

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Das Patientenkollektiv

Nachfolgend wird eine allgemeine Darstellung des Untersuchungsgutes mit einem Schwerpunkt in der deskriptiven Statistik vorgenommen.

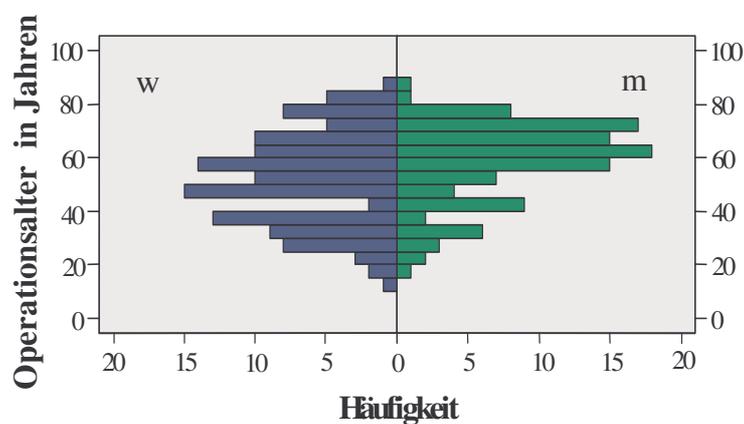
#### 6.1.1 Geschlechtsverteilung, Altersverteilung und Body Mass Index

Der Geschlechteranteil war annähernd gleichmäßig verteilt mit leichtem Überwiegen der Frauen.

Das durchschnittliche Operationsalter der Frauen war mit 52,1 Jahren signifikant ( $p = 0,004$ ) jünger als das der Männer (58,3 Jahren). Die Altersverteilung dargestellt in Form einer Pyramide (Abb. 13) mit Fünfjahresblöcken zeigt ein heterogenes Untersuchungskollektiv.

**Tab. 9: Alter und Geschlecht**

Alter in Jahren	w	m	Gesamt
Mittelwert	52,1	58,3	55,1
Median	52,0	61,0	57,4
Maximum	88,5	88,0	88,5
Minimum	13,3	19,2	13,3
Anzahl	116 (51,6 %)	109 (48,4 %)	225



**Abb. 13: Altersverteilung des Kollektivs**

#### Body Mass Index

Den Überwachungsbögen der Anästhesie wurde die Körpergröße und das Körpergewicht entnommen und daraus der BMI errechnet (Tab. 10/Abb. 14). Der mittlere BMI lag für beide Geschlechter oberhalb von 25 und somit im Bereich der Präadipositas (BMI = 25-30). Der T-Test ergab keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,060$ ) zwischen den Geschlechtern.

**Tab. 10: Mittelwerte des BMI**

BMI	w	m	Gesamt
Mittelwert	25,9	27,0	26,5
Anzahl	111	105	216
Fehlend	5	4	9

$$\text{BMI} = \frac{\text{Kilogramm Körpergewicht}}{(\text{Körpergröße in Metern})^2}$$

**Abb. 14: Formel zur BMI-Berechnung**

## 6.1.2 Präklinische Selbstbeobachtung und Tumorbehandlung

### Präklinische Selbstbeobachtung

Zur präklinischen Selbstbeobachtung wurden vom Patienten während der Anamnese angegebene Veränderungen des Primärtumors gezählt, die er vor der Arztkonsultation selbst bemerkt oder die ihm von Angehörigen geschildert wurden (Tab. 11).

Aus dem Anamnesebogen konnten bei 188 Patienten (83,2 %) im Aufnahmegespräch genannte Veränderungen des Primärtumors eruiert werden. Die Wahrnehmung einer Größenprogredienz des Tumors war für beide Geschlechter die mit Abstand häufigste Beobachtung. Insgesamt wurden von den Frauen mehr Veränderungen bemerkt als von den Männern. Eine Dickenzunahme schilderten signifikant mehr Patientinnen als Patienten ( $p = 0,049$ ). Alle weiteren Nennungen zeigten keine statistisch relevanten geschlechterspezifischen Unterschiede.

**Tab. 11: Kriterien der präklinischen Selbstbeobachtung**

Veränderungen des Primärtumors	w		m		Gesamt		Chi-Quadrat-Test
	n	n %	n	n %	n	n %	p-Wert
Veränderung bemerkt	99	85,3 %	89	80,9 %	188	83,2 %	0,373
Keine Veränderung bemerkt	17	14,7 %	21	19,1 %	38	16,8 %	
Dickenzunahme	29	25,0 %	16	14,5 %	45	19,9 %	0,049
Größenprogredienz	61	52,6 %	51	46,4 %	112	49,6 %	0,350
Größenregredienz	3	2,6 %	2	1,8 %	5	2,2 %	0,695
Pigmentverschiebung	29	25,2 %	25	22,7 %	54	24,0 %	0,662
Entzündung	3	2,6 %	3	2,7 %	6	2,7 %	0,947
Blutung	24	20,7 %	25	22,7 %	49	21,7 %	0,710
Nässen/Kruste	2	1,7 %	2	1,8 %	4	1,8 %	0,957
Juckreiz	14	12,1 %	10	9,1 %	24	10,6 %	0,468
Schmerzen	3	2,6 %	4	3,6 %	7	3,1 %	0,649

## Präklinische Tumorbehandlung

In der ambulanten Tumorbehandlung wurden insgesamt 3 Wege verfolgt (siehe dazu Kap. 5.2). Es wurden 155 der 226 Melanome (68,6 %) im ambulanten Sektor chirurgisch entfernt oder in ihrem Urzustand verändert (Tab. 12). Bei 71 Tumoren (31,4 %) wurde eine Primärexzision durchgeführt. Im Gegensatz zur Hautklinik Minden erfolgte eine ambulante Exzision bei signifikant mehr Frauen (85 Fälle) als Männern (59 Fälle). Eine Biopsie wurde in 4,9 % der Fälle durchgeführt. Die Zeit zwischen ambulanter Exzision und Sentineloperation lag im Durchschnitt bei 12,9 Tagen mit keinem relevanten geschlechtsspezifischen Unterschied ( $p = 0,254$ ).

**Tab. 12: Ort und Art der primären Tumorbehandlung**

Primäre Tumorbehandlung	w		m		Gesamt		Chi-Quadrat-Test
	n	n %	n	n %	n	n %	p-Wert
Ambulante Exzision	85	73,3 %	59	53,6 %	144	63,7 %	0,002
Ambulante Inzisionsbiopsie	6	5,2 %	5	4,6 %	11	4,9 %	0,048
Primärexzision Hautklinik	25	21,5 %	46	41,8 %	71	31,4 %	0,001

### 6.1.3 Charakterisierung der Primärtumoren

#### Tumortypen

Bei den Tumortypen dominierte insgesamt die Gruppe der SSM mit einem Anteil von 38,9 %, gefolgt von der Entität der NM und der Gruppe der UCM (Tab. 13). Die durchschnittliche Td war in der Gruppe der UCM am größten.

Im Ganzen gab es keine statistisch relevanten geschlechtsspezifischen Differenzen, dennoch spielten die SSM bei den Männern eine bedeutendere Rolle als bei den Frauen.

Tab. 13: Tumortypenverteilung

Tumortypen	w		m		Gesamt		
	n	n %	n	n %	n	n %	mittlere Td (in mm)
SSM	37	31,9 %	51	46,4 %	88	38,9 %	1,95
NM	39	33,6 %	36	32,7 %	75	33,2 %	3,24
ALM	8	6,9 %	5	4,5 %	13	5,8 %	2,23
LMM	4	3,4 %	-	-	4	1,8 %	1,49
UCM	18	15,5 %	12	10,9 %	30	13,3 %	2,77
Sonstige	10	8,6 %	6	5,5 %	16	7,1 %	3,98
Gesamt	116	100,0 %	110	100,0 %	226	100,0 %	2,64

Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,106$

### Tumorlokalisation

Es dominierte die untere Extremität mit 89 (39,38 %) vor der Rückenregion mit 49 (21,68 %) Melanomen. Weniger häufig waren Tumore im Bereich Kopf/Hals ( $n = 21/9,29 %$ ), Brust/Bauch ( $n = 31/13,72 %$ ) und der oberen Extremität ( $n = 36/15,93 %$ ). Die geschlechtsspezifische Aufteilung zeigte unterschiedliche Anteile je Region (Abb. 15), mit einem Schwerpunkt der Tumorlokalisation bei den Frauen im Bereich der unteren Extremitäten. Hingegen traten bei den Männern die meisten Tumore in der Rückenregion auf. Insgesamt ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Tumorlokalisationen bei Vergleich beider Geschlechter.

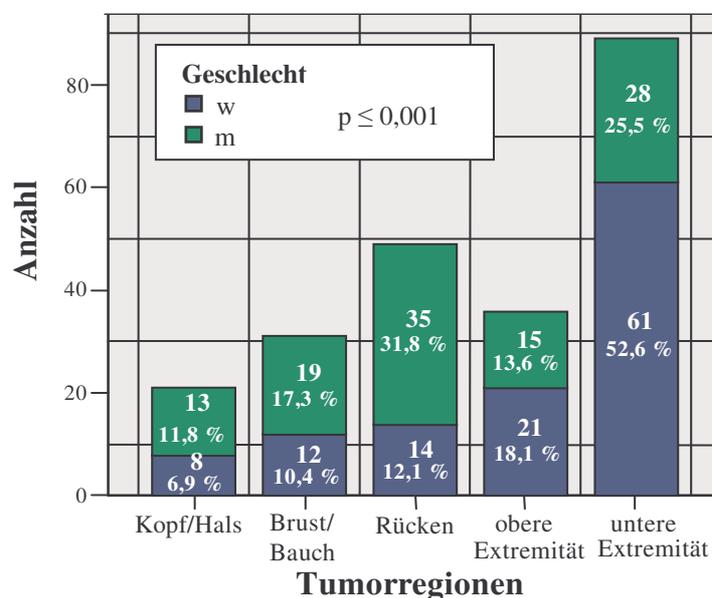


Abb. 15: Verteilung der Tumore nach Region und Geschlecht

## Eigenschaften des Primärtumors

Bei der histopathologischen Auswertung wurden 3 Eigenschaften des Primärtumors registriert: Ulzeration, Regression und Naevusassoziation (Tab. 14).

**Tab. 14: Eigenschaften des Primärtumors**

Eigenschaften Primärtumor (histologisch gesichert)		w		m		Gesamt	
		n	n %	n	n %	n	n %
Ulzeration	Ulzeration	21	18,1 %	23	20,9 %	44	19,5 %
	Keine Ulzeration	95	81,9 %	87	79,1 %	182	80,5 %
Regression	Regression	3	2,6 %	8	7,3 %	11	4,9 %
	Keine Regression	113	97,4 %	102	92,7 %	215	95,1 %
Naevusassoziation	Naevusassoziation	14	12,1 %	12	10,9 %	26	11,5 %
	Keine Naevusassoziation	102	87,9 %	98	89,1 %	200	88,5 %

Es wurden bei der Ulzeration ( $p = 0,594$ ), bei der Regression ( $p = 0,102$ ) und bei der Naevusassoziation ( $p = 0,785$ ) mit dem Chi-Quadrat-Test keine geschlechterspezifischen Signifikanzen ermittelt. Das Vorhandensein aller 3 Eigenschaften in einem Präparat war prinzipiell möglich, wurde aber nicht gesehen.

## Tumordicke

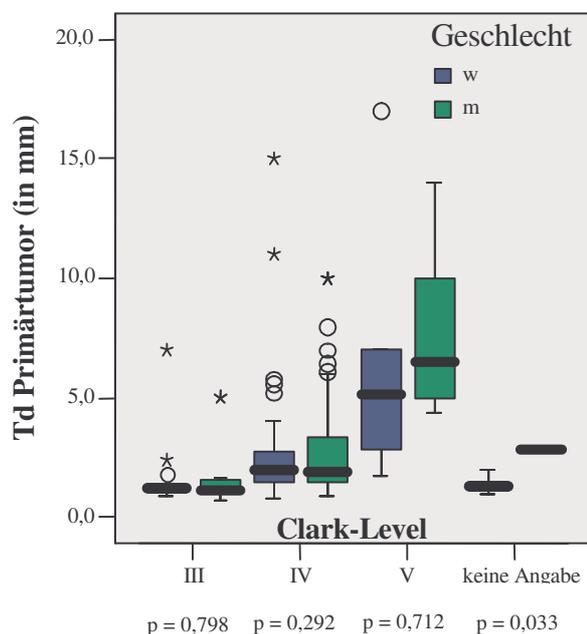
Die mittlere Td des Gesamtkollektivs ( $n = 226$ ) betrug  $2,63 \text{ mm} \pm 2,35$ . Die geringste Td betrug  $0,7 \text{ mm}$ , die größte lag bei  $17,0 \text{ mm}$ . Zwischen den Td der Frauen ( $2,48 \text{ mm} \pm 2,31$ ) und Männer ( $2,79 \text{ mm} \pm 2,39$ ) gab es keinen relevanten Unterschied ( $p = 0,331$ ). Die Td von den Kopf-/Halstumoren unterschied sich nicht signifikant vom Gesamtdurchschnitt der übrigen Tumore ( $p = 0,153$ ).

**Tab. 15: Durchschnittliche Td nach Tumorlokalisation**

Tumorlokalisation nach Region	Td in mm aus Histologie		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Kopf/Hals	3,33	2,81	0,61
Brust/Bauch	2,29	1,68	0,30
Rücken	2,06	1,65	0,23
obere Extremität	2,90	2,63	0,44
untere Extremität	2,80	2,60	0,28

## Clark-Level

Unter morphologischen Gesichtspunkten bot sich eine Darstellung der Td in Abhängigkeit vom Clarklevel an (Tab.16). Bei 6 Patienten (2,7 %) wurden keine Angaben zum Clark-Level gemacht. Ein Clarklevel I und II wurde im Untersuchungsgut nicht gesehen. Den größten Anteil hatte mit 79,2 % das Clark-Level IV und den geringsten das Level V, welches aber zugleich mit der höchsten durchschnittlichen Td einherging.



**Abb. 16: Boxplot der Td eingeteilt nach Clark-Level und Geschlecht**

Die mittlere Td unterschied sich zwischen den Geschlechtern beim Clark-Level III bis V nicht signifikant (Abb. 16). In der Kategorie ohne Level-Angabe wurde aufgrund einer einzigen Messung bei den Männern eine Signifikanz ( $p = 0,033$ ) erfasst.

**Tab. 16: Verteilung des Clark-Levels**

Clark-Level	w			m			Gesamt		
	n	n %	Td (in mm)	n	n %	Td (in mm)	n	n %	Td (in mm)
III	13	11,2 %	1,7	18	16,4 %	1,6	31	13,7 %	1,6
IV	93	80,2 %	2,4	86	78,2 %	2,7	179	79,2 %	2,6
V	5	4,3 %	6,7	5	4,5 %	8,0	10	4,4 %	7,3
keine Angabe	5	4,3 %	1,4	1	0,9 %	2,8	6	2,7 %	1,6
Gesamt	116		2,5	110		2,8	226		2,6

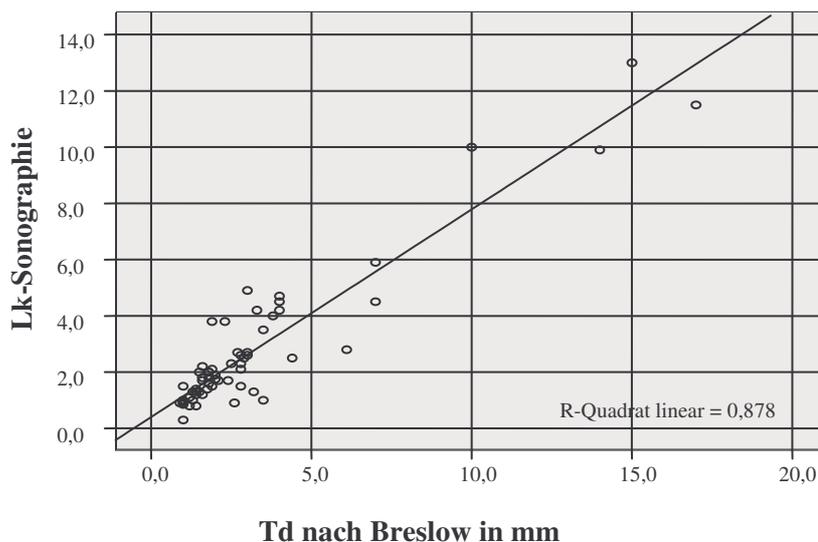
## Sonographie

Bei 62 Patienten wurde präoperativ in der Hautklinik Minden mit einem 20-MHZ-Sonographiegerät der Marke Mitsubishi Typ CP100E die Td bestimmt und mit der histopathologischen Td nach Breslow verglichen.

**Tab. 17: Vergleich: Td Histologie vs. Td Sonographie**

Td	Mittlere Td in mm	n	Standardabweichung in mm	Standardfehler des Mittelwertes	p-Wert
Td nach Breslow	3,13	62	3,24	0,41	0,010
Td Sonographie	2,71	62	2,55	0,32	

Die in der Sonographie gemessene mittlere Td lag signifikant unter der histopathologisch ermittelten Td (Tab. 17). Dennoch korrelierten die Messungen hoch signifikant ( $p \leq 0,001$ ) miteinander (Abb. 17).

**Abb. 17: Darstellung Td: histologisch vs. sonografisch**

## 6.2 Schwerpunkt Sentinelbiopsie

### 6.2.1 Szintigraphie, Operation und Mikrometastasierung

Im Patientenkollektiv konnten 290 Lk szintigraphisch dargestellt werden, wobei jedoch 7 Lk (2,4 %) nicht entfernt werden konnten (Tab. 18). Durchschnittlich wurden 1,28 SLK pro Melanom ( $n = 226$ ) gekennzeichnet, von denen im Mittel 1,25 SLK entnommen wurden.

Die Erfolgsquote lag im Kopf-/Halsbereich mit 92,0 % am niedrigsten und im axillären Gebiet mit 98,5 % am höchsten (Tab. 18). Schwierigkeiten bereitete im Kopf-/Halsbereich bei beiden nicht entfernten SLK die Glandula Parotis. Im Bereich der Axilla konnte auf jeder Seite jeweils ein Lk nicht entfernt werden. Ein Lk lag intraabdominal. Ebenfalls nicht exzidiert werden konnte je ein Lk inguinal sowie in der rechten Kniekehle.

**Tab. 18: Informationen über die Lk-Entnahme**

Lokalisation nach Region	Szintigraphisch dargestellte SLK (n)	entfernte SLK n (akzessorische Lk; %-Anteil)	nicht entfernte SLK aus Szintigraphie n (zeilenweise)	positive SLK n (entfernte SLK)
Kopf/Hals	25	27 (4; 14,8 %)	2 (8,0 %)	2 (7,4 %)
Axilla	134	145 (13; 9,0 %)	2 (1,5 %)	11 (13,2 %)
Becken/Inguinal/Knie	131	138 (10; 7,2 %)	3 (2,3 %)	17 (12,3 %)
Gesamt	290	310 (27; 8,7 %)	7 (2,4 %)	30 (9,7 %)

Eine Steigerung der Entnahmekquote auf durchschnittlich 1,37 SLK pro Melanom konnte durch den zusätzlichen Einsatz von Patentblau<sup>®</sup> mit intraoperativ kräftiger Anfärbung weiterer 27 primär drainierender Lk geschaffen werden. Für den Kopf-/Halsbereich bedeutete dies einen Zuwachs um 14,8 %, dem hier die hohe Anzahl nicht entfernter SLK von 8,0 % gegenüberstand. Für den axillären Bereich und die unteren Lymphknotenregionen fand sich einerseits ein höherer Entnahmeanteil szintigraphisch markierter Lk. Andererseits ergab sich ebenfalls eine Steigerung der SLK-Entnahme durch den Farbstoffeinsatz, so dass insgesamt in allen Regionen mehr Lk entnommen als vorher nuklearmedizinisch dargestellt wurden. Für Tumore des Kopf-/Hals-Bereiches lag die Entnahmekquote bei 1,19 SLK pro Tumor. Am niedrigsten mit 1,11 SLK pro Melanom war die SLK-Anzahl bei Tumoren der oberen Extremität. Eine etwas höhere Quote errechnete sich für Tumore der unteren Extremität (1,26 pro Patient) sowie der Brust-/Bauch-Region (1,42 pro Patient). Die Tumore des Rückens erreichten mit 1,74 SLK pro Patient von allen Regionen die höchste Entnahmekquote.

Die Spannweite der entfernten Lk lag zwischen 1 und 6 pro Patient. Bei der Entfernung von 2 Lk, wurden in 7 Fällen akzessorische Lk entfernt, d.h. es war nur primär 1 SLK szintigraphisch markiert. In einem Fall konnte primär ein SLK wegen der räumlichen Nähe zum MM nicht sicher szintigraphisch dargestellt werden. Der Einsatz der Gammasonde und die Farbstoffinjektion führten jedoch zur intraoperativen Darstellung und Entnahme von 2 Lk retroaurikulär. In 4 Fällen konnte bei insgesamt je 3 radioaktiven Lk 5 weitere Lk lokalisiert werden. Bei 3 Patienten wurden weitere 7 Lk (2 x 2 Lk, 1 x 3 Lk) entnommen, denen jeweils insgesamt 4 Lk entfernt wurden. Es gab 2 Fälle mit je 6 primär entfernten Lk, wobei in einen Fall 2 zusätzliche Lk und im anderen sogar 4 durch Patentblau<sup>®</sup> markierte Lk entnommen werden konnten.

## Abflussrichtung

Die Anzahl der Abflusswege war abhängig von der Lokalisation des Primärtumors. Die Tumore im Kopf-/Halsbereich zeigten in allen Fällen nur einen Abfluss in ein Gebiet. Bei der oberen Extremität gab es in 97,2 % und bei der unteren Extremität in 92,1 % der Fälle ebenfalls nur eine Abflussregion. Die übrigen Tumore der Extremitäten hatten ein zweites Abstromgebiet. Hingegen wiesen Rückentumore in 59,2 % eine, in 38,8 % 2 und in einem Fall (2,0 %) sogar 3 Abflussrichtungen auf. Die Tumore der Brust-/Bauchregion besaßen in 74,2 % eine Abflussregion, in 8 Fällen (25,8 %) drainierten sie in eine weitere Region.

## SLK-Ergebnis

Bei 29 Patienten (12,9 %) wurden MiM entfernt, darunter 14 Frauen (12,1 %) und 15 Männer (13,8 %) ohne signifikanten Zusammenhang bzgl. des Geschlechts ( $p = 0,705$ ). Bei einer Patientin konnten 2 positive SLK (bds. axillär) entfernt werden. Von den 30 positiven SLK wurden 23 (76,7 %) mit Hilfe der HE-Färbung als positiv identifiziert. In den übrigen 7 Fällen (23,3 %) führten die S 100- und/oder HMB 45-Färbungen zum Nachweis von MiM.

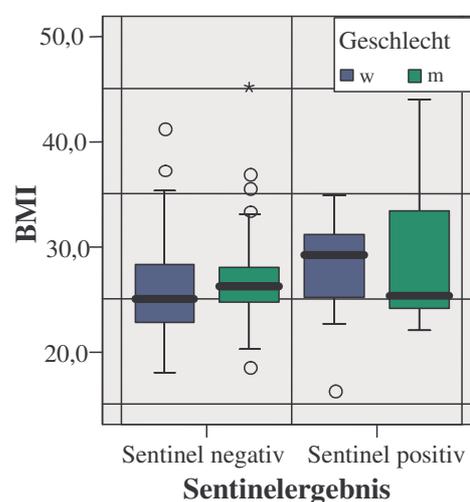
### 6.2.2 Darstellung von Einflussfaktoren auf den Sentinelstatus

Mit Hilfe von Einzelfaktoranalysen (Fisher-Exakt-Test und t-Test) wurden die potentielle Einflussfaktoren untersucht, die mit einer erhöhten MiMg assoziiert waren. Im Folgenden beschränkt sich die Darstellung auf alle Faktoren mit Signifikanz sowie zusätzlich auf den Einfluss von ambulanten Exzisionen.

### Body Mass Index

Von den 216 Patienten mit bekanntem BMI, hatten 27 (mittlerer BMI: 28,71) einen positiven und 189 (mittlerer BMI: 26,15) einen negativen SLK. Ein höherer BMI ging im t-Test für unabhängige Stichproben signifikant ( $p = 0,035$ ) mit mehr positiven SLK einher (Abb. 18).

Abb. 18. BMI und Sentinelstatus



## Größenprogredienz

Eine beobachtete Größenprogredienz war mit einer mehr als doppelt so hohen Wahrscheinlichkeit (relatives Risiko: 2,28) einer MiMg assoziiert. Im Fisher-Exakt-Test wurde ein signifikanter Zusammenhang ermittelt ( $p = 0,028$ ).

**Tab. 19: Zusammenhang von beobachteter Größenprogredienz und SLK-Ergebnis**

Größenprogredienz	n negativer SLK	n positiver SLK	n Gesamt
Keine Größenprogredienz bemerkt	105 (92,1 %)	9 (7,9 %)	114
Größenprogredienz bemerkt	91 (82,0 %)	20 (18,0 %)	111
Gesamt	196 (87,1 %)	29 (12,9 %)	225

## Pigmentverschiebung

Von den 54 Patienten, die eine Pigmentverschiebung selbst bemerkt hatten, hatte nur eine Person einen positiven WLK (Tab. 20). Dieser Zusammenhang war im Fisher-Exakt-Test signifikant ( $p = 0,004$ ).

**Tab. 20: Zusammenhang von beobachteten Pigmentverschiebungen und SLK-Ergebnis**

Pigmentverschiebung	n negativer SLK	n positiver SLK	n Gesamt
Keine Pigmentverschiebung bemerkt	143 (83,6 %)	28 (16,4 %)	171
Pigmentverschiebung	53 (98,1 %)	1 (1,9 %)	54
Gesamt	196 (87,1 %)	29 (12,9 %)	225

## Blutung

Mehr als ein Viertel aller Patienten, die eine Blutung des Primärtumors bemerkt hatten, wiesen auch in der SLK-Biopsie MiM auf (Tab. 21). Das relative Risiko für einen Patienten mit blutendem Melanom einen positiven SLK zu haben, lag bei 2,92 (Fisher-Exakt-Test:  $p = 0,003$ ).

**Tab. 21: Zusammenhang von beobachteter Blutung und SLK-Ergebnis**

Blutung	n negativer SLK	n positiver SLK	n Gesamt
Keine Blutung bemerkt	160 (90,9 %)	16 (9,1 %)	176
Blutung	36 (73,5 %)	13 (26,5 %)	49
Gesamt	196 (87,1 %)	29 (12,9 %)	225

## Tumordicke

Die mittlere Td war im t-Test bei unabhängigen Stichproben bei den Fällen mit positivem SLK mit  $4,06 \text{ mm} \pm 3,32$  signifikant ( $p = 0,015$ ) größer im Vergleich zu denen mit negativem SLK ( $2,43 \text{ mm} \pm 2,10$ ). Ein höheres T-Stadium ging mit einer steigenden Mikrometastasierungsrate einher (Tab. 22).

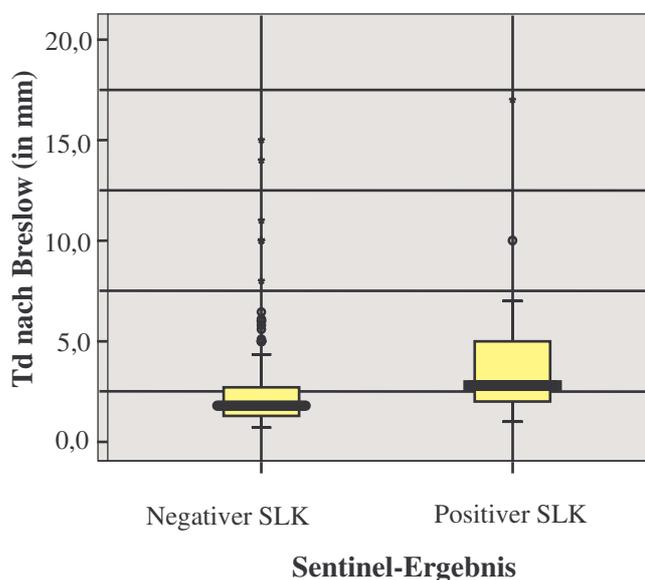


Abb. 19: Sentinel-Ergebnis im Verhältnis zur Td

Tab. 22: SLK-Positivität nach T-Stadium

Td nach T-Stadium	n negativer SLK	n positiver SLK	n Gesamt
T1: $\leq 1,00 \text{ mm}$	28 (96,6 %)	1 (3,4 %)	29 (12,8 %)
T2: 1,01-2,00 mm	93 (91,2 %)	9 (8,8 %)	102 (45,1 %)
T3: 2,01-4,00 mm	55 (85,9 %)	9 (14,1 %)	64 (28,3 %)
T4: $\geq 4,01 \text{ mm}$	21 (67,7 %)	10 (32,3 %)	31 (13,7 %)

## Ulzeration

Von 44 Patienten mit einer histologisch gesicherten Ulzeration hatten 10 Patienten (22,7 %) einen positiven SLK. Von den SLK positiven Patienten hatten 34,5 % einen Tumor mit Ulzeration. Eine histologisch gesicherte Ulzeration war mit einem mehr als zweifachen Risiko (relatives Risiko: 2,17) behaftet, dass ein positiver SLK vorlag (Fisher-Exakt-Test:  $p = 0,042$ ).

Tab. 23: Zusammenhang von Ulzeration und SLK-Ergebnis

Ulzeration	n negativer SLK	n positiver SLK	n Gesamt
Keine Ulzeration	163 (89,6 %)	19 (10,4 %)	182
Ulzeration	34 (77,3 %)	10 (22,7 %)	44
Gesamt	197 (87,2 %)	29 (12,8 %)	226

### Vorresektion (kein signifikanter Einflussfaktor)

Die Vorresektion als ambulante chirurgische Therapie hatte zwar keinen signifikanten Einfluss (Fisher Exact Test:  $p = 0,074$ ) auf das Ergebnis der SLK-Biopsie (Tab. 24), doch die Rate an MiM war bei den Fällen mit Vorresektion um rund 47 % niedriger. Der Unterschied in der SLK-Quote (durchschnittliche Anzahl entfernter SLK) war zwischen den Gruppen nicht signifikant ( $p = 0,631$ ).

**Tab. 24: Einfluss der Vorresektion auf das Sentinelergebnis**

Vorresektion ( $p = 0,074$ )	n negativer SLK	n positiver SLK	Gesamt	
			SLK-Quote	n
Nein	58 (81,7 %)	13 (18,3 %)	1,41	71
Ja	130 (90,3 %)	14 (9,7 %)	1,36	144

### 6.2.3 Einflussfaktoren des Sentinelstatus in der Multivariatenanalyse

Insgesamt kristallisierten sich 6 Faktoren (BMI, Größenprogredienz, Pigmentverschiebung, Blutung, Td und histologische Ulzeration) heraus, die in einem Zusammenhang mit einer MiMg standen. Diese 6 signifikanten Faktoren wurden mit der logistischen Regression als Multivariatenanalyse im Zusammenhang auf ihre Relevanz geprüft (Tab. 25).

**Tab. 25: Einflussfaktoren der Multivariatenanalyse**

Variable	Logistische Regression	
	p-Wert	Signifikanz
BMI	0,027	ja
Größenprogredienz	0,069	nein
Pigmentverschiebung	0,014	ja
Blutung	0,246	nein
Td	0,028	ja
Ulzeration (histologisch)	0,707	nein

Nur die Faktoren BMI, Pigmentverschiebung und Td konnten als signifikante Faktoren für eine MiMg bestimmt werden. Die nicht signifikanten Ergebnisse der Parameter Ulzeration, Größenprogredienz und Blutung bei Prüfung in der logistischen Regression sind auf Einflüsse der Parameter untereinander und mit den 3 anderen Faktoren zurückzuführen. Neben den dargestellten Parametern wurden auch folgende Größen auf ihren Einfluss geprüft: Geschlecht, Lebensal-

ter, Tumorlokalisierung, alle weiteren Faktoren der präklinischen Selbstbeobachtung (siehe Tab. 11), Tumortyp, Clark-Level, Eigenschaften Pigmentierung und Naevusassoziation. Für diese Faktoren konnte eine Signifikanz nicht nachgewiesen werden.

#### 6.2.4 Histomorphologische Ergebnisse der Sentinellymphknoten

Es wurden alle 30 SLK mit MiM erneut mikroskopisch untersucht und nach den im Material- und Methodenteil beschriebenen quantitativen und qualitativen Kriterien (Tab. 26 und 27) begutachtet. Aufgrund der geringen Fallzahl war eine statistisch zuverlässige Signifikanzberechnung nicht möglich, zumal nur ein Fall mit weiteren MiM in der LAD vorlag. Daher beschränkt sich die Auswertung an dieser Stelle auf eine Darstellung der Ergebnisse.

#### Quantitative Ergebnisse

In 29 Fällen wurde 1 SLK und in einem Fall 2 positive SLK untersucht (Tab. 26). Die Anzahl der Tumordepots lag bei mehr als zwei Drittel aller Fälle bei weniger als 5 Depots. Bei dem Großteil der Fälle (86,7 %) lag die  $d$  bei  $\leq 2$  mm. In allen Präparaten betrug sowohl der größte Depot-Durchmesser  $\leq 4$  mm als auch die Depotfläche  $\leq 10$  mm<sup>2</sup>. Insgesamt machte die Depotfläche nur in 4 Fällen prozentual mehr als 10 % der gesamten Lk-Fläche aus.

**Tab. 26: Quantitative histomorphologische Ergebnisse**

Quantitative Kriterien		Negative LAD		Positive LAD		Keine LAD		Gesamt	
		n	n %	n	n %	n	n %	n	n %
Anzahl pos. SLK	1	19	63,3	1	3,3	8	26,7	28	93,3
	> 1	1	3,3	-	-	-	-	2	6,6
Anzahl Depots	$\leq 4$	15	50,0	1	3,3	5	16,7	21	70,0
	> 4	6	20,0	-	-	3	10,0	9	30,0
d	$\leq 2$ mm	18	60,0	1	3,3	7	23,3	26	86,7
	> 2 mm	3	10,0	-	-	1	3,3	4	13,3
Depot-Durchmesser	$\leq 4$ mm	21	70,0	1	3,3	8	26,7	30	100
	> 4 mm	-	-	-	-	-	-	-	-
Depotfläche	$\leq 10$ mm <sup>2</sup>	21	70,0	1	3,3	8	26,7	30	100
	> 10 mm <sup>2</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
Depotfläche (%-LK)	$\leq 10$ %	19	63,3	1	3,3	6	20,0	26	86,7
	> 10 %	2	6,7	-	-	2	6,7	4	13,3

## Qualitative Ergebnisse

Bei den qualitativen Ergebnissen (Tab. 27) war eine Mehrfachnennung möglich, da sich die 6 Kriterien rein auf eine Beschreibung der MiM im Lk beschränkten.

Eine subkapsuläre Tumorausbreitung kam in knapp drei Viertel aller Fälle vor, eine intraparenchymale Infiltration hingegen wurde in ungefähr der Hälfte der Lk beobachtet. Ein aggressiveres Wachstum mit Zerstörung der Lk-Architektur wurde nur in 4 Präparaten gesehen. Verstreute Tumorzellen im Lk wurden selten (6,7 %) beobachtet. Sowohl eine perinodale Involvierung als auch eine extrakapsuläre Streuung wurde nur einmal erfasst.

**Tab. 27: Qualitative histomorphologische Ergebnisse**

Qualitative Kriterien		Negative LAD		Positive LAD		Keine LAD		Gesamt	
		n	n %	n	n %	n	n %	n	n %
Subkapsuläres Depot	Nein	6	20,0	-	-	2	6,7	8	26,7
	Ja	15	50,0	1	3,3	6	20,0	22	73,3
Intraparenchymales Depot	Nein	11	36,7	-	-	5	16,7	16	53,3
	Ja	10	33,3	1	3,3	3	10,0	14	46,7
Zerstörung der nodalen Architektur	Nein	19	63,3	1	3,3	6	20,0	26	86,7
	Ja	2	6,7	-	-	2	6,7	4	13,3
Tumorzellen zerstreut im LK	Nein	19	63,3	1	3,3	8	26,7	28	93,3
	Ja	2	6,7	-	-	-	-	2	6,7
Involvierung perinodaler LK	Nein	20	66,7	1	3,3	8	26,7	29	96,7
	Ja	1	3,3	-	-	-	-	1	3,3
Extrakapsuläre Streuung	Nein	20	66,7	1	3,3	8	26,7	29	96,7
	Ja	1	3,3	-	-	-	-	1	3,3

### S-Klassifikation nach Starz

Ein Zusammenhang (Abb. 20) zwischen histologischer Td und d der mikrometastasierten Lk konnte nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,375$ ). Dies wird auch deutlich bei den durchschnittlichen Td der Stadien nach Starz (siehe Kap. 4.1.5). Der einzige LAD-positive Patient hatte eine d von 1,1 mm. Dies entsprach dem Stadium SIII.

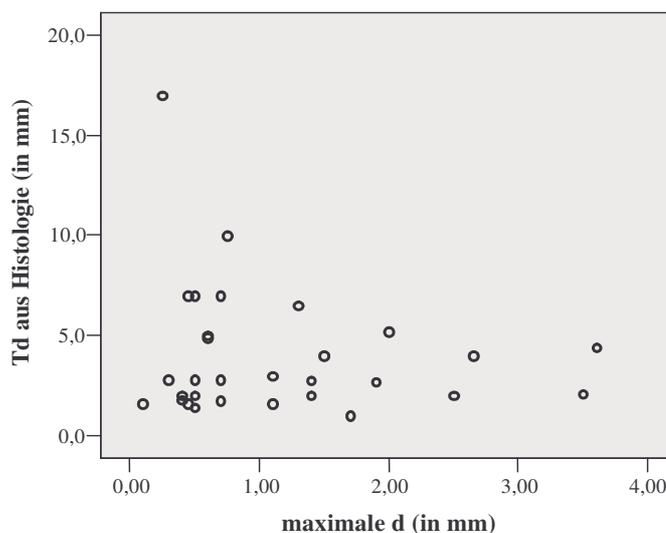


Abb. 20: Histologische Td vs. maximale d im Lk

Tab. 28: Mittlere Td der S-Stadien

Stad.	Negativer Sentinel			Positiver Sentinel		
	n	n %	Ø Td (in mm)	n	n %	Ø Td (in mm)
S0	197	86,8	2,4	-	-	-
SI	-	-	-	3	1,3	7,1
SII	-	-	-	14	6,2	4,1
SIII	-	-	-	13	5,7	3,2

### 6.2.5 Lymphadenektomie

In 21 Fällen (72,4 %) wurde anschließend eine LAD durchgeführt. Infolge des hohen Patientenalters mit einhergehender erhöhter Morbidität und/oder fehlender Compliance, wurde in 6 Fällen (20,7 %) auf eine LAD verzichtet. In 2 Fällen (6,9 %) wurde die Diagnose eines positiven SLK erst im Nachhinein bei der erneuten Aufarbeitung und Mikroskopie aller falsch-negativen-Lk gestellt und somit der Zeitpunkt für eine LAD verfehlt. Bei der LAD wurden im Durchschnitt 8,9 Lk (Spannweite: 20 Lk, n: 2-22) entfernt (Tab. 29). Nur ein Patient (4,8 %) wies in 7 von 12 Lk inguinal links weitere MiM auf.

**Tab. 29: Übersicht durchgeführter LAD**

Ort der LAD	Entfernte Lk in der LAD			
	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert
Zervikal rechts	1	5	5	5,0
Axillär rechts	4	7	22	12,0
Axillär links	5	7	12	9,6
Inguinal rechts	3	4	11	7,0
Inguinal links	9	2	12	7,1
Gesamt	22	2	22	8,5

### 6.2.6 Pathologisches Staging

Nach Beendigung der operativen Versorgung und Vorliegen aller Untersuchungsergebnisse wurden die Patienten nach der TNM-Klassifikation (Kap. 4.1.4) den verschiedenen Tumorstadien zugewiesen (Tab. 30). Im Stadium 1b befand sich postoperativ mit 44 % die Mehrheit des Kollektivs. Das Stadium 4 kam aufgrund der Einschlusskriterien der Studie nicht vor. Wohl aber wurden 4 Patienten in das Stadium 3c eingestuft, da in einem Fall SM-, in 2 Fällen ITM und in einem weiteren Fall eine MiMg in der LAD festgestellt wurden.

**Tab. 30: Eingruppierung des Kollektivs nach der TNM-Klassifikation**

Stadium nach pathologischem Staging (p = 0,075)	w		m		Gesamt	
	n	n %	n	n %	n	n %
1a	6	5,2	5	4,6	11	4,9
1b	49	42,2	50	45,9	99	44,0
2a	37	31,9	17	15,6	54	24,0
2b	7	6,0	15	13,8	22	9,8
2c	3	2,6	7	6,4	10	4,4
3a	8	6,9	7	6,4	15	6,7
3b	5	4,3	5	4,6	10	4,4
3c	1	0,9	3	2,8	4	1,8
4	-	-	-	-	-	-

## 6.3 Schwerpunkt: rezidivfreies Überleben

### 6.3.1 Beobachtungszeitraum und Metastasierungswege

Der Beobachtungszeitraum betrug für das gesamte Kollektiv durchschnittlich  $40,66 \pm 18,95$  Monate. Die Beobachtungszeit bei den Frauen war mit  $42,29 \pm 19,33$  Monaten länger als die der Männer mit  $38,82 \pm 18,51$  Monaten ( $p = 0,171$ ). Insgesamt wurden 42 Rezidive (17,8 %) beobachtet, davon waren 28 vom lymphogenen (66,7 %), 10 vom hämatogenen (23,8 %) und 4 (9,5 %) bei Feststellung sowohl vom hämatogenen als auch vom lymphogenen Typ (Tab. 31). Zur Gruppe der lymphogenen Metastasen wurden alle Absiedlungen im Hautorgan, dem Weichteilgewebe und den Lymphknotenstationen gerechnet. Als durch hämatogene Streuung entstanden zählten Filiae der Eingeweide, des ZNS und des Knochens.

Besonders rezidivfreudig waren die Tumore der Kopf-/Halsregion (Tab. 31), bei denen es in 9 Fällen (42,9 %), davon 7 vom rein lymphogenen Typ (77,8 %), zu Metastasen kam. Hinzu kam ein Fall mit hämatogener Streuung neben der lymphogenen Absiedlung. Ebenfalls überdurchschnittlich häufig kam es mit 18 Fällen (20,2 %) bei Tumoren der unteren Extremität zu Rezidiven. Die geringste Anzahl an Rezidiven wurde bei den Tumoren des vorderen Stammes (Brust und Bauch) mit 3 Patienten (9,7 %) gezählt.

**Tab. 31: Metastasierungswege in Beziehung zur Region des Primärtumors**

Region des Primärtumors	Wege der Metastasierung						Gesamt	
	hämatogen		lymphogen		hämatogen und lymphogen		Rezidive	Tumor
	n	%	n	%	n	%	n (%)	n
Kopf/Hals	1	11,1	7	77,8	1	11,1	9 (42,9)	21
Brust/Bauch	2	66,7	1	33,3	0	0,0	3 (9,7)	31
Rücken	4	50,0	4	50,0	0	0,0	8 (16,3)	49
Obere Extremität	0	0,0	2	50,0	2	50,0	4 (11,1)	36
Untere Extremität	3	16,7	14	77,8	1	5,6	18 (20,2)	89
Gesamt	10	23,8	28	66,7	4	9,5	42 (18,7*)	226

\* Die Prozentangabe bezieht sich auf 225 Patienten.

In den folgenden Ausführungen wurde aus statistischen Gründen für den Patienten mit 2 Melanomen nur der Tumor mit der größeren Td berücksichtigt, weil bei negativem SLK die Td eine

der bedeutendsten Risikofaktoren ist und das Ereignis „Rezidiv“ nur einmal je Patient eintreffen konnte.

### 6.3.2 Metastasenarten und falsch-negative Sentinellymphknoten

#### Metastasenarten

Bei Betrachtung der Metastasenarten (Tab. 32) spiegelte sich die bereits beschriebene überwiegende lymphogene Metastasierung in Form einer Dominanz von Lk-Filiae in 21 Fällen (9,3 %), was 35 % aller Rezidive entsprach, wieder. Die Lungenmetastasen stellten mit 12 Fällen (5,3 %) die bedeutendste hämatogen streuende Art dar. Im Beobachtungszeitraum hatten 11 Patienten (4,9 %) Hautmetastasen entwickelt und standen damit an dritthäufigster Position. Bei den Männern wurden auffallend mehr Patienten mit Lungenmetastasen beobachtet. SM wurden während des Beobachtungszeitraumes von keinem Patienten entwickelt.

**Tab. 32: Metastasenarten**

Metastasenarten	Negativer Sentinel		Positiver Sentinel		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Lymphknotenmetastasen	16	8,2	5	17,2	21	9,3
Hautmetastasen	9	4,6	2	6,9	11	4,9
ITM	3	1,5	1	3,5	4	1,8
SM	-	-	-	-	-	-
Weichteilmetastasen	1	0,5	-	-	1	0,4
Nebennierenmetastasen	1	0,5	-	-	1	0,4
ZNS-Metastasen	3	1,5	2	6,9	5	2,2
Lungenmetastasen	11	5,6	1	3,5	12	5,3
Lebermetastasen	4	2,0	-	-	4	1,8
Knochenmetastasen	1	0,5	-	-	1	0,4
Gesamt	49	25,0	11	37,9	60	26,7

#### Falsch-negative Ergebnisse der Sentineloperationen

Die Rate der falsch-negativen Ergebnisse, definiert durch das Auftreten von regionären Lymphknotenmetastasen nach vorangegangener Extirpation eines negativen SLK, lag bei 16 von 196 Patienten mit negativem SLK (8,2 %). Hierbei sticht die Kopf-/Halsregion mit 6 lymphogenen Metastasen bei 19 SLK negativen Tumoren hervor und liegt mit einer falsch negativen Rate von

31,6 % mit weitem Abstand an erster Stelle (Tab. 33). Bei den Tumoren des Brust- und Bauchraums traten keine Lymphknotenmetastasen im Beobachtungszeitraum auf.

**Tab. 33: Lymphknotenmetastasen bei SLK negativen Tumoren**

Tumorlokalisation nach Region	Keine Metastasen		Lymphknotenmetastasen		Gesamt n
	n	%	n	%	
Kopf/Hals	13	68,4	6	31,6	19
Brust/Bauch	26	100,0	-	-	26
Rücken	43	97,7	1	2,3	44
Obere Extremität	30	90,9	3	9,1	33
Untere Extremität	68	91,9	6	8,1	74
Gesamt	180	91,8	16	8,2	196

### 6.3.3 Deskriptive Statistik weiterer Variablen zum Rezidivverhalten

#### Geschlecht

Die Frauen hatten unabhängig vom Sentinelstatus eine geringere Rezidivrate als die Männer. Bei beiden Geschlechtern lag die Rate der SLK positiven Patienten um mehr als das Doppelte über denen ohne MiMg.

**Tab. 34: Rezidive in Abhängigkeit von Geschlecht und Sentinelstatus**

Geschlecht	Gesamt		Negativer Sentinel	Positiver Sentinel
	n	Rezidive (%)	n / Rezidive (%)	n / Rezidive (%)
w	116	16 (13,8)	102 / 12 (11,8)	14 / 4 (28,6)
m	109	26 (23,9)	94 / 19 (20,2)	15 / 7 (46,7)
Gesamt	225	42 (18,7)	196 / 31 (15,8)	29 / 11 (37,9)

#### Lebensalter

Die Patienten ohne Rezidiv waren um mehr als 10 Jahre jünger (Tab. 35). Bei Patienten mit MiM war diese Altersdiskrepanz zwar nicht so ausgeprägt, aber auch vorhanden.

**Tab. 35: Vergleich des Durchschnittsalters beim Rezidivverhalten**

Ergebnis Staging		n	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Gesamt	Rezidive	42	63,99	12,06	1,86

	Keine Rezidive	183	53,06	16,67	1,23
Negativer Sentinel	Rezidive	31	63,87	12,23	2,20
	Keine Rezidive	165	52,46	17,20	1,34
Positiver Sentinel	Rezidive	11	64,32	12,16	3,67
	Keine Rezidive	18	58,60	9,26	2,18

### Body Mass Index

Die Patienten mit Rezidiv waren durchschnittlich schwerer, dies galt insbesondere für Sentinel-positive Patienten (Tab. 36).

**Tab. 36: BMI in Abhängigkeit vom Rezidivverhalten**

Ergebnis Staging		n	d	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Gesamt	Rezidive	41	27,31	3,78	0,59
	Keine Rezidive	175	26,27	4,48	0,34
Negativer Sentinel	Rezidive	30	26,55	2,76	0,50
	Keine Rezidive	159	26,07	4,23	0,34
Positiver Sentinel	Rezidive	11	29,38	5,35	1,61
	Keine Rezidive	16	28,25	6,27	1,57

### Ambulante Exzision, Inzisions-Biopsie und Primärexzision in der Klinik

Die Patienten mit einer ambulanten Exzision bekamen im Vergleich, sowohl zu den Patienten mit einer Inzisions-Biopsie als auch zu denen mit einer Melanomentfernung in der Klinik, wesentlich weniger Rezidive. Dieser Trend bestand unabhängig vom SLK-Status, war jedoch in der lymphogen metastasierten Gruppe ausgeprägter.

**Tab. 37: Rezidivverhalten nach Exzisionsweise/-art**

Exzisionsweise/-art	Gesamt		Negativer Sentinel	Positiver Sentinel
	n	Rezidive (%)	n / Rezidive (%)	n / Rezidive (%)
Ambulante Exzision	144	20 (13,9)	130 / 16 (12,3)	14 / 4 (28,6)
Inzisions-Biopsie	11	4 (36,4)	9 / 2 (22,2)	2 / 2 (100)
Primärexzision in der Klinik	70	18 (25,7)	57 / 13 (22,8)	13 / 5 (38,5)

## Tumorlokalisation

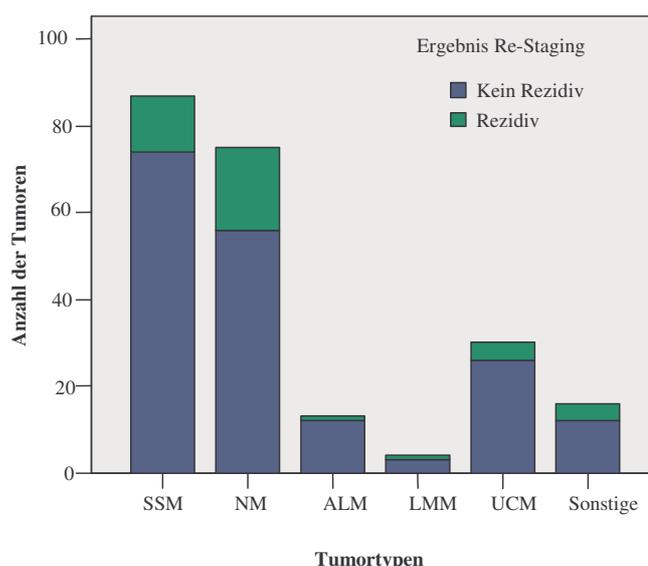
Im Kopf-/Halsbereich wurden unabhängig vom Sentinelstatus prozentual die meisten Rezidive beobachtet. Überdurchschnittlich erhöht waren auch die Rezidivraten bei Tumoren der unteren Extremität.

**Tab. 38: Rezidive in Bezug zur Tumorlokalisation**

Tumorlokalisation	Negativer Sentinel		Positiver Sentinel	
	Gesamt	Rezidive (%)	Gesamt	Rezidive (%)
Kopf/Hals	19	7 (36,8)	2	2 (100)
Brust/Bauch	26	2 (7,7)	4	1 (25,0)
Rücken	45	6 (13,3)	5	2 (40,0)
Obere Extremität	33	4 (12,1)	3	- (-)
Untere Extremität	73	12 (16,4)	15	6 (40,0)
Gesamt	196	31 (15,8)	29	11 (37,9)

## Tumortypen und ihr Rezidivanteil

Den verhältnismäßig größten Anteil an der Anzahl der Rezidive hatten die Tumore vom nodulären Typ (19 Rezidive/45,2 %), gefolgt von den superfizialen Melanomen mit 31 %. Die ALM und die LMM stellten einen Anteil von 2,4 %, die UCM und die Gruppe der Sonstigen Melanome machten je 9,5 % der Rezidive aus. Beim Vergleich der beiden größten Tumortypenanteile, den SSM und den NMM, fiel auf (Abb. 21), dass es bei den NMM prozentual wesentlich häufiger (25,3 % respektive 14,9 % (Tab. 39)) zu Rezidiven kam. Die prozentualen Angaben sind insbesondere bei den Tumorentitäten der ALM und LMM in Bezug zur niedrigeren Fallzahl zu sehen. Bei positivem Sentinelstatus lagen die Rezidivraten im Vergleich zu den SLK negativen bei allen vorhandenen Entitäten/Tumorgruppen höher.



**Abb. 21: Tumortypen und ihr Rezidivanteil**

**Tab. 39: Rezidive in Abhängigkeit vom Tumortyp und Sentinelstatus**

Tumortypen	Gesamt		Negativer Sentinel	Positiver Sentinel
	n	Rezidive (%)	n / Rezidive (%)	n / Rezidive (%)
SSM	87	13 (14,9)	77 / 9 (11,7)	10 / 4 (40,0)
NMM	75	19 (25,3)	62 / 15 (24,2)	13 / 4 (30,8)
ALM	13	1 (7,7)	12 / 1 (8,3)	1 / 0 (0,0)
LMM	4	1 (25,0)	4 / 1 (25,0)	- / - (-)
UCM.	30	4 (13,3)	28 / 4 (14,3)	2 / 0 (0,0)
Sonstige	16	4 (25,0)	13 / 1 (7,7)	3 / 3 (100)
Gesamt	225	42 (18,7)	196 / 31 (15,8)	29 / 11 (37,9)

### Tumordicke

Die Patienten mit fehlendem Rezidiv hatten eine niedrigere Td als Patienten mit Rezidiv. Dies galt unabhängig vom Sentinelstatus, wobei die Td bei den SLK-positiven Patienten im Vergleich höher war.

**Tab. 40: Td und Rezidivverhalten**

Ergebnis Staging		n	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Gesamt	Rezidive	42	3,81	3,02	0,47
	Keine Rezidive	183	2,37	2,09	0,16
Negativer Sentinel	Rezidive	31	3,54	3,18	0,57
	Keine Rezidive	165	2,22	1,78	0,14
Positiver Sentinel	Rezidive	11	4,58	2,49	0,75
	Keine Rezidive	18	3,74	3,77	0,89

### Clark-Level

Insgesamt nahm mit höherem Clark-Level die Rezidivhäufigkeit zu (Tab. 41). Für die Patienten mit negativem SLK ging das Level IV und V mit ähnlich hohen Rezidivraten einher. Exakt gleich hohe Raten wiesen die Level III und IV bei positivem Sentinelstatus auf. Die 6 Patienten ohne Angabe des Clark-Levels wurden hier aus der Bewertung ausgeschlossen.

**Tab. 41: Rezidivrate in Abhängigkeit vom Clark-Level insgesamt**

Clark-Level	Gesamt		Negativer Sentinel	Positiver Sentinel
	n	Rezidive (%)	n / Rezidive (%)	n / Rezidive (%)
III	30	3 (10)	27 / 2 (7,4)	3 / 1 (33,3)
IV	179	34 (19,0)	158 / 27 (17,1)	27 / 7 (33,3)
V	10	4 (40)	6 / 1 (16,7)	4 / 3 (75)

### Histologische Eigenschaften

Tumore mit histologischer Ulzeration wiesen insgesamt und in beiden Untergruppen höhere Rezidivraten auf (Tab. 42). Die Eigenschaft Regression war in keinem Fall mit einem Rezidiv verbunden. Eine nachgewiesene Naevusassoziation ging insgesamt und auch unabhängig vom Ergebnis der WLKB mit weniger Rezidiven einher.

**Tab. 42: Rezidive in Abhängigkeit histologischer Eigenschaften**

Histologische Eigenschaft	Gesamt		Negativer Sentinel	Positiver Sentinel
	n	Rezidive (%)	n / Rezidive (%)	n / Rezidive (%)
Ulzeration	44	13 (29,5)	34 / 9 (26,5)	10 / 4 (40,0)
Keine Ulzeration	181	29 (16)	162 / 22 (13,5)	19 / 7 (36,8)
Regression	11	0 (0,0)	11 / 0 (0,0)	0 / 0 (0,0)
Keine Regression	214	42 (19,6)	185 / 31 (16,8)	29 / 11 (37,9)
Naevusassoziation	25	1 (4,0)	23 / 1 (4,4)	2 / 0 (0,0)
Keine Naevusassoziation	200	41 (20,5 %)	173 / 30 (17,3 %)	27 / 11 (40,7 %)

### Anzahl entfernter SLK

Insgesamt errechnete sich eine niedrigere SLK-Quote bei den Rezidiven (Tab. 43). In der Gruppe mit negativem SLK war die Rate entnommener SLK unabhängig vom Rezidivverhalten auf einem Niveau. Ein Unterschied zeigte sich jedoch bei den Patienten mit MiM, denn Personen mit Rezidiv wurden weniger SLK entnommen als den Rezidivfreien.

**Tab. 43: Rezidive in Abhängigkeit der durchschnittlichen SLK-Entnahmekquote**

Ergebnis Staging		n	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Gesamt	Rezidive	42	1,33	0,87	0,14
	Keine Rezidive	183	1,39	0,72	0,06

Negativer Sentinel	Rezidive	31	1,39	0,99	0,18
	Keine Rezidive	165	1,38	0,70	0,06
Positiver Sentinel	Rezidive	11	1,18	0,41	0,12
	Keine Rezidive	18	1,50	0,86	0,20

### Histomorphologische Kriterien des Rezidivverhaltens bei primärer Mikrometastasierung

Ähnlich der Ergebnisdarstellung für alle SLK positiven Patienten in Kap. 6.2.4 erfolgt an dieser Stelle die Auflistung des Rezidivverhaltens gruppiert nach den untersuchten Kriterien (Tab. 8). Der einzige Patient mit zusätzlichen Lymphknotenmetastasen in der LAD wurde nicht separat in der Tab. aufgeführt, da er kein Rezidiv im Beobachtungszeitraum entwickelte. Somit wurden nur die Patienten mit einer LAD ohne weitere Lymphknotenmetastasen denen mit indizierter, aber nicht erfolgter LAD gegenübergestellt.

### Quantitative Kriterien

Bei den quantitativen Kriterien konnte festgestellt werden, dass eine Anzahl von mehr als 4 Tumordepots mit einer gesteigerten Rezidivrate, sowohl in der LAD-negativen als auch in der Gruppe ohne LAD, einherging (Tab. 44). Die Wertigkeit der d bzw. der geschätzten infiltrierten Depotfläche war aufgrund der verminderten Fallzahl schwierig zu beurteilen. Zum Depot-Durchmesser sowie zur Depotfläche konnten aufgrund fehlender Werte in der zweiten Kategorie keine Aussagen gemacht werden.

**Tab. 44: Rezidivverhalten nach quantitativen Kriterien der Histologie**

Quantitative Kriterien		Negative LAD		Keine LAD		Gesamt
		n Gesamt	n Rezidive (%)	n Gesamt	n Rezidive (%)	n Rezidive
Anzahl positiver SLK	1	19	5 (26,3)	8	6 (75,0)	11
	> 1	1	- (-)	-	- (-)	-
Anzahl Depots	≤ 4	15	3 (20,0)	5	3 (60,0)	6
	> 4	6	2 (33,3)	3	3 (100)	5
d	≤ 2 mm	18	5 (27,8)	7	5 (71,4)	12
	> 2 mm	3	- (-)	1	1 (100)	1
Depot-Durchmesser	≤ 4 mm	21	5 (23,8)	8	6 (75,0)	11
	> 4 mm	-	- (-)	-	- (-)	-
Depotfläche	≤ 10 mm <sup>2</sup>	21	5 (23,8)	8	6 (75,0)	11

	> 10 mm <sup>2</sup>	-	- (-)	-	- (-)	-
Depotfläche (%-Lk)	≤ 10 %	19	5 (26,3)	6	4 (66,7)	9
	> 10 %	2	0 (0,0)	2	2 (100)	2

### Qualitative Kriterien

Bei den qualitativen Kriterien zeigte sich eine deutliche Zunahme der Rezidive, wenn eine subkapsuläre MiMg vorlag (Tab. 45). Ein intraparenchymales Depot war besonders in der Gruppe mit LAD weniger mit einem Rezidiv (10 %) assoziiert. Eine Zerstörung der nodalen Architektur führte in der LAD negativen Gruppe im Vergleich zu SLK mit intaktem strukturellen Aufbau zu mehr Rezidiven. Allerdings war hier die Fallzahl des Kriteriums sehr gering (n = 2). Bei fehlendem Rezidivvorkommen für die Kriterien Zerstreung von Tumorzellen im Lk, Involvierung perinodaler Lk und extrakapsuläre Streuung konnten anhand der Daten keine Aussagen hinsichtlich des Rezidivverhaltens getroffen werden.

**Tab. 45: Rezidivverhalten nach qualitativen Kriterien der Histologie**

Qualitative Kriterien		Negative LAD		Keine LAD		Gesamt
		n Gesamt	n Rezidive (%)	n Gesamt	n Rezidive (%)	n Rezidive
Subcapsuläres Depot	Nein	6	- (-)	2	2 (100)	2
	Ja	15	5 (33,3)	6	4 (66,7)	9
Intraparenchymales Depot	Nein	11	4 (36,4)	5	4 (80,0)	8
	Ja	10	1 (10,0)	3	2 (66,7)	3
Zerstörung der nodalen Architektur	Nein	19	5 (26,3)	6	4 (66,7)	9
	Ja	2	- (-)	2	2 (100)	2
Tumorzellen zerstreut im Lk	Nein	19	5 (26,3)	8	6 (75,0)	11
	Ja	2	- (-)	-	- (-)	-
Involvierung perinodaler Lk	Nein	20	5 (25,0)	8	6 (75,0)	11
	Ja	1	- (-)	-	- (-)	-
Extrakapsuläre Streuung	Nein	20	5 (25,0)	8	6 (75,0)	11
	Ja	1	- (-)	-	- (-)	-

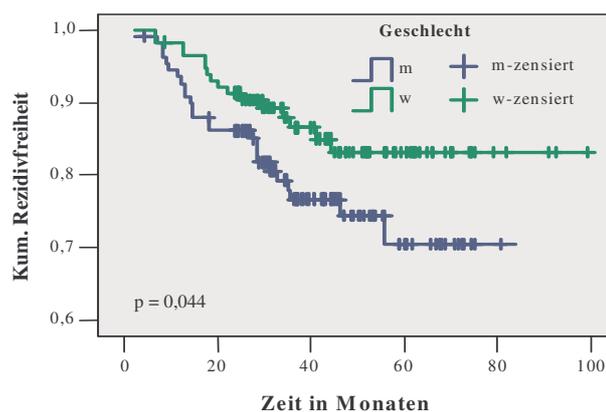
### 6.3.4 Rezidivfreiheit nach Kaplan-Meier

Im Folgenden werden die Ergebnisse aller nicht stetigen Parameter aus dem Kaplan-Meier-Verfahren, die signifikanten Einfluss auf die Rezidivfreiheit hatten, dargestellt. Die einzelnen Rezidivfälle/-raten können den Kapiteln 1.3.2 und 1.3.3 entnommen werden.

#### Geschlecht

Beim Rezidivverhalten bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern, wobei die Frauen den besseren Verlauf hatten (Abb. 22).

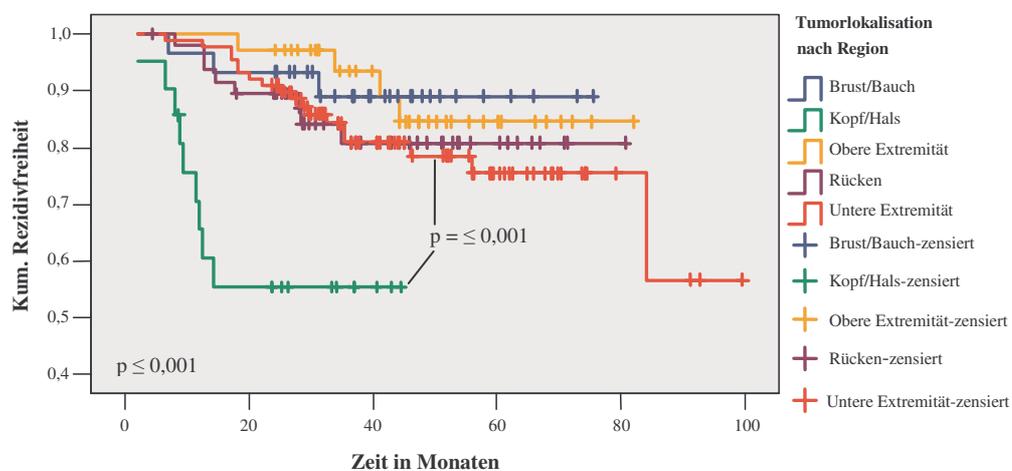
**Abb. 22: Rezidivverhalten in Abhängigkeit vom Geschlecht**



#### Primärtumorlokalisation

Zwischen dem Rezidivverhalten und der Tumorlokalisationen konnte ein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden (Abb. 23). Der Unterschied zwischen den Kopf-/Halstumoren und den übrigen 4 Regionen war in allen Fällen signifikant. Die Abweichungen zwischen den Regionen Brust/Bauch, Rücken sowie der Extremitäten waren nicht statistisch relevant.

**Abb. 23: Rezidivverhalten in Abhängigkeit der Tumorlokalisation**



### Exzisionsweise/-art

Hinsichtlich der Tumorexzision zeigte sich insgesamt ein relevanter Unterschied im Rezidivverhalten (Abb. 24), wobei dieser in der paarweisen Betrachtung nur zwischen ambulanter Exzision und Inzisions-Biospie bestand.

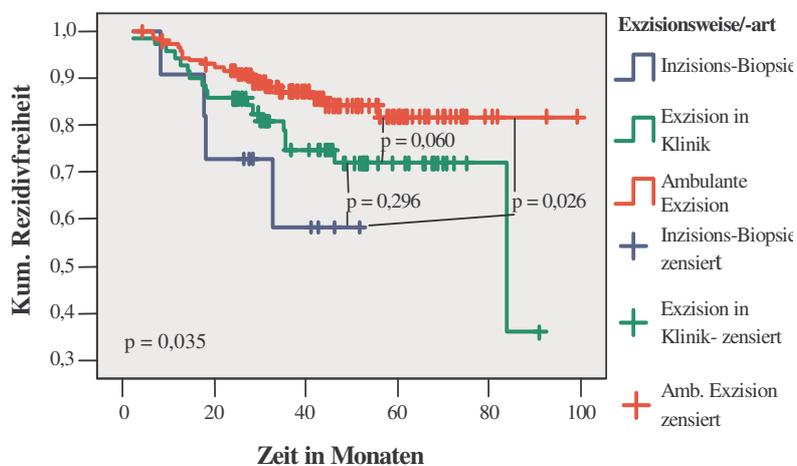


Abb. 24: Rezidivverhalten und Tumorexzision

### Clark-Level

Ein höheres Clark-Level ging insgesamt mit einem häufigeren Rezidivaufreten einher ( $p = 0,018$ ). Der ermittelte Unterschied bestand allerdings nur zwischen Clark-Level III und IV gegenüber Level V.

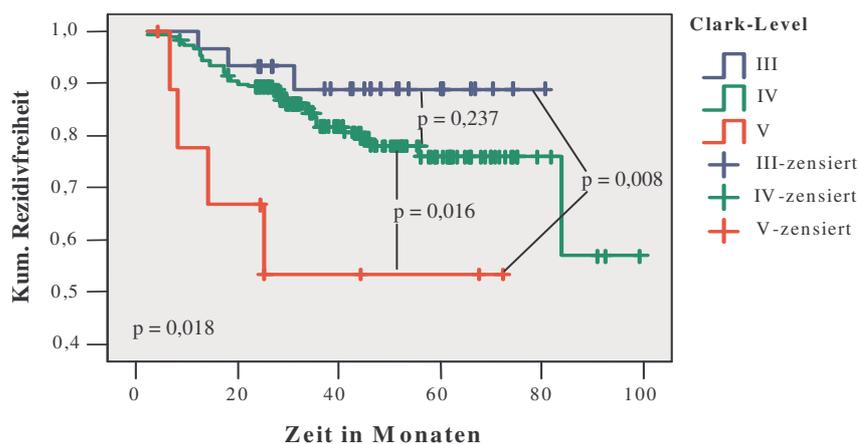
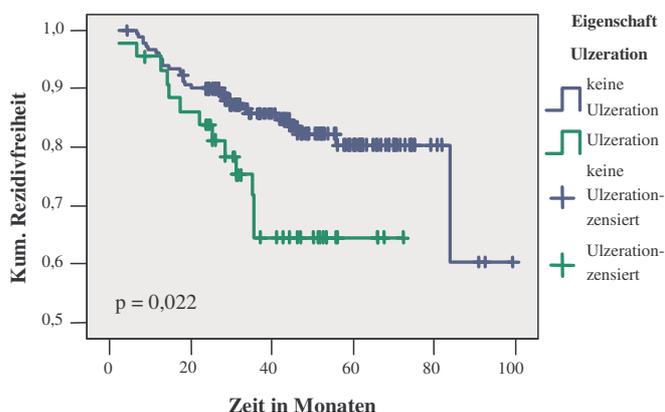


Abb. 25: Rezidivverhalten in Abhängigkeit vom Clark-Level

### Ulzeration

Die Patienten ohne Ulzeration hatten gegenüber solchen mit Ulzeration bezüglich des rezidivfreien Überlebens einen signifikanten Vorteil (Abb. 26).

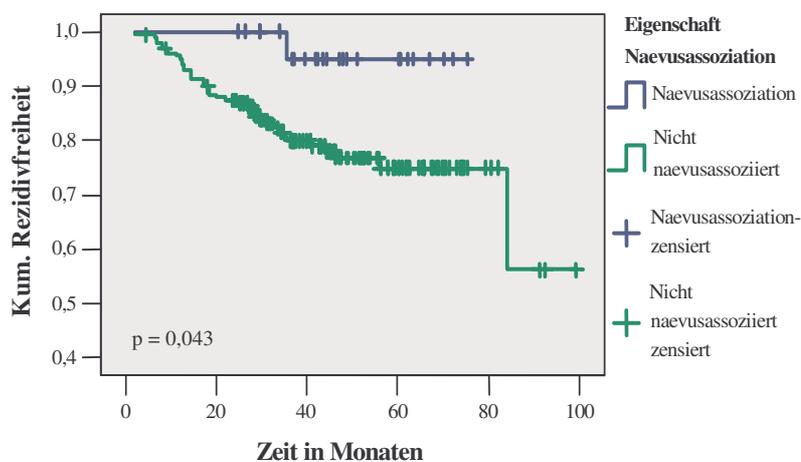
Abb. 26: Rezidivverhalten und Ulzeration



## Naevusassoziation

Der histologische Nachweis einer Naevusassoziation zeigte einen relevanten positiven Einfluss auf die Rezidivfreiheit (Abb. 27).

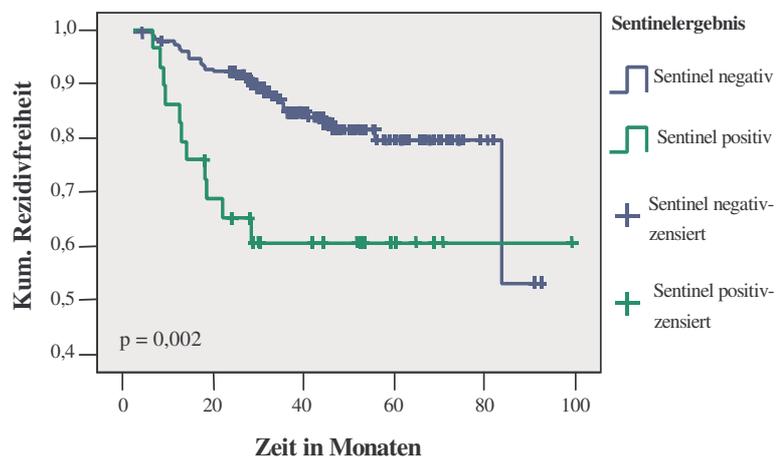
**Abb. 27: Rezidivverhalten und Naevusassoziation**



## Sentinelergebnis

Die Patienten mit negativem Sentinelstatus hatten eine signifikant längere rezidivfreie Überlebenszeit als solche mit MiM (Abb. 28).

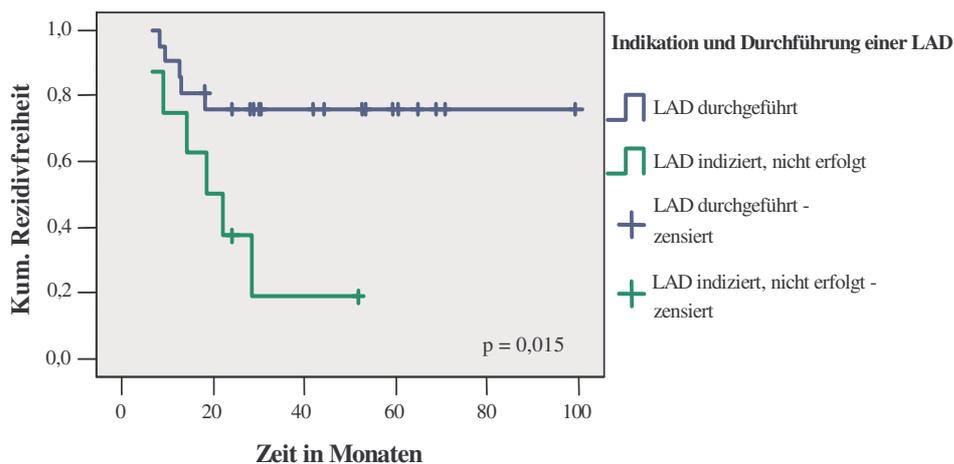
**Abb. 28: Rezidivverhalten in Abhängigkeit vom Sentinelstatus**



## Lymphadenektomie

Von 11 Rezidiven mit positivem SLK stammten 6 (54,5 %) aus der Gruppe ohne LAD. Insgesamt traten in 3 dieser 6 Rezidivfälle Metastasen in den primär dargestellten lymphogenen Abflussregionen (einmal zervikal und zweimal inguinal rechts) auf. Bei Fokussierung auf die Metastasierungsart ergaben sich 3 von 4 lymphogene Rezidive in dieser Gruppe.

Der Patient mit weiteren MiM in der LAD blieb im Beobachtungszeitraum von 29 Monaten rezidivfrei. Der rezidivfreie Zeitraum zwischen den Patienten mit durchgeführter LAD im Vergleich zu denen ohne LAD war signifikant ( $p = 0,015$ ) größer (Abb. 29).



**Abb. 29: Rezidivverhalten: LAD vs. keine LAD (nur SLN pos. Patienten)**

Mit Hilfe von Kreuztabellen und dem Chi-Quadrat-Test wurde nach Besonderheiten zwischen den Gruppen mit und ohne LAD gesucht, um den Unterschied im Rezidivverhalten zu begründen.

Es bestand hinsichtlich der Geschlechtsverteilung keine Abweichung ( $p = 0,909$ ). Das Lebensalter der Gruppe ohne LAD war mit 68,3 Jahren höher als das der Gruppe mit durchgeführter LAD (57,9 Jahre), jedoch war diese Differenz nicht signifikant ( $p = 0,082$ ). Eine mit 5,5 mm größere mittlere Td in der Gruppe ohne LAD als in der Gruppe mit LAD (3,5 mm) war statistisch nicht relevant ( $p = 0,14$ ). Des Weiteren ergab sich kein Unterschied hinsichtlich der Tumorlokalisation ( $p = 0,606$ ). Im Durchschnitt wurden in der LAD Gruppe 1,48 SLK pro Patient entfernt, hingegen in der Gruppe ohne LAD nur 1,13 ( $p = 0,118$ ). Die Untersuchung des Clark-Levels ( $p = 0,662$ ), der histologischen Eigenschaften Pigmentierung ( $p = 0,110$ ) und Naevusassoziation ( $p = 0,366$ ) erbrachte keinen relevanten Unterschied. Die Eigenschaft Regression kam bei diesen Patienten nicht vor.

In der Gruppe ohne LAD hatten 5 von 8 Patienten (62,5 %) eine histologisch nachweisbare Ulzeration gegenüber 5 von 16 Patienten (31,25 %), die eine LAD bekommen hatten. Dieser prozentuale Unterschied in der Verteilung war, wenn auch marginal, signifikant ( $p = 0,05$ ). Letztendlich blieb von allen getesteten Variablen im Einzeltestverfahren nur die Ulzeration, um den Unterschied zu rechtfertigen.

### S-Klassifikation

Im Log-Rank-Test konnte für die S-Klassifikation nach Starz (siehe Kap. 4.1.5) insgesamt ein signifikanter ( $p = 0,013$ ) Zusammenhang bzgl. der Eingruppierung und dem Auftreten eines Re-

zidives nachgewiesen werden. Das S0-Stadium (31 Rezidive), welches alle Tumore mit negativen SLK beinhaltete, zeigte ein günstigeres Rezidivverhalten als die S-Stadien mit positivem SLK. In einer paarweisen Analyse zeigte sich diese Differenz zwischen den Stadien S0 und SII ( $p = 0,005$ ) sowie S0 und SIII ( $p = 0,041$ ). Auch zwischen den Stadien SI und SIII konnte eine relevante Differenz ermittelt werden ( $p = 0,003$ ).

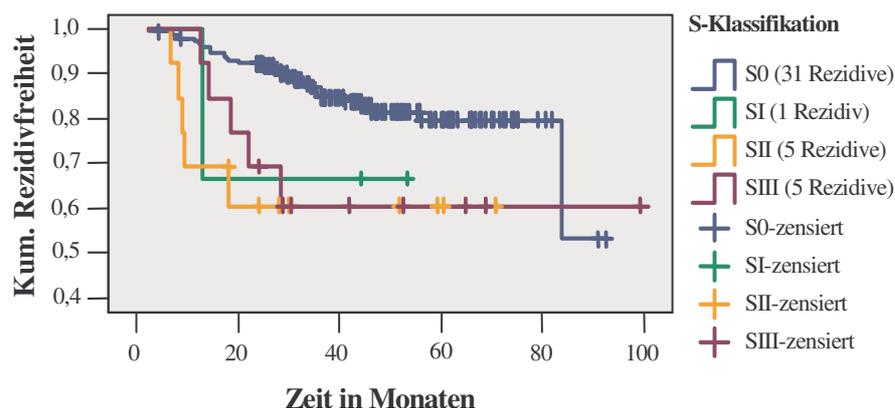


Abb. 30: Rezidivverhalten und S-Klassifikation

### 6.3.5 Zusammenfassung der Univariatenanalyse nicht stetiger Parameter

Insgesamt konnten für das gesamte Patientenkollektiv in der Univariatenanalyse mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens 7 Parameter gefunden werden, die Einfluss auf das Rezidivverhalten hatten (Tab. 46). Die S-Klassifikation wurde nicht als Variable, sondern als Einteilungskriterium angesehen, und daher auch nicht weiter berücksichtigt.

Aufgrund einer schwerpunktmäßigen Analyse des Kollektivs hinsichtlich der Sentinelbiopsie wurden 2 Gruppen, nämlich eine mit positiven und eine mit negativen Sentinelbiopsien, gebildet. Für beide Gruppen wurden anschließend für alle aufgelisteten Parameter Log-Rank-Tests nach dem Kaplan-Meier-Verfahren durchgeführt.

Tab. 46: Nicht stetige Einflussparameter nach KM mit Log-Rank-Test

Variable	Gesamt	Negativer Sentinel	Positiver Sentinel
	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Geschlecht	0,044*	0,114	0,269
Primärtumorlokalisation	$\leq 0,001^*$	0,001*	0,006 <sup>a</sup> *
Exzisionweise/-art	0,035*	0,250	0,028*

Tumortyp	0,343	0,370	0,100 <sup>a</sup>
Clark-Level	0,018*	0,412	0,068
Histologisch: Ulzeration	0,022*	0,030*	0,889
Histologisch: Naevusassoziation	0,043*	0,096	0,300 <sup>a</sup>
Histologisch: Regression	0,119 <sup>a</sup>	0,153 <sup>a</sup>	-
Sentinelergebnis	0,002*	e	e
LAD	e	e	0,015*
*: Signifikant   <sup>a</sup> : alle Fälle zensiert, d.h. keine Rezidive aufgetreten   -: nicht berechenbar   e : entfällt			

Als einflussreich bzgl. der Rezidivfreiheit kristallisierten sich in der SLK negativen Gruppe die Parameter Tumorlokalisierung und die histologisch gesicherte Ulzeration heraus.

In der Gruppe mit nachgewiesener MiMg spielte ebenfalls die Tumorlokalisierung, zusätzlich aber auch die Exzisionsweise sowie die LAD eine bedeutende Rolle.

Nicht berechnet werden konnten Signifikanzniveaus für die Regression, da alle Patienten mit entsprechendem Kriterium einen negativen Sentinel besaßen. Eine Signifikanzanalyse der qualitativen Kriterien der histomorphologischen Untersuchung wurde aufgrund der geringen Anzahl, u.a. bedingt durch eine Aufteilung in 3 Gruppen (LAD positiv, negativ sowie indiziert, aber Operation nicht vollzogen), nicht angefertigt.

### 6.3.6 Einfluss der stetigen Variablen auf die Rezidivfreiheit

Um den Einfluss der stetigen Variablen auf das Rezidivverhalten zu studieren, wurde eine Uni-variantenanalyse mit Hilfe der Cox-Regression berechnet (Tab. 47).

Für das gesamte Kollektiv betrachtet, hatten das Lebensalter und die Td eine wichtige Bedeutung. Dies galt ebenso für die Gruppe mit negativem Sentinel. In der Gruppe mit positivem Sentinel konnten keine stetigen Parameter mit einem signifikanten Einfluss auf das Rezidivverhalten gefunden werden.

**Tab. 47: Signifikante Ergebnisse der Einzeltestung stetiger Parameter in der Cox-Regression**

Stetige Variablen	Gesamt	Negativer Sentinel	Positiver Sentinel
	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Lebensalter	≤ 0,001*	0,001*	0,135
BMI	0,184	0,686	0,401

Td in mm	≤ 0,001*	0,001*	0,430
Zeit zwischen Exzision und SLK-Entnahme	0,620	0,327	0,412
Anzahl entfernter SLK	0,673	0,927	0,330
d	e	e	0,509
*: Signifikant   e: entfällt			

Eine Signifikanzanalyse der quantitativen Kriterien der histomorphologischen Untersuchung wurde nur allgemein für d berechnet. Für die restlichen Kriterien wurde auf eine Analyse aufgrund der geringen Anzahl, u.a. bedingt durch eine Aufteilung in 3 Gruppen (LAD positiv, negativ sowie indiziert, aber Operation nicht vollzogen), verzichtet.

### 6.3.7 Multivariatenanalyse für das Gesamtkollektiv

Um den Einfluss der im Log-Rank-Test des Kaplan-Meier-Verfahrens gefundenen Variablen im Zusammenhang zu testen, wurden diese gemeinsam mit den signifikanten stetigen Variablen in der Cox-Regression untersucht.

**Tab. 48: Multivariatenanalyse über Einflussfaktoren des Rezidivverhaltens**

Variable	Gesamt	Negativer Sentinel	Positiver Sentinel
	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Geschlecht	0,230		
Primärtumorlokalisation	0,014*	0,041*	0,113
Exzisionsweise/-art	0,328		0,011*
Clark-Level	0,091		
Ulzeration (histologisch)	0,650	0,343	
Naevusassoziation (histologisch)	0,015*		
Sentinelergebnis	0,017*	-	
LAD	-	-	0,007*
Lebensalter	0,035*	0,025*	
Td in mm	0,014*	0,020*	
*: Signifikant    = nicht in die gemeinsame Berechnung einbezogen			

In der Cox-Regression konnte für das Gesamtkollektiv der Einfluss der Variablen Primärtumorlokalisation, Naevusassoziation, Sentinelergebnis, Lebensalter und Td bestätigt werden. Insbesondere für die Ulzeration konnte im Gesamtkontext ein relevanter Nachteil nicht bewiesen werden. Auch für das Clark-Level wurde die Signifikanzgrenze verfehlt.

Für die SLK negative Gruppe konnte der Einfluss der Tumorlokalisation, des Lebensalters und der Td bestätigt werden. Ein relevanter Einfluss der Ulzeration konnte im Kontext aller relevanten Parameter nicht bestätigt werden.

In der Gruppe mit MiM zeigte sich ein statistisch relevanter negativer Einfluss auf das Rezidivverhalten, wenn Inzisions-Biopsien (siehe Tab. 37 und Tab. 48) durchgeführt oder die LAD unterlassen wurden. Die Primärtumorlokalisation des Tumors spielte eine geringere Rolle.