



Technische Universität München  
Fakultät für Medizin

„Real-Life“-Untersuchungen zur Wertigkeit der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei  
Patienten mit malignem Melanom

Julia Katharina Gabriele Schönemeier

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Markus Essler
2. Prof. Dr. Marion B. Kiechle

Die Dissertation wurde am 25.11.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.07.2017 angenommen.



## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	3
1. Einleitung.....	4
2. Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie.....	14
2.1. Grundlagen .....	14
2.2. Richtlinien zur Anwendung der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLKB).....	15
2.3. Technische Durchführung der SLKB.....	16
3. Fragestellung und Zielsetzung.....	19
4. Patientenkollektiv und statistische Methoden .....	20
4.1. Patientenkollektiv .....	20
4.2. Statistische Methoden.....	22
5. Ergebnisse.....	23
5.1. Auftreten von Lymphknotenmetastasen im späteren klinischen Verlauf bei Patienten mit positivem- oder negativem Sentinel-Lymphknoten.....	23
5.2. Auftreten von Organmetastasen im späteren klinischen Verlauf bei Patienten mit positivem- oder negativem Sentinel-Lymphknoten.....	24
5.3. Überleben des Gesamtkollektivs .....	24
5.4. Zusammenhang zwischen histologisch Befund im SLK und der Überlebenszeit .....	25
5.5. Überlebenszeitanalyse bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen .....	28
5.6. Überlebenszeitanalyse bei Patienten mit Organmetastasen .....	30
6. Diskussion .....	32
7. Zusammenfassung .....	38
8. Quellenverzeichnis .....	39
9. Abkürzungsverzeichnis.....	46
10. Abbildungsverzeichnis .....	47

## 1. Einleitung

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der von den pigmentbildenden Zellen (Melanozyten) der Haut ausgeht, jedoch teils auch an den Schleimhäuten, den Hirnhäuten und der Aderhaut (malignes uveales Melanom) auftreten kann. Es ist vor allem durch seine frühzeitige lymphogene und hämatogene Metastasierung und die damit einhergehende schlechte Prognose gekennzeichnet.

Die immer weiter steigende Inzidenz des malignen Melanoms, vor allem bei der hellhäutigen Bevölkerung, ist vermutlich auf die höhere UV-Strahlungsbelastung der Haut, aufgrund eines während der letzten Jahrzehnte geänderten Risikoverhaltens in Freizeit und Urlaub (insbesondere bei häufigen Sonnenbränden) zurückzuführen. In der Presse wurde diese dramatisch steigende Inzidenz sogar als Epidemie bezeichnet. Während in der Bundesrepublik Deutschland (Westdeutschland) in den 1970er Jahren die Inzidenzrate bei 3 Fällen pro 100000 Einwohner im Jahr lag, stieg diese bis 2008 auf 21 Fälle pro 100000 an [Garbe et al., 2016]. Die Inzidenz im übrigen Mitteleuropa beträgt 10-12 Fälle pro 100.000 und Jahr, in den USA liegt sie bei 10-25 Fällen, in Australien und in Neuseeland erreicht die Anzahl der Neuerkrankungen sogar bis zu 60 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr [Garbe et al., 2005; Garbe et al., 2016]. Ein Grund für diese Unterschiede dürfte in der jeweils anderen UV-Exposition in diesen Ländern liegen. Es dürften aber auch ethnische Faktoren eine Rolle spielen, da eine Varianz der Anzahl der Neuerkrankungen auch bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen innerhalb einzelner Länder beobachtet wurde [M. Schmidt, D. Hölzel, 2000]. Aufgrund des besseren Pigmentschutzes der Haut kommt das maligne Melanom bei den Bevölkerungsgruppen mit dunkler Hautfarbe, wie Afrikanern und Asiaten seltener vor als bei Personen mit angelsächsischem oder mitteleuropäischem Hintergrund. Dies zeigt sich besonders in ethnisch heterogenen Ländern, wie den USA und Deutschland [Garbe, 1997]. Durch die gestiegene Inzidenzrate hat sich auch die Mortalität des malignen Melanoms in den letzten Jahrzehnten geändert. Von 1999 bis 2008 zeigte sich eine Steigerung der Mortalitätsrate von 2,6 auf 3,4 Fälle/ 100000 Einwohner und Jahr bei Männern und 2,3 auf 2,7 Fälle/ 100000 Einwohner und Jahr bei Frauen [Garbe et al., 2016]. Allerdings spielt das maligne Melanom bei Betrachtung der absoluten Zahlen

in der Statistik der Todesursachen nur eine nachrangige Rolle und gehört im Gegensatz zum Bronchialkarzinom, dem Kolon- und Mammakarzinom nicht zu den zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland. Der Altersgipfel für den Diagnosezeitpunkt des malignen Melanoms liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, wobei das mittlere Erkrankungsalter der Frauen bei 58 Jahren, das der Männer bei 66 Jahren liegt [RKI, 2012]. Das Melanom kann somit zwar in allen Altersgruppen auftreten, es handelt sich jedoch tendenziell um eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters. Die Risikofaktoren sind jedoch teils angeboren oder werden durch das Verhalten als junger Mensch bestimmt.

Es wird allgemein angenommen, dass Melanome durch UV-Strahlungs-induzierte DNA-Schäden in der Haut ausgelöst werden. Die Kanzerogenese wird dabei durch anlagebedingte, verhaltensbedingte und geografische Risikofaktoren beeinflusst. Bereits seit dem 19. Jahrhundert ist ein familiär gehäuftes Auftreten des malignen Melanoms berichtet worden. Zum einen muss man die prädispositionellen Faktoren berücksichtigen, zu denen zum Beispiel die Hauttypen 1 und 2, DNA-Reparaturstörungen wie Xeroderma pigmentosum, Albinismus und eine positive Familienanamnese gezählt werden. Andererseits wird den exogenen Einflussgrößen, vor allem die erhöhte UV-Belastung, die zentrale Rolle zugeschrieben. Vorläuferläsionen wie multiple typische Nävuszellnävi, atypische Nävuszellnävi und kongenitale Nävuszellnävi sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko verbunden.

Die histologische Einteilung des malignen Melanoms erfolgt in vier große Subtypen und einige Sonderformen, die aber nur einen kleinen Teil (ca. 5%) ausmachen [Garbe et al., 2005]. Am häufigsten findet sich das superfiziell spreitende Melanom (SSM), welches zunächst oberflächlich horizontal wächst und dann in ein vertikal-invasives Wachstum übergeht. Charakteristisch ist die partielle helle Regressionszone. Es ist vor allem am Rücken und an den Beinen lokalisiert. Der zweithäufigste Typ des malignen Melanoms ist das noduläre Melanom (NM). Es wächst von vornherein vertikal und weist nicht selten amelanotische Anteile auf. Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) findet sich meist im Bereich des Gesichts älterer Patienten und entsteht oft erst nach Jahren aus einer Lentigo maligna. Der vierte Typ ist das akral-lentiginöse Melanom (ALM), welches sich vorwiegend an den Akren,

aber auch sub- oder periungual befindet. Sonderformen sind zum Beispiel das maligne Melanom der Schleimhäute, der Aderhaut und der Hirnhäute.

Typ	Abkürzung	Prozentualer Anteil
Superfiziell spreitendes Melanom	SSM	57,4%
Noduläres Melanom	NM	21,4%
Lentigo-maligna-Melanoma	LMM	8,8%
Akral-lentiginöses Melanom	ALM	4,0%
Nicht klassifizierbares Melanom	UCM	3,5%
Sonstige		4,9%

Abb. 1: Histologische Einteilung des malignen Melanoms nach Garbe et al. 2005 – Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom

Die Stadieneinteilung erfolgt nach den Kriterien der AJCC (American Joint Committee of Cancer), die 2009 eine überarbeitete TNM-Klassifikation herausgebracht hat [Balch et al., 2009]. Dazu werden folgende Parameter bestimmt: in der Histologie wird die Eindringtiefe des Tumors in das Gewebe, also die Tumordicke, bestimmt. Es gibt zwei unterschiedliche Arten die Tumordicke bzw. Eindringtiefe zu beschreiben. Bei der Messung der Tumordicke nach Breslow wird im Schnittpräparat die Entfernung vom Stratum granulosum bis zur am tiefsten gelegenen Tumorzelle gemessen. Diese Messung muss im Winkel von 90° vorgenommen werden und ist nicht immer einfach durchzuführen. Der Breslow-Index ist wichtig bei der Stadieneinteilung des Tumors und ein wichtiger prognostischer Faktor [C.A. Sander et al., 2000]. In der aktuellen TNM-Klassifikation wird zusätzlich zur Tumordicke und Ulzeration auch die Mitoserate des Primärtumors (Tumordicke ≤ 1mm) miteinbezogen [C.A. Sander, 2009].

Breslow Index	Tumordicke nach Breslow im mm
Breslow Index I	< 1,0 mm
Breslow Index II	1,01 – 2,0 mm
Breslow Index III	2,01 – 4,0 mm
Breslow Index IV	> 4,0 mm

Abb. 2: Stadieneinteilung nach der vertikalen Tumordicke nach Breslow neu definiert mit der AJCC-Klassifikation von 2001.

Die Tumoreindringtiefe nach Clark wird in Bezug zu den anatomischen Hautschichten bestimmt.

- Level I** Tumorzellen befinden sich innerhalb der Epidermis (oberhalb der Basalmembran, Carcinoma in situ)
- Level II** Tumorzellen im oberen Stratum papillare (Überschreitung der Basalmembran)
- Level III** Tumorzellen füllen das Stratum papillare völlig aus
- Level IV** Tumorzellen: Invasion in die Netzschicht (Stratum reticulare)
- Level V** Tumorzellen reichen in die Subkutis

Die Bedeutung der Eindringtiefe nach Clark bei der Prognose ist deutlich geringer, als die des Breslow-Index [C.A. Sander et al., 2000]. Als weitere Stagingmaßnahmen dienen die bildgebenden Verfahren, wie zum Beispiel Ultraschall, Röntgen, CT, MRT, Knochenszintigraphie und PET-CT, zur Entdeckung von Lymphknoten- und Organmetastasen. Der spezifische Tumormarker S100 und der unspezifischere Marker LDH, sowie das MIA-Protein werden ebenfalls zur Stadieneinteilung genutzt und später auch zur Verlaufbeurteilung herangezogen.

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknoten-Metastasen (N)	Fern-Metastasen (M)
0	In-situ-Tumoren	Keine	Keine
IA	< 1,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IB	< 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate/mm <sup>2</sup> ≥ 1	Keine	Keine
	1,01–2,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIA	1,01–2,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	2,01–4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIB	2,01–4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikrometastasen in bis zu 3 Lymphknoten	Keine

IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikrometastasen in bis zu 3 Lymphknoten	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu drei nodale Makrometastasen	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen	Keine
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei Makro-Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre LK-Metastasen	Keine
	Jede Tumordicke +/- Ulzeration	Vier oder mehr Makro-Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären LK-Metastasen	Keine
IV			Fernmetastasen

Abb. 3: Stadieneinteilung des malignen Melanoms – S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; 2016

Die Prognose jedes einzelnen Patienten ist von folgenden Faktoren abhängig [Garbe et al. 1995, Balch et al. 2001b, Garbe et al. 2002]:

- Tumordicke nach Breslow im Schnittpräparat:
  - < 1,0 mm: ca. 88-95% tumorspez. 10-Jahres-Überlebensrate (10-J-ÜR)
  - 1,01 – 2,0 mm: 10-J-ÜR: ca. 79-84%
  - 2,01 – 4,0 mm: 10-J-ÜR: ca. 64-73%



4,0 mm: 10-J-ÜR: ca. 52-54%

(→ diese Werte gelten für Tumoren ohne Ulzeration)

- Histologisch sichtbare Ulzeration des Tumors
- Tumoreindringtiefe nach Clark (vor allem ist hier die Unterscheidung zwischen Level II/III und IV/V wichtig, siehe oben)
- Nachweis von Mikrometastasen in den Lymphknoten durch eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
- Geschlecht: Frauen haben in diesem Fall eine signifikant bessere Prognose
- Lokalisation des Tumors: ungünstige Prognose für Kopf und Hals, Oberarme und den oberen Stamm
- Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen
- Vorhandensein von Fernmetastasen

Patienten mit Satellitenmetastasen, das heißt Metastasen, die sich bis 2 cm um den Primärtumor befinden, und In-transit-Metastasen, also Metastasen, die sich in der Haut bis zur ersten Lymphknoten-Station befinden, haben eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 30-50%. Bei Patienten mit klinisch manifesten regionären Lymphknotenmetastasen ist die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit 20-40% angegeben. Bei dem Vorliegen von Fernmetastasen ist die Prognose zumeist ungünstiger. Die mediane Überlebenszeit ohne Behandlung beträgt hier nur 6-9 Monate. [Garbe et al., 2005]

Stadium	Klin. Charakterisierung	10-Jahres-Überlebensrate
I	Tumor mit < 1 mm TD mit Ulzeration, Tumor mit < 2 mm TD ohne Ulzeration, N0 nach N-Klassifikation, M0 nach M-Klassifikation	> 90 %
II	Tumor jeder Dicke, N0 nach N-Klassifikation, M0 nach M-Klassifikation	> 43 %
III	Tumor jeder Dicke, mit Lymphknotenbefall, M0 nach M-Klassifikation	> 19 %
IV	M1 nach M-Klassifikation	3 %

Abb. 4: Vorhersage der 10-Jahres-Überlebensrate nach Stadieneinteilung nach AJCC – D. Terhorst 2009

Die Prognose der Patienten mit Fernmetastasierung ist abhängig von der Lokalisation der Metastasen. Viszerale Metastasen haben eine weitaus schlechtere Prognose als Metastasen der Haut oder der Lunge [Balch et al., 2001 b].

In der folgenden Tabelle wird die M-Klassifikation der Fernmetastasen (AJCC-Klassifikation) [Garbe et al., 2005] mit der 1-Jahres-Überlebensrate [Balch et al. 2001 b] aufgeführt:

M - Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit
M1a	Haut, subkutan oder Lymphknoten	59%
M1b	Lunge	57%
M1c	Alle anderen Organmetastasen Jede Art von Fernmetastasierung	41%

Abb. 5: M-Klassifikation nach Garbe et al. (2005) - Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom; 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Balch et al. (2001) - Final version of the American; Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2001 a; Vol 19: 3635-3648.

Die Metastasierung des malignen Melanoms kann nahezu jedes Organ betreffen. Typischerweise findet man allerdings die Metastasen in der Lunge, der Leber, dem Gehirn und in den Knochen [Belhocine et al., 2006].

Lokalisation der Fernmetastasen	Prozentualer Anteil
Haut	10-60%
Lunge	10-40%
distale Lymphknoten	5-35%
distales Subkutangewebe	5-35%
Leber	15-20%
Gehirn	5-20%
Skelett	5-20%
Nebenniere	1-10%
Gastrointestinaltrakt	1-10%

Pleura	<5%
Pankreas	<5%
Herz	<1%
Niere	<1%
Schilddrüse	<1%
Uterus	<1%

Abb. 6: Metastasierung des Malignen Melanoms – nach Belhocine et al. 2006

Die Diagnostik des malignen Melanoms erfolgt durch die klinische Anamnese und mit Hilfe der Auflichtmikroskopie (Dermatoskopie). Bei der Anamnese ist die objektive Beurteilung der einzelnen Nävuszellnävi mit Hilfe des Patienten wichtig. Beobachtungen, wie die schnelle Größenzunahme eines Nävus, Zunahme der Pigmentierung bis hin zu blau-schwarzen Verfärbungen und/oder die Entstehung einer Erhabenheit mit höckeriger Oberfläche sollten ernst genommen werden. Die Auflichtmikroskopie ermöglicht dem Dermatologen eine genaue Beurteilung der einzelnen Nävi und macht sich dabei die ABCD-Regel [Kaufmann et al. 1995, Garbe 1996] zu nutzen: Das A steht dabei für Asymmetrie und beurteilt die Kontur des Nävus. Das B der ABCD-Regel steht für Begrenzung und beurteilt die Ränder des Nävus, die glattrandig und nicht ausgefranst erscheinen sollen. Das C für Kolorierung (engl. = Color) betrachtet die Farbe des Nävus bzw. seine Farbveränderung oder Farbmischung. Als letzten Punkt betrachtet man bei der Auflichtmikroskopie die Größe des Nävus. Das D steht hierbei für Durchmesser und Wachstum des Nävus. Oft wird die ABCD-Regel auch durch den Buchstaben E ergänzt, der für Erhabenheit steht. Auch subjektive Symptome wie Juckreiz, Schmerzen und spontanes Bluten können auftreten. In der Abbildung erkennt man verschiedene Merkmale eines malignen Melanoms.

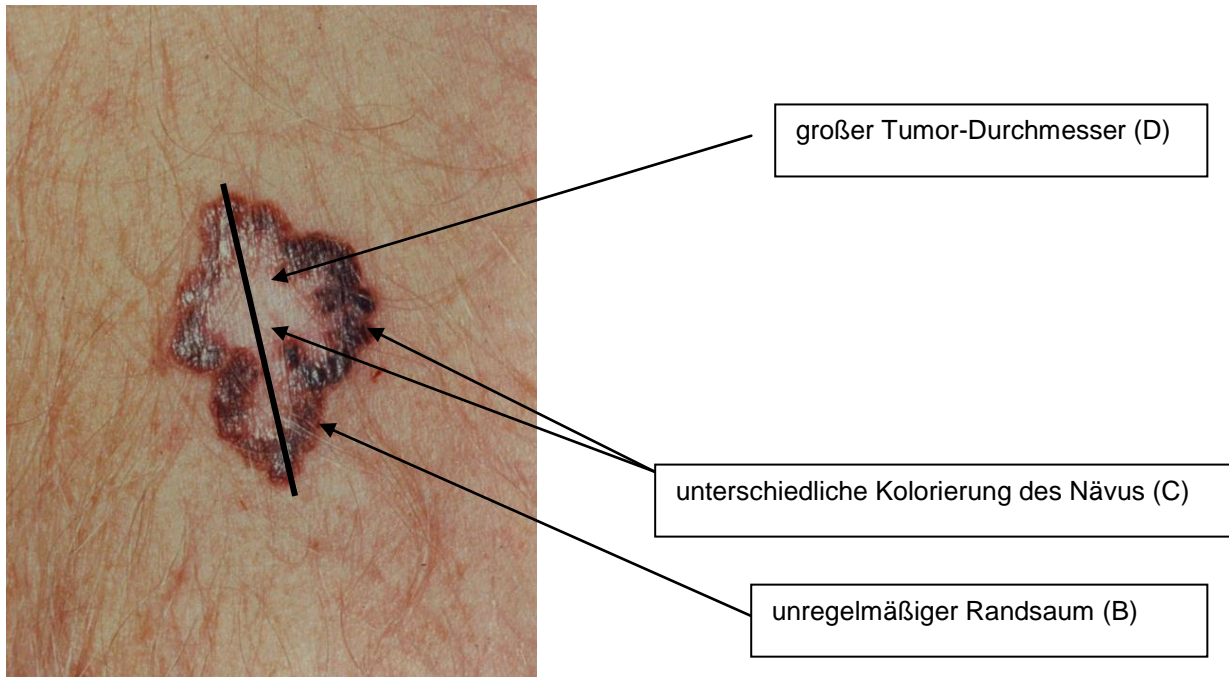


Abb. 7: Malignes Melanom. National Cancer Institute – Visuals online  
(<http://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=9245> ; March 5, 2012)

Die endgültige Diagnose wird mittels histologischer Untersuchung gestellt. Die Metastasensuche erfolgt mit Röntgendiagnostik (Röntgen-Thorax zur Detektierung von Lungenmetastasen), Knochenszintigraphie (Skelettmetastasen) und Oberbauchsonographie (Lebermetastasen). Durch die wachsenden Aufklärungsmaßnahmen der Menschen über die Bedeutung von Vorsorgeuntersuchungen und die Ermahnung zur Selbstuntersuchung können nahezu 90% der malignen Melanome in einem frühen Stadium entdeckt werden, in denen noch keine Metastasen entstanden sind und so operativ entfernt werden [Garbe et al., 2005].

Die Therapie des malignen Melanoms bietet je nach Ausgangssituation verschiedene Möglichkeiten, wie zum Beispiel die alleinige operative Therapie, die Strahlentherapie, adjuvante Immuntherapien, Chemotherapien und experimentelle Immuntherapien. Für die beste Therapie des Melanoms werden verschiedene Therapieoptionen diskutiert und/oder kombiniert. So kann ein individuell auf den Patienten abgestimmter Therapieplan entworfen werden, um damit das bestmögliche Outcome zu erzielen.

Bei klinisch- und durch Dermatoskopie gesichertem Primärtumor steht die operative Tumorexzision im Vordergrund. Hierbei richtet sich der Resektionsabstand nach der Dicke des Tumors. Bei zweifelhafter Diagnosestellung wird zunächst eine Exzision des Tumors im Gesunden angestrebt (Exzisionsbiopsie), um dann zu einer klaren Diagnose durch die nachfolgende histologische Untersuchung zu kommen. Eine Nachexzision erfolgt bei gesicherter Diagnose entsprechend der Tumordicke [B. Konz, 2000].

Tumordicke nach Breslow	Sicherheitsabstand
≤ 1 - 2 mm	1 cm
2,01 - >4,0 mm	2 cm

Abb. 8: Empfehlung zu den Sicherheitsabständen nach Dippel E., Dill D. (2016) – S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms

Liegen zusätzliche Risikofaktoren bei Tumoren mit einer Tumordicke bis zu 2 mm vor wie Ulzerationen oder Regressionszeichen, kann der nächst höhere Sicherheitsabstand (2 cm) in Erwägung gezogen werden [Garbe et al., 2005].

Im Falle des Vorliegens einer Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des malignen Melanoms (Stadium IV) erfolgt die Exzision des Primärtumors ohne größeren Sicherheitsabstand. Liegen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose regionäre Lymphknotenmetastasen vor, erfolgt die Tumorexzision mit Sicherheitsabstand gefolgt von einer radikalen Lymphadenektomie des betroffenen Gebietes. Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen werden nach Entfernung des Primärtumors mit Sicherheitsabstand, sofern möglich, im Gesunden exzidiert. Weitere Staging-Untersuchungen zum Ausschluss weiterer Metastasen sollten in jedem Fall erfolgen. Bei inoperablen Metastasen kommen lokale, palliative Verfahren wie zum Beispiel Kryo- oder Lasertherapie oder systemische Chemotherapie in Betracht [B. Konz, 2000].

## 2. Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

### 2.1. Grundlagen

Als weitere Staging-Maßnahme dient die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie. Diese Technik beruht auf der Erkenntnis, dass der Sentinel, der sogenannte Wächterlymphknoten, der erste Lymphknoten im Abflussgebiet des Tumors ist und somit auch die erste Filterstation, für vom Primärtumor lymphogen ausgeschwemmte Melanomzellen. Die komplette Entfernung der Lymphknoten des betroffenen Lymphabflussgebietes war lange Zeit Standard in der Therapie. Allerdings zeigten klinische Analysen, dass bei Melanomen mittlerer Dicke nur bei 20% der Patienten Lymphknotenmetastasen auftreten. Bei der radikalen Operation nimmt man also die Übertherapie von ca. 80% der Patienten und eine hohe postoperative Rate für Komplikationen wie das Lymphödem in Kauf [D. Bachter, B. Konz, 2000]. 1992 führte Morton et al. die Technik der Sentinel-Lymphknoten-Ektomie ein. Mit dieser Methode wird zuerst der Wächterlymphknoten entfernt und mit Hilfe der nachfolgenden histopathologischen Untersuchung konnte dann eine Aussage über das Vorhandensein von mikrometastatischen Absiedlungen getroffen werden. Nur bei Patienten deren Sentinel-Lymphknoten sich histologisch positiv für Tumorzellen zeigen, erfolgt dann eine radikale Lymphadenektomie. Somit soll die Zahl unnötiger Lymphadenektomien reduziert werden. In den darauffolgenden Jahren wurde die Sentinel-Lymphknoten-Entfernung zwar in die internationalen Leitlinien aufgenommen und fand weite Verbreitung, es wurde jedoch in der Folge auch der Wert der radikalen Lymphadenektomie in Frage gestellt und teils ein abwartendes Verhalten, bei dem die radikale Lymphadenektomie erst nach klinischem Nachweis von Lymphknotenmetastasen erfolgt, proklamiert. Die Sentinel-Technik wurde deshalb in einer prospektiven randomisierten internationalen Studie mit 1447 Patienten untersucht (MSLT-1 Trial). Patienten mit mittlerer Tumordicke (1,2 bis 3,5 mm) wurden nach der Erstdiagnose in zwei Gruppen randomisiert (40% / 60%):

- A) „*Nodal Observation Group*“: Eine radikale Lymphadenektomie erfolgte nur bei klinischem Auftreten von Lymphknotenmetastasen.
- B) „*Sentinel-Biopsy Group*“: Nach Erstdiagnose wurde eine Sentinel-Biopsie durchgeführt. Wurden Tumorzellen im Sentinel gefunden, erfolgte eine radikale Lymphadenektomie. War der Sentinel negativ für Tumorzellen

wurden die Patienten erst dann operiert, wenn klinisch Lymphknotenmetastasen auftraten.

Es zeigte sich, dass sich das Gesamtüberleben der beiden Gruppen A und B nicht signifikant unterschied. Bei Patienten, bei denen Lymphknotenmetastasen auftraten, überlebten diejenigen aus der Sentinel-Gruppe (B) länger (5-Jahres Überlebenszeit (72% vs. 52 %). Die frühere Operation bietet somit einen Überlebensvorteil. Ein Nachweis von Tumorzellen im Sentinel Lymphknoten in Gruppe B kam in 16% der Fälle vor und war der wichtigste Prognosefaktor in dieser Gruppe und korreliert mit einer schlechten Prognose. Die Studie zeigt somit, dass das Überleben von Patienten bei denen eine Sentinel-Biopsie erfolgte und Lymphknotenmetastasen entwickeln von der Biopsie profitieren. Die Studie wurde im „New England Journal of Medicine“ veröffentlicht [Morton et al., 2006]. Der Nutzen für Patienten mit mittlerer Tumordicke ist damit evidenzbasiert.

## **2.2. Richtlinien zur Anwendung der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLKB)**

Im Jahr 2012 wurden von der „American Society of Clinical Oncology“ (ASCO) Leitlinien zur Anwendung der SLKB publiziert. Dabei wurden vier zentrale Empfehlungen herausgearbeitet:

- 1.) Die SLKB wird generell für Patienten mit einer mittleren Tumordicke empfohlen (1 – 4 mm).
- 2.) Bei „dicken“ Melanomen (> 4mm) bzw. T4 Tumoren kann in Einzelfällen eine SLKB zum Erreichen einer lokalen Tumorkontrolle durchgeführt werden.
- 3.) Bei „dünnen“ Melanomen (< 1mm) ist die SLKB nicht evidenzbasiert und sollte nur bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren wie Tumorulzeration erfolgen.
- 4.) Bei histologischem Nachweis von Tumorzellen im SLK sollte eine radikale Lymphadenektomie erfolgen.

Die Empfehlung bei T1 Tumoren bzw. geringer Tumordicke auf eine SLKB zu verzichten beruht auf der beinahe bei 0% liegenden Nachweisrate von befallenen Lymphknoten in Tumoren, die dünner als 1 mm sind bzw. in einer T1-Situation. In der T4-Situation bzw. bei Tumoren dicker als 4 mm, liegt die histologische Nachweisrate

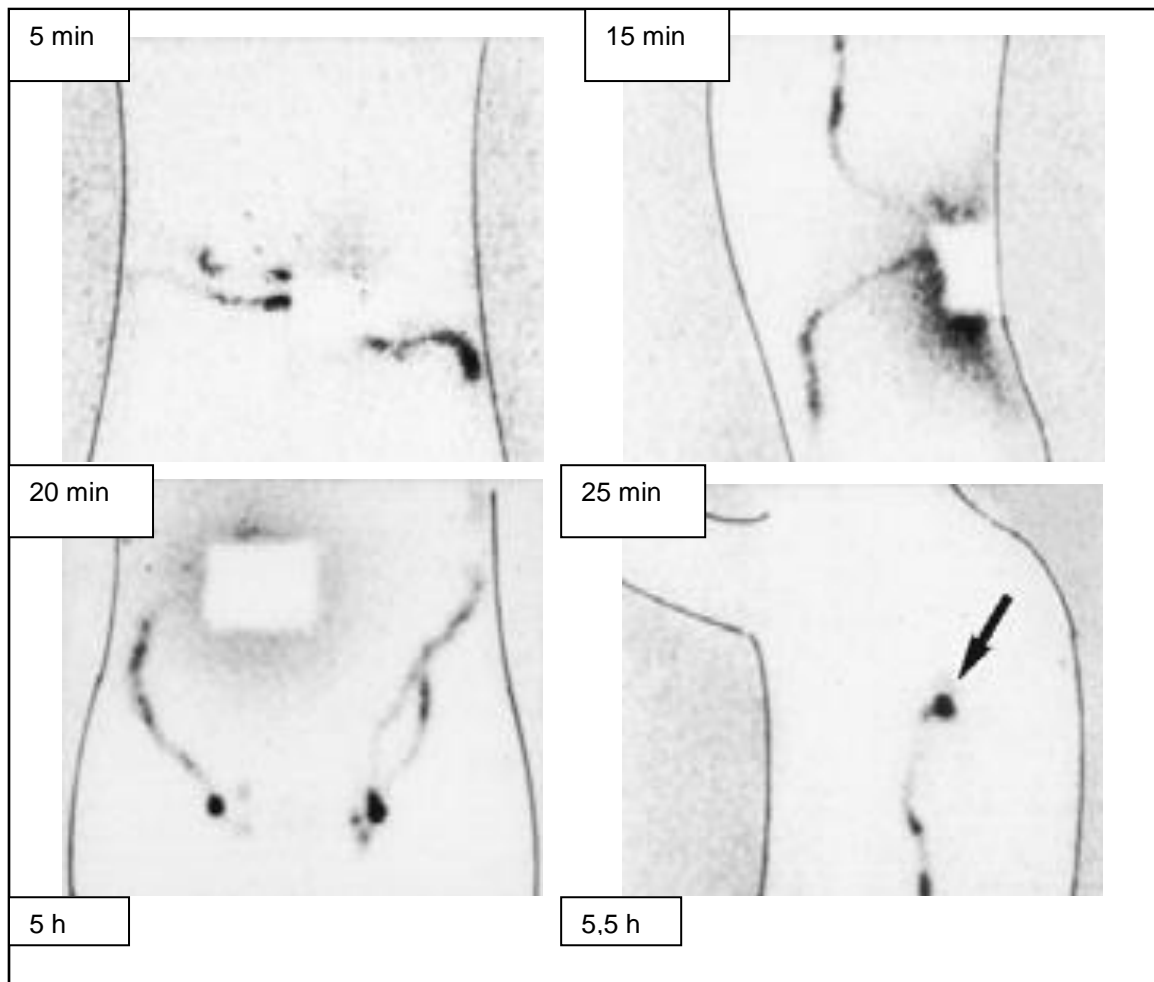
von Tumorzellen bei mindestens 45% und zudem liegen häufig bereits klinisch Lymphknotenmetastasen vor, so dass eine primäre radikale Lymphadenektomie sinnvoll ist [Gershenwald et al., 1999]. Die tatsächliche Detektionsrate von Tumorzellen im SLK ist jedoch Gegenstand lebhafter Diskussionen und es wurden teils abweichende Zahlen berichtet bei mittlerer Tumordicke zwischen 12% und 24% in den unterschiedlichen Studien [D. Bachter, B. Konz, 2000; D. Bachter, B. Konz, 2000; D. Reintgen et al., 1995; N. Cascinelli et al., 2000; T.G. Zogakis et al., 2005]. Bei positivem SLK bei mittlerer Tumordicke kann bei positiver SLKB die Therapie und die Nachsorge angepasst werden. Bei diesen Patienten sollte dann nach der regionalen Lymphknotendisektion eine intensive Nachsorge erfolgen. Es kann auch eine frühzeitige Indikationsstellung für andere Therapiestrategien wie zum Beispiel Immuntherapien oder chemotherapeutische Therapien [D. Bachter, B. Konz, 2000] erwogen werden. Hierfür fehlt jedoch die Evidenz aus prospektiven klinischen Studien, so dass der tatsächliche Nutzen solcher Maßnahmen nicht sicher beurteilt werden kann.

### **2.3. Technische Durchführung der SLKB**

Im ersten Schritt dieses Verfahrens wird ein radioaktiver Marker in der Umgebung des Primärtumors oder im Bereich der Exzisionsnarbe intradermal injiziert. Als Radiotracer hat sich der kurzlebige Gammastrahler Technetium-99m, der eine Halbwertszeit von sechs Stunden besitzt, durchgesetzt. Bewährt hat sich eine Partikelgröße des Radiokolloids von unter 80nm Durchmesser, um nur den oder die Wächter-Lymphknoten darzustellen und nicht alle Lymphknoten im Abflussgebiet eines Tumors [P. Heidenreich et al., 2001]. Der regionale Lymphabstrom wird dann mit Hilfe der Gamma-Kamera über die dynamische Lymphabstromszintigraphie dargestellt. Das Punktum Maximum der Anreicherung des radioaktiven Markers entspricht der Lokalisation des Sentinel-Lymphknotens. Diese Stelle wird dann auf der Haut markiert. Im zweiten Schritt wird über einen kleinen Einschnitt mit Hilfe einer für Technetium-99m kollimierten Messsonde der Wächterlymphknoten aufgesucht und exstirpiert [D. Bachter, B. Konz, 2000]. Zusätzlich kann das Auffinden des Wächterlymphknotens durch den Einsatz von Farbstoffen, wie beispielsweise Patentblau, erleichtert werden. Die intraoperative Gammasondenmessung kann jedoch aufgrund der hohen falsch negativen Rate nicht durch die Farbstoff-Methode



ersetzt werden [H. Vogt et al., 1999]. In circa 25% der Fälle findet sich nicht nur ein speichernder Lymphknoten, sondern mehrere die dem Charakter des Sentinels gleichen. Diese werden ebenso exstirpiert und nachfolgend untersucht. Die Operation ist erst dann beendet, wenn sich kein nennenswertes radioaktives Signal mehr durch die Sonde auffinden lässt. Den dritten Schritt stellt die histopathologische Untersuchung des entnommenen Materials im Stufenschnitt dar. Zusätzlich werden neben der HE-Färbung auch chemische Methoden wie S-100 und HMB-45 angewandt um versteckte Mikrometastasen zu entdecken. In der Routinediagnostik noch nicht etabliert, kann jedoch zusätzlich noch der Nachweis von Tyrosinase-mRNA mit Hilfe einer rt-PCR durchgeführt werden [D. Bachter, B. Konz, 2000].



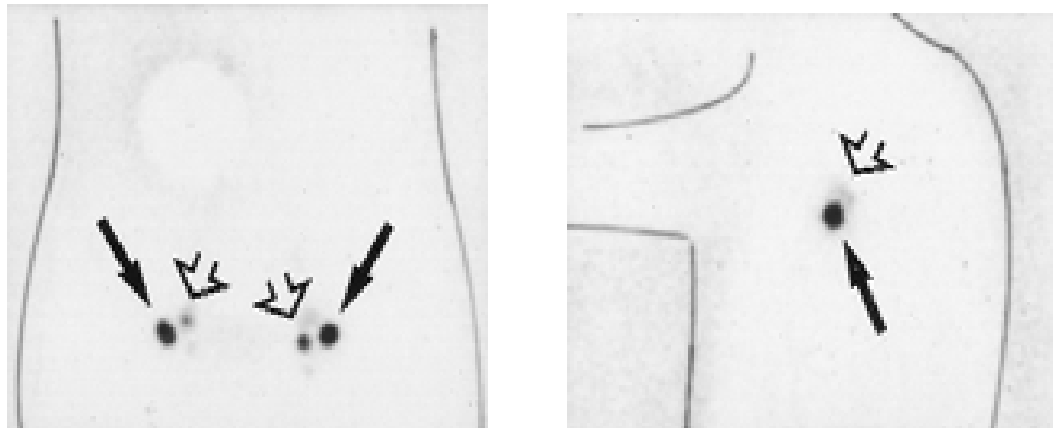


Abb. 9: Lymphabflussszintigraphie nach 5, 15, 20 und 25 Minuten nach peritumoraler Injektion bei: Malignes Melanom des Stammes, paramedian rechts der Lendenwirbelsäule. Darstellung von 3 Lymphbahnen, davon eine zur Thoraxwand (axillär, links) und zwei zur Inguinalregion (beidseits). Nach 5 und 5,5 Stunden kommt es zur Abbildung von Sentinel-Lymphknoten (Pfeile) und sowie mehrerer nachgeschalteter Lymphknoten (offene Pfeile) – Prof. Dr. med. Peter Heidenreich et al.: Das Konzept des Wächterlymphknotens, Deutsches Ärzteblatt, Jg. 98, Heft 9, 2. März 2001

Die Entfernung des Wächterlymphknotens ist für Patienten geeignet, bei denen es keine klinischen Hinweise auf Lymphknotenmetastasen gibt, was durch Palpation und Sonographie überprüft werden kann. Die szintigraphische Identifikationsrate des Sentinels ist hoch (>90%), die intraoperative Detektionsrate mit Hilfe der Messsonde liegt bei circa 97%.

### 3. Fragestellung und Zielsetzung

Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLKB) ermöglicht die Risikostratifizierung von Melanompatienten und spielt eine wichtige Rolle in der Planung von Therapie und Nachsorge. Die Wertigkeit dieser Methode ist zwar durch zahlreiche prospektive Studien belegt, es ist jedoch von klinischer Relevanz die Resultate der SLKB an onkologischen Zentren retrospektiv zu hinterfragen, um ggf. Probleme in der Umsetzung aufzudecken und um die Methode weiterentwickeln zu können. In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv die Wertigkeit der SLKB am onkologischen Zentrum der TU München untersucht. In einer „real-life“-Analyse wurde geprüft, ob der Befund in der SLKB mit dem Überleben der Patienten korreliert und ob somit eine Stratifizierung in bestimmte Therapiegruppen möglich ist. Es wurden alle 162 Patienten, an denen zwischen 2002 und 2010 eine SLKB an der Nuklearmedizinischen Klinik der TU München durchgeführt wurde eingeschlossen. Es sollten folgende Fragen untersucht werden:

- 1.) Korreliert der Nachweis von Tumorzellen in der SLKB mit dem Überleben der Patienten?
- 2.) Wie häufig treten bei Patienten mit negativer SKLB trotzdem Lymphknoten- oder Organmetastasen auf? Es sollte somit die Rate an falsch negativen Untersuchungen bestimmt werden.
- 3.) Kann aus den Ergebnissen ein Konzept zur Weiterentwicklung der Methode abgeleitet werden?

## **4. Patientenkollektiv und statistische Methoden**

### **4.1. Patientenkollektiv**

Das in diese Studie eingeschlossene Patientenkollektiv besteht aus 163 Patienten, wovon 88 Patienten männlichen Geschlechts und 75 Patienten weiblichen Geschlechts sind. Das mediane Alter bei Erstdiagnose beträgt 56 Jahre. Die Erstdiagnose des malignen Melanoms der Haut wurde bei einem Großteil dieses Patientenkollektivs im Zeitraum von 2001 bis 2010 gestellt. Bei zwei Patienten wurde die Erstdiagnose im Jahre 1995 gestellt. Der Primarius findet sich bei 37,4% der Patienten an der unteren Extremität. Damit ist sie der häufigste Ort der Lokalisation des Primarius, gefolgt von der Lokalisation am hinteren Rumpf mit 24,5%, der Lokalisation an der oberen Extremität mit 17,8% und der am vorderen Rumpf mit 14,1%. Die Kopf-Hals-Region ist mit 6,1% im ausgewählten Patientenkollektiv am wenigsten betroffen. Die Tumordicke ist nur von 153 Patienten bekannt und beträgt im Mittel 2,11 mm, der Median beträgt 1,6 mm. Von zehn Patienten konnte die Tumordicke nicht ermittelt werden. Bei etwa der Hälfte der Patienten (49,7%) wurde ein PET-CT angefertigt, 82 Patienten blieben ohne PET-CT Untersuchung. Die Anzahl der PET-CT Untersuchungen variiert von ein bis zu sieben Untersuchungen. Nur eine Patientin des Kollektivs erhielt keine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie nach der erfolgreich durchgeführten Szintigrafie, bei den anderen 162 Patienten unterschied sich die Anzahl der entnommenen Sentinel-Lymphknoten und reichte von einem Entnommenen bis hin zu sechs entnommenen Sentinel-Lymphknoten. Bei zehn Patienten war der Sentinel-Lymphknoten in der Histologie von Tumorzellen befallen, das heißt bei 6,2% der Patienten fand man eine positive Histologie. Bei 21 von 163 Patienten (12,9%) traten Lymphknotenmetastasen auf. Die Lymphknotenmetastasen traten im Mittel nach 14,6 Monaten auf (Median: 13 Monate) und fanden sich alle im Abflussgebiet des Primarius. 25 von 163 Patienten (15,3%) entwickelten im beobachteten Zeitraum Organmetastasen. Diese traten im Mittel nach 20 Monaten auf (Median: 20 Monate). In dem Beobachtungszeitraum sind 17 Patienten des Patientenkollektivs gestorben. 77 Patienten leben noch. Von 69 Patienten ist der Überlebensstatus unklar. Die 17 Patienten sind im Mittel nach 35,8 Monaten verstorben (Median: 32 Monate). Das mittlere Todesalter der 17 verstorbenen Patienten beträgt 68,3 Jahre (Median: 71 Jahre). Bei 39 Patienten (23,9%) fand sich eine Erhöhung des Tumormarkers S100 und bei 35 Patienten

(21,5%) fand sich eine Erhöhung von LDH. Zehn Patienten (6,1%) zeigten eine Erhöhung beider Parameter.

Geschlecht	Männer: 88 (54%)	Frauen: 75 (46%)			
Alter bei Erstdiagnose	Mittleres Alter: 55 Jahre	Medianes Alter: 56 Jahre	Standardabweichung: 15 Jahre		
Primarius Lokalisation	Untere Extremität: 61 (37,4%)	Hinterer Rumpf: 40 (24,5%)	Obere Extremität: 29 (17,8%)	Vorderer Rumpf: 23 (14,1%)	Kopf-Hals-Region: 10 (6,1%)
Tumordicke	<= 1,0mm 28 (17,2%)	1,01-2,0mm 74 (45,4%)	2,01-4,0mm 37 (22,7%)	> 4,0mm 14 (8,6%)	Kein Wert: 10 (6,1%)
Tumordicke	Mittelwert: 2,11 mm		Median: 1,6 mm		
Sentinel Histologie	Positiv: 10 (6,1%)	Negativ: 152 (93,3%)	Keine SLK- Biopsie: 1 (0,6%)		
Lymphknoten-Metastasen	Ja: 21 (12,9%)		Nein: 142 (87,1%)		
Fern-Metastasen	Ja: 25 (15,4%)		Nein: 138 (84,6%)		
Tumormarker	S 100 erhöht bei: 39 (23,9%)	LDH erhöht bei: 35 (21,5%)	S100 und LDH erhöht bei: 10 (6,1%)		

Abb. 10: Charakterisierung des Patientenkollektivs

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	163	14	86	55	15

Abb. 11: Patientenalter bei Erstdiagnose

## 4.2. Statistische Methoden

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm für statistische Auswertung SPSS (Superior Performing Software System). Alle Tests wurden auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  durchgeführt. Für die Beschreibung von quantitativen Größen wurden Minimum, Maximum, sowie Mittelwerte und Standardabweichungen präsentiert. Die Beschreibung kategorialer Größen erfolgte mit relativen und absoluten Häufigkeitsangaben. Zur Analyse von Häufigkeitsdaten und Zusammenhängen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen Gruppen unter verschiedenen Einflüssen wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven berechnet und gezeichnet. Mit Hilfe des 95%-Konfidenzintervalls wurde das mediane Überleben des Patientenkollektivs beschrieben. Die einzelnen Gruppen wurden hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten miteinander verglichen, hierzu wurde der Log-Rank-Test herangezogen.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Auftreten von Lymphknotenmetastasen im späteren klinischen Verlauf bei Patienten mit positivem- oder negativem Sentinel-Lymphknoten

Es sollte untersucht werden, wie häufig bei Patienten, bei denen initial Tumorzellen im SLK gefunden wurden später Lymphknotenmetastasen im betroffenen Lymphabflussgebiet entwickelten. In diese Überlegung wurden alle Patienten des Kollektivs mit erfolgter Sentinel-Lymphknoten-Biopsie eingeschlossen, also 162 Patienten. Es fanden sich 10 Fälle (6,2%) mit positiver Histologie. Von diesen zehn haben sechs Patienten (60%) im Beobachtungszeitraum Lymphknoten-Metastasen entwickelt. 40% blieben hingegen frei von Metastasen. Von den 152 Patienten mit negativem Sentinel bekamen 15 (9,9%) Lymphknoten-Metastasen und 137 (90,1%) entwickelten keine Metastasen in den Lymphknoten. Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen in 60% der Fälle im histologisch positiven Kollektiv vs. nur 9% im negativen Kollektiv zeigt den Vorhersagewert der SLKB bezüglich des Auftretens von Lymphknotenmetastasen. Der Unterschied zwischen den Kollektiven ist statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test nach Pearson, p-Wert = 0,001).

Insgesamt hatten jedoch nur 28,6% der Patienten, die Lymphknoten-Metastasen entwickelten einen histologisch positiven, tumorbehafteten Wächter-Lymphknoten. Somit stammten absolut betrachtet mehr Patienten mit Lymphknotenmetastasen aus dem Kollektiv mit negativer Histologie. Da im gesamten Kollektiv 21 Patienten Lymphknotenmetastasen bekamen von denen 15 einen negativen und 6 einen positiven SLK zeigten entspricht die Rate der nicht durch die SLKB identifizierten Patienten mit späteren Lymphknotenmetastasen  $15 : 21 = 71\%$ . Obwohl aus den vorliegenden Daten eine statistische Bestimmung des positiven und negativen Vorhersagewertes (PPV und NPV) der Untersuchung aufgrund der geringen Fallzahl nicht sicher bestimmt werden kann, deutet die Analyse an, dass die positive SLKB zwar recht sicher mit einer relativ schlechten Prognose bezüglich des Auftretens von Lymphknotenmetastasen verbunden ist, jedoch bei Patienten mit negativer SLKB ein nicht unerhebliches Restrisiko besteht.

## **5.2. Auftreten von Organmetastasen im späteren klinischen Verlauf bei Patienten mit positivem- oder negativem Sentinel-Lymphknoten**

Das Überleben von Melanompatienten hängt nicht nur von möglichen Lymphknotenmetastasen ab, sondern wird maßgeblich vom Auftreten von Fernmetastasen in Organen beeinflusst. Es wäre deshalb wichtig den statistischen Zusammenhang zwischen einer positiven Histologie im SLK zu bestimmen. Es ist zwar tumorbiologisch nicht klar, ob aus befallenen Lymphknoten später Fernmetastasen resultieren können, plausibel wäre aber zumindest, dass ein Tumorbefall des SLK, wie das Auftreten von Fernmetastasen mit aggressiven Tumorphänotypen assoziiert ist, die eine ungünstige Prognose haben. Im untersuchten Kollektiv zeigten sich bei insgesamt 25 Patienten im Verlauf Fernmetastasen (15% des Gesamtkollektivs). In der Gruppe mit positiver SLKB betrug der Anteil 60%, in der negativen Gruppe nur 12,5%. Es stammten jedoch absolut betrachtet 19 Patienten mit Fernmetastasen aus der Gruppe mit negativer SLKB und 6 aus der Gruppe mit positiver SLKB. Auch hier bekamen 60% der Patienten mit positiver Histologie des Sentinels Organmetastasen, wohingegen nur 12,5% der Sentinel-negativen Patienten Organmetastasen im Laufe der Beobachtung entwickelten. Es ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Positivität des Sentinels und dem Auftritt von Organmetastasen (Chi-Quadrat-Test nach Pearson, p-Wert = 0,001). Dieses statistische Phänomen könnte möglicherweise dadurch bedingt sein, dass, wie oben beschrieben, aggressive Tumoren die Tendenz aufweisen sowohl in die regionalen Lymphknoten, als auch hämatogen zu metastasieren. Die Daten legen auch nahe, dass Patienten mit positiver SLKB einer intensiven Nachsorge unterzogen werden sollten, um ggf. Fernmetastasen zu entdecken.

## **5.3. Überleben des Gesamtkollektivs**

Für die Analyse der Überlebensdaten mit Hilfe einer Kaplan-Meier Kurve konnten nur die Werte von 151 Patienten genutzt werden. Von zwölf Patienten konnten zum Überleben keine Daten ermittelt werden. In der Studie werden insgesamt 17 Todesereignisse und 134 Zensierungen beschrieben. Da das mittlere bzw. mediane Überleben aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse nicht beschrieben werden



kann, wird hier nur von der 3-Jahres-Überlebensrate gebrauch gemacht, die bei 89,9% liegt.

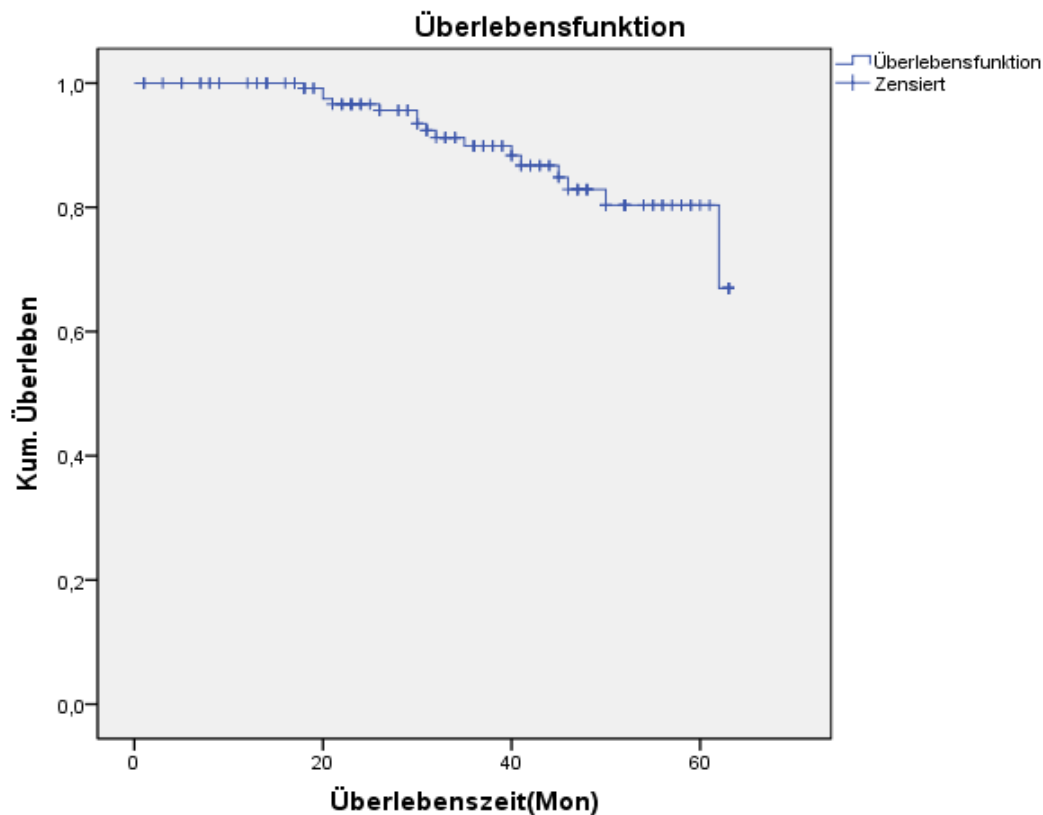


Abb. 12: Gesamtüberleben des untersuchten Kollektivs

#### 5.4. Zusammenhang zwischen histologischem Befund im SLK und der Überlebenszeit

In den vorangegangenen Abschnitten wurde beschrieben, dass Patienten mit positivem Tumornachweis im Sentinel-Lymphknoten mit höherer Wahrscheinlichkeit im späteren Verlauf Organ- und Lymphknotenmetastasen bekommen. Falls diese Annahme zutrifft sollten diese Patienten auch mit höherer Wahrscheinlichkeit einen krankheitsbedingten Tod erleiden. Es wurde daher die Todesrate in der Gruppe der Patienten mit positiver Histologie im SLK mit derjenigen in der histologisch negativen verglichen. Von 151 Patienten, die in die Überlebenszeitanalyse mit einfließen, haben zehn Patienten (6,6%) einen positiven Sentinel-Lymphknoten. Von den zehn Patienten mit positiver Histologie sind fünf (50%) gestorben. Von den übrigen 141 Patienten ohne einen, von Tumorzellen befallenen Sentinel, sind zwölf Patienten

(8,5%) gestorben. Dieses Ergebnis bestätigt erneut, dass die Gruppe mit positivem SLK eine vergleichsweise schlechte Prognose hat. Jedoch auch beim Vergleich der Überlebenszeiten zeigt sich wie bereits bei der Analyse der Organ- und Lymphknotenmetastasen, dass in der positiven Gruppe zwar relativ betrachtet mehr Ereignisse vorkommen, absolut betrachtet in der viel größeren negativen Gruppe insgesamt mehr Todesfälle auftreten. Auch die mittlere und die 3-Jahres Überlebenszeit der beiden Gruppen wurden analysiert.

Sentinel	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Negativ	141	12	129	8,5%
Positiv	10	5	5	50,0%
Gesamt	151	17	134	11,3%

Abb. 13: Zahl der Todesfälle bei positivem bzw. negativem SLK

Die 141 Patienten mit negativem Sentinel haben eine 3-Jahres-Überlebensrate von 94,4%. Die 3-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit positivem Sentinel-Lymphknoten liegt bei 45%. In einer Kaplan-Meier-Analyse wurden auch das mittlere- und mediane Überleben der beiden Gruppen verglichen. Das mittlere Überleben der Sentinel-positiven Patienten liegt bei ca. 35 Monaten. Auch der Median des Überlebens dieser Gruppe liegt bei 35 Monaten. Bei den histologisch negativen Patienten wird der Median aufgrund der geringen Todesrate nicht erreicht. Das mittlere Überleben liegt bei 59 Monaten und ist somit deutlich höher als das in der histologisch positiven Gruppe. Da der p-Wert im Log-Rank-Test 0,001 ist der Unterschied in den Überlebenszeiten statistisch signifikant.

Sentinel Histologie	Mittelwert			Median		
	Schätzer	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze		Untere Grenze	Obere Grenze
Negativ	59,051	56,847	61,254	.	.	.
Positiv	34,750	28,752	40,748	35,000	23,613	46,387
Gesamt	57,531	55,061	60,001	.	.	.

Abb. 14: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit, angegeben in Monaten für Patienten mit positiver und negativer Sentinel-Biopsie und im Gesamtkollektiv.

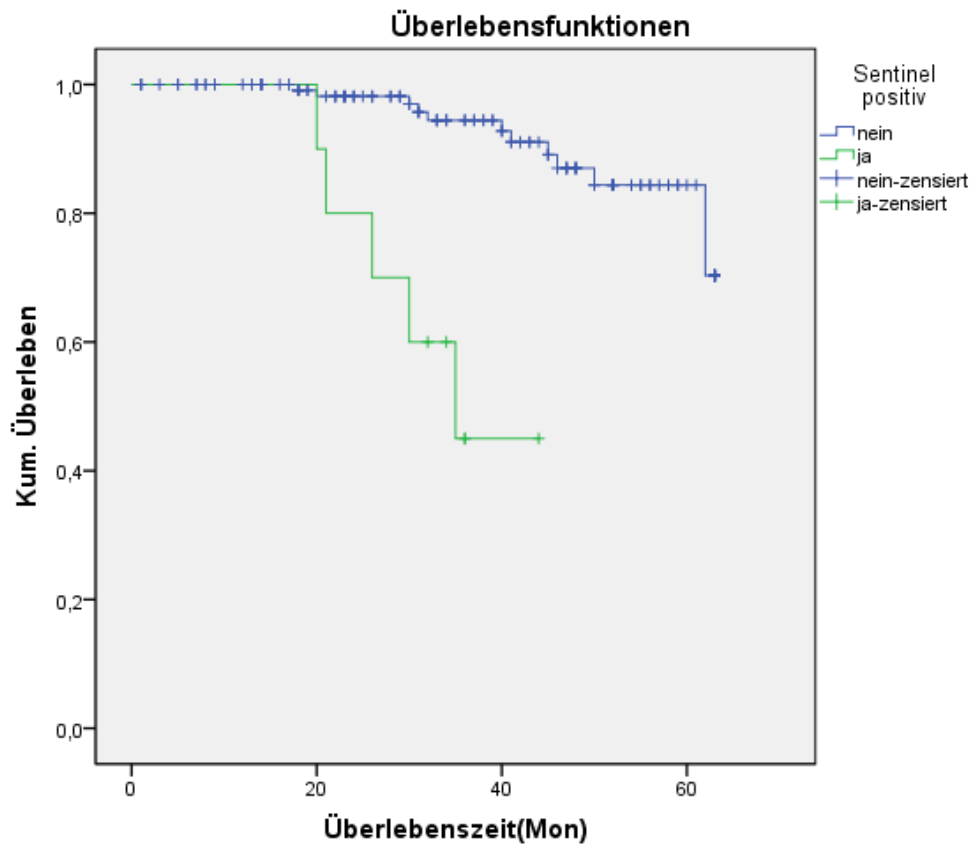


Abb. 15: Unterschied der Überlebenskurven abhängig von der Sentinel-Histologie. Grün: Sentinel histologisch tumorbefallen; Blau: Sentinel histologisch tumorfrei

## 5.5. Überlebenszeitanalyse bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen

Die Analyse zeigt, dass die SLKB eine Stratifizierung von Patienten mit einem hohen Risiko für einen ungünstigen Krankheitsverlauf mit Auftreten von Lymphknoten- und Organmetastasen und tumorbedingtem Tod hat. Natürlich kann eine solche Stratifizierung auch zu einem späteren Zeitpunkt vorgenommen werden. Wenn Metastasen aufgetreten sind können positive und negative Gruppen verglichen werden. Interessant wäre die, durch diese Stratifizierung bestimmten Überlebensdaten, mit denen aus der Stratifizierung durch die SLKB zu vergleichen. Idealerweise sollten sich die resultierenden Überlebenszeiten entsprechen. Insgesamt wurden hier 150 Patienten des Kollektivs betrachtet. 21 Patienten, also 14% der 150, weisen Lymphknoten-Metastasen auf. Von diesen 21 starben zehn Patienten im beobachteten Zeitraum (47,6%). Bei den 129 Patienten ohne Lymphknoten-Metastasen traten sieben tödliche Ereignisse ein (5,4%).

Lymphknoten-Metastasen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Nein	129	7	122	5,4%
Ja	21	10	11	47,6%
Gesamt	150	17	133	11,3%

Abb. 16: Todesfälle in Abhängigkeit vom Auftritt von Lymphknotenmetastasen

Die 3-Jahres-Überlebensrate bei den Patienten ohne Lymphknoten-Metastasen beträgt 95,6%. Patienten mit Lymphknoten-Metastasen wiesen eine 3-Jahres-Überlebensrate von 62,5% auf. Die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit Lymphknoten-Metastasen beträgt 40,5 Monate. Der Median liegt bei 46 Monaten. Für die Patienten ohne Lymphknoten-Metastasen können mittleres und medianes Überleben nicht beschrieben werden, da die Zahl der Ereignisse zu gering ist (d.h. der Median wird durch die geringe Todesrate im Nachbeobachtungszeitraum nicht erreicht).

Lymphknoten Metastasen	Mittelwert			Median		
	Schätzer	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze		Untere Grenze	Obere Grenze
Nein	60,658	58,814	62,502	.	.	.
Ja	40,548	33,997	47,099	46,000	27,494	64,506
Gesamt	57,459	54,960	59,958	.	.	.

Abb. 17: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Monaten bei Patienten mit und ohne Lymphknoten-Metastasen

Auch hier zeigen sich unterschiedliche Überlebenskurven in beiden Gruppen, wobei der Einfluss der Lymphknotenmetastasen signifikant war (Log-Rank-Test, p-Wert = 0,000).

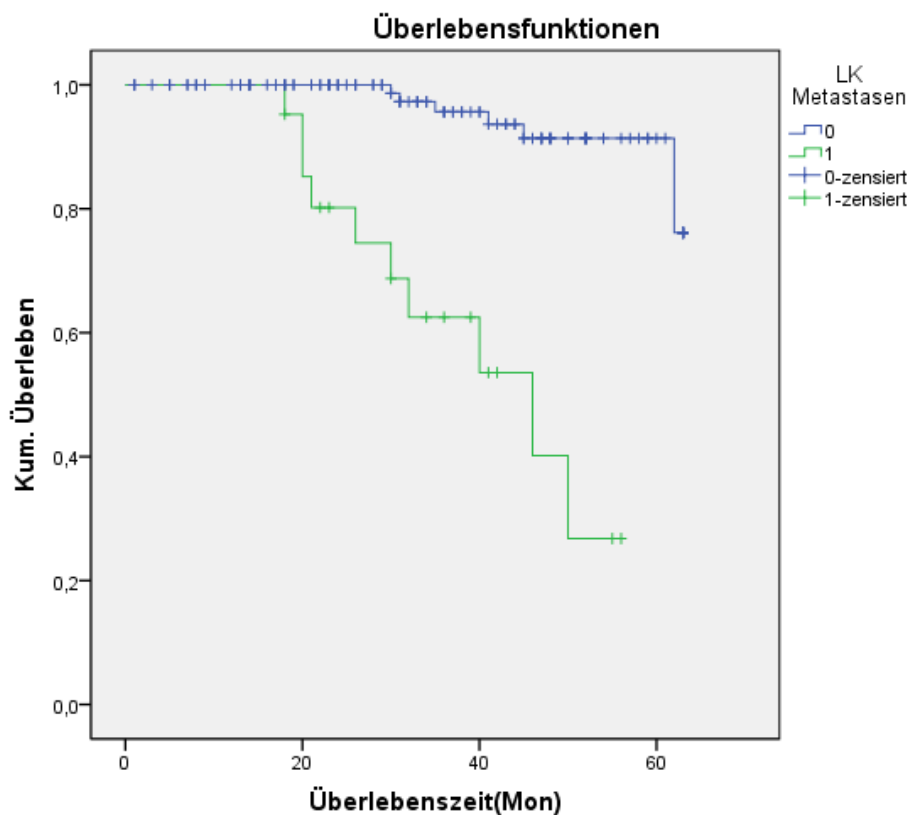


Abb. 18: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeit mit und ohne Lymphknoten-Metastasen. Grün: Lymphknotenmetastasen; Blau: keine Lymphknotenmetastasen

## 5.6. Überlebenszeitanalyse bei Patienten mit Organmetastasen

Die Überlebenskurve der Patienten mit Organmetastasen ähnelt der, der Patienten mit Lymphknotenmetastasen. Von den 25 Patienten mit Organmetastasen sind 14 (56%) gestorben. Bei den restlichen 125 Patienten fanden nur noch drei Ereignisse statt.

Organmetastasen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Nein	125	3	122	2,4%
Ja	25	14	11	56,0%
Gesamt	150	17	133	11,3%

Abb. 19: Todesfälle bei Patienten mit oder ohne Organmetastasen sowie im Gesamtkollektiv

Die 3-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Organmetastasen liegt bei ungefähr 56,3%, die der Patienten ohne Organmetastasen liegt bei 98,6%.

Das mittlere Überleben der Patienten mit Organmetastasen liegt bei 40,8 Monaten. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% liegt die Überlebensrate zwischen 34,1 und 47,5 Monaten. Das mediane Überleben wird mit 41 Monaten beschrieben.

Organ-Metastasen	Mittelwert			Median		
	Schätzer	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze		Untere Grenze	Obere Grenze
Nein	62,344	61,425	63,264	.	.	.
Ja	40,780	34,109	47,451	41,000	29,987	52,013
Gesamt	57,459	54,960	59,958	.	.	.

Abb. 20: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit angegeben in Monaten in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Organmetastasen

Wie erwartet gab es auch hier Unterschiede im Überleben der beiden Gruppen, wobei der Einfluss den die Organmetastasen auf das Überleben hatten, statistisch signifikant war (Log-Rank-Test, p-Wert = 0,001).

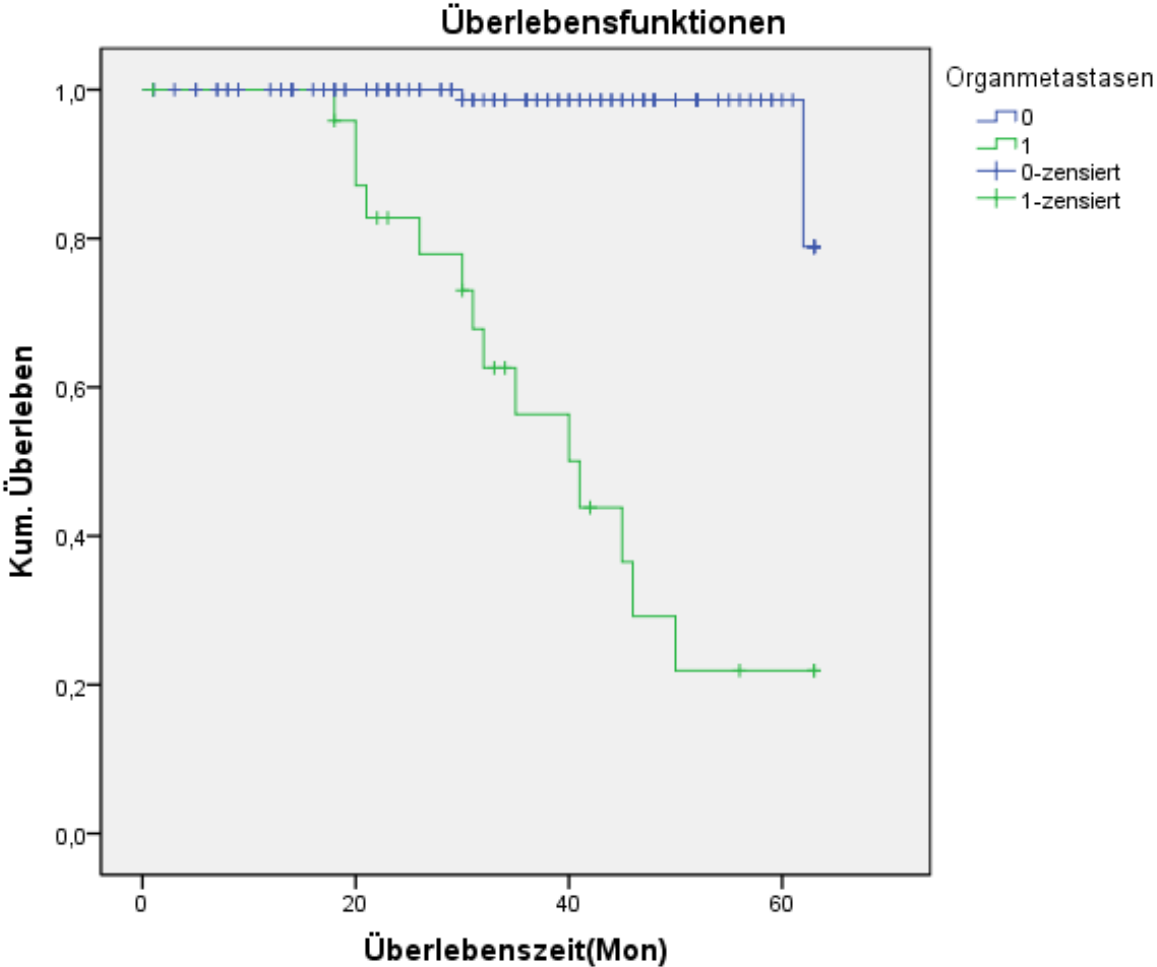


Abb. 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurve mit und ohne Organmetastasen. Grün: Organmetastasen; Blau: keine Organmetastasen.

## 6. Diskussion

Die aktuelle wissenschaftliche Diskussion fordert bei der Evaluation neuer Verfahren stets Studien mit höchstem Evidenzgrad. Dabei wird prospektiven und randomisierten Studien die höchste Wertigkeit beigemessen. Solche Studien werden jedoch unter Bedingungen durchgeführt, die nicht immer mit der klinischen Praxis übereinstimmen. Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen hochrangiger Studien und den Erfahrungen an einzelnen Zentren können deshalb von einander abweichen. In den letzten Jahren wurde daher zunehmend gefordert, nach Einführung innovativer Techniken auch retrospektive Analysen durchzuführen. Der Evidenzgrad der resultierenden Studien ist zwar eher nachrangig, sie helfen aber die Wertigkeit der betreffenden Methode in einem bestimmten klinischen „Setting“ besser zu verstehen und zudem auf unerwartete Fehler aufmerksam zu werden. In diesem Zusammenhang ist die vorliegende Dissertation zu betrachten, in der die Korrelation der SLKB mit dem Auftreten von Metastasen und dem Überleben von Patienten mit malignem Melanom untersucht, die am Tumorzentrum der TU München eine SLKB erhielten.

Die ersten Erfahrungen mit der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie wurden 1991 von Morton et al. beschrieben [Morton et al., 1991]. Der Sentinel wird als der erste Lymphknoten beschrieben, der im Abflussgebiet des Tumors liegt. Ist dieser Lymphknoten in der histologischen Untersuchung von Tumorzellen befallen, muss davon ausgegangen werden, dass die nachfolgenden Lymphknoten in diesem Abflussgebiet ebenfalls nicht frei von Tumorzellen sind. Es folgt eine therapeutische Lymphknotendissektion des Abflussgebietes des Tumors. Ist der Wächterlymphknoten nicht befallen geht man davon aus, dass auch die folgenden Lymphknoten frei von Tumorzellen sind und eine radikale Lymphadenektomie des Lymphabflussgebietes kann vermieden werden. Dadurch werden unerwünschte Operationsfolgen, wie Lymphödeme vermieden [Morton et al., 2006], [Reintgen et al., 1994], [Thompson et al., 1995]. Zahlreiche Folgestudien haben ergeben, dass durch eine SLKB bei Patienten mit mittlerer Melanomdicke eine Stratifizierung von Patienten mit ungünstiger Prognose möglich ist, die von einer intensiven Nachsorge profitieren. Deswegen wurde, wie oben beschrieben, untersucht, ob auch im Melanomkollektiv der TU München eine Tumor-positive SLKB mit einer ungünstigen Prognose einhergeht.



In die im Rahmen der Dissertation durchgeführten Analyse wurden 162 Patienten eingeschlossen, die zwischen 2001 und 2010 eine SLKB am Klinikum rechts der Isar der TU München erhalten hatten. Bei 6% dieser Patienten wurde histologisch ein Tumorbefall im Sentinel-Lymphknoten (SLK) nachgewiesen. Im Kollektiv der Patienten mit positivem SLK entwickelten später 60 % Lymphknoten- und 60% Organmetastasen wobei in 34% beide Metastasentypen auftraten. Im histologisch tumorfreien Kollektiv traten hingegen nur in 10% der Fälle Lymphknoten- und in 12% Organmetastasen auf. Somit treten Metastasen in der Gruppe mit positiver Histologie nach SLK-Biopsie relativ betrachtet häufiger auf. Bei höherer Gruppengröße stammten jedoch von den Patienten, die Lymphknotenmetastasen entwickelten absolut gerechnet mehr Fälle aus der Gruppe mit negativer SLKB (6 vs. 15 Patienten). Das Überleben der Gruppe mit positiver Histologie unterschied sich wesentlich von Patienten mit negativer Histologie. Im Gesamtkollektiv zeigte sich eine 3-Jahres Überlebensrate von 90%. Bei den Patienten mit positiver Histologie 45% und bei negativer Histologie von 94%. Absolut gesehen stammten bei ungleicher Gruppengröße jedoch mehr Todesfälle aus der histologisch negativen, verglichen mit der histologisch positiven Gruppe (12 vs. 5 Patienten). Insgesamt zeigt sich eine gute Verbindung von positiver Histologie in der SLKB und dem Auftreten von Metastasen sowie dem Überleben. Der positive Zusammenhang zwischen der Sentinel-Positivität und dem Auftritt von Metastasen (Lymphknoten-Metastasen und Organmetastasen), wird auch in anderen Studien herausgearbeitet. In diesem Kollektiv bekommen Sechs von Zehn (60%) der Patienten mit positiver Sentinel Histologie Lymphknoten-Metastasen, wohingegen bei nur 15 von 152 (9,9%) der Sentinel-negativen Patienten Lymphknotenmetastasen auffallen. Ebenfalls treten bei 60% der Patienten mit positivem Sentinel Organmetastasen auf. Bei den Sentinel-negativen Patienten treten bei 12,5% (19 von 152) Organmetastasen auf. Biver-Dalle et al. berichten über ähnliche Ergebnisse. Ihre Studie mit einem Kollektiv von insgesamt 197 Patienten, wovon 22% Sentinel-positiv und 78% Sentinel-negativ waren, berichtet über 32% der Sentinel positiven Patienten mit Rezidiven und nur 13% der Sentinel-negativen Patienten mit Rezidiven. Das Fortschreiten der Erkrankung war signifikant häufiger bei Patienten mit positiver Sentinel-Histologie zu beobachten (LK-Metastasen: 60% vs. 9,9% mit  $p=0,000$ ; Organmetastasen: 60% vs. 12,5% mit  $p=0,001$ ; Biver-Dalle et al., 2012: 32% vs. 13%  $p=0,002$ ).

Interessant ist ein Vergleich der Überlebenszeiten nach einer positiven SLKB mit der von Patienten bei denen Metastasen auftreten bzw. der Überlebenszeit von Patienten mit negativer SLKB mit solchen, die im Verlauf keine Metastasen bekommen haben. Es wurde dabei jeweils das Überleben nach der SLKB, die ja zeitnah nach der Erstdiagnose erfolgt, verglichen. Hier zeigt sich, wie in der Abbildung sichtbar, eine interessante Kongruenz: das 3-Jahresüberleben von Patienten mit negativer SLKB und der Metastasen-freien Patienten liegt über dem Gesamtkollektiv. Das Überleben der Patienten mit positiver Histologie, oder die später von Metastasen betroffen sind, ist deutlich kürzer. Interessant ist auch, dass das Überleben der SLK-positiven Patienten eher dem derjenigen Patienten entspricht, die Organmetastasen entwickeln. Da in unserem Kollektiv die meisten Patienten mit metastasierter Erkrankung sowohl Lymphknoten als auch Fernmetastasen bekommen zeigt dieser Befund, dass die SLKB mit einem aggressiven Tumorphänotyp korreliert. Würde sie nur mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen korrelieren, sollte sich das Überleben der Patienten mit Lymphknotenmetastasen und positiver SLKB entsprechen. Das SLKB Kollektiv hat aber eine schlechtere Prognose. Anzumerken ist, dass der Unterschied der Überlebenszeit von SLKB-positiven und Lymphknotenmetastasierten Patienten bei hoher Varianz nicht statistisch signifikant ist. Zudem ist der Evidenzgrad der retrospektiven Analyse nicht ausreichend, um diese Frage definitiv zu beantworten. Der tendenzielle Zusammenhang ist jedoch interessant.

<b>Gruppe</b>	<b>Mittleres Überleben (Monate)</b>	<b>3-Jahresüberleben (%)</b>
<b>Gesamtkollektiv</b>	57	90
<b>SLK +</b>	35	45
<b>SLK -</b>	59	94
<b>Lymphknotenmetastasen +</b>	40	62
<b>Lymphknotenmetastasen -</b>	60	96
<b>Fernmetastasen +</b>	40	56
<b>Fernmetastasen -</b>	60	98

Abb. 22: Unterschied der Überlebenszeit zwischen den einzelnen Gruppen in Abhängigkeit von Sentinel-Positivität und dem Auftritt von Metastasen

Die Analyse zeigt, dass mit der positiven SLKB eine Gruppe von Patienten identifiziert werden kann, die eine ungünstige Prognose haben. Es ist daher gerechtfertigt, wenn bei positiver SKLB eine regelmäßige sensitive Bildgebung durchgeführt wird. Besonders die <sup>18</sup>F-Fluor-Desoxy-Glucose PET (FDG-PET) Untersuchung ist hierfür geeignet. Ergebnisse der eigenen Arbeitsgruppe an der TU München haben ergeben, dass die PET bei Hochrisiko Melanom-Patienten, wie SLK-positiven Personen eine weitere Stratifizierung ermöglicht. Innerhalb dieser Patientengruppe sagt die PET die Prognose mit wesentlich höherer Treffsicherheit voraus, als die Bestimmung von Tumormarkern und andere Nachsorgeuntersuchungen. Die PET würde sich also in dieser Hochrisikogruppe als „Gatekeeper“ für die Einleitung einer Therapie z. B. mit Ipilimumab oder mit b-raf Inhibitoren anbieten.

Einige Unklarheiten werden durch die Analyse jedoch durchaus aufgeworfen. Es fällt die relativ geringe Rate an Patienten auf, die sich als histologisch positiv zeigen: ein Tumorbefall des SLK wurde nur bei 6% der Patienten nachgewiesen. Bei den vorliegenden prospektive Studien und die retrospektiven Analysen anderer Zentren liegt die Rate zwischen 10% und 20% der untersuchten Patienten. Diese geringe Rate an unserem Zentrum kann nicht durch einen statistischen Zusammenhang bedingt sein, da alle Patienten im untersuchten Zeitraum in die Analyse eingegangen sind und in jedem Fall ein histologischer Befund vorlag. Die nuklearmedizinische Detektionsrate eines eindeutigen SLK lag bei annähernd 100%, so dass die Ursache wohl nicht in der Durchführung der Szintigrafie zu sehen ist. Die Detektionsrate könnte aber entweder durch die histopathologische Methodik oder die chirurgische Resektion bedingt sein. Problematisch bei der histopathologischen Untersuchung ist die oft sehr geringe Tumorlast, die in den Lymphknoten nachzuweisen oder auszuschließen ist. Teils müssen einzelne Zellen in dem komplett aufgearbeiteten Lymphknoten in Dutzenden von Schnitten entdeckt werden, um zu einer positiven Diagnose zu kommen. Es ist denkbar, dass im SLK Tumorzellen übersehen werden und in der Folge keine Lymphadenektomie erfolgt, dadurch könnte dann die relativ hohe Zahl an Patienten resultieren, die bei negativem SLK Lymphknotenmetastasen bekommen. Die Problematik von falsch negativen SLKBs wurde bereits in anderen Arbeiten diskutiert. Es wurden als Konsequenz daraus auch neue Ansätze zum molekularbiologischen Nachweis von Tumorbefall vorgeschlagen. Ein

vielversprechender Ansatz ist dabei der Nachweis Melanom-spezifischer Marker mittels RT-PCR. Der Vorteil dieser Methode ist, dass mit der PCR-Technik eine geringe „copy number“ von mRNA von Molekülen, wie GalNAc-T, MART-1 Tyrosinase-related-protein 1 und -2 oder MAGE-A3, die nur in Melanomzellen vorkommen, amplifiziert und nachgewiesen werden kann. Die Sensitivität einer PCR ist zumindest theoretisch wesentlich höher, als die Sensitivität der Histologie, die auch von der Schichtdicke und anderen Einflussgrößen abhängt. In der Tat konnte in ersten Studien gezeigt werden, dass bei Patienten mit negativer Histologie im Sentinel Lymphknoten durch Nachweis der Expression eines der genannten Marker mittels PCR das Auftreten von Lymphknotenmetastasen und eine negative Prognose vorhergesagt werden konnte. Hier fehlen allerdings prospektive Studien mit hohem Evidenzgrad, um die Hypothese zu belegen. Die Sensitivität der PCR könnte ihrerseits durch die Methode der Einbettung etc. beeinflusst werden. Auch sind falsch positive Befunde vorstellbar. Trotzdem könnten molekulare Methoden zur Verbesserung der SLKB beitragen und die hohe Rate an falsch negativen Befunden könnte möglicherweise dadurch reduziert werden.

Auch die chirurgische Technik könnte die Rate an falsch negativen Untersuchungen beeinflussen. Es ist nicht auszuschließen, dass insbesondere bei schwierigen anatomischen Verhältnissen ein non-Sentinel Lymphknoten histologisch untersucht wird, während der eigentliche SLK im Situs verbleibt. Die Beobachtung des Auftretts von Lymphknotenmetastasen trotz negativer Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (n=15; 9,9%) lässt die Vermutung aufkommen, dass nicht bei jedem Eingriff der richtige Lymphknoten als Sentinel identifiziert und entnommen wurde oder Lymphknoten vergessen wurden. Kann man also die Detektion des/der Sentinel-Lymphknoten verbessern?

Eine Option zur Verbesserung der Detektion wäre durch die navigierte nuklearmedizinische Chirurgie (navigated radio-guided surgery) denkbar. Am Klinikum rechts der Isar ist eine Arbeitsgruppe entstanden, die die „freehand SPECT Technologie“ in einer mehrjährigen interdisziplinären Forschungskooperation an der Technische Universität München zwischen dem Lehrstuhl für Informatikanwendungen in der Medizin (CAMP) und der Chirurgie, Gynäkologie und Nuklearmedizin entwickelt hat. SPECT bedeutet Einzelphoton-Emissions-Computertomographie (von single photon emission computer tomography). Die freehand SPECT Technologie ist ein neues bildgebendes Verfahren, welches eine

nukleare 3D-Bildgebung und Navigation im Operationssaal ermöglicht. Das Konzept ist die Kombination der, bei der herkömmlichen Sentinel-Lymphknoten-Biopsie verwendeten Gammasonde und einem, in der Neurochirurgie zur Navigation verwendeten Ortungssystems. So kann eine 3D-Rekonstruktion der radioaktiven Verteilung ermöglicht werden. Für die Bildaufnahme wird die Bewegung, die der Chirurg mit der Gammasonde auf der Suche nach dem Punctum Maximum der Traceranreicherung vollführt, verwendet. Indem diese Bewegung durch das Trackingsystem „verfolgt“ und mit den Ablesungen der Gammasonde (Zählung pro Sekunde) synchronisiert werden, kann durch einen Rekonstruktionsalgorithmus ein 3D-Bild erzeugt werden, mit dessen Hilfe die Tiefe der Zielstruktur berechnet und angezeigt werden kann. Daher könnte die freehand SPECT-Technologie dazu beitragen die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie zu verbessern und zu einer Verbesserung der Rate an falsch negativen Befunden führen [Rieger et al., 2011]. Zu diesem Thema werden in Zukunft sicher prospektive Studien der TU München erfolgen.

## 7. Zusammenfassung

In die retrospektive „real-life“ Analyse wurden 162 Patienten eingeschlossen, die zwischen 2001 und 2010 eine SLKB am Klinikum rechts der Isar der TU München erhalten hatten. Bei 6% dieser Patienten wurde histologisch ein Tumorbefall im Sentinel-Lymphknoten (SLK) nachgewiesen. Im Kollektiv der Patienten mit positivem SLK entwickelten später 60 % Lymphknoten- und 60% Organmetastasen, wobei in 34% beide Metastasentypen auftraten. Im histologisch tumorfreien Kollektiv traten hingegen nur in 10% der Fälle Lymphknoten- und in 12% Organmetastasen. Es zeigte sich also, dass Metastasen insgesamt in der Gruppe mit positiver Histologie nach SLK-Biopsie relativ betrachtet häufiger auftreten. Zwar traten in der Gruppe mit negativer Histologie Metastasen weniger häufig auf, bei wesentlich größerer Gruppe stammten jedoch von den Patienten, die Lymphknotenmetastasen entwickelten, absolut gerechnet mehr Fälle aus der negativen Gruppe (6 vs. 15 Patienten).

Das Überleben der Gruppe mit positiver Histologie unterschied sich wesentlich von Patienten mit negativer Histologie. Im Gesamtkollektiv zeigte sich eine 3-Jahres Überlebensrate von 90%. Bei den Patienten mit positiver Histologie 45% und bei negativer Histologie von 94%. Absolut gesehen stammten bei ungleicher Gruppengröße jedoch mehr Todesfälle aus der histologisch negativen, verglichen mit der histologisch positiven Gruppe (12 vs. 5 Patienten).

Insgesamt zeigt sich eine gute Verbindung von positiver Histologie in der SLKB und dem Auftreten von Metastasen sowie dem Überleben. Eine intensive Nachsorge der histologisch positiven Patientengruppe ist somit bei erhöhtem Risiko gerechtfertigt z. B. durch regelmäßige FDG-PET/CT-Untersuchungen. Da andererseits quantitativ mehr Metastasen und Todesfälle in der wesentlich mehr Patienten umfassenden histologisch negativen Gruppe auftraten, muss hier auch auf eine sorgfältige Nachsorge geachtet werden. Ein Teil dieser Fälle könnte durch unbeabsichtigte Resektion von non-SLK - bei schwieriger anatomischer Situation - oder auch durch die Schwierigkeit Mikrometastasen histopathologisch zu detektieren, bedingt sein.

## 8. Quellenverzeichnis

American Society of Plastic Surgeons: Evidence-Based Clinical Practice Guideline: Treatment of Cutaneous Melanoma. Arlington Heights, ASPS, 2007

Bachter D., Konz B. - Indikation und Technik der Sentinel-Lymphknoten-Ektomie, Manual Maligne Melanome, Tumorzentrum München, 2000

Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R., Buzaid A.C., Cochran A.J., Coit D.G., Ding S., Eggermont A.M., Flaherty K.T., Gimotty P.A., Kirkwood J.M., McMasters K.M., Mihm M.C. Jr., Morton D.L., Merrick I.R., Sober A.J., Sondak V.K.; Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol, 2009. Dec 20; 27(36): 6199-6206

Balch C.M., Buzaid A.C., Atkins M.B., Cascinelli N., Coit D.G., Fleming I.D., Houghton A.J., Kirkwood J.M., Mihm M.F., Morton D.L., Reintgen D., Ross M.I., Sober A., Soong S.J., Thompson J.A., Thompson J.F., Gershenwald J.E., McMasters K.M. - A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. 2000; Cancer 88: 1484-1491

Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S.J., Atkins M.B., Cascinelli N., Coit D.G., Fleming I.D., Gershenwald J.E., Houghton A.J., Kirkwood J.M., McMasters K.M., Mihm M.F., Morton D.L., Reintgen D.S., Ross M.I., Sober A., Thompson J.A., Thompson J.F. - Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. 2001a; J Clin Oncol 19: 3635-3648

Balch C.M., Soong S.J., Gershenwald J.E., Thompson J.F., Reintgen D.S., Cascinelli N., Urist M., McMasters K.M., Ross M.I., Kirkwood J.M., Atkins M.B., Thompson J.A., Coit D.G., Byrd D., Desmond R., Zhang Y., Liu P.Y., Lyman G.H., Morabito A. - Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. 2001b; J Clin Oncol 19: 3622-3634

Balch C.M., Urist M.M., Karakousis C.P., Smith T.J., Temple W.J., Drzewiecki K., Jewell W.R., Bartolucci A.A., Mihm M.C. Jr., Barnhill R. - Efficacy of 2 cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. 1993; *Ann Surg* 218: 262-267

Belhocine T.Z., Scott A., Even-Sapir E., Urbain J.L., Essner R. - Role of Nuclear Medicine in the Management of Cutaneous Malignant Melanoma. *J Nucl Med* 2006; Vol 47: 957-67.

Beyeler M., Waldispühl S., Strobel K., Joller-Jemelka H.I., Burg G., Dummer R. - Detection of melanoma relapse: First comparative analysis on imaging techniques versus S100 protein. *Dermatology* 2006; Vol 213: 187-91.

Biver-Dalle C., Puzenat E., Puyraveau M., Delroeux D., Boulahdour H., Sheppard F., Pelletier F., Humbert P., Aubin F. - Sentinel lymph node biopsy in melanoma: Our 8-year clinical experience in a single French institute (2002--2009) - *BMC Dermatology* 2012, 12:21

Cascinelli N., Belli F., Santinami M., Fait V., Testori A., W. Ruka, Cavaliere R., Mozzillo N., Rossi C.R., MacKie R.M., Nieweg O., Pace M. und Kirov K. - Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Melanoma: The WHO Melanoma Program Experience - *Annals of Surgical Oncology* Volume 7, Number 6 (2000), 469-474, DOI: 10.1007/s10434-000-0469-z

Cascinelli N., Belli F., Santinami M., Fait V., Testori A., Ruka W., Cavaliere R., Mozzillo N., Rossi C. R., MacKie R. M., Nieweg O., Pace M. und Kirov K. - Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Melanoma: The WHO Melanoma Program Experience, *Annals of Surgical Oncology*, July 2000, Volume 7, Issue 6, pp 469-474

Deichmann M., Benner A., Bock M., Jackel A., Uhl K., Waldmann V., Naher H. - S-100 beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 17: 1891-1896, 1999



Dippel E., Dill D. – S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 2.0 - Juli 2016, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL

Egberts F., Momkvist A., Egberts J.-H., Kaehler K.C., Hauschild A. - Serum S100B and LDH Are Not Useful in Predicting the Sentinel Node Status in Melanoma Patients - Anticancer Research May 2010 vol. 30 no. 5 1799-1805

Garbe C., Ellwanger U., Tronnier M., Bröcker E.B., Orfanos C.E. - The New American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma: a critical analysis based on data of the German Central Malignant Melanoma Registry. 2002; Cancer 94: 2305-2307

Garbe C., Büttner P., Bertz J., Burg G., d'Hoedt B., Drepper H., Guggenmoos-Holzmann I., Lechner W., Lippold A., Orfanos C.E., Peters A., Rassner G., Stadler R., Stroebel W. - Primary cutaneous melanoma: Prognostic classification of anatomic location. 1995b; Cancer 75: 2492-2498

Garbe C., Büttner P., Bertz J., Burg G., d'Hoedt B., Drepper H., Guggenmoos-H. I., Lechner W., Lippold A., Orfanos C.E., Peters A., Rassner G., Stadler R., Stroebel W. - Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. 1995a; Cancer 75: 2484-2491

Garbe C. - Primäre Diagnostik, Ausbreitungsdiagnostik und Prognoseschätzung des malignen Melanoms. 1996; Onkologe 2: 441-448

Garbe C., Dummer R., Kaufmann R., Tilgen W. (eds) Dermatologische Onkologie. Epidemiologie des Hautkrebses. 1997. In: Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio: 40-56

Garbe C., Eigentler T., Leiter U. – S3-Leitlinie zur Diagnose Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 2.0 - Juli 2016, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL

Garbe C., Hauschild A., Volkenandt M., Schadendorf D., Stolz W., Reinhold U., Kortmann R.-D., Kettelhack C., Frerich B., Keilholz U., Dummer R., Sebastian G.,

Tilgen W., Schuler G., Mackensen A., Kaufmann R. - Leitlinie Malignes Melanom, Vers. 15, 02/2005 1

Gershenwald J. E., Thompson W., Mansfield P. F., Lee J. E., Colome M. I., Tseng C.-H., Lee J. J., Balch C. M., Reintgen D. S., and Ross M. I. - Multi-Institutional Melanoma Lymphatic Mapping Experience: The Prognostic Value of Sentinel Lymph Node Status in 612 Stage I or II Melanoma Patients - Journal of Clinical Oncology, Vol 17, Issue 3 (March), 1999: 976 © 1999 by American Society of Clinical Oncology

Gschaider M., Neumann F., Peters B., Lenz F., Cibena M., Goiser M., Wolf I., Wenzel J., Mauch C., Schreiner W., and Wagner S.N. - An Attempt at a Molecular Prediction of Metastasis in Patients with Primary Cutaneous Melanoma - PLoS One. 2012; 7(11): e49865.

Gumpp V., Henß H. - Tumorzentrum Ludwig Heilmeyer - <http://www.tumorzentrum-reiburg.de/versorgungsstrukturen/krebsregister/dokumentation/kodierung/cccf-kkr-kodierhilfe-melanom.pdf>; 2010

Heidenreich P., Vogt H., Bachter D., Büchels H., Steinfeld D., Wawroschek F., Wengenmair H., Wagner T.: Das Konzept des Wächterlymphknotens - Stand und klinische Bedeutung, Deutsches Ärzteblatt, Jg. 98, Heft 9, 2. März 2001

Kaufmann R., Proebstle T., Sterry W. - Malignes Melanom. In: Zeller WJ, zur Hausen H (Hrsg) Onkologie. ecomed, Erlangen; 1995

Konz B. - Operative Therapie des primären malignen Melanoms der Haut, Manual Maligne Melanome, Tumorzentrum München, 2000

Krähn G., Kaskel P., Sander S., Waizenhofer P.J., Wortmann S., Leiter U., Peter R.U. - S100B is a more reliable tumor marker in peripheral blood for patients with newly occurred melanoma metastases compared with MIA, albumin and lactatedehydrogenase. Anticancer Res 21: 1311-1316, 2001

Messeguer F., Agustí-Mejías A., Traves V., Alegre V., Oliver V., Nagore E. - Factores de riesgo para el desarrollo de metástasis cutáneas locorregionales como forma única de recaída en los pacientes con melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104:53-60

Mihaljevic A.L, Rieger A, Belloni B., Hein R., Okur A., Scheidhauer K., Schuster T., Friess H., Martignoni M.E. - Transferring innovative freehand SPECT to the operating room: first experiences with sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma; *Eur J Surg Oncol.* 2014 Jan;40(1):42-8. doi: 10.1016/j.ejso.2013.09.005. Epub 2013 Sep 17.

Morton D.L., M.D., Thompson J.F., M.D., Cochran A.J., M.D., Mozzillo N., M.D., Elashoff R., Ph.D., Essner R., M.D., Nieweg O.E., M.D., Ph.D., Roses D.F., M.D., Hoekstra H.J., M.D., Ph.D., Karakousis C.P., M.D., Ph.D., Reintgen D.S., M.D., Coventry B.J., M.D., Glass E.C., M.D., and Wang H.-J., M.D., for the MSLT Group - Sentinel-Node Biopsy or Nodal Observation in Melanoma - *n engl j med* 355;13 www.nejm.org september 28, 2006

Morton D.L., M.D.,\*t Wanek L., DR.PH.,\*t Nizze J.A., P.A.C.,\*t Elashoff R.M., PH.D.,4 and Wong J.H., M.D.\* - Improved Long-term Survival After Lymphadenectomy of Melanoma Metastatic to Regional Nodes Analysis of Prognostic Factors in 1134 Patients from the John Wayne Cancer Clinic - *Ann Surg.* 1991 Oct; 214(4):491-9; discussion 499-501.

Reintgen D., Cruse C.W., Wells K., Berman C., Fenske N., Glass F., Schroer K., Heller R., Ross M., Lyman G. - The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994; 220:759-67

Reintgen D., MD; Albertini J., MD; Berman C., MD; Wayne Cruse C., MD; Fenske N., MD; Glass F., MD; Puleo C., PA-C; Wang X., MD; Wells K., MD; Rapaport D., MD; DeConti R., MD; Messina J., MD; and Heller R., PhD - Accurate Nodal Staging of Malignant Melanoma - *Cancer Control.* 1995 Oct; 2(5):405-414

Rieger A., Saeckl J., Belloni B., Hein R., Okur A., Scheidhauer K., Wendler T., Traub J., Friess H., Martignoni M.E. - First Experiences with Navigated Radio-Guided

Surgery Using Freehand SPECT- Case Rep Oncol 2011;4:420–425 DOI: 10.1159/000330273 - Published online: August 30, 2011

RKI – Robert Koch Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Stand 20.06.2012

Sander C.A., Flaig M.J., Starz H., Gummer M., Haraida S. - Histopathologie des malignen Melanoms. In: Manual Malignes Melanom: Tumorzentrum München, 5. Auflage, 2000

Smit L. H.M., Korse C.M., Hart A. A.M., Bonfrer J. M.G., Haanen J. B.A.G., Martijn Kerst J., Nieweg O.E., de Gast G.C. - Normal values of serum S-100B predict prolonged survival for stage IV melanoma patients - European Journal of Cancer Volume 41, Issue 3 , Pages 386-392, February 2005

Terhorst D. - Basics Dermatologie. Urban&Fischer, 2. überarbeitete Auflage; 2009

Testori A., De Salvo G.L., Montesco M.C., Trifirò G., Mocellin S., Landi G., Macripò G., Carcoforo P., Ricotti G., Giudice G., Picciotto F., Donner D., Di Filippo F., Soteldo J., Casara D., Schiavon M., Vecchiato A., Pasquali S., Baldini F., Mazzarol G., Rossi C.R. - Italian Melanoma Intergroup - Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,313 patients (SOLISM-IMI). Ann Surg Oncol 2009; 16:2018–2027

Thompson J.F., McCarthy W.H., Bosch C.M., O'Brien C.J., Quinn M.J., Paramesvaran S., Crotty K., McCarthy S.W., Uren R.F., Howman-Giles R. - Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. Melanoma Res 1995; 5:255-60

Turzynski A., Gocht A., Lebeau A., Leuenroth S. - Gemeinschaftspraxis Pathologie Lübeck, <http://www.pathologen-luebeck.de>, © 2001-2014

Vogt H., Wengenmair H., Kopp J., Dorn R., Gröber S., Heidenreich P. - Der Sentinel-Lymphknoten (SLN): prä- und intraoperative nuklearmedizinische Diagnostik. Der Nuklearmediziner 1999; 22: 233–242

Volkenandt M., Gerd Plewig G., Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München - Manual Malignes Melanom: Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität, 5. Auflage, 2000

Weiss M., Hahn K. - Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Manual Maligne Melanome, Tumorzentrum München, 2000

Zogakis T. G., MD; Essner R., MD; Wang H.-J., MD; Turner R. R., MD; Takasumi Y. T., MD; Gaffney R. L., MD; Lee J. H., MD; Morton D. L., MD - Melanoma Recurrence Patterns After Negative Sentinel Lymphadenectomy, Arch Surg. 2005; 140:865-872

## 9. Abkürzungsverzeichnis

AJCC – American Joint Committee of Cancer

ALM – akral-lentiginöses Melanom

FDG – Fluordesoxyglukose

HE-Färbung - Hämatoxylin-Eosin-Färbung

HMB-45 - human melanoma black 45 – monoklonaler Antikörper

LDH – Laktatdehydrogenase, dient als Tumormarker

LK – Lymphknoten

LMM – Lentigo-maligna-Melanom

N - Anzahl

NM – noduläres Melanom

PCR – Polymerase-Kettenreaktion (engl. polymerase chain reaction)

PET – Positronen-Emissions-Tomographie

RKI – Robert Koch Institut

RT-PCR – Reverse Transkriptase Polymerase-Kettenreaktion

S-100 – Protein, welches als Verlaufmarker (Tumormarker) dient

SLN – sentinel lymph node

SLK – Sentinel-Lymphknoten

SLKB – Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

SSM – superfiziell spreitendes Melanom

SPECT - single photon emission computer tomography

SPSS – Superior Performing Software System

TMN – T=Tumor, M=Metastasen, N=Nodus (=Lymphknoten)

TU – Technische Universität

UCM – unklassifizierbares Melanom

## 10. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Histologische Einteilung des malignen Melanoms nach Garbe et al. 2005 – Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom .....	6
Abb. 2: Stadieneinteilung nach der vertikalen Tumordicke nach Breslow neu definiert mit der AJCC-Klassifikation von 2001. ....	6
Abb. 3: Stadieneinteilung des malignen Melanoms – S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; 2016 .....	8
Abb. 4: Vorhersage der 10-Jahres-Überlebensrate nach Stadieneinteilung nach AJCC – D. Terhorst 2009 .....	9
Abb. 5: M-Klassifikation nach Garbe et al. (2005) - Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom; 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Balch et al. (2001) - Final version of the American; Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2001 a; Vol 19: 3635-3648. ....	10
Abb. 6: Metastasierung des Malignen Melanoms – nach Belhocine et al. 2006 .....	11
Abb. 7: Malignes Melanom. National Cancer Institute – Visuals online ( <a href="http://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=9245">http://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=9245</a> ; March 5, 2012) .....	12
Abb. 8: Empfehlung zu den Sicherheitsabständen nach C. Rose (2016) – S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms .....	13
Abb. 9: Lymphabflussszintigraphie nach 5, 15, 20 und 25 Minuten nach peritumorale Injektion bei: Malignes Melanom des Stammes, paramedian rechts der Lendenwirbelsäule. Darstellung von 3 Lymphbahnen, davon eine zur Thoraxwand (axillär, links) und zwei zur Inguinalregion (beidseits). Nach 5 und 5,5 Stunden kommt es zur Abbildung von Sentinel-Lymphknoten (Pfeile) und sowie mehrerer nachgeschalteter Lymphknoten (offene Pfeile) – Prof. Dr. med. Peter Heidenreich et al.: Das Konzept des Wächterlymphknotens, Deutsches Ärzteblatt, Jg. 98, Heft 9, 2. März 2001 .....	18
Abb. 10: Charakterisierung des Patientenkollektivs .....	21
Abb. 11: Patientenalter bei Erstdiagnose .....	21
Abb. 12: Gesamtüberleben des untersuchten Kollektivs .....	25
Abb. 13: Zahl der Todesfälle bei positivem bzw. negativem SLK .....	26

Abb. 14: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit angegeben in Monaten für Patienten mit positiver- und negativer Sentinel-Biopsie und im Gesamtkollektiv.....	27
Abb. 15: Unterschied der Überlebenskurven abhängig von der Sentinel-Histologie. Grün: Sentinel histologische Tumorbefallen; Blau: Sentinel histologisch Tumorfrei .	27
Abb. 16: Todesfälle in Abhängigkeit vom Auftritt von Lymphknotenmetastasen.....	28
Abb. 17: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Monaten bei Patienten mit und ohne Lymphknoten-Metastasen.....	29
Abb. 18: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeit mit und ohne Lymphknoten-Metastasen. Grün: Lymphknotenmetastasen; Blau: keine Lymphknoten Metastasen .....	29
Abb. 19: Todesfälle bei Patienten mit oder ohne Organmetastasen sowie im Gesamtkollektiv .....	30
Abb. 20: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit angegeben in Monaten in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Organmetastasen .....	30
Abb. 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurve mit und ohne Organmetastasen. Grün: Organmetastasen; Blau: keine Organmetastasen. ....	31
Abb. 22: Unterschied der Überlebenszeit zwischen den einzelnen Gruppen in Abhängigkeit von Sentinel-Positivität und dem Auftritt von Metastasen.....	34