

**Aus der Universitäts-Hautklinik der Universität Tübingen**

**Abteilung: Dermatologie**

**Sektion Dermatologische Onkologie**

**Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Röcken**

**Änderungen des Metastasierungsmusters beim  
kutanen malignen Melanom nach  
Wächterlymphknotenbiopsie und selektiver  
Lymphadenektomie**

**Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität zu  
Tübingen**

**vorgelegt von  
Katrin Bohnenberger  
aus  
Stuttgart**

**2007**

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. C. Garbe

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. M. Wehrmann

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Einführung	1
1.2 Die elektive Lymphknotendisektion	1
1.3 Die Wächterlymphknotenbiopsie	3
1.4 Stadienhypothese vs. Markerhypothese	5
1.5 Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Studie	6
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>7</b>
2.1 Patientenkollektive	7
2.2 Technik der SLNB und histopathologische Aufarbeitung	10
2.3 Dokumentation	11
2.4 Datenauswertung	11
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>14</b>
3.1 Charakterisierung der Kollektive im Vergleich	14
3.1.1 Nachbeobachtungszeit	14
3.1.2 Alter und Geschlecht	14
3.1.3 Tumordicke	15
3.1.4 Invasionslevel	16
3.1.5 Lokalisation	16
3.1.6 Histologischer Subtyp	17
3.1.7 Ulzeration	18
3.1.8 Zusammenfassung der Charakteristika beider Kollektive	18
3.2 Spezielle Charakteristika des SLNB-Kollektivs	22
3.3 Verlauf in beiden Kollektiven	24
3.3.1 Vergleich der Metastasierung in beiden Kollektiven	24
3.3.2 Vergleich der ersten Metastasierung im SLNB-Kollektiv in Abhängigkeit von positiver / negativer SLNB	28
3.3.3 Vergleich der ersten Metastasierung bei Patienten mit positiver SLNB in Abhängigkeit von positiver / negativer SLND	33
3.3.4 Vergleich von SLNB-positiven Patienten und Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen im Kontrollkollektiv	34

3.3.5 Vergleich SLNB- / Kontrollkollektiv bezüglich rezidivfreiem und Gesamtüberleben	36
3.4 Vergleich der Kollektive anhand von Kaplan-Meier-Kurven	37
3.4.1 Primäre regionäre Lymphknotenmetastasen	37
3.4.2 Primäre Satelliten- / In-transit Metastasen	39
3.4.3 Primäre Fernmetastasierung	40
3.4.4 Alle Fernmetastasen im weiteren Verlauf	41
3.4.5 Rezidivfreies Überleben	42
3.4.6 Gesamtüberleben	43
3.5 Vergleich von SLNB-positiven Patienten / Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen im Kontrollkollektiv	44
3.5.1 Fernmetastasierung im Verlauf	45
3.5.2 Gesamtüberleben	47
<b>4 Diskussion</b>	<b>48</b>
4.1 Vergleichbarkeit der Kollektive / Unterschiede zwischen dem SLNB-Kollektiv und dem Kontrollkollektiv	49
4.2 Besonderheiten im SLNB-Kollektiv	51
4.3 Diskussion der Ergebnisse	52
4.3.1 Vergleich der Kollektive bezüglich Gesamtüberleben, rezidivfreiem Überleben und Lymphknotenmetastasen	54
4.3.2 Vergleich der Kollektive bezüglich Satelliten- / In-transit Metastasen	58
4.3.3 Vergleich der Kollektive bezüglich Fernmetastasierung	59
4.3.4 Vergleich von SLNB-positiven Patienten / Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen im Kontrollkollektiv	61
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>65</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	<b>69</b>
<b>7 Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>80</b>
<b>8 Anhang</b>	<b>82</b>
8.1 Danksagung	82
8.2 Lebenslauf	83

# **1 Einleitung**

## **1.1 Einführung**

Maligne Melanome der Haut metastasieren zumeist primär lymphogen, so dass die regionären Lymphknoten häufigster Ort der Tumorprogression sind. Bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen verschlechtert sich die Prognose der Patienten erheblich. Deshalb stellt der Lymphknotenstatus ein wichtiges Stagingkriterium dar. Mit der Wächterlymphknotenbiopsie (WLKB), deren Konzept 1992 von Morton et al. in die Behandlung des malignen Melanoms anstelle der elektiven Lymphknotendissektion eingeführt wurde, steht eine minimal-invasive Methode zum nodalen Staging zur Verfügung [Morton et al. 1992]. Als Wächterlymphknoten (WLK) wird der erste Lymphknoten im Verlauf der Lymphbahnen zwischen Primärtumor und regionärer Lymphknotenstation bezeichnet [Cochran et al. 2000].

Der metastatische Befall des Wächterlymphknotens stellt einen der wichtigsten Prognosefaktoren dar. Dennoch wird der Stellenwert der Wächterlymphknotenbiopsie in der Behandlung des malignen Melanoms derzeit kontrovers diskutiert. So ist der Einfluss der Wächterlymphknotenbiopsie auf den weiteren Krankheitsverlauf noch unklar [Moehrle & Breuninger 2005]. Hinsichtlich des Metastasierungswegs des malignen Melanoms existieren zwei unterschiedliche Theorien (Markerhypothese vs. Stadienhypothese), auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

## **1.2 Die elektive Lymphknotendissektion (ELND)**

Vor Einführung der WLKB wurde zur Früherkennung subklinischer, okkulten Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Lymphknotenmetastasen, aber klinisch unauffälligen Lymphknoten, das Konzept der elektiven Lymphknotendissektion (elective lymph node dissection, ELND) angewandt. Die Idee der ELND basiert auf der Hypothese, dass eine vom Primär-

tumor ausgehende Mikrometastasierung zunächst in die regionären Lymphknoten erfolgt. Erst von hier aus kommt es dann zur weiteren Fernmetastasierung [Morton & Cochran 2004]. Somit könnte durch die frühzeitige Entfernung befallener Lymphknoten ein weiteres Fortschreiten der Tumorerkrankung verhindert werden. Bei der ELND wurde die gesamte drainierende Lymphknotenstation ausgeräumt und damit war neben einem nodalen Staging auch die Entfernung subklinischer Lymphknotenmetastasen zur eventuellen Prognoseverbesserung möglich.

Diese Operation ging mit einer hohen Rate an postoperativen Komplikationen und einer signifikanten Morbidität einher.

Verschiedene prospektiv-randomisierte Studien konnten keine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit ELND im Vergleich zu Patienten mit therapeutischer Lymphknotendissektion (Entfernung klinisch manifester Lymphknotenmetastasen) feststellen [Balch et al. 1996, Cascinelli et al. 1998, Veronesi et al. 1977]. Das Intergroup Melanoma Trial zeigte, dass möglicherweise eine Subgruppe mit bestimmten Tumorcharakteristika von der Durchführung einer ELND profitieren könne [Balch et al. 1996, Balch et al. 2000]. Man stellte zudem fest, dass lediglich bei einem geringen Prozentsatz der Patienten mit ELND ein Lymphknotenbefall festzustellen war (nur 12-20%) und somit der Großteil der Patienten von dieser Operation nicht profitieren konnte, sondern nur dem erheblichen Operationsrisiko ausgesetzt war [Hohenberger et al. 1996]. Diese und weitere Erkenntnisse führten dazu, dass die ELND zunehmend kontrovers diskutiert wurde.

Mit der Einführung der Wächterlymphknotenbiopsie als minimal-invasive Staging-Methode in die Behandlung des malignen Melanoms eröffneten sich neue Perspektiven für das Vorgehen hinsichtlich der drainierenden Lymphknotenstationen und die ELND wurde in den meisten Zentren durch die WLKB ersetzt [Wagner et al. 2000b].

### 1.3 Die Wächterlymphknotenbiopsie

Der Wächterlymphknoten ist der erste Lymphknoten im Lymphabflussgebiet zwischen Primärtumor und regionalem Lymphknotenareal.

Das Konzept der Wächterlymphknotenbiopsie wurde von Cabanas entwickelt: er stellte bei einer Reihe von Peniskarzinomen mittels Lymphangiographie den dem Primärtumor nächsten Lymphknoten in der drainierenden Lymphbahn dar und stellte fest, dass dieser den Status der nachgeschalteten Lymphknotenstation repräsentierte. Die Leistendissektion wurde nun in Abhängigkeit des WLK-Status vorgenommen [Cabanas 1977].

Beim malignen Melanom wurde die Wächterlymphknotenbiopsie 1992 von Morton et al. eingeführt. Die Markierung des WLKs erfolgte ursprünglich mit Vitalfarbstoffen, später wurde zur besseren Identifizierung zusätzlich eine Lymphabstromszintigraphie vorgenommen und eine Gammasonde eingesetzt. Dadurch konnte nachgewiesen werden, dass jedes Hautareal über einen definierten Lymphabfluss in einen oder mehrere bestimmte regionäre Lymphknoten drainiert; diese stellen dann die Wächterlymphknoten dar [Albertini et al. 1996, Alex & Krag 1996, Morton et al. 1992]. Nach Exstirpation wird der/die WLK(s) unter Verwendung immunhistochemischer Methoden histopathologisch aufgearbeitet. Es konnte gezeigt werden, dass das histologische Ergebnis des WLKs nun den Status der nachgeschalteten Lymphknotenstation repräsentiert [Morton et al. 1992, Thompson et al. 1995]. Die WLKB ermöglicht so die Erkennung subklinischer okkulten Lymphknotenmetastasen mittels einer minimal-invasiven Methode. Hiermit kann bei vielen Patienten die mit einer hohen Morbidität verbundene komplette Lymphknotendissektion vermieden werden [Krag et al. 1995, Schachter et al. 2000].

Die Wächterlymphknotenbiopsie wurde von der WHO zur neuen Standardmethode deklariert [Cascinelli et al. 2000]. Sie ist generell ab einer Tumordicke von 1 mm indiziert und von der interdisziplinären Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft zum malignen Melanom empfohlen. Bei Vorliegen anderer Risikofaktoren wird sie auch schon bei geringerer Tumordicke vorgenommen. Risikofaktoren für die Entwicklung von Lymphknotenmetastasen stellen steigende

Tumordicke, axilläre Lokalisation, Ulzeration des Primärtumors und männliches Geschlecht dar [Cochran et al. 2000, Garbe et al. 1995a, Garbe et al. 1995b, McMasters et al. 2001].

Bei positiver WLKB wird dem Gedanken der Stadienhypothese folgend die Durchführung einer kompletten Lymphknotendissektion (selektive Lymphknotendissektion, selective lymph node dissection, SLND) empfohlen [Wagner et al. 2000a]. Jedoch konnte gezeigt werden, dass der Wächterlymphknoten in den meisten Fällen den einzig befallenen Lymphknoten darstellt [Porter et al. 2000, Smart et al. 2000]. Die in Studien ermittelte Häufigkeit weiterer positiver Lymphknoten (Nicht-Wächterlymphknoten) nach positiver WLKB wird zwischen 7 und 37% angegeben [Arens et al. 2003, Clary et al. 2001, Joseph et al. 1998, McMasters et al. 2002]. Der Nachweis von Metastasen im WLK ist jedoch stark von der Genauigkeit der histopathologischen Aufarbeitung abhängig. Man versuchte zudem, bestimmte Risikofaktoren bezüglich eines weiteren Lymphknotenbefalls nach positivem WLK zu identifizieren, um eventuell weitere unnötige komplette Lymphknotendissektionen umgehen zu können. Dies gelang nicht, so dass weiterhin nach positiver WLKB eine SLND empfohlen wird [McMasters et al. 2002, McMasters et al. 2004]. Jedoch ist bisher der prognostische Vorteil der Durchführung einer nachfolgenden SLND nicht gesichert.

Zur Funktion der Wächterlymphknotenbiopsie als Staging-Methode ist wichtig zu erwähnen, dass ein Wächterlymphknotenbefall beim malignen Melanom als härtester prognostischer Faktor bezüglich des krankheitsfreien und krankheitsspezifischen Überlebens gilt. Bei negativem WLK ist weiterhin die Tumordicke der entscheidende prognostische Faktor [Clary et al. 2001, Gershenwald et al. 1999, Moehrle et al. 2004a]. Ein negativer WLK ist mit einer sehr guten Prognose verbunden. Der WLK-Status wurde daher im neuen AJCC Staging System berücksichtigt [Balch et al. 2001].

Befürworter der WLKB argumentieren auch so, dass die WLKB geeignet ist, Risikopatienten für eine adjuvante Therapie auszuwählen. Diese wird derzeit mit Interferon- $\alpha$ -2b durchgeführt; deren Effekt bei Mikrometastasen im Lymphknoten konnte jedoch nicht bewiesen werden [Tsao et al. 2004].



Nun stellt sich die Frage nach dem therapeutischen Effekt der Wächterlymphknotenbiopsie und deren Auswirkung auf den weiteren Krankheitsverlauf: dieser ist auch nach langjähriger Anwendung und weitläufiger Verbreitung der Methode noch umstritten. Bisher geführte retrospektive Studien, die Patienten mit WLKB mit Patienten aus früheren Jahren ohne WLKB verglichen, kamen zu keinem einheitlichen Ergebnis [Dessureault et al. 2001, Moehrle et al. 2004b, Starz et al. 2001b]. Auf die Frage nach dem Einfluss der WLKB auf den Krankheitsverlauf soll in der vorliegenden Studie eingegangen werden.

#### **1.4 Stadienhypothese vs. Markerhypothese**

Derzeit existieren zum Metastasierungsweg des malignen Melanoms zwei Theorien: die von Morton et al. deklarierte Stadienhypothese und die von Ackerman et al. vertretene Markerhypothese [Medalie & Ackerman 2004].

Nach der Stadienhypothese („incubator hypothesis“) erfolgt die vom Primärtumor ausgehende primäre Metastasierung zunächst lymphogen in den Wächterlymphknoten und nur sehr selten auch direkt auf hämatogenem Weg. Durch vom Primärtumor ausgeschüttete immunsuppressive Faktoren ist ein Tumorstadium im WLK möglich; die Tumorzellen bleiben jedoch zunächst als latente Metastase auf den WLK beschränkt. Vom WLK ausgehend erfolgt dann die hämatogene Streuung, die zur Existenz von Fernmetastasen führen kann. Dieser Theorie folgend könnte die Entfernung eines mikrometastatisch befallenen WLK die weitere Tumorausbreitung verhindern.

Die Markerhypothese geht davon aus, dass die primäre Metastasierung simultan sowohl auf hämatogenem als auch auf lymphatischem Weg erfolgt. Über den lymphatischen Weg kommt es zur Metastasierung in den WLK und weitere Lymphknoten, während Fernmetastasen auf direktem hämatogenem Weg entstehen. Nach dieser Theorie hätte die operative Entfernung eines metastatisch befallenen WLKs keinen therapeutischen Effekt, weil hiermit das Wachstum / die Entstehung von Fernmetastasen nicht beeinflusst werden kann. Mittels WLKB nachgewiesene Mikrometastasen im WLK wären hiernach nur Indikator für das metastatische Potential des Primärtumors, während ein negativer WLK

auf eine geringe Metastasierungstendenz Hinweis geben könnte und somit prognostische Bedeutung hätte. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sollen vor diesem Hintergrund interpretiert und diskutiert werden.

### **1.5 Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Studie**

In der vorliegenden Untersuchung soll erforscht werden, inwiefern sich das Metastasierungsmuster und der weitere Krankheitsverlauf beim malignen Melanom nach Wächterlymphknotenbiopsie und eventuell nachfolgender selektiver Lymphknotendissektion ändert. Hierzu werden 2 Kollektive verglichen: das WLKB-Kollektiv, dessen Patienten zusätzlich zur radikalen Tumorexzision eine Wächterlymphknotenbiopsie und bei Positivität nachfolgend eine SLND erhielten, und das Kontrollkollektiv, bei dessen Patienten nach radikaler Tumorexzision nur konsequente Nachbeobachtung durchgeführt wurde.

Im Einzelnen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie häufig findet sich eine Mikrometastasierung in der Wächterlymphknotenbiopsie?
2. Wie häufig finden sich zusätzliche Metastasen in einer anschließenden selektiven Lymphknotendissektion?
3. Wie häufig ist eine primäre Lymphknotenmetastasierung im weiteren Verlauf in beiden Kollektiven? Wie häufig findet sich eine primäre Lymphknotenmetastasierung in Abhängigkeit von positiver / negativer Wächterlymphknotenbiopsie?
4. Wie häufig ist eine primäre und nicht-primäre Fernmetastasierung im weiteren Verlauf?
5. Wie häufig ist eine präregionäre Satelliten- oder In-transit-Metastasierung im weiteren Verlauf?
6. Wie sind die rezidivfreien und gesamten Überlebensraten in beiden Kollektiven?
7. Wie unterscheiden sich Patienten mit positiver WLKB und Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen im Kontrollkollektiv hinsichtlich nachfolgender Fernmetastasierung und des Gesamtüberlebens?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektive

Die vorliegende Studie basiert auf der retrospektiven Untersuchung und univariaten Analyse von insgesamt 879 Patienten der Universitätshautklinik Tübingen mit invasivem kutanem malignem Melanom im Stadium des Primärtumors und Clark Level > 1 mit einer Tumordicke  $\geq 1$  mm in beiden Kollektiven. Seit 1996 wird in der Universitäts-Hautklinik bei Patienten mit malignem Melanom mit einer Tumordicke  $\geq 1$  mm eine Wächterlymphknotenbiopsie (WLKB) zum nodalen Staging durchgeführt.

Die Patientendaten wurden aus dem Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) in der Hautklinik und Poliklinik der Universität Tübingen entnommen. Das Zentralregister ist ein seit 1983 existierendes klinikbasiertes Register, das zur besseren Erforschung und zur zuverlässigen Datengewinnung über das maligne Melanom aufgebaut wurde. Die Tübinger Daten stammen im Wesentlichen aus Zentral-Baden-Württemberg. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden zusätzlich die Patientendaten stichprobenweise anhand von Patientenakten überprüft und abgeglichen.

Das Kontrollkollektiv umfasst 440 Patienten mit einer Tumordicke  $\geq 1$  mm, die von 1991 bis 1995 dokumentiert wurden; bei diesen Patienten wurde nach radikaler Exzision des Primärtumors keine Lymphknotendissektion durchgeführt, sondern nur konsequente Nachbeobachtung gemäß den Empfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft [Garbe et al. 2003, Orfanos et al. 1994].

Das Vergleichskollektiv (WLKB-Kollektiv) setzt sich aus 439 Patienten mit TD  $\geq 1$  mm aus den Jahren 1996-2000 zusammen; bei diesen Patienten wurde zusätzlich zur radikalen Exzision des Primärtumors eine WLKB durchgeführt. Bei histologischem Nachweis einer Tumordinfiltration wurde eine radikale Lymphkno-

tendisektion angeschlossen (selektive Lymphknotendisektion, SLND). Die Tumor-Nachsorge wurde ebenfalls gemäß den Empfehlungen der DDG durchgeführt.

Tumorcharakteristika und Krankheitsverlauf wurden bei beiden Kollektiven auf standardisierte Art und Weise dokumentiert und die Patienten wurden regelmäßig alle 3-6 Monate nachuntersucht. Die Nachsorgeuntersuchungen umfassen eine körperliche Untersuchung und einmal pro Jahr eine Lymphknoten- und Abdomenultraschalluntersuchung, Röntgenuntersuchung des Thorax und Blutuntersuchungen.

In der vorliegenden Untersuchung beträgt die Nachbeobachtungszeit der Patienten in beiden Kollektiven zwischen 3 Monaten und maximal 9 Jahren, ausgehend vom Datum der Diagnosestellung.

Die Patientenkollektive wurden hinsichtlich ihrer Geschlechts- und Altersverteilung, Nachbeobachtungszeit, Tumorcharakteristika des Primärtumors und Verlaufsdaten auf signifikante Unterschiede verglichen.

Als für die Studie relevante Tumordaten des Primärtumors wurden erfasst:

- Tumordicke (bis 1,0 mm / 1,01-2,0 mm / 2,01-4,0 mm / >4 mm) [Balch et al. 2001]
- Invasionslevel nach Clark (II – V)
- Lokalisation (1. Einteilung in Gesicht, Kopf, Hals, Brust/Oberbauch, Rücken, Unterbauch, Gesäß, äußeres Genital, Oberarm, Unterarm, Hand, Oberschenkel, Unterschenkel, Fuß / 2. grobe Einteilung: Kopf, Hals / Rumpf / Extremitäten)
- histologischer Subtyp (superfiziell spreitendes Melanom (SSM), noduläres Melanom (NM), Lentigo maligna Melanom (LMM), akrolentiginöses Melanom (ALM), sonstige)
- eventuell vorliegende Ulzeration (die Ulzeration wurde histopathologisch festgestellt und ist definiert als das Fehlen intakter Epidermis auf dem größten Teil des Primärtumors).

Hinsichtlich des Verlaufs im WLKB- und im Kontrollkollektiv wurden folgende Parameter registriert und verglichen: Zeitpunkt, Lokalisation und Art der ersten Metastasierung (Lokalrezidiv, Satellitenmetastasen, In-transit Metastasen, regionäre Lymphknotenmetastasen, Hautfernmastasen, LK-Fernmetastasen, viszerale Fernmetastasen in Lunge / Leber / ZNS / Knochen). Anschließend wurde noch eine Einteilung in präregionäre Metastasen, regionäre Lymphknotenmetastasen, und Fernmetastasen (primäre und nicht-primäre) vorgenommen; hier wurde also vorige Einteilung zusammengefasst. Die Ergebnisse wurden auf signifikante Unterschiede untersucht. Rezidive an der Stelle des Primärtumors wurden als Lokalrezidiv bezeichnet, Rezidive zwischen der primären Lokalisation und der regionären Lymphknotenstation wurden als Satelliten- (bis 2 mm um die Exzisionsnarbe) / In-transit Metastasen definiert und Rezidive im drainierenden Lymphknotengebiet als regionäre Lymphknotenmetastasen.

Das rezidivfreie und das Gesamtüberleben der beiden Kollektive wurden erfasst und ebenso wie die Zeit bis zum Auftreten von regionären Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen oder Satelliten- / In-transit-Metastasen mittels der Kaplan-Meier-Methode errechnet.

Bei dem WLKB-Kollektiv wurden zusätzlich Daten bezüglich der Wächterlymphknotenbiopsie (positiv / negativ, Anzahl entnommener Lymphknoten) registriert. Dieses Vorgehen wurde auch hinsichtlich einer anschließenden positiven / negativen SLND durchgeführt.

Zudem wurden die Unterschiede in der Metastasierung zwischen WLKB-positiven und WLKB-negativen Patienten verglichen hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens bis zum Auftreten einer ersten regionären Lymphknotenmetastasierung im Verlauf. Des Weiteren wurden in Bezug auf das fernmetastasenfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben WLKB-positive Patienten mit den Patienten aus dem Kontrollkollektiv verglichen, die im Verlauf eine primäre regionäre LK-Metastasierung aufwiesen.

## **2.2 Technik der WLKB und histopathologische Aufarbeitung**

### Durchführung der WLKB

Die Identifikation des Wächterlymphknotens erfolgt mittels präoperativer Lymphszintigraphie, intraoperativer Farbstoffinjektion und der intraoperativen Detektion mittels Gammasonde. Bei der präoperativen Lymphszintigraphie wird meist am Vortag der Operation  $^{99m}\text{Tc}$ -markierte Kolloidlösung intradermal um den Primärtumor bzw. die Narbe nach bereits vorgenommener Exzision injiziert. Die initiale Bilderfassung gibt Aufschluss über die Abflussrichtung wie auch Zahl und Verlauf der einzelnen Lymphbahnen. Die Anreicherung des Tracers erfolgt dann im WLK, dessen Projektion so auf der Haut markiert werden kann. Die WLKB wird in der Regel in Tumoreszenz-Lokalanästhesie durchgeführt.

Präoperativ wird die Lokalisation des WLK mit der Gammasonde näher bestimmt. Zudem wird ein lymphgängiger Farbstoff (Patentblau V) um den Primärtumor / die Exzisionsnarbe intrakutan injiziert. Dadurch und durch Einsatz der Gamma-Sonde wird das Auffinden der Lymphbahnen und somit die Präparation erleichtert. Der WLK kann nun durch die hohe Radioaktivität und die Anreicherung des blau-grünen Farbstoffs identifiziert werden. Nach Exstirpation des / der WLK wird abschließend das Operationsfeld mit der Gamma-Sonde kontrolliert, um evtl. weitere WLK zu erfassen.

### Aufarbeitung des WLK

Nach Exstirpation wird der WLK der histopathologischen Untersuchung zugeführt, wobei zuvor ein kleiner Teil des Lymphknotens zu Forschungszwecken abgetrennt wird. Der größere Teil für die histopathologische Untersuchung wird zunächst in Formaldehyd-Lösung fixiert und in Paraplast eingebettet. Danach werden Stufenschnittaufarbeitung, konventionelle Hämatoxylin-Eosin-Färbung und eine immunhistochemische Untersuchung unter Verwendung der Marker HMB-45 (Dako, Hamburg) und mittels Avidin-Biotin-Peroxidase-Technik vorgenommen. Ein Lymphknoten wurde in der vorliegenden Untersuchung als positiv gewertet, wenn in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung oder immunhistochemisch Tumorzellen nachgewiesen werden konnten.

## 2.3 Dokumentation

Die Daten der Patienten wurden mit dem Computerprogramm MM-DOC Version 2.2 erfasst, die Angaben zu den folgenden Parametern enthielten:

- Allgemeine Patientendaten (Geburtsdatum, Geschlecht usw.)
- Tumordaten (erste Diagnose, Lokalisation, Metastasen usw.)
- Histologische Daten (Tumordicke, Invasionslevel, histolog. Subtyp usw.)
- Therapiedaten (Datum der Erstoperation, systemische Behandlung usw.)
- Verlauf (Zeitpunkt und Art der Metastasierung, Tod)

## 2.4 Datenauswertung

Die Datenauswertung wurde an einem PC der Universitätshautklinik Tübingen vorgenommen. Dazu wurde das Computerprogramm SPSS 11,5 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) angewandt.

Um zu überprüfen, ob sich die beiden Kollektive in ihrer Zusammensetzung gleichen, wurden die WLKB-Gruppe und die Kontrollgruppe hinsichtlich des Alters, Geschlechts, der Nachbeobachtungszeit sowie der gängigen Tumorparameter mittels Chi-Quadrat Test (für kategoriale Variablen) sowie mittels eines unabhängigen T-Tests (bei kontinuierlichen Variablen) verglichen.

Der Chi-Quadrat-Test ist ein verteilungsfreier statistischer Signifikanztest zur Prüfung von Hypothesen und Verteilungen unter Verwendung einer Prüfmaßzahl, deren Verteilung vollkommen oder näherungsweise einer  $\chi^2$ -Verteilung, Chi-Quadrat-Verteilung, genügt. Gegenstand des Tests ist der Vergleich zwischen einer empirisch gefundenen und einer theoretisch angenommenen Häufigkeitsverteilung der Ausprägungen eines Merkmals.

Sinnvoll ist die Anwendung des Chi-Quadrat-Tests sowohl zur Prüfung der Signifikanz der Abweichung von Erhebungs- oder Beobachtungswerten einer empirischen Verteilung von den  $\chi^2$ verteilten Erwartungswerten einer angenommenen theoretischen Verteilung (Anpassungstest) oder als Hypothesentest auf

Unabhängigkeit zur Ermittlung der Signifikanz eines in einer Kontingenztabelle beobachteten Zusammenhangs zwischen zwei oder mehr Variablen.

Der unabhängige T-Test dient dazu, zwei „Gruppen“ (das sind Merkmalsausprägungen einer dichotomen nominalskalierten Variablen – z.B. Männer/Frauen) in Bezug auf ihre Mittelwerte bei einer intervallskalierten Variablen miteinander zu vergleichen. Voraussetzung für den unabhängigen T-Test sind Normalverteilung der Werte und gleiche Varianz in den Grundgesamtheiten, aus denen die Stichproben stammen.

Die Kollektive wurden verglichen bezüglich des rezidivfreien Überlebens bis zum Auftreten von präregionären Metastasen, regionären Lymphknotenmetastasen bzw. Fernmetastasen, Metastasierung im Verlauf, rezidivfreien Überlebens allgemein und Gesamtüberlebens. Dies erfolgte mittels der Kaplan-Meier-Methode:

Bei der Kaplan-Meier-Methode wird für jedes Ereignis (Todesfall, Auftreten eines Rezidivs, Schwangerschaft etc.) der genaue Zeitpunkt des Auftretens bestimmt. Rechnerisch kann für jeden Zeitpunkt, bei dem ein Ereignis eingetreten ist, der Anteil der bis zu diesem Zeitpunkt Überlebenden bestimmt werden. Dies entspricht der Wahrscheinlichkeit, bis zu diesem Zeitpunkt überlebt zu haben. Diese Werte wurden graphisch in Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt. Kaplan-Meier-Überlebenskurven wurden in der vorliegenden Untersuchung erstellt für die Zeit bis zum Auftreten regionärer Lymphknotenmetastasen, Satelliten- / In-transit Metastasen und Fernmetastasen (primäre und nicht-primäre Fernmetastasierung), sowie für das rezidivfreie Überleben und Gesamtüberleben. Die Bewertung von Unterschieden zwischen den Überlebenskurven der einzelnen Patienten wurde mittels des Logrank-Tests vorgenommen. Die hierbei errechneten p-Werte wurden als statistisch signifikant gewertet, wenn  $p < 0,05$  war. Überlebenszeiten (Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben) wurden errechnet vom Datum der Diagnosestellung ausgehend. Die Zeit zwischen der Diagnosestellung des histologisch gesicherten Primärtumors und dem Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung bzw. des Todesdatums wurde zur Berechnung der Nachbeobachtungszeit verwendet, die den Berech-



nungen der Überlebenszeiten zugrunde liegt. Das Zielereignis für die Kalkulation des Gesamtüberlebens stellt der durch das Melanom bedingte Tod des Patienten dar; das Zielereignis für die Kalkulation des rezidivfreien Überlebens ist das initiale Rezidivereignis.

Nicht Melanom-bedingte Todesfälle wurden zensiert.

Es wurde eine univariate Analyse durchgeführt zum Kollektivvergleich. Die Erfassung prognostischer Faktoren war nicht Ziel der vorliegenden Untersuchung.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Charakterisierung der Kollektive im Vergleich**

Untersucht wurden die Daten von Patienten mit invasivem kutanem Melanom im Primärtumorstadium mit Tumordicke  $\geq 1$  mm. Im Kontrollkollektiv fanden sich 440 Patienten, bei denen nach radikaler Exzision des Primärtumors konsequente Nachbeobachtung durchgeführt wurde. Bei den 439 Patienten des WLKB-Kollektivs wurde zusätzlich zur radikalen Exzision eine Wächterlymphknotenbiopsie mit evtl. nachfolgender selektiver Lymphknotendissektion vorgenommen.

#### **3.1.1 Nachbeobachtungszeit**

Die Nachbeobachtungszeit, errechnet vom Zeitpunkt der Diagnosestellung des Primärtumors, betrug minimal 3 Monate und maximal 9 Jahre. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittelwert beim WLKB-Kollektiv 50,99 Monate (Standardabweichung  $\pm 25,9$ ), im Kontrollkollektiv 52,26 Monate (Standardabweichung  $\pm 30,9$ ). Der hierfür errechnete p-Wert lag bei 0,49, so dass kein signifikanter Unterschied bestand. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 52,45 Monaten (IQR 35,4; 67,1) im WLKB-Kollektiv verglichen mit 53,65 Monaten (IQR 25,3; 76,6) im Kontrollkollektiv.

#### **3.1.2 Alter und Geschlecht**

##### Geschlechterverteilung

Zwischen den beiden Kollektiven bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung ( $p = 0,02$ ). Das WLKB-Kollektiv wies im Vergleich zum Kontrollkollektiv einen signifikant höheren Anteil an männlichen Melanompatienten (52,4% im WLKB-Kollektiv vs. 45,2% im Kontrollkollektiv) auf.

### Altersverteilung

Zur Erfassung der genauen Altersverteilung wurden die Patienten in Altersgruppen im 10-Jahres-Abstand eingeteilt (0-10J. / 11-20J. / 21-30J. / 31-40J. / 41-50J. / 51-60J. / 61-70J. / 71-80J. / 81-90 J. / >90J.). Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven. Im Kontrollkollektiv betrug das mediane Patientenalter 56 Jahre bei einem Mittelwert von 54,72 Jahren (25 %-Perzentile bei 43, 75% Perzentile bei 66 Jahren). Im Vergleich dazu die Werte im WLKB-Kollektiv: Median 57 Jahre, Mittelwert 53,67 Jahre bei 25 und 75%-Perzentilen von 41 und 66 Jahren. Der mittels independent-T-Tests errechnete p-Wert betrug 0,376, so dass auch hier kein signifikanter Unterschied vorlag. 43% der Patienten aus beiden Kollektiven befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Alter zwischen 51 und 70 Jahren.

Die Alters- und Geschlechtsverteilungen in den beiden Kollektiven sind im Überblick in Tabelle 1 zusammengefasst und dargestellt.

### **3.1.3 Tumordicke**

Bezüglich der Verteilung der Tumordicke zeigten sich zwischen beiden Kollektiven keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,42$ ). Die Tumordicke wurde in die Kategorien 1 mm / 1,01 - 2,00 mm / 2,01 – 4,00 mm / > 4 mm eingeteilt. Bei knapp über der Hälfte der hier untersuchten Melanome in beiden Kollektiven lag die Tumordicke des Primärtumors zwischen 1,01 mm und 2 mm. Bei 27 Patienten im WLKB-Kollektiv und 21 Patienten im Kontrollkollektiv lag die Tumordicke bei genau 1 mm; Melanome < 1 mm wurden für die vorliegende Studie wie bereits erwähnt nicht berücksichtigt. Bei rund einem Drittel der Patienten (29,2% im WLKB-Kollektiv und 32,7% im Kontrollkollektiv) betrug die Tumordicke zwischen 2,01 und 4 mm, während sich Melanome >4 mm bei 12,5% im WLKB-Kollektiv und bei 10,2% im Kontrollkollektiv fanden.

Im Kontrollkollektiv betrug die mediane Tumordicke 1,9 mm bei einem Mittelwert von 2,33 mm (Standardabweichung 1,43 mm, Standardfehler 0,07 mm). Im WLKB-Kollektiv fand sich ein Median von 1,85 mm bei einem Mittelwert von

2,40 mm (Standardabweichung 1,61 mm, Standardfehler 0,08 mm). Der für Median und Mittelwert errechnete p-Wert lag bei 0,53 (keine Signifikanz). Die Berechnung erfolgte mittels des unabhängigen T-Tests (siehe Tabelle 2).

### **3.1.4 Invasionslevel**

Die Primärtumoren der beobachteten Patienten konnten Invasionslevel II bis V zugeordnet werden. Im Kontrollkollektiv fanden sich mehr Patienten mit Invasionslevel III (18,0 % vs. 12,5 % im WLKB-Kollektiv), während im WLKB-Kollektiv weitaus mehr Patienten (71,1% vs. 59,5% im Kontrollkollektiv) mit Invasionslevel IV zu finden waren. Keinem Invasionslevel zuzuordnen waren 2 Patienten im Kontrollkollektiv und ein Patient im WLKB-Kollektiv. Keine Angabe zum Invasionslevel wurde bei 72 Patienten im Kontrollkollektiv und 46 Patienten im WLKB-Kollektiv gemacht. Bei stark vertikalem Tumorwachstum ist die Bestimmung eines Invasionslevels teilweise nicht möglich.

Bezüglich des Invasionslevels bestand ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven ( $p = 0,005$ ) mit höherem Invasionslevel im WLKB-Kollektiv (siehe Tabelle 2).

### **3.1.5 Lokalisation**

Die genaue Verteilung der unterschiedlichen Lokalisationen des Primärtumors in beiden Kollektiven zeigt Tabelle 2. Zur Erfassung signifikanter Unterschiede wurde zusätzlich zu einer genauen Beschreibung der Lokalisation (Einteilung 1, Tabelle 2: Gesicht / sonst. Kopf / Hals / Brust, Oberbauch / Rücken / Unterbauch / Gesäß / äußeres Genital / Oberarm / Unterarm / Hand / Oberschenkel / Unterschenkel / Fuß) eine grobe Einteilung (Einteilung 2, Tabelle 2: Hals, Kopf / Rumpf / Extremitäten) vorgenommen.

In beiden Einteilungen wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven ersichtlich. Bei der genauen Einteilung 1 betrug der p-Wert 0,008. Im Kontrollkollektiv fanden sich gut doppelt so viele Primärtumoren im Gesicht (10,9%

vs. 5,2% im WLKB-Kollektiv) und am Hals (3,0% vs. 1,4% im WLKB-Kollektiv) verglichen mit dem WLKB-Kollektiv. Im WLKB-Kollektiv befanden sich 27,8% der Primärtumoren am Rücken (vs. 20,9% im Kontrollkollektiv).

In Einteilung 2 wurden die signifikanten Unterschiede in der Lokalisationsverteilung erneut deutlich: der p-Wert hierfür lag bei 0,001. Im Kontrollkollektiv zeigte sich der gegenüber dem WLKB-Kollektiv erhöhte prozentuale Anteil von Melanomen im Hals-Kopf-Bereich (18,6% vs. 10,0%) bei einem erniedrigten Anteil von Melanomen im Rumpf-Bereich (38,3% vs. 32,0%). Bei beiden Kollektiven fand sich rund die Hälfte aller hier dokumentierten Melanome im Extremitätenbereich.

### **3.1.6 Histologischer Subtyp**

Hier erfolgte die Einteilung in superfiziell spreitendes Melanom (SSM), noduläres Melanom (NM), Lentigo maligna Melanom (LMM), akrolentiginöses Melanom (ALM), sonstige. Auch hier wurde ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,007 deutlich. Im WLKB-Kollektiv fanden sich weniger Lentigo maligna Melanome (2,5% im WLKB-Kollektiv vs. 6,1% im Kontrollkollektiv) bei einem höheren Anteil an nicht klassifizierbaren/sonstigen Melanomsubtypen (3,2% vs. 1,4% an nicht klassifizierbaren Melanomen; 4,1% vs. 1,4% an sonstigen Melanomsubtypen). Der niedrige Anteil an Lentigo maligna Melanomen im WLKB-Kollektiv ist durch deren häufige Lokalisation im Hals-Kopf-Bereich zu erklären; wie bereits im Kapitel Lokalisation besprochen, fanden sich im WLKB-Kollektiv ja signifikant weniger Tumorlokalisationen im Hals-Kopf-Bereich. Auch war im WLKB-Kollektiv ein höherer Anteil an akrolentiginösen Melanomen zu verzeichnen (7,5% vs. 5,5% im Kontrollkollektiv).

Mehr als die Hälfte der hier untersuchten Melanome ließen sich dem Subtyp des superfiziell spreitenden Melanoms zuordnen (53,3% im WLKB-Kollektiv, 54,3% im Kontrollkollektiv). Auf das noduläre Melanom entfiel mit 28,9% im WLKB-Kollektiv und 30,9% im Kontrollkollektiv ein weiterer großer Anteil. Im WLKB-Kollektiv rangierte das akrolentiginöse Melanom mit den bereits erwähnten 7,5% an dritter Stelle; im Kontrollkollektiv fand sich an dritter Stelle der Häu-

figkeit das Lentigo maligna Melanom mit 6,1%, danach mit 5,5% der akrolentiginöse Subtyp (vgl. Tabelle 2).

### **3.1.7 Ulzeration**

Die Kollektive wurden bezüglich dem Vorliegen einer Ulzeration des Primärtumors verglichen. Auch hier fand sich ein hoch signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ). Im WLKB-Kollektiv lag fast doppelt so häufig eine Ulzeration vor wie im Kontrollkollektiv (21,4% vs. 11,4%) (siehe Tabelle 2).

### **3.1.8 Zusammenfassung der Charakteristika beider Kollektive**

Nachfolgend sind die Charakteristika beider Kollektive im Vergleich zusammenfassend anhand von Tabellen dargestellt. Tabelle 1 zeigt die Geschlechts- und Altersverteilung im WLKB- und im Kontrollkollektiv. In Tabelle 2 wird auf die Charakteristika der Primärtumoren (Tumordicke, Invasionslevel, Ulzeration, histologischer Subtyp, Lokalisation) in den beiden Kollektiven eingegangen.

**Tabelle 1: Alters- und Geschlechtsverteilung in beiden Kollektiven**

<b>Tabelle 1</b>	<b>WLKB-Kollektiv (n=439)</b>		<b>Kontrollkollektiv (n = 440)</b>		<b>P-Wert</b>
	n	%	n	%	
<b>Alter bei Diagnosestellung</b>					<b>0,56</b>
MW*(Jahren)	54 (± 16.7)		55 (± 16.5)		
(+/- SD**)					
Median	57		56		
<b>Altersverteilung</b>					<b>0,376</b>
`0 - 10 Jahre`	1	0,2	0	0	
`11 - 20 Jahre`	10	2,3	6	1,4	
`21 - 30 Jahre`	34	7,7	37	8,4	
`31 - 40 Jahre`	61	13,9	52	11,8	
`41 - 50 Jahre`	68	15,5	72	16,4	
`51 - 60 Jahre`	96	21,9	103	23,4	
`61 - 70 Jahre`	92	21	87	19,8	
`71 - 80 Jahre`	66	15	58	13,2	
`81 - 90 Jahre`	11	2,5	24	5,5	
`> 91 Jahre`	0	0	1	0,2	
<b>Geschlecht</b>					<b>0,02</b>
Männlich	230	52,4	199	45,2	
weiblich	209	47,6	241	54,8	

\* MW: Mittelwert, \*\*SD: Standard deviation/Standardabweichung

**Tabelle 2: Charakteristika des Primärtumors in beiden Kollektiven**

<b>Tabelle 2</b>	<b>WLKB-Kollektiv (n=439)</b>		<b>Kontrollkollektiv (n = 440)</b>		<b>P-Wert</b>
	n	%	n	%	
<b>Tumordicke</b>					<b>0.42</b>
Mittelwert ( $\pm$ SD*)	2,40 ( $\pm$ 1,61)		2,33 ( $\pm$ 1,42)		
	1,85 (1,2;		1,90 (1,27;		
Median (IQR**)	3,0)		3,0)		
1,0 mm	27	6,2	21	4,8	
1,01-2,0 mm	229	52,2	230	52,3	
2,01 – 4,0 mm	128	29,2	144	32,7	
>4 mm	55	12,5	45	10,2	
<b>Invasionslevel</b>					<b>0.005</b>
II	0	0,0	2	0,5	
III	55	12,5	79	18,0	
IV	312	71,1	262	59,5	
V	25	5,7	23	5,2	
unbekannt	47	10,7	74	16,9	
<b>Ulzeration</b>					<b>&lt;0.0001</b>
ja	94	21,4	50	11,4	
nein	345	78,6	390	88,6	
<b>Histolog. Subtyp***</b>					<b>0.007</b>
SSM	234	53,3	239	54,3	
NM	127	28,9	136	30,9	
LMM	11	2,5	27	6,1	
ALM	33	7,5	24	5,5	
nicht klassifizierbare	14	3,2	6	1,4	
nicht klassifiziert	2	0,5	2	0,5	
sonstige	18	4,1	6	1,4	



<b>Tabelle 2</b>	<b>WLKB-Kollektiv (n=439)</b>		<b>Kontrollkollektiv (n = 440)</b>		<b>P-Wert</b>
	n	%	n	%	
<b>Lokalisation</b>					
<b>Einteilung 1</b>					<b>0,008</b>
Gesicht	23	5,2	48	10,9	
Sonst. Kopf	15	3,4	21	4,8	
Hals	6	1,4	13	3,0	
Brust/Oberbauch	31	7,1	26	5,9	
Rücken	122	27,8	92	20,9	
Unterbauch	8	1,8	14	3,2	
Gesäß	7	1,6	6	1,4	
Äußeres Genital	0	0	3	0,7	
Oberarm	45	10,3	41	9,3	
Unterarm	22	5	14	3,2	
Hand	10	2,3	10	2,3	
Oberschenkel	44	10	29	6,6	
Unterschenkel	71	16,2	79	18	
Fuß	35	8	44	10	
<b>Einteilung 2</b>					<b>0,001</b>
Hals / Kopf	44	10	82	18,6	
Rumpf	168	38,3	141	32	
Extremitäten	227	51,7	217	49,3	

\* SD = Standard deviation/Standardabweichung, \*\* IQR = Inter-quartile range ;  
 \*\*\* SSM = superfiziell spreitendes Melanom, NM = noduläres Melanom, LMM =  
 Lentigo maligna Melanom, ALM = akrolentiginöses Melanom.

### 3.2 Spezielle Charakteristika des WLKB-Kollektivs

Das WLKB-Kollektiv setzte sich wie bereits erwähnt aus 439 Patienten zusammen. Bei allen 439 Patienten wurde eine Wächterlymphknotenbiopsie zum nodalen Staging durchgeführt. Diese Wächterlymphknotenbiopsie zeigte bei 49 von 439 Patienten einen positiven Befund, bei den restlichen 390 fanden sich keine Tumorzellen im Wächterlymphknoten. Dies entspricht einem Prozentsatz von 11,2% mit positivem und 88,8% mit negativem Befund.

Von den 49 Patienten mit positivem Befund fand sich bei 39 Patienten (8,9%) ein positiver Lymphknoten, bei 9 Patienten (2,1%) 2 und bei einem Patienten (0,2%) 3 positive Wächterlymphknoten.

46 Patienten (93,9%) erhielten anschließend an den positiven Wächterlymphknotenbefund eine nachfolgende selektive Lymphknotendissektion (Selective Lymph Node Dissection, SLND). Bei 3 WLK-positiven Patienten (6,1%) wurde nachfolgend keine SLND durchgeführt. 2 Patienten hatten diese auf eigenen Wunsch abgelehnt, bei einem Patienten waren die Gründe unklar.

Bei 12 der 46 Patienten (26,1%) mit nachfolgender SLND fanden sich auch hier positive Lymphknoten, während bei den restlichen 34 Patienten (73,9%) kein weiterer Tumorbefall in den Lymphknoten festzustellen war. In 5 der 12 Fälle existierte nur ein zusätzlich befallener Lymphknoten über den Wächterlymphknoten hinaus. Bei 2 Patienten fanden sich 2 positive Lymphknoten, in jeweils einem Fall kamen 3 / 4 / 5 / 6 und 10 weitere positive Lymphknoten vor.

Die Parameter zur WLKB bzw. SLND sind nachfolgend zum Überblick in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3: Ergebnisse der WLKB / SLND**

Tabelle 3	WLKB-Kollektiv n=439			
	WLKB positiv		WLKB negativ	
	n	%	n	%
	49	11,2	390	88,8
<b>Anzahl positiver LK bei WLKB</b>				
1	39	8,9		
2	9	2,1		
3	1	0,2		
<b>Durchführung SLND nach positiver WLKB</b>				
ja	46	93,9		
nein	3	6,1		
	Patienten mit SLND nach positiver WLKB n=46			
	SLND positiv		SLND negativ	
	n	%	n	%
	12	26,1	34	73,9
<b>Anzahl positiver LK bei SLND</b>				
1	5	10,9		
2	2	4,3		
3	1	2,2		
4	1	2,2		
5	1	2,2		
6	1	2,2		
10	1	2,2		

### **3.3 Verlauf in beiden Kollektiven**

#### **3.3.1 Vergleich der Metastasierung in beiden Kollektiven**

Im Nachbeobachtungszeitraum wurde in der vorliegenden Untersuchung bei insgesamt 231 Patienten eine primäre Metastasierung erfasst. Registriert wurden im Vergleich der Gesamtkollektive primäre präregionäre Metastasen, regionäre Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen. Des Weiteren erfolgte der Vergleich der Gesamtkollektive auf das fernmetastasenfreie Überleben unter Berücksichtigung aller (auch nicht-primärer) Fernmetastasen.

Um die Frage zu klären, ob eine frühzeitige Entfernung von Lymphknotenmetastasen für den weiteren Verlauf von Vorteil ist, wurden zudem Patienten aus dem Kontrollkollektiv mit stattgehabter Lymphknotenmetastasierung mit Patienten mit positiver WLKB aus dem WLKB-Kollektiv hinsichtlich des fernmetastasenfreien und des Gesamtüberlebens verglichen.

Von den 231 Patienten mit Rezidiven entstammten 92 dem WLKB-Kollektiv. Bei einer Patientenzahl von 439 in diesem Kollektiv entspricht dies einem prozentualen Anteil von 21%, so dass rund ein Fünftel der Patienten im WLKB-Kollektiv nachfolgend Metastasen entwickelt hat.

Im Kontrollkollektiv fand sich bei 139 Patienten von 440 eine Metastasierung. Dies bedeutet, dass hier bei annähernd einem Drittel (31,6%) eine Metastasierung im Nachbeobachtungszeitraum stattgefunden hat. Im Kontrollkollektiv finden sich also signifikant mehr primäre Metastasierungen als im WLKB-Kollektiv. Der hierfür errechnete p-Wert lag bei 0,0077.

Zunächst wurde eine grobe Unterteilung in primäre präregionäre Metastasen, regionäre Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen vorgenommen und die p-Werte in Bezug auf die einzelnen Parameter errechnet. Zudem wurden die beiden Kollektive im Hinblick auf alle dokumentierten Fernmetastasen im weiteren Verlauf verglichen. Die präregionären Metastasen umfassen Satelliten- und In-transit Metastasen. Zu Fernmetastasen wurden die gesamten viszeralen Fernmetastasen, Hautfernmetastasen und Lymphknotenfernmetastasen zu-

sammengefasst. Die hier berechneten Werte beziehen sich jeweils auf das gesamte Kollektiv und sollen somit den Anteil der Patienten am Gesamtkollektiv darstellen, die im Verlauf ihrer Tumorerkrankung jene Metastasen entwickelt haben.

Bezüglich primärer präregionärer Metastasen und Fernmetastasen entsprachen sich beide Kollektive weitgehend: Im Kontrollkollektiv entwickelten 26 Patienten (5,9%) primär präregionäre Metastasen, im WLKB-Kollektiv traten diese bei 29 Patienten auf (6,6%). Der für den speziellen Fall der Satelliten-/ In-transit Metastasen errechnete p-Wert lag bei 0,59. Auch in punkto primäre Fernmetastasierung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven gefunden werden (5,5% im WLKB-Kollektiv vs. 5,7% im Kontrollkollektiv /  $p = 0,75$ ). In Betrachtung aller Fernmetastasen im Verlauf bestand auch kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,1379$ ): so entwickelten im WLKB-Kollektiv insgesamt 69 Patienten (15,7%) Fernmetastasen, im Kontrollkollektiv 91 Patienten (20,6%).

Bei der Häufigkeit regionärer Lymphknotenmetastasen hingegen fand sich ein signifikanter Unterschied: Während bei 16,3% der Patienten des Kontrollkollektivs ( $n = 72$ ) im Verlauf regionäre Lymphknotenmetastasen vorlagen, fanden sich diese nur bei 7,3% ( $n = 32$ ) der Patienten im WLKB-Kollektiv. Der p-Wert hierfür lag bei  $< 0,0001$ , somit besteht ein hoch signifikanter Unterschied.

Im Beobachtungszeitraum starben im WLKB-Kollektiv 63 Patienten (14,4%) am malignen Melanom, im Kontrollkollektiv 81 (18,4%). Bei diesen Patienten lag eine dokumentierte Fernmetastasierung vor.

Die Ergebnisse des Kollektivvergleichs bezüglich der unterschiedlichen Metastasierung sind in den Tabellen 4 und 5 und in den Abbildungen 1,3,4 und 5 mittels Kaplan-Meier-Berechnungen dargestellt.

Zur genaueren Untersuchung wurden die Metastasen aufgeschlüsselt in Lokalrezidiv / Satellitenmetastasen / In-transit Metastasen / Regionäre Lymphknotenmetastasen / Hautfernmastasen / Lymphknotenfernmastasen / Lungenmetastasen / Lebermetastasen / ZNS-Metastasen / Knochenmetastasen / sonstige.

Die anschließend genannten Prozentsätze beziehen sich auf die gesamte Anzahl primärer Metastasierungen in dem jeweiligen Kollektiv (n = 139 im Kontrollkollektiv / n = 92 im WLKB-Kollektiv), so dass diese Zahlen den Anteil der jeweiligen Metastasenart an den Gesamtmetastasen im WLKB- / Kontrollkollektiv repräsentieren.

Mit einem p-Wert von 0,089 fand sich beim Gesamtvergleich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Art der Verteilung primärer Metastasierung zwischen den beiden Kollektiven.

Im Kontrollkollektiv entfielen mit 51,8% (n = 72) mehr als die Hälfte der primären Metastasen auf regionäre Lymphknotenmetastasen. Im WLKB-Kollektiv fanden sich im Vergleich hierzu nur bei 34,8% (n = 32) regionäre Lymphknotenmetastasen als Erstrezidiv. An zweiter Stelle der Häufigkeitsverteilung folgen im Kontrollkollektiv mit 11,5% Lokalrezidive (n = 16), an dritter Stelle mit 10,1% Satellitenmetastasen (n = 14) und schließlich mit 8,6% In-transit Metastasen (n = 12). Hier besteht ein deutlicher Unterschied zum WLKB-Kollektiv: In-transit Metastasen stehen in der Häufigkeitsverteilung der Metastasen im WLKB-Kollektiv an zweiter Stelle. Rund ein Fünftel aller Metastasen im WLKB-Kollektiv entfielen auf In-transit Metastasen (n = 19, 20,7%). Satelliten-Metastasen fanden sich bei 10,9%, was in etwa dem Kontrollkollektiv entspricht. Lokalrezidive lagen im WLKB-Kollektiv seltener vor und fanden sich in 7,6% der Fälle einer Metastasierung (vs. 11,5% im Kontrollkollektiv).

Erwähnenswert sind im WLKB-Kollektiv mit einer Häufigkeit von ebenfalls 7,6% noch die Lymphknotenfernmetastasen. Diese kamen im Kontrollkollektiv nur bei 2,2% der Fälle vor, dies entspricht einer Anzahl von 3 Patienten vs. 7 im Kontrollkollektiv.

Hautfernmetastasen konnten im WLKB-Kollektiv bei 4,3% der Patienten vs. 2,2% im Kontrollkollektiv verzeichnet werden.

Hinsichtlich viszeraler Fernmetastasen in Lunge / Leber / ZNS / Knochen fanden sich nur geringfügige Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven. Sowohl im WLKB-Kollektiv als auch im Kontrollkollektiv dominierten hier viszerale Fernmetastasen der Lunge. Im WLKB-Kollektiv verzeichneten sie einen Anteil an allen Metastasen von 8,7% (n = 8), im Kontrollkollektiv von 7,2% (n = 10).

Viszerale Metastasen in Leber, Knochen und ZNS fanden sich nur vereinzelt; diese machten nur einen geringen Prozentsatz aus (Leber: 0,7% im Kontrollkollektiv / 2,2% im WLKB-Kollektiv, Knochen: 1,4% / 1,1%, ZNS: 3,6% / 2,2%).

**Tabelle 4: Häufigkeit und Art der Metastasierung bei beiden Kollektiven**

Tabelle 4	WLKB-Kollektiv, n = 439		Kontrollkollektiv, n = 440		p-Wert
	n	%	n	%	
<b>Primäre Metastasierung</b>	92	21	139	31,6	<b>0,0077</b>
Präregionäre Metast.	36	8,2	42	9,5	<b>0,59</b>
Reg. LK- Metastasen	32	7,3	72	16,3	<b>&lt;0,0001</b>
Fernmetastasen	24	5,5	25	5,7	<b>0,75</b>
<b>Gesamte Fernmetastasen im Verlauf</b>	69	15,7	91	20,6	<b>0,1379</b>
<b>Tod am MM</b>	63	14,4	81	18,4	<b>0,275</b>

**Tabelle 5: Verteilung primärer Metastasierungen beider Kollektive, bezogen auf die Gesamtzahl der Metastasen im jeweiligen Kollektiv**

Tabelle 5	Patienten mit Metastasen, WLKB-Kollektiv, n = 92		Patienten mit Metastasen, Kontrollkollektiv, n = 139		P-Wert
	n	%	n	%	
<b>Primäre Metastasen aufgeschlüsselt</b>					<b>0,089</b>
Lokalrezidiv	7	7,6	16	11,5	
Satelliten-Metastasen	10	10,9	14	10,1	
In-transit Metastasen	19	20,7	12	8,6	
Reg. LK-Metastasen	32	34,8	72	51,8	
Hautfernmastasen	4	4,3	3	2,2	
LK-Fernmetastasen	7	7,6	3	2,2	
Viszeral Lunge	8	8,7	10	7,2	
Viszeral Leber	2	2,2	1	0,7	
Viszeral ZNS	2	2,2	5	3,6	
Viszeral Knochen	1	1,1	2	1,4	
sonstige	0	0	1	0,7	

### **3.3.2 Vergleich der ersten Metastasierung im WLKB-Kollektiv in Abhängigkeit von positiver / negativer WLKB**

Wie bereits in 3.2.1 beschrieben entwickelten 92 Patienten des WLKB-Kollektivs im Verlauf Metastasen. Hiervon hatten 65 Patienten zuvor einen negativen Befund, 27 einen positiven Befund in der Wächterlymphknotenbiopsie. Bei den 390 Patienten mit negativer WLKB kam es also in 65 Fällen zum Rezidiv, was einem prozentualen Anteil von 16,7% entspricht.



Im Vergleich hierzu die Patienten mit positiver WLKB: hier fand sich bei 27 von 49 Patienten mit positivem WLK eine Metastasierung über den Wächterlymphknoten hinaus. Somit haben mit 55,1% mehr als die Hälfte der Patienten mit positiver WLKB im weiteren Verlauf Metastasen entwickelt, 44,9% blieben im Nachbeobachtungszeitraum rezidivfrei. Zwischen dem WLK-positiven und WLK-negativen Teilkollektiv ergab sich somit hinsichtlich einer Metastasierung im weiteren Krankheitsverlauf ein hochsignifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,0001.

Bei 22,4% aller WLKB-positiven Patienten kam es im Verlauf primär zur präregionären Metastasierung, bei 18,4% zu nachfolgender regionärer Lymphknotenmetastasierung und bei 14,3% primär zur Fernmetastasierung. Unter Hinzuziehung aller Fernmetastasen (auch nicht-primärer), die im Verlauf nach positiver WLKB aufgetreten sind, entwickelten 23 der 49 WLK-positiven Patienten Fernmetastasen, was einem Prozentsatz von 46,9% entspricht. Im Vergleich hierzu entwickelten im WLKB-negativen Teilkollektiv primär 6,4% präregionäre Metastasen, 5,9% regionäre Lymphknotenmetastasen und 4,4% Fernmetastasen. Im gesamten Verlauf fanden sich bei 46 der WLK-negativen Patienten (11,8%) im Beobachtungszeitraum Fernmetastasen.

Dieser Sachverhalt ist zur Übersicht in Tabelle 6 dargestellt.

Die folgenden errechneten Prozentsätze beziehen sich auf die Gesamtzahl der primären Metastasierungen im jeweiligen Teilkollektiv (n = 65 bei WLK-negativen Patienten; n = 27 bei WLK-positiven Patienten). Festgestellt werden sollen Unterschiede in der Art des Rezidivs in Abhängigkeit des WLK-Status.

Bei den Patienten mit negativem Wächterlymphknotenbefund und anschließender Metastasierung finden sich mit einem prozentualen Anteil von 35,4% am häufigsten regionäre Lymphknotenmetastasen (n = 23). Diese dominieren mit 33,3% (n = 9) auch im Teilkollektiv mit positivem WLK.

Ein starker Unterschied zwischen den beiden Teilkollektiven wurde bezüglich der Entwicklung von In-transit Metastasen deutlich: Im Teilkollektiv mit positivem WLK lag der prozentuale Anteil der In-transit Metastasen bei 29,6% im Vergleich zu nur 16,9% im Teilkollektiv mit negativem WLK.

Höhere Anteile im WLK-negativen Teilkollektiv zeigten die prozentualen Verteilungen bei Lokalrezidiven, Satellitenmetastasen und Lymphknotenfernmetastasen. Im WLK-negativen Teilkollektiv entwickelten 6 Patienten ein Lokalrezidiv; im WLK-positiven Teilkollektiv nur ein Patient (prozentual: 9,2% vs. 3,7%). Diese Verteilung trifft auch auf Lymphknotenfernmetastasen zu: diese entwickelten auch 6 Patienten im WLK-negativen und ein Patient im WLK-positiven Teilkollektiv.

Auch Satellitenmetastasen traten im WLK-negativen Kollektiv prozentual häufiger auf (12,3% / n = 8 vs. 7,4% / n = 2). Hautfernmetastasen fanden sich in 4,6% bei negativem WLK und 3,7% bei positivem WLK (n = 3 vs. n = 1).

An viszeralen Fernmetastasen als Erstrezidiv wurden, wie bereits in 3.2.1 erwähnt, unterschieden zwischen Lungen- / Leber- / ZNS- / und Knochenmetastasen. Insgesamt lag der prozentuale Anteil viszeraler Metastasen an den gesamten primären Metastasen bei 18,5% (n = 5) im WLK-positiven Teilkollektiv, im WLK-negativen Teilkollektiv lag dieser bei 12,2% (n = 8). Die häufigste viszerale Fernmetastasierung betraf die Lunge mit 3 Fällen (11,1%) im WLK-positiven und 5 (7,7%) im WLK-negativen Teilkollektiv. Jeweils einmal pro Kollektiv traten Metastasierungen in die Lunge und ins ZNS auf. Knochenmetastasen fanden sich nur in einem Fall im WLK-negativen Teilkollektiv. Insgesamt zeigte sich bezüglich der Art der ersten Metastasierung kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Teilkollektiven. Der hierfür errechnete p-Wert lag bei 0,83 (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 6: Häufigkeit der Metastasierung in Abhängigkeit von positivem / negativem WLK**

Tabelle 6	WLKB-positive Patienten n = 49		WLKB-negative Patienten n = 390		p-Wert
	n	%	n	%	
<b>Primäre Metastasierung</b>	27	55,1	65	16,7	<b>0,0001</b>
Präregionäre Metast.	11	22,4	25	6,4	<b>0,011</b>
Reg. LK- Metastasen	9	18,4	23	5,9	
Fernmetastasen	7	14,3	17	4,4	
<b>Gesamte Fernmetastasen</b>	23	46,9	46	11,8	

**Tabelle 7: Primäre Metastasierung in Abhängigkeit von positivem / negativem WLK bezogen auf die Gesamtzahl an Metastasierungen im jeweiligen Teilkollektiv**

Tabelle 7	WLKB-positive Patienten mit Metastasen, n = 27		WLKB-negative Patienten mit Metastasen, n = 65		p-Wert
	n	%	n	%	
<b>Metastasen im Vergleich WLKB positiv / negativ</b>					<b>0,83</b>
Lokalrezidiv	1	3,7	6	9,2	
Satelliten-Metastasen	2	7,4	8	12,3	
In-transit Metastasen	8	29,6	11	16,9	
Reg. LK-Metastasen	9	33,3	23	35,4	
Hautfernmastasen	1	3,7	3	4,6	
LK-Fernmetastasen	1	3,7	6	9,2	
Viszeral Lunge	3	11,1	5	7,7	
Viszeral Leber	1	3,7	1	1,5	
Viszeral ZNS	1	3,7	1	1,5	
Viszeral Knochen	0	0	1	1,5	

### **3.3.3 Vergleich der ersten Metastasierung bei Patienten mit positiver WLKB in Abhängigkeit von positiver / negativer SLND**

Von den 49 Patienten mit positivem Wächterlymphknotenbefund erhielten wie bereits erwähnt 46 Patienten eine nachfolgende selektive Lymphknotendissektion (SLND). Bei 12 Patienten konnten in der SLND weitere befallene Lymphknoten gefunden werden; bei den restlichen 34 war der SLND-Befund negativ.

Im weiteren Verlauf entwickelten 10 der 12 Patienten mit positivem SLND-Befund Metastasen; prozentual entspricht dies einem Anteil von 83,3% Rezidiven im SLND-positiven Teilkollektiv.

Von den 34 Patienten, bei denen die SLND negativ war, fanden sich bei 16 Patienten (47,1%) Rezidive.

Im Folgenden werden wieder die Anteile der jeweiligen Metastasenart an den im jeweiligen Kollektiv entwickelten Metastasen angegeben.

Der Anteil regionärer Lymphknotenmetastasen nach positiver SLND beträgt 40% (n = 4) und liegt somit über dem Anteil bei SLND-negativen Patienten (31,3%, n = 5). Der Anteil regionärer Lymphknotenmetastasen, die allein nach positiver WLKB auftraten, lag bei 33,3% (vgl. 3.2.2). Nach positiver SLND zeigt sich also der höchste prozentuale Anteil an Rezidiven als regionäre Lymphknotenmetastasen im Vergleich zum SLND-negativen Teilkollektiv und dem gesamten Teilkollektiv mit positiver WLKB.

Danach folgten in der Häufigkeitsverteilung der Metastasen mit rund einem Drittel in beiden Kollektiven die In-transit Metastasen, die bei 30% im SLND-positiven Teilkollektiv und bei 31,3% im SLND-negativen Teilkollektiv gefunden wurden. Jeweils einmal kamen im SLND-positiven Teilkollektiv Satellitenmetastasen, Hautfermetastasen und viszerale Lebermetastasen vor (jeweils 10%). Im SLND-negativen Teilkollektiv fanden sich jeweils einmal Lokalrezidiv, Satellitenmetastasen, Haut-, Lymphknoten-, Leber- und ZNS-Fernmetastasen (jeweils 6,3%). Lungenmetastasen kamen bei 2 Patienten (12,5%) vor.

Diese Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammenfassend dargestellt.

**Tabelle 8: Primäre Metastasierung in Abhängigkeit von positiver / negativer SLND**

Tabelle 8	SLND-positive Patienten mit Metastasen, n = 10		SLND-negative Patienten mit Metastasen, n = 16		p-Wert
	n	%	n	%	
<b>Primäre Metastasen im Vergleich SLND positiv / negativ</b>					<b>0,53</b>
Lokalrezidiv	0	0	1	6,3	
Satelliten-Metastasen	1	10	1	6,3	
In-transit Metastasen	3	30	5	31,3	
Reg. LK-Metastasen	4	40	5	31,3	
Hautfernmastasen	1	10	0	0	
LK-Fernmetastasen	0	0	1	6,3	
Viszeral Lunge	0	0	2	12,5	
Viszeral Leber	1	10	0	0	
Viszeral ZNS	0	0	1	6,3	

### 3.3.4 Vergleich von WLKB-positiven Patienten und Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen im Kontrollkollektiv

Um festzustellen, ob die frühzeitige Entfernung von regionären Lymphknotenmetastasen (mittels WLKB / SLND) von Vorteil ist, wurden WLKB-positive Patienten mit den Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen im Kontrollkollektiv hinsichtlich einer Fernmetastasierung im weiteren Verlauf und des Gesamtüberlebens verglichen.

Von den 49 Patienten mit positivem WLK entwickelten 27 Patienten weitere Metastasen, davon 7 Patienten primär Fernmetastasen, so dass nach positivem WLK 14,3% primär Fernmetastasen entwickelten. Der Anteil der Fernmetasta-

sen an den primären Metastasen nach positiver WLKB liegt somit bei 25,9%. Insgesamt kam es unter Berücksichtigung aller im Beobachtungszeitraum stattgefundenen Fernmetastasen bei 23 WLK-positiven Patienten zur nachfolgenden Fernmetastasierung (46,9%).

Im Kontrollkollektiv lagen Lymphknotenmetastasen bei insgesamt 72 Patienten vor; von diesen 72 entwickelten 54 weitere Metastasen (75%). 29 dieser 54 weiteren Metastasen entfielen auf primäre Fernmetastasen, so dass die Fernmetastasen einen Anteil von 53,7% an den primären Metastasen nach bereits stattgehabter regionärer Lymphknotenmetastasierung darstellen. Weiterhin wird deutlich, dass sich insgesamt betrachtet bei 40,3% der Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen im Kontrollkollektiv primär Fernmetastasen entwickelten. Unter Einbeziehung aller, auch nicht-primärer Fernmetastasierung zeigte sich bei 49 Patienten eine Fernmetastasierung (68,1%). Bei 25 der 72 Patienten (34,7%) kam es trotz Durchführung einer kompletten Lymphadenektomie zum erneuten Rezidiv in der regionären Lymphknotenstation.

Im Vergleich lässt sich feststellen, dass der Anteil der Fernmetastasen an den weiteren primären Metastasen nach positiver WLKB vs. regionärer Lymphknotenmetastasierung bei positiver WLKB geringer war (25,9% vs. 53,7%).

Die Wahrscheinlichkeit, nachfolgend primär Fernmetastasen zu entwickeln, war nach positiver WLKB mit 14,3% ebenso wesentlich kleiner als bei Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen (40,3%). Unter Betrachtung aller im Beobachtungszeitraum stattgefundenen Fernmetastasen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Teilkollektiven. Diese Sachverhalte sind nachfolgend in den Abbildungen 8 und 9 dargestellt; hier wurden diese beiden Subgruppen anhand von Kaplan-Meier-Kurven verglichen.

In Abbildung 10 ist der Vergleich von WLKB-positiven Patienten mit Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen im Kontrollkollektiv im Hinblick auf das Gesamtüberleben gezeigt. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Teilkollektiven.

### **3.3.5 Vergleich WLKB- / Kontrollkollektiv bezüglich rezidivfreiem und Gesamtüberleben**

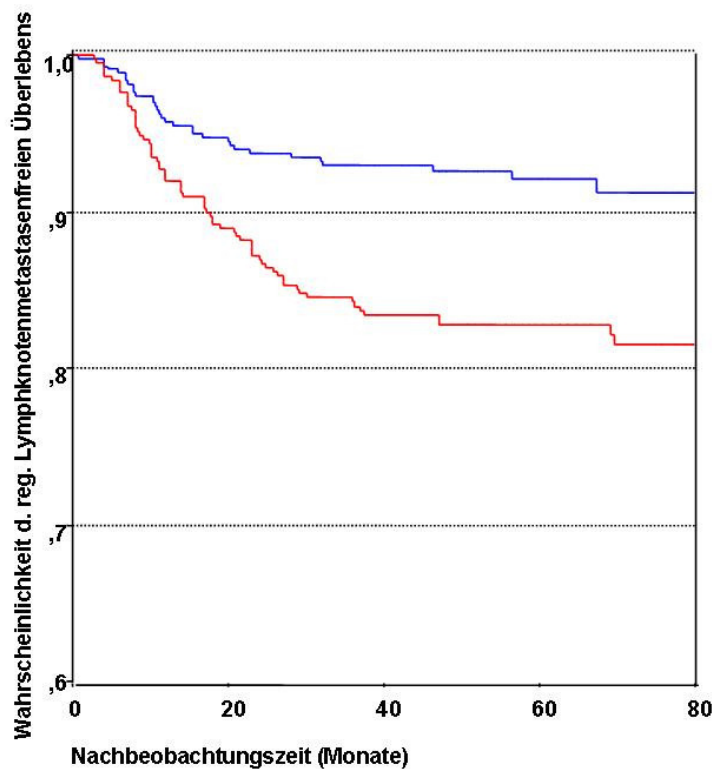
Die Ergebnisse sind nachfolgend in den Abbildungen 6 und 7 dargestellt und näher beschrieben.



### 3.4. Vergleich der Kollektive anhand von Kaplan-Meier-Kurven

#### 3.4.1 Primäre regionäre Lymphknotenmetastasierung

Vergleich WLKB-Kollektiv / Kontrollkollektiv bezüglich des Lymphknotenmetastasen-freien Überlebens

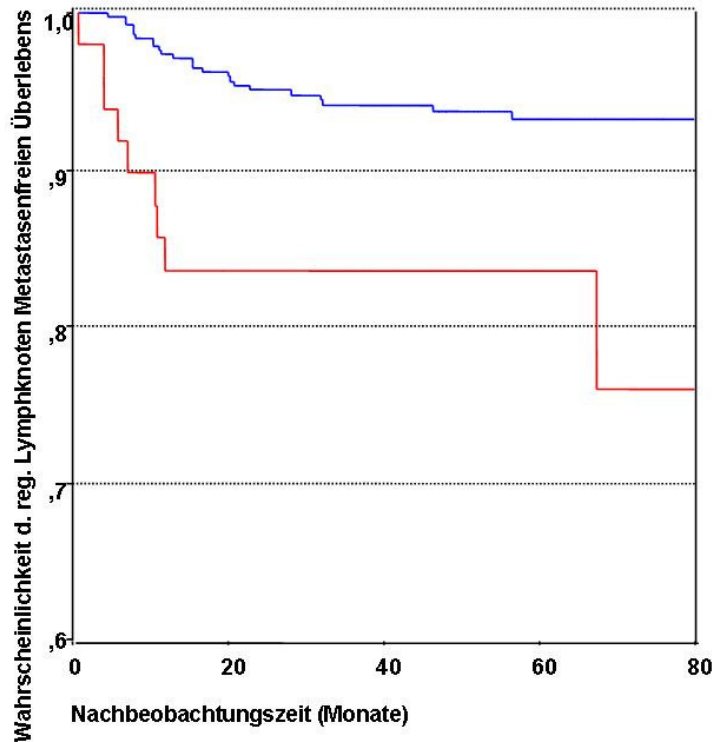


**Abbildung 1**

— WLKB-Kollektiv — Kontrollkollektiv

Der für den Vergleich regionärer Lymphknotenmetastasierung im WLKB-Kollektiv und im Kontrollkollektiv errechnete p-Wert lag bei  $< 0,0001$ , so dass sich die beiden Kollektive hier hoch signifikant unterscheiden. Die Patienten des Kontrollkollektivs, bei denen keine WLKB vorgenommen wurde, haben somit ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung regionärer Lymphknotenmetastasen als die Patienten mit WLKB aus dem WLKB-Kollektiv.

## Vergleich WLKB-positive / WLKB-negative Patienten des WLKB-Kollektivs bezüglich des Lymphknotenmetastasen-freien Überlebens



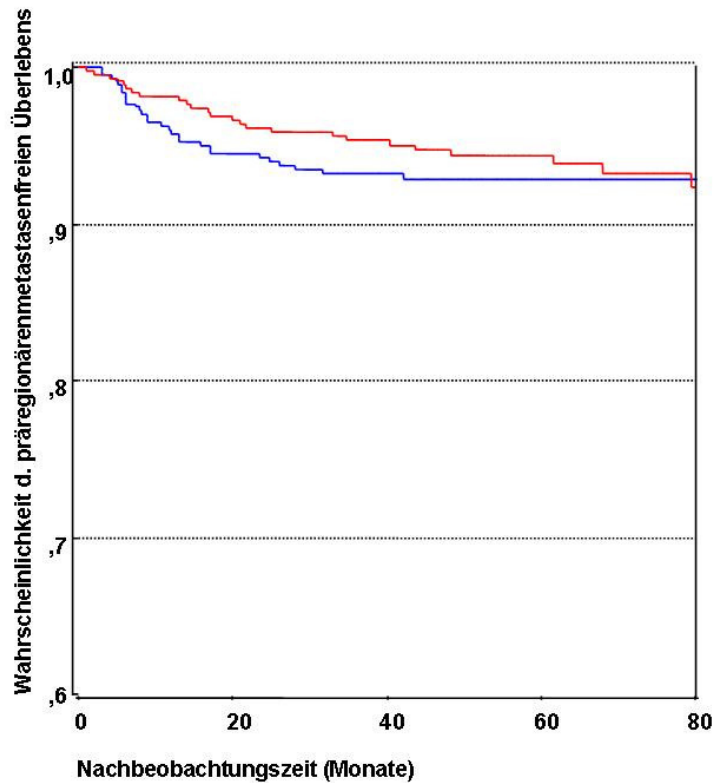
**Abbildung 2**

— WLKB-Kollektiv — Kontrollkollektiv

Der hierfür errechnete p-Wert lag bei 0,011, so dass ein signifikanter Unterschied zwischen WLKB-positiven und WLKB-negativen Patienten im Hinblick auf die Entwicklung regionärer Lymphknotenmetastasen besteht. WLKB-positive Patienten haben ein signifikant höheres Risiko, im Verlauf ihrer Tumorerkrankung regionäre Lymphknotenmetastasen zu bekommen.

### 3.4.2 Primäre Satelliten- / In-transit Metastasen

#### Vergleich WLKB- / Kontrollkollektiv bezüglich des Satelliten- / In-transit Metastasen-freien Überlebens



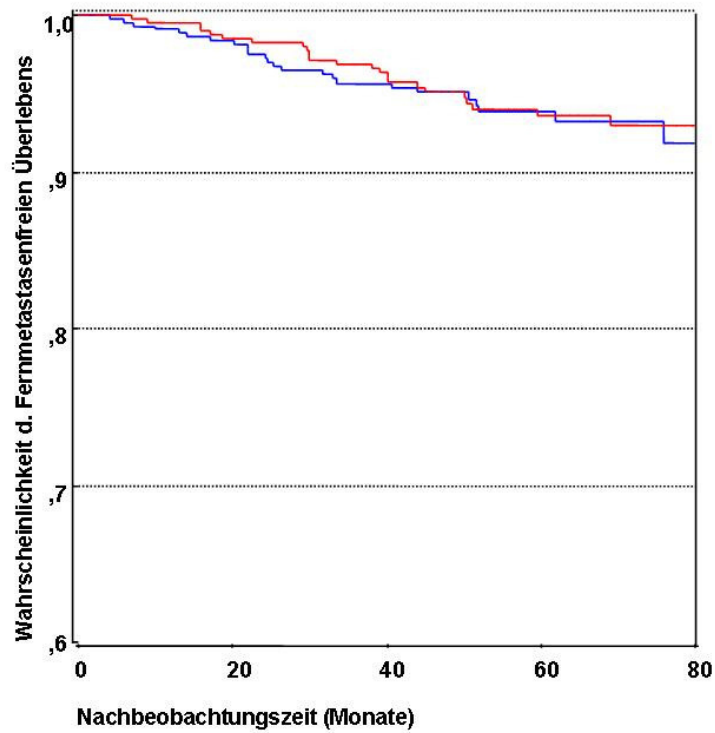
**Abbildung 3**

— WLKB-Kollektiv — Kontrollkollektiv

Mit einem p-Wert von 0,59 findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem WLKB-Kollektiv und dem Kontrollkollektiv hinsichtlich der Entwicklung von Satelliten- und In-transit Metastasen.

### 3.4.3 Primäre Fernmetastasierung

Vergleich WLKB- / Kontrollkollektiv bezüglich des Überlebens ohne primäre Fernmetastasierung



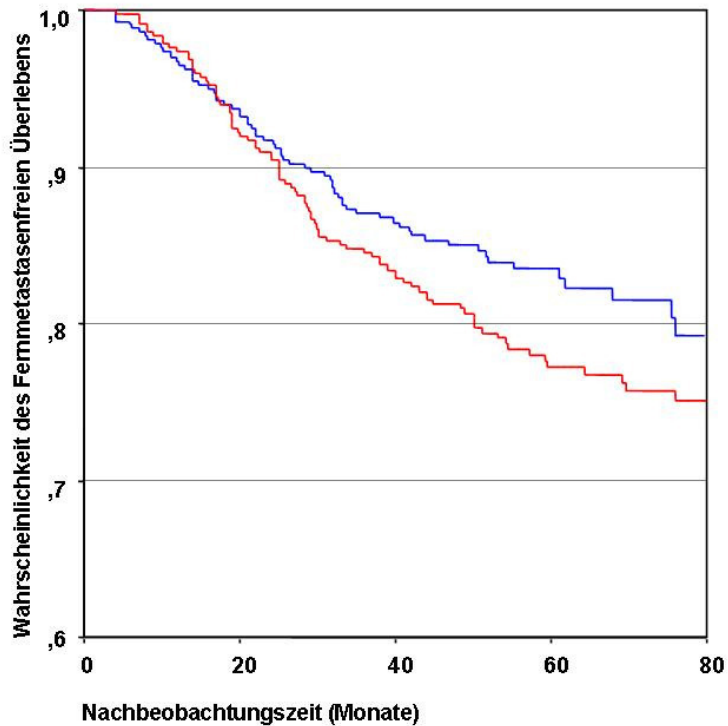
**Abbildung 4**

— WLKB-Kollektiv — Kontrollkollektiv

Hinsichtlich einer primären Fernmetastasierung unterscheiden sich das WLKB-Kollektiv und das Kontrollkollektiv nicht signifikant. Der p-Wert betrug 0,75.

### 3.4.4 Alle Fernmetastasen im weiteren Verlauf

Vergleich WLKB-/ Kontrollkollektiv bezüglich des Fernmetastasen-freien Überlebens unter Berücksichtigung aller Fernmetastasen



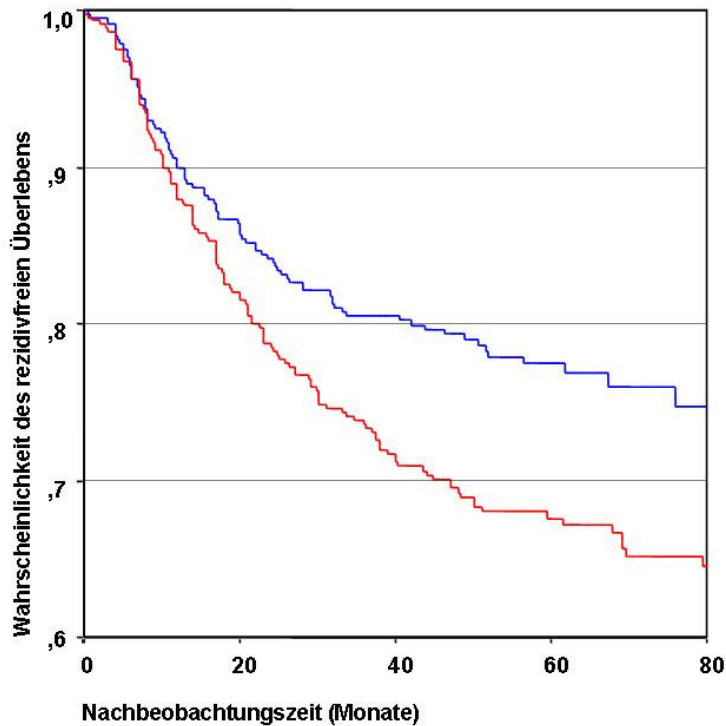
**Abbildung 5**

— WLKB-Kollektiv — Kontrollkollektiv

Auch unter Berücksichtigung aller Fernmetastasen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem WLKB-Kollektiv und dem Kontrollkollektiv. Der hierfür errechnete p-Wert betrug 0,14.

### 3.4.5 Rezidivfreies Überleben

#### Vergleich WLKB- / Kontrollkollektiv bezüglich des rezidivfreien Überlebens



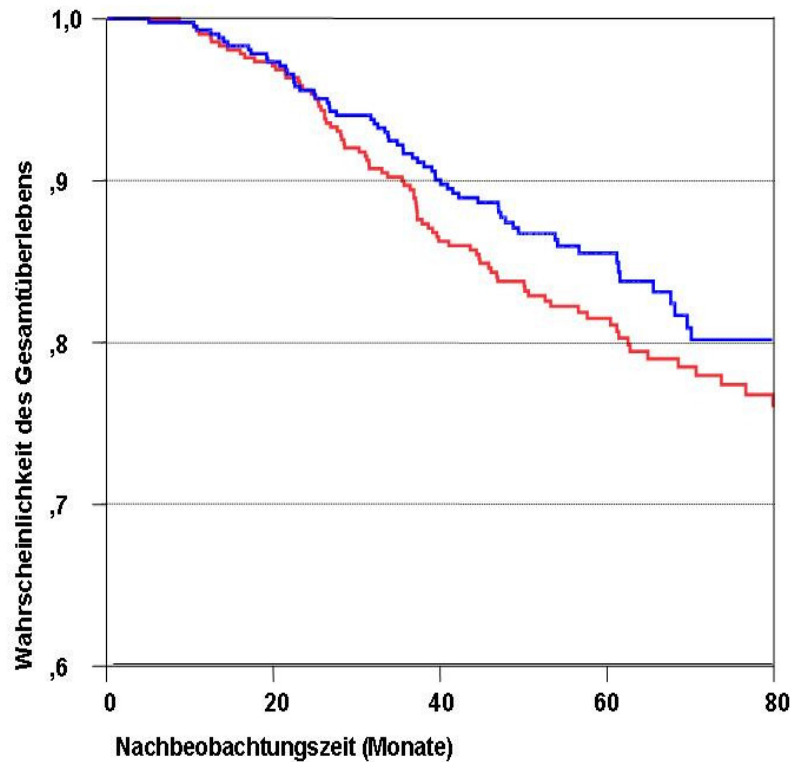
**Abbildung 6**

— WLKB-Kollektiv — Kontrollkollektiv

Der errechnete p-Wert für den Kollektivvergleich hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens lag bei 0,023. Somit besteht hier ein signifikanter Unterschied. Die Patienten des WLKB-Kollektivs hatten verglichen mit dem Kontrollkollektiv ein geringeres Risiko für die Entwicklung von Rezidiven im Nachbeobachtungszeitraum und somit ein erhöhte Chance auf längeres rezidivfreies Überleben.

### 3.4.6 Gesamtüberleben

#### Vergleich WLKB- / Kontrollkollektiv bezüglich des Gesamtüberlebens



**Abbildung 7**

— WLKB-Kollektiv — Kontrollkollektiv

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte kein signifikanter Unterschied zwischen WLKB- und Kontrollkollektiv festgestellt werden. Der hierfür errechnete p-Wert betrug 0,275.

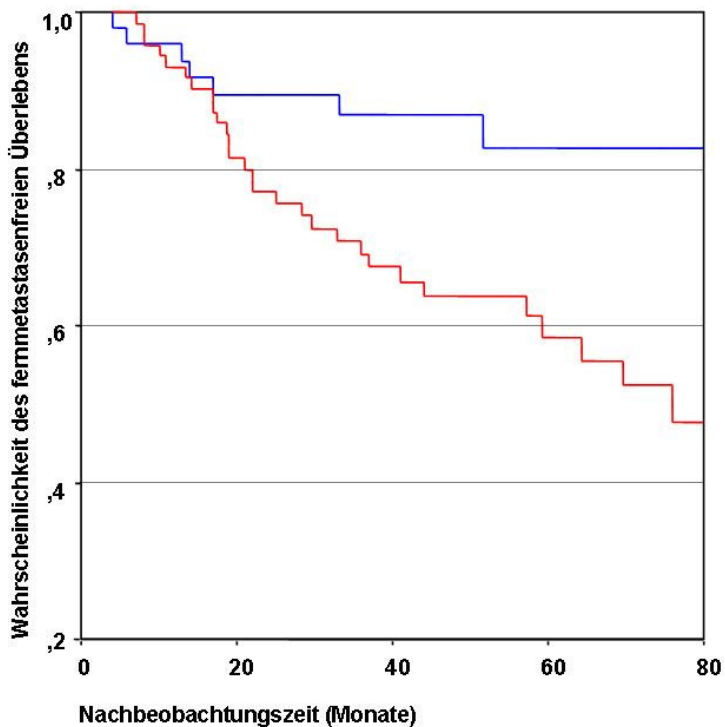
### **3.5 Vergleich von WLKB-positiven Patienten / Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen im Kontrollkollektiv**

Hier sollte erfasst werden, ob die frühzeitige Entfernung von Lymphknotenmetastasen mittels WLKB / SLND im Vergleich zur späten Exzision klinisch apparenter Lymphknotenmetastasen (TLND, therapeutic lymph node dissection / DLND, delayed lymph node dissection) im Kontrollkollektiv für den weiteren Verlauf von Vorteil ist. So wurden die beiden Teilkollektive hinsichtlich einer weiteren zunächst primären und nicht-primären Fernmetastasierung und des Gesamtüberlebens verglichen. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 8, 9 und 10 dargestellt.



### 3.5.1 Fernmetastasierung im Verlauf

Vergleich von Patienten mit positivem WLK und Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen im Kontrollkollektiv hinsichtlich nachfolgender primärer Fernmetastasierung (Fernmetastasen als Erstrezidiv nach positivem WLK / regionären Lymphknotenmetastasen)

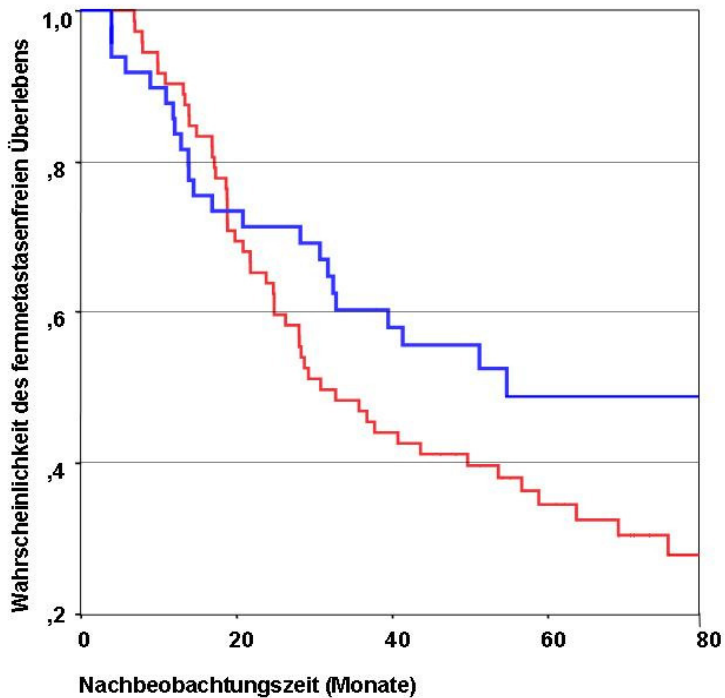


**Abbildung 8**

— WLKB-Kollektiv — Kontrollkollektiv

Der errechnete p-Wert lag bei 0,0087. Dieser p-Wert bezieht sich auf das erste Rezidiv nach positiver WLKB im WLKB-Kollektiv bzw. regionären Lymphknotenmetastasen im Kontrollkollektiv. Somit zeigten sich bei WLKB-positiven Patienten signifikant weniger Fernmetastasen als Erstrezidiv im Vergleich mit Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen aus dem Kontrollkollektiv.

Vergleich von Patienten mit positivem WLK und Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen im Kontrollkollektiv bezüglich des fernmetastasenfreien Überlebens unter Berücksichtigung aller Fernmetastasen im weiteren Krankheitsverlauf



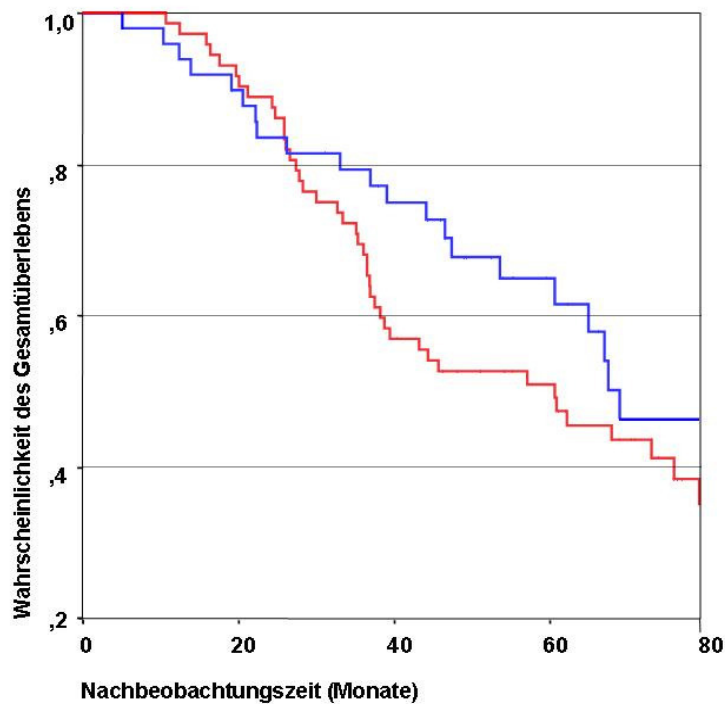
**Abbildung 9**

— WLKB-Kollektiv — Kontrollkollektiv

Unter Berücksichtigung aller Fernmetastasen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Teilkollektiven. Die WLK-positiven Patienten entwickelten somit insgesamt eine vergleichbare Anzahl an Fernmetastasen wie Patienten des Kontrollkollektivs mit regionären Lymphknotenmetastasen. Der hierfür errechnete p-Wert betrug 0,123.

### 3.5.2 Gesamtüberleben

Vergleich von Patienten mit positivem WLK und Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen im Kontrollkollektiv hinsichtlich des Gesamtüberlebens



**Abbildung 10**

— WLKB-Kollektiv — Kontrollkollektiv

Der hierfür errechnete p-Wert betrug 0,222, so dass hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein signifikanter Unterschied zwischen WLK-positiven Patienten und Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen aus dem Kontrollkollektiv bestand.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Studie sollen mögliche Veränderungen im Metastasierungsmusters und im Krankheitsverlauf des malignen Melanoms nach Wächterlymphknotenbiopsie erfasst werden. Hierfür erfolgte der Vergleich zweier Kollektive: die Patienten des WLKB-Kollektivs erhielten zusätzlich zur radikalen Tumorexzision eine Wächterlymphknotenbiopsie und evtl. nachfolgend eine selektive Lymphknotendissektion. Im Kontrollkollektiv wurde nach radikaler Tumorexzision nur konsequente Nachbeobachtung durchgeführt.

Bisher liegt die Bedeutung der Wächterlymphknotenbiopsie vor allem darin, als minimal-invasive Staging-Methode einen subklinischen Tumorbefall der regionalen Lymphknoten festzustellen. Die Frage nach einem zusätzlichen therapeutischen Effekt der Wächterlymphknotenbiopsie wird derzeit kontrovers diskutiert und bislang durchgeführte Studien konnten kein einheitliches Ergebnis erzielen [Dessureault et al. 2001, Moehrle et al. 2004b, Starz et al. 2001b].

Ziel dieser Arbeit war es, festzustellen, ob die Durchführung der Wächterlymphknotenbiopsie den weiteren Krankheitsverlauf günstig beeinflusst und Auswirkungen auf Art und Häufigkeit nachfolgender Metastasierung, das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben hat. Zudem soll untersucht werden, ob die frühzeitige Entfernung von Lymphknotenmikrometastasen zu einem längeren fernmetastasenfreien Überleben führt und sich hierdurch das Gesamtüberleben dieser Patienten verbessert. Das Metastasierungsmuster des malignen Melanoms soll anhand des Tübinger Datensatzes untersucht und unter Berücksichtigung der Stadien- und Markerhypothese diskutiert werden [Medalie & Ackerman 2004, Morton & Cochran 2004].

In den folgenden Unterpunkten werden die Einzelheiten der Ergebnisse erläutert.

#### **4.1 Vergleichbarkeit der Kollektive / Unterschiede zwischen dem WLKB-Kollektiv und dem Kontrollkollektiv**

Zunächst sollen mögliche Ungleichheiten in der Verteilung prognostischer Faktoren und sonstiger Merkmale zwischen den beiden Kollektiven erfasst und diskutiert werden.

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung im WLKB-Kollektiv und dem Kontrollkollektiv bestand ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,02$ ). Im WLKB-Kollektiv war der Anteil an männlichen Melanompatienten mit 52,4% vs. 45,2% im Kontrollkollektiv signifikant höher. Dies ist insofern relevant, da nachgewiesen werden konnte, dass das Geschlecht einen wichtigen prognostischen Faktor hinsichtlich des Krankheitsverlaufs darstellt. Männliches Geschlecht ist assoziiert mit einer abnehmenden Überlebenswahrscheinlichkeit, so dass hier möglicherweise das WLKB-Kollektiv mehr Patienten mit einer ungünstigeren Prognose enthält [Berdeaux et al. 1989, Garbe et al. 1995a, Hohenberger et al. 1996].

Auch im Invasionslevel unterschieden sich beide Kollektive signifikant ( $p = 0,005$ ) zugunsten eines höheren Invasionslevels im WLKB-Kollektiv; dies ist nachweislich mit einer schlechteren Prognose verknüpft [Wagner et al. 2000a].

Signifikanz zeigte auch die Lokalisationsverteilung in den Kollektiven: Im Kontrollkollektiv fanden sich gegenüber dem WLKB-Kollektiv mehr Melanome im Kopf-Hals-Bereich und weniger im Rumpfbereich. Dies erklärt sich durch die Tatsache, dass in den Jahren 1996-2000 die Wächterlymphknotenbiopsie als noch relativ neue Methode bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich nicht so oft durchgeführt wurde. Melanome im Kopf-Hals-Bereich stellen für die WLKB eine besondere Problematik dar aufgrund der höheren Komplexität des Lymphabstroms und eines erhöhten Komplikationsrisikos bei bestimmten Lokalisationen (z.B. intraparotidal) [Meyer et al. 2004]. Zudem konnte gezeigt werden, dass die anatomische Lokalisation des Primärtumors einen signifikanten prognostischen Faktor darstellt. Hierbei wurden neben Hals und behaartem Kopf auch der Rumpf als prognostisch ungünstige Lokalisationen klassifiziert, so dass sich prognostisch ungünstige Lokalisationen in beiden Kollektiven finden [Garbe et al. 1995b].

Auch hinsichtlich des histologischen Subtyps bestand ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,007. Der Anteil an Lentigo maligna Melanomen lag im WLKB-Kollektiv niedriger: dies ist dadurch erklärbar, dass sich Lentigo maligna Melanome vor allem im Gesichtsbereich finden; wie bereits beschrieben, finden sich im WLKB-Kollektiv jedoch weniger Melanome aus dem Kopf-Hals-Bereich. So entfallen im Kontrollkollektiv 10,9% der Primärtumoren auf den Gesichtsbereich, im WLKB-Kollektiv nur 5,2%. Da Lentigo maligna Melanome im Vergleich mit den anderen Melanomsubtypen eine günstigere Prognose haben, bedeutet dies einen prognostischen Vorteil für das Kontrollkollektiv [Urist et al. 1984].

Hoch signifikant unterschieden sich die beiden Kollektive bezüglich des Vorliegens einer Ulzeration: der hierfür errechnete p-Wert war  $<0,0001$ . Es lagen mehr ulzerierte Primärtumoren im WLKB-Kollektiv vor. Dieser Unterschied ist möglicherweise in der Tatsache begründet, dass in den Jahren 1991-1995 eine weniger auf die histologisch darstellbare Ulzeration fokussierte Dokumentation der Daten durchgeführt wurde als in den Jahren 1996-2000. Infolge dessen kann man im Kontrollkollektiv von einer höheren Anzahl falsch-negativer Befunde bezüglich des Vorliegens einer Ulzeration ausgehen kann. Jedoch konnte auch gezeigt werden, dass sich Ulzerationen vermehrt bei Patienten männlichen Geschlechts finden, so dass auch der erhöhte Männeranteil im WLKB-Kollektiv zu der erhöhten Rate an Ulzerationen hier beitragen kann [Balch 1992]. Ulzerierte Primärtumoren sind jedoch mit einer schlechteren Prognose assoziiert [Gershenwald et al. 1999, Stenius Muller et al. 2001].

Hinsichtlich Nachbeobachtungszeit, Altersverteilung und Tumordicke unterschieden sich die beiden Kollektive nicht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich ungünstige prognostische Parameter vor allem im WLKB-Kollektiv finden: ein erhöhter Anteil an männlichen Patienten, ein höheres Invasionslevel, ein niedrigerer Anteil an Lentigo maligna Melanomen und mehr ulzerierte Primärtumoren [Garbe et al. 1995a]. Dies könnte mit einem prognostischen Nachteil für das WLKB-Kollektiv verbunden sein.

## 4.2 Besonderheiten im WLKB-Kollektiv

In der Literatur wird die Häufigkeit tumorpositiver WLK bei WLKB mit 12-25% angegeben, während die Rate tumorpositiver WLK mit 11,2% in der vorliegenden Untersuchung unter diesem Bereich lag [Arens et al. 2003, Bostick et al. 1999a, Clary et al. 2001, Gershenwald et al. 1999, Morton et al. 1999]. Die vergleichsweise geringe Anzahl positiver WLK ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass vor der Vornahme der Wächterlymphknotenbiopsie eine sorgfältige Lymphknotensonographie durchgeführt wurde. Die Lymphknotensonographie zeichnet sich gegenüber der alleinigen Palpation der Lymphknotenstation durch eine höhere Sensitivität bei der Erfassung von Lymphknotenmetastasen aus [Blum et al. 2000]. So konnte durch die Lymphknotensonographie ein Teil der befallenen Lymphknoten bereits klinisch entdeckt werden, der bei alleiniger Palpation nicht erkannt worden wäre. Bei diesen Patienten, bei denen mittels Sonographie Metastasen in der regionären Lymphknotenstation gefunden wurden, wurde anschließend keine Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt.

Der Anteil identifizierter positiver WLK wird zudem stark von der Genauigkeit der histopathologischen Aufarbeitung mitbestimmt. Hier wurde nach Exzision des/der WLK zunächst ein kleines Stück abgetrennt, das Forschungszwecken zugeführt wurde. In diesem kleinen Teil des WLK eventuell beherbergte Mikrometastasen konnten so nicht erfasst werden. Für die pathologische Untersuchung wurden keine Serienschnitte durchgeführt. Auch dies kann dazu führen, dass aufgrund weniger Schnittebenen mögliche metastatische Zellformationen im Lymphknoten übersehen werden. Die histologische Diagnostik der WLK wurde unterstützt durch die Verwendung immunhistochemischer Marker; weit aus akribischer noch ist die Untersuchung mittels RT-PCR (Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion). Mittels dieser Technik konnten bei bis zu 50% immunhistochemisch negativer WLK submikroskopische Metastasen identifiziert werden [Bieligk et al. 1999, Blaheta et al. 2000, Goydos et al. 2003, Morton et al. 2003]. Der Stellenwert der PCR und die therapeutischen Konsequenzen bei lediglich PCR-positivem WLK sind jedoch noch unklar, so

dass dieses Verfahren nicht routinemäßig zur WLK-Untersuchung angewandt wird.

Die Inzidenz tumorpositiver Lymphknoten bei SLND nach positivem WLK liegt mit 26% im erwarteten Bereich; die in der Literatur angegebene Rate beträgt zwischen 7 und 37% [Arens et al. 2003, Clary et al. 2001, Gershenwald et al. 1999, Joseph et al. 1998, McMasters et al. 2002].

### **4.3 Diskussion der Ergebnisse**

Das Metastasierungsmuster des malignen Melanoms ist noch nicht vollständig geklärt. Hier stehen sich die bereits mehrfach erwähnten Hypothesen, die Stadienhypothese und die Markerhypothese, gegenüber.

Gemäß der Stadienhypothese metastasiert das maligne Melanom zunächst auf lymphogenem Weg in die regionären Lymphknoten. Nur in wenigen Fällen soll direkt vom Primärtumor ausgehend eine hämatogene Fernmetastasierung erfolgen. Die Metastasierung in die regionären Lymphknoten wird dadurch unterstützt, dass der Primärtumor immunsuppressive Faktoren produziert [Cochran et al. 1987, Cochran et al. 2001]. Dies führt zur Immunsuppression regionärer Lymphknoten, wobei der WLK als dem Primärtumor nächster Lymphknoten im Lymphabflussgebiet am stärksten betroffen ist. Nachfolgende Lymphknoten bleiben zunächst unbeeinflusst [Hoon et al. 1987]. Die Immun-Downregulation zeigt sich histopathologisch durch eine veränderte Dichte und Reife dendritischer Zellen und T-Lymphozyten im WLK [Morton et al. 2003]. Metastatische Zellen des WLK können nun wachsen oder in einem Latenzstadium persistieren. Ausgehend vom WLK erfolgt dann zunächst die Metastasierung in weitere immunsupprimierte Lymphknoten, von hier aus kann es nun zur Streuung von Tumorzellen auf hämatogenem Weg kommen. Dies führt entweder zur Entwicklung manifester Fernmetastasen, oder das Immunsystem ist in der Lage, diese hämatogenen Metastasen zu zerstören.

Diese Hypothese würde einen therapeutischen Effekt der Wächterlymphknotenbiopsie nahe legen. In dem Stadium, in dem die Tumorzellen latent im WLK persistieren oder wachsen, ohne bereits weiter gestreut zu haben, hätte die



Entfernung des metastatischen WLK einen kurativen Effekt. Bei einem beschränkten Befall weiterer Lymphknoten über den WLK hinaus könnte die nachfolgende SLND die metastatische Kaskade und somit ein weiteres Fortschreiten der Tumorerkrankung mit der Entwicklung von Fernmetastasen verhindern oder zumindest verzögern.

Die Markerhypothese stützt sich auf die Theorie einer vom Primärtumor ausgehenden simultanen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung. Folglich zeigen Melanomzellen im WLK lediglich das metastatische Potential des Primärtumors und fungieren somit als Marker für aggressives Krankheitsverhalten. WLK-Metastasen sind gemäß der Markerhypothese also nicht Ausgangspunkt weiterer Fernmetastasierung; vielmehr ist es bei positivem WLK wahrscheinlich, dass auch schon eine hämatogene Streuung stattgefunden hat. Somit käme der Wächterlymphknotenbiopsie kein therapeutischer Effekt zu. Die operative Entfernung eines metastatisch befallenen WLK wäre nicht in der Lage, das Wachstum von Fernmetastasen zu beeinflussen. Bei negativem WLK lässt dies auf ein frühes Stadium der Tumorerkrankung oder ein geringes metastatisches Potential des Primärtumors schließen. Die WLKB hätte somit nur diagnostische Bedeutung.

Es wird ersichtlich, dass der Durchführung einer WLKB und bei positivem WLK nachfolgend einer SLND nur laut Stadienhypothese therapeutisches Potential attestiert werden kann. Vor Einführung der WLKB wurde bei allen Patienten mit entsprechender Tumordicke eine radikale Dissektion der regionären Lymphknoten (elective lymph node dissection, ELND) vorgenommen. Dies diente einerseits als Methode zum nodalen Staging, andererseits wurde angenommen, durch die frühzeitige Erkennung und Entfernung regionärer Lymphknotenmetastasen den Patienten einen Vorteil zu verschaffen. Entsprechend der WLKB / SLND hätte die ELND auch nur eine Berechtigung als therapeutische Methode bei einer stufenweisen Metastasierung gemäß der Stadienhypothese. Retrospektiv geführte Studien bestätigten ein verbessertes Überleben für Patienten mit ELND, die Vermutung nahe legend, dass die ELND in der Lage sei, die me-

tastatische Kaskade zu unterbrechen [Balch et al. 1981, Milton et al. 1982, Morton et al. 1991]. Jedoch konnten mehrere prospektiv randomisierte Studien keinen Überlebensvorteil für die Patienten mit ELND nachweisen [Balch et al. 1996, Balch et al. 2000, Cascinelli et al. 1998, Sim et al. 1986, Veronesi et al. 1982].

Die Wächterlymphknotenbiopsie wurde 1992 von Morton et al. in das Behandlungskonzept des malignen Melanoms eingeführt und löste die ELND ab. Sie ermöglicht mittels einer minimal-invasiven Methode die Selektierung von Patienten für eine nachfolgende komplette Lymphknotendisektion bei positivem WLK. Somit kann die mit einer hohen Morbidität verbundene ELND bei Patienten ohne Metastasen im WLK vermieden werden [Krag et al. 1995]. Gleichzeitiger Vorteil der WLKB gegenüber der ELND ist ein akkurateres nodales Staging, da weniger Lymphknoten zu untersuchen sind und somit eine genauere histopathologische Aufarbeitung möglich ist [Essner et al. 1999, Morton et al. 1992]. Der Tumorstatus des WLK stellt den wichtigsten prognostischen Faktor hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufs beim malignen Melanom dar, so dass der Wert der WLKB als Staging-Methode unbestritten ist [Balch et al. 2001, Gershenwald et al. 1999, Jansen et al. 2000]. Jedoch stellt sich die Frage nach dem möglichen therapeutischen Effekt der Wächterlymphknotenbiopsie und deren Auswirkung auf den weiteren Krankheitsverlauf [Hauschild & Christophers 2001, Perrott et al. 2003].

#### **4.3.1 Vergleich der Kollektive bezüglich Gesamtüberleben, rezidivfreiem Überleben und Lymphknotenmetastasen**

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich mit einem p-Wert von 0,275 in der vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten des Kontrollkollektivs und jenen des WLKB-Kollektivs. Die WLKB zeigt somit in der vorliegenden Untersuchung keinen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten.

Moehrle et al. verglichen in ihrer retrospektiven Studie ebenfalls WLKB-Patienten mit Patienten im Stadium I/II, die nach radikaler Tumorexzision nur konsequent nachbeobachtet wurden [Moehrle et al. 2004b]. Es konnte ebenso kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Kollektiven festgestellt werden, so dass diese Ergebnisse gegen einen therapeutischen Effekt der WLKB sprechen.

Im Vergleich WLK-negativer Patienten mit dem Kontrollkollektiv wurde in der von Moehrle et al. geführten Untersuchung ein signifikanter Vorteil für WLK-negative Patienten hinsichtlich des weiteren Lymphknotenmetastasen-freien Überlebens deutlich: WLK-negative Patienten hatten ein um den Faktor 2,2 niedrigeres Risiko für die Entwicklung von Rezidiven in der regionären Lymphknotenstation. Dieses Resultat ist nicht verwunderlich, da im Kontrollkollektiv sicherlich bei einigen Patienten zum Diagnosezeitpunkt subklinische, okkulte Lymphknotenmetastasen vorlagen, die zu einem späteren Zeitpunkt klinisch apparent wurden. Patienten mit negativem WLK haben mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Diagnosezeitpunkt keine subklinischen Metastasen in der regionären Lymphknotenstation, bei jenen mit positiver WLKB erfolgt durch den Nachweis von Mikrometastasen im WLK ein up-staging.

In der vorliegenden Untersuchung wurde im Hinblick auf regionäre Lymphknotenmetastasierung eine Gegenüberstellung der Gesamtkollektive vorgenommen mit ähnlichem Ergebnis: Die Patienten des WLKB-Kollektivs zeigten auch hier ein signifikant geringeres Risiko, im weiteren Verlauf Lymphknotenmetastasen zu entwickeln ( $p < 0,0001$ ). Des Weiteren wurde im Vergleich WLK-positive / WLK-negative Patienten eine signifikant höhere Tendenz zu Rezidiven in der regionären Lymphknotenstation für WLK-positive Patienten deutlich ( $p = 0,011$ ). Als Grund für die erhöhte Rate regionärer Lymphknotenmetastasen im WLKB-positiven Teilkollektiv lässt sich Folgendes anführen: bei WLKB-positiven Patienten ist die Tumorerkrankung schon weiter fortgeschritten. Hier ist bereits eine regionäre Metastasierung eingetreten und somit lassen sich diese Patienten dem Tumorstadium IIIa zuordnen. WLKB-negative Patienten befinden sich dagegen im Tumorstadium I-II; bei diesen Patienten hat noch keine regionäre Metastasierung stattgefunden. Außerdem lässt sich annehmen, dass sich bei be-

reits stattgehabter Metastasierung auch weitere Zellen auf dem Weg zur regionären Lymphknotenstation befinden. Zudem werden durch die SLND nach positiver WLKB evtl. nicht alle subklinischen Lymphknotenmetastasen entfernt werden; diese können dann zu einem späteren Zeitpunkt als Rezidiv in der Lymphknotenstation auftreten. Jedoch wird ersichtlich, dass auch die Durchführung einer kompletten Lymphknotendisektion nach positiver WLKB Rezidive in der regionären Lymphknotenstation nicht vermeiden kann. Auch im Kontrollkollektiv bestätigte sich dies, da rund 1/3 der Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen und operativer Entfernung derselben zu einem späteren Zeitpunkt erneut Rezidive in der regionären Lymphknotenstation entwickelten.

Des Weiteren könnte bei dem Tumorbefall weiterer Lymphknoten über den positiven WLK hinaus die Produktion immunsuppressiver Faktoren durch den Primärtumor eine Rolle spielen: wenn sich bereits Tumorzellen in regionären Lymphknoten befinden, kann dies über die Ausschüttung immunsuppressiver Faktoren zur Immunsuppression weiterer Lymphknoten führen. Somit wäre die Implantation von Tumorzellen in weitere Lymphknoten erleichtert [Cochran et al. 1987, Cochran et al. 2001, Hoon et al. 1987].

Der WLK-Status ist beim malignen Melanom als wichtiger prognostischer Faktor anerkannt; so ist erwiesen, dass Patienten mit positivem WLK generell ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Rezidiven haben [Gershenwald et al. 1999, Moehrle et al. 2004a]. Dies bestätigt sich hier am speziellen Fall der Lymphknotenmetastasen.

Es zeigt sich, dass, auch unter Einbeziehung der WLK-positiven Patienten mit deren erhöhtem Risiko, trotzdem im WLKB-Kollektiv weitaus weniger regionäre Lymphknotenmetastasen erfasst werden konnten, was auf die Entfernung von Frühmetastasen mittels WLKB / SLND zurückzuführen ist.

Die in der vorliegenden Untersuchung beobachtete erhöhte Rate an regionären Lymphknotenmetastasen im Kontrollkollektiv scheint auch der Grund für das signifikant schlechtere rezidivfreie Überleben desselben mit einem p-Wert von 0,023 zu sein. Es zeigt sich, dass die Wächterlymphknotenbiopsie das rezidivfreie Überleben der Patienten verlängert.

In der retrospektiven Untersuchung von Starz et al. zur Erfassung eines therapeutischen Effekts der WLKB fiel das Ergebnis im Vergleich von 387 Patienten mit WLKB und 473 Patienten im Tumorstadium I/II mit regelmäßiger Nachsorge wie folgt aus: Patienten mit mittlerer Tumordicke zwischen 1,51 und 4,0 mm profitierten von der Durchführung einer WLKB, verdeutlicht an einer Abnahme der melanombedingten Mortalität ( $p = 0,02$ ) [Starz et al. 2001b].

Die verschiedenen Studien konnten also hinsichtlich der Auswirkung der WLKB auf das Gesamtüberleben keine einheitlichen Ergebnisse erzielen. Gemäß der Stadienhypothese wäre ein Überlebensvorteil für das WLKB-Kollektiv zu erwarten, da mittels WLKB / SLND die Entwicklung von Fernmetastasen verhindert werden könnte. Die Markerhypothese lässt auf keinen Unterschied zwischen beiden Kollektiven schließen, da die WLKB / SLND laut dieser nicht in der Lage ist, die metastatische Kaskade zu unterbrechen. In der vorliegenden Studie unterschieden sich die Kollektive hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht, so dass die hier gewonnenen Ergebnisse eher auf die Markerhypothese hindeuten. Es konnte kein Überlebensvorteil für die Patienten des WLKB-Kollektivs erhoben werden, so dass die WLKB nicht in der Lage zu sein scheint, das Gesamtüberleben positiv zu beeinflussen.

In einer retrospektiven Erhebung von Daten der „AJCC Melanoma Staging Database“ untersuchten Dessureault et al. den weiteren Krankheitsverlauf von 14,914 Melanompatienten, deren Lymphknoten entweder mittels WLKB, ELND oder klinisch untersucht wurden [Dessureault et al. 2001]. In die Studie eingeschlossen wurden nur N 0-Patienten, d.h. Patienten ohne Anhalt für Lymphknotenmetastasen. Die 5-Jahre-Überlebensraten für Patienten mit einer Tumordicke  $>1\text{mm}$  betragen 90,5% für WLKB-negative Patienten, 77,7% für ELND-negative Patienten und 69,8% für klinisch als N0 befundene Patienten. Somit bestand ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten, die mittels WLKB als lymphknotenmetastasenfrei eingestuft wurden. Der Unterschied zwischen WLKB / ELND ist auf die exaktere histopathologische Untersuchung bei der WLKB zurückzuführen. Mittels WLKB erfolgt ein up-staging der Patienten mit positivem WLK. Bei der ungenaueren histopathologischen Aufarbeitung vieler entnommener Lymphknoten wie bei der ELND werden eher vorhandene Mik-

rometastasen übersehen. Es muss angenommen werden, dass sich unter den ELND-Patienten Patienten mit okkulten Lymphknotenmetastasen befanden. Gleichzeitig zeigt das schlechtere Überleben in der ELND-Gruppe auch, dass die Entfernung der Lymphknotenmetastasen mittels ELND den weiteren Verlauf und das Gesamtüberleben jener Patienten mit okkulten Lymphknotenmetastasen nicht beeinflussen kann. Als Grund hierfür kommt entweder in Frage, dass auch schon okkulte Fernmetastasen bestanden oder dass die ELND einfach nicht effizient genug ist, um Rezidive zu vermeiden und somit das Gesamtüberleben der Patienten zu verbessern.

Gegenwärtig beschäftigt sich das „Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I“ als erste prospektiv-randomisierte Studie zu diesem Thema, mit der Frage nach einem therapeutischen Nutzen der WLKB / SLND. In dieser von D.L. Morton geführten Studie erfolgt auch der Vergleich zweier Kollektive, entweder radikale Tumorexzision allein oder radikale Tumorexzision und zusätzlich WLKB, bei positivem WLKB anschließend mit SLND. Erste, vorläufige Resultate zeigten einen Trend zu besserem Überleben zugunsten des WLKB-Kollektivs ( $p = 0,09$ ) gegenüber dem Patientenkollektiv ohne WLKB [Reintgen et al. 2004].

#### **4.3.2 Vergleich der Kollektive bezüglich Satelliten- / In-transit Metastasen**

In der vorliegenden Untersuchung wurde ebenso auf die Inzidenz von Satelliten- und In-transit Metastasen eingegangen. Das WLKB-Kollektiv unterschied sich diesbezüglich nicht signifikant vom Kontrollkollektiv ( $p = 0,59$ ). Jedoch wurde auch ersichtlich, dass bei WLK-positiven Patienten mit 22,6% weitaus mehr präregionäre Metastasen vorkamen als bei WLK-negativen Patienten mit 6,4%. Dies ist jedoch auch damit erklärbar, dass WLK-positive Patienten generell ein höheres Rezidivrisiko haben, da sie sich schon in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (IIIa) befinden [Chao et al. 2002, Staius Muller et al. 2002]. Betrachtet man den Anteil der In-transit Metastasen an den Gesamtmetastasen im WLK-positiven Teilkollektiv, wird deutlich, dass der Anteil mit 29,6% höher ist als im WLK-negativen Teilkollektiv mit 16,9%. Die WLKB / SLND stand im Verdacht, die Inzidenz von In-transit und Satellitenmetastasen durch ein mögliches

„Lostreten“ von Tumorzellen zu erhöhen [Estourgie et al. 2004, Stadius Muller et al. 2002, Thomas & Patocskai 2000]. Thomas et al. beschrieben ein nach WLKB verdoppeltes, und nach positivem WLK vierfaches Risiko für In-transit Metastasen / Lokalrezidive verglichen mit der natürlichen Inzidenz ohne WLKB [Thomas & Clark 2004]. Diese Zahlen zur natürlichen Inzidenz in Abhängigkeit der Tumordicke (TD 0,76 – 1,49 mm: 2,1% / 1,5 – 4,0 mm: 6,4%) wurden aus verschiedenen weiteren Studien entnommen [Cohn-Cedermark et al. 2000, Thomas et al. 2004, Veronesi et al. 1988]. Kretschmer et al. widerlegten in ihrer Untersuchung die Hypothese, dass die WLKB / SLND die Inzidenz von In-transit Metastasen erhöhe [Kretschmer et al. 2005]. Die Häufigkeit lokoregionärer Metastasen bei WLK-positiven Patienten lag im selben Bereich wie bei Patienten, die keine WLKB erhielten, jedoch im Verlauf regionäre Lymphknotenmetastasen entwickelten und bei denen dann eine TLND durchgeführt wurde. Es besteht also generell ein erhöhtes Risiko für lokoregionäre Metastasen bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen [Chao et al. 2002, Stadius Muller et al. 2002].

Dies bestätigt sich in der vorliegenden Untersuchung, jedoch nicht der Verdacht einer erhöhten Inzidenz von Satelliten-/ In-transit Metastasen bedingt durch die Durchführung der WLKB.

#### **4.3.3 Vergleich der Kollektive bezüglich Fernmetastasierung**

In punkto primäre Fernmetastasierung verhielten sich beide Kollektive nahezu gleich ( $p = 0,75$ ). Auch die Betrachtung aller im Beobachtungszeitraum stattgefundenen, primären und nicht-primären Fernmetastasierungen erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kollektiven ( $p = 0,14$ ). Gemäß der Stadienhypothese wäre zu erwarten, dass durch die WLKB / SLND in diesem Kollektiv einer Fernmetastasierung vorgebeugt werden kann und somit weniger Fernmetastasen im WLKB-Kollektiv zu finden sind. Dieses Resultat aus der Untersuchung des Tübinger Datensatzes deutet jedoch an, dass die Entfernung von Lymphknotenmetastasen mittels WLKB das weitere fernmetastasenfreie Überleben nicht signifikant beeinflussen kann. Auch Patienten mit negativem

WLK und Patienten mit positivem WLK und nachfolgender negativer SLND entwickelten im weiteren Verlauf Fernmetastasen [Blaheta et al. 2000, Bostick et al. 1999b]. Diese Tatsache weist eher auf die Markerhypothese hin und wäre so mit der Stadienhypothese nicht vereinbar, gemäß derer die Fernmetastasierung ausgehend vom WLK / nachgeschalteten Lymphknoten erfolgt.

Anhand der Ergebnisse wird deutlich, dass bei 46,9% der Patienten mit positivem WLK nachfolgend eine Fernmetastasierung erfolgte; ausgehend von einer simultanen hämatogenen und lymphogenen Metastasierung wäre hier jedoch ein noch höherer Prozentsatz zu erwarten. Dies belegt auch, dass nicht bei allen Patienten mit Lymphknotenmetastasen auch Fernmetastasen vorliegen, wie von Medalie und Ackerman konstatiert [Medalie & Ackerman 2004]. Diese und weitere Autoren beschreiben gemäß der Markerhypothese, dass ein positiver WLK lediglich aggressives Krankheitsverhalten anzeigt und dass Patienten mit Lymphknotenmetastasen unweigerlich auch schon okkulte Fernmetastasen haben, die früher oder später klinisch apparent werden [Slingluff, Jr. et al. 1994]. Diese Tatsache vermag eine Lymphknotendissektion nicht zu ändern. Ackerman vertritt die Auffassung, dass Lymphknoten keine Dämme darstellen, sondern vielmehr Filter, die die Passage von Zellmaterial, Bakterien, neoplastischen Zellen etc. erlauben und diese so ins Blutgefäßsystem gelangen können [Cady 1984, Fisher & Fisher 1967, Pressman & Simon 1961]. Auch stellt er die These auf, dass Melanomzellen mit Zugang zum lymphatischen System an Lymphknoten über Anastomosen vorbei treiben können oder direkten Zugang zum venösen System haben.

Von Bedeutung ist auch der Zeitraum bis zur klinischen Manifestation von Metastasen: dieser beträgt für Lymphknotenmetastasen ca. 16 Monate, für Fernmetastasen werden 25 Monate angegeben [Meier et al. 2002]. Morton et al. interpretieren diese Zeitdifferenz als Hinweis darauf, dass Lymphknotenmetastasen späteren Fernmetastasen im Verlauf vorangehen, wie dies laut Stadienhypothese konstatiert wird [Morton & Cochran 2004]. Meier et al. führen in ihrer Untersuchung jedoch auch die Tatsache an, dass das Zeitintervall bis zur Entwicklung von Fernmetastasen gleich blieb, egal ob vorher schon Lymphknotenmetastasen oder Satelliten / In-transit Metastasen vorlagen. Dies verleitet



die Autoren zu dem Schluss, dass bei Patienten mit Satelliten-, In-transit- oder regionären Lymphknotenmetastasen auch bereits eine hämatogene Streuung stattgefunden hat, und sie betrachten den therapeutischen Effekt der WLKB somit als begrenzt.

#### **4.3.4 Vergleich von WLKB-positiven Patienten / Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen im Kontrollkollektiv**

Es stellt sich die Frage, ob der Vergleich WLKB-Kollektiv vs. Kontrollkollektiv geeignet ist, mögliche günstige Effekte der WLKB auf den weiteren Krankheitsverlauf nachzuweisen. Von einer WLKB / SLND können nur Patienten profitieren, bei denen tatsächlich Lymphknotenmetastasen vorliegen; bei WLKB-negativen Patienten kann die WLKB den weiteren Krankheitsverlauf nicht beeinflussen. Da die Mehrzahl der Patienten im WLKB-Kollektiv einen negativen WLK-Status aufweist und dieser mit einer sehr guten Prognose assoziiert ist, können evtl. vorhandene günstige Effekte auf den Krankheitsverlauf WLKB-positiver Patienten dadurch verdeckt werden [Dessureault et al. 2001, Gershenwald et al. 1999]. Zudem verspricht die WLKB / SLND keinen Vorteil für Patienten, bei denen zusätzlich zu den Lymphknotenmetastasen bereits okkulte Fernmetastasen vorliegen oder Patienten, deren Metastasen sich nie über den Lymphknoten hinaus ausbreiten würden und auf diesen begrenzt bleiben [Morton et al. 2003]. Somit betrage der Anteil Patienten, denen die ELND bzw. WLKB / SLND von Nutzen sein kann, ca. 7%. Gemäß Morton lag das Problem der bisher geführten prospektiven Studien zur ELND evtl. daran, dass bei keiner dieser Studien eine genügend große Anzahl an Patienten untersucht wurde, um einen Überlebensvorteil für einen solch kleinen Patientenanteil nachzuweisen [Morton & Cochran 2004].

In der vorliegenden Studie wurde hierfür zusätzlich der Vergleich WLKB-positiver Patienten mit Patienten des Kontrollkollektivs, bei denen regionäre Lymphknotenmetastasen vorlagen, gezogen. Mit dem Fokus auf diese Subgruppe mit Lymphknotenmetastasen soll festgestellt werden, ob die frühzeitige

Entfernung von Lymphknotenmetastasen einen Vorteil für den weiteren Krankheitsverlauf verspricht.

Verglichen wurden das Auftreten nachfolgender sowohl primärer als auch aller stattgefundenen Fernmetastasen und das Gesamtüberleben.

Hinsichtlich primärer Fernmetastasierung zeigte sich mit einem p-Wert von 0,0087 ein signifikanter Unterschied zugunsten weniger primärer Fernmetastasen im WLK-positiven Teilkollektiv. Unter Hinzuziehung aller im Beobachtungszeitraum stattgefundenen Fernmetastasen fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den WLK-positiven Patienten und den Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen im Kontrollkollektiv ( $p = 0,123$ ). Somit haben WLK-positive Patienten eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit, als erstes Rezidiv Fernmetastasen zu entwickeln. Dies ließe sich möglicherweise auf die geringere Tumorlast bei WLK-positiven Patienten im Vergleich zu Patienten mit bereits klinisch manifesten Lymphknotenmetastasen zurückführen. Durch die genaue Exploration der regionären Lymphknotenstation mittels WLKB erfolgt bei jenen Patienten mit klinisch nicht manifesten Lymphknoten-Mikrometastasen ein up-staging in ein höheres Tumorstadium. Der Vergleich unter Hinzuziehung aller Fernmetastasen macht jedoch deutlich, dass WLK-positive im Gesamtverlauf eine vergleichbare Anzahl Fernmetastasen entwickelten wie die Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen des Kontrollkollektivs. Somit scheint die Durchführung einer WLKB / SLND eine weitere Fernmetastasierung nicht verhindern zu können. Dies spricht gegen die Stadienhypothese, gemäß derer die Fernmetastasierung ausgehend von regionären Lymphknotenmetastasen erfolgt und die SLND somit in der Lage sein müsste, die metastatische Kaskade zu unterbrechen. Die Ergebnisse weisen auf eine simultan stattfindende hämatogene und lymphogene Metastasierung gemäß Markerhypothese hin.

Auch die Ergebnisse bezüglich des Vergleichs des Gesamtüberlebens von WLK-positiven Patienten und Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen des Kontrollkollektivs deuten in diese Richtung und sprechen gegen einen therapeutischen Effekt der Durchführung einer WLKB / SLND: auch hier zeigte

sich mit einem p-Wert von 0,222 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Teilkollektiven.

Moehrle et al. konnten im selben Vergleich keinen signifikanten Unterschied erheben [Moehrle et al. 2004b]. Im „WHO trial 1“ zur ELND konnte im Vergleich der Patienten mit Lymphknotenmetastasen und ELND vs. TLND (therapeutic lymph node dissection, d.h. therapeutische Lymphknotendissektion bei Vorliegen klinisch manifester Lymphknotenmetastasen) auch kein Vorteil für das ELND-Kollektiv erhoben werden, wohingegen das „WHO trial 14“ einen signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten mit frühzeitiger Entfernung der Lymphknotenmetastasen mittels ELND fand [Cascinelli et al. 1998, Veronesi et al. 1977].

In der von Kretschmer et al. geführten Studie, in der auch WLK-positive Patienten mit SLND und Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen und TLND verglichen wurden, zeigten sich folgende Resultate: es fand sich im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung ein hoch signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit positiver WLKB und somit frühzeitiger Lymphknotenmetastasen-Entfernung [Kretschmer et al. 2004]. Die 5-Jahres-Überlebensraten wurden mit 62,5% für WLK-positive Patienten und 50,2% in der TLND-Gruppe angegeben. Retrospektive Studien zur ELND konnten bereits nachweisen, dass Patienten mit Mikrometastasierung in der ELND im weiteren Verlauf gegenüber Patienten mit klinisch palpablen Lymphknotenmetastasen im Vorteil sind [Balch et al. 2001, Coit et al. 1991, Pihorecky et al. 2001]. Morton et al. verglichen die 15- und 25-Jahres-Überlebensraten von TLND-Patienten und Patienten mit positiver ELND: diese betrugen nach 15 Jahren 32% und 69% und nach 25 Jahren 29% und 42%. Dies ist für Morton wiederum Bestätigung zum einen dafür, dass die frühzeitige Entfernung von Lymphknotenmetastasen von Vorteil ist, und zum anderen zeigt dies, dass nicht alle Patienten mit lymphogener Metastasierung Fernmetastasen entwickeln, wie auch in der vorliegenden Untersuchung bestätigt [Morton & Cochran 2004].

Ein weiteres Resultat der Studie von Kretschmer et al. war, dass bei den Patienten mit verzögerter Lymphknotendissektion signifikant mehr Lymphknoten metastatisch involviert waren. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Tu-

morlast und die Anzahl der befallenen Lymphknoten wesentliche prognostische Parameter darstellen, so dass dies für eine frühzeitige Entfernung von Lymphknotenmetastasen spricht [Balch et al. 2001, Buzaid et al. 1995, Coit et al. 1991, Day, Jr. et al. 1981, Starz et al. 2001a].

Die in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Ergebnisse zeigen jedoch keinen Vorteil hinsichtlich des fernmetastatenfreien und des Gesamtüberlebens für die Patienten mit positivem WLK, deren Lymphknotenmetastasen mittels SLND frühzeitig entfernt wurden. Dies deutet darauf hin, dass auch die frühzeitige Entfernung von Lymphknotenmetastasen die metastatische Kaskade nicht zu unterbrechen vermag und sich hieraus kein prognostischer Vorteil für WLK-positive Patienten im Vergleich zu Patienten mit klinisch apparenten Lymphknotenmetastasen ergibt.

## 5 Zusammenfassung

Der Lymphknotenstatus stellt einen der wichtigsten Prognosefaktoren beim malignen Melanom dar. Die Wächterlymphknotenbiopsie (WLKB) ist eine minimal-invasive Methode, die ein exaktes nodales Staging ermöglicht. Hierdurch kann die mit hoher Morbidität einhergehende elektive Lymphknotendissektion verhindert werden, die zuvor zur Früherkennung subklinischer okkulten Lymphknotenmetastasen angewandt wurde.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, Veränderungen im Metastasierungsmuster des malignen Melanoms nach Wächterlymphknotenbiopsie und selektiver Lymphadenektomie zu erfassen. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob die Wächterlymphknotenbiopsie einen positiven Einfluss auf das weitere rezidivfreie und Gesamtüberleben der Melanompatienten hat und ihr somit neben dem Einsatz als minimal-invasive Staging-Methode auch therapeutisches Potential attestiert werden kann.

Die vorliegende Studie basiert auf der retrospektiven Untersuchung von insgesamt 879 Patienten der Universitäts-Hautklinik Tübingen mit invasivem kutanem Melanom im Stadium des Primärtumors mit einer Tumordicke  $\geq 1$  mm. Es wurde der Vergleich zweier Kollektive durchgeführt. Das WLKB-Kollektiv setzt sich aus 439 Patienten aus den Jahren 1996-2000 zusammen; bei diesen Patienten wurde zusätzlich zur radikalen Tumorexzision eine Wächterlymphknotenbiopsie vorgenommen. Bei positivem Ergebnis erfolgte nachfolgend eine selektive Lymphadenektomie (SLND). Das Kontrollkollektiv umfasst 440 Patienten, die im Zeitraum von 1991-1995 dokumentiert wurden und bei denen nach radikaler Tumorexzision nur konsequente Nachbeobachtung durchgeführt wurde. Die Nachbeobachtungszeit betrug minimal 3 Monate und maximal 9 Jahre. Die Patientendaten wurden aus dem Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) der Universitäts-Hautklinik entnommen und stichprobenweise anhand von Patientenakten überprüft. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms SPSS 11,5.

Die Kollektive entsprachen sich weitestgehend hinsichtlich Altersverteilung, der Nachbeobachtungszeit und der Tumordicke. Signifikante Unterschiede ergaben sich in Bezug auf folgende Parameter: die Geschlechterverteilung mit einem höheren Männeranteil im WLKB-Kollektiv ( $p = 0,02$ ), der Invasionslevel mit höherem Invasionslevel im WLKB-Kollektiv ( $p = 0,005$ ), die Lokalisation mit weniger Melanomen im Kopf-Hals-Bereich im WLKB-Kollektiv ( $p = 0,001$ ), den histologischen Subtyp mit weniger Lentigo maligna Melanomen im WLKB-Kollektiv ( $p = 0,007$ ) und bezüglich des Vorliegens einer Ulzeration mit signifikant mehr ulzerierten Primärtumoren im WLKB-Kollektiv ( $p < 0,0001$ ). Insgesamt lässt sich somit sagen, dass sich ungünstige prognostische Parameter vermehrt im WLKB-Kollektiv finden. Dies lässt einen prognostischen Nachteil für das WLKB-Kollektiv erwarten.

Bei 49 Patienten der 439 (11,2%) im WLKB-Kollektiv fand sich ein positiver Wächterlymphknotenbefund. Bei 46 dieser Patienten wurde nachfolgend eine selektive Lymphknotendissektion durchgeführt mit positivem Befund bei 12 Patienten (26,1%).

Die Gesamtkollektive wurden verglichen hinsichtlich primärer präregionärer Metastasierung und regionärer Lymphknotenmetastasierung, und sowohl primärer als auch nicht primärer Fernmetastasierung.

Im Verlauf entwickelten 36 Patienten des WLKB-Kollektivs und 42 Patienten des Kontrollkollektivs präregionäre Metastasen, so dass hier kein signifikanter Unterschied vorlag ( $p = 0,59$ ). Somit kann hier der Verdacht einer erhöhten Inzidenz präregionärer Metastasen nach Durchführung einer Wächterlymphknotenbiopsie anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse nicht bestätigt werden.

Auch der Vergleich hinsichtlich Fernmetastasen erbrachte keinen Unterschied zwischen den beiden Kollektiven: im WLKB-Kollektiv kam es bei 5,5% der Patienten zu einer primären Fernmetastasierung, im Kontrollkollektiv bei 5,7%. Der errechnete p-Wert betrug 0,75. Bei Betrachtung aller Fernmetastasen ergaben sich mit 15,7% im WLKB-Kollektiv und 20,6% im Kontrollkollektiv vergleichbare Werte mit einem p-Wert von 0,1379. Somit scheint die Durchführung einer

Wächterlymphknotenbiopsie (und einer evtl. nachfolgenden SLND) die Entwicklung späterer Fernmetastasen nicht verhindern zu können.

Einen hoch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven zeigte der Vergleich hinsichtlich regionärer Lymphknotenmetastasen ( $p < 0,0001$ ): so entwickelten die Patienten des WLKB-Kollektivs weniger Lymphknotenmetastasen als die Patienten des Kontrollkollektivs. Dies ist auf die Entfernung subklinischer Lymphknotenmetastasen mittels WLKB / SLND zurückzuführen, diese wären andernfalls später als regionäre Lymphknotenmetastasen klinisch apparent geworden. Es erfolgt hier ein up-staging der Patienten mit positiver Wächterlymphknotenbiopsie in ein höheres Tumorstadium.

Aus der erhöhten Inzidenz regionärer Lymphknotenmetastasen lässt sich das schlechtere rezidivfreie Überleben im Kontrollkollektiv erklären: hier bestand ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,023 zugunsten eines verlängerten rezidivfreien Überlebens der Patienten des WLKB-Kollektivs.

Das Gesamtüberleben betreffend zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven ( $p = 0,275$ ), so dass sich durch die Durchführung einer WLKB kein positiver Einfluss im Sinne eines verlängerten Gesamtüberlebens zu ergeben scheint.

Des Weiteren wurden WLKB-positive und WLKB-negative Patienten hinsichtlich des nachfolgenden Krankheitsverlaufs verglichen. Hier wurde deutlich, dass bei 55,1% der WLKB-positiven Patienten eine Metastasierung erfolgte, verglichen mit lediglich 16,7% der WLKB-negativen ( $p = 0,0001$ ). Es zeigt sich eine signifikant erhöhte Rezidivrate nach positivem WLK. Dies bestätigt, dass der WLK-Status einen der wichtigsten prognostischen Faktoren für den weiteren Krankheitsverlauf beim malignen Melanom darstellt.

Zusätzlich wurde ein Vergleich hinsichtlich Gesamtüberleben und Fernmetastasierung zwischen Patienten aus dem Kontrollkollektiv mit regionären Lymphknotenmetastasen und WLKB-positiven Patienten aus dem WLKB-Kollektiv gezogen. So sollte untersucht werden, ob die frühzeitige Entfernung von Lymphknotenmetastasen mittels WLKB / SLND, im Vergleich zur therapeutischen

Lymphknotendisektion bei klinisch manifesten Lymphknotenmetastasen im Kontrollkollektiv, für die Patienten von Vorteil ist. Auch hier konnte sich kein prognostischer Vorteil für die Patienten mit WLKB / SLND erheben lassen: so fand sich sowohl hinsichtlich nachfolgender Fernmetastasierung ( $p = 0,123$ ) als auch bezüglich des Gesamtüberlebens ( $p = 0,222$ ) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Teilkollektiven. Somit kann in der vorliegenden Untersuchung ein prognostischer Vorteil durch die frühzeitige Entfernung von Lymphknotenmetastasen nicht bestätigt werden und ein therapeutischer Effekt der WLKB / SLND scheint eher unwahrscheinlich.

Die WLKB scheint angesichts der hier gewonnenen Ergebnisse die metastatische Kaskade nicht unterbrechen und die Entwicklung von Fernmetastasen nicht verhindern zu können.

Der deutlichste Unterschied in der vorliegenden Studie ergab sich im Vergleich des rezidivfreien Überlebens. Dieser Unterschied basiert auf einer verringerten Inzidenz regionärer Lymphknotenmetastasen im WLKB-Kollektiv. Es zeigte sich, dass die Patienten, die sich einer Wächterlymphknotenbiopsie unterzogen, ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben aufwiesen.

Anhand der hier gewonnenen Ergebnisse aus dem Vergleich der Gesamtkollektive scheint der wichtigste Effekt der Wächterlymphknotenbiopsie somit die Verlängerung des rezidivfreien Überlebens aufgrund einer verringerten Inzidenz regionärer Lymphknotenmetastasen zu sein. Das verlängerte rezidivfreie Überleben bedeutet für die Melanompatienten einen Zugewinn an Lebensqualität.

Jedoch scheint die Durchführung der Wächterlymphknotenbiopsie und evtl. nachfolgender SLND keinen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben der Melanompatienten zu haben.



## 6 Literaturverzeichnis

1. Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, Wells K, Ross M, DeConti R, Berman CG, Jared K, Messina J, Lyman G, Glass F, Fenske N, Reintgen DS (1996)  
Intraoperative radio-lympho-scintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma.  
Ann Surg 223: 217-224
2. Alex JC, Krag DN (1996)  
The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes.  
Surg Oncol Clin N Am 5: 33-41
3. Arens A, Osinga J, Schwipper V, Schober O, Tilkorn H, Liebau J (2003)  
Sentinel lymph node dissection in patients with malignant melanoma. Diagnostic and therapeutic standards.  
Chirurg 74: 665-670
4. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Ingalls AL, Maddox WA (1981)  
A multifactorial analysis of melanoma: III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II).  
Ann Surg 193: 377-388
5. Balch CM (1992)  
Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide.  
Semin Surg Oncol 8: 400-414
6. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Ross MI, Jewell WR, Mihm MC, Barnhill RL, Wanebo HJ (1996)  
Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger.  
Ann Surg 224: 255-263
7. Balch CM, Soong S, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, Temple WJ, Mihm MC, Barnhill RL, Jewell WR, Wanebo HJ, Harrison R (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). Intergroup Melanoma Surgical Trial.  
Ann Surg Oncol 7: 87-97
8. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton AJ, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF (2001)  
Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system

- for cutaneous melanoma.  
J Clin Oncol 19: 3635-3648
9. Berdeaux DH, Meyskens FL, Jr., Parks B, Tong T, Loescher L, Moon TE (1989)  
Cutaneous malignant melanoma. II. The natural history and prognostic factors influencing the development of stage II disease.  
Cancer 63: 1430-1436
  10. Bieligk SC, Ghossein R, Bhattacharya S, Coit DG (1999)  
Detection of tyrosinase mRNA by reverse transcription-polymerase chain reaction in melanoma sentinel nodes.  
Ann Surg Oncol 6: 232-240
  11. Blaheta HJ, Ellwanger U, Schittek B, Sotlar K, MacZey E, Breuninger H, Thelen MH, Bueltmann B, Rassner G, Garbe C (2000)  
Examination of regional lymph nodes by sentinel node biopsy and molecular analysis provides new staging facilities in primary cutaneous melanoma.  
J Invest Dermatol 114: 637-642
  12. Blum A, Schlagenhauff B, Stroebel W, Breuninger H, Rassner G, Garbe C (2000)  
Ultrasound examination of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastasis during the follow-up of patients with cutaneous melanoma: results of an prospective study of 1288 patients.  
Cancer 88: 2534-2539
  13. Bostick P, Essner R, Glass E, Kelley M, Sarantou T, Foshag LJ, Qi K, Morton D (1999a)  
Comparison of blue dye and probe-assisted intraoperative lymphatic mapping in melanoma to identify sentinel nodes in 100 lymphatic basins.  
Arch Surg 134: 43-49
  14. Bostick PJ, Morton DL, Turner RR, Huynh KT, Wang HJ, Elashoff R, Essner R, Hoon DS (1999b)  
Prognostic significance of occult metastases detected by sentinel lymphadenectomy and reverse transcriptase-polymerase chain reaction in early-stage melanoma patients.  
J Clin Oncol 17: 3238-3244
  15. Buzaid AC, Tinoco LA, Jendiroba D, Tu ZN, Lee JJ, Legha SS, Ross MI, Balch CM, Benjamin RS (1995)  
Prognostic value of size of lymph node metastases in patients with cutaneous melanoma.  
J Clin Oncol 13: 2361-2368

16. Cabanas RM (1977)  
An approach for the treatment of penile carcinoma.  
Cancer 39: 456-466
17. Cady B (1984)  
Lymph node metastases. Indicators, but not governors of survival.  
Arch Surg 119: 1067-1072
18. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F (1998)  
Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme.  
Lancet 351: 793-796
19. Cascinelli N, Belli F, Santinami M, Fait V, Testori A, Ruka W, Cavaliere R, Mozzillo N, Rossi CR, MacKie RM, Nieweg O, Pace M, Kirov K (2000)  
Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Programme experience.  
Ann Surg Oncol 7: 469-474
20. Chao C, Wong SL, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Cerrito PB, Edwards MJ, McMasters KM (2002)  
Patterns of early recurrence after sentinel lymph node biopsy for melanoma.  
Am J Surg 184: 520-524
21. Clary BM, Brady MS, Lewis JJ, Coit DG (2001)  
Sentinel lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma: review of a large single-institutional experience with an emphasis on recurrence.  
Ann Surg 233: 250-258
22. Cochran AJ, Pihl E, Wen DR, Hoon DS, Korn EL (1987)  
Zoned immune suppression of lymph nodes draining malignant melanoma: histologic and immunohistologic studies.  
J Natl Cancer Inst 78: 399-405
23. Cochran AJ, Balda BR, Starz H, Bachter D, Krag DN, Cruse CW, Pijpers R, Morton DL (2000)  
The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies.  
Cancer 89: 236-241
24. Cochran AJ, Morton DL, Stern S, Lana AM, Essner R, Wen DR (2001)  
Sentinel lymph nodes show profound downregulation of antigen-presenting cells of the paracortex: implications for tumor biology and treatment.  
Mod Pathol 14: 604-608

25. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, Breivald M, Ingvar C, Johansson H, Jonsson PE, Krysaner L, Lindholm C, Ringborg U (2000) Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer* 89: 1495-1501
26. Coit DG, Rogatko A, Brennan MF (1991) Prognostic factors in patients with melanoma metastatic to axillary or inguinal lymph nodes. A multivariate analysis. *Ann Surg* 214: 627-636
27. Day CL, Jr., Sober AJ, Lew RA, Mihm MC, Jr., Fitzpatrick TB, Kopf AW, Harris MN, Gumport SL, Raker JW, Malt RA, Golomb FM, Cosimi AB, Wood WC, Casson P, Lopransi S, Gorstein F, Postel A (1981) Malignant melanoma patients with positive nodes and relatively good prognoses: microstaging retains prognostic significance in clinical stage I melanoma patients with metastases to regional nodes. *Cancer* 47: 955-962
28. Dessureault S, Soong SJ, Ross MI, Thompson JF, Kirkwood JM, Gershenwald JE, Coit DG, McMasters KM, Balch CM, Reintgen D (2001) Improved staging of node-negative patients with intermediate to thick melanomas (>1 mm) with the use of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 8: 766-770
29. Essner R, Conforti A, Kelley MC, Wanek L, Stern S, Glass E, Morton DL (1999) Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early-stage melanoma. *Ann Surg Oncol* 6: 442-449
30. Estourgie SH, Nieweg OE, Kroon BB (2004) High incidence of in-transit metastases after sentinel node biopsy in patients with melanoma. *Br J Surg* 91: 1370-1371
31. Fisher B, Fisher ER (1967) Barrier function of lymph node to tumor cells and erythrocytes. II. Effect of x-ray, inflammation, sensitization and tumor growth. *Cancer* 20: 1914-1919
32. Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE, . (1995a) Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 75: 2484-2491

33. Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE, . (1995b)  
Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location.  
Cancer 75: 2492-2498
34. Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M, Schlagenhauff B, Meier F, Schittek B, Blaheta HJ, Blum A, Rassner G (2003)  
Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy.  
J Clin Oncol 21: 520-529
35. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, Lee JJ, Balch CM, Reintgen DS, Ross MI (1999)  
Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients.  
J Clin Oncol 17: 976-983
36. Goydos JS, Patel KN, Shih WJ, Lu SE, Yudd AP, Kempf JS, Bancila E, Germino FJ (2003)  
Patterns of recurrence in patients with melanoma and histologically negative but RT-PCR-positive sentinel lymph nodes.  
J Am Coll Surg 196: 196-204
37. Hauschild A, Christophers E (2001)  
Sentinel node biopsy in melanoma.  
Virchows Arch 438: 99-106
38. Hohenberger W, Gohl J, Altendorf-Hofmann A, Meyer T (1996)  
Lymph node dissections in malignant melanoma.  
Chirurg 67: 779-787
39. Hoon DS, Korn EL, Cochran AJ (1987)  
Variations in functional immunocompetence of individual tumor-draining lymph nodes in humans.  
Cancer Res 47: 1740-1744
40. Jansen L, Nieweg OE, Kapteijn AE, Valdes Olmos RA, Muller SH, Hoefnagel CA, Kroon BB (2000)  
Reliability of lymphoscintigraphy in indicating the number of sentinel nodes in melanoma patients.  
Ann Surg Oncol 7: 624-630
41. Joseph E, Brobeil A, Glass F, Glass J, Messina J, DeConti R, Cruse CW, Rapaport DP, Berman C, Fenske N, Reintgen DS (1998)  
Results of complete lymph node dissection in 83 melanoma patients with

- positive sentinel nodes.  
Ann Surg Oncol 5: 119-125
42. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, Loggie BW, Harlow SP, Tanabe KK, Laughlin EH, Alex JC (1995)  
Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma.  
Arch Surg 130: 654-658
  43. Kretschmer L, Hilgers R, Mohrle M, Balda BR, Breuninger H, Konz B, Kunte C, Marsch WC, Neumann C, Starz H (2004)  
Patients with lymphatic metastasis of cutaneous malignant melanoma benefit from sentinel lymphonodectomy and early excision of their nodal disease.  
Eur J Cancer 40: 212-218
  44. Kretschmer L, Beckmann I, Thoms KM, Haenssle H, Bertsch HP, Neumann C (2005)  
Sentinel lymphonodectomy does not increase the risk of loco-regional cutaneous metastases of malignant melanomas.  
Eur J Cancer 41: 531-538
  45. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Chao C, Noyes RD, Viar V, Cerrito PB, Reintgen DS (2001)  
Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma.  
Surgery 130: 151-156
  46. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Ross MI, Noyes RD, Viar V, Cerrito PB, Reintgen DS (2002)  
Frequency of nonsentinel lymph node metastasis in melanoma.  
Ann Surg Oncol 9: 137-141
  47. McMasters KM, Noyes RD, Reintgen DS, Goydos JS, Beitsch PD, Davidson BS, Sussman JJ, Gershenwald JE, Ross MI (2004)  
Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial.  
J Surg Oncol 86: 212-223
  48. Medalie N, Ackerman AB (2004)  
Sentinel node biopsy has no benefit for patients whose primary cutaneous melanoma has metastasized to a lymph node and therefore should be abandoned now.  
Br J Dermatol 151: 298-307
  49. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Schitteck B, Rassner G, Garbe C (2002)  
Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma.  
Br J Dermatol 147: 62-70

50. Meyer T, Mohrle M, Garbe C, Hohenberger W (2004)  
Sentinel lymph node in melanoma.  
Chirurg 75: 774-780
51. Milton GW, Shaw HM, McCarthy WH, Pearson L, Balch CM, Soong SJ (1982)  
Prophylactic lymph node dissection in clinical stage I cutaneous malignant melanoma: results of surgical treatment in 1319 patients.  
Br J Surg 69: 108-111
52. Moehrle M, Schippert W, Rassner G, Garbe C, Breuninger H (2004a)  
Micrometastasis of a sentinel lymph node in cutaneous melanoma is a significant prognostic factor for disease-free survival, distant-metastasis-free survival, and overall survival.  
Dermatol Surg 30: 1319-1328
53. Moehrle M, Schippert W, Rassner G, Garbe C, Breuninger H (2004b)  
Is sentinel lymph node biopsy of therapeutic relevance for melanoma?  
Dermatology 209: 5-13
54. Moehrle M, Breuninger H (2005)  
Sentinel node biopsy Welche Aussagen sind gesichert?  
Hautarzt
55. Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH (1991)  
Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic.  
Ann Surg 214: 491-499
56. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ (1992)  
Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma.  
Arch Surg 127: 392-399
57. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, Roses DF, Karakousis CP, Mozzillo N, Reintgen D, Wang HJ, Glass EC, Cochran AJ (1999)  
Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group.  
Ann Surg 230: 453-463
58. Morton DL, Hoon DS, Cochran AJ, Turner RR, Essner R, Takeuchi H, Wanek LA, Glass E, Foshag LJ, Hsueh EC, Bilchik AJ, Elashoff D, Elashoff R (2003)  
Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and mo-

- lecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases.  
Ann Surg 238: 538-549
59. Morton DL, Cochran AJ (2004)  
The case for lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of primary melanoma.  
Br J Dermatol 151: 308-319
  60. Orfanos CE, Jung EG, Rassner G, Wolff HH, Garbe C (1994)  
Position and recommendations of the Malignant Melanoma Committee of the German Society of Dermatology on diagnosis, treatment and after-care of malignant melanoma of the skin. Status 1993/94.  
Hautarzt 45: 285-291
  61. Perrott RE, Glass LF, Reintgen DS, Fenske NA (2003)  
Reassessing the role of lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of cutaneous malignant melanoma.  
J Am Acad Dermatol 49: 567-588
  62. Pidhorecky I, Lee RJ, Proulx G, Kollmorgen DR, Jia C, Driscoll DL, Kraybill WG, Gibbs JF (2001)  
Risk factors for nodal recurrence after lymphadenectomy for melanoma.  
Ann Surg Oncol 8: 109-115
  63. Porter GA, Ross MI, Berman RS, Sumner WE, III, Lee JE, Mansfield PF, Gershenwald JE (2000)  
How many lymph nodes are enough during sentinel lymphadenectomy for primary melanoma?  
Surgery 128: 306-311
  64. Pressman JJ, Simon MB (1961)  
Experimental evidence of direct communications between lymph nodes and veins.  
Surg Gynecol Obstet 113: 537-541
  65. Reintgen D, Pendas S, Jakub J, Swor G, Giuliano R, Bauer J, Cassall R, QDuhaime L, Alsarrai M, Shivers S (2004)  
National trials involving lymphatic mapping for melanoma: the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial, the Sunbelt Melanoma Trial, and the Florida Melanoma Trial.  
Semin Oncol 31: 363-373
  66. Schachter J, Laish A, Mekhmandarov S, Feinmesser M, Fenig E, Tamir G, Gutman H (2000)  
Standard and nonstandard applications of sentinel node-guided melanoma surgery.  
World J Surg 24: 491-494



67. Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, Soule EH (1986)  
Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study.  
Mayo Clin Proc 61: 697-705
68. Slingluff CL, Jr., Stidham KR, Ricci WM, Stanley WE, Seigler HF (1994)  
Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients.  
Ann Surg 219: 120-130
69. Smart KR, Cahoon BW, Dale PS (2000)  
Sentinel lymphadenectomy for staging patients with intermediate-level melanoma.  
Am Surg 66: 280-283
70. Starz H, Balda BR, Kramer KU, Buchels H, Wang H (2001a)  
A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma.  
Cancer 91: 2110-2121
71. Starz H, De Donno A, Balda BR (2001b)  
The Augsburg experience: histological aspects and patient outcomes.  
Ann Surg Oncol 8: 48S-51S
72. Staius Muller MG, van Leeuwen PA, de Lange-De Klerk ES, van Diest PJ, Pijpers R, Ferwerda CC, Vuylsteke RJ, Meijer S (2001)  
The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with Stage I or II cutaneous melanoma.  
Cancer 91: 2401-2408
73. Staius Muller MG, van Leeuwen PA, van Diest PJ, Pijpers R, Nijveldt RJ, Vuylsteke RJ, Meijer S (2002)  
Pattern and incidence of first site recurrences following sentinel node procedure in melanoma patients.  
World J Surg 26: 1405-1411
74. Thomas JM, Patocskai EJ (2000)  
The argument against sentinel node biopsy for malignant melanoma.  
BMJ 321: 3-4
75. Thomas JM, Clark MA (2004)  
Selective lymphadenectomy in sentinel node-positive patients may increase the risk of local/in-transit recurrence in malignant melanoma.  
Eur J Surg Oncol 30: 686-691
76. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, Cook M, Theaker J, Fallowfield M, O'Neill T, Ruka W, Bliss JM (2004)

- Excision margins in high-risk malignant melanoma.  
N Engl J Med 350: 757-766
77. Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM, O'Brien CJ, Quinn MJ, Paramaesvaran S, Crotty K, McCarthy SW, Uren RF, Howman-Giles R (1995)  
Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes.  
Melanoma Res 5: 255-260
78. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ (2004)  
Management of cutaneous melanoma.  
N Engl J Med 351: 998-1012
79. Urist MM, Balch CM, Soong SJ, Milton GW, Shaw HM, McGovern VJ, Murad TM, McCarthy WH, Maddox WA (1984)  
Head and neck melanoma in 534 clinical Stage I patients. A prognostic factors analysis and results of surgical treatment.  
Ann Surg 200: 769-775
80. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd IO, Caceres E, Cascinelli N, Claudio F, Ikonopisov RL, Javorskj VV, Kirov S, Kulakowski A, Lacoub J, Lejeune F, Mechl Z, Morabito A, Rode I, Sergeev S, van Slooten E, Szczygiel K, Trapeznikov NN (1977)  
Inefficacy of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs.  
N Engl J Med 297: 627-630
81. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd O, Caceres E, Cascinelli N, Claudio F, Ikonopisov RL, Javorski VV, Kirov S, Kulakowski A, Lacour J, Lejeune F, Mechl Z, Morabito A, Rode I, Sergeev S, van Slooten E, Szczygiel K, Trapeznikov NN, Wagner RI (1982)  
Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities.  
Cancer 49: 2420-2430
82. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, Balch C, Bandiera D, Barchuk A, Bufalino R, Craig P, De Marsillac J, Durand JC, . (1988)  
Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm.  
N Engl J Med 318: 1159-1162
83. Wagner JD, Corbett L, Park HM, Davidson D, Coleman JJ, Havlik RJ, Hayes JT (2000a)  
Sentinel lymph node biopsy for melanoma: experience with 234 consecutive procedures.  
Plast Reconstr Surg 105: 1956-1966

84. Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, Coleman JJ, III (2000b)  
Current therapy of cutaneous melanoma.  
Plast Reconstr Surg 105: 1774-1799

## 7 Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	akrolentiginöses Melanom
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
d.h.	das heißt
DLND	delayed lymph node dissection
ELND	elective Lymph Node Dissection, elektive Lymphadenektomie
engl.	englisch
evtl.	eventuell
histolog.	histologisch
IQR	Inter-quartile range
J.	Jahre
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo Maligna Melanom
Metast.	Metastasen
mm	Millimeter
MW	Mittelwert
N	Lymphknoten (engl. Node)
N	Anzahl
NM	noduläres Melanom

PCR	polymerase chain reaction, Polymerasekettenreaktion
reg. LK-Met.	regionäre Lymphknotenmetastasen
RT	Reverse Transkriptase
SD	standard deviation, Standardabweichung
SLND	Selective Lymph Node Dissection, selektive Lymphknotendisektion
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSM	superfiziell spreitendes Melanom
TD	Tumordicke
TLND	Therapeutic Lymph Node Dissection, therapeutische Lymphknotendisektion
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
WLK	Wächterlymphknoten
WLKB	Wächterlymphknotenbiopsie
99mTc	99m-Technetium

## **8. Anhang**

### **8.1 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Professor Dr. C. Garbe, sehr herzlich für die freundliche Überlassung des Themas und die gute und nette Betreuung bedanken. Seine Zuverlässigkeit und Unterstützung bei der Planung und Durchführung dieser Arbeit waren mir eine große Hilfe.

Besonderer Dank gilt Frau Dr. Leiter für die tolle Betreuung, ihre Hilfestellung und tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Auswertung und für wertvolle Tipps beim Schreiben der Doktorarbeit.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Kreissig für seine Hilfe und Geduld bei Computerproblemen aller Art. Dankeschön auch an Heidi Petersen für ihre freundliche Unterstützung.

Ein großes Dankeschön geht außerdem an meine Eltern und meinen Freund, die mich auch in schwierigen Phasen stets unterstützt und zum Durchhalten ermutigt haben. Ein besonderer Dank an meinen Vater für das wiederholte Korrekturlesen der Doktorarbeit.

## 8.2 Lebenslauf

**Name:** Katrin Bohnenberger

**Geburtsdatum:** 29.06.1981

**Geburtsort:** Stuttgart

**Eltern:** Heinz Bohnenberger, geb. am 05.12.1937  
Margarete Bohnenberger, geb. am 20.08.1944

**Schulische Bildung:** 1987-1991 Grundschule Stuttgart-Weilimdorf  
1991-2000 Solitude-Gymnasium Stuttgart-Weilimdorf

**Studium:** ab 10/2000 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
08/2002 ärztliche Vorprüfung  
08/2003 erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
03/2006 zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
23/05/2007 dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung