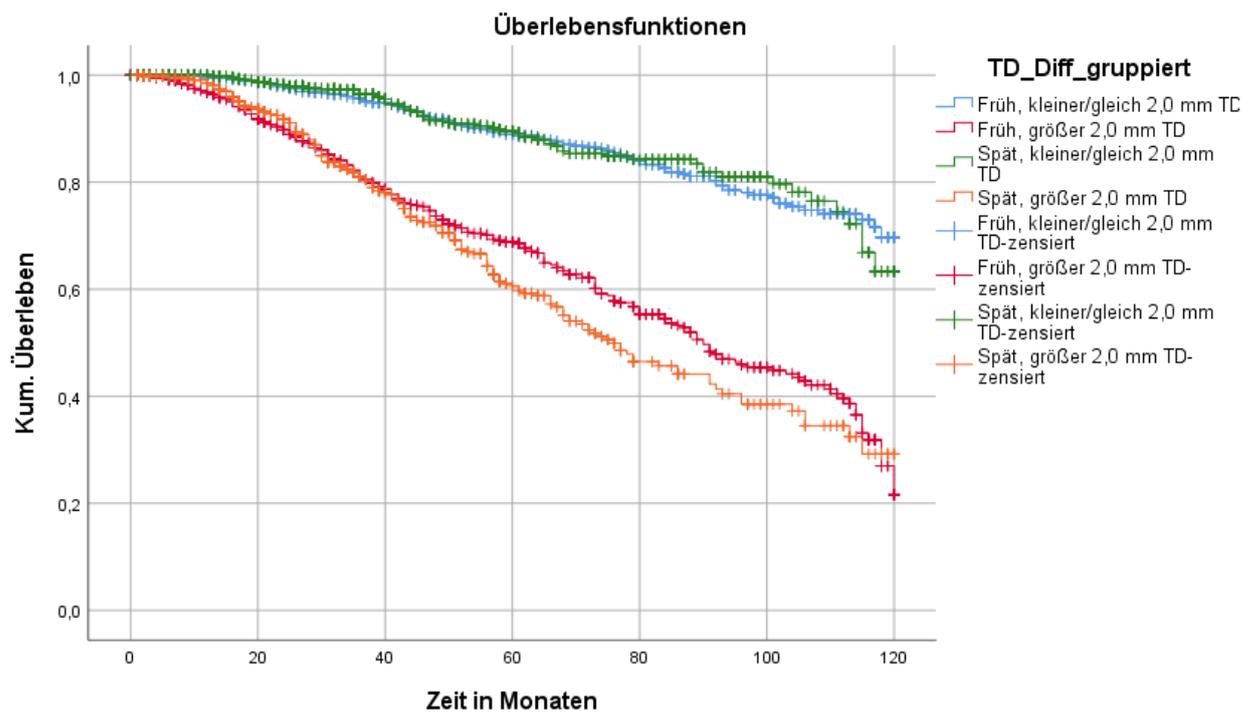


Abbildung 27 Kaplan-Meier für Stadienänderung nach Kohorten und Tumordicke

Tumordicke, gruppiert	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N zensiert	Mittelwert Stadienänderung (Monaten)	95%-KI
Früh, ≤2,0 mm TD	727	100	627 (86,2%)	106	103; 108
Früh, >2,0 mm TD	597	227	370 (62,0%)	81	78; 85
Spät, ≤2,0 mm TD	856	73	783 (91,5%)	106	104; 109
Spät, >2,0 mm TD	564	182	382 (67,7%)	77	73; 81
Gesamt	2744	582	2162 (78,8%)	94	93; 96

Tabelle 33 Kaplan-Meier für Stadienänderung nach Kohorten und Tumordicke

3.1.1.17 Kaplan-Meier für Stadienänderung nach Kohorten und Tumor Stadium bei Erstdiagnose

Darauf erfolgte eine Kaplan-Meier Berechnung zum Eintreten der Stadienänderung, geteilt in die Kohorten sowie dem Tumor Stadium bei Erstdiagnose. Die Kohorten ≤ 43 Tage wurde als früh sowie >43 Tage, als spät bezeichnet. Stadium I und II sowie III und IV wurden wie zuvor gruppiert.

Den längsten Zeitraum bis zur Stadienänderung ergab sich gleich auf bei beiden Kohorten für das Stadium I und II mit einem Median von 100 Monaten (≤ 43 Tage 95%-KI [98; 102]; >43 Tage 95%-KI [67; 102]), (Abbildung 28, Tabelle 34).

Bei sich kreuzenden Graphen zeige sich der Log-rank als unzulässig (Abbildung 28, Tabelle 34).

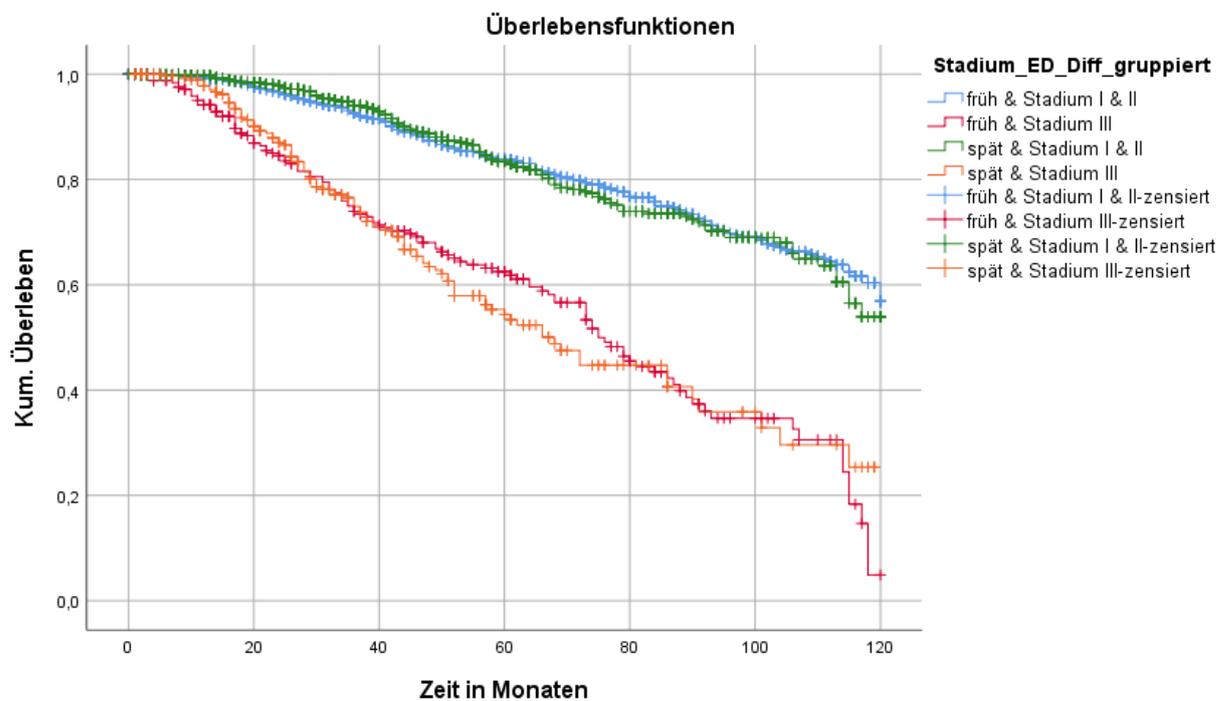


Abbildung 28 Kaplan-Meier für Stadienänderung nach Kohorten und Tumorstadium bei Erstdiagnose

Stadium bei ED, gruppiert	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N zensiert	Mittelwert Stadienänderung (Monaten)	95%-KI
früh & Stadium I & II	1069	212	857 (80,2%)	100	98; 102
früh & Stadium III	256	115	141 (55,1%)	73	67; 78
spät & Stadium I & II	1131	152	979 (86,6%)	100	67; 102
spät & Stadium III	289	103	186 (64,4%)	71	95; 78
Gesamt	2745	582	2163 (78,8%)	94	93; 96

Tabelle 34 Kaplan-Meier für Stadienänderung nach Kohorten und Tumorstadium bei Erstdiagnose

3.1.1.18 Kaplan-Meier für Stadienänderung nach Kohorten und dem Alter bei Erstdiagnose

Im Anschluss erfolgte eine Kaplan-Meier Berechnung zum Eintreten einer Stadienänderung geteilt in die Kohorten sowie dem Faktor des Alters bei Erstdiagnose. Die Kohorten ≤ 43 Tage wurde als früh sowie >43 Tage, als spät bezeichnet. Hierzu wurden die bereits gebildete Unterteilung in ≤ 60 Jahre sowie >60 Jahre bei Erstdiagnose verwendet.

Bei sich kreuzenden Graphen zeigte sich der Log-rank als unzulässig (Abbildung 29, Tabelle 35). Die Verläufe zeigten sich in den Altersgruppen ähnlich, die früheste Stadienänderung ergab sich für die späte Kohorte (>43 Tage) >60 Jahre, im Median mit 115 Monaten (95%-KI [102; 128]), gefolgt von der frühen Kohorte (>43 Tage) >60 Jahre mit einem Median von 128 Monaten (95%-KI [124; 132]), (Abbildung 29, Tabelle 35).

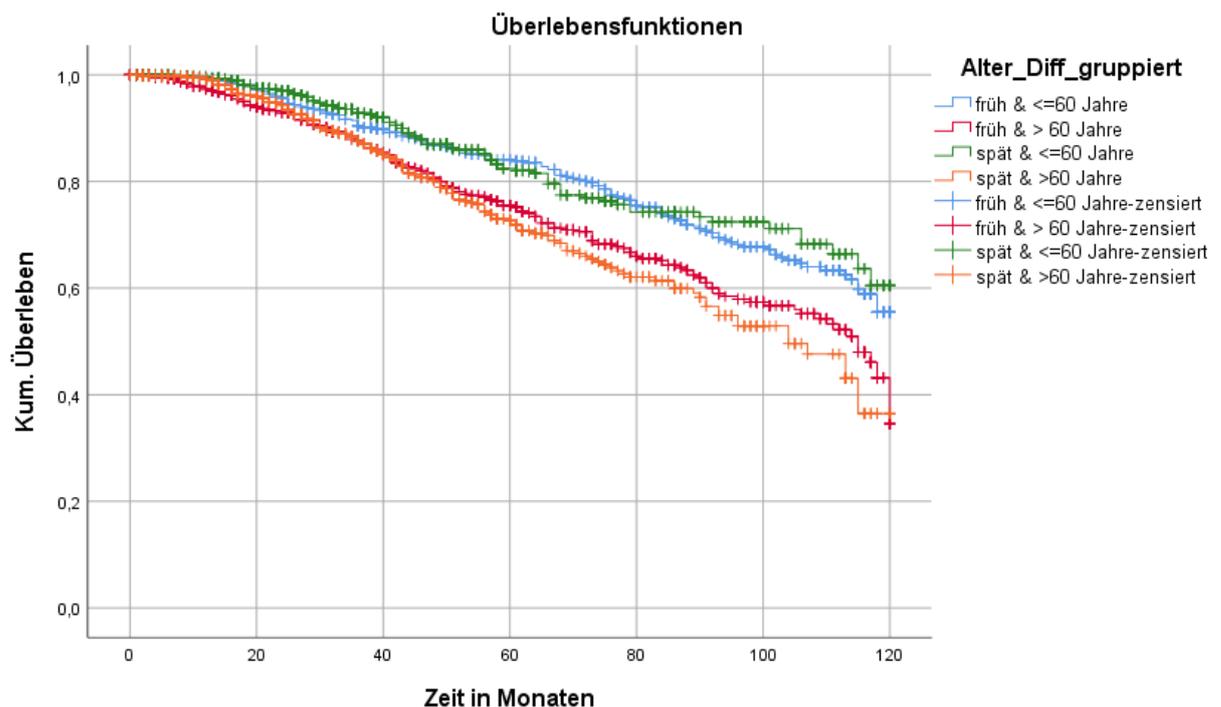


Abbildung 29 Kaplan-Meier für Stadienänderung nach Kohorten und Alter bei Erstdiagnose

Alter, gruppiert	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N zensiert	Mittelwert Stadienänderung (Monaten)	95%-KI
früh & ≤60 Jahre	628	144	484 (77,1%)	147	138; 156
früh & >60 Jahre	698	183	515 (73,8%)	128	124; 132
spät & ≤60 Jahre	662	91	571 (86,3%)	169	126; 212
spät & >60 Jahre	764	164	600 (78,5%)	115	102; 128
Gesamt	2752	582	2170 (78,9%)	135	130; 140

Tabelle 35 Kaplan-Meier für Stadienänderung nach Kohorten und Alter bei Erstdiagnose

3.1.1.19 Kaplan-Meier für Stadienänderung nach Kohorten und Ulzeration

Es erfolgte eine Kaplan-Meier Berechnung zum Eintreten einer Stadienänderung im Verlauf mit dem Faktor der Ulzeration des Primärtumors und geteilt in die Kohorten. Die Kohorten ≤ 43 Tage wurde als früh sowie >43 Tage, als spät bezeichnet.

Bei sich kreuzenden Graphen zeigte sich der Log-rank als unzulässig (Abbildung 30 ,Tabelle 36). Die Kurven unterscheiden sich deutlich zugunsten der Patienten ohne Ulzeration. Die früheste Stadien Verschlechterung hatten Patienten aus der späten Kohorte (>43 Tage) mit Ulzeration mit einem Median von 73 Monaten (95%-KI [69; 78]) und Patienten aus der der frühen Kohorte (≤ 43 Tage) mit 103 Monaten im Median (95%-KI [101; 105]) (siehe Abbildung 30, Tabelle 36).

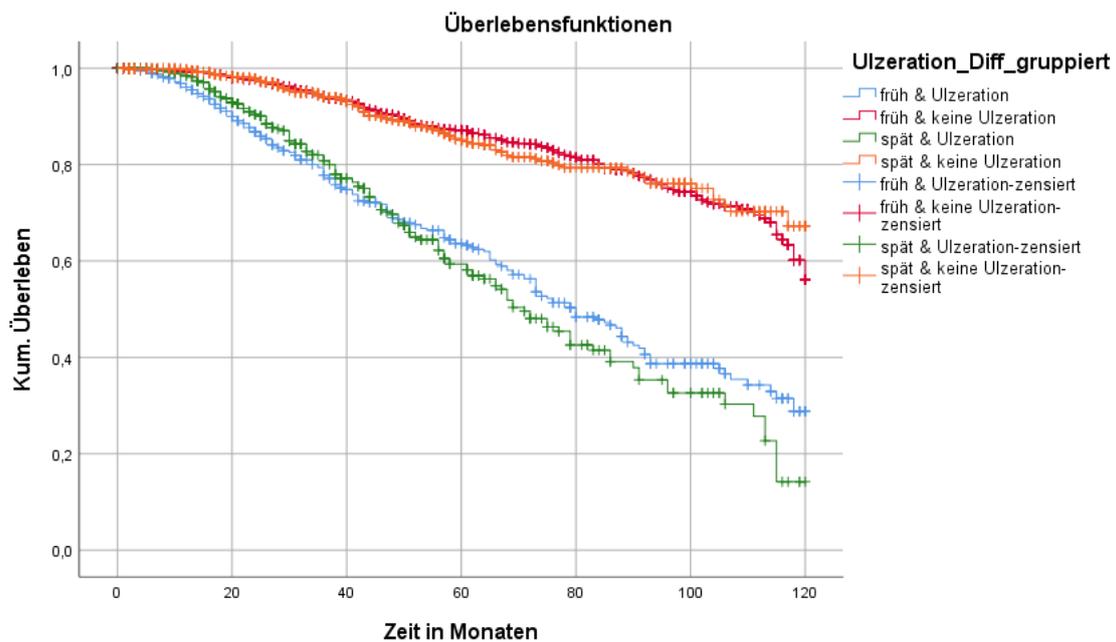


Abbildung 30 Kaplan-Meier für Stadienänderung nach Kohorten und Ulzeration des Primärtumors

Ulzeration, gruppiert	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N zensiert	Mittelwert Stadienänderung (Monaten)	95%-KI
früh & Ulzeration	408	174	234 (57,4%)	77	72; 81
früh & keine Ulzeration	918	153	765 (83,3%)	103	101; 105
spät & Ulzeration	423	144	279 (66,0%)	73	69; 78
spät & keine Ulzeration	1001	111	890 (88,9%)	103	100; 106
Gesamt	2750	582	2168 (78,8%)	94	93; 96

Tabelle 36 Kaplan-Meier für Stadienänderung nach Kohorten und Ulzeration des Primärtumors

3.3.3 Multivariate Analyse mit Cox Regression

Mit den vorherigen Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier konnte der Einfluss einer einzelnen Kovariable (z.B. Alter, Ulzeration, Tumordicke) auf das Eintreten eines vordefinierten Ereignisses (z.B. Tod, Stadienveränderung) ermittelt und analysiert werden. Mit Hilfe von einer multivariaten Regressionsanalyse nach Cox, auch Proportional Hazard Modell genannt, soll nun der gleichzeitige Einfluss von mehreren Kovariablen auf die Überlebenszeit eines Patientenkollektivs dargestellt werden. So lassen sich verschiedene Faktoren miteinander vergleichen, Scheinzusammenhänge feststellen und mit Hilfe von Schätzern die Größe des Einflusses darstellen. Da die Voraussetzungen für die Durchführung einer Regressionsanalyse nach Cox nur für die Forschungsfrage 1 erfüllt sind, wird im Folgenden lediglich die Analyse für das Gesamtüberleben durchgeführt (siehe 3.1.1.10 - 3.1.1.19).

Aufgrund der bisherigen Analysen und Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, wurden im Folgenden die bereits als signifikant etablierten Faktoren in das Regressionsmodell nach Cox integriert: Kohorten, Tumordicke, Alter sowie Ulzeration werden nun mittels multivariater Regression in ihrer Wirkung miteinander verglichen. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Richtung der Codierung in ihrer Aussage einheitlich zu interpretieren ist (siehe Tabelle 37).

Kohorten	≤43 Tage	>43 Tage	Mittelwert
Kohorten gruppiert	≤43 Tage	>43 Tage	1,49
Tumordicke	≤2,0 mm	>2,0 mm	1,42
Alter	≤60 Jahre	>60 Jahre	1,53
Ulzeration	nein	ja	1,30

Tabelle 37 Codierung der Variablen für Cox Regression

Das Gesamtmodell zeigt sich insgesamt hochsignifikant ($\chi^2 (5) = 254,22$, $p = .000$), aber auch jeder der fünf bereits benannten Faktoren hat eine signifikante Erklärleistung auf das Eintreten des Todes der Patienten (siehe Tabelle 38).

Den größten Faktor auf das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs stellt die Kovariable Tumordicke dar ($\text{Exp}(B)=2,48$). Bei Anstieg der Kovariable um 1, steigt das Risiko des Eintretens des Ereignisses (=Tod) um das 2,5-fache an. Die Faktoren Alter ($\text{Exp}(B)= 1,76$) sowie Ulzeration ($\text{Exp}(B)=2,12$) haben ebenfalls einen deutlichen Einfluss auf das Eintreten des Ereignisses (=Tod). Weniger stark hingegen und gegensätzlich gerichtet stellt sich der Einfluss der Kohortenzugehörigkeit auf das Eintreten des Ereignisses (=Tod) dar ($\text{Exp}(B)=0,65$). Hier bedeutet dies, dass das Risiko zu sterben bei Anstieg der Kohortenzugehörigkeit (=spätere Gruppe) um 35% sinkt.

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B) / Hazard Ratio
Kohorten zeitlich. Differenz ED & WLK Biopsie	-,436	,108	16,41	1	,000	0,646
Tumordicke gruppiert	,907	,118	59,232	1	,000	2,476
Alter bei Erstdiagnose gruppiert	,564	,109	26,65	1	,000	1,757
Ulzeration	,753	,108	48,60	1	,000	2,124

Tabelle 38 Hazard Ratio der einzelnen Kovarianten im Cox-Regressionsmodell

In Zusammenhang mit den bisherigen Ergebnissen sowie der zu Grunde liegenden Forschungsfragen stellt dieser Vergleich der verschiedenen Einflussfaktoren einen entscheidenden Hinweis für die weitere Interpretation und Diskussion der Ergebnisse dar.

4. Diskussion

Im nächsten Schritt werden die in den letzten Kapiteln beschriebenen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit diskutiert und die in Kapitel 1.7 erarbeiteten Forschungsfragen gezielt beantwortet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse dieser Studie mit Ergebnissen vergleichbarer Studien in Zusammenhang gebracht und entsprechend interpretiert.

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

3.4.1 Deskriptive Ergebnisse im Vergleich

In die vorliegende Studie wurden in Summe 3115 Patienten mit Wächterlymphknotenbiopsie eingeschlossen. Das Alter bei Erstdiagnose betrug im Median 60,2 Jahre. Damit stellte sich das vorliegende Patientenkollektiv älter dar als in vergleichbaren großen Studien, bei denen der Median zwischen 51 und 55,3 Jahren lag (Mandalà et al. 2020; Nelson et al. 2017; Oude Ophuis et al. 2016). Das Geschlecht war mit 54,6% männlich, vergleichbar mit anderen Studien, bei deren Geschlechterverteilung Männer mit 51,5% bis 60,2% tendenziell überwogen (Mandalà et al. 2020; Nelson et al. 2017; Oude Ophuis et al. 2016).

Zu den führenden Lokalisationen für maligne Melanome in der vorliegenden Studie gehörten der Stamm mit Brust/Oberbauch und Rücken 35,3% (n=1099), gefolgt von Gesicht, Kopf, Hals mit 14,8% (n=416).

In vergleichbaren Studien unterschieden sich die häufigsten Lokalisationen leicht, bei Nelson et al. und Mandalà et al. mit 38,8% bzw. 47,1 % der Melanome am Stamm, gefolgt von der unteren Extremität mit 21,9% bzw. 29,4%.

Die Tumordicke nach Breslow des Primärtumors lag in der vorliegenden Studie bei 13,2% (n=412) der Patienten bis 1,0 mm (T1 nach AJCC Balch et al. 2009). Sie lag bei 44,4% der Patienten zwischen 1,01 und 2,0 mm (n=1382), demnach als T2 kategorisiert. Bei weiteren 27,9% der Patienten zwischen 2,01 und 4,0 mm (n= 869) und somit Kategorie T3. Größer als 4 mm war das Melanom bei 14,2% (n=443), T4 nach AJCC.

Hier unterschieden sich die Patientenkollektive anderer Studien, bei Oude Ophuis et al. Tumordicke: T1 (≤ 1 mm) mit 4,8%, T2 (1,01-2,0 mm) 25,3%, T3 (2,01-4,0 mm) 40,5% und T4 ($> 4,0$ mm) 29,2%. Bei der umfassenden Studie von (Mandalà et al.) Zeigten sich ähnliche Tumordicken wie in der vorliegenden Studie: T1 (≤ 1 mm) mit 24,7%, T2 (1,01-2,0 mm) 33,6%, T3 (2,01-4,0 mm) 25,4% und T4 ($> 4,0$ mm) 16,3%.

Der Primärtumor zeigte sich in 30,1% (n=937) der Fälle in der vorliegenden Studie ulzeriert. Vergleichbare Studien ergaben 17,2% (Nelson et al. 2017) bis 43,5% (Oude Ophuis et al. 2016).

Histologisch zeigte sich in der vorliegenden Studie ein superfiziell spreitendes Melanom in 49,3% (n=1535) der Fälle sowie das noduläres maligne Melanom bei weiteren 23,9% (n=744). Auch hier ergaben die unterschiedlichen Studien ein diverses Bild, mit derselben Rangfolge. Crawford et al., Gambichler et al., Oude Ophuis et al. das superfiziell spreitende maligne Melanom führend mit 30,9%-54,1% gefolgt vom noduläres maligne Melanom mit 22,8%-36,7%.

Das Stadium bei Erstdiagnose betrug bei 44,7% (n=1392) Stadium I, in 35,1% (n=1123) Stadium II sowie in 18,8% (n=587) der Fälle Stadium III. In den meisten großen vergleichbaren Studien wurden nach der Tumordicke keine Stadien Angaben gemacht. Bei Crawford et al. zeigte sich Stadium I bei 54,2%, Stadium II bei 26,5%, Stadium III bei 17,1% und Stadium IV bei 2,2% der untersuchten Fälle.

Die Beobachtungszeit dieser Studie betrug im Median 50 Monate. Die vergleichbaren Studien erreichten zwischen 33,6 und 103 Monate (Carpenter et al. 2008; Tejera-Vaquerizo et al. 2015).

In der vorliegenden Studie wurden in 3100 Fällen Lymphknoten entnommen, dabei zeigten sich 82% der entnommenen Wächterlymphknoten (n=2556) frei von Metastasen. Bei 15,2% (n=473) zeigte sich eine Metastase und bei 2,1% (n=66) zeigten sich 2 Metastasen. Diese Werte zeigen sich vergleichbar mit den Ergebnissen großer Studien bei der die Breite zwischen 73,8%-82,6% negativer Wächterlymphknoten und 17,4%-26,0% für positive Wächterlymphknoten ergab (Mandalà et al. 2020; Nelson et al. 2017; Oude Ophuis et al. 2016).

Die Zeit zwischen Erstdiagnose und Wächterlymphknotenbiopsie lag im Median bei 43 Tagen. Dieser Wert deckt sich mit Oude Ophuis et al. 2016, bei der Studie von Mandalà et al. ergaben sich 28 Tage.

In der vorliegenden Studie zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede in Kreuztabellen für Tumordicke, Stadium, Lokalisation, Stadium im Verlauf, aber mittels Cramers V geringe Zusammenhänge.

3.4.2 Allgemeine Überlebensanalyse mittels Kaplan-Meier

Zur Ermittlung zugrundeliegender Einflussfaktoren wurden mit der Gesamtheit des Patientenkollektivs Überlebensanalysen mittels Kaplan-Meier durchgeführt. Patienten mit einer anderen Todesursache als dem Malignen Melanom wurden ausgeschlossen. Bei einem aktuellen Nachsorgezeitraum bei Melanom von 10 Jahren, wurde Patienten mit längerem Nachsorgezeitraum ausgeschlossen.

Es verblieben 2755 Patienten und 293 Todesfälle mit Todesursache Melanom, 89,4% der Patienten (n=2462) überlebten. Das mediane Überleben der Patienten ab Diagnose betrug 106,1 Monate und zeigte sich signifikant schlechter für Patienten über 60 Jahren gegenüber ≤ 60 -jährigen mit 109 Monaten (95% KI: [107;110]) gegenüber 104 Monaten (95% KI: [102; 108], $p < 0,001$) (siehe Tabelle 22, Abbildung 10). Auch zeigte sich das Überleben Männer gegenüber Frauen mit 87,9% (n=1318) gegen 91,1% (n=1142) signifikant ($p < 0,001$, Tabelle 22, Abbildung 11).

Als weiterer signifikanter Unterschied zeigte sich der Faktor der Ulzeration des Primärtumors mit einem Überleben von 92 Monaten (95% KI: [89; 96], $p < 0,000$) bei Ulzeration, gegenüber einem Überleben von 112 Monaten (95% KI: [111; 113], $p < 0,000$) ohne Ulzeration des Primärtumors (Tabelle 22, Abbildung 12).

Ein weiterer signifikanter Überlebensunterschied zeigte sich zwischen Patienten mit positivem Wächterlymphknoten (n=504) und Patienten mit negativem Wächterlymphknoten (n=2251). Im Mittel lag das Überleben bei Patienten mit positivem Wächterlymphknoten bei 90 Monaten (95%-KI [85; 95], $p < 0,000$), es überlebten im Mittel des beobachteten Zeitraums 77,4% der Patienten. Bei negativem Wächterlymphknoten lag das Überleben bei 110 Monaten und einem

Überleben von 92% (95%-KI 108; 111], $p < 0,000$) (Tabelle 23, Abbildung 13). Eine signifikante Verschlechterung des Überlebens zeigte sich mit steigender Tumordicke ($p < 0,000$). Überleben bis 1,0 mm Tumordicke nach Breslow 98% ($n=370$); Tumordicke 1,01 bis 2,0 mm bei 95% ($n=1142$); Tumordicke 2,01 bis 4,0 mm bei 84% ($n=633$) sowie >4 mm Tumordicke bei 76% ($n=310$) (siehe Tabelle 24, Abbildung 14).

Ebenso zeigte das Überleben nach Stadien signifikante Unterschiede ($p < 0,000$). Das Überleben in Stadium I lag bei 97% ($n=1183$), während es sich in Stadium II mit 87% ($n=851$) verringerte und im Stadium III auf 78% ($n=419$) weiter verschlechterte (siehe Tabelle 25, Abbildung 15).

3.4.3 Beantwortung der Forschungsfragen

Die erste Forschungsfrage beschäftigt sich mit dem melanomspezifischen Überleben unterschieden nach der zeitlichen Differenz zwischen Primärdiagnose und Wächterlymphknotenbiopsie. Sie lautet wie folgt:

*Hat die zeitliche Differenz zwischen Primärdiagnose und Wächterlymphknotenbiopsie einen Einfluss auf das **melanomspezifische Gesamtüberleben**?*

Es ergab sich aus der Kaplan-Meier Berechnung zum Überleben ein signifikanter Gruppenunterschied der Kohorten (≤ 43 Tage und >43 Tage) mit $p < 0,001$. Im Detail stellte sich für die Kohorte ≤ 43 Tage der Mittelwert des Überlebens von 85% ($n=1127$) dar, während die Kohorte >43 Tage ein Überleben von 93% ($n=1332$) aufwies (siehe Tabelle 26, Abbildung 16).

Zur Bewertung dieses Ergebnisses wurde mit den zuvor festgestellten, zugrundeliegenden Einflussfaktoren und den Kohorten weitere, detailliertere Überlebensuntersuchungen durchgeführt.

Als Einflussfaktor für das Überleben zeigte sich eine größere Tumordicke: Für beide Kohorten mit Tumordicken $>2,0$ mm bei einem Mittelwert der Kohorte >43 Tage von 93 Monaten (95% [89; 96]) sowie der Kohorte ≤ 43 Tage bei 100 Monaten (95% [96; 104]) (siehe Tabelle 27, Abbildung 17). Entsprechend zeigte

sich in beiden Kohorten ein besseres Überleben mit kleiner Tumordicke. Die Gruppenunterschiede waren auch hier mit $p < 0,000$ signifikant.

Als weiteren Einflussfaktor zeigte sich ein höheres Stadium bei Erstdiagnose. Das geringste mittlere Überleben zeigte sich für Stadium III bei beiden Kohorten, wobei die Kohorte >43 Tage mit einem Mittelwert des Überlebens von 86 Monaten unter der Kohorte von ≤ 43 Tage mit einem Mittelwert des Überlebens von 96 Monaten lag. Für Stadium I und II ergaben sich mit 107 Monaten bei der Kohorte ≤ 43 Tage und 113 Monaten bei der Kohorte >43 Tage, nahezu gleiche Überlebenszeiten (siehe Tabelle 28, Abbildung 18). Die Gruppenunterschiede zeigten sich mit $p < 0,000$ signifikant.

Ebenso ergab eine Analyse der Kohorten nach dem Alter, mit Unterscheidung in ≤ 60 Jahre sowie >60 Jahre, keine klaren Unterschiede der Kohorten. Die Gruppe der über 60-jährigen zeigte sich in beiden Kohorten mit dem kürzeren Überleben. In der Kohorte ≤ 43 Tage mit 100 Monaten und in der Kohorte >43 Tage mit 108 Monaten für die Gruppe >60 Jahre (siehe Tabelle 29, Abbildung 19). Bei kreuzenden Kurven konnte die Signifikanz mittels Log-rank Test nicht beurteilt werden.

Als weiteren signifikanten Faktor zeigte sich die Ulzeration des Primärtumors. Für beide Kohorten zeigte sich das Überleben deutlich schlechter mit einer Ulzeration des Primärtumors. In der Kohorte ≤ 43 Tage mit einem Mittleren Überleben von 88 Monaten, gegenüber 110 Monaten ohne Ulzeration. In der Kohorte >43 Tage mit 98 Monaten, gegenüber 115 Monaten ohne Ulzeration des Primärtumors (siehe Tabelle 30, Abbildung 20). Die Gruppenunterschiede zeigte sich mit $p < 0,000$ signifikant.

In einer multivariaten Analyse mit Hilfe einer Cox Regression konnten die soeben beschriebenen Zusammenhänge bestätigt, und eine Stärke des Zusammenhangs ebenfalls festgestellt werden. Den größten Einflussfaktor für das Gesamtüberleben stellen demnach die Tumordicke, das Alter sowie die Ulzeration des Tumors dar (siehe Tabelle 38). Die Zugehörigkeit zu den Kohorten (<43 Tage und >43 Tage) hingegen liefert nur einen sehr geringen Erkläranteil in der Gesamtanalyse.

Wir interpretieren den initialen Kohorten Unterschied im Überleben somit

ursächlich im Zusammenhang mit den Kofaktoren, deren Einfluss sich im Verlauf der Arbeit herauskristallisierte. Klaren negativen Einfluss auf das Überleben hatten höhere Tumordicke, höheres Alter sowie Vorhandensein einer Ulzeration des Primärtumors. Zudem ist eine klinische Selektion durch die Behandler, bei Vorhandensein dieser bekannten negativen Faktoren, hin zu einem schnelleren Termin der Nachexzision mit Sicherheitsabstand und Wächterlymphknotenbiopsie anzunehmen und mit hoher Wahrscheinlichkeit für die gefundenen signifikanten Gruppenunterschiede mitverantwortlich.

Die zweite Forschungsfrage beschäftigte sich mit dem Zusammenhang zwischen der zeitlichen Differenz zwischen Primärdiagnose und Wächterlymphknotenbiopsie mit dem Eintreten von Stadium IV. Die Forschungsfrage lautet wie folgt:

*Hat die zeitliche Differenz zwischen Primärdiagnose und Wächterlymphknotenbiopsie einen Einfluss auf den **Zeitpunkt des Eintretens von Stadium IV?***

Bezüglich des Eintretens von Stadium IV zeigte sich in beiden Kohorten ein sehr ähnlicher Verlauf, bei denen das mediane Überleben bei der Kohorte ≤ 43 Tage bei 95 Monaten lag und das Überleben der Kohorte >43 Tage bei 94 Monaten. Für die Gruppenunterschiede bei kreuzenden Kurven Signifikanz nicht zur bewerten (siehe Tabelle 31, Abbildung 21).

Es zeigt sich aber graphisch kein Unterschied der zwei Kohorten zum Eintritt des Stadium IV.

Bei sich kreuzenden Kurven im Kaplan-Meier konnten die weiteren Faktoren wie Tumordicke, Stadium bei Erstdiagnose, Alter und Ulzeration nicht nach ihrer Signifikanz mittels log-rang Test beurteilt werden (Abbildung 22, Abbildung 23, Abbildung 24, Abbildung 25).

In den Kurven zeigte sich ein Kohorten unabhängiger Trend zum Späteren Eintritt bei niedrigerer Tumordicke (Tumordicke $\leq 2,0$ mm), niedrigerem Tumorstadium bei Erstdiagnose und ohne Ulzeration (Abbildung 22, Abbildung

23, Abbildung 25).

Die durchgeführten Untersuchungen können somit keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Wächterlymphknotenbiopsie und dem Eintreten von Stadium IV feststellen. Zusammenhänge sind entweder nicht signifikant oder aufgrund sich kreuzender Kurven nicht eindeutig interpretierbar. Auch eine multivariate Analyse konnte aufgrund fehlender Voraussetzungen nicht durchgeführt werden.

Die dritte Forschungsfrage der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich mit der zeitlichen Differenz zwischen Primärdiagnose und Wächterlymphknotenbiopsie in Hinblick auf das tumorfreie Intervall. Sie lautet wie folgt:

*Hat die zeitliche Differenz zwischen Primärdiagnose und Wächterlymphknotenbiopsie einen Einfluss auf das **tumorfreie Intervall**?*

Die Kaplan-Meier Berechnungen zeigten in Graphen und Tabellen einen Kohorten unabhängigen Vorteil der kleineren Tumordicke mit dem Eintritt nach 106 Monaten bei beiden Kohorten. Bei Tumordicke $\leq 2,0$ mm kam es zur frühesten Stadienänderung nach durchschnittlich 77 Monaten in der Kohorte >43 Tage (Abbildung 27, Tabelle 33). Zudem zeigte sich im Graphen der Kaplan-Meier Berechnung ein niedriges Tumorstadium von Stadium I und Stadium II (Kohorten: ≤ 43 Tage 80,2% ohne Änderung; >43 Tage: 86,6% ohne Änderung), dem Stadium III Kohorten unabhängig überlegen (Abbildung 28, Tabelle 34).

Auch eine Ulzeration des Primärtumors zeigte sich als negativer Faktor für eine frühere Stadienänderung. Mit einem Eintritt der Stadienänderung nach 77 bzw. 73 Monaten (Kohorten: ≤ 43 Tage/ >43 Tage) mit Ulzeration des Primärtumors und nach 103 Monaten ohne Ulzeration des Primärtumors (Abbildung 30, Tabelle 36). Die Kaplan-Meier Berechnungen zur Stadienänderung ergab sich kreuzende Kurven und konnten nicht mittels Log-rank Test auf Ihre Signifikanz bewertet werden.

In der vorliegenden Studie konnte demnach kein eindeutiger Zusammenhang

zwischen der zeitlichen Differenz von Erstdiagnose und Wächterlymphknotenbiopsie und dem tumorfreien Intervall festgestellt werden.

3.4.4 Interpretation der Ergebnisse

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und der nachfolgenden Wächterlymphknotenbiopsie beim malignen Melanom in Bezug auf das tumorfreie Intervall sowie das Melanom spezifische Überleben zu untersuchen. Ein entsprechender positiver, überlebensrelevanter Zusammenhang könnte einen wichtigen Faktor im klinischen Alltag darstellen und somit Klarheit schaffen für klinische Leitlinien und eine mögliche zeitkritische Behandlung entsprechender Patienten.

Die Ergebnisse der Studie mit Daten aus dem Zentralregister Melanom der Universitätsklinik Tübingen (N=3115) zeigen, dass – trotz auf den ersten Blick statistisch signifikanter Ergebnisse für das Gesamtüberleben – kein eindeutig belegbarer Zusammenhang zwischen Zeitpunkt der Wächterlymphknotenbiopsie und Gesamtüberleben, das Eintreten des Stadium IV und das tumorfreie Intervall besteht.

Diese Erkenntnisse decken sich in großen Teilen auch mit der aktuellen Studienlage (Carpenter et al. 2008, Crawford et al. 2017, Nelson et al. 2017; Mandalà et al. 2020; McKenna et al. 2002; Gambichler et al. 2020; Oude Ophuis et al. 2016; Parrett et al. 2012). Die überwiegende Mehrheit der Studien, die zu dieser und ähnlichen Forschungsfragen bisher durchgeführt wurden, kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass mit einem signifikanten Einfluss des Zeitpunkts der Wächterlymphknotenbiopsie auf das Gesamtüberleben nicht zu rechnen ist (Carpenter et al. 2008; Crawford et al. 2017; Nelson et al. 2017; Mandalà et al. 2020; McKenna et al. 2002; Gambichler et al. 2020; Oude Ophuis et al. 2016; Parrett et al. 2012).

Tejera-Vaquerizo et al. stellte in der Studie von 2015 einen signifikanten Zusammenhang (n=1963) her für Patienten mit negativer Wächterlymphknotenbiopsie, welche von einem längeren Zeitintervall von >40 Tage profitieren würden (Hazard-ratio 2,6 [Früh gegenüber spät, Trennung 40

Tage], CI 95% 1,5-4,6). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Mandalà et al. 2020 (n=8953), dort zeigte sich für Patienten mit negativer Wächterlymphknotenbiopsie der späten Kohorte eine 30% Risikoreduktion für ein Wiederauftreten oder Tod gegenüber der frühen Kohorte. Die Kohorten unterschieden sich aber in Tumordicke und Ulzeration des Primärtumors signifikant.

Umgekehrt stellte sich nur bei Fortes et al. in einer Studie 2016 (n=748) ein Überlebensvorteil für Patienten mit einer Wächterlymphknotenbiopsie ≤ 30 Tage nach Primärexzision mit einem dreifach niedrigerem Risiko der Melanom spezifischen Mortalität heraus (Hazard-ratio 0,29; 95% CI [0,11-0,77]).

Keine der bisherigen Studien zieht aus der Datenlage konkrete Empfehlungen für den idealen Zeitpunkt der Wächterlymphknotenbiopsie.

Die Analysen der vorliegenden Studie legen stattdessen nahe, dass andere, bekannte Faktoren überlebensentscheidende Kovariaten darstellen: das Alter der Patienten, die Tumordicke und somit das Stadium bei Erstdiagnose sowie eine Ulzeration des Primärtumors (Nguyen et al. 2001; Neal et al. 2015; McMasters et al. 2001; Balch et al. 2001) siehe Kapitel: 1.5.2 Prädiktive Faktoren für positiven Wächterlymphknotenstatus. Zwar hat in Bezug auf das Gesamtüberleben die Einteilung in die Kohorten im konkreten Gesamtmodell einen erklärenden Anteil, dieser wird aber von anderen, deutlich stärkeren Kovariaten überschattet. Auch hier decken sich die Ergebnisse mit bisherigen Studien zu diesem Thema. Insbesondere die Tumordicke (Carpenter et al. 2008; Fortes et al. 2016; Gambichler et al. 2020; Oude Ophuis et al. 2016; Tejera-Vaquerizo et al. 2015; Parrett et al. 2012) und die Ulzeration des Tumors (Carpenter et al. 2008; Fortes et al. 2016; Gambichler et al. 2020; Mandalà et al. 2020; Nelson et al. 2017; Oude Ophuis et al. 2016; Tejera-Vaquerizo et al. 2015; Parrett et al. 2012), sind als starke Faktoren auch in der vorliegenden Studie zu finden und wurden bereits in vergangenen Studien als relevante Kovariaten definiert. Auch das Alter (Crawford et al. 2017; Fortes et al. 2016; Mandalà et al. 2020; Oude Ophuis et al. 2016; Kretschmer et al. 2011; Parrett et al. 2012), wurde in der Vergangenheit als relevanter Einflussfaktor

beschrieben. Darüber hinaus konnten in der Vergangenheit zusätzliche Kovariaten identifiziert werden, die in der vorliegenden Analyse keinen oder nur einen geringen Einfluss hatten: der Status des Wächterlymphknoten (Carpenter et al. 2008; Fortes et al. 2016; Gambichler et al. 2020; Mandalà et al. 2020; Nelson et al. 2017; Parrett et al. 2012), die Lokalisation des Tumors (Tejera-Vaquerizo et al. 2015; Mandalà et al. 2020), das Geschlecht (Crawford et al. 2017; Oude Ophuis et al. 2016) und der histologische Subtyp (Oude Ophuis et al. 2016).

Es ist anzunehmen, dass bereits mit der Erstdiagnose des malignen Melanoms eine klinische Präselektion der behandelnden Ärzte auf Basis von bekannten, prognostisch negativen Faktoren für den weiteren Krankheitsverlauf eines malignen Melanoms, stattfindet (Nelson et al. 2017; Gambichler et al. 2020). Klinische operative Kapazitäten stellen eine zeitlich begrenzte Ressource dar, welche auch von ärztlicher Seite geplant werden muss. So stellt sich ein neu diagnostiziertes Melanom mit bekannten Risikofaktoren (höhere Tumordicke, Ulzeration des Primärtumors, junges Alter bei Diagnose < 40 Jahre [Leitlinienprogramm Onkologie 2020]) eventuell zeitkritischer dar, auch im Hinblick auf eine anschließende Therapie mit neuen, zielgerichteten und adjuvanten Therapien (Leitlinienprogramm Onkologie 2020).

Zur Planung sollte auch die psychische Belastung des Patienten durch Diagnose, Operation und Wartezeiten nicht außer Acht gelassen werden. Bei der Diagnose eines Malignen Melanoms berichten 30% der Patienten klinisch relevanten psychologischen Stress (Kasparian et al. 2009). Zu den verschlechternden Faktoren gehören: weibliches Geschlecht, jüngeres Alter, Sichtbarkeit der betroffenen Körperstelle, fehlende soziale Unterstützung und negative Krankheitsbewertung des Melanoms (Kasparian et al. 2009).

Auf Basis der vorliegenden Arbeit ist nicht anzunehmen, dass ein Zusammenhang zwischen der zeitlichen Differenz von Erstdiagnose und Wächterlymphknotenbiopsie für das Melanom spezifische Gesamtüberleben, den Eintritt von Stadium IV und dem tumorfreien Intervall besteht.

Stattdessen konnte hergeleitet werden, dass statistisch signifikante

Zusammenhänge durch ärztliche Selektion und bekannte prognostisch negative Faktoren zustande kommen.

3.4.5 Grenzen der Studie und Ausblick

Grenzen der vorliegenden Studie ergeben sich aus dem observierenden Design der Studie, ohne Verblindung oder Kontroll-Arme. Eine Selektion ist somit grundsätzlich möglich, Daten können möglicherweise fehlen, wodurch sich die Patienten Nachverfolgung weniger intensiv darstellen kann.

Es lagen im Datensatz keine Informationen zur Tumorlast im Wächterlymphknoten vor, welche wichtige Details zur Invasivität liefern könnten. Es ist außerdem möglich, dass ein anderer Kohortenteiler als die, durch den Median selektierten 43 Tage, welche in dieser Studie verwendet wurde, zu anderen Ergebnissen führen würde.

Auf Basis der Ergebnisse und entsprechenden Interpretationen der vorliegenden Studie, ergeben sich weitere Fragestellungen, die in anknüpfender Forschungsarbeit betrachtet werden könnten:

- Gibt es Patientenuntergruppen, die von einem frühen oder späten Zeitpunkt der Wächterlymphknotenbiopsie profitieren würden?
- Spielt die Immunisierung durch T-Lymphozyten im Lymphknoten als Induktoren einer Anti-Melanom Antwort (Lee et al. 2005) eine Rolle für Patienten mit negativem Wächterlymphknoten und würden diese von einem späten Termin profitieren (Tejera-Vaquerizo et al. 2015; Mandalà et al. 2020) oder nicht (Nelson et al. 2017; Gambichler et al. 2020)?

5. Zusammenfassung

Die Wächterlymphknotenbiopsie ist ein wichtiges Instrument zur Staging Untersuchung bei Melanomen insbesondere im Hinblick auf neue, zielgerichtete und adjuvante Immuntherapien. Ob ein Einfluss der Zeit zwischen Primärexzision und Wächterlymphknotenbiopsie auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben besteht, ist aktuell unklar.

In die vorliegende Studie wurden 3115 Patienten mit Wächterlymphknotenbiopsie eingeschlossen. Die Beobachtungszeit dieser Studie betrug im Median 50 Monate. Das Alter bei Erstdiagnose betrug im Median 60,2 Jahre. Damit stellte sich das vorliegende Patientenkollektiv älter dar als in vergleichbaren großen Studien. Die Zeit zwischen Erstdiagnose und Wächterlymphknotenbiopsie lag im Median bei 43 Tagen. Die Kaplan-Meier Berechnung zum Überleben ergab einen signifikanten Gruppenunterschied der Kohorten (≤ 43 Tage und > 43 Tage) mit $p < 0,001$. Für die Kohorte ≤ 43 Tage ein Überleben von 103 Monate und 85% ($n=1127$; 95% KI [101; 105]) und für die Kohorte von > 43 Tage ein Überleben von 110 Monaten und 93% ($n=1332$; 95% KI: [108; 112] Hazard-ratio: 0,65). Bei der weiteren Analyse von Faktoren der Grundgesamtheit ergaben sich signifikante negative Einflussfaktoren auf das Überleben, welche in einer multivarianten Analyse mit Cox Regression persistierenden Einfluss aufwiesen: größerer Tumordicke nach Breslow (Hazard-Ratio: 2,5) und Ulzeration des Primärtumors (Hazard-Ratio: 2,1). Diese Faktoren zeigten sich in den Analysen ursächlich für die Kohortenunterschiede, unabhängig vom Zeitpunkt der Wächterlymphknotenbiopsie. Auf Basis der vorliegenden Arbeit ist nicht anzunehmen, dass ein Zusammenhang zwischen der zeitlichen Differenz von Erstdiagnose und Wächterlymphknotenbiopsie für das Melanom spezifische Gesamtüberleben, den Eintritt von Stadium IV oder dem tumorfreien Intervall besteht. Stattdessen ist anzunehmen, dass eine Selektion der Behandler aufgrund von bekannten, negativen Faktoren bei Erstdiagnose des malignen Melanoms, stattfindet. Aufgrund der Daten ist kein spezifischer zeitlicher Abstand von Diagnose zur Wächterlymphknotenbiopsie nötig.

6. Literaturverzeichnis

Abrahamsen, Helene Nortvig; Hamilton-Dutoit, Stephen J.; Larsen, Jørn; Steiniche, Torben (2004): Sentinel lymph nodes in malignant melanoma: extended histopathologic evaluation improves diagnostic precision. In: *Cancer* 100 (8), S. 1683–1691. DOI: 10.1002/cncr.20179.

Alazraki, Naomi; Glass, Edwin C.; Castronovo, Frank; Olmos, Renato A. Valdés; Podoloff, Donald (2002): Procedure guideline for lymphoscintigraphy and the use of intraoperative gamma probe for sentinel lymph node localization in melanoma of intermediate thickness 1.0. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 43 (10), S. 1414–1418.

Balch, C. M.; Soong, S. J.; Gershenwald, J. E.; Thompson, J. F.; Reintgen, D. S.; Cascinelli, N. et al. (2001): Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 19 (16), S. 3622–3634. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.16.3622.

Balch, Charles M.; Gershenwald, Jeffrey E.; Soong, Seng-Jaw; Thompson, John F.; Atkins, Michael B.; Byrd, David R. et al. (2009): Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (36), S. 6199–6206. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4799.

Balch, Charles M.; Gershenwald, Jeffrey E.; Soong, Seng-Jaw; Thompson, John F.; Ding, Shouluan; Byrd, David R. et al. (2010): Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (14), S. 2452–2459. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.1627.

Balch, Charles M.; Soong, Seng-Jaw; Ross, Merrick I.; Urist, Marshall M.; Karakousis, Constantine P.; Temple, Walley J. et al. (2000): 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). In: *Ann Surg Oncol* 7 (2), S. 87–97. DOI: 10.1007/s10434-000-0087-9.

Bañuelos-Andrío, Luis; Rodríguez-Caravaca, Gil; López-Estebarez, José Luis; Rueda-Organ, José Antonio; Pinedo-Moraleda, Fernando (2015): Sentinel lymph node biopsy in melanoma. Our experience over 8 years in a university hospital. In: *Cirugía y Cirujanos (English Edition)* 83 (5), S. 378–385. DOI: 10.1016/j.circen.2015.10.003.

Bertz, J. (2001): Epidemiologie des malignen Melanoms der Haut (ICD'9. 172). In: *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 44 (5), S. 484–490. DOI: 10.1007/s001030170022.

Blaheta, H. J.; Ellwanger, U.; Schitteck, B.; Sotlar, K.; MacZey, E.; Breuninger, H. et al. (2000): Examination of regional lymph nodes by sentinel node biopsy and molecular analysis provides new staging facilities in primary cutaneous melanoma. In: *The Journal of investigative dermatology* 114 (4), S. 637–642. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00925.x.

Bostick, P.; Essner, R.; Glass, E.; Kelley, M.; Sarantou, T.; Foshag, L. J. et al. (1999): Comparison of blue dye and probe-assisted intraoperative lymphatic mapping in melanoma to identify sentinel nodes in 100 lymphatic basins. In: *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 134 (1), S. 43–49. DOI: 10.1001/archsurg.134.1.43.

Bundesregierung (2019): Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Harald Weinberg, Susanne Ferschl, Simone Barrientos, weiterer Abgeordneter und der Fraktion DIE LINKE.– Drucksache 19/12559 –. Drucksache 19/13035 (19/12559). Online verfügbar unter <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/19/130/1913035.pdf>, zuletzt geprüft am 22.08.2020.

Carpenter, Susanne; Pockaj, Barbara; Dueck, Amylou; Gray, Richard; Kurtz, David; Sekulic,

- Aleksander; Casey, William (2008): Factors influencing time between biopsy and definitive surgery for malignant melanoma: do they impact clinical outcome? In: *American journal of surgery* 196 (6), 834-42; discussion 842-3. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.07.044.
- Chakera, Annette H.; Hesse, Birger; Burak, Zeynep; Ballinger, James R.; Britten, Allan; Caracò, Corrado et al. (2009): EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 36 (10), S. 1713–1742. DOI: 10.1007/s00259-009-1228-4.
- Cochran, Alistair J.; Balda, Bernd-Rüdiger; Starz, Hans; Bachter, Dieter; Krag, David N.; Cruse, C. Wayne et al. (2000): The Augsburg consensus. In: *Cancer* 89 (2), S. 236–241. DOI: 10.1002/1097-0142(20000715)89:2<236::AID-CNCR5>3.0.CO;2-0.
- Cook, Martin G.; Green, Margaret A.; Anderson, Brian; Eggermont, Alexander M. M.; Ruiter, Dirk J.; Spatz, Alain et al. (2003): The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. In: *The Journal of pathology* 200 (3), S. 314–319. DOI: 10.1002/path.1365.
- Crawford, Alyson B.; Nessim, Carolyn; Weaver, Joel; van Walraven, Carl (2017): Wait Times for Melanoma Surgery: Is There an Association with Overall Survival? In: *Annals of surgical oncology* 25 (1), S. 265–270. DOI: 10.1245/s10434-017-6146-2.
- Dadras, Sam S.; Lange-Asschenfeldt, Bernhard; Muzikansky, Alona; Mihm, Martin C.; Detmar, Michael (2005): Tumor Lymphangiogenesis Predicts Melanoma Metastasis to Sentinel Lymph Nodes. In: *Journal of Cutaneous Pathology* 32 (1), S. 84. DOI: 10.1111/j.0303-6987.2005.320bd.x.
- Debarbieux, S.; Duru, G.; Dalle, S.; Béatrix, O.; Balme, B.; Thomas, L. (2007): Sentinel lymph node biopsy in melanoma: a micromorphometric study relating to prognosis and completion lymph node dissection. In: *The British journal of dermatology* 157 (1), S. 58–67. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07937.x.
- Doeden, Katie; Ma, Zhihai; Narasimhan, Balasubramanian; Swetter, Susan M.; Detmar, Michael; Dadras, Soheil S. (2009): Lymphatic invasion in cutaneous melanoma is associated with sentinel lymph node metastasis. In: *Journal of Cutaneous Pathology* 36 (7), S. 772–780. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2008.01166.x.
- Eiger, Daniel; Oliveira, Daniel Arcuschin de; Oliveira, Renato Leão de; Sousa, Murilo Costa; Brandão, Mireille Darc Cavalcante; Oliveira Filho, Renato Santos de (2018): Complete lymphadenectomy following positive sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: a critical review. In: *Anais brasileiros de dermatologia* 93 (4), S. 553–558. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20187312.
- El-Maraghi, Robert H.; Kielar, Ania Z. (2008): PET vs sentinel lymph node biopsy for staging melanoma: a patient intervention, comparison, outcome analysis. In: *Journal of the American College of Radiology : JACR* 5 (8), S. 924–931. DOI: 10.1016/j.jacr.2008.02.022.
- Even-Sapir, Einat; Lerman, Hedva; Lievshitz, Genady; Khafif, Avi; Fliss, Dan M.; Schwartz, Arnon et al. (2003): Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT/CT system. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 44 (9), S. 1413–1420.
- Fallowfield, M. E.; Cook, M. G. (1990): Epidermal melanocytes adjacent to melanoma and the field change effect. In: *Histopathology* 17 (5), S. 397–400. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1990.tb00758.x.
- Fortes, Cristina; Mastroeni, Simona; Caggiati, Alessio; Passarelli, Francesca; Zappalà, Alba; Capuano, Maria et al. (2016): The effect of time to sentinel lymph node biopsy on cutaneous melanoma survival. In: *American journal of surgery* 212 (5), S. 935–940. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.02.025.
- Gambichler, T.; Bünnemann, H.; Scheel, C. H.; Bechara, F. G.; Stücker, M.; Stockfleth, E.;

Becker, J. C. (2020): Does very early timing of lymph node surgery after resection of the primary tumour improve the clinical outcome of patients with melanoma? In: *Clinical and experimental dermatology* 45 (8), S. 1011–1018. DOI: 10.1111/ced.14291.

Garbe, Claus (2006): Management des Melanoms. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg (Onkologie aktuell). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/3-540-28988-7>.

Garbe, Claus; Peris, Ketty; Hauschild, Axel; Saiag, Philippe; Middleton, Mark; Bastholt, Lars et al. (2016): Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 63, S. 201–217. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.05.005.

Gershenwald, J. E.; Thompson, W.; Mansfield, P. F.; Lee, J. E.; Colome, M. I.; Tseng, C. H. et al. (1999): Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 17 (3), S. 976–983. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.3.976.

Gutzmer, Ralf; Satzger, Imke; Thoms, Kai-Martin; Völker, Bernward; Mitteldorf, Christina; Kapp, Alexander et al. (2008): Sentinel lymph node status is the most important prognostic factor for thick (or = 4 mm) melanomas. In: *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 6 (3), S. 198–203. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2007.06569.x.

Kachare, Swapnil D.; Brinkley, Jason; Wong, Jan H.; Vohra, Nasreen A.; Zervos, Emmanuel E.; Fitzgerald, Timothy L. (2014): The influence of sentinel lymph node biopsy on survival for intermediate-thickness melanoma. In: *Annals of surgical oncology* 21 (11), S. 3377–3385. DOI: 10.1245/s10434-014-3954-5.

Kasparian, Nadine A.; McLoone, Jordana K.; Butow, Phyllis N. (2009): Psychological responses and coping strategies among patients with malignant melanoma: a systematic review of the literature. In: *Archives of dermatology* 145 (12), S. 1415–1427. DOI: 10.1001/archdermatol.2009.308.

Kretschmer, Lutz; Starz, Hans; Thoms, Kai-Martin; Satzger, Imke; Völker, Bernward; Jung, Klaus et al. (2011): Age as a key factor influencing metastasizing patterns and disease-specific survival after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. In: *International journal of cancer* 129 (6), S. 1435–1442. DOI: 10.1002/ijc.25747.

Kretschmer, Lutz; Thoms, Kai-Martin; Peeters, Sabine; Haenssle, Holger; Bertsch, Hans-Peter; Emmert, Steffen (2008): Postoperative morbidity of lymph node excision for cutaneous melanoma-sentinel lymphonodectomy versus complete regional lymph node dissection. In: *Melanoma research* 18 (1), S. 16–21. DOI: 10.1097/CMR.0b013e3282f2017d.

Kunte, Christian; Geimer, Till; Baumert, Jens; Konz, Birger; Volkenandt, Matthias; Flaig, Michael et al. (2010): Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on survival: an analysis of 1049 patients with cutaneous melanoma. In: *Melanoma research* 20 (4), S. 330–337. DOI: 10.1097/CMR.0b013e32833ba9ff.

Kuo, Christine T.; Hoon, Dave S. B.; Takeuchi, Hiroya; Turner, Roderick; Wang, He-Jing; Morton, Donald L.; Taback, Bret (2003): Prediction of disease outcome in melanoma patients by molecular analysis of paraffin-embedded sentinel lymph nodes. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 21 (19), S. 3566–3572. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.063.

Lee, Jonathan H.; Torisu-Itakara, Hitoe; Cochran, Alistair J.; Kadison, Alan; Huynh, Young; Morton, Donald L.; Essner, Richard (2005): Quantitative analysis of melanoma-induced cytokine-mediated immunosuppression in melanoma sentinel nodes. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 11 (1), S. 107–112.

Leiter, Ulrike; Stadler, Rudolf; Mauch, Cornelia; Hohenberger, Werner; Brockmeyer, Norbert; Berking, Carola et al. (2016): Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT). A multicentre, randomised, phase 3 trial. In: *The Lancet Oncology* 17 (6), S. 757–767. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00141-8.

Leitlinienprogramm Onkologie (2019): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Hg. v. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe (AWMF Registernummer: 032/024OL). Online verfügbar unter <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>, zuletzt geprüft am 02.12.2019.

Leitlinienprogramm Onkologie (2020): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Langversion 3.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/024OL. Hg. v. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Online verfügbar unter <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>, zuletzt geprüft am 20.12.2020.

Lens, Marko B.; Dawes, Martin; Goodacre, Tim; Newton-Bishop, Julia A. (2002): Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 137 (4), S. 458–461. DOI: 10.1001/archsurg.137.4.458.

Leong, Wey L.; Ghazarian, Danny M.; McCready, David R. (2003): Previous wide local excision of primary melanoma is not a contraindication for sentinel lymph node biopsy of the trunk and extremity. In: *Journal of surgical oncology* 82 (3), S. 143–146. DOI: 10.1002/jso.10205.

Lloyd, M. S.; Topping, A.; Allan, R.; Powell, B. (2004): Contraindications to sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. In: *British journal of plastic surgery* 57 (8), S. 725–727. DOI: 10.1016/j.bjps.2003.12.028.

Mandalà, Mario; Galli, Francesca; Patuzzo, Roberto; Maurichi, Andrea; Mocellin, Simone; Rossi, Carlo R. et al. (2020): Timing of sentinel node biopsy independently predicts disease-free and overall survival in clinical stage I-II melanoma patients: A multicentre study of the Italian Melanoma Intergroup (IMI). In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 137, S. 30–39. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.07.001.

Massi, D.; Puig, S.; Franchi, A.; Malveyh, J.; Vidal-Sicart, S.; González-Cao, M. et al. (2006): Tumour lymphangiogenesis is a possible predictor of sentinel lymph node status in cutaneous melanoma: a case-control study. In: *Journal of clinical pathology* 59 (2), S. 166–173. DOI: 10.1136/jcp.2005.028431.

Mays, Michael P.; Martin, Robert C. G.; Burton, Alison; Ginter, Brooke; Edwards, Michael J.; Reintgen, Douglas S. et al. (2010): Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel lymph node biopsy? In: *Cancer* 116 (6), S. 1535–1544. DOI: 10.1002/cncr.24895.

McCready, D. R.; Ghazarian, D. M.; Hershkop, M. S.; Walker, J. A.; Ambus, U.; Quirt, I. C. (2001): Sentinel lymph-node biopsy after previous wide local excision for melanoma. In: *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie* 44 (6), S. 432–434.

McKenna, D. B.; Lee, R. J.; Prescott, R. J.; Doherty, V. R. (2002): The time from diagnostic excision biopsy to wide local excision for primary cutaneous malignant melanoma may not affect patient survival. In: *The British journal of dermatology* 147 (1), S. 48–54. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.04815.x.

McMasters, K. M.; Wong, S. L.; Edwards, M. J.; Ross, M. I.; Chao, C.; Noyes, R. D. et al. (2001): Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. In: *Surgery* 130 (2), S. 151–156. DOI: 10.1067/msy.2001.115830.

Mocellin, Simone; Thompson, John F.; Pasquali, Sandro; Montesco, Maria C.; Pilati,

- Pierluigi; Nitti, Donato et al. (2009): Sentinel node status prediction by four statistical models: results from a large bi-institutional series (n = 1132). In: *Annals of surgery* 250 (6), S. 964–969. DOI: 10.1097/sla.0b013e3181b07ffd.
- Morton, D. L.; Thompson, J. F.; Essner, R.; Elashoff, R.; Stern, S. L.; Nieweg, O. E. et al. (1999): Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. In: *Annals of surgery* 230 (4), 453-63; discussion 463-5. DOI: 10.1097/00000658-199910000-00001.
- Morton, D. L.; Wen, D. R.; Wong, J. H.; Economou, J. S.; Cagle, L. A.; Storm, F. K. et al. (1992): Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. In: *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 127 (4), S. 392–399. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005.
- Morton, Donald L.; Cochran, Alistair J.; Thompson, John F.; Elashoff, Robert; Essner, Richard; Glass, Edwin C. et al. (2005): Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. In: *Annals of surgery* 242 (3), 302-11; discussion 311-3. DOI: 10.1097/01.sla.0000181092.50141.fa.
- Morton, Donald L.; Thompson, John F.; Cochran, Alistair J.; Mozzillo, Nicola; Elashoff, Robert; Essner, Richard et al. (2006): Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. In: *The New England journal of medicine* 355 (13), S. 1307–1317. DOI: 10.1056/NEJMoa060992.
- Morton, Donald L.; Thompson, John F.; Cochran, Alistair J.; Mozzillo, Nicola; Nieweg, Omgo E.; Roses, Daniel F. et al. (2014): Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. In: *The New England journal of medicine* 370 (7), S. 599–609. DOI: 10.1056/NEJMoa1310460.
- Neal, R. D.; Tharmanathan, P.; France, B.; Din, N. U.; Cotton, S.; Fallon-Ferguson, J. et al. (2015): Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. In: *British journal of cancer* 112 Suppl 1, S92-107. DOI: 10.1038/bjc.2015.48.
- Nelson, Daniel W.; Stern, Stacey; Elashoff, David E.; Elashoff, Robert; Thompson, John F.; Mozzillo, Nicola et al. (2017): Impact of Time Between Diagnosis and SLNB on Outcomes in Cutaneous Melanoma. In: *Journal of the American College of Surgeons* 225 (2), S. 302–311. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.05.013.
- Nguyen, Christophe L.; McClay, Ed F.; Cole, David J.; O'Brien, Paul H.; Gillanders, William E.; Metcalf, John S. et al. (2001): Melanoma thickness and histology predict sentinel lymph node status. In: *The American Journal of Surgery* 181 (1), S. 8–11. DOI: 10.1016/S0002-9610(00)00533-X.
- Oude Ophuis, C. M. C.; Verhoef, C.; Rutkowski, P.; Powell, B. W. E. M.; van der Hage, J. A.; van Leeuwen, P. A. M. et al. (2016): The interval between primary melanoma excision and sentinel node biopsy is not associated with survival in sentinel node positive patients - An EORTC Melanoma Group study. In: *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 42 (12), S. 1906–1913. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.05.012.
- Paek, Sandra C.; Griffith, Kent A.; Johnson, Timothy M.; Sondak, Vernon K.; Wong, Sandra L.; Chang, Alfred E. et al. (2007): The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. In: *Cancer* 109 (1), S. 100–108. DOI: 10.1002/cncr.22382.
- Parrett, Brian M.; Accortt, Neil A.; Li, Rui; Dosanjh, Amarjit S.; Thummala, Suresh; Kullar, Raj et al. (2012): The effect of delay time between primary melanoma biopsy and sentinel lymph node dissection on sentinel node status, recurrence, and survival. In: *Melanoma research* 22 (5), S. 386–391. DOI: 10.1097/CMR.0b013e32835861f6.

Puleo, Christopher A.; Messina, Jane L.; Riker, Adam I.; Glass, L. Frank; Nelson, Christopher; Cruse, C. Wayne et al. (2005): Sentinel node biopsy for thin melanomas: which patients should be considered? In: *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 12 (4), S. 230–235. DOI: 10.1177/107327480501200404.

Reintgen, D.; Cruse, C. W.; Wells, K.; Berman, C.; Fenske, N.; Glass, F. et al. (1994): The orderly progression of melanoma nodal metastases. In: *Annals of surgery* 220 (6), S. 759–767. DOI: 10.1097/00000658-199412000-00009.

Roaten, J. Brent; Pearlman, Nate; Gonzalez, Ricardo; Gonzalez, Rene; McCarter, Martin D. (2005): Identifying risk factors for complications following sentinel lymph node biopsy for melanoma. In: *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 140 (1), S. 85–89. DOI: 10.1001/archsurg.140.1.85.

Robert Koch-Institut (2019): Krebs in Deutschland für 2015/2016. Unter Mitarbeit von Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID). Hg. v. Robert Koch-Institut. Online verfügbar unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Grafiken/melanom_trend.png;jsessionid=226DDF55CAE191329A18373437710991.1_cid363?__blob=poster, zuletzt aktualisiert am 17.12.2019, zuletzt geprüft am 29.08.2020.

Satzger, I.; Meier, A.; Hoy, L.; Völker, B.; Kapp, A.; Hauschild, A.; Gutzmer, R. (2011): Sentinel node dissection delays recurrence and prolongs melanoma-related survival: an analysis of 673 patients from a single center with long-term follow-up. In: *Annals of surgical oncology* 18 (2), S. 514–520. DOI: 10.1245/s10434-010-1318-3.

Satzger, Imke; Völker, Bernward; Meier, Andre; Kapp, Alexander; Gutzmer, Ralf (2008): Criteria in sentinel lymph nodes of melanoma patients that predict involvement of nonsentinel lymph nodes. In: *Annals of surgical oncology* 15 (6), S. 1723–1732.

Satzger, Imke; Völker, Bernward; Meier, Andre; Schenck, Florian; Kapp, Alexander; Gutzmer, Ralf (2007): Prognostic significance of isolated HMB45 or Melan A positive cells in Melanoma sentinel lymph nodes. In: *The American journal of surgical pathology* 31 (8), S. 1175–1180. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3180341ebc.

Scoggins, Charles R.; Bowen, Adrienne L.; Martin, Robert C.; Edwards, Michael J.; Reintgen, Douglas S.; Ross, Merrick I. et al. (2010): Prognostic information from sentinel lymph node biopsy in patients with thick melanoma. In: *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 145 (7), S. 622–627. DOI: 10.1001/archsurg.2010.115.

Scolyer, Richard A.; Li, Ling-Xi L.; McCarthy, Stanley W.; Shaw, Helen M.; Stretch, Jonathan R.; Sharma, Raghwa; Thompson, John F. (2004): Micromorphometric Features of Positive Sentinel Lymph Nodes Predict Involvement of Nonsentinel Nodes in Patients With Melanoma. In: *Am J Clin Pathol* 122 (4), S. 532–539. DOI: 10.1309/TDWJTR15TDM1TG7Q.

Smith, J. R. O.; Wilson, A.; Stone, C. (2016): Complication rates of completion lymphadenectomy following positive sentinel lymph node biopsy versus therapeutic lymphadenectomy in melanoma. In: *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS* 69 (7), S. 1011–1012. DOI: 10.1016/j.bjps.2016.04.003.

Socrier, Y.; Lauwers-Cances, V.; Lamant, L.; Garrido, I.; Lauwers, F.; Lopez, R. et al. (2010): Histological regression in primary melanoma: not a predictor of sentinel lymph node metastasis in a cohort of 397 patients. In: *The British journal of dermatology* 162 (4), S. 830–834. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09606.x.

Swetter, Susan M.; Tsao, Hensin; Bichakjian, Christopher K.; Curiel-Lewandrowski, Clara; Elder, David E.; Gershenwald, Jeffrey E. et al. (2019): Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 80 (1), S. 208–250. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.08.055.

Taylor, Rebecca C.; Patel, Ami; Panageas, Katherine S.; Busam, Klaus J.; Brady, Mary S.

(2007): Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (7), S. 869–875. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.9755.

Tejera-Vaquerizo, Antonio; Nagore, Eduardo; Puig, Susana; Robert, Caroline; Saiag, Philippe; Martín-Cuevas, Paula et al. (2015): Effect of time to sentinel-node biopsy on the prognosis of cutaneous melanoma. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 51 (13), S. 1780–1793. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.05.023.

Testori, Alessandro; Salvo, Gian Luca de; Montesco, Maria Cristina; Trifirò, Giuseppe; Mocellin, Simone; Landi, Giorgio et al. (2009): Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,313 patients (SOLISM-IMI). In: *Annals of surgical oncology* 16 (7), S. 2018–2027. DOI: 10.1245/s10434-008-0273-8.

Valsecchi, Matias E.; Silbermins, Damian; Rosa, Nicole de; Wong, Sandra L.; Lyman, Gary H. (2011): Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29 (11), S. 1479–1487. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.1884.

van Akkooi, Alexander C. J.; Spatz, Alain; Eggermont, Alexander M. M.; Mihm, Martin; Cook, Martin G. (2009): Expert opinion in melanoma: the sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodology of the measurement of the microanatomic location of metastases and metastatic tumour burden. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 45 (16), S. 2736–2742. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.08.015.

van der Ploeg, Augustinus P. T.; van Akkooi, Alexander C. J.; Rutkowski, Piotr; Nowecki, Zbigniew I.; Michej, Wanda; Mitra, Angana et al. (2011): Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29 (16), S. 2206–2214. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.6760.

van der Ploeg, Iris M. C.; Kroon, Bin B. R.; Antonini, Ninja; Valdés Olmos, Renato A.; Nieweg, Omgo E. (2009): Is completion lymph node dissection needed in case of minimal melanoma metastasis in the sentinel node? In: *Annals of surgery* 249 (6), S. 1003–1007. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181a77eba.

Vogt, H.; Schmidt, M.; Bares, R.; Brenner, W.; Grünwald, F.; Kopp, J. et al. (2010): Verfahrensweisung für die nuklearmedizinische Wächter-Lymphknoten-Diagnostik. In: *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 49 (4), 167-72; quiz N19. DOI: 10.3413/nukmed-321.

Warycha, Melanie A.; Zakrzewski, Jan; Ni, Quanhong; Shapiro, Richard L.; Berman, Russell S.; Pavlick, Anna C. et al. (2009): Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (<or=1 mm). In: *Cancer* 115 (4), S. 869–879. DOI: 10.1002/cncr.24044.

Welsch, Ulrich; Kummer, Wolfgang; Deller, Thomas (Hg.) (2018): Histologie. Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie. Unter Mitarbeit von Stefan Elsberger. Urban-&-Fischer-Verlag. 5. Auflage. München: Elsevier. Online verfügbar unter <https://institut.elsevierelibrary.de/product/lehrbuch-histologie-5>.

7. Anhang

1. Zu Überleben der Kohorten mit Eintreten von Stadium IV im Verlauf nach der Tumordicke Tabellen:

Tumordicke, gruppiert	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N zensiert	Median St. IV (Monaten)	95%-KI	Log Rank (p)
Früh, ≤2,0 mm TD	101	73	28 (27,7%)	61	49; 72	,000
Früh, >2,0 mm TD	237	189	48 (20,3%)	49	38; 60	
Spät, ≤2,0 mm TD	75	41	34 (45,3%)	64	49; 79	
Spät, >2,0 mm TD	185	124	61 (33,0%)	51	47; 55	
Gesamt	598	427	171 (28,6%)	54	50; 58	

Tabelle 39 Kaplan-Meier: Eintreten von Stadium IV im Verlauf nach Kohorten und Tumordicke

2. Überleben der Kohorten mit Eintreten von Stadium IV im Verlauf und Stadium bei Erstdiagnose

Stadium bei Erstdiagnose, gruppiert	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N zensiert	Median St. IV (Monaten)	95%-KI	Log Rank (p)
Früh, Stadium I & II	212	161	51 (24,1%)	74	65; 83	,000
Früh, Stadium III	127	102	25 (19,7%)	49	32; 66	
Spät, Stadium I & II	153	85	68 (44,4%)	62	55; 67	
Spät, Stadium III	107	80	27 (25,2%)	41	35; 47	
Gesamt	599	428	171 (28,5%)	62	57; 67	

Tabelle 40 Kaplan-Meier: Eintreten von Stadium IV im Verlauf nach Kohorten und Stadium bei Erstdiagnose

3. Überleben der Kohorten mit Eintreten von Stadium IV im Verlauf und nach dem Alter

Alter, gruppiert	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N zensiert	Median St. IV (Monaten)	95%-KI	Log Rank (p)
Früh, ≤60 Jahre	149	125	24 (16,1%)	65	53; 77	,000
Früh, >60 Jahre	191	139	52 (27,2%)	50	46; 66	
Spät, ≤60 Jahre	94	60	34 (36,2%)	56	46; 66	
Spät, >60 Jahre	166	105	61 (36,7%)	52	48; 56	
Gesamt	600	429	171 (28,5%)	53	49; 57	

Tabelle 41 Kaplan-Meier: Eintreten von Stadium IV im Verlauf und nach Kohorten und dem Alter

4. Überleben der Kohorten mit Eintreten von Stadium IV im Verlauf und Ulzeration des Primärtumors

Ulzeration, gruppiert	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N zensiert	Median St. IV (Monaten)	95%-KI	Log Rank (p)
Früh, mit Ulzeration	180	150	30 (16,7%)	46	36; 56	,000
Früh, ohne Ulzeration	160	114	46 (28,7%)	64	52; 76	
Spät, mit Ulzeration	145	108	37 (25,5%)	49	43; 55	
Spät, ohne Ulzeration	114	56	58 (50,9%)	59	51; 67	
Gesamt	599	428	171 (28,5%)	53	49; 57	

Tabelle 42 Kaplan-Meier: Eintreten von Stadium IV im Verlauf und nach Kohorten und Ulzeration des Primärtumors

8. Erklärungen zum Eigenanteil:

Die eingereichte Arbeit wurde unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Thomas Eigentler durchgeführt.

Er beriet mich in der Fragestellung und Gliederung der Arbeit.

Vom Zentralen Malignen Melanom Register wurde der Datensatz mit Patienten mit Wächterlymphknotenbiopsie gestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Statistikprogramms SPSS und wurde durch mich durchgeführt.

Zu einzelnen spezifischen Fragestellungen erhielt ich Hilfestellungen durch Frau Teresa Amaral aus dem onkologischen Forschungsteam.

Die Erstellung der Forschungsarbeit, der verwendeten Literatur, der Tabellen und Abbildungen erfolgte durch mich selbst.

Ich versichere, dass ich keine anderen Quellen, als die genannten verwendet habe. Wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen sind als solche gekennzeichnet.

9. Danksagung

„Nichts existiert in der Natur allein.“

Rachel Carson (Marine Biologin)

Herzlichen Dank allen, die mich auf meinem Weg begleitet und unterstützt haben.

Im Besonderen:

Herr Professor Eigentler für das Thema und die Betreuung.

Frau Amaral für gute Hinweise zur Statistik.

Meiner Familie, meinen Eltern, meiner Frau.