

Aus der
Universitäts-Hautklinik Tübingen

**Stellenwert der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie in der
Therapie des Lentigo-maligna-Melanoms**

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

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

vorgelegt von

Shiderova, Galina Ivanova

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. H.-M. Häfner

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. T. Wahler

Tag der Disputation: 20.09.2021

*Gewidmet
in Liebe und großer Dankbarkeit
meiner Familie und meinen Freunden*

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	7
1 Einleitung	9
1.1 Lentigo-maligna-Melanom	9
1.1.1 Epidemiologie und Klinik.....	9
1.1.2 Diagnosesicherung und chirurgische Resektion	10
1.1.3 Histologie und immunhistochemische Färbungen	11
1.1.4 Metastasierungswahrscheinlichkeit und Ausbreitungsdiagnostik ...	12
1.1.5 Sicherheitsabstände und Nachresektion	17
1.1.6 Therapie bei Metastasierung	22
1.1.7 Nachsorge.....	22
1.1.8 Prognose.....	23
1.2 Fragestellung.....	24
2 Material und Methoden	24
2.1 Probanden und Datenerfassung	24
2.2 Therapieverfahren	26
2.3 Statistische Methoden	28
2.4 Literaturrecherche.....	29
3 Ergebnisse.....	29
3.1 Merkmale des Patientenkollektivs	29
3.1.1 Geschlecht und Alter der Patienten.....	29
3.1.2 Lokalisation	30
3.1.3 Tumordicke (TD) und Clark Level	30
3.1.4 Ulzeration	30
3.1.5 Lokalrezidive und Metastasierung.....	31
3.2 Vergleich der Patienten mit durchgeführter (SLNB) und nicht durchgeführter Sentinel-lymph-node-Biopsie (N-SLNB)	31
3.2.1 Merkmale der Patienten ohne durchgeführte SLNB.....	32

3.2.1.1 Geschlecht und Alter der Patienten	32
3.2.1.2 Lokalisation	32
3.2.1.3 Tumordicke und Clark Level	32
3.2.1.4 Ulzeration	32
3.2.1.5 Lokalrezidive und Metastasierung	33
3.2.2 Merkmale der Patienten mit durchgeführter SLNB	33
3.2.2.1 Geschlecht und Alter der Patienten	33
3.2.2.2 Lokalisation	33
3.2.2.3 Tumordicke und Clark Level	34
3.2.2.4 Ulzeration	34
3.2.2.5 Lokalrezidive und Metastasierung	34
3.2.3 Ergebnisse der SLNB – Vergleich der Patienten mit positiven und negativen Sentinel-Lymphknoten (SLN).....	35
3.2.4 Prognostische Faktoren in der SLNB- und N-SLNB Gruppe (Kontrollgruppe)	35
3.2.4.1 Geschlecht	35
3.2.4.2 Alter	36
3.2.4.3 Tumordicke	36
3.2.4.4 Lokalisation des Primärtumors	37
3.2.4.5 Invasionslevel	38
3.2.4.6 Ulzeration	38
3.2.5 Metastasierung	39
3.2.5.1 Metastasierung ohne SLNB.....	39
3.2.5.2 Metastasierung mit SLNB.....	40
3.2.6 Ergebnisse von Überlebenszeitanalysen	43
3.2.6.1 Ergebnisse – Metastasenfreies Überleben (Disease-free survival, DFS)	43
3.2.6.2 Ergebnisse – Gesamtüberleben (Overall survival, OS)	43
4 Diskussion	44
4.1 SLNB und anatomische Besonderheiten beim Lentigo-maligna- Melanom.....	49

4.2 Verteilung der prognostischen Faktoren in der SLNB- und N-SLNB Gruppe	52
4.3 Metastasierungswege bei Patienten mit und ohne durchgeführter SLNB	52
4.4 Metastasenfreies Überleben bei Patienten mit und ohne durchgeführter SLNB (Disease-free survival, DFS).....	55
4.5 Gesamtüberleben bei Patienten mit und ohne durchgeführter SLNB (Overall survival, OS).....	59
5 Zusammenfassung.....	62
6 Literaturverzeichnis	64
7 Abbildungsverzeichnis	73
8 Tabellenverzeichnis.....	74
9 Erklärung zum Eigenanteil	75
10 Danksagung.....	76

Abkürzungen

ALM	Akrolentiginöses Melanom
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CLND	Complete Lymphnode Dissection (Komplette Lymphknotendisektion)
CR	Cox-Regression
CT	Computertomographie
DFS	Disease-free survival (Metastasenfreies Überleben)
DFP	Disease-free period (Metastasenfreie/Progressionsfreie Periode)
DM	Desmoplastisches Melanom
GK	Ganzkörper
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HNM	Head and neck melanoma
JÜR	Jahres-Überlebensrate
KM-Analyse	Kaplan-Meier-Analyse
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LM	Lentigo maligna
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
MIA	Melanoma-inhibitory-activity
MKC	Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie
MM	Malignes Melanom
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Zahl der Patienten
NM	Noduläres Melanom
N-SLN	Non-sentinel lymph node (Nicht-Wächterlymphknoten)
OMS	Melanoma in other sites
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RFS	Recurrence-free survival

SLN	Sentinel lymph node (Wächterlymphknoten)
SLNB	Sentinel-lymph-node-Biopsie (Wächterlymphknoten-Biopsie)
N-SLNB	Non-Sentinel-lymph-node-Biopsie (Wächterlymphknoten-Biopsie)
SSM	Superfiziell Spreitendes Melanom
TD	Tumordicke
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Lentigo-maligna-Melanom

1.1.1 Epidemiologie und Klinik

Im Rahmen eines Entartungsprozesses entsteht aus der Vorstufe einer Lentigo maligna das Lentigo-maligna-Melanom (LMM). Als Lentigo maligna (LM) wird eine intraepidermale Neoplasie atypischer Melanozyten bezeichnet [1,4]. Das klinische Bild zeigt hier zumeist eine scharf begrenzte, bräunliche Macula, die unterschiedliche Farbintensitäten aufweist und überwiegend in sonnenexponierten Körperarealen vorkommt [1,4]. Das LMM weist in der Anfangsphase neben noch nicht invasiven Anteilen einer Lentigo maligna Anteile mit Farbinhomogenität, dunkelpigmentierte knotige Anteile oder auch Ulzerationen auf (**Abbildung 1**). Auflichtmikroskopisch sieht man in die interfollikulären Räume und Hornsubstanz eindringende, graubraune und graubläuliche, follikuläre Pigmentringe [1,4] („Circle in a circle“; **Abbildung 2**).



Abbildung 1: Lentigo-maligna-Melanom: Klinisches Bild (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität Tübingen)

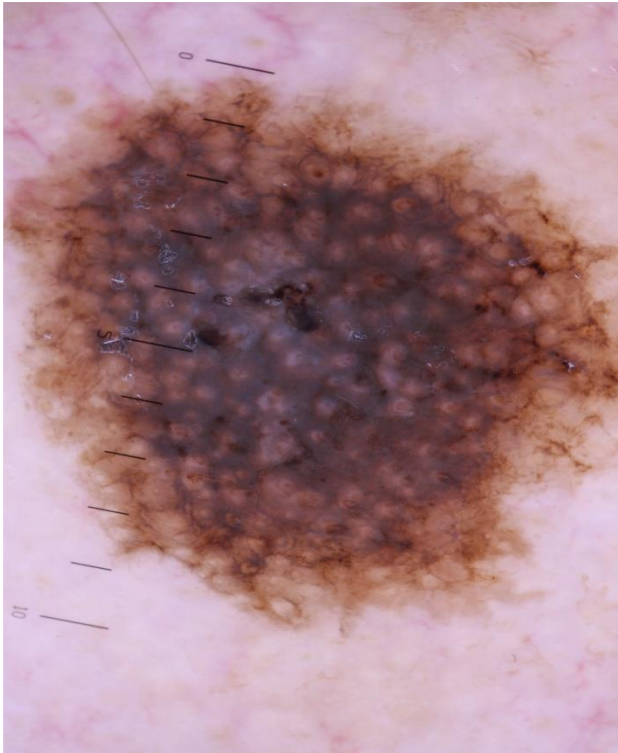


Abbildung 2: Lentigo-maligna-Melanom: Auflichtmikroskopisches Bild (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität Tübingen)

70% der LMM sind im Bereich des Gesichts und des Kopfes lokalisiert [1,4]. LMM entwickeln sich sehr langsam über mehrere Jahre oder Jahrzehnte. Das mittlere Alter bei der Diagnosestellung liegt bei 68 Jahren [1]. Das LMM beträgt ca. 8,8% aller malignen Melanome. Sie sind somit die dritthäufigste Form des „schwarzen“ Hautkrebses [1].

1.1.2 Diagnosesicherung und chirurgische Resektion

Das klinische Bild in Kombination mit der Auflichtmikroskopie sind geeignet eine klinische Verdachtsdiagnose zu stellen, die im Verlauf histologisch gesichert werden muss. Nach der aktuellen Leitlinie sollte der Tumor primär mit einem Sicherheitsabstand von ungefähr 2 mm lateral zu den sichtbar pigmentierten Anteilen exzidiert werden [2, 3]. Dieser empfohlene Abstand sollte allerdings entsprechend dem Durchmesser der Läsion angepasst werden. Aufgrund des invasiven Wachstums wird empfohlen zur Tiefe bis ins Fettgewebe zu exzidieren [3]. Bei großflächigen Tumoren mit Lokalisation im Gesicht, am Kopf oder an den Akren sollte primär eine Probebiopsie bzw. Teilexzision (Shaveexzision)

durchgeführt werden, um zunächst die Diagnose histologisch zu sichern. Im Verlauf kann dann eine Komplettextzision der Läsion geplant werden [3]. Um eine histologische Diagnosesicherung zu gewährleisten, sollte die Exzision bzw. Probebiopsie aus klinisch invasiven Anteilen (knotiger Anteil bzw. Anteile mit Farbinhomogenität) erfolgen. Nur dann kann auch eine vorläufige Tumordicke ermittelt werden [2, 3]. Es folgt eine 3D-histologische Aufarbeitung und ggf. entsprechend eine Nachresektion bis zur vollständigen Resektion (R0 Resektion). Anschließend kann dann eine entsprechende plastische Rekonstruktion mittels Hautnaht, lokale Lappenplastik oder Hauttransplantation (Spalthaut, Vollhaut) durchgeführt werden [1, 3].

1.1.3 Histologie und immunhistochemische Färbungen

Histologisch zeigen sich beim LMM zunächst Einzelzellen und später kleine Nester atypischer, zumeist stark pigmentierter Melanozyten an der dermo-epidermalen Junctionszone sowie eine dichte lineare Besiedlung des Epithels um die Haarfollikel und zum Teil der Schweißdrüsenausführungsgänge. Das Eindringen von einzelnen atypischen Melanozyten oder Melanozytennestern in höhere Schichten der Epidermis wird pagetoides Wachstum genannt [1, 4, 5]. Typisch sind eine unterschiedlich ausgeprägte solare Elastose und ein begleitendes lymphozytäres Infiltrat. Das Oberflächenepithel ist meist atrophisch. Bei dem invasiven Wachstum wird die Basalmembran vorwiegend in plaqueförmigen oder knotigen Bereichen durchbrochen, was zu unterschiedlich dichten Tumoransammlungen in der Dermis führt [4, 5]. An den lateralen Rändern des LMMs ist eine melanozytäre Hyperproliferation zu finden, die bei der Abgrenzung gegenüber dem superfiziell spreitenden Melanom (SSM) entscheidend ist [1]. Generell wird beim Verdacht auf ein malignes Melanom im Hämatoxylin-Eosin-Schnitt (HE-Schnitt) die Durchführung von immunhistochemischen Färbungen mit Melanozytenmarkern wie Protein S-100, HMB-45 Antigen, NKI/C3 und Mart1/Melan-A empfohlen [6]. Diese Untersuchungen können die Diagnose bestätigen und bei der Bewertung der Melanozytendichte und Wachstumsmuster sehr hilfreich sein, insbesondere wenn eine entzündliche Reaktion vorhanden ist [5].

1.1.4 Metastasierungswahrscheinlichkeit und Ausbreitungsdiagnostik

Bei einem malignen Melanom (MM) mit einer Tumordicke (TD) größer als 1 mm liegt ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Metastasen vor. Dieses Risiko wird durch das Vorliegen weiterer Risikofaktoren erhöht. Dazu gehören eine Ulzeration des Tumors, eine erhöhte Mitoserate und ein jüngeres Lebensalter (< 40 Jahre) [7]. Die primäre Metastasierung erfolgt meistens über die Lymphbahnen (lymphogen) und seltener hämatogen. In ca. 70% der Fälle entstehen die ersten Metastasen in der Nähe des Tumors als Satelliten-Metastasen, In-transit-Metastasen und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen. Organmetastasen treten in ca. 30% der Fälle als Erstmetastasen auf [8, 9]. Diese Daten beziehen sich auf das MM im Allgemeinen und nicht speziell auf das LMM. Alle Metastasen, die nach pathologischer Aufarbeitung nach Wächterlymphknoten-Biopsie (SLNB) oder elektiver Lymphknotendisektion entdeckt werden, werden als Mikrometastasen bezeichnet. Weiter können Makrometastasen entstehen, die klinisch sichtbar und radiologisch und sonographisch darstellbar sind. Patienten mit Mikrometastasierung im SLN haben ein 15%-20%iges Risiko Metastasen an zusätzlichen Nicht-Wächterlymphknoten (N-SLN) zu entwickeln [10, 11, 12]. Die Kopf-Hals-Melanome metastasieren lymphogen am häufigsten im Bereich der Glandula parotis und der zervikalen Lymphknoten [13, 14]. Melanome im Bereich des Gesichts, der frontalen und parietalen Kopfhaut und der Ohrmuschel drainieren laut Literatur über die am Unterkieferrand gelegenen Lymphknoten (Parotis- und Nervus-facialis-Bereich) zu den Lymphknoten am Hals [13, 14, 15]. Dorsal dieses Bereichs lokalisierte Melanome metastasieren dagegen eher in die retroaurikuläre und okzipitale Lymphknoten-Gruppe [13, 14, 15]. Fernmetastasen können in jedem Organ entstehen, aber am häufigsten sind Haut, Lunge, Gehirn, Leber, Knochen und Interstitium betroffen [8]. Lungenmetastasen werden 5 Jahre nach der Primärdiagnose bei ca. 13%-19% der Melanompatienten diagnostiziert [16]. Bei 10%-40% der Fälle metastasiert das MM ins zentrale Nervensystem [17]. Bei 2/3 aller Patienten, die an einem metastasierten MM litten, wurden ZNS-

Metastasen allerdings erst bei der Autopsie entdeckt [17]. 28% der Fernmetastasen im Stadium IV sind viszeral [18, 19].

Eine initiale Ausbreitungsdiagnostik wird bei Tumoren ab Stadium IB empfohlen [3]. Damit sollen Melanompatienten mit einer TD unter 0,8 mm mit Ulzeration oder 0,8-1,0 mm mit/ohne Ulzeration einer entsprechenden Staginguntersuchung unterzogen werden [3]. Sie umfasst neben der kompletten Inspektion des Integuments und der Schleimhäute sowie der Palpation der Lymphknotenstationen auch eine Lymphknotenultraschalluntersuchung des Abflussgebietes und die laborchemische Bestimmung des Proteins S100B [3, 20]. Bei asymptomatischen Patienten bis Stadium IIB sollten laut den aktuellen Leitlinien bildgebende Verfahren mit Ausnahme der LK-Sonographie nicht als Standard durchgeführt werden [3]. Das gilt auch für die Bestimmung von LDH und MIA. Patienten im Stadium IIC und Stadium III haben einen ähnlichen Krankheitsverlauf im Hinblick auf die Mikrometastasierung [3]. Deswegen sind die unten aufgeführten Untersuchungen ab Stadium IIC zu empfehlen. Die Stadienzuordnung, auch für das LMM, richtet sich nach der aktuellen AJCC 2016/UICC2016 Klassifikation [3] (Tabelle 1-4).

T-Klassifikation	Tumordicke	Ulzeration
Tx (Primäre Tumordicke kann nicht bestimmt werden, z.B. bei kurretiertem Primär-tumor)	Keine Angabe	Keine Angabe
T0 (Kein Anhalt für einen Primärtumor, z.B. bei okkultem Melanom oder komplett regressivem Primärtumor)	Keine Angabe	Keine Angabe
Tis (Melanoma In-situ)	Keine Angabe	Keine Angabe
T1	≤ 1.0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T1a	< 0.8mm	ohne Ulzeration
T1b	< 0.8mm	mit Ulzeration
	0.8 mm – 1.0 mm	mit/ohne Ulzeration
T2	>1.0–2.0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T2a	>1.0–2.0 mm	ohne Ulzeration
T2b	>1.0–2.0 mm	mit Ulzeration
T3	>2.0-4.0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T3a	>2.0-4.0 mm	ohne Ulzeration
T3b	>2.0-4.0 mm	mit Ulzeration
T4	> 4.0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T4a	>4.0 mm	ohne Ulzeration
T4b	>4.0 mm	mit Ulzeration

Tabelle 1: T-Klassifikation des malignen Melanoms in Bezug auf die Tumordicke

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

Tabelle 2: M-Klassifikation beim malignen Melanom

N-Klassifikation	Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten	Vorhandensein von Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikro satelliten-Metastasen
Nx	Regionale Lymphknoten wurden nicht beurteilt (z.B. keine Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt, regionale Lymphknoten bereits andersweitig entfernt). Für T1-klassifizierte Melanome ist die pathologische Klassifizierung (pN) nicht oligat; es soll die klinische Klassifizierung (cN) angewandt werden.	Nein
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar	Nein
N1	Ein metastatisch befallener Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen OHNE einen metastatisch befallenen Lymphknoten	
N1a	Ein klinisch "okkult" metastatisch befallener Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N1b	Ein klinisch metastatisch befallener Lymphknoten	Nein
N1c	Kein regionärer metastatisch befallener Lymphknoten	Ja
N2	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit einem metastatisch befallenen Lymphknoten	
N2a	Zwei oder drei klinisch "okkulte" metastatisch befallene Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N2b	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mind. ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde.	Nein
N2c	Ein metastatisch befallener Lymphknoten ("okkult" oder klinisch diagnostiziert)	Ja
N3	Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit zwei oder mehr metastatisch befallenen Lymphknoten ODER „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat OHNE Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen	
N3a	Vier oder mehr klinisch "okkulte" metastatisch befallene Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N3b	Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mind. ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde.	Nein
N3c	Zwei oder mehr "okkulte" oder klinisch metastatisch befallene Lymphknoten und/oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat	Ja

Tabelle 3: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom

T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation	Stadium
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
Jedes T, Tis	≥N1	M0	III
Jedes T	Jedes N	M1	IV

Tabelle 4a. Stadieneinteilung des malignen Melanoms – klinisch

T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation	Stadium
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIB
T3b	N0	M0	
T4a	N0	M0	IIC
T4b	N0	M0	
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b oder N3c	M0	IIIC
T1a/b–T2a	N1a oder N2a	M0	IIIA
T1a/b–T2a	N1b/c oder N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a–N2b	M0	
T1a–T3a	N2c oder N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Jedes N ≥N1	M0	
T4b	N1a–N2c	M0	
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Jedes T, Tis	Jedes N	M1	IV

Tabelle 4b. Stadieneinteilung des malignen Melanoms – pathologisch

Die Durchführung der SLNB wird ab einer TD von 1,0 mm und ohne das Vorliegen von klinisch erkennbaren Metastasen bei allen histologischen Melanomtypen einschließlich des LMMs empfohlen [3]. Bei zusätzlichen Risikofaktoren wie Ulzeration, erhöhte Mitoserate und Lebensalter unter 40 Jahren sollte die SLNB schon bei einer TD von 0,75-1,0 mm erfolgen [3]. Bei Verdacht auf eine lokoregionale Metastasierung oder Fernmetastasierung werden weitere organspezifische Untersuchungen zur weiteren Abklärung durchgeführt [2, 3] (Tabelle 5).

Verfahren	Melanom im Stadium I bis IIB	Melanom im Stadium IIC und III	Melanom im Stadium IV
Inspektion der Haut, Abtasten der Lymphknoten und -bahnen	+	+	+
LK-Sonographie	+ (ab Stadium IB)	+	+
Abdomen-Sonographie	-	-	+
Röntgen-Thorax	-	-	-
SLNB	+	-	-
MRT-Kopf	-	+	+
Schnittbildgebung (Ganzkörper ohne Kopf) PET-CT, CT oder MRT	-	+	+
Skelettszintigraphie	-	-	+
Tumormarker S100B	+ (ab Stadium IB)	+	+
Tumormarker LDH	-	+	+
Tumormarker MIA	-	-	-
Genmutationen BRAF, NRAS, c-kit	-	+ (ab Stadium IIIB)	+

Tabelle 5: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden in den verschiedenen Melanomstadien

1.1.5 Sicherheitsabstände und Nachresektion

Grundsätzlich sollte unter kurativer Intention eine R0 Exzision mit entsprechendem Sicherheitsabstand erfolgen. Meistens wird diese in zwei Schritten durchgeführt. Beim MM im Allgemeinen erfolgt zunächst die Komplettexzision und im Verlauf eine Nachexzision (ggf. kombiniert mit einer SLNB) mit den im Folgenden aufgeführten Sicherheitsabständen [3] (Tabelle 6):

Stadium	Tumordicke nach Breslow	Sicherheitsabstand
-	In situ	0,5 cm
T1, T2	≤1 - 2,0 mm	1 cm
T3, T4	2,01 - 4,0 mm	2 cm

Tabelle 6: Empfohlene Sicherheitsabstände nach MM-Leitlinie

Ausnahmen stellen aufgrund des lokalen Wachstums und der Lokalisation (v.a. Gesicht, Akren) das ALM und LMM dar. Hier werden sehr oft wegen der anatomischen Lokalisation reduzierte Sicherheitsabstände verwendet. Eine Exzision mit 3D-Histologie (mikrographisch kontrollierte Chirurgie (MKC)) ist grundsätzlich die Therapie der Wahl [2, 3]. Die histologische Aufarbeitung führt zu einer kompletten, lückenlosen Darstellung der dreidimensionalen Schnittländer des Präparates [21, 22]. Bei dieser Technik bestimmt man bei der Primärexzision zunächst den Sicherheitsabstand für die Exzision, der je nach Tumorgöße, Lokalisation und Tumortyp zwischen 1 und 10 mm liegt [3, 21, 22]. Der Außenrand des Präparates wird meistens bei 12.00 Uhr bezogen auf die Körperachse durch einen Faden oder Einschnitt markiert. Danach erfolgt die Entfernung des Tumors als Ganzes [21, 22]. Eine der Variationen der 3D-Histologie ist die Tübinger Torte, auch Randstreifen Methode genannt. Bei dieser Technik wird der Tumorrund kreisförmig vom Resttumor abgetrennt und in mehrere gleich große Teile geschnitten [21, 22]. Zur Beurteilung der tieferen Schichten wird ein zur Hautoberfläche Parallelschnitt durch die Basis geführt. Dieses Verfahren wird bei großen Exzisionen verwendet [21, 22]. Für kleinere Herde (bis 2 cm Durchmesser) ist die Muffin-Technik gut geeignet, die das Präparieren der Ränder und der Basis des Tumors in einer Ebene erlaubt und dadurch eine komplette Beurteilung mithilfe eines Schnittes ermöglicht [21, 22]. Zur Diagnosestellung kann zusätzlich ein Schnitt quer durch einen zentralen Anteil angefertigt werden. Zur besseren Orientierung kann das Präparat mit Farbe markiert werden [21, 22] (**Abbildung 3**).

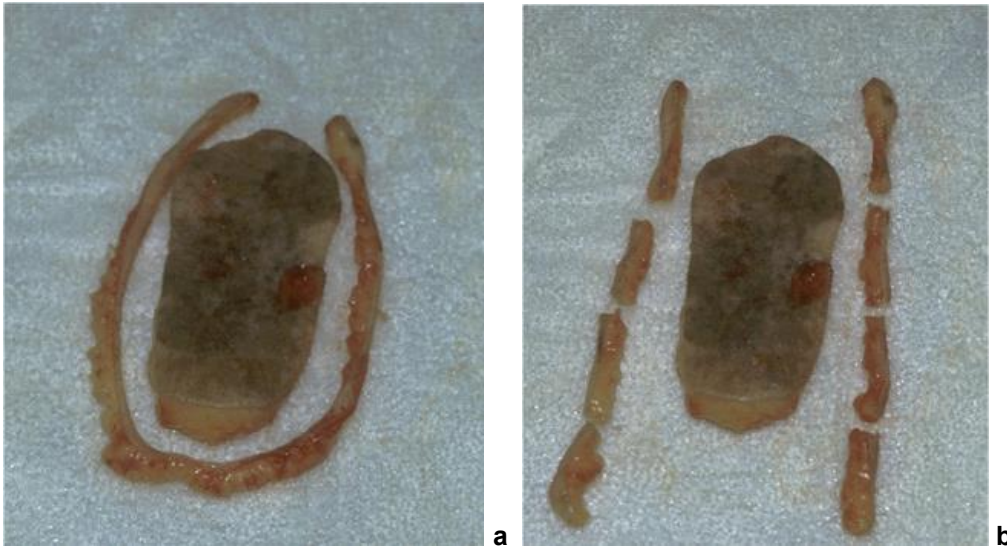


Abbildung 3: LMM-Präparat: Darstellung der Durchführung der Tübinger Torte zur Beurteilung der Randschnitte

a Kreisförmige Abtrennung des Tumorrands **b** Teilung in mehrere gleich große Teile zur Einbettung in die Kassetten (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität Tübingen)

Das entnommene Gewebe wird direkt im OP vom Operateur in Kassetten eingebettet und in Formalin fixiert. Das fixierte Gewebe kann nun entwässert und paraffiniert werden. Von den vorbereiteten Paraffin-Blöcken werden anschließend mit einem Mikrotom wenige μm dicke Schnitte angefertigt. Diese werden auf einen Objektträger aufgebracht und mit HE gefärbt [22, 94] (**Abbildung 4**). Letztlich können die Schnitte von einem Histopathologen untersucht werden. Bei Erkennen von Tumorausläufer an den Außenrändern oder an der Basis wird operativ an den entsprechenden Stellen weiter nachexzidiert und zwar so lange bis die äußersten Anschnitte 100% tumorfrei sind. Dies kann manchmal multiple Nachexzisionen notwendig machen, bis alle Tumorausläufer erfasst sind [22, 94]. Es wird dadurch bei vollständiger Entfernung des Tumors eine kurative Therapie erreicht, ohne dass gesundes Gewebe in kosmetisch und funktionell wichtigen Bereichen geopfert werden muss (**Abbildung 5**).

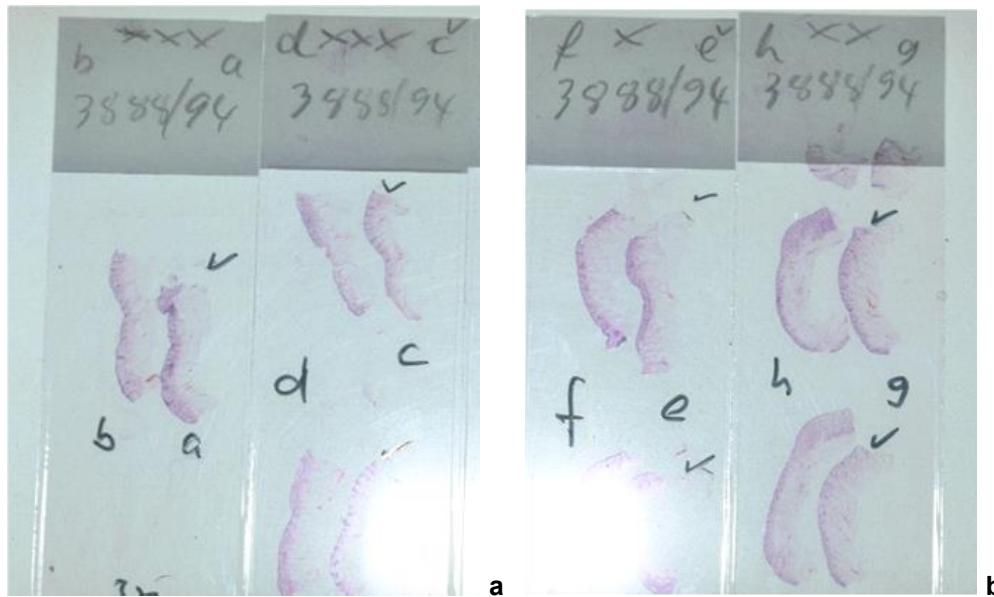


Abbildung 4: Histologische Schnitte eines LMMs nach HE Färbung

a Schnittränder 12-6 Uhr (a-d) **b** Schnittränder 6-12 Uhr (e-h) (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität Tübingen)

Die Sensitivität der 3D-Histologie reduziert das Risiko für das Auftreten von Lokalrezidiven [7]. In manchen Fällen ist eine operative Therapie nicht durchführbar oder nicht geeignet. Bei Lentigo-maligna-Melanomen kann dies aufgrund einer ausgeprägten Größenausdehnung, komplizierter Lokalisation und/oder hohem Alter des Patienten mit Komorbiditäten vorkommen. Alternativ kann hier eine primäre Radiotherapie eingesetzt werden mit der sich gute Tumorkontrollraten erzielen lassen [3].

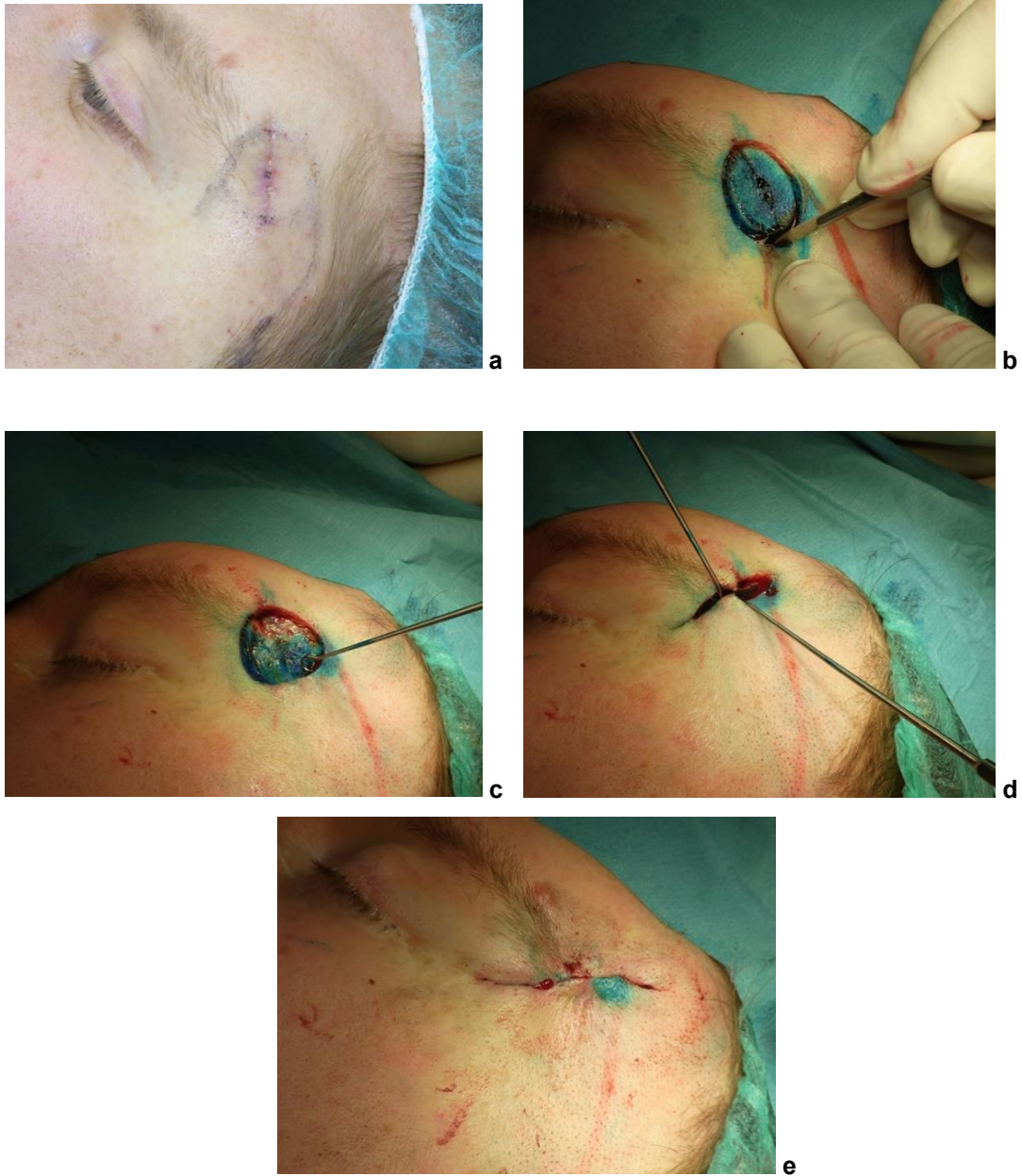


Abbildung 5: Nachexzision eines LMMs 12-12 Uhr mit anschließender 3D-Histologie
a präoperativer Befund **b** Anzeichnen der Resektionsränder 12-12 Uhr **c** intraoperativer Defekt
d Überprüfen der Spannung auf die Wundränder und Richtung des Wundverschluss
e postoperativer Befund einer Dehnungslappenplastik
 (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität Tübingen)

1.1.6 Therapie bei Metastasierung

Eine komplette Lymphknotendisektion (CLND) ist bei einem Nachweis von Mikro- und Makrometastasen im SLN oder beim Nachweis lymphogener Metastasen ohne Hinweis auf Fernmetastasierung grundsätzlich indiziert [3]. Nach der CLND kann die Durchführung einer postoperativen Radiotherapie im Bereich der entsprechenden Lymphknotenstation notwendig sein. Bei drei befallenen Lymphknoten, Kapseldurchbruch und/oder Lymphknotenmetastase >3 cm sowie bei einem lymphogenem Rezidiv wird diese zusätzliche Behandlung empfohlen [3]. Sie führt zu einer besseren Kontrolle der Tumorzellen in der befallenen Region. Eine Entfernung lokoregionaler Metastasen oder Fernmetastasen ist indiziert, wenn die Möglichkeit einer kompletten Exzision (R0-Resektion) der Metastasen besteht oder dadurch Komplikationen verhindert werden können (Ulzeration, Kompression von Organen etc.) [3]. Die R0-Resektion der Melanommetastasen kann die Prognose der Patienten deutlich verbessern [3, 23].

Weitere Therapieoptionen bestehen bei Patienten höherer Stadien mit Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen durch Unterspritzung einzelner kutaner und subkutaner Metastasen mit Interleukin und vor allem durch die Gabe neuer systemischer Therapien (BRAF-Inhibitoren, PD1-Antagonist) [88, 89, 90].

1.1.7 Nachsorge

Bei Melanompatienten sollte die Nachsorge in regelmäßigen Intervallen erfolgen. Die Kontrolluntersuchungen werden für mindestens 10 Jahre nach der Erstdiagnose durchgeführt [3] (Tabelle 7).

Stadium	Jahr 1-3	Jahr 4-5	Jahr 6-10
IA	6-mtl.	Jährlich	Jährlich
IB-IIB	3-mtl.	6-mtl.	6- bis 12-mtl.
IIC-IV	3-mtl.	3-mtl.	6-mtl.

Tabelle 7: Empfohlene Nachsorgeintervalle nach MM-Leitlinie

Diese Empfehlung beruht auf der Tatsache, dass 80% der Rezidive und ein Großteil der Zweitmelanome in den ersten Jahren nach der Primärdiagnose entstehen [3].

Ein Hautkrebsscreening wird bei jeder Nachsorgeuntersuchung durchgeführt. Ab Stadium IB werden zusätzlich eine lokoregionale Lymphknotenultraschalluntersuchung und die Bestimmung des Tumormarkers S100B empfohlen. Ab Stadium IIC sollte eine regelmäßige Schnittbildgebung (MRT-Kopf, PET-CT, GK-CT oder GK-MRT) erfolgen [3]. Nach dem Nachsorgezeitraum von 10 Jahren wird durch eine jährliche Ganzkörperkontrolle und eine regelmäßige Selbstuntersuchung durch den Patienten auf Rezidive und Zweitmelanome geachtet.

1.1.8 Prognose

Die Prognose des MMs hängt vor allem vom Stadium des Tumors bei Erstdiagnose ab. Patienten, die im Stadium I diagnostiziert werden, haben eine 10-Jahresüberlebensrate von 90%-97%, im Stadium II liegt diese Rate bei 43%-67%, im Stadium III bei 19%-28% und im Stadium IV bei 3% [26, 64]. Die Tumordicke nach Breslow, das Invasionslevel nach Clark und eine Ulzeration des Tumors sind wichtige prognostische Faktoren und für den weiteren Verlauf des primären MMs relevant.

Der Nachweis von Metastasen im SLN führt zu einer wesentlich schlechteren Prognose bei allen Melanomtypen. Das Ausmaß der Metastasierung und die Tumorzelllokalisierung im SLN sind bei allen Melanomtypen für die Prognose bedeutend, aber es gibt noch keine eindeutigen Daten über die Parameter der Ausdehnung dieser Tumorzellen und welche Aussagekraft sie besitzen [3, 10, 11, 12]. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Größe der Metastasen (Rotterdam-Kriterien), die Tumorzelllage, insbesondere die Entfernung der Metastasen von der Lymphknotenkapsel (Dewar-Kriterien), und die Kapselinfiltration für die Überlebensprognose signifikant sind [8, 11, 12, 60, 61, 62].

Sehr wichtig für die Prognose des MMs ist die Dauer bis zum Auftreten der ersten Fernmetastasen sowie die Anzahl der Metastasen und damit die Tumorlast [24, 25]. Ob bei Metastasierung eine Resektion zur Verbesserung der Prognose

durchgeführt wird, hängt von der Lokalisation der Metastasen und damit der Komplexität der Operation und dem Gesamtzustand des Patienten ab [34, 35, 36, 37]. Mit den neuen Therapieoptionen (BRAF- und MEK-Inhibitoren, PD-1 Inhibitoren) hat sich die Prognose auch bei Patienten mit viszeralen Metastasen deutlich verbessert, so dass die Indikation zur Operation in schwierigen Arealen oder bei R1 Befunden strenger gestellt wird.

Die meisten Daten über Fernmetastasen bei LMM basieren auf Betrachtung der MM im Allgemeinen. Es gibt kaum Studien, die speziell über die Fernmetastasierung des LMMs berichten. Aufgrund des langsamen horizontalen Wachstums und der späteren Metastasierung des LMMs im Vergleich zu anderen Melanomtypen ist dessen Prognose günstiger.

1.2 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Analyse und Diskussion der unten aufgeführten Aufgaben:

Beschreibung von Metastasierungswegen für Patienten mit einem LMM unter Berücksichtigung der Durchführung einer SLNB

Erhebung des metastasenfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens

Identifikation der Durchführung einer SLNB als prognoseverändernde Einflussgröße

2 Material und Methoden

2.1 Probanden und Datenerfassung

Die Studienarbeit wurde nach positiv erteiltem Votum der Ethikkommission Tübingen (Projekt-Nummer: 434/2018BO2) begonnen. Die Datenrecherche umfasste 109 Patienten, die an der Universitäts-Hautklinik Tübingen im Zeitraum von März 2005 bis November 2012 mit einem histologisch gesichertem LMM (Tumordicke \geq 1mm und Metastasenfreiheit bei Diagnosestellung) behandelt

wurden. Sie nahmen an einer Langzeitnachsorgeuntersuchung teil und wurden in Abständen von 6 Monaten in der Universitäts-Hautklinik Tübingen über die onkologische Abteilung nachuntersucht. 30 Patienten nahmen weniger als 2 Jahre an diesen Nachsorgeuntersuchungen teil, da sie entweder kurze Zeit nach der Diagnose verstarben oder die Nachsorge im Verlauf bei niedergelassenen Kollegen stattfand.

Die Datenerhebung erfolgte durch Recherche im Archiv und in der Patienten- und Arztbriefdatenbank (Akten, CDs, Bilder) der Universitäts-Hautklinik Tübingen und der Datenbank des Zentralregisters Malignes Melanom. Unter Anwendung des Programms Microsoft Excel als Datenbank wurden folgende Zieldaten erfasst:

- ✦ Alter
- ✦ Geschlecht
- ✦ Primärtumorlokalisation
- ✦ Stadium
- ✦ Primärtumordicke in Millimeter nach Breslow
- ✦ Clark Level des Primärtumors
- ✦ Sicherheitsabstand bei Primärexzision, bei Nachexzision und bis R0-Resektion
- ✦ Häufigkeit der operativen Eingriffe bis R0-Resektion
- ✦ Auftreten von Lokalrezidiven
- ✦ Auftreten von Metastasen
- ✦ SLNB, positiver und negativer SLN
- ✦ LK-Dissektion, positiver und negativer Befund
- ✦ Rekonstruktionsverfahren
- ✦ Komplikationen nach dem Primäreingriff
- ✦ Immunsuppression
- ✦ Weitere Therapien (OP, Systemtherapie, Bestrahlung)
- ✦ Auftreten von zweitem LMM
- ✦ Letzter Nachsorgetermin in der Hautklinik der Uni Tübingen
- ✦ Mediane Follow-up-Zeit in Tagen
- ✦ Todesdatum und Todesursache

2.2 Therapieverfahren

Bei allen Patienten wurde als operatives Behandlungsverfahren eine R0 Exzision mit anschließender 3D histologischer Untersuchung durchgeführt. Aufgrund der Tumordicke von $\geq 1\text{mm}$ wurde allen 109 Patienten die Durchführung einer SLNB angeboten. Bei 71 Patienten (65,1%) wurde die SLNB durchgeführt. Bei 38 Patienten (34,9%) erfolgte aufgrund des hohen Alters, sowie Nebenerkrankungen, Nicht-Auffindbarkeit des SLNs, eines veränderten Lymphabstroms durch Voroperationen oder Ablehnung des Eingriffs durch den Patienten keine Durchführung einer SLNB (Tabelle 8). In 8 Fällen (7,3%) wurde im Verlauf eine CLND durchgeführt.

Patientenkollektiv mit LMM mit TD $\geq 1\text{mm}$	Anzahl der Patienten mit durchgeführter SLNB	Anzahl der Patienten ohne durchgeführte SLNB	Anzahl der Patienten mit durchgeführter CLND
109	71	38	8

Tabelle 8: Übersicht des Patientenkollektivs

Die Durchführung der SLNB zur Detektion und histopathologischen Untersuchung des SLNs als primären Lymphknoten im Lymphabstromgebiet des Tumors wurde bei allen Patienten in Tumeszenz-Lokalanästhesie durchgeführt. Vor der Operation erfolgte zunächst eine Lymphabflussszintigraphie zur besseren Darstellung des SLNs. Dazu wurde von den Kollegen der Radiologie eine radioaktive Tracersubstanz (technetiummarkiertes Nanokolloid ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)) intrakutan in der Nähe der Tumornarbe injiziert. Über die Lymphabflusswege sollte sich das Kontrastmittel dann bestenfalls im Wächterlymphknoten anreichern. Zur Bestimmung seiner Position wurden mittels einer Gammakamera, die die radioaktive Strahlung registriert, dynamische Sequenzbilder und statische Aufnahmen in zwei Ebenen angefertigt. Die kontrastmittelreichen Regionen wurden auf der Haut des Patienten markiert (Abbildung 6a). Durch diese Hautmarkierung konnte der Operateur besser abschätzen in welcher Tiefe der SLN liegt. Bei negativem Befund und damit Nicht-Auffinden des SLNs, wurde dies von Seiten der Radiologie dem

operierenden Kollegen mitgeteilt und der entsprechende Eingriff abgesagt. Zusätzlich erfolgte teilweise circa 10 Minuten vor der Operation eine kutane Injektion von blauem Farbstoff (Patentblau) in die Narbe des Primärbefunds. Diese Farbe wurde auch über die Lymphabflusswege abtransportiert und markierte den SLN zusätzlich optisch, um das intraoperative Auffinden zusätzlich zu erleichtern (**Abbildung 6b**). Intraoperativ wurde mittels einer Gammasonde der Verlauf abführender Lymphbahnen verfolgt und der Lymphknoten mit angereicherter Tracersubstanz aufgesucht. Die Anfärbung dieses Lymphknotens mit Patentblau V bestätigte seine Rolle als SLN (**Abbildung 6c-f**). Selten markierte das Kontrastmittel zwei oder mehrere Lymphknoten. Alle angereicherten Lymphknoten wurden entfernt und histopathologisch untersucht. Die entnommenen Wächterlymphknoten wurden durch einen Pathologen befundet. Es wurden HE-Färbungen und immunhistochemische Färbungen mit den häufigsten Markern HMB45, S100B und Melan A/MART-1 durchgeführt.



a



b



c



d

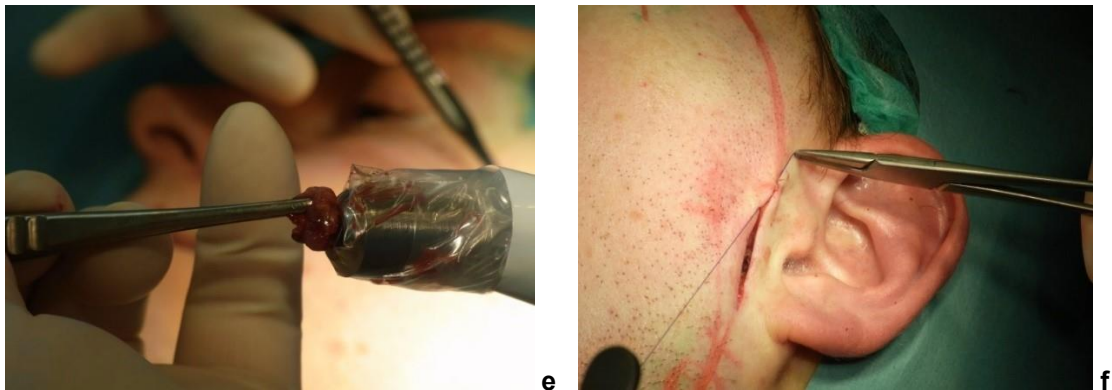


Abbildung 6a-f: Wächterlymphknoten-Biopsie (SLNB)

a Anzeichnen der radioaktiven Areale auf der Haut **b** Blaumarkierung mit dem Farbstoff Patentblau **c** intraoperative Prüfung mit der Gammasonde **d** Darstellung und Freipräparation des SLN **e** Überprüfung des entfernten Lymphknotens auf Radioaktivität mit der Gammasonde **f** Hautnaht (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität Tübingen)

Im Anschluss an die SLNB erfolgte eine Nachresektion der primären Narbe, wenn blauer Farbstoff verwendet wurde (knappe Exzision der Primärnarbe) oder wenn der Befund noch nicht in sano war. Es wurde dann kein festgelegter Sicherheitsabstand verwendet, sondern eine 3D-kontrollierte Nachexzision (je nach vorliegendem histologischen Vorbefund) durchgeführt.

Im Verlauf war das weitere Procedere in unserer Untersuchung bei negativer und positiver SLNB unterschiedlich. Bei Patienten mit negativem SLN wurden regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt. Bei Vorliegen von Metastasen im SLN wurde eine Lymphknotendissektion (CLND) angeboten.

2.3 Statistische Methoden

Die Statistik in unserer Studie wurde mittels der Softwarepakete JMP 10.0 und Graphpad Prism durchgeführt. Durch univariate Analysen und t-Tests wurde überprüft, ob zwischen den prognostischen Faktoren (Geschlecht, Alter, TD, Lokalisation, Invasionslevel und Ulzeration) und der Durchführung der SLNB ein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurde die statistische Auswertung der Überlebenszeiten durchgeführt und mit dem Long-rank-Test erfolgte die Überprüfung auf signifikante Unterschiede. Es wurden das progressionsfreie Überleben (Disease-free

survival, DFS) und das Gesamtüberleben (Overall survival, OS) des Patientenkollektivs untersucht. Für die Berechnung des DFS wurde der Zeitraum von der Primär-Operation bis zum letzten Follow-up oder zum ersten Krankheitsprogress gewählt. Für die Kalkulation des OS wurde der Zeitraum von der Primär-Operation bis zum letzten Follow-up oder zum Tod des Patienten evaluiert. Die Hazard-Ratio (HR) mit dem zugehörigen 95% Konfidenzintervall wurde in dieser Analyse als Assoziationsmaß ermittelt. Alle ermittelten p-Werte wurden mit einem Wert von unter 0,05 als statistisch signifikant betrachtet.

2.4 Literaturrecherche

Es wurde eine umfassende Literaturrecherche in den elektronischen Datenbanken von Pubmed und Medline durchgeführt. Die angegebenen Schlüsselwörter waren: lentigo maligna melanoma, head and neck melanoma, surgery, radiotherapy, chemotherapy, three-dimensional histology, sentinel lymph node biopsy, staging, prognosis, overall survival, local metastasis, distant metastasis, metastasis free survival, recurrences, recurrence free survival, prognostic factors, melanoma of the nose, melanoma of the scalp, excision, nodal observation, lymph node dissection, univariate and multivariate statistical analysis, tumour thickness, localisation, ulceration.

3 Ergebnisse

3.1 Merkmale des Patientenkollektivs

3.1.1 Geschlecht und Alter der Patienten

Das Studienkollektiv umfasste 57 (52,3%) männliche und 52 (47,7%) weibliche Patienten. Das mittlere Alter betrug 72,9 Jahre (range 40-93 Jahre). 57 Patienten (52,3%) waren im Alter zwischen 71 und 85 Jahren und 10 Patienten (9,2%) waren > 85 Jahre alt. Insgesamt waren damit 61,5% älter als 71 Jahre. 5 Patienten (4,6%) waren im Alter zwischen 40 und 55 Jahren und 37 Patienten (33,9%) im Alter zwischen 56 und 70 Jahren.

3.1.2 Lokalisation

Die häufigsten Lokalisationen des Primärtumors waren: Wange (35 Patienten, 32,1%), Ohr (22 Patienten, 20,2%), Stirn (16 Patienten, 14,7%), Capillitium (9 Patienten, 8,3%) und Schläfe (8 Patienten, 7,3%) (Abbildung 7).

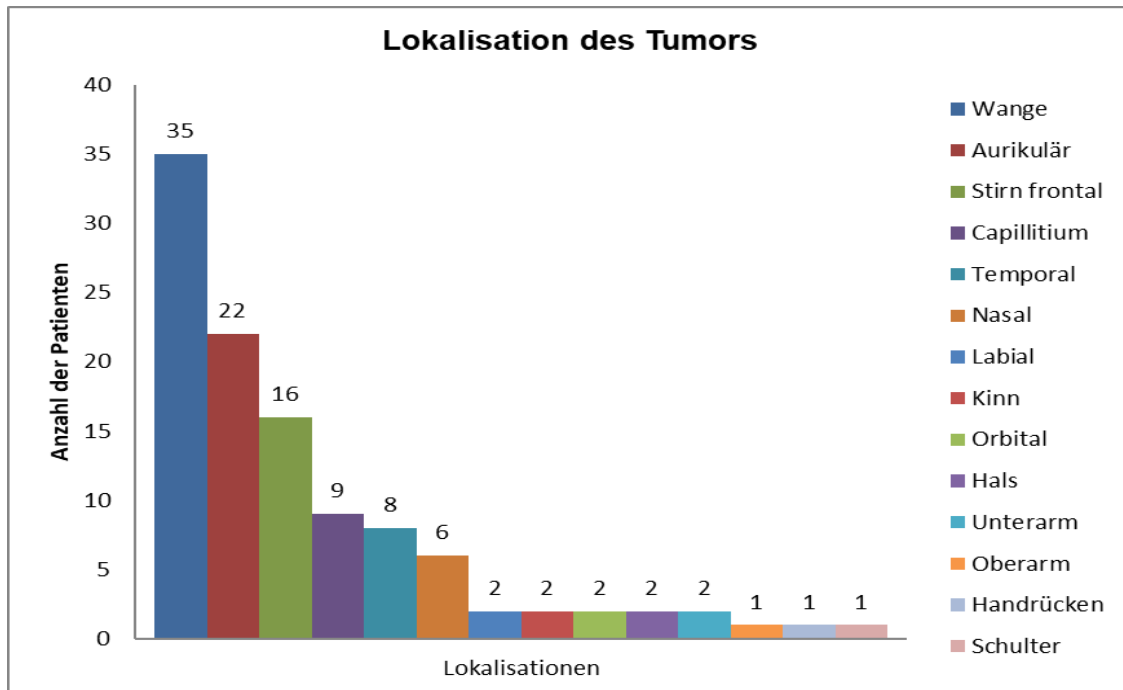


Abbildung 7: Lokalisation des Tumors

3.1.3 Tumordicke (TD) und Clark Level

Am häufigsten betrug die TD 1,00-2,00 mm (68 Patienten, 62,4%). In der Tumordickengruppe von 2,01-4,00 mm befanden sich 34 Patienten (31,2%). In 7 Fällen (6,4%) fand man ein LMM mit einer TD > 4,01 mm. Der Mittelwert der TD betrug 2,05 mm (+/- 6,4 mm; 1-7,4 mm).

Ein Clark Level I und II lag bei keinem der Patienten vor. Ein Clark Level III wurde bei 15 Patienten (13,8%), Level IV bei 83 Patienten (76,1%) und Level V bei 11 Patienten (10,1%) diagnostiziert.

3.1.4 Ulzeration

Die Ergebnisse der Histologie zeigten, dass bei 25 von 109 Patienten (22,9%) ein ulzeriertes LMM vorhanden war.

3.1.5 Lokalrezidive und Metastasierung

Nach der Operation des Primärtumors kam es bei 5 Patienten (4,6%) zu Lokalrezidiven und bei 18 Patienten (16,5%) zu Metastasen. Die Lokalrezidive traten im Durchschnitt nach 906 Tagen bei einer Zeitspanne von 2345 Tagen (210-2555 Tage) auf. Die Metastasen traten im Mittel nach 432 Tagen bei einer Zeitspanne von 1191 Tagen (69-1260 Tage) auf.

Metastasenart	Betroffene Patienten	
	n	%
LK-Metastasen	9	8,3
Viszerale Metastasen	5	4,6
Lunge/Thorax	3	2,8
Leber	3	2,8
ZNS	2	1,8
Skelett	1	0,9
Satelliten-Metastasen	6	5,5
Intransit-Metastasen	2	1,8
Hautmetastasen	1	0,9
Parotis-Metastasen	1	0,9
Metastasen in mehreren Organen	5	4,6

Tabelle 9: Metastasierung

Am häufigsten waren hierbei LK-Metastasen (9 von 109 Patienten, 8,3%). 8 von 109 Patienten (7,3%) hatten Satelliten- und Intransitmetastasen. Viszerale Metastasen (5 von 109 Patienten, 4,6%) entstanden seltener. Bei 5 von 109 Patienten (4,6%) waren 2 oder mehrere innere Organe betroffen (Tabelle 9).

3.2 Vergleich der Patienten mit durchgeführter (SLNB) und nicht durchgeführter Sentinel-lymph-node-Biopsie (N-SLNB)

Bei 71 Patienten (65,1%) wurde, wie von den MM-Leitlinien empfohlen, bei einer TD \geq 1 mm eine SLNB durchgeführt. Bei 38 Patienten (34,9%) wurde aus verschiedenen Gründen keine SLNB durchgeführt. Die häufigste Ursache war die Nicht-Auffindbarkeit des SLNs (12 Patienten, 31,6%). Weitere Gründe waren das sehr hohe Alter (8 Patienten, 21,0%) und eine bestehende Komorbidität, die den Patienten bei einem operativen Eingriff gefährdet hätte (7 Patienten, 18,4%). Von 6 Patienten (15,8%) wurde eine SLNB auch nach ausführlicher Beratung

abgelehnt. Bei 5 Patienten (13,2%) wurde auf eine SLNB aufgrund von Veränderungen im Lymphabstrom bei vorangegangenen sehr großen Eingriffen oder zeitlich lang vorbestehender Exzision des Primärbefundes verzichtet. Bei einem Patienten von der N-SLNB-Gruppe (2,6%) und bei 7 Patienten von der SLNB-Gruppe (9,9%) wurde eine CLND durchgeführt.

3.2.1 Merkmale der Patienten ohne durchgeführte SLNB (Tabelle 10)

3.2.1.1 Geschlecht und Alter der Patienten

Von den 38 Patienten ohne durchgeführter SLNB (Non-SLNB) waren 21 (55,3%) männlich und 17 (44,7%) weiblich. Das mittlere Alter bei diesen Patienten betrug 76,4 Jahre (range 40-93 Jahre).

3.2.1.2 Lokalisation

Die häufigsten Lokalisationen waren Wange (13 Patienten, 34,2%), Nase (5, 13,2%), Schläfe (5 Patienten, 13,2%), Stirn (4 Patienten, 10,5%), Capillitium (4 Patienten, 10,5%) und Ohr (4 Patienten, 10,5%). In 2 Fällen (5,3%) lag der Primärtumor im Bereich der Lippe und in einem Fall (2,6%) am Kinn.

3.2.1.3 Tumordicke und Clark Level

Der Mittelwert der TD betrug 2,08 mm (+/- 4,5 mm; 1-5,5 mm). 23 Patienten (60,5%) hatten eine TD zwischen 1,00-2,00 mm, 13 Patienten (34,2%) zwischen 2,01-4,00 mm, 2 Patienten (5,3%) > 4,01 mm.

Clark Level III lag bei 7 Patienten (18,4%), Level IV bei 27 Patienten (71,1%) und Level V bei 4 Patienten (10,5%) vor.

3.2.1.4 Ulzeration

In der histologischen Untersuchung zeigte sich bei 7 von 38 Fällen (18,4%) eine Ulzeration.

3.2.1.5 Lokalrezidive und Metastasierung

Nach der Operation des Primärtumors kam es bei 3 Patienten (7,9%) zu Lokalrezidiven und bei 9 (24,0%) zu Metastasen. Die Lokalrezidive traten im Mittel nach 1062 Tagen bei einer Zeitspanne von 2345 Tagen (210-2555 Tage) auf. Die Metastasen traten im Mittel nach 310 Tagen bei einer Zeitspanne von 1153 Tagen (77-1230 Tage) auf. Am häufigsten waren Satelliten-Metastasen (4 von 9 Patienten, 44,4%) und LK-Metastasen (3 von 9 Patienten (33,3%). Lungenmetastasen traten bei 2 von 9 Patienten (22,2%) auf. In 2 Fällen (22,2%) war die Leber befallen und ebenfalls in 2 Fällen (22,2%) das ZNS. Intransitmetastasen entstanden bei 1 von 9 Patienten (11,1%). Jeweils ein Patient (11,1%) entwickelte Hautmetastasen und Skelettmetastasen. Bei 3 von 9 Patienten (33,3%) waren gleichzeitig mehrere Lokalisationen betroffen.

3.2.2 Merkmale der Patienten mit durchgeführter SLNB (Tabelle 10)

3.2.2.1 Geschlecht und Alter der Patienten

Von den Patienten mit durchgeführter SLNB waren 36 (50,7%) männlich und 35 (49,3%) weiblich. Das mittlere Alter betrug 71,1 Jahre (range 41-90 Jahre).

3.2.2.2 Lokalisation

Auch bei dieser Patientengruppe war die Wange die häufigste Lokalisation des Primärtumors (22 Patienten, 31,0 %). Am zweithäufigsten war der Tumor am Ohr lokalisiert (18 Patienten, 25,4%) und die dritthäufigste Lokalisation war die Stirn (12 Patienten, 16,9%). In 5 Fällen (7,0%) lag der Primärtumor am Capillitium, bei 4 Patienten (5,6%) an den Extremitäten. Bei 3 Patienten (4,2%) trat der Primärtumor an der Schläfe, bei 2 Patienten (2,8%) um die Augen und ebenfalls bei 2 Patienten (2,8%) am Hals auf. In einem Fall entwickelte sich das LMM an der Nase (1,4%). Das Kinn war bei einem Patienten (1,4%) betroffen und bei einem Patienten (1,4%) entstand der Tumor an der Schulter.

3.2.2.3 Tumordicke und Clark Level

Der Mittelwert der Tumordicke betrug 2,04 mm (+/- 6,4 mm; 1-7,4 mm). Bei 45 Patienten (63,4%) wurde eine TD von $\geq 1,00$ -2,00 mm festgestellt. 21 Patienten (29,6%) fanden sich in der Tumordickengruppe von 2,01-4,00 mm und 5 Patienten (7,0%) hatten eine TD > 4,01 mm.

Clark Level III lag bei 9 Patienten (12,7%), Level IV bei 55 (77,5%) und Level V bei 7 Patienten (9,9%) vor.

3.2.2.4 Ulzeration

Von den 71 Patienten hatten 18 (25,4%) ein ulzeriertes LMM.

3.2.2.5 Lokalrezidive und Metastasierung

Nach der Operation des Primärtumors kam es bei 2 Patienten (2,8%) zu Lokalrezidiven und bei 9 (13%) zu Metastasen. Die Lokalrezidive traten im Durchschnitt nach 673 Tagen bei einer Zeitspanne von 643 Tagen (351-994 Tage) auf. Die Metastasen kamen im Durchschnitt nach 553 Tagen bei einer Zeitspanne von 1191 Tagen (69-1260 Tage) vor. Am häufigsten waren LK-Metastasen (bei 6 von 9 Patienten, 66,7%). Es kam bei 2 von 9 Patienten (22,2%) zu viszeralen Metastasen. Ebenfalls 2 von 9 Patienten (22,2%) wurden von Satelliten-Metastasen befallen. Bei 1 von 9 Patienten (11,1%) wurden Parotis-Metastasen gefunden und 1 Patient (11,1%) hatte Intransit-Metastasen. Bei 2 von 9 Patienten (22,2%) waren mehrere Organe betroffen.

Klinische Merkmale	Keine SLNB: 38 Patienten n (%)	SLNB: 71 Patienten n (%)
Geschlecht		
Männlich	21 (55,3%)	36 (50,7%)
Weiblich	17 (44,7%)	35 (49,3%)
Alter		
40-59 Jahre	3 (7,9%)	6 (8,5%)
60-80 Jahre	20 (52,6%)	57 (80,3%)
>81 Jahre	15 (39,5%)	8 (11,3%)
Lokalisation		
Wange	13 (34,2%)	22 (30,99%)
Stirn	4 (10,5%)	12 (16,9%)
Capillitium	4 (10,5%)	5 (7,0%)

Nase	5 (13,2%)	1 (1,4%)
Schläfe	5 (13,2%)	3 (4,2%)
Aurikulär	4 (10,5%)	18 (25,4%)
Andere	3 (7,9%)	30 (33,0%)
Tumordicke		
1-2 mm	23 (60,5%)	45 (63,38%)
2,01-4 mm	13 (34,2%)	21 (29,57%)
> 4 mm	2 (5,3%)	5 (7,04%)
Clark Level		
II	-	-
III	7 (18,4%)	9 (12,7%)
IV	27 (71,1%)	55 (77,5%)
V	4 (10,5%)	7 (9,9%)
Ulzeration		
Ja	7 (18,4%)	18 (25,4%)
Nein	31 (81,58%)	53 (48,62%)
Metastasierung		
Ja	9 (24,0%)	9 (13,0%)
Nein	29 (76,0%)	62 (87,0%)
Satelliten- und In- Transitmetastasen	5 (13,6%)	3 (4,2%)
LK-Metastasen	3 (7,9%)	6 (8,5%)
Fernmetastasen	3 (7,9%)	3 (4,2%)

Tabelle 10: Klinisch-pathologische Merkmale bei Patienten mit SLNB und ohne SLNB

3.2.3 Ergebnisse der SLNB-Biopsie – Vergleich der Patienten mit positiven und negativen Sentinel-Lymphknoten (SLN)

Von den 71 Patienten mit durchgeführter SLNB waren die Ergebnisse bei 67 Patienten (94%) negativ (metastasenfrei) und bei 4 Patienten (6%) positiv (von Tumorzellen befallen). Bei 3 der Patienten (75%) mit positivem SLN wurde eine CLND durchgeführt. Der vierte Patient lehnte eine CLND ab. Bei 4 Patienten (5,9%) mit negativem SLN erfolgte im Verlauf eine CLND.

3.2.4 Prognostische Faktoren in der SLNB- und N-SLNB Gruppe (Kontrollgruppe)

3.2.4.1 Geschlecht

Die Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen war annähernd gleich. Mittels univariater Analysemethoden ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem prognostischen Faktor „Geschlecht“ und der Variablen „SLNB“ nachweisen ($p=0,65$) (Abbildung 8).

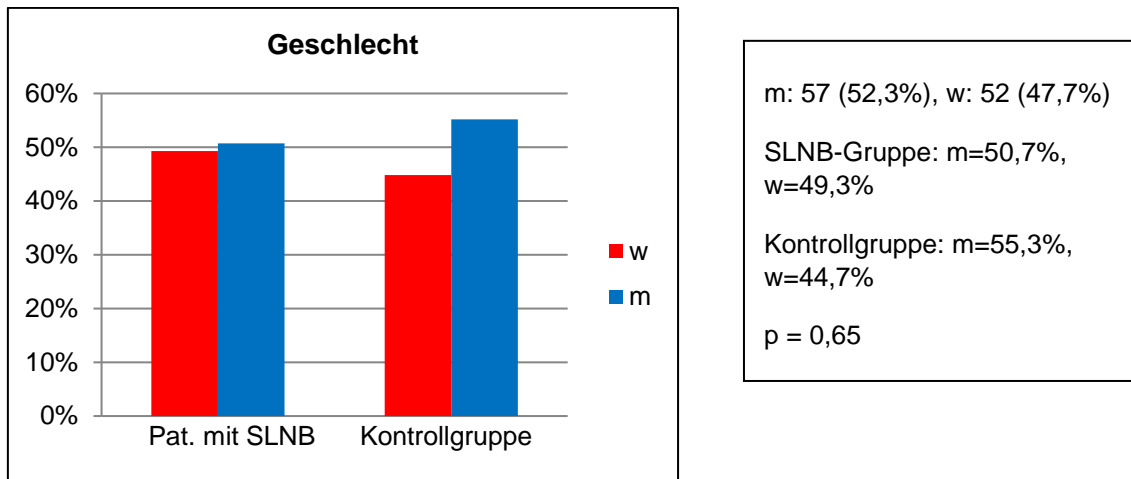


Abbildung 8: Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen

3.2.4.2 Alter

Das mittlere Lebensalter war bei den Patienten ohne durchgeführte SLNB höher als bei den Patienten mit SLNB. Mittels univariater Analysemethoden ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem prognostischen Faktor „Alter“ und der Variablen „SLNB“ nachweisen (**p=0,016**) (Abbildung 9).

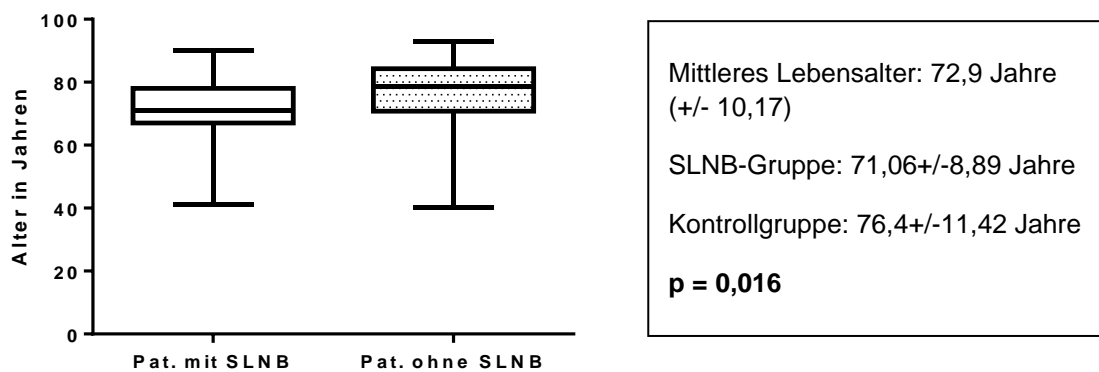
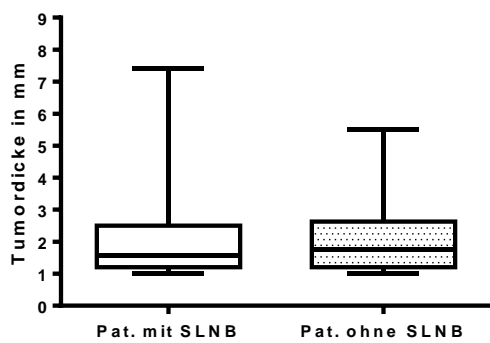


Abbildung 9: Altersverteilung in beiden Gruppen

3.2.4.3 Tumordicke

Die Verteilung der Tumordicke war in beiden Gruppen annähernd gleich. Mittels univariater Analysemethoden ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem prognostischen Faktor „Tumordicke“ und der Variablen „SLNB“ nachweisen (p=0,869) (Abbildung 10).



Mittlere Tumordicke: 2,05 mm
(+/-1,17)

SLNB-Gruppe: 2,04 mm (+/- 1,20)

Kontrollgruppe: 2,08 mm (+/- 1,07)

$p = 0,869$

Abbildung 10: Tumordickenverteilung in beiden Gruppen

3.2.4.4 Lokalisation des Primärtumors

Die häufigste Lokalisation war das Gesicht. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem prognostischen Faktor „Lokalisation“ und der Variablen „SLNB“ nachgewiesen werden ($p=0,53$) (Abbildung 11).

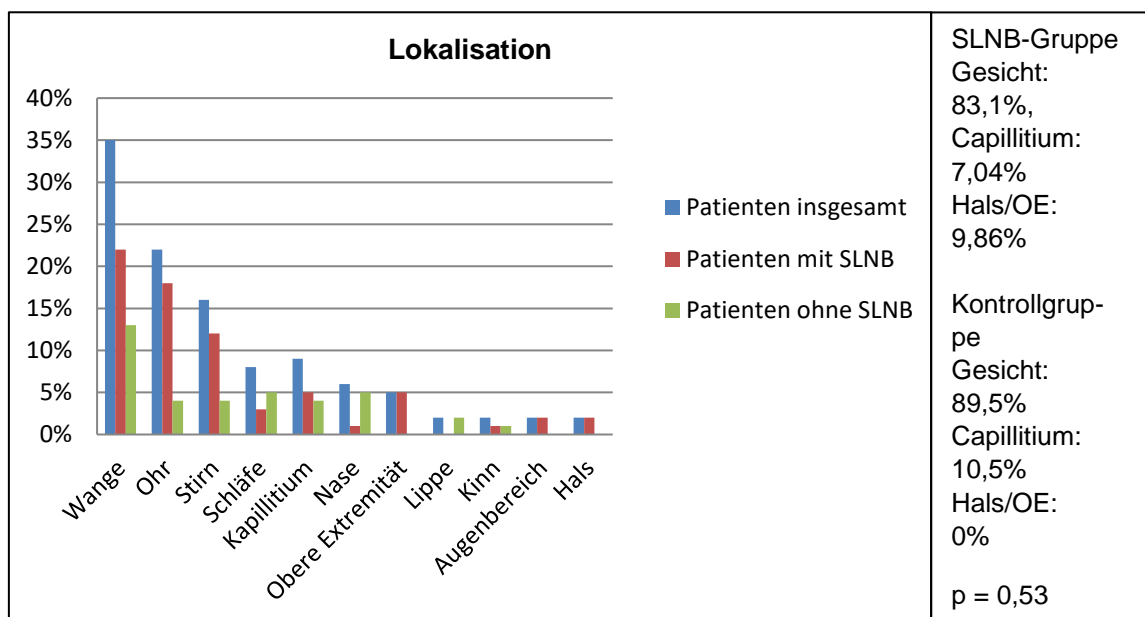


Abbildung 11: Lokalisation des Tumors in beiden Gruppen

3.2.4.5 Invasionslevel

Mittels univariater Analysemethoden wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem prognostischen Faktor „Invasionslevel“ und der Variablen „SLNB“ ($p=0,53$) nachgewiesen (**Abbildung 12**).

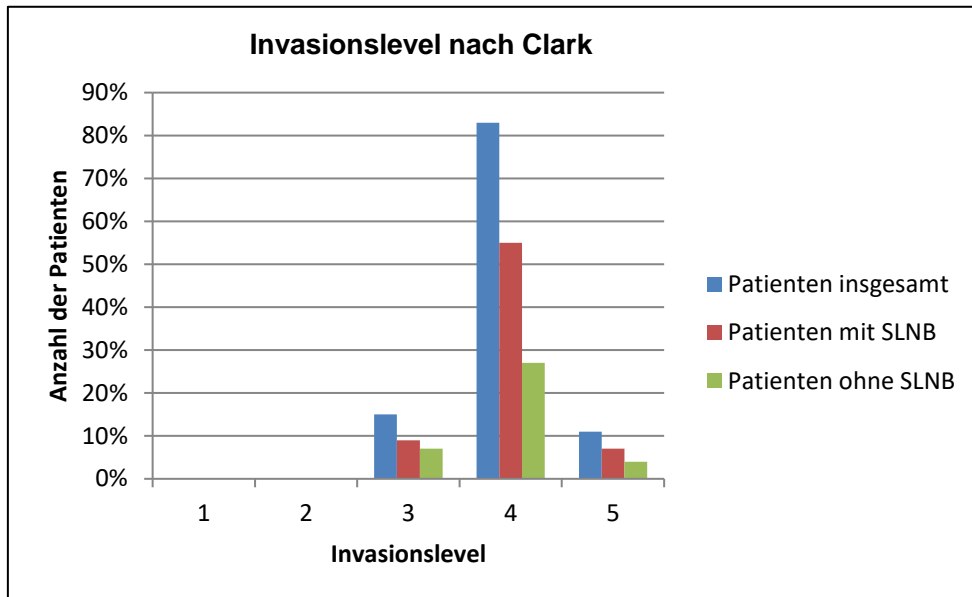


Abbildung 12: Verteilung des Invasionslevels in beiden Gruppen

3.2.4.6 Ulzeration

Durch univariate Analysemethoden wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem prognostischen Faktor „Ulzeration“ und der Variablen „SLNB“ nachgewiesen ($p=0,40$) (**Abbildung 13**).

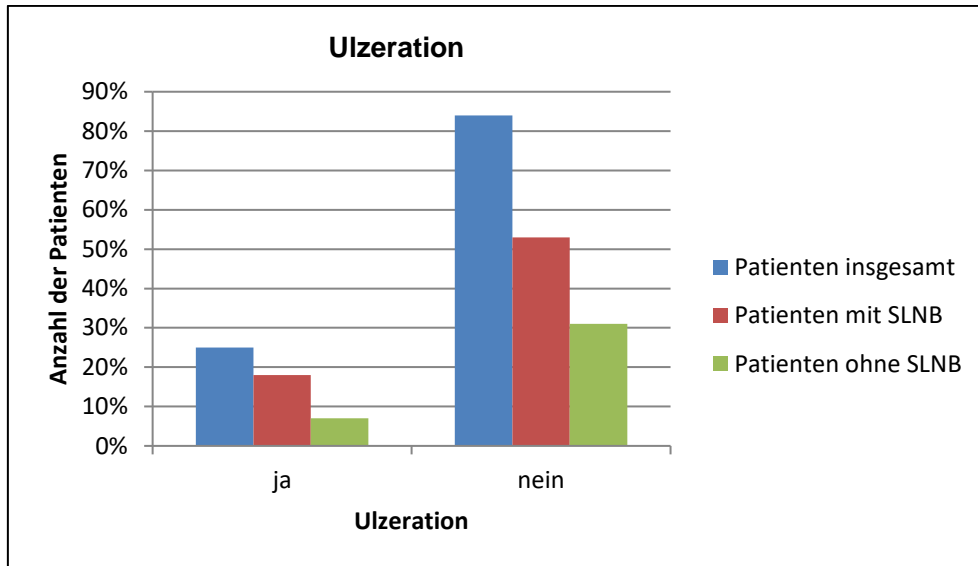


Abbildung 13: Verteilung der Ulzeration in beiden Gruppen

3.2.5 Metastasierung

3.2.5.1 Metastasierung ohne SLNB

Von den 38 Patienten ohne durchgeführte SLNB bekamen 9 (24%) Patienten Metastasen. Bei diesen Patienten fand die primäre Metastasierung in 13% der Fälle (n=5) über Satelliten- und Intransitmetastasen, in 5,3% (n=2) über LK-Metastasen und ebenfalls in 5,3% (n=2) über hämatogene Metastasen statt (**Abbildung 14a**).

Die Metastasierung im Verlauf zeigte sich in 13% der Fälle (n=5) als Satelliten- und Intransit-Metastasen, in 7,9% der Fälle (n=3) als LK-Metastasen und ebenfalls in 7,9% der Fälle (n=3) als hämatogene Metastasen. Bei 3 Patienten waren mehrere Organe (Lunge, Leber, ZNS, Skelett, Haut) betroffen (**Abbildung 14b**).

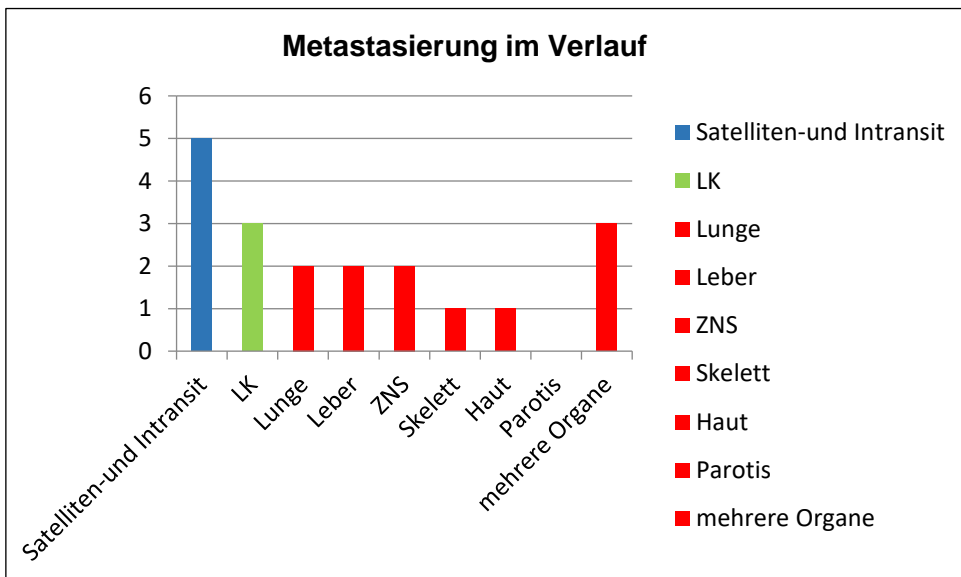
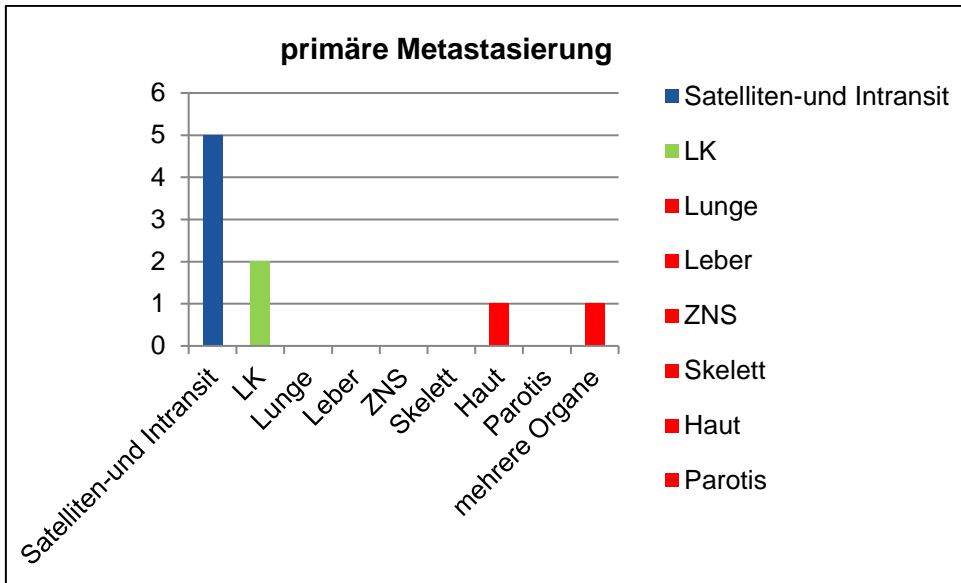


Abbildung 14: Metastasierung in der Kontrollgruppe

a Primäre Metastasierung

b Metastasierung im Verlauf

3.2.5.2 Metastasierung mit SLNB

Von den 71 Patienten mit durchgeführter SLNB bekamen 9 (13%) Patienten Metastasen. Bei diesen Patienten trat die primäre Metastasierung in 2,8% der Fälle (n=2) als Satelliten- und Intransitmetastasen, in 7,4% (n=5) als LK-Metastasen und in 2,8% (n=2) als hämatogene Metastasen auf (Abbildung 15a).

Die Metastasierung im Verlauf zeigte sich in 4,2% der Fälle (n=3) als Satelliten- und Intransitmetastasen, in 8,5% der Fälle (n=6) als LK-Metastasen und in 4,2% der Fälle (n=3) als hämatogene Metastasen. Bei 2 Patienten (2,8%) waren mehrere innere Organe befallen (**Abbildung 15b**).

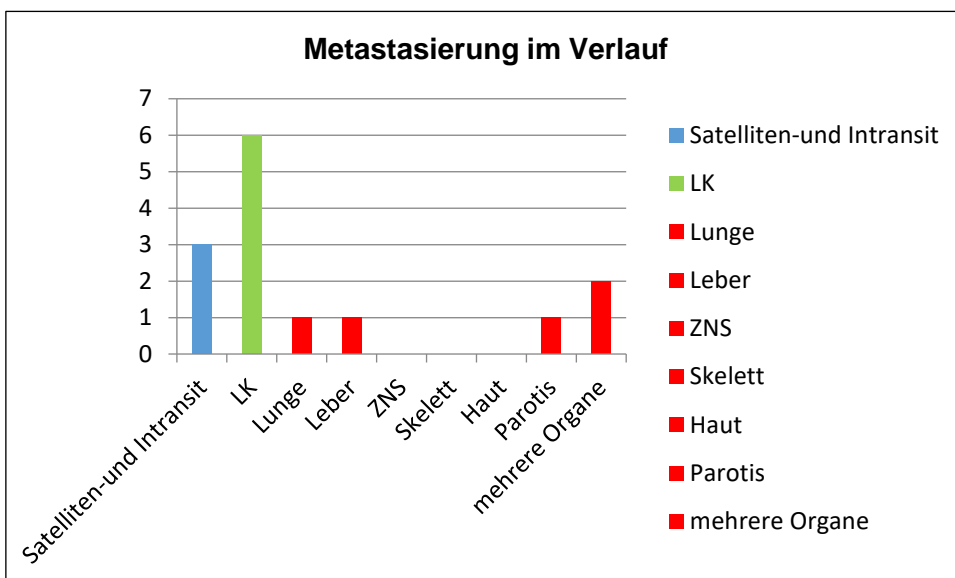
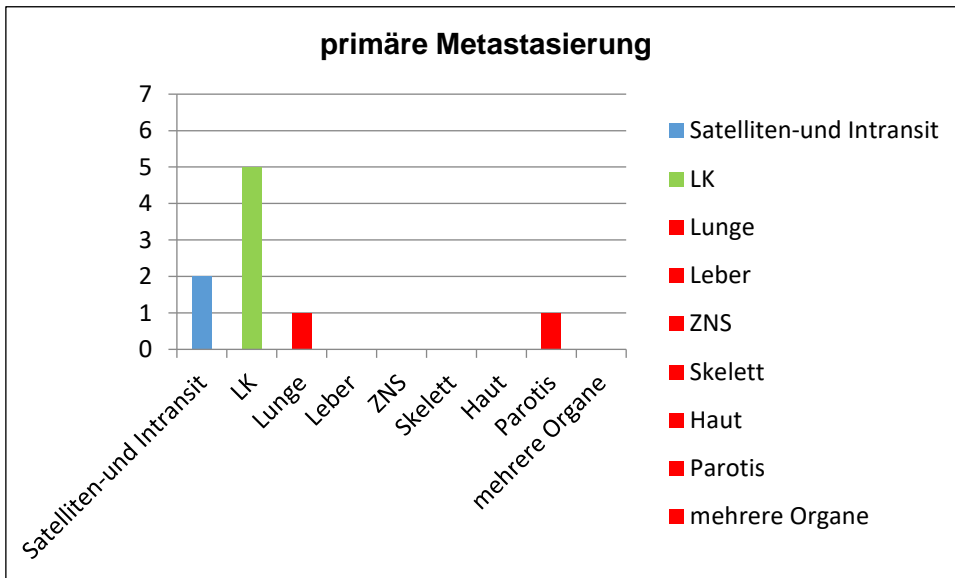


Abbildung 15: Metastasierung in der SLNB-Gruppe

a Primäre Metastasierung

b Metastasierung im Verlauf

Der Krankheitsverlauf beider Gruppen wird in Abbildung 16 als Übersicht dargestellt.

Patientenbaum

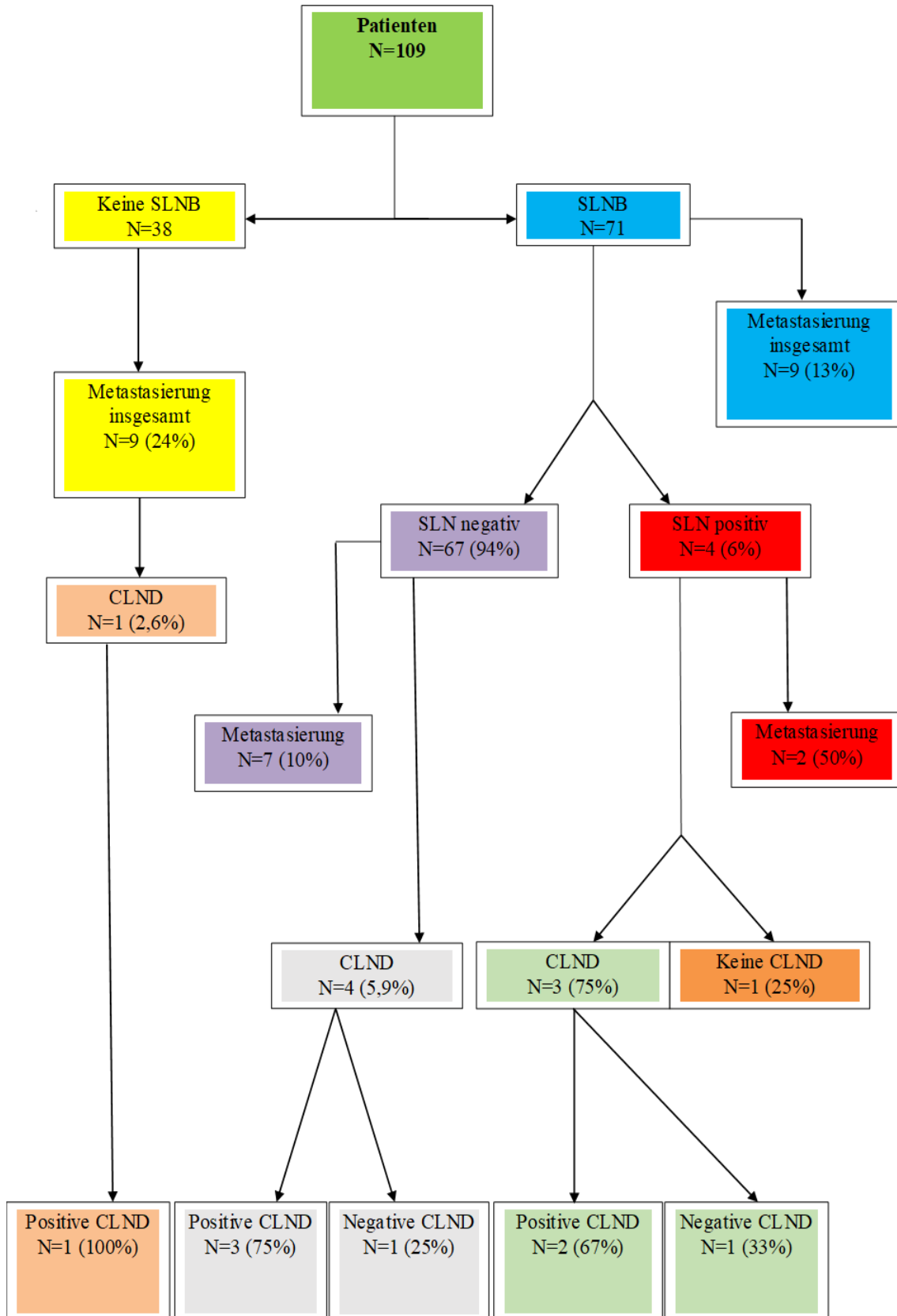


Abbildung 16: Krankheitsverlauf Übersicht

3.2.6 Ergebnisse von Überlebenszeitanalysen

3.2.6.1 Ergebnisse – Metastatenfreies Überleben (Disease-free survival, DFS)

Durch die Kaplan-Meier-Methode und das Log-rank-Test wurde das metastatenfreie Überleben (DFS) bei den Patienten mit und ohne SLNB dargestellt. In der Überlebenszeitanalyse wurden die LK- und Fernmetastasen berücksichtigt. Die Satelliten- und Intransitmetastasen wurden in diese Berechnung nicht miteinbezogen. In einem Follow-up von 5 Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied in dem progressionsfreien Überleben beider Patientengruppen (Log-rank-Test $p=0,43$). Es wurde eine Hazard-Ratio von 0,65 bei einem Konfidenzintervall von 95 % (0,2084 – 1,938) berechnet (**Abbildung 17**).

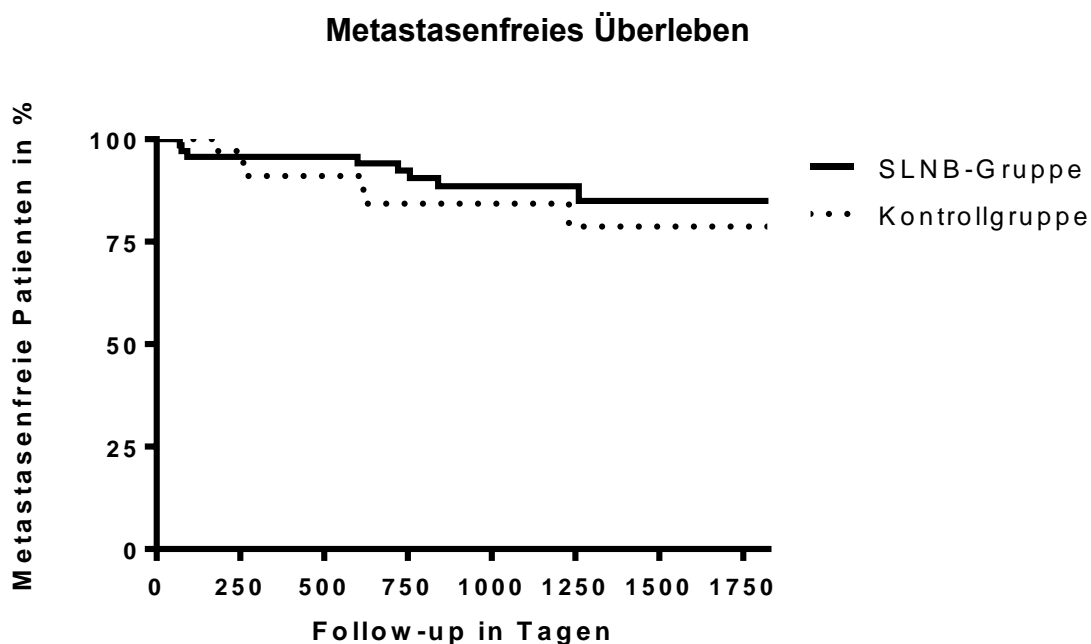


Abbildung 17: Metastatenfreies Überleben in beiden Gruppen

3.2.6.2 Ergebnisse – Gesamtüberleben (Overall survival, OS)

Das Gesamtüberleben (OS) wurde auch mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und dem Log-rank-Test dargestellt. In einem Follow-up von 5 Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied in dem Gesamtüberleben beider Patientengruppen (Log-rank-Test $p=0,12$). Es wurde eine Hazard-Ratio von 0,17 bei einem Konfidenzintervall von 95 % (0,01932 – 1,231) berechnet (**Abbildung 18**).

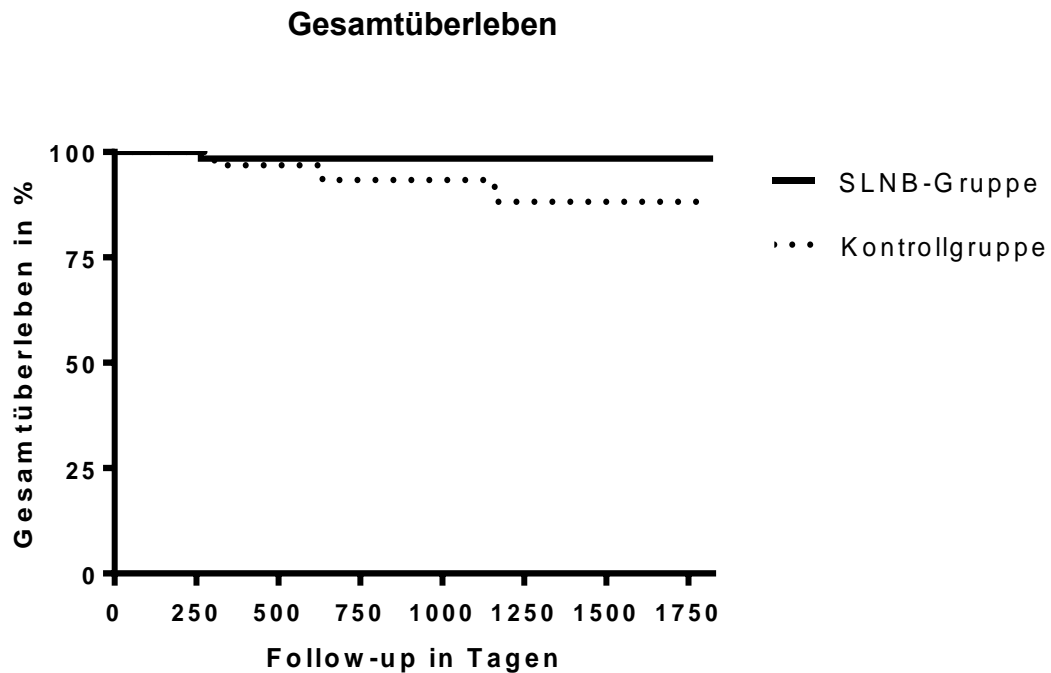


Abbildung 18: Gesamtüberleben in beiden Gruppen

4 Diskussion

Der SLN-Befund gilt beim malignen Melanom aktuell als einer der wichtigsten Faktoren zur Abschätzung der weiteren Prognose [2,3] und ist fest im ACJJ Staging System integriert [39,91]. Als wichtigste Studie wird hier Morton et al. [53,66] aufgeführt, der zeigen konnte, dass der SLN-Status in der multivariaten Analyse im SLNB-Arm der prospektiven, randomisierten MSLT-I-Studie signifikant der wichtigste Prädiktor für das Überleben ist. Allerdings beziehen sich die Empfehlungen des 8th ACJJ Staging Systems auf das MM allgemein und treffen keine Unterscheidung zum LMM im Speziellen. Die insgesamt bessere Prognose des LMMs im Vergleich zu anderen Melanomentypen, die häufig anatomisch komplexe Lokalisation der SLNs mit verzweigtem Lymphabflussgebiet im Kopf-Hals-Bereich [51, 80], sowie die niedrigere Rate an positiven SLNs [77, 81, 82, 83, 84] bei Patienten mit meist höherem Lebensalter

und mit Komorbiditäten führen zu der Frage, ob die SLNB beim LMM den gleichen Stellenwert wie bei den anderen MM Subtypen hat.

In unserem Patientenkollektiv waren 94% der SLNs negativ. Andere Studien zeigten etwas schlechtere Ergebnisse, allerdings beim MM im Allgemeinen oder bei MM im Kopf-Hals Bereich. Beim MM im Allgemeinen waren bei McMaster et al. [40] 78% und bei Chen et al. [78] 88% der SLNs negativ. Bei Leiter et al. [51] waren bei MM im Kopf-Halsbereich 88,8% der SLNs negativ und bei Agnese et al. 85,2% [54]. In der kleinen Kohorte durchgeführter SLNB bei Patienten ausschließlich mit LMM war bei Fröhlich et al. kein positiver SLN nachweisbar [92]. Insgesamt sind aber nur wenige Studien vorhanden, die den Einfluss auf die Prognose und damit auf das metastasenfreie und Gesamtüberleben beim LMM untersuchen. Weitere Ergebnisse wären hilfreich bei der Entscheidung für oder gegen das Durchführen einer SLNB in dieser speziellen Subgruppe des MMs [41].

Die wichtigsten Studien, die zum Vergleich und Diskussion herangezogen wurden, sind in Tabelle 11 einzeln aufgeführt (**Tabelle 11**). Alle Publikationen, die in der Tabelle vorhanden sind, beziehen sich zunächst auf das MM im Allgemeinen. Der Anteil der LMM in den einzelnen Studien wurde, soweit von den Autoren angegeben, vermerkt.

Studien	Anzahl der Patienten	Melanom-Typ	Metastasierungsrate	SLNB	Keine SLNB	Pos. SLN	Neg. SLN	Patienten mit neg. SLN und Metastasen	Patienten mit pos. SLN und Metastasen	Metastasen ohne SLNB
1. prospektiv	755 HNM* 131 (17,4%) OMS* 624 (82,6%)	LMM* (26% vs. 1,9%) NM* (14,5% vs. 13%) SSM* (29% vs. 53,7%) ALM* (0% vs. 3,2%)	120 (15,9%) insgesamt 23 (17,5%) nur HNM 97 (15,5%) nur OMS	755 (100%)	-	112 (14,8%) insgesamt 12 (9,2%) nur HNM 100 (16,0%) nur OMS	643 (85,2%) insgesamt 119 (90,8%) nur HNM 524 (84,0%) nur OMS	80 (10,6%) insgesamt 18 (2,4%) nur HNM 62 (8,2%) nur OMS	40 (5,3%) insgesamt 5 (0,7%) nur HNM 35 (4,6%) nur OMS	-
2. prospektiv	36 HNM	LMM (6%) NM (47%) SSM (30%)	12 (33,0%)	33 (92,0%)	3 (8,3%)	7 (21,0%)	26 (78,8%)	8 (24,2%)	3 (9,1%)	-
3. retrospektiv	477 HNM	LMM (40%) NM (28,9%) SSM (23,3%)	139 (29,1%)	259 (54,3%)	218 (45,7%)	29 (11,2%)	230 (88,8%)	46 (17,8%)	18 (7,0%)	75 (34,4%)
4. prospektiv	1560 1270 (im*- thickness) 290 (thick) HNM OMS	LMM NM SSM ALM	-	938 765 173	617 500 117	179 122 (16,0%) 57 (32,9%)	643 (84,0%) 116 (67,1%)	-	-	-
5. prospektiv	1269	LMM NM SSM ALM	293 (23,1%)	764 (769)	500	122 (16,0%)	642 (84,0%)	-	-	134 (26,8%)
6. prospektiv	382 (405) HNM- Scalp* 88 (109) HNM- Nonscalp 294 (296)	LMM (10,2% vs. 8,1%) NM (27,3% vs. 30,1%) SSM (39,8% vs. 32,7%)	68 (17,8%) Scalp: lr* 13 (15,7%), dr* 14 (16,9%) HNM: lr 12 (5,4%), dr 29 (13%)	365	17	50 (13,7%) Scalp: 18 (20,9%) HNM: 32 (11,5%)	315 (86,3%) Scalp: 68 (79,1%) HNM: 247 (88,5%)	-	-	-

7. retrospek- tiv	680 HNM 84 OMS 596	LMM (14,29% vs. 0,34%) NM (21,43% vs. 18,96%) SSM (42,86% vs. 47,15%)	-	570 HNM 57 OMS 513	110 HNM 27 OMS 83	153 (26,8%) HNM 15 (26,3%) OMS 138 (26,9%)	417 (73,2%) HNM 42 (73,7%) OMS 375 (73,1%)	-	-	-
8. retrospek- tiv	673	LMM NM SSM ALM	212 (31,5%)	296 (44,0%)	377 (56,0%)	92 (31,1%)	204 (68,9%)	Insgesamt für pos und neg. sln-→	65 (22,0%)	147 (39,0%)
9. prospektiv	45 Nase	LMM (73%) NM (11%) SSM (8,9%)	3 (6,7%)	5	40	0 (0%)	5 (100%)	0	0	3 (7,5%)
10. retrospek- tiv	854	NM (37,2%) SSM (33,1%) SKSSM* (15,6%) ALM (5,4%) SM* (4%) SSM AMM* (4,7%)	-	854	-	213 (24,9%)	641 (75,1%)	9,8%	39,4%	-

Tabelle 11: Übersicht über die Studien

1. Agnese DM et al. Head and neck melanoma in the sentinel lymph node era. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Nov;133(11):1121-4.
2. Doting EH et al. Does sentinel lymph node biopsy in cutaneous head and neck melanoma alter disease outcome? J Surg Oncol. 2006 Jun 1;93(7):564-70.
3. Leiter U et al. Sentinel lymph node dissection in head and neck melanoma has prognostic impact on disease-free and overall survival. Ann Surg Oncol. 2015 Nov; 22(12): 4073-80.
4. Morton DL et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2014; 370: 599-609
5. Morton DL et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med. 2006 Sep 28; 355(13): 1307-17.
6. Cappello ZJ et al. Sentinel lymph node status is the most important prognostic factor in patients with melanoma of the scalp. Laryngoscope. 2013 Jun; 123(6): 1411-5.
7. Guidice G et al. Sentinel lymph node biopsy in head and neck melanoma. G Chir. 2014 May-Jun; 35(5-6): 149–155.
8. Satzger I et al. Sentinel node dissection delays recurrence and prolongs melanoma-related survival: an analysis of 673 patients from a single center with long-term follow-up. Ann Surg Oncol. 2011 Feb; 18(2): 514-20

9. Jahn V et al. Melanoma of the nose: prognostic factors, three-dimensional histology and surgical strategies. Laryngoscope. 2006 Jul; 116(7):1204-11.
10. Geimer TJ et al. Stellenwert der Sentinel-Lymphonodektomie in der Therapie des malignen Melanoms: Eine 854 Patienten umfassende retrospektive Studie. Klinische Studie 2011.
***HNM**=head and neck melanoma; **OMS**=Melanoma in other sites; **LMM**=Lentigo maligna melanoma; **NM**=Nodular melanoma; **SSM**=Superficial spreading melanoma; **ALM**= Acral lentiginous melanoma; im=intermediate; **Scalp**=Capillitium; **lr**=Locoregional recurrence; **dr**=Distance recurrence; **SM**=Spitzoid melanoma; **SKSSM**=Sekundär knotiges superfiziell spreitendes Melanom; **AMM**=Andere maligne Melanome

4.1 SLNB und anatomische Besonderheiten beim Lentigo-maligna-Melanom

Das LMM nimmt unter den Melanomsgruppen aufgrund anatomischer Besonderheiten bezüglich der Durchführung der SLNB eine Sonderstellung ein. 70% der LMM befinden sich im Kopf-Hals-Bereich [1, 95]. Die SLNB ist aufgrund der komplexen Anatomie mit großen Blutgefäßen, diversen Hirnnervenästen und der Lage zu oder in den einzelnen Speicheldrüsen oft technisch anspruchsvoll (Abbildung 19).

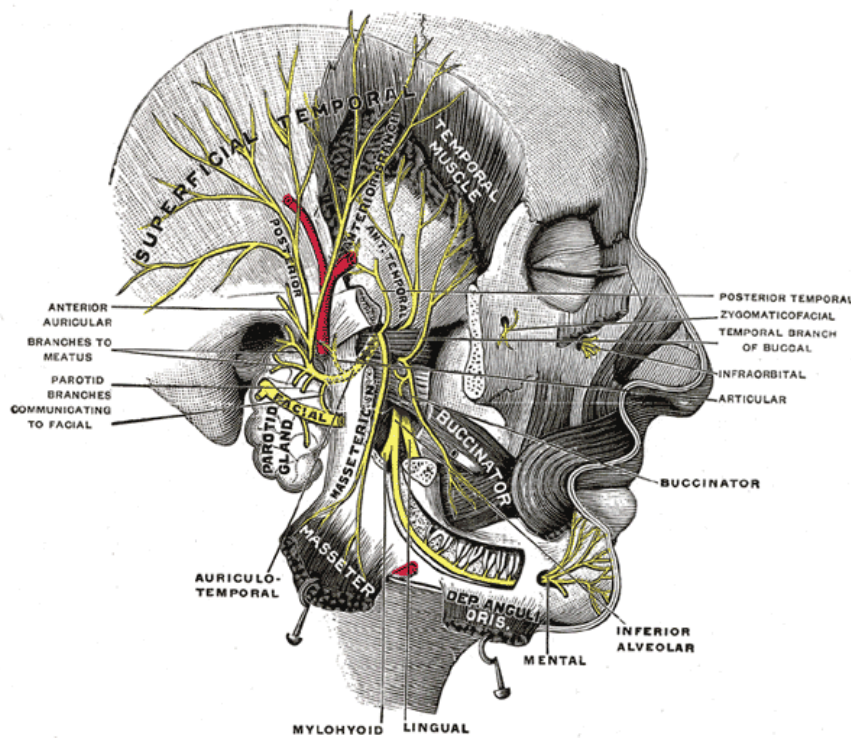


Abbildung 19: Verlauf des Nervus facialis im Gesicht (Quelle: Lewis (1918) Gray's Anatomy 20th ed: Public Domain http://www.fpnotebook.com/_media/entFacialNerveMandibularGrayBB781.gif)

Selten muss unter Abwägung von Nutzen und Risiko, vor allem vor dem Hintergrund eines prognostischen und nicht therapeutischen Eingriffs, bei Gefährdung anatomischer Strukturen ein Abbruch der Operation in Erwägung gezogen werden. In 25-30% liegt der SLN innerhalb der Ohrspeicheldrüse

(Glandula parotis). Zur Entfernung des SLNs müsste dann z.B. eine Parotidektomie durchgeführt werden [42, 43, 44]. In unserem Patientenkollektiv konnte bei allen 71 Patienten mit durchgeführter SLNB ein markierter Lymphknoten unter Schonung der anatomischen Strukturen entfernt werden. Außerdem machen die komplexen Lymphabflusswege im Kopf-Halsbereich die Markierung und Auffindbarkeit des SLNs schwieriger (**Abbildung 20**). Es werden häufig mehrere LK als SLN markiert oder durch die Verteilung kommt es zu einem abgeschwächten oder keinem Signal des entsprechenden LKs. In unserem Patientenkollektiv war der SLN bei 31,6% nicht auffindbar, so dass dann keine SLNB durchgeführt wurde.

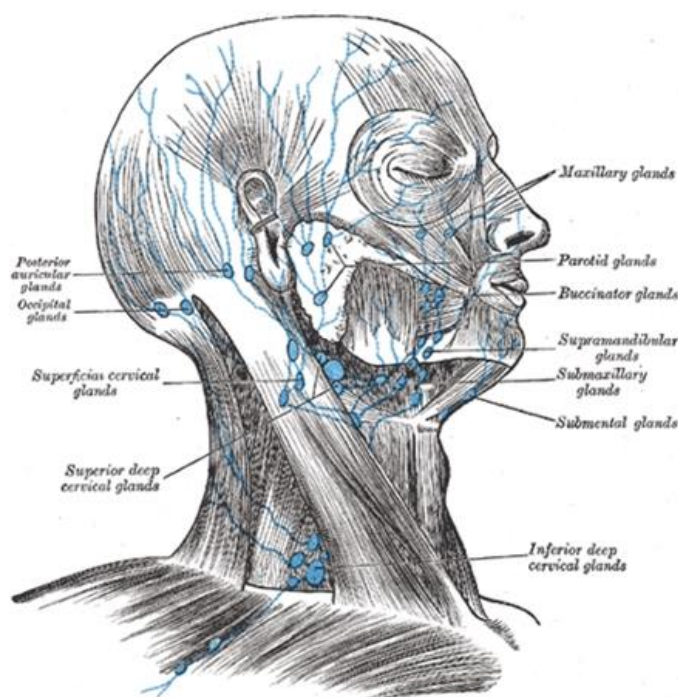


Abbildung 20: Lymphknoten im Kopf- und Halsbereich (Quelle: Henry Gray. Lizenz: Public Domain <https://www.lecturio.de/magazin/kopf-hals-anatomie-lymphgefuesse-und-ganglien/>)

Durch die Markierung von mehreren Lymphknoten als SLN kann es im Vergleich zur SLNB bei Melanomen in anderen Körperregionen zu einer hohen Rate an falsch negativen SLNs kommen [93]. Die Studie von Yee et al., welche 846 MM-Patienten mit negativer SLNB untersuchte, zeigte eine Rate von 13,2% an falsch negativen SLNs [65]. Valsecchi et al. analysierten Daten von 71 Studien mit mehr als 25.000 Patienten. Sie berichteten über Falsch-Negativ-Raten des SLNs von

0% bis 34%. Im Durchschnitt lagen Falsch-Negativ-Raten von 12,5% vor [85]. Die Analyse von Leiter et al. gab eine Falsch-Negativ-Rate von 8,3% an [51]. In Arbeiten von Morton et al. und Martin et al. ergaben sich höhere Raten falsch negativer SLNs (18-29%) [51, 66, 67].

Lymphabflusswege können zudem durch Voroperationen, z.B. größere lokale Lappenplastiken, verändert werden. Wenn Primär-OP und SLNB an verschiedenen Terminen stattfinden, können die Ergebnisse der SLNB auch falsch negativ sein. Der Grund ist eine Veränderung der Lymphabflusswege nach der Primärexzision. Diese Veränderung kann zu einem SLN führen, der nicht dem ersten vom Tumor drainierten Lymphknoten entspricht [45]. In unserer Studie wurde bei 5 Patienten (13,2%) aufgrund von Veränderungen im Lymphabstrom bei vorangegangenen sehr großen Eingriffen oder zeitlich lang vorbestehender Exzision des Primärbefundes auf eine SLNB verzichtet.

In der Literatur wird berichtet, dass ein einfacher Eingriff (Nachresektion mit Sicherheitsabstand) im Bereich des Primärmelanoms vor dem Detektieren des SLNs die SLN-Darstellung nicht signifikant beeinträchtigt [41, 46]. In ihrer prospektiven Studie konnten Trifiro et al. bei 23 von 31 Fällen zeigen, dass die präoperative Lymphabflussszintigraphie nach einer Resektion des Primärtumors (1 cm Sicherheitsabstand) postoperativ exakt wieder dargestellt werden kann [46]. Im Gegensatz dazu wurde bei den restlichen 8 Patienten in der zweiten Lymphabflussszintigraphie eine Veränderung der Lymphdrainage beobachtet. In beiden Gruppen trat keine erhöhte Rate von Lymphknotenmetastasen im weiteren Krankheitsverlauf auf. Gannon et al., Ariyan et al. und da Silva et al. berichteten ebenfalls über die Zuverlässigkeit der Lymphabflussszintigraphie nach Eingriffen im Bereich des Primärtumors (bis 1 cm Sicherheitsabstand) [47, 48, 49]. Ariyan et al. erörterten in ihrer Studie, dass sogar nach größeren Operationen mit Sicherheitsabstand von 2 cm die Lymphabflussszintigraphie verlässliche Ergebnisse liefert [48]. Allerdings sind beim LMM häufig großflächige rekonstruktive Maßnahmen, wie große lokale Lappenplastiken, erforderlich, die sehr wohl Veränderungen der komplexen Lymphabflusswege im Kopf-Hals-Bereich verursachen können. Uren et al. beschrieben schon 1999, dass

Voroperationen am Primärtumor zu Veränderungen und Einschränkungen des regionalen Lymphabflusses führen können [68].

4.2 Verteilung der prognostischen Faktoren in der SLNB- und N-SLNB Gruppe

Die Patientenmerkmale Tumordicke, Alter, Geschlecht, Lokalisation, Invasionslevel und Ulzeration des Tumors sind sehr wichtige prognostische Faktoren und wurden in unserer Studie in beiden Gruppen untersucht [51].

In unserer Studie lag das mittlere Alter bei 72,9 Jahre (+/- 10,17). In der SLNB-Gruppe waren die Patienten signifikant jünger (71,06+/-8,89 Jahre) als in der Kontrollgruppe (76,4+/-11,42 Jahre) ($p=0,016$). Vergleichbare Ergebnisse wurden auch in Studien über SLNB beim MM im Allgemeinen gezeigt. Bei Leiter et al. [51] hatten Patienten ohne durchgeführte SLNB ein höheres mittleres Lebensalter als mit SLNB ($p=0,001$). Eine Mehrzahl an jüngeren Patienten in der SLNB-Gruppe konnten auch Satzger et al. feststellen ($p=0,059$) [52]. In der Studie von Geimer et al. wurden nur Patienten mit durchgeführter SLNB untersucht. Das Auftreten positiver SLNs in den verschiedenen Altersgruppen war dabei annähernd gleich ($p=0,937$) [41]. Dies liegt natürlich daran, dass die Indikation zur SLNB bei Patienten mit höherem Lebensalter wie in unserem Kollektiv aufgrund der besseren Prognose im Vergleich zu jüngeren Patienten, sowie OP-Risiken durch Komorbiditäten deutlich zurückhaltender gestellt wird. Weitere prognostische Faktoren wie Geschlecht, Tumordicke, Lokalisation, Invasionslevel und Ulzeration des Tumors waren in unserem Kollektiv statistisch gleichmäßig verteilt. Aufgrund der bis auf das Alter gleichmäßigen Verteilung der prognostischen Faktoren, sowie der kleinen Patientenzahl ($n=109$) wurde in unserer Studie deswegen auch keine ausgleichende multivariate Cox-Analyse bezüglich der prognostischen Faktoren durchgeführt.

4.3 Metastasierungswege bei Patienten mit und ohne durchgeführter SLNB

In beiden Patientengruppen unserer Untersuchung kam es zu lokalen Satelliten- und Intransitmetastasen sowie LK- und Fernmetastasen. Die Metastasierungsrate lag bei 16,5% (18 Patienten). Ein ähnliches Ergebnis

publizierten Agnese et al. [54]. Die Arbeitsgruppe konnte eine Metastasierungsrate von 17,5% für Kopf-Hals-Melanome, von denen 26% LMM ausmachten, zeigen. Eine höhere Metastasierungsrate von 29,1% ergaben Ergebnisse in der Studie von Leiter et al., die ebenfalls Kopf-Hals-Melanome analysierte [51]. In der Publikation von Jahn et al. über Melanome an der Nase mit einem Anteil von 73% an LMM wurde eine deutlich niedrigere Metastasierungsrate von 6,7% beschrieben [58].

In unserer Studie traten bei den Patienten ohne SLNB prozentual mehr Metastasen (24%) auf. Die Metastasierung in der SLNB-Gruppe lag bei 13%. Vergleichbare Ergebnisse lieferten Leiter et al. Sie berichteten über häufigeres Auftreten von Metastasen in der Gruppe ohne SLNB (34,4%). In dem Kollektiv der Patienten mit SLNB kam es seltener zu einem Progress der Erkrankung (24,71%) [51].

In unserer Studie wurden für beide Patientengruppen die primäre Metastasierung und die Metastasierung im Verlauf analysiert. Im Vergleich beider Kohorten fielen bestimmte Unterschiede auf. In der Kontrollgruppe traten am häufigsten lokale Satelliten- und Intransitmetastasen (13%) als primäre Metastasen auf. Der Tumor hatte in dieser Gruppe in 5,3% der Fälle primär in die Lymphknoten gestreut. Eine primäre hämatogene Streuung fand bei 5,3% der Patienten statt. In der SLNB-Gruppe fand sich die primäre Metastasierung meistens in den Lymphknoten (7,4%). Die Satelliten- und Intransitmetastasen machten in der SLNB-Gruppe nur 2,8% der Erstmetastasen aus. In 2,8% der Fälle waren innere Organe primär befallen. Auffällig war der Unterschied zwischen dem Auftreten von Satelliten- und Intransitmetastasen beider Gruppen (13% zu 2,8%) (**Abbildung 14a, 15a**). Der Grund für weniger Satelliten- und Intransitmetastasen in der SLNB-Gruppe war höchstwahrscheinlich die erneute Nachexzision bei der SLNB und den dadurch entstandenen größeren Sicherheitsabstand zur gesunden Haut. Bei der Metastasierung im Verlauf zeigten sich etwas mehr hämatogene Metastasen bei den Patienten ohne SLNB (7,9%). In der SLNB-Gruppe trat eine hämatogene Metastasierung im Verlauf bei 4,2% auf. Satelliten- und Intransitmetastasen fielen im Verlauf der Erkrankung bei 13% der Patienten von der N-SLNB-Gruppe und bei 4,2% der Patienten von der SLNB-Gruppe auf. Lymphogene Metastasierung

entwickelte sich im Verlauf bei 7,9% (N-SLNB) und bei 8,5% (SLNB). Die Entwicklung von Metastasen in mehreren Organen (Lunge, Leber, ZNS, Skelett, Haut) trat bei 3 Patienten (7,9%) der N-SLNB-Gruppe und bei 2 Patienten (2,8%) der SLNB-Gruppe auf. In der Literatur findet man vergleichbare Daten, aber auch Angaben, die mit unseren Ergebnissen nicht übereinstimmen. In der Studie von Leiter et al. [51] war das Auftreten von Satelliten- und Intransitmetastasen im Beobachtungszeitraum zwischen den beiden Patientengruppen gleich (SLNB-Gruppe 8,5% und Non-SLNB-Gruppe 8,3%, $p=0,87$). Es wurde die Entwicklung von weniger LK- und Fernmetastasen in der SLNB-Gruppe beobachtet, aber es zeigte sich auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten ($p=0,07$ für LK-Metastasen und $p=0,08$ für Fernmetastasen). In der Studie von Satzger et al. war das Auftreten von primären LK-Metastasen in der SLNB-Gruppe seltener (4% in der SLNB-Gruppe und 18% in der N-SLNB-Gruppe, $p<0,001$). Primäre Satelliten- und Intransitmetastasen (SLNB-Gruppe 7% und pre-SLNB-Gruppe 10%, $p=0,191$) sowie Fernmetastasen (11% in jeder Gruppe, $p=0,959$) traten ohne einen statistisch signifikanten Unterschied in beiden Gruppen auf [52]. Ähnliche Verteilung wie bei Satzger et al. findet man in einer Publikation von Morton et al. vom Jahr 2006. Hier entwickelten sich primäre LK-Metastasen bei 4,2% der Patienten mit SLNB und bei 13% der Patienten ohne SLNB. Satelliten- und Intransitmetastasen entstanden in 5,5% der Fälle mit SLNB und in 6% der Fälle ohne SLNB. Allerdings traten bei Morton et al. prozentual mehr primäre Fernmetastasen in der SLNB-Gruppe als in der Kontrollgruppe auf (11% vs. 7,8%) [66].

Von der SLNB-Gruppe in unserer Studie hatten 4 Patienten (6%) einen positiven SLN und 2 von diesen Patienten (50%) entwickelten weitere Metastasen. Bei einem Patienten traten primär LK-Metastasen auf. Während der folgenden 5-jährigen Follow-up-Periode wurde kein weiterer Progress der Erkrankung diagnostiziert. Der andere Patient wies primäre LK-Metastasen auf und entwickelte im Verlauf weitere LK-, Satelliten- und Intransitmetastasen. Vergleichbare Resultate findet man in der Publikation von Agnese et al. Hier zeigten sich 12 Fälle (9,2%) mit positiven SLNs in der HNM-Gruppe (head and neck melanoma). Von den 12 Patienten bekamen 5 (41,7%) weitere Metastasen

(3 lokoregionäre Metastasen und 2 Fernmetastasen). Doting et al. berichteten bei Kopf-Hals-Melanomen über 7 Patienten (21%) mit positiven SLNs. Bei 2 von den 7 Patienten (29%) entstanden primär Intransitmetastasen und nur 1 Patient (14%) hatte Fernmetastasen. Leiter et al. konnten bei Melanomen im Kopf-Hals-Bereich eine SLN-Positiv-Rate von 11,2% (29 Patienten) zeigen. In 8 Fällen kam es zu einem Progress der Erkrankung mit Satelliten- und Intransitmetastasen (28,6%), in 4 Fällen (14,3%) mit regionalen LK-Metastasen und in 6 Fällen (17,9%) mit Fernmetastasen. In der Studie von Sperry et al. wurden für LMM mit TD 1-4 mm die niedrigste SLN-Positiv-Rate (0,8%) im Vergleich zu anderen Melanomtypen von derselben TD-Gruppe (SSM 7,5%, NM 9,3%, DM 2,3%) berechnet [77]. Die oben erwähnten Studien unterstützen größtenteils unsere Ergebnisse über die Metastasierungswege des LMMs. Es zeigte sich, dass beim LMM unabhängig von einer durchgeführten SLNB wahrscheinlich eine Metastasierung über Satelliten- und Intransitmetastasen, sowie Lymphknotenmetastasen im Vordergrund steht und eine hämatogene Metastasierung erst im Verlauf auftritt. Insgesamt sind nur wenige Studien über die Metastasierungswege des LMMs in der Literatur vorhanden.

4.4 Metastasenfreies Überleben bei Patienten mit und ohne durchgeführter SLNB (Disease-free Survival, DFS)

In unserer univariaten Analyse wurden Satelliten- und Intransitmetastasen ausgeschlossen und als metastasenfreies Überleben das Auftreten von LK- und hämatogenen Metastasen definiert. Trotz der prozentualen Unterschiede in der Metastasierung konnten wir bei einem Follow-up von 5 Jahren keinen statistisch signifikanten Unterschied des metastasenfreien Überlebens (DFS) zwischen den beiden Gruppen feststellen ($p=0,43$). Die 5-Jahres-DFS-Rate lag bei Patienten mit SLNB bei 85% und ohne SLNB bei 79%.

Ein ähnliches Ergebnis zeigte die Kaplan-Meier-Analyse von Leiter et al. [51]. Bei einem Follow-up von 10 Jahren konnte keine signifikante Beziehung im Hinblick auf das RFS (Recurrence-free survival= Auftreten von Satelliten-Intransitmetastasen, regionale und Fernmetastasen) zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p=0,136$). Die univariate Analyse von Leiter et al. in

Bezug auf LFS (regional lymph node metastasis-free survival) und DMFS (distant metastasis-free survival) führte ebenfalls zu keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen der SLNB-Gruppe und der Non-SLNB-Gruppe ($p=0,121$ für LFS; $p=0,225$ für DMFS). Diese Berechnungen mittels univariater Kaplan-Meier-Methode unterstützen unsere Ergebnisse. Leiter et al. [51] hatten dann zusätzlich eine multivariate Cox-Analysen für Alter, Geschlecht, Lokalisation, Tumordicke, Invasionslevel, Ulzeration und histologischen Typ durchgeführt und erst da konnte ein statistisch signifikanter Unterschied des RFS zwischen den beiden Patienten-Gruppen ($p=0,011$) beobachtet werden. Die Auswertungen des LFS und DMFS mittels Cox-Regression zeigten, dass Patienten mit SLNB ein vermindertes Risiko zur Entwicklung von LK- und Fernmetastasen besaßen ($p=0,007$ LFS; $p=0,015$ DMFS) [51]. Im Gegensatz dazu zeigten die multivariaten Analysen über Kopf-Hals-Melanome von den Autoren Patel et al. und Gomez-Rivera et al. keine signifikante Korrelation zwischen dem SLN-Status und dem DFS [69, 70].

In der Studie von Agnese et al. wurde die Zeit bis zum Auftreten der ersten Metastasen zwischen Patienten mit Melanomen im Kopf-Hals-Bereich (HNM=head and neck melanoma) und Melanomen anderer Lokalisationen (OMS=melanoma in other sites) betrachtet. In dieser Studie wurde bei allen Patienten eine SLNB durchgeführt. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden ($p=0,54$) [54].

Doting et al. untersuchten Patienten mit Melanomen im Kopf-Hals-Bereich mit durchgeführter SLNB. Zwischen den Patienten mit positiven und negativen SLNs konnte kein relevanter Unterschied bezüglich des metastasenfreien Überlebens beobachtet werden ($p<0,6133$) [55].

Von Cappello et al. wurde 2013 eine 405 Patienten umfassende Studie publiziert. Sie untersuchten Melanome, die am Capillitium (scalp) oder in anderen Kopf-Hals-Regionen (nonscalp) lokalisiert waren. Bei beiden Patientengruppen war der SLN kein statistisch signifikanter prognostischer Faktor für das metastasenfreie Überleben. In dieser Studie konnte mittels univariater und multivariater Analysen nachgewiesen werden, dass die TD nach Breslow und die

Ulzeration eine wichtige Rolle als prognostische Faktoren für das DFS beider Gruppen spielten [56].

Saltman et al. berechneten in einer Studie mit 234 Patienten mit Kopf-Hals-Melanomen das nodal-RFS (RFS bezüglich LK-Metastasen) für SLN-positive und SLN-negative Patienten für einen Zeitraum von 3 Jahren. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ($p=0,451$). Das Risiko zur Entwicklung von regionalen LK-Metastasen wurde weder durch einen negativen SLN noch positiven SLN mit zusätzlicher CLND verringert [86].

Die große Studie von Morton et al. von 2014 untersuchte ähnlich wie unsere Studie Patientengruppen mit SLNB und ohne SLNB, allerdings mit dem Unterschied, dass es Kollektive mit TD zwischen 1,2-3,5 mm und $>3,5$ mm und MM im Allgemeinen beobachtet wurden. Im Gegensatz zu unserer Analyse wurde hier ein statistisch signifikanter Unterschied in der metastasenfren Überlebenszeit zwischen der SLNB- und der Kontrollgruppe beobachtet. Die SLNB-Kohorte hatte in einem Follow-up von 10 Jahren eine deutlich bessere progressionsfreie Überlebenszeit. Der p-Wert lag bei Patienten mit TD 1,2-3,5 mm bei 0,01 und mit TD $> 3,5$ mm bei 0,03 [53].

Satzger et al. untersuchten ebenfalls MM im Allgemeinen. Sie zeigten einen deutlichen Unterschied hinsichtlich des metastasenfren Überlebens (RFS) zwischen den Fällen mit SLNB und ohne SLNB ($p<0,001$). Außerdem berechneten die Autoren speziell die Dauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen (DMFS) in beiden Gruppen. Patienten ohne SLNB bekamen früher Fernmetastasen als Patienten mit SLNB ($p=0,006$) [52].

Giudice et al. verglichen 2014 Patienten mit Melanomen im Kopf-Hals-Bereich (HNM) und anderen Körperregionen (OMS). LMM machten 14,29% der HNM und nur 0,34% der OMS aus. Der größte Teil in beiden Gruppen waren SSM (42,86% von HNM und 47,15% von OMS), gefolgt von NM (21,43% von HNM und 18,96% von OMS). Die metastasenfren Periode (DFP=disease-free period) in einem Follow-up von 5 Jahren war in der Gruppe mit Tumoren am Kopf und Hals deutlich kürzer als in den anderen Regionen. Dieses Ergebnis wurde mit den Studien über die komplexe Lymphdrainage von Pan et al. [71, 72] und

Lymphdynamik von Wallace et al. begründet [73]. Die Autoren argumentieren, dass das Netz von lympho-venösen Anastomosen und oberflächlichen okzipitalen Lymphknoten eine Route zur Ausbreitung von Metastasen zur Verfügung stellt und in der schlechten Prognose von Melanomen im Kopf-Hals-Bereich und ganz besonders am Capillitium resultiert [57].

Roka et al. publizierten 2005 eine Studie mit 309 Patienten (LMM 4%, NM 40%, SSM 34%, ALM 6%). Bei 299 Patienten (96,8%) wurde eine SLNB durchgeführt. Bei 69 Fällen (23%) war der SLN positiv und bei 230 (77%) war der SLN negativ. Die 3-Jahres-DFS-Rate lag bei Patienten mit negativen SLNs bei 82% und mit positiven SLNs bei 55%. Mittels der Kaplan-Meier-Methode wurde ein p-Wert von $<0,001$ berechnet und damit ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des metastasenfremen Überlebens zwischen den beiden Patientengruppen nachgewiesen. Die multivariaten Cox-Analysen zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den prognostischen Faktoren TD ($p<0,001$), Ulzeration ($p=0,003$) und SLN-Status ($p<0,001$) in Bezug auf das DFS [59].

2012 publizierten Elsaesser et al. eine Studie mit 1909 Melanompatienten (darunter 4,5% LMM), bei denen eine SLNB durchgeführt wurde. In 1697 Fällen (88,9%) war der SLN negativ und in 212 (11,1%) positiv. Univariate und multivariate Analysen zeigten eine statistisch signifikante Beziehung zwischen dem SLN-Befund und dem DFS ($p<0,001$ in der KM-Analyse und in der Cox-Regression) [79].

Geimer et al. verglichen Patienten mit Melanomen verschiedener histologischer Typen mit durchgeführter SLNB. Sie berichteten über deutliche Unterschiede hinsichtlich der metastasenfremen Überlebensrate zwischen SLN-negativen und SLN-positiven Patienten. In einem Follow-up von 5 Jahren hatte die SLN-negative Gruppe einen Überlebensvorteil gegenüber der SLN-positiven Gruppe (5JÜR=5-Jahres-Überlebensrate 90,1% vs. 58,1%, $p<0,001$) [41].

Jahn et al. untersuchten Patienten mit histologisch gesicherten Melanomen an der Nase. Darunter befanden sich 73,3% LMM. Die Autoren dieser Studie analysierten das RFS der Patienten, in dem sie die Zeit bis zum Auftreten von lokalen Metastasen, LK- und/oder Fernmetastasen ausgewertet hatten. Die Rate

des metastasenfren Überlebens nach 5 Jahren lag bei 93,3%. LMM zeigten in dieser Statistik eine bessere Prognose für RFS als andere Melanotypen [58]. Die Relevanz der SLNB und dementsprechend dem SLN-Status als prognostischer Faktor im Hinblick auf das metastasenfren Überleben wird in vielen Studien bestätigt. Allerdings berichten manche Autoren, wie oben beschrieben, über Patientengruppen, bei denen die SLNB die Prognose des progressionsfren Überlebens nicht oder nur unwesentlich beeinflusst. Diese Publikationen unterstützen unsere Ergebnisse und zeigen, dass die SLNB beim LMM nicht den gleichen prognostischen Stellenwert wie bei anderen Melanotypen hat.

4.5 Gesamtüberleben bei Patienten mit und ohne durchgeführter SLNB (Overall Survival, OS)

Eine für den Patienten noch wichtigere prognostische Größe als das erkrankungsfren bzw. metastasenfren Überleben ist die Gesamtüberlebenszeit, das Overall Survival (OS). Wie stark die Krebserkrankung die Lebenserwartung beeinflusst, hat die größte Bedeutung für den Betroffenen. Davon sind oft auch weitere therapeutische Maßnahmen abhängig.

In verschiedenen Studien über Melanome allgemein wurde eine erniedrigte Lebenserwartung bei bestehender Metastasierung beschrieben. Patienten mit Satelliten- und In-transit-metastasen haben eine höhere Überlebensrate als solche mit Organmetastasen [27]. Die durchschnittliche Überlebenszeit bei Organbefall sah vor der Einführung der BRAF- und MEK-, sowie der PD-1 Inhibitoren wie folgt aus: 7 Monate bei Metastasierung in einem Organ, bei Filiae in zwei Organen 4 Monate und bei drei oder mehr metastasierten Organen 2 Monate [28,64]. Laut Literatur waren bei pulmonalen Metastasen nach 2 Jahren 14% der Patienten am Leben und nach 5 Jahren nur noch 6% [29]. Mehrere Autoren berichteten, dass bei einer R0 Resektion von Lungenmetastasen eine Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensraten auf 21%-33% zu erwarten war [29, 30, 31, 32].

In einem Follow-up von 5 Jahren konnte zwischen den beiden Gruppen unserer Studie kein statistisch signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens

festgestellt werden. Die OS-Rate für die SLNB-Gruppe lag bei 98,5% und für die Kontrollgruppe bei 88,2% ($p=0,12$). Es konnte keinen Überlebensvorteil für Patienten mit entferntem SLN nachgewiesen werden. Es zeigte sich insgesamt ein sehr gutes 5-Jahres-OS für das LMM.

Die Studie von Leiter et al. führte durch eine univariate Kaplan-Meier-Analyse ebenfalls zu dem Ergebnis, dass es in einem Follow-up von 10 Jahren zwischen Melanom-Patienten mit SLNB und ohne SLNB keinen Unterschied bezüglich Gesamtüberlebenszeit gibt ($p=0,303$). Dabei hatten sie, wie schon oben erwähnt, nicht nur LMM, sondern auch andere histologische Melanotypen mit Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich untersucht [51].

Die Ergebnisse unserer Arbeit sind nur teilweise mit den Ergebnissen anderer Publikationen vereinbar, wobei keine der Arbeiten nur LMM untersucht hatte, sondern meistens Melanome im Kopf-Halsbereich.

Morton et al. konnten 2014 zwischen Patienten mit SLNB und ohne SLNB keine Unterschiede hinsichtlich der melanomspezifischen Überlebenszeit (MSS=melanoma-specific survival) nachweisen ($p=0,18$ bei Patienten mit TD 1,2-3,5 mm und $p=0,56$ bei Patienten mit TD $>3,5$ mm) [53].

Sperry et al. publizierten 2014 eine Arbeit mit 7266 Patienten mit Melanomen im Kopf-Hals-Bereich. 46% der Patienten wurden einer SLNB unterzogen und 54% bekamen keine SLNB (SLNB vs. observation). Der Anteil an LMM lag bei 8,8%. Vor der Analyse der Daten wurde ein statistisches Matching zwischen den Kohorten durchgeführt. Anhand 10 gemeinsamer Merkmale wurden 2551 passende Paare von beiden Gruppen gefunden. Die Analyse wurde somit bei insgesamt 5102 Patienten durchgeführt. Es gab zusätzlich eine Unterteilung anhand der TD der Melanome (dünn: $>0,75-1$ mm, intermediär: $>1-4$ mm und dick: >4 mm). Mittels der Kaplan-Meier-Methode wurde das erkrankungsspezifische Überleben (DSS=disease-specific survival) für einen Zeitraum von 5 Jahren berechnet. In der Gruppe mit intermediärer TD (2808 Patienten, 55%) war die 5-Jahres-DSS-Rate für Patienten in der SLNB Gruppe 89% und für Patienten in der Observation Gruppe 88% ($p=0,30$). In der multivariaten Cox-Analyse wurde ebenfalls keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Durchführung der SLNB und dem DSS ($p=0,31$) gefunden. Ähnliche Resultate zeigten sich bei der

Auswertung des DSS für das gesamte Kollektiv von 5102 Patienten. Beide Gruppen (SLNB und Observation) hatten eine 5-Jahres-DSS-Rate von 88% ($p=0,58$). Auch die multivariate Cox-Analyse zeigte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der SLNB und dem DSS ($p=0,57$) [77].

In der Studie von Jahn et al., in der Melanome an der Nase im Stadium I und II untersucht wurden, hatten die Patienten eine gute Prognose. Von dieser kleinen Kohorte mit 45 Patienten wurden nur 5 Personen (11,1%) einer SLNB unterzogen, wobei bei allen der SLN negativ war. Bei 40 Patienten (88,9%) erfolgte keine SLNB. Die Gesamtüberlebensrate für beide Gruppen zusammengerechnet lag nach 5 Jahren bei 95,6 %. [58].

In einer Studie von 2016 mit 56285 Patienten (2718 LMM, 4,8%) wurden von Chen et al. [78] mittels univariater und multivariater Analysen das OS und das MSS (melanoma-specific survival) für verschiedene Patientengruppen ausgewertet. Es wurden Fälle mit SLNB und ohne SLNB sowie mit positiven und negativen SLNs verglichen. Patienten mit SLNB hatten in einem Zeitraum von 5 Jahren eine bessere Gesamtüberlebensrate im Vergleich zu Patienten ohne SLNB (84,3% vs. 70,1%; $p<0.001$). Bezüglich des MSS hatten SLNB-Patienten eine bessere Prognose als das Kollektiv ohne SLNB (91.5% vs 90.3%; $p<0.001$). In der Gruppe mit negativen SLNs war das OS deutlich länger als in der Gruppe mit positiven SLNs (86.5% vs 68.1%, $p<0.001$). Ähnliche Ergebnisse zeigten die Berechnungen des MSSs. Ein negativer SLN-Status führte zu einer höheren Überlebensrate (93.7% vs 75.1%, $p<0.001$). In der Cox-Regression wurde der SLN-Befund als ein statistisch signifikanter Faktor in Bezug auf das OS ($p<0,001$) und das MSS ($p<0,001$) dargestellt [78].

Untersuchungen von Satzger et al. zeigten, dass die SLNB-Gruppe im Vergleich zu der Gruppe ohne SLNB (pre-SLN-Gruppe) eine verlängerte Gesamtüberlebenszeit zeigte ($p=0,049$) [52].

In der Studie von Cappello et al. war der SLN-Status das wichtigste prognostische Kriterium fürs Gesamtüberleben bei Melanomen des Capillitiums (scalp). Es wurde mittels Cox-Regression ein p-Wert von 0,03 berechnet. Allerdings führte die multivariate Analyse zu keiner statistisch signifikanten Korrelation zwischen dem SLN-Status und dem OS bei Melanomen in anderen

Kopf-Hals-Regionen (nonscalp) ($p=0,95$). Die Autoren zeigten, dass die prognostische Signifikanz des SLN-Status bei Melanomen im Kopf-Hals-Bereich (scalp und nonscalp) in Bezug auf die Melanomstelle variieren kann [56].

In einer Studie von Lideikaitė et al. von 2017 wurde für das LMM neben dem SSM (superfiziell spreitendes Melanom) die beste Überlebenszeit nachgewiesen. Nach 1 Jahr lebten 96,29% der LMM-Patienten (zum Vergleich SSM 95,51%). Nach 5 Jahren waren 89,28% der von LMM betroffenen Patienten am Leben (SSM 88,43%) und nach 10 Jahren noch 78,61% (SSM 79,32%). Allerdings analysierten die Autoren dieser Arbeit die Gesamtüberlebenszeit der Probanden ohne Bezug zu durchgeführter oder nicht durchgeführter SLNB zu nehmen. Es wurden die Unterschiede im Melanomüberleben in den verschiedenen Geschlechts- und Altersgruppen, Lokalisationen und histologischen Typen untersucht, jedoch zeigten sich diese statistisch nicht signifikant [87].

Giudice et al. berichteten insgesamt über ein kürzeres Gesamtüberleben bei Melanomen in der Kopf-Hals-Region (HNM, LMM 14,29%) im Vergleich zu anderen Lokalisationen (OMS, LMM 0,34%). Die Mortalitätsrate in der HNM-Gruppe lag bei 20,24% und in der OMS-Gruppe bei 13,93% [57]. In dieser Arbeit erfolgte leider keine Berechnung der Überlebenszeiten speziell bezüglich der durchgeführten und nicht durchgeführten SLNB.

5 Zusammenfassung

In unserer Studie wurden Patienten mit histologisch gesichertem Lentigo-maligna-Melanomen mit einer TD ≥ 1 mm und mit und ohne Durchführung einer SLNB untersucht. Die Verteilung der wichtigsten prognostischen Faktoren (TD, Invasionslevel, Ulzeration, Alter, Geschlecht, Lokalisation) zeigte in den beiden Gruppen SLNB und N-SLNB bis auf das Alter keinen Unterschied. In der Gruppe, in der keine SLNB durchgeführt wurde, war signifikant ein höheres Alter der Patienten zu finden. Dies ist auf eine strengere Indikationsstellung zur Durchführung der SLNB bei Patienten mit hohem Lebensalter und Komorbiditäten zurückzuführen.

Neben der TD wird die SLNB, speziell der SLN-Status momentan als der wichtigste prognostische Faktor des malignen Melanoms ohne Unterscheidung der Subtypen betrachtet. Die SLNB bei LMM im überwiegend Kopf-Halsbereich hatte in unserer Studie weder das metastasenfreie (DFS) noch das Gesamtüberleben (OS) der Patienten wesentlich beeinflusst. Unsere Analyse mittels der Kaplan-Meier-Methode zeigte keine Verbesserung der Überlebenszeiten von LMM-Patienten durch SLNB. Aufgrund unserer Ergebnisse des metastasenfreien (DFS) und des Gesamtüberlebens (OS), des hohen Lebensalters des Patientenkollektivs, sowie des Ausbreitungsverhaltens des LMMs (langsames Wachstum, Metastasierungswege) konnte gezeigt werden, dass die Indikation für den Eingriff der SLNB im Vergleich zu anderen Melanomsubtypen individueller gestellt werden muss. Zusätzlich zu diesen Faktoren sollte der behandelnde Arzt entscheiden, ob der Nutzen dem Risiko des einzelnen Patienten vor dem zusätzlichen Hintergrund der OP-Risiken durch die anatomischen Besonderheiten des SLNs (komplexes Lymphabflusssystem, Lage zu großen Gefäßen, Veränderung des Lymphabstroms durch Voreingriffe), die therapeutische Konsequenz eines positiven Lymphknotens (Head and Neck Dissection) und die sehr guten Möglichkeiten durch die neuen medikamentösen Therapieoptionen überwiegt.

Insgesamt ist die Studienlage über die Wertigkeit der SLNB beim LMM als diagnostisches Stagingverfahren sehr schwach, so dass es hier weitere Studien mit größeren Patientenzahlen bedarf.

6 Literaturverzeichnis

1. Szeimies R, Garbe C, Hauschild A, Kaufmann R, Landthaler M. Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie. Georg Thieme Verlag, 2010; 305-306
2. Garbe C, Eigentler T, Mühlenbein C, Schadendorf D et al. Leitlinie Malignes Melanom der AWMF, Kurzfassung. Version 3.3 – Juli 2020; https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLk_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf
3. Garbe C, Eigentler T, Mühlenbein C, Schadendorf D et al. Leitlinie Malignes Melanom der AWMF, Langfassung. Version 3.3 – Juli 2020; https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf
4. Altmeyer P. Die Online-Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Umweltmedizin: malignes Melanom: Lentigo-maligna-Melanom. <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/lentigo-maligna-melanom-2411>
5. McGuire LK1, Disa JJ, Lee EH, Busam KJ, Nehal KS. Melanoma of the Lentigo Maligna Subtype: Diagnostic Challenges and Current Treatment Paradigms. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Feb;129(2):288e-299e
6. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma Res*. 2007 Dec, 17(6): 393-9.
7. Garbe C. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer Medizin Verlag. 2006, 208
8. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauß B, Schitteck B, Rassner G, Garbe C, Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 2002 Jul; 147(1): 62-70
9. Leiter U, Meier F, Schitteck B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol*. 2004 Jul; 86(4): 172-8.
10. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Ding S, Byrd DR, Cascinelli N, Cochran AJ, Coit DG, Eggermont AM, Johnson T, Kirkwood JM, Leong SP, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sondak VK. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol*. 2010 May; 28(14): 2452-9

11. Satzger I, Völker B, Meier A, Kapp A, Gutzmer R. Criteria in sentinel lymph nodes of melanoma patients that predict involvement of nonsentinel lymph nodes. Ann Surg Oncol. 2008 Jun; 15(6): 1723-32.
12. Van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Mitra A, Newton-Bishop JA, Cook M, van der Ploeg IM, Nieweg OE, van den Hout MF, van Leeuwen PA, Voit CA, Cataldo F, Testori A, Robert C, Hoekstra HJ, Verhoef C, Spatz A, Eggermont AM. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. J Clin Oncol. 2011 Jun 1; 29(16): 2206-14
13. Byers RM, Treatment of the neck in melanoma. Otolaryngol Clin North Am. 1998 Oct; 31(5): 833-9
14. Medina JE, Ferlito A, Brandwein MS, Fisher SR, Pellitteri PK, Shaha AR, Pitman KT, Robbins KT, Rinaldo A, Silver CE, Byers RM, O'Brien CJ. Current management of cutaneous malignant melanoma of the head and neck. Acta Otolaryngol. 2002 Dec; 122(8): 900-6
15. Schmalbach C, Johnson TM, Bradford CR. The management of head and neck melanoma. Curr Probl Surg. 2006 Nov; 43(11): 781-835
16. Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, Miller CC 3rd, Burfeind WR Jr, Tyler DS, Seigler HF, Wolfe W, D'Amico TA, Harpole DH Jr. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Jan; 133(1): 104-10.
17. Bafaloukos D, Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. Cancer Treat Rev. 2004 Oct; 30(6): 515-20
18. Albert JG et al, Algorithm for detection of small-bowel metastasis in malignant melanoma of the skin. Endoscopy 2011; 43: 490-498
19. Sebastian G, Stein A. Das maligne Melanom der Haut. UNI-MED Verlag, Bremen, 2000: 11-126
20. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. Melanoma Res. 2007 Dec; 17(6): 393-9.
21. Breuninger H, Möhrle M, Häfner HM, Löser C, Rompel R, Kunte C, Hassel J, Hohenleutner U, Podda M, Sebastian G, Hafner J, Kaufmann R. S1-Leitlinie: Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC). JDDG 2015 Sep; 13(9): 942–951
22. Breuninger H, Rassner G, Schaumburg-Lever G, Steitz A. Langzeiterfahrungen mit der Technik der histologischen Schnitttrandkontrolle. Hautarzt 1989, 40: 14-18

23. Morton DL, Mozzillo N, Thompson JF. An international, randomized, phase III trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) plus allogeneic melanoma vaccine (MCV) or placebo after complete resection of melanoma metastatic to regional or distant sites. J Clin Oncol. 2007;25 Abstract 8508.
24. Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, Meier F, Schlagenhaufl B, Rassner G, Garbe C. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. Cancer. 1997 Jun 15; 79(12): 2345-53.
25. Sanki A, Scolyer RA, Thompson JF. Surgery for melanoma metastases of the gastrointestinal tract: indications and results. Eur J Surg Oncol. 2009 Mar; 35(3): 313-9.
26. Schaart FM, Garbe C, Orfanos CE. Disappearance of the ozone layer and skin cancer: attempt at risk assessment. Hautarzt 1993 Feb; 44(2): 63-8
27. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. J Clin Oncol. 2000 Nov 15; 18(22): 3782-93.
28. Balch CM, Houghton AN, Sober A, Soong S. Cutaneous Melanoma. St.Louis, Heidelberg: Quality Medical Publishing, 1998; 2nd edn: 437–450
29. Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, Miller CC 3rd, Burfeind WR Jr, Tyler DS, Seigler HF, Wolfe W, D'Amico TA, Harpole DH Jr. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Jan; 133(1): 104-10.
30. Andrews S, Robinson L, Cantor A, DeConti RC. Survival after surgical resection of isolated pulmonary metastases from malignant melanoma. Cancer Control. 2006 Jul; 13(3): 218-23.
31. Leo F, Cagini L, Rocmans P, Cappello M, Geel AN, Maggi G, Goldstraw P, Pastorino U. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? Br J Cancer. 2000 Sep; 83(5): 569-72.
32. Neuman HB, Patel A, Hanlon C, Wolchok JD, Houghton AN, Coit DG. Stage-IV melanoma and pulmonary metastases: factors predictive of survival. Ann Surg Oncol. 2007 Oct; 14(10): 2847-53.
33. Chua TC, Saxena A, Morris DL. Surgical metastasectomy in AJCC stage IV M1c melanoma patients with gastrointestinal and liver metastases. Ann Acad Med Singapore. 2010 Aug; 39(8): 634-9.
34. Berger AC, Buell JF, Venzon D, Baker AR, Libutti SK. Management of symptomatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract. Ann Surg Oncol. 1999 Mar; 6(2): 155-60.

35. Ollila DW, Essner R, Wanek LA, Morton DL. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. Arch Surg. 1996 Sep; 131(9): 975-9; 979-80.
36. Pawlik TM, Zorzi D, Abdalla EK, Clary BM, Gershenwald JE, Ross MI, Aloia TA, Curley SA, Camacho LH, Capussotti L, Elias D, Vauthey JN. Hepatic resection for metastatic melanoma: distinct patterns of recurrence and prognosis for ocular versus cutaneous disease. Ann Surg Oncol. 2006 May; 13(5): 712-20
37. Branum GD, Epstein RE, Leight GS, Seigler HF. The role of resection in the management of melanoma metastatic to the adrenal gland. Surgery. 1991 Feb; 109(2): 127-31.
38. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg. 1992 Apr; 127(4): 392-9.
39. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. Ann Surg Oncol. 2018 Aug;25(8):2105-2110. doi: 10.1245/s10434-018-6513-7. Epub 2018 May 30.
40. McMasters KM, Wong SL, Edward MJ, Ross MI, Chao C, Noyes D, Viar V, Cerrito PB, Reintgen DS. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. Surgery. 2001; 130(2): 151-6.
41. Geimer TJ, Kunte C, Sommer H, Mayr D. Stellenwert der Sentinel-Lymphonodektomie in der Therapie des malignen Melanoms: Eine 854 Patienten umfassende retrospektive Studie. Klinische Studie 2011. Seite 61
42. Shashanka R, Smitha BR. Review Article: Head and Neck Melanoma. ISRN Surgery. Volume 2012, Article ID 948302, 7 pages
43. Willis AI, Ridge JA. Discordant lymphatic drainage patterns revealed by serial lymphoscintigraphy in cutaneous head and neck malignancies. Head Neck. Head Neck. 2007 Nov; 29(11): 979-85
44. Eberbach MA, Wahl RL, Argenta LC, Froelich J, Niederhuber JE. Utility of lymphoscintigraphy in directing surgical therapy for melanomas of the head, neck and upper thorax. Surgery. 1987 Sep; 102(3): 433-42
45. Thompson JF and Uren RF. Lymphatic mapping in management of patients with primary cutaneous melanoma. Lancet Oncol. 2005 Nov; 6(11): 877-85.
46. Trifiro G, Verrecchia F, Soteldo J, Zonta M, Pizzigoni S, Travaini LL, Baldini F, Tosti G, Mosconi M, Paganelli G, Mazzarol G, Testori A. Modification of lymphoscintigraphic sentinel node identification before and after excisional biopsy of primary cutaneous melanoma. Melanoma Res. 2008 Dec; 18(6): 373-7.

47. Gannon CJ, Rousseau DL Jr, Ross MI, Johnson MM, Lee JE, Mansfield PF, Cormier JN, Prieto VG, Gershenwald JE. Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. Cancer. 2006 Dec; 107(11): 2647-52.
48. Ariyan S, Ali-Salaam P, Cheng DW, Truini C. Reliability of lymphatic mapping after wide local excision of cutaneous melanoma. Ann Surg Oncol, 2007Aug; 14(8): 2377-83.
49. da Silva NJr, Anselmi CE, Riccardi F, Furian R, Fernandes DD, Brito R, de Lima M, Anselmi OE. The surgical management of the sentinel lymph node in cutaneous melanoma might be different when the primary lesion was previously resected with 1 cm margin. Nucl Med Commun, 2009Jul; 30(7): 565-8.
50. Carlson GW, Page AJ, Cohen C, Parker D, Yaar R, Li A, Hestley A, Delman KA, Murray DR. Regional recurrence after negative sentinel lymph node biopsy for melanoma. Ann Surg. 2008 Sep; 248(3):378-86
51. Leiter U, Eigentler TK, Häfner HM, Krimmel M, Uslu U, Keim U, Weide B, Breuninger H, Martus P, Garbe C. Sentinel lymph node dissection in head and neck melanoma has prognostic impact on disease-free and overall survival. Ann Surg Oncol. 2015 Nov; 22(12): 4073-80.
52. Satzger I, Meier A, Hoy L, Völker B, Kapp A, Hauschild A, Gutzmer R. Sentinel node dissection delays recurrence and prolongs melanoma-related survival: an analysis of 673 patients from a single center with long-term follow-up. Ann Surg Oncol. 2011 Feb; 18(2): 514-20
53. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Puleo CA, Coventry BJ, Kashani-Sabet M, Smithers BM, Paul E, Kraybill WG, McKinnon JG, Wang HJ, Elashoff R, Faries MB. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2014; 370: 599-609
54. Agnese DM, Maupin R, Tillman B, Pozderac RD, Magro C, Walker MJ. Head and neck melanoma in the sentinel lymph node era. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Nov;133(11):1121-4.
55. Doting EH, de Vries M, Plukker JT, Jager PL, Post WJ, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ. Does sentinel lymph node biopsy in cutaneous head and neck melanoma alter disease outcome? J Surg Oncol. 2006 Jun 1;93(7):564-70.
56. Cappello ZJ, Augenstein AC, Potts KL, McMasters KM, Bumpous JM. Sentinel lymph node status is the most important prognostic factor in patients with melanoma of the scalp. Laryngoscope. 2013 Jun;123(6):1411-5.
57. Guidice G, Leuzzi S, Robusto F, Ronghi V, Nacchiero E, Giardinelli G, Di Gioia G, Ragusa L and Pascone M. Sentinel lymph node biopsy in head and neck melanoma. G Chir. 2014 May-Jun; 35(5-6): 149–155.

58. Jahn V, Breuninger H, Garbe C, Maassen MM, Moehrle M. Melanoma of the nose: prognostic factors, three-dimensional histology and surgical strategies. Laryngoscope. 2006 Jul; 116(7):1204-11.
59. Roka F, Kittler H, Cauzig P, Hoeller C, Hinterhuber G, Wolff K, Pehamberger H, Diem E. Sentinel node status in melanoma patients is not predictive for overall survival upon multivariate analysis. Br J Cancer. 2005 Feb 28; 92(4):662-7.
60. Van Akkooi, AC, de Wilt JH, Verhoef C, Schmitz PI, van Geel AN, Eggermont AM, Kliffen M. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? Ann Oncol. 2006 Oct; 17(10):1578-85.
61. Murali R, Desilva C, Thompson JF, Scolyer RA. Non-Sentinel Node Risk Score (N-SNORE): a scoring system for accurately stratifying risk of non-sentinel node positivity in patients with cutaneous melanoma with positive sentinel lymph nodes. J Clin Oncol, 2010 Oct 10; 28(29): 4441-9.
62. Debarbieux S, Duru G, Dalle S, Béatrix O, Balme B, Thomas L. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: a micromorphometric study relating to prognosis and completion lymph node dissection. Br J Dermatol. 2007 Jul; 157(1): 58-67.
63. Riber-Hansen R, Nyengaard JR, Hamilton-Dutoit SJ, Sjoegren P, Steiniche T. Metastatic melanoma volume in sentinel nodes: objective stereology-based measurement predicts disease recurrence and survival. Histopathology. 2009 Jun; 54(7): 796-803.
64. Staub IK, Garbe C, Weinmann M. Zerebrale Metastasierung des Malignen Melanoms – Einfluss strahlentherapeutischer und operativer Behandlungen auf den Krankheitsverlauf. Klinische Studie 2009; Seite 7
65. Yee VS, Thompson JF, McKinnon JG, Scolyer RA, Li LX, McCarthy WH, O'Brien CJ, Quinn MJ, Saw RP, Shannon KF, Stretch JR, Uren RF. Outcome in 846 cutaneous melanoma patients from a single center after a negative sentinel node biopsy. Annals of Surgical Oncology 2005; 12(6): 429-439
66. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Glass EC, Wang HJ. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med. 2006 Sep 28; 355(13): 1307-17.
67. Martin RCW, Shannon M KF, Quinn MJ, Saw RPM, Spillane AJ, Stretch JR, Colman MH, Gao K, Thompson JF. The management of cervical lymph nodes in patients with cutaneous melanoma. Ann Surg Oncol. 2012; 19(12): 3926-32.
68. Uren RF, Thompson JF, Howland-Giles RB. Lymphatic drainage of the skin and breast: locating the sentinel nodes. Amsterdam. Harwood Academic Publishers, 1999: 38-39.

69. Gomez-Rivera F, Santillan A, McMurphey AB, Paraskevopoulos G, Roberts DB, Prieto VG, Myers JN. Sentinel node biopsy in patients with cutaneous melanoma of the head and neck: recurrence and survival study. Head Neck. 2008; 30(10): 1284-94
70. Patel SG, Coit DG, Shaha AR, Brady MS, Boyle JO, Singh B, Shah JP, Kraus DH. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous head and neck melanomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002; 128(3):285-91
71. Pan WR, Suami H, Taylor GI. Lymphatic drainage of the superficial tissues of the head and neck: anatomical study and clinical implications. Plast Reconstr Surg. 2008 May; 121(5): 1614-24
72. Pan WR, Le Roux CM, Briggs CA. Variations in the lymphatic drainage pattern of the head and neck: further anatomic studies and clinical implications. Plast Reconstr Surg. 2011 Feb; 127(2): 611-20
73. Wallace S, Jackson L, Dodd GD, Greening RR. Lymphatic dynamics in certain abnormal states. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1964; 91:1199
74. Cochran AJ, Wen DR, Huang RR, Wang HJ, Elashoff R and Morton DL. Prediction of metastatic melanoma in nonsentinel nodes and clinical outcome based on the primary melanoma and the sentinel node. Mod Pathol, 2004; 17(7): 747-55
75. van Akkooi AC, Nowecki ZI, Voit C, Schäfer-Hesterberg G, Michej W, de Wilt JH, Rutkowski P, Verhoef C, Eggermont AM. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. Ann Surg. 2008 Dec; 248(6): 949-55
76. Pearlman NW, McCarter MD, Frank M, Hurtubis C, Merkow RP, Franklin WA, Gonzalez R, Lewis K, Roaten JB, Robinson WA. Size of sentinel node metastases predicts other nodal disease and survival in malignant melanoma. Am J Surg. 2006 Dec; 192(6): 878-81.
77. Sperry SM, Charlton ME, Pagedar NA. Association of sentinel lymph node biopsy with survival for head and neck melanoma: survival analysis using the SEER database. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 Dec;140(12):1101-9. doi: 10.1001/jamaoto.2014.2530.
78. Chen J, Xu Y, Zhou Y, Wang Y, Zhu H, Shie Y. Prognostic role of sentinel lymph node biopsy for patients with cutaneous melanoma: A retrospective study of surveillance, epidemiology, and end-result population-based data. Oncotarget. 2016 Jul 19; 7(29): 45671–45677.
79. Elsaesser O, Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Meier F, Weide B, Metzler G, Breuninger H and Garbe C. Prognosis of Sentinel Node Staged Patients with Primary Cutaneous Melanoma. PLoS One. 2012; 7(1): e29791.

80. Han D, Thomas DC, Zager JS, Pockaj B, White RL, Leong SPL. Clinical utilities and biological characteristics of melanoma sentinel lymph nodes. World J Clin Oncol. 2016 Apr 10; 7(2): 174–188.
81. Fadaki N, Li R, Parrett B, Sanders G, Thummala S, Martineau L, Cardona-Huerta S, Miranda S, Cheng ST, Miller JR 3rd, Singer M, Cleaver JE, Kashani-Sabet M, Leong SP. Is head and neck melanoma different from trunk and extremity melanomas with respect to sentinel lymph node status and clinical outcome? Ann Surg Oncol. 2013 Sep; 20(9): 3089-97.
82. Parrett BM, Kashani-Sabet M, Singer MI, Li R, Thummala S, Fadaki N, Leong SP. Long-term prognosis and significance of the sentinel lymph node in head and neck melanoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2012 Oct; 147(4): 699-706.
83. McMasters KM, Noyes RD, Reintgen DS, Goydos JS, Beitsch PD, Davidson BS, Sussman JJ, Gershenwald JE, Ross MI; Sunbelt Melanoma Trial. Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. J Surg Oncol. 2004 Jul; 86(4): 212-23.
84. Callender GG, Egger ME, Burton AL, Scoggins CR, Ross MI, Stromberg AJ, Hagendoorn L, Martin RC, McMasters KM. Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. Am J Surg. 2011 Dec; 202(6) :659-64; discussion 664-5.
85. Valsecchi ME, Silbermins D, de Rosa N, Wong SL, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. J Clin Oncol. 2011 Apr 10; 29(11): 1479-87.
86. Saltman BE, Ganly I, Patel SG, Coit DG, Brady MS, Wong RJ, Boyle JO, Singh B, Shaha AR, Shah JP, Kraus DH. Prognostic implication of sentinel lymph node biopsy in cutaneous head and neck melanoma. Head Neck. 2010 Dec;32(12): 1686-92
87. Lideikaitė A, Mozūraitienė J, Letautienė S. Analysis of prognostic factors for melanoma patients. Acta Med Litu. 2017; 24(1): 25–34.
88. Schadendorf D, Fisher DE, Garbe C, Gershenwald JE, Grob JJ, Halpern A, Herlyn M, Marchetti MA, McArthur G, Ribas A, Roesch A, Hauschild A. Melanoma. Nat Rev Dis Primers. 2015 Apr 23; 1:15003. doi: 10.1038/nrdp.2015.3.
89. Gellrich FF, Schmitz M, Beisert S, Meier F. Anti-PD-1 and Novel Combinations in the Treatment of Melanoma-An Update. J Clin Med. 2020 Jan 14;9(1). pii: E223. doi: 10.3390/jcm9010223.
90. Pasquali S, Chiarion-Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Immun-Checkpoint-Inhibitoren und gezielte Therapien für metastasiertes Melanom: Eine Netzwerk-Meta-Analyse. Cancer Treat Rev. 2017 Mar; 54: 34-42. doi: 10.1016 / j.ctrv.2017.01.006. Epub 2017 2. Februar.

91. Elmore JG, Elder DE, Barnhill RL, Knezevich SR, Longton GM, Titus LJ, Weinstock MA, Pepe MS, Nelson HD, Reisch LM, Radick AC, Piepkorn MW. Concordance and Reproducibility of Melanoma Staging According to the 7th vs 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. JAMA Netw Open. 2018 May;1(1). pii: e180083. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0083.
92. Fröhlich SM, Cazzaniga S, Kaufmann LS, Hunger RE, Seyed Jafari SM. A Retrospective Cohort Study on Patients with Lentigo Maligna Melanoma. Dermatology. 2019;235(4):340-345. doi: 10.1159/000499689. Epub 2019 May 21.
93. Bachar G, Tzelnick S, Amiti N, Gutman H. Patterns of failure in patients with cutaneous head and neck melanoma. Eur J Surg Oncol. 2020 Jan 1. pii: S0748-7983(19)31517-3. doi: 10.1016/j.ejso.2019.12.021. [Epub ahead of print]
94. Eberle FC, Kanyildiz M, Schnabl SM, Schulz C, Häfner HM, Adam P, Breuninger H. Three dimensional (3D) histology in daily routine: practical implementation and its evaluation. J Dtsch Dermatol Ges. 2014 Nov;12(11):1028-35. doi: 10.1111/ddg.12466. Epub 2014 Oct 29.
95. Irga S, Ettl T, Rohrmeier C. Die prognostische Bedeutung der anatomischen Lokalisation, histologischer und klinischer Parameter für die Vorhersage von Lymphknotenmetastasen und das Gesamtüberleben bei Kopf-Hals-Melanomen. Klinische Studie 2015. Seite 9.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lentigo-maligna-Melanom: Klinisches Bild	9
Abbildung 2: Lentigo-maligna-Melanom: Auflichtmikroskopisches Bild	10
Abbildung 3a und b: LMM-Präparat: Darstellung der Durchführung der Tübinger Torte zur Beurteilung der Randschnitte.....	19
Abbildung 4a und b: Histologische Schnitte eines LMMs nach HE Färbung...20	
Abbildung 5a - e: Nachexzision eines LMMs 12-12 Uhr mit anschließender 3D-Histologie.....	21
Abbildung 6a - f: Wächterlymphknoten-Biopsie (SLNB).....	27-28
Abbildung 7: Lokalisation des Tumors.....	30
Abbildung 8: Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen.....	36
Abbildung 9: Altersverteilung in beiden Gruppen.....	36
Abbildung 10: Tumordickenverteilung in beiden Gruppen.....	37
Abbildung 11: Lokalisation des Tumors in beiden Gruppen.....	37
Abbildung 12: Verteilung des Invasionslevels in beiden Gruppen	38
Abbildung 13: Verteilung der Ulzeration in beiden Gruppen	39
Abbildung 14a und b: Metastasierung in der Kontrollgruppe	40
Abbildung 15a und b: Metastasierung in der SLNB-Gruppe	41
Abbildung 16: Krankheitsverlauf Übersicht.....	42
Abbildung 17: Metastasenfreies Überleben in beiden Gruppen	43
Abbildung 18: Gesamtüberleben in beiden Gruppen.....	44
Abbildung 19: Verlauf des Nervus facialis im Gesicht	49
Abbildung 20: Lymphknoten im Kopf- und Halsbereich	50

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Klassifikation des malignen Melanoms in Bezug auf die Tumordicke.....	14
Tabelle 2: M-Klassifikation beim malignen Melanom	14
Tabelle 3: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom.....	15
Tabelle 4a: Stadieneinteilung des malignen Melanoms - klinisch	16
Tabelle 4b: Stadieneinteilung des malignen Melanoms - pathologisch	16
Tabelle 5: Übersicht der Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden in den verschiedenen Melanomstadien.....	17
Tabelle 6: Empfohlene Sicherheitsabstände nach MM-Leitlinie.....	18
Tabelle 7: Empfohlene Nachsorgeintervalle nach MM-Leitlinie	22
Tabelle 8: Übersicht des Patientenkollektivs.....	26
Tabelle 9: Metastasierung.....	31
Tabelle 10: Klinisch-pathologische Merkmale bei Patienten mit SLNB und ohne SLNB.....	34-35
Tabelle 11: Übersicht über die Studien	46-48

9 Erklärung zum Eigenanteil

Die aktuelle Arbeit wurde in der Universitäts-Hautklinik Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Hans-Martin Häfner durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Saskia Schnabl-Scheu, Fachärztin in der Universitäts-Hautklinik Tübingen. Die Daten-Recherche wurde von mir eigenständig durchgeführt und beruht auf der Patienten- und Arztbriefdatenbank der Universitäts-Hautklinik Tübingen und der Datenbank des Zentralregisters Malignes Melanom.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung durch Frau Dr. med. Saskia Schnabl-Scheu.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Frau Dr. med. Saskia Schnabl-Scheu verfasst zu haben und außer den Fachlehrbüchern wie z.B.:

1. Klinikleitfaden Dermatologie von Thomas Dirschka, Roland Hartwig, Claus Oster-Schmidt, 3. Auflage 2011
 2. Taschenatlas Dermatologie: Grundlagen, Diagnostik, Klinik von Martin Röcken, Martin Schaller, 2010
 3. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie, 7. Auflage 2018
- keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 10.11.2020

10 Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Hans-Martin Häfner, leitender Oberarzt der Dermatochirurgie in der Universitäts-Hautklinik Tübingen für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit, für die freundliche Unterstützung, Betreuung und fachliche Bewertung.

Mein ganz besonderer Dank gilt der Frau Dr. med. Saskia Schnabl-Scheu für ihre uneingeschränkte Hilfsbereitschaft, Motivation, Geduld und Verständnis. Während der ganzen Zeit der Verfassung der Dissertation ist sie mir mit ihrer Kompetenz, ihren Ratschlägen und Problemlösungen stets zur Seite gestanden. Die tolle Zusammenarbeit werde ich nie vergessen.

Ein ganz großes Dankeschön geht auch an meine Familie und meine Freunde für die wunderbare moralische Unterstützung. Ihre Liebe und ihr Beistand haben mir viel Kraft gegeben.