

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
PROF. DR. MED. OLAF ORTMANN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

ERGEBNISQUALITÄT NACH THERAPIE VON MALIGNEN MELANOMEN DES
KOPF-HALS-BEREICHS - STELLENWERT DER
SENTINELLYMPHKNOTENBIOPSIE UND BEURTEILUNG WEITERER
EINFLUSSFAKTOREN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Elena Reiter

2020

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
PROF. DR. MED. OLAF ORTMANN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

ERGEBNISQUALITÄT NACH THERAPIE VON MALIGNEN MELANOMEN DES
KOPF-HALS-BEREICHS - STELLENWERT DER
SENTINELLYMPHKNOTENBIOPSIE UND BEURTEILUNG WEITERER
EINFLUSSFAKTOREN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Elena Reiter

2020

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

Tag der mündlichen Prüfung: 23.04.2021

Meiner Mutter

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	3
1 EINLEITUNG.....	4
1.1 Das maligne Melanom.....	4
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....	5
1.3 Klinik und Einteilung.....	7
1.4 Diagnostik.....	9
1.5 Therapie des malignen Melanoms	10
1.6 Adjuvante Therapie	12
1.7 Kopf-Hals-Melanome.....	13
1.8 Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie	14
1.9 Fragestellung.....	16
2 PATIENTENGUT UND METHODIK.....	17
2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign	17
2.2 Datengrundlage	18
2.3 Auswertung und Berechnungen	19
2.4 Statistische Auswertung.....	20
3 ERGEBNISSE.....	21
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	21
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	21
3.1.2 Geschlechter- und Altersverteilung	22
3.1.3 Begleiterkrankungen	22
3.1.4 Risikofaktoren	24
3.1.5 Tumoreigenschaften	25
3.1.6 Histologische Subtypenverteilung	27
3.1.7 Diagnostik	27
3.2 Therapie	28
3.2.1 Operation	28
3.2.2 Neck Dissection	28
3.2.3 Adjuvante Therapie	29
3.3 Die Sentinellymphknotenbiopsie	30
3.3.1 Durchführung der Biopsie	30
3.3.2 Vergleich der Patientenkollektive	32
3.4 Überlebensanalysen und Rezidivraten	35
3.4.1 Überleben und Rezidivrate im Gesamtkollektiv	35
3.4.2 Risikofaktoren	37
3.4.3 Stellenwert der Sentinellymphknotenbiopsie	40
3.4.4 Einfluss der Komorbiditäten	44
3.4.5 Einfluss der Tumorlokalisierung	45
4 DISKUSSION.....	47
4.1 Methodik und Fragestellung.....	47

4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	48
4.2.1 Die Sentinellymphknotenbiopsie	49
4.2.2 Einfluss der Komorbiditäten	53
4.2.3 Einfluss der Tumorlokalisierung	56
4.3 Limitationen und Vorteile der Studie	57
4.4 Schlussfolgerung	59
<u>5 ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>61</u>
<u>6 SUMMARY</u>	<u>63</u>
<u>LITERATUR</u>	<u>65</u>
<u>ANHANG</u>	<u>75</u>
Abbildungsverzeichnis	75
Tabellenverzeichnis	76
<u>DANKSAGUNG</u>	<u>77</u>
<u>LEBENS LAUF</u>	<u>78</u>

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb. = Abbildung

AJCC = American Joint Committee on Cancer

CCI = Charlson-Comorbidity-Index

CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozytenantigen 4

DeCOG = Dermatologic Cooperative Oncology Group
Dritte Ausgabe

ELND = elektive Neck Dissection

HR = Hazard Ratio

ICD-O-3 = Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie

k. A. = keine Angabe

Kap. = Kapitel

KI = Konfidenzintervall

LMM = Lentigo-Maligna-Melanom

MC1R = Melanocortin-1-Rezeptor

MSLT = Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial

ND = Neck Dissection

NM = Noduläres Melanom

o. n. A. = ohne nähere Angabe

OAS = Gesamtüberleben

PD-1 = Programmed cell death protein 1

PD-L1 = Programmed cell death protein 1 - Ligand 1

RFS = Rezidivfreies Überleben

SDD = sequenzielle digitale Dermatoskopie

SLN = Sentinellymphknoten

SLNB = Sentinellymphknotenbiopsie

SSM = Superfiziell spreitendes Melanom

Tab. = Tabelle

UICC = Union for International Cancer Control

vgl. = vergleiche

WHO = World Health Organisation

1 EINLEITUNG

1.1 Das maligne Melanom

Das Melanom ist ein maligner Tumor der Pigmentzellen, auch Melanozyten genannt, welcher sich überwiegend an der Haut manifestiert. Selten sind auch Augen, Meningen oder die Schleimhäute betroffen.

Dieser hochmaligne Tumor erhält seine Bedrohung nicht unbedingt durch lokale Aggressivität, sondern durch seine Tendenz frühzeitig, sowohl lymphogen als auch hämatogen zu metastasieren. (1)

Verglichen mit der Gesamtheit aller Hautkrebserkrankungen tritt das Melanom eher selten auf, allerdings ist es für den Großteil der Mortalität bei Hautkrebserkrankung verantwortlich. (2)

Derzeit zählt das Melanom mit einer jährlich wachsenden Inzidenz von etwa 300.000 Fällen weltweit zu einem der am häufigsten diagnostizierten Malignome, wobei vor allem die hellhäutige, kaukasische Bevölkerung von dieser Erkrankung betroffen ist. (3–5)

Im Jahr 2008 konnte in Deutschland ein regelrechter Inzidenzsprung mit einer deutlichen Zunahme der Erkrankungszahlen verzeichnet werden. Dieser ist hauptsächlich auf die Einführung der dermatologischen Früherkennungsuntersuchung zurückzuführen. Es handelt sich also viel mehr um einen Effekt des Screeningprogramms, bei dem mehr Tumore frühzeitig erkannt werden, als um eine echte Steigerung der Erkrankungszahlen. (6)

Dies spiegelt sich auch in der Tumordicke nach Breslow bei Erstdiagnose eines Melanoms wider. Hier konnte statistisch ein deutlicher Rückgang verzeichnet werden, was grundsätzlich eine wesentlich bessere Prognose für die Patienten bedeutet. Hierdurch lässt sich auch erklären, dass trotz stetig steigender Inzidenzen die Mortalitätsrate nur minimal erhöht oder teilweise sogar rückläufig ist. (7)

Von der Erkrankung sind, nach aktuellen Angaben, Männer und Frauen annähernd gleich oft betroffen, wobei sie sich im Erkrankungsalter etwas unterscheiden.

Den Statistiken des Robert Koch-Instituts nach zu urteilen liegt das mittlere Erkrankungsalter der Frauen bei 60 Jahren, während Männer im Mittel ca. 8 Jahre später erkranken. (8)

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Melanozyten entstammen aus Zellen der Neuralleiste und lagern sich während der embryologischen Entwicklung in der Haut, den Augen und in weiteren Bereichen des Körpers ab. Gutartige Proliferationen dieser Zellen werden durch das Auftreten von Nävi sichtbar. (9)

Eine maligne Entartung entsteht meistens durch Mutationen von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen, jedoch ist die genaue Ätiologie trotz zahlreicher Forschungen bisher noch nicht vollständig geklärt. (10)

Der bedeutendste exogene Risikofaktor für die Entstehung von Melanomen ist die UV-Strahlung, wobei vor allem Patienten mit hellem Hauttyp (Typ I und II), rotblonder Haarfarbe und blauen Augen durch ihre höhere Sonnenempfindlichkeit gefährdet sind. Bei dunkelhäutigen Personen treten Melanome nur selten auf und sind dann meist palmoplantar oder an den Schleimhäuten lokalisiert, da hier die schützende Pigmentierung gering ist. (11, 12)

Im Gegensatz zu epithelialen Hauttumoren, wie zum Beispiel dem Plattenepithelkarzinom, bei welchem die chronische, kumulative Sonnenexposition für die Karzinogenese von Bedeutung ist, gilt beim malignen Melanom die Hypothese von Fears et al., dass vor allem kurzzeitige, intensive UV-Belastung auf nicht an die Sonne gewöhnter Haut zur Melanomentstehung führt. (13)

Die Beziehung zwischen der Sonnenexposition und der Melanomentstehung verläuft also nicht direkt proportional. So erhöhen zwar hohe UV-Belastung in der Kindheit, Besuche im Solarium, zurückliegende Sonnenbrände und ausgiebiges Sonnenbaden im Urlaub die Wahrscheinlichkeit zu erkranken, jedoch kann der regelmäßigen, dosierten Sonnenexposition zunächst kein negativer Effekt in der Melanomentwicklung zugeschrieben werden. Durch kontrollierte UV-Exposition wird die Haut stärker pigmentiert, was sie weniger anfällig für UV-Strahlung werden lässt. Außerdem steht der Sonnenkontakt der Haut im direkten Verhältnis zur Vitamin D Produktion. Dieses Vitamin ist dafür bekannt, das Risiko für Krebsentstehung im Allgemeinen zu senken. (8, 14–17)

Ein weiterer Risikofaktor ist die genetische Veranlagung der Tumorentstehung.

Bei ca. 10% aller Melanompatienten besteht eine familiäre Prädisposition. Diese sogenannten hereditären Melanome sind durch ihr Auftreten über mehrere

Generationen gekennzeichnet, wobei die Patienten hier bereits in jungen Jahren mit multiplen Melanomen belastet sind. (4)

Wurde also bei Verwandten 1. Grades bereits ein malignes Melanom diagnostiziert, so steigt das individuelle Risiko ebenfalls deren zu erkranken. (10)

Zudem ist das individuelle Hautkrebsrisiko abhängig vom Melanocortin-1-Rezeptor (MC1R). Der MC1R, welcher beim Menschen am Chromosom 16 Genlokus q24.3 codiert ist, ist ein hochpolymorpher Rezeptor mit derzeit 80 bekannten Variationen. Er wird von Melanozyten und anderen Zellen der Haut exprimiert und beeinflusst die Haarfarbe, Hautpigmentierung und Sonnenempfindlichkeit des Individuums. (18, 19)

Derzeit geht man von der Hypothese aus, dass einige Variationen des MC1R nach Aktivierung zur überwiegenden Produktion von Pheomelanin und dadurch zur reduzierten Expressierung des Eumelanins führen. Eumelanin ist hauptsächlich für dunkle, sonnenprotektive Pigmentierungen verantwortlich, wohingegen hohe Raten an Pheomelanin zu rötlich-blonder Haarfarbe und blasser Hautton und Sonnenempfindlichkeit führen. (19, 20)

Ferner konnten Studien belegen, dass auch die Anzahl benigner Nävuszellnävi einen wichtigen Risikofaktor in der Melanomentstehung darstellt.

So steigt die Gefahr ein Melanom zu entwickeln bei Patienten mit mehr als 50 unauffälligen Nävuszellnävi bereits deutlich an. Finden sich allerdings atypische Nävi, wie zum Beispiel Pigmentierungen mit erhöhtem Durchmesser > 7 mm, ungleichmäßiger Farbe oder unscharfer Abgrenzung, so erhöht sich das Risiko nochmals immens. (10, 11)

1.3 Klinik und Einteilung

Das Maligne Melanom tritt meistens als bräunlich-schwärzliche Hautveränderung auf, welche in vielen Fällen asymmetrisch begrenzt ist. Es kann sich auf der gesamten menschlichen Haut, aber auch auf allen Schleimhäuten und Organen ektodermalen Ursprungs wie zum Beispiel den Hirnhäuten manifestieren.(10)

Die Einteilung der Tumore erfolgt über die TNM-Klassifikation der American Joint Committee on Cancer (AJCC). Die für das Melanom aktuell gültige und in vorliegender Arbeit angewendete Version ist die siebte Auflage der AJCC aus dem Jahr 2009. Alle Empfehlungen dieser Auflage entstammen einer multivariaten Studie mit 30.946 Patienten im Stadium I - III und 7.972 Patienten im Stadium IV.

Aus dieser Studie geht hervor, dass die Tumordicke der Melanome der wichtigste Prognosefaktor für das Überleben der Patienten ist. Neu an der überarbeiteten Auflage ist, dass neben der Ulzeration nun auch die Mitoserate in die Klassifikation mit aufgenommen wurde. Diese ersetzt die Infiltrationstiefe bei der Bestimmung des Stadiums IB. (21, 22)

Die Klassifikationen des Primärtumors und der regionären Lymphknoten nach der Union for International Cancer Control (UICC) sind in Tabelle 1 und 2 aufgeführt. Tabelle 3 zeigt analog die jeweilige Stadiengruppierung.

Tabelle 1: Klassifikation des Primärtumors nach TNM Klassifikation (21)

Klassifikation des Primärtumors		
	Tumordicke	andere Parameter
T1	≤ 1,00 mm	a: ohne Ulzeration, Mitosen < 1 mm ²
		b: mit Ulzeration, Mitosen ≥ 1 mm ²
T2	1,01 – 2,00 mm	a: ohne Ulzeration
		b: mit Ulzeration
T3	2,01 – 4,00 mm	a: ohne Ulzeration
		b: mit Ulzeration
T4	> 4,00 mm	a: ohne Ulzeration
		b: mit Ulzeration

Tabelle 2: Klassifikation der regionären Lymphknoten nach TNM-Klassifikation (21)

Klassifikation der regionären Lymphknoten		
	Zahl mit Tumorzellen befallener Lymphknoten	Ausmaß
N1	1 Lymphknoten	a: nur mikroskopisch
		b: nur makroskopisch
N2	2 – 3 Lymphknoten	a: nur mikroskopisch
		b: nur makroskopisch
		c: Satelliten oder In-transit-Metastasen ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N3	≥ 4 Lymphknoten Verbackene Lymphknoten Satelliten oder In-transit-Metastasen mit regionärer Lymphknotenbeteiligung	

Tabelle 3: Stadieneinteilung (21)

Stadieneinteilung			
Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
IA	1a	keine	keine
IB	1b	keine	keine
	2a		
IIA	2b	keine	keine
	3a		
IIB	3b	keine	keine
	4a		
IIC	4b	keine	keine
IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	N1a N2a	keine
IIIB	Jede Tumordicke, mit Ulzeration	N1a N2a	keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	N1b N2b	keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	N2c	keine
IIIC	Jede Tumordicke, mit Ulzeration	N2b N2c	keine
	Jede Tumordicke	N3	keine
IV	Jede Tumordicke	Jedes N	Fernmetastasen

Histologisch wird das Melanom, nach den Angaben der WHO 2006, in vier histologische Subtypen (Lentigo-maligna-Melanom, Superfiziell-spreitendes-Melanom, Noduläres Melanom und Akrolentiginöses Melanom) unterteilt. (23)

Eine Sonderform stellt das nicht beziehungsweise wenig pigmentierte Amelanotische Melanom dar, welches im Gegensatz zu den pigmentierten Formen einen schlechteren Verlauf aufweist, da es zumeist auch später diagnostiziert wird. (24)

Die Häufigkeitsverteilung ist je nach Lokalisation des Tumors unterschiedlich. So tritt beispielsweise das Lentigo-maligna-Melanom vor allem auf chronisch sonnengeschädigter Haut auf und ist daher im Gesicht besonders häufig lokalisiert. (25)

1.4 Diagnostik

Ein enorm wichtiger Faktor für die Prognose und den Verlauf von malignen Melanomen ist die Früherkennung der Erkrankung. Dünne Melanome haben eine exzellente Prognose und weisen nahezu keine Metastasierung auf. (26)

Diese These stellten Breslow et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 1970 zur Beurteilung von Prognosefaktoren bei malignen Melanomen auf, wobei auch in späteren Studien ein positiver Krankheitsverlauf für geringe Tumordicken bestätigt werden konnte. (27–31)

Die Früherkennung soll zum einen durch regelmäßige Screeningprogramme bei dermatologischem Fachpersonal, aber auch durch die Patienten selbst erfolgen.

Hierfür haben Friedman et al. 1985 die ABCD-Regel publiziert, anhand derer auch Laien eine stattgefundene maligne Transformation erkennen sollen. (32)

Im Jahr 2004 wurde diese Regel durch eine Cochrane Studie überprüft und zur ABCDE-Regel erweitert. Dabei steht „E“ für die Erhabenheit einer Läsion, welche besonders bei nodulären Melanomen vorliegt (Tab. 4). (33)

Tabelle 4: ABCDE-Regel (32, 33)

A symmetrie	Ungleichmäßige Form des Pigmentals
B egrenzung	Unscharfe, verwaschene Begrenzung
C oloration	Unterschiedliche Pigmentierung
D urchmesser	Durchmesser größer als 6 mm
E rhabenheit	Das Pigmental ragt über das normale Niveau der Haut hinaus

Zusätzlich zur rein visuellen Diagnostik steht den Dermatologen die Auflichtdermatoskopie zur Verfügung. Hierbei können, durch vergrößerte Darstellung und Ausleuchtung mit sichtbarem Licht, verdächtige Läsionen detaillierter begutachtet werden als mit dem bloßen Auge, was die diagnostische Genauigkeit signifikant erhöht. (34, 35)

Eine weiterentwickelte Form ist die sequenzielle digitale Dermatoskopie (SDD). Diese beruht auf dem Prinzip der regulären Dermatoskopie, ermöglicht allerdings durch Speicherung und digitale Auswertung der Bilder eine noch genauere Analyse.

Vor allem durch die fotografische Archivierung potenziell maligner Läsionen ist mittels der SDD eine Verlaufsanalyse der Veränderungen möglich, wodurch nochmals eine Verbesserung der Diagnostik erzielt werden kann. (12)

Generell muss bei auftretender Größenprogredienz, Farbveränderung, Juckreiz, spontaner Blutung oder Nässen von pigmentierten Läsionen immer ein Malignitätsverdacht gestellt werden. (36)

1.5 Therapie des malignen Melanoms

Besteht nach eingehender Diagnose der Verdacht, dass ein Malignes Melanom vorliegt, so ist die vollständige operative Entfernung und die anschließende histologische Diagnosesicherung die Therapie der ersten Wahl. (37)

In seltenen Fällen kann auch eine Probeexzision durchgeführt werden. Studien zufolge resultiert daraus zunächst keine Verschlechterung der Prognose, wobei jedoch eine genaue Kommunikation mit dem Pathologen von Nöten ist und es später zu Falschaussagen bezüglich der definitiven Tumordicke kommen kann. (38–40)

Die Größe des zu erzielenden Resektionsabstandes wird immer wieder kontrovers diskutiert. Durch das Einhalten eines Resektionsabstandes sollen der Tumor im Ganzen sowie einzelne Tumorzellen im umliegenden Gewebe entfernt werden. Dabei muss der Operateur zwischen besseren kosmetischen Ergebnissen bei kleinen Sicherheitsabständen und einer Verschlechterung des Gesamtüberlebens bei zu gering gewählten Grenzen entscheiden.

Sladden et al. haben fünf randomisierte Studien untersucht, wobei kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit zur Tumordicke bei Resektionsabständen von 1 - 2 mm und 3 - 5 mm festgestellt werden konnte. (41)

Aktuell wird leitliniengemäß ein Sicherheitsabstand von 1 cm bei pT1 und pT2 Tumoren und ein Abstand von 2 cm bei pT3 und pT4 Tumoren empfohlen. Der angestrebte Sicherheitsbereich wird also unter Berücksichtigung der vorliegenden Tumordicke nach Breslow gewählt. (12)

Besonders wichtig für die Früherkennung von Rezidiven und Zweitmelanomen ist die engmaschige Nachsorge nach der Exzision. Die Intervalle der Kontrollen sind hierbei abhängig vom diagnostizierten Stadium, welches das individuelle Risiko der Rezidiventwicklung widerspiegelt (Tab. 5). (42, 43)

Innerhalb der ersten drei Jahre nach Diagnose ist die Gefahr ein Rezidiv zu entwickeln am höchsten, deswegen ist hier eine adäquate Nachkontrolle von enormer Bedeutung. Nach 6-10 Jahren relativiert sich das Risiko der Rezidiventstehung und die Kontrollen können individuell reduziert werden. (12, 44, 45)

Tabelle 5: risikoadaptierte Nachsorgeintervalle nach S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (2016) (12)

Stadium	Nachsorgeintervalle		
	Jahr 1 - 3	Jahr 4 - 5	Jahr 6 - 10
IA	6-monatlich	jährlich	jährlich
IB – IIB	3-monatlich	6-monatlich	6- bis 12-monatlich
Ab IIC	3-monatlich	3-monatlich	6-monatlich

Der aktuellen deutschen Leitlinie zufolge sollte in der Nachsorge bei allen Patienten eine genaue körperliche Untersuchung durchgeführt werden. Diese beinhaltet eine sorgfältige Anamnese, Inspektion und Palpation des OP-Gebiets, sowie die Untersuchung der angrenzenden Lymphregionen, welche ab dem Stadium IB auch sonografisch erfolgen sollte. (12, 46, 47)

Regelmäßige Schnittbildgebungen sind ab Stadium IIC zur frühen Detektion von Fernmetastasen sinnvoll, wobei hier der Magnetresonanztomographie aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung und der besseren Auflösung der Weichteile der Vorzug gegeben werden sollte. (48)

1.6 Adjuvante Therapie

Vor allem bei fortgeschrittenen Tumorstadien und Metastasierungen muss, zusätzlich zur operativen Tumorentfernung, auf weiterführende Therapieoptionen zurückgegriffen werden. Dafür stehen grundsätzlich mehrere Möglichkeiten zur Verfügung.

Zum einen die Radiotherapie, welche leitliniengemäß nach Lymphadenektomie empfohlen wird, wenn mehr als drei Lymphknoten befallen waren, ein Kapseldurchbruch diagnostiziert wurde oder eine Lymphknotenmetastase mit einem Durchmesser von mehr als 3 cm aufgefunden wurde. Allerdings konnte ein positiver Einfluss der Radiatio auf die Überlebenszeit bisher nicht bestätigt werden. (12, 49)

Die Chemotherapie mit Dacarbazin gilt als obsolet, da diese keine positiven Auswirkungen auf das Überleben der Patienten zeigen konnte. (12)

Ein weiterer Ansatz liegt in der medikamentösen Immuntherapie. Hierbei wurde über viele Jahre die Gabe von Interferon alpha hinsichtlich der Dosierung, der Therapiedauer, der Applikationsform als auch der chemischen Zusammensetzung untersucht und in diversen Studien veröffentlicht. Dabei konnten signifikante Verbesserungen im rezidivfreien Überleben festgestellt werden. Der tatsächliche Einfluss auf das Gesamtüberleben wird allerdings kontrovers diskutiert und konnte teilweise nur bei Hochdosistherapien belegt werden.

Den aktuellen Leitlinien zufolge soll derzeit ab einem Stadium von IIB eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden, welche allerdings oftmals schwerwiegende Nebenwirkungen mit sich zieht. (12, 50, 51)

Ein immenser Fortschritt in der Melanomtherapie konnte durch die Etablierung von humanen, monoklonalen Antikörpern erreicht werden. Diese binden an das zytotoxische T-Lymphozytenantigen 4 (CTLA-4) und greifen so als Signaltransduktionsinhibitoren in die Immunantwort des Körpers ein.

Das erste zugelassene Medikament dieser Art war Ipilimumab. Durch die Kombination dieser Immuntherapeutika mit PD-1- beziehungsweise PD-L1-Blockern, wie Nivolumab und Pembrolizumab, wurde die Therapie weiterentwickelt und optimiert.

Mehrere Studien berichten über bahnbrechende Erfolge dieser Behandlungsoptionen. (52–55)

Es besteht sogar die Vermutung, dass Patienten trotz Metastasierung geheilt werden konnten, wobei noch keine ausreichende Nachbeobachtungszeit existiert, um diese These zu bestätigen. (56)

Zudem gibt es bei BRAF-Mutation des Codons V600, welche bei circa 50% aller metastasierten Melanome vorliegt, die Möglichkeit BRAF-Inhibitoren wie Vemurafenib und Dabrafenib zu verabreichen. Dabei sprechen 60 - 70% der Patienten auf die Medikation an. (53, 56, 57)

1.7 Kopf-Hals-Melanome

Die Melanome des Kopf-Hals-Bereichs stellen einen verhältnismäßig großen Anteil der kutanen Melanome dar und sollten daher als eigene Entität betrachtet werden. (58) Mehrere Studien berichten von einem verschlechtertem Gesamtüberleben der Patienten mit Kopf-Hals-Melanomen im Vergleich zu anderen anatomischen Lokalisationen. (59, 60) Vor allem die Lokalisationen am Hals und an der behaarten Kopfhaut gelten als Hochrisikoregionen für maligne Melanome in Bezug auf das Überleben der Patienten. (60, 61)

Die dichte Blutgefäßversorgung als auch die komplexen Lymphdrainagemuster im Kopf-Hals-Bereich erschweren das Auffinden eventuell gestreuter Melanomzellen und müssen daher als Risikofaktor für ein reduziertes Überleben angesehen werden. (62) Ferner sind die empfohlenen Resektionsabstände in dieser Region aus kosmetischen und funktionellen Gründen oft schwer einzuhalten. Zudem sind Patienten mit Kopf-Hals-Melanomen im Mittel älter als Patienten mit Melanomen anderer Körperregionen. (59, 63)

Letztendlich ist die genaue Ursache für die vermeintlich schlechtere Prognose der Kopf-Hals-Melanome allerdings trotz der zahlreichen Vermutungen noch unklar. (64)

1.8 Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie

Wie bereits erwähnt metastasiert das maligne Melanom frühzeitig und relativ häufig, wobei zu circa 50% zuerst in die umliegenden Lymphknoten betroffen sind. Daher dient die Untersuchung der regionären Lymphstationen der Früherkennung gestreuter Tumorzellen und ist ein elementarer prognostischer Faktor zur Beurteilung der Tumorausbreitung. (65)

Vor der Etablierung der Sentinellymphknotenbiopsie galt die elektive Neck Dissektion, welche 1958 erstmals beschrieben wurde, vor allem für Patienten mit höheren Tumorstadien als standardmäßige Behandlung. (66, 67) Dabei erfolgt eine prophylaktische Lymphknotenausräumung entlang der bekannten Level des Halses. Dieses Verfahren stammt ursprünglich aus der Therapie der Oropharynxtumore, welche fast ausschließlich in die Lymphknoten des Halses drainieren, und wurde aufgrund der anatomischen Nähe für die Kopf-Hals-Melanome übernommen.

Die Drainagewege der Kopf-Hals-Melanome weisen allerdings eine enorme Variabilität und Komplexität auf, weshalb auch bei einer unauffälligen totalen Halslymphknotenausräumung nicht direkt davon ausgegangen werden kann, dass der Tumor nicht gestreut hat. (67–69)

Zudem zeigten sich postoperative erhöhte Morbiditäten und Komplikationsraten nach elektiver Neck Dissection, welche in keinem Verhältnis zu dem tatsächlichen Nutzen für die Gesamtheit der Patienten stehen.

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde die Durchführung der elektiven Lymphknotenausräumung von nationalen Leitlinien zunächst kritisch bewertet und schlussendlich als Standardtherapie abgelehnt. (56)

Da die alleinige Überwachung der zervikalen Lymphknoten allerdings auch nicht als zufriedenstellend befunden wurde, haben Morton et al. 1992 mit der Einführung der Sentinellymphknotenbiopsie ein individualisiertes, regionales und minimalinvasives Lymphknotenmanagement entwickelt. (70–72)

Hierbei wurde zunächst mit Hilfe von intradermaler Injektion des vitalen Farbstoffs Patentblau der ersten Lymphknoten nach dem Tumor gekennzeichnet. Dieser steht stellvertretend für die gesamten Lymphknoten und wird intraoperativ entfernt und histologisch untersucht. (70)

Heute wird zumeist die Methode der Lymphknotenszintigraphie angewendet, wodurch noch genauere Ergebnisse erzielt werden können.

Durch geringe Mengen des radioaktiven Pharmazeutikums Technetium⁹⁹, welches subcutan um den Tumor appliziert wird, kann bereits nach kurzer Zeit mit Hilfe einer Gamma-Sonde der Wächterlymphknoten markiert werden. (73, 74)

Aufgrund der geringeren Anzahl der entnommenen Lymphknoten im Vergleich zu einer vollständigen Neck Dissection wird den Pathologen eine intensivere Inspektion der einzelnen Wächterlymphknoten ermöglicht.

Derzeit existieren allerdings keine konkreten Vorgaben zur einheitlichen histologischen Aufbereitung und Untersuchung der Lymphknoten, weshalb je nach Labor unterschiedliche Aufbereitungsprotokolle vorliegen. Diese korrelieren mit unterschiedlichen Häufigkeiten positiver Tumorzellbefunde. (75)

Um Mikrometastasen oder einzelne Tumorzellen in den Lymphknoten aufzufinden, müsste eine Vielzahl an Schnitten angefertigt und überprüft werden, was sowohl aus finanziellen, als auch aus zeitlichen Gründen nicht realisierbar ist. (76)

Um die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung zu erhöhen finden deshalb immunhistochemische Marker wie S-100, HBM-45 und Melan-A ihre Anwendung.

Durch die speziellen Anfärbungen der melanomspezifischen Antikörper können auch kleinere Tumorzellverbände zuverlässiger erkannt werden. (77, 78)

Die Sentinellymphknotenbiopsie gilt bereits seit längerer Zeit als Standard bei der Therapie des kutanen Melanoms und ist Teil der Tumorklassifizierung der AJCC. (22) Leitliniengemäß soll ab einer Tumordicke von 1,0 mm standardmäßig eine Biopsie erfolgen. Liegen zusätzliche Risikofaktoren wie ein Diagnosealter jünger als 40 Jahre, Ulzeration oder erhöhte Mitoseraten vor, so wird die Exzision des Wächterlymphknotens bereits ab 0,75 mm Tumordicke empfohlen. (12)

Jedoch wird das Verfahren im Kopf-Hals-Bereich, aufgrund der komplexen Anatomie und der dadurch vermuteten erhöhten Komplikationsrate, immer wieder kontrovers diskutiert. Studien konnten diese These jedoch nicht bestätigen, weshalb die Sentinellymphknotenbiopsie als sicheres, komplikationsarmes Verfahren angesehen werden kann. (72, 79, 80)

1.9 Fragestellung

Das maligne Melanom zählt aufgrund der stetig steigenden Inzidenzen derzeit zu einem der am häufigsten diagnostizierten Malignome und bedarf daher eingehender Betrachtung. Dabei sind die Kopf-Hals-Melanome als eigene Tumorentität anzusehen und werden deshalb in dieser Studie explizit betrachtet.

Bei Früherkennung weisen Melanome eine sehr gute Prognose auf, jedoch verschlechtert sich das Überleben der Patienten mit steigender Tumordicke immens, da hier die Tendenz zur Metastasierung steigt.

Zur exakten Beurteilung des regionären Lymphabflussgebiets steht den Behandlern im Zuge der Tumorausbreitungsdiagnostik die Sentinellymphknotenbiopsie zur Verfügung, welche durch radioaktive Markierung den ersten Lymphknoten nach dem Tumor kennzeichnet. Dieser wird operativ entfernt, histopathologisch aufbereitet und steht stellvertretend für die gesamten Lymphknoten des Halses. Durch dieses Verfahren können bereits einzelne Tumorzellen in den Lymphknoten nachgewiesen werden.

Liegen Metastasen in den regionären Lymphknoten vor, so wird die Prognose deutlich negativ beeinflusst. Allerdings konnten innerhalb der letzten Jahre vielversprechende Resultate auch bei fortgeschrittenen und metastasierten Melanomen durch die neuen adjuvanten Immuntherapien erzielt werden.

Daher wächst die Bedeutung eventuelle Metastasierungen frühzeitig zu erkennen und adäquat zu therapieren, um das Überleben der Patienten zu optimieren.

Diese Studie beschäftigt sich mit der Ergebnisqualität nach Therapie von malignen Melanomen im Kopf-Hals-Bereich mit dem Ziel klinische und pathologische Merkmale zu definieren, welche die Prognose der Patienten beeinflussen.

Das Hauptaugenmerk liegt hierbei auf dem Stellenwert der Sentinellymphknotenbiopsie. Zudem wird der Einfluss von Begleiterkrankungen und der jeweiligen Tumorlokalisation auf das Gesamtüberleben, die Rezidiventwicklung und das rezidivfreie Überleben überprüft.

Durch die vorliegende Studie sollen Risikofaktoren definiert werden, welche genauere prognostische Aussagen über den zu erwartenden Krankheitsverlauf zulassen.

Somit können Risikopatienten frühzeitig erkannt und adäquat therapiert werden.

2 PATIENTENGUT UND METHODIK

2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

In der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie wurden 708 Patienten mit Erstdiagnose eines malignen Melanoms im Kopf-Hals-Bereich untersucht. Alle Patienten sind wohnhaft in Niederbayern oder in der Oberpfalz und haben die Diagnose des malignen Melanomes im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2017 erhalten.

Dafür wurden alle für die Fragestellung relevanten, dokumentierten Daten aus einem klinischen und bevölkerungsbezogenen Krebsregisters erfasst und hinsichtlich der Diagnose, der Therapie und dem Verlauf der Erkrankung ausgewertet.

Es wurde die Ergebnisqualität nach Therapie von malignen Melanomen im Kopf-Hals-Bereich betrachtet, wobei das Hauptaugenmerk der Auswertungen auf dem Stellenwert der Sentinellymphknotenbiopsie und dem Einfluss von Begleiterkrankungen sowie der jeweiligen Tumorlokalisation im Hinblick auf das Gesamtüberleben, die kumulative Rezidivrate und das rezidivfreie Überleben lag.

Aus dem gesamten Patientenkollektiv wurde zu Beginn der Arbeit die für die Fragestellung passende Indikationsgruppe definiert und eingegrenzt. Dafür wurden die im Folgenden beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien angewandt (siehe hierzu auch Abb. 1).

Probanden mit unbekanntem Stadium wurden aus der Studie entfernt.

Ebenso wurden alle Patienten mit Fernmetastasierung bei Diagnose (Stadium IV) ausgeschlossen, da sie keinen Vergleich bezüglich der Rezidivraten zulassen und hier keine Indikation zur Sentinellymphknotenbiopsie gestellt werden kann.

Alle Patienten mit einem definierten Stadium I - III wurden auf vorhergehende maligne Tumorerkrankungen überprüft, da eine Beurteilung des Krankheitsverlaufes bei Vorliegen eines malignen Zweittumors zu statistischen Verfälschungen bezüglich der Krankheitsprognose führen könnte.

Ferner wurden Patienten mit Residualtumoren (R1 / R2 Status) und unbekanntem R-Status aus dem Kollektiv entfernt, um eine einheitliche Ausgangsposition nach

erfolgter Exzision für alle Patienten zu erhalten und eine Betrachtung der kumulativen Rezidivraten und des rezidivfreien Überlebens zu ermöglichen.

Zuletzt mussten alle Fälle mit einer zu geringen Nachbeobachtungszeit beziehungsweise mit mangelhaft vorliegenden Befunden aus der Studienpopulation genommen werden.

Dadurch reduziert sich das Ausgangskollektiv (708 Patienten) auf eine Indikationsgruppe von 402 Patienten.

Diese Patienten haben ein definiertes UICC Stadium I – III, weisen zum Diagnosezeitpunkt keine malignen Zweittumorerkrankungen auf, ihr Tumor wurde vollständig reseziert und alle Studienteilnehmer konnten erfolgreich anhand der vorliegenden Befunde dokumentiert und in ihrem Verlauf kontrolliert werden.

2.2 Datengrundlage

Grundlage der Datenerhebung ist die Datenbank des Tumorzentrums Regensburg (TUDOK).

In dieser werden klinische, histopathologische und therapeutische Informationen dokumentiert und regelmäßig aktualisiert. Basis hierfür sind übermittelte schriftliche Befunde, histopathologische Befunde oder Dokumentationsbögen, welche von den behandelnden Ärzten beziehungsweise den Pathologen an das Tumorzentrum gesendet werden.

Alle erfassten Daten sind histologisch belegt und werden gemäß der gesetzlichen Vorgaben des bayerischen Krebsregistergesetzes in die Datenbank aufgenommen.

Der aktuelle Life-Status der Patienten wird ermittelt, indem ausgestellte Todesbescheinigungen von den Gesundheitsämtern an das Tumorzentrum weitergeleitet werden. Zudem werden regelmäßig Abgleiche bei den Einwohnermeldeämtern durchgeführt.

Alle relevanten Informationen wurden in einem individuellen Datensatz zusammengefasst, wobei die Patientendaten gemäß den Vorgaben pseudonymisiert wurden. Zusätzlich wurde vor Beginn dieser Arbeit eine Schweigepflichterklärung unterzeichnet. Damit konnte die Erlaubnis zur Datennutzung ermöglicht werden.

Durch Eigenrecherche wurden alle vorliegenden Informationen gründlich überprüft, vervollständigt und mit neuen Variablen, entsprechend der Fragestellung, erweitert.

Ergänzend zur Bearbeitung der hinterlegten Daten im TUDOK wurden ausstehende Variablen durch Recherche in archivierten Patientenakten ergänzt. Diese konnten durch den Zugang zum SAP-System (SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland) des Universitätsklinikums Regensburg eingesehen werden.

Bei mangelhaften Informationen wurden zudem teilweise die behandelnden Ärzte kontaktiert, um die fehlenden Informationen zu vervollständigen.

2.3 Auswertung und Berechnungen

Die Begleiterkrankungen der Patienten wurden in der Datenbank erfasst und anschließend anhand des Charlson-Komorbiditätsindex ausgewertet.

Dieser Index ermöglicht, durch eine individuell gewichtete Wertung je nach Art und Anzahl der Begleiterkrankungen, die Beurteilung der Morbidität und Mortalität der Patienten. Dafür wird ein Score berechnet, wobei die Haupterkrankung, also in diesem Fall das Maligne Melanom, nicht mit in die Berechnung einfließt. (81)

So haben alle Patienten, welche einen Wert größer oder gleich eins aufweisen mindestens eine relevante Begleiterkrankung.

Ebenso wurden die individuellen Risikofaktoren der Patienten anhand hinterlegter Informationen aus den schriftlichen Befunden erfasst.

Einerseits wurde die UV-Belastung gewertet, wobei die Betroffenen befragt wurden, ob sie beruflich oder privat einer erhöhten Sonnenexposition ausgesetzt sind oder waren oder ob zurückliegende Sonnenbrände erinnerlich sind. Haben die Patienten zumindest eine Frage positiv beantwortet, so wurden sie im „Risikofaktor Sonne“ gewertet.

Zum anderen wurden die Patienten über ihre familiäre Tumorbelastrung befragt. Dabei wurde explizit nach einer Melanomerkrankung in der direkten Verwandtschaft gefragt, aber auch nach dem Auftreten maligner Entartungen jeglicher Art. Wurde wiederum eine Frage bejaht, so wurden die Patienten im Risikofaktor Tumorerkrankung vermerkt.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 25.0, SPSS Inc., Armonk, USA).

Deskriptive und analytische statistische Untersuchungen zur Beschreibung des Patientenkollektivs wurden durchgeführt und durch Diagramme und Tabellen veranschaulicht.

Die Unabhängigkeit von kategorialen Variablen wurde mittels des Pearsons Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz überprüft.

Für metrische Variablen erfolgte bei Normalverteilung ein Mittelwertvergleich durch den Students t-Test, andernfalls fand der Mann-Whitney U-Test seine Anwendung.

Die Überlebenszeit wurde durch die Berechnung der Zeitspanne vom Diagnosedatum bis zum Todesdatum beziehungsweise bis zum letzten Lebenddatum des jeweiligen Patienten gemessen. Hierbei war das Cut-off Datum für die Analyse der 30.09.2019.

Für das rezidivfreie Überleben wurde die Zeit von der Erstdiagnose des Tumors bis zur Diagnosestellung des ersten Rezidivs, Todes- oder Lebtdatum ausgewertet.

Die Analyse und Darstellung von Überlebens- beziehungsweise kumulativen Rezidivraten wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode und Cox-Regression durchgeführt.

Unterschiede in der Ereigniswahrscheinlichkeit wurden durch Log-Rank-Tests auf Signifikanz überprüft.

Zur Risikoanpassung wurden multivariable Cox-Regressionen durchgeführt, welche nach demografischen, klinischen und histopathologischen Confoundern adjustiert wurden. Dabei handelt es sich im Einzelnen um Diagnosealter, Geschlecht, Tumorstadium, Lokalisation des Tumors, Charlson-Komorbiditätsindex, Resektionsabstand und erfolgte Sentinellymphknotenbiopsie.

Die Ergebnisse wurden durch Angabe der Hazard Ratio (HR), des 95%-Konfidenzintervalls (95%-KI) und des p-Wertes interpretiert.

Zur individuellen Beurteilung von Risikofaktoren wurden jeweils diverse Subgruppenanalysen durchgeführt.

Alle angegebenen p-Werte sind zweiseitig und wurden ab einem Wert $\leq 0,05$ (5%-Signifikanzniveau) als statistisch signifikant angesehen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Das folgende Flowchart (Abb. 1) verdeutlicht die bereits oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien.

Aus dem Gesamtkollektiv von 708 Patienten ergab sich ein Indikationskollektiv mit 402 Patienten.

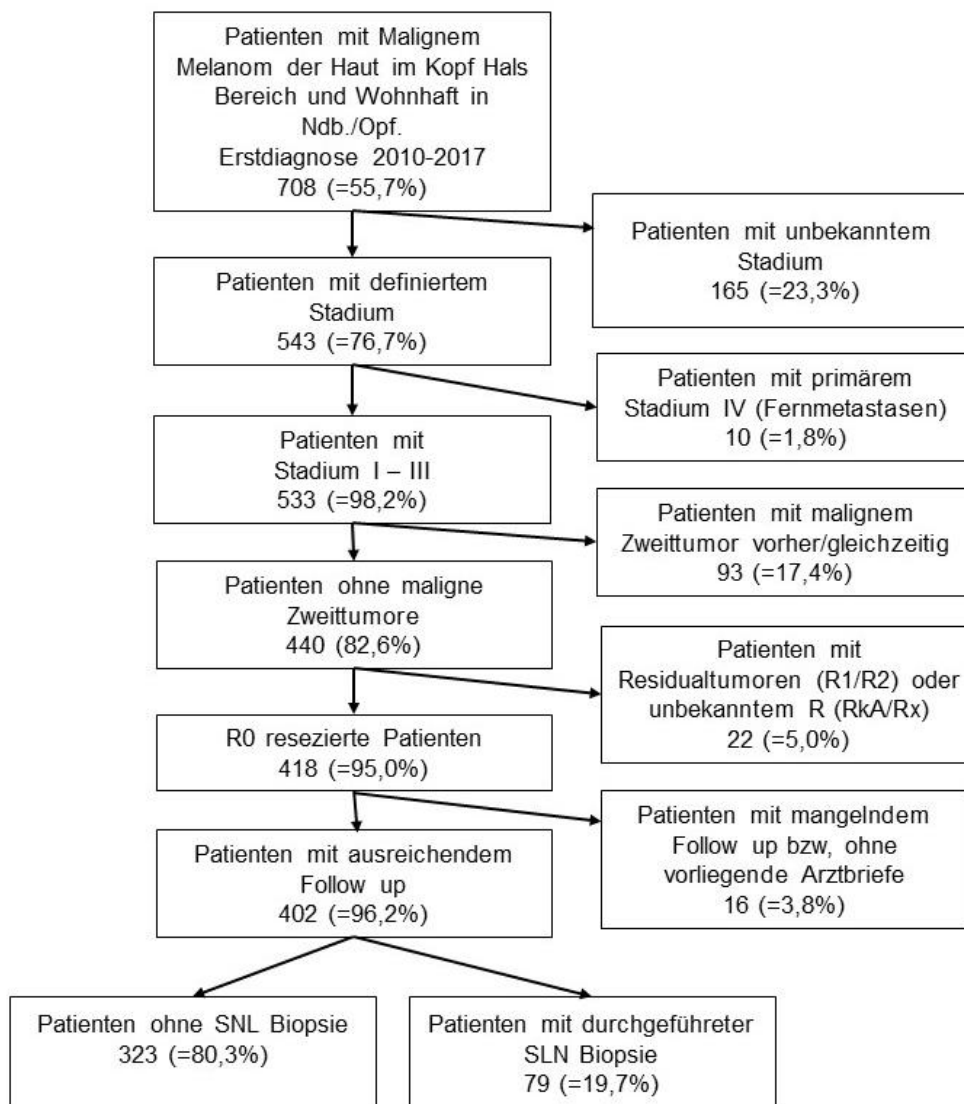


Abbildung 1: Flowchart mit Darstellung der Ein- & Ausschlusskriterien

3.1.2 Geschlechter- und Altersverteilung

Das Einschlusskollektiv enthielt 402 Patienten, darunter 227 Männer (56,5%) und 175 Frauen (43,5%).

Das mittlere Diagnosealter lag bei 65,2 Jahren, mit einem Minimum von 10,0 Jahren und einem Maximum von 95,6 Jahren. Das mediane Diagnosealter betrug 68,9 Jahren.

Fast ein Drittel der Patienten (31,1%) war zum Zeitpunkt der Diagnose in der Altersgruppe der 70 – 79-Jährigen anzusiedeln (Abb. 2).

In diesem Kollektiv war das mittlere Erkrankungsalter der Frauen mit 67,0 Jahren im Vergleich zu dem der Männer (63,9 Jahre) erhöht. Der Altersunterschied zwischen den beiden Geschlechtern war signifikant ($p = 0,049$)

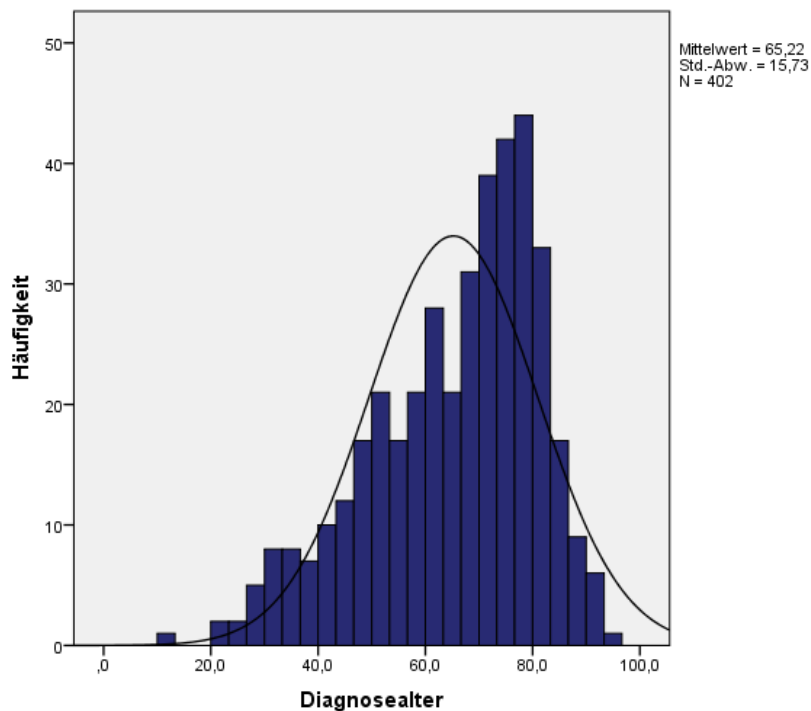


Abbildung 2: Altersverteilung des Einschlusskollektivs bei Erstdiagnose

3.1.3 Begleiterkrankungen

Im vorliegenden Kollektiv waren 73,6% der Patienten ohne schwerwiegende Begleiterkrankungen und 106 Patienten (26,4%) wiesen eine oder mehrere Erkrankungen nach dem Charlson-Comorbidity-Index auf.

Der prozentuale Anteil der multimorbiden Patienten war im Vergleich zu den Patienten ohne Begleiterkrankungen ab einem Alter von 70 Jahren deutlich erhöht.

So waren 77,4% der Patienten mit mindestens einer relevanten Komorbidität zum Zeitpunkt der Diagnose 70 Jahre oder älter (Abb. 3).

Im direkten Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Probanden konnte kein Verteilungsunterschied bezüglich Begleiterkrankungen festgestellt werden (Abb. 4).

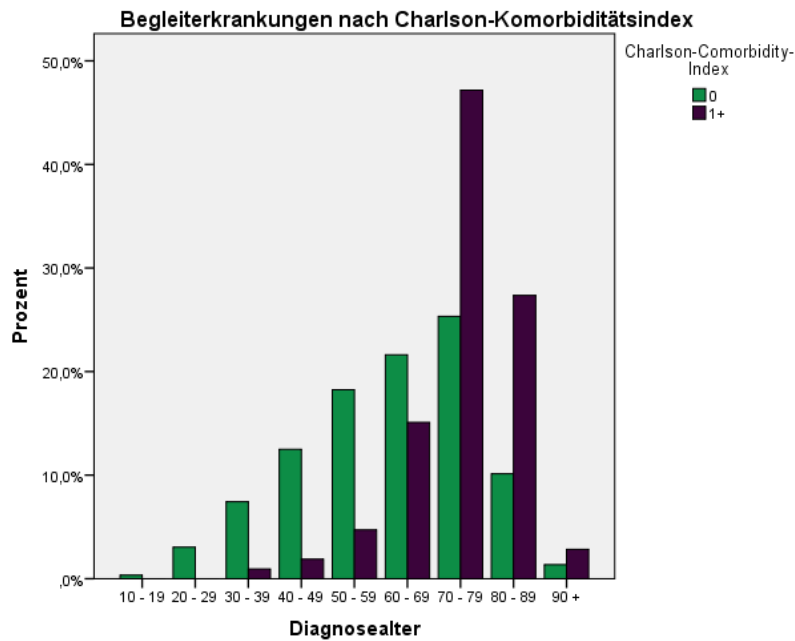


Abbildung 3: Häufigkeit von Begleiterkrankungen nach Patientenalter

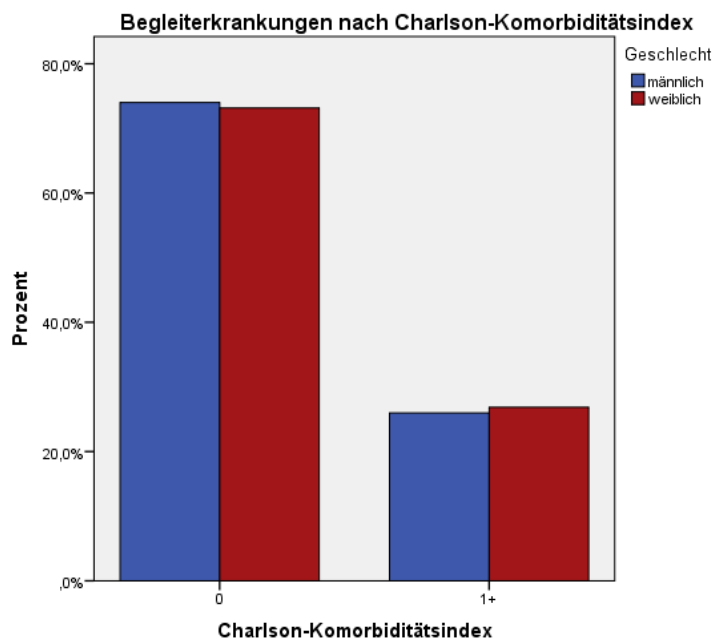


Abbildung 4: Häufigkeit von Begleiterkrankungen nach Geschlecht

3.1.4 Risikofaktoren

252 Patienten (62,7%) wiesen eine vermehrte Sonnenexposition auf, 14,9% hatten keine erhöhte UV-Belastung und bei 90 Patienten (22,4%) lagen keine entsprechenden Angaben in den schriftlichen Befunden vor (Tab. 6).

Tabelle 6: Risikofaktor UV-Strahlung

		Anzahl	%
Risikofaktor Sonne	ja	252	62,7%
	nein	60	14,9%
	keine Angabe	90	22,4%
	Gesamt	402	100,0%

Eine verstärkte familiäre Tumorlast konnte bei 21,6% der Patienten festgestellt werden, wohingegen der Großteil der Patienten (57,0%) keine familiäre Prädisposition zeigte (Tab. 7).

Tabelle 7: Familiär erhöhte Tumorlast

		Anzahl	%
Risikofaktor Tumorerkrankung	ja	87	21,6%
	nein	229	57,0%
	keine Angabe	86	21,4%
	Gesamt	402	100,0%

3.1.5 Tumoreigenschaften

Die Tumorlokalisation wurde nach ICD-O-3 erfasst, wobei der größte Anteil der Tumore im Gesicht (67,7%) lokalisiert war. Davon waren 15,2% am äußeren Ohr, 4,5% am Augenlid, 0,5% an der Lippenhaut und 47,5% der Läsionen an anderen Teilen der Gesichtshaut gelegen.

Im Gegensatz dazu waren 32,3% der Tumore an der behaarten Kopfhaut und dem Hals zu finden (Abb. 5).

Alle Tumore wurden vollständig, ohne Residualtumor reseziert.

Bei über einem Drittel der Patienten konnten Sicherheitsabstände von 10 mm oder mehr erreicht werden, 38,6% wiesen einen Sicherheitsabstand von 5 – 9 mm auf und 23,6% wurden knapp, mit einem Abstand < 5 mm, reseziert.

Die mittlere Tumordicke nach Breslow betrug 1,7 mm, bei einem Minimum von 0,1 mm und einem Maximum von 37,0 mm. Der Großteil der Patienten (60,4%) wies Tumordicken < 1 mm auf.

Dies zeigte sich auch in der Stadienverteilung. Hier wurden 72,4% der Patienten dem Stadium I, 22,6% dem Stadium II und lediglich 5,0% dem Stadium III zugeordnet.

Alle bisher beschriebenen Patientencharakteristiken sind in Tabelle 8 nochmals zusammenfassend dargestellt.

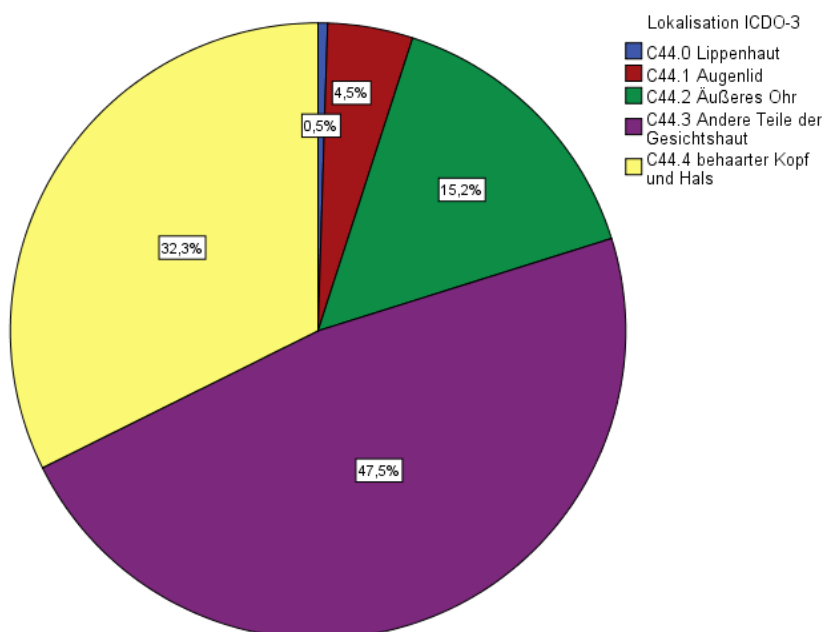


Abbildung 5: Verteilung der Tumorlokalisation

Tabelle 8: Übersicht Patienten- und Tumoreigenschaften

		Anzahl	%
Geschlecht	männlich	227	56,5%
	weiblich	175	43,5%
Diagnosealter	< 50 Jahre	72	17,9%
	50 – 59 Jahre	59	14,7%
	60 – 69 Jahre	80	19,9%
	70 – 79 Jahre	125	31,1%
	80 + Jahre	66	16,4%
Mittelwert	65,2 Jahre		
Minimum	10,0 Jahre		
Maximum	95,6 Jahre		
Charlson-Comorbidity-Index	0	296	73,6%
	1	73	18,2%
	2	22	5,5%
	3	7	1,7%
	4	3	0,7%
	5	1	0,2%
CCI gruppiert	0	296	73,6%
	1+	106	26,4%
Lokalisation ICDO-3	C44.0 Lippenhaut	2	0,5%
	C44.1 Augenlid	18	4,5%
	C44.2 Äußeres Ohr	61	15,2%
	C44.3 Andere Teile der Gesichtshaut	191	47,5%
	C44.4 behaarter Kopf & Haut am Hals	130	32,3%
Lokalisation	behaarte Kopfhaut & Haut am Hals	130	32,3%
	Gesichtshaut	272	67,7%
Stadium UICC	IA	219	54,5%
	IB	72	17,9%
	II	91	22,6%
	III	20	5,0%
Tumordicke	< 1 mm	243	60,4%
	1-2 mm	65	16,2%
	2-4 mm	44	10,9%
	> 4 mm	50	12,4%
Mittelwert	1,71 mm		
Minimum	0,1 mm		
Maximum	37,0 mm		
Resektionsabstand	< 5 mm	95	23,6%
	5 – 9 mm	155	38,6%
	10 + mm	152	37,8%
	Gesamt	402	100,0%

3.1.6 Histologische Subtypenverteilung

Den größten histologischen Anteil der Melanome stellte das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) mit 41,3% dar, gefolgt vom superfiziell spreitenden Melanom (31,3%) und dem nodulären Melanom (15,2%). Bei 33 Patienten (8,2%) konnte anhand der hinterlegten Dokumentationen keine definierte histologische Subgruppe erfasst werden. Kleinere Untergruppen wurden unter Sonstiges zusammengefasst (Tab. 9).

Tabelle 9: Verteilung der histologischen Subgruppen

		Anzahl	%
Histologische Subgruppe	Lentigo-Malinga-Melanom	166	41,3%
	Noduläres Melanom	61	15,2%
	Superfiziell spreitendes Melanom	126	31,3%
	Melanom o. n. A.	33	8,2%
	Sonstige	16	4,0%
Gesamt		402	100,0%

3.1.7 Diagnostik

Als diagnostische Hilfsmittel wurden unter anderem die Lymphknotenultraschalluntersuchung, das Kopf-Hals-CT und die Szintigraphie des Halses angewendet.

Die jeweilige Verteilung der erfolgten Untersuchungen ist der nachfolgenden Tabelle (Tab. 10) zu entnehmen.

Tabelle 10: Verteilung der jeweils angewendeten diagnostischen Maßnahmen

		Anzahl	%
Szintigraphie des Halses	ja	87	21,6%
	nein	303	75,4%
	keine Angabe	12	3,0%
CT des Halses	ja	95	23,6%
	nein	290	72,1%
	keine Angabe	17	4,2%
Lymphknotenultraschalluntersuchung des Halses	ja	65	16,2%
	nein	319	79,4%
	keine Angabe	18	4,5%
	Gesamt	402	100,0%

3.2 Therapie

3.2.1 Operation

Alle Patienten im Einschlusskollektiv wurden primär operativ behandelt.

Bei knapp zwei Drittel der Operationen (63,7%) wurde zunächst eine lokale Exzision durchgeführt, wohingegen etwa ein Drittel der Patienten (36,3%) bereits primär eine radikale Exzision erhalten hatte.

Mehr als die Hälfte der Erkrankten (59,0%) musste sich zur Sicherung des Resektionsabstandes einer Nachresektion unterziehen, wobei hier in 67,9% der Fälle der radikalen Exzision der Vorzug gegeben wurde (Tab. 11).

Tabelle 11: Nachresektionen

		Anzahl	%
Nachresektion	ja	237	59,0%
	nein	165	41,0%
	Gesamt	402	100,0%

3.2.2 Neck Dissection

Insgesamt 29 Patienten (7,2%) haben eine Neck Dissection erhalten. Dabei wurden minimal drei und maximal 43 Lymphknoten entnommen und histologisch untersucht. In zwölf Fällen erfolgte die Neck Dissection (ND) zusätzlich zu einer Sentinel-lymphknotenbiopsie (SLNB), wobei bei neun Patienten (90,0%) der Sentinellymphknoten (SLN) zuvor in der histopathologischen Untersuchung positive Tumorzellinfiltrate zeigte (Tab. 12).

Tabelle 12: Durchführung einer Neck Dissection in Abhängigkeit vom Biopsieergebnis der SLNB

		Biopsieergebnis der SLNB					
		Positiver SLN		Negativer SLN		Keine SLNB	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Neck-Dissection	nein	1	10,0%	66	95,7%	306	94,7%
	ja	9	90,0%	3	4,3%	17	5,3%
	Gesamt	10	100,0%	69	100,0%	323	100,0%

3.2.3 Adjuvante Therapie

Nur ein geringer Anteil der Patienten wurde zusätzlich zur chirurgischen Therapie noch adjuvant behandelt.

Tabelle 13 zeigt die Häufigkeiten von adjuvanten Therapien im vorliegenden Kollektiv. In insgesamt 23 Fällen wurde ergänzend zur operativen Entfernung des Tumors entweder eine Bestrahlung oder eine Chemo- / Immuntherapie angeschlossen.

Davon wurde in 18 Fällen der Chemo- / Immuntherapie der Vorzug gegeben.

Spätere weiterführende Therapien bei Rezidivierung wurden in Tabelle 13 nicht erfasst.

Tabelle 13: Adjuvante Therapie

		Anzahl	%
Radiatio	ja	5	1,2%
	nein	397	98,8%
Chemo- / Immuntherapie	ja	18	4,5%
	nein	384	95,5%
	Gesamt	402	100,0%

3.3 Die Sentinellymphknotenbiopsie

3.3.1 Durchführung der Biopsie

79 der 402 Patienten (19,7%) erhielten eine Sentinellymphknotenbiopsie, wobei bei 12,7% der Patienten Tumorzellen im Sentinellymphknoten gefunden wurden (SLN positiv). Die Zahl der exzidierten Lymphknoten reichte von 1 – 9, wobei in den meisten Fällen (63,2%) nur ein oder zwei Lymphknoten entfernt wurden (Tab. 14).

Zumeist waren die Sentinellymphknoten ipsilateral zur Tumorseite lokalisiert (84,8%), jedoch zeigte sich bei fünf Patienten (6,3%) eine beidseitige Markierung der Lymphknoten. Bei 8,9% war anhand der schriftlichen Befunde keine genaue Lokalisation des SLN zu definieren. Lediglich 45,5% der entnommenen Lymphknoten waren im Hals-Nacken-Bereich gelegen (nuchal, zervikal), wohingegen der Großteil (54,5%) außerhalb des Ausräumungsgebiets der Neck Dissection zu finden war (Tab. 14).

Tabelle 14: Übersicht Sentinellymphknotenbiopsie

		Anzahl	%
untersuchte SLN	1	22	27,8%
	2	28	35,4%
	3	10	12,7%
	4	7	8,9%
	5	4	5,1%
	6	4	5,1%
	7	1	1,3%
	9	1	1,3%
	keine Angabe	2	2,6%
Lokalisation SLN	Kieferwinkel	20	25,3%
	nuchal	8	10,1%
	retroauriculär	3	3,8%
	präauriculär	12	15,2%
	zervikal	28	35,4%
	keine Angabe	8	10,1%
SLN Seite	ipsilateral	67	84,8%
	beidseitig	5	6,3%
	keine Angabe	7	8,9%
	Gesamt	79	100,0%

Beim Vergleich der Lokalisation des Tumors mit der Lage des markierten Sentinellymphknoten zeigten sich keine eindeutigen Assoziationen, welche Rückschlüsse auf die Lymphgefäßstruktur zulassen würden (Tab. 15). Die Drainagemuster sind daher als variabel anzusehen.

Tabelle 15: Lokalisation der Sentinellymphknoten in Bezug auf die Tumorklassifikation

		Lokalisation SLN						keine Angabe	Gesamt
		Kieferwinkel	nuchal	retroauriculär	präauriculär	zervikal	keine Angabe		
		Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	
Lokalisation	C44.1 Augenlid	1			1			2	
ICDO-3	C44.2 Ohr	5		1	2	6	3	17	
	C44.3 Gesichtshaut	7			7	11	3	28	
	C44.4 behaarter Kopf und Hals	7	8	2	2	11	2	32	
Gesamt		20	8	3	12	28	8	79	

Nahezu alle Patienten (94,4%) haben vor der operativen Entfernung des Sentinellymphknoten eine radioaktive Markierung des Lymphknoten erhalten. Hierfür wurde Technetium (Tc99) peritumoral infiltriert, das Ergebnis durch Lymphknotenszintigraphie ausgewertet und die detektierte Stelle auf der Haut markiert. Perioperativ wurde zusätzlich eine portable Gamma-Sonde zur genaueren Lagebestimmung angewendet (Tab. 16).

Es kam bei keinem Patienten postoperativ zu Komplikationen, wie Sensibilitätsausfällen, motorische Störungen oder Wundheilungsstörungen. Somit musste aufgrund der durchgeführten Biopsie keine erhöhte Morbidität verzeichnet werden.

Tabelle 16: Stattgefundene Szintigraphie vor Sentinellymphknotenbiopsie

		Sentinellymphknotenbiopsie			
		nein		ja	
		Anzahl	%	Anzahl	%
Szintigraphie Hals	ja	12	3,7%	75	94,9%
	nein	301	93,2%	2	2,5%
	keine Angabe	10	3,1%	2	2,5%
Gesamt		323	100,0%	79	100,0%

3.3.2 Vergleich der Patientenkollektive

Beim Vergleich der Patientenkollektive hinsichtlich einer durchgeführten Sentinellymphknotenbiopsie zeigten sich zwischen den beiden Patientengruppen mit und ohne durchgeführte Sentinellymphknotenbiopsie höchst signifikante Unterschiede im UICC Stadium, in der Tumordicke, im Resektionsabstand sowie der histologischen Subgruppe ($p < 0,001$).

Ebenfalls signifikant waren die Differenzen im Geschlecht ($p = 0,002$) und im Diagnosealter ($p = 0,006$).

Die genaue Verteilung wird in Tabelle 17 dargestellt.

Bei der Gegenüberstellung der jeweiligen Biopsieergebnisse zeigten sich die Unterschiede im UICC Stadium, in der Tumordicke, im Resektionsabstand als auch in den histologischen Subgruppen als höchst signifikant ($p < 0,001$) für das Vorliegen eines positiven Lymphknotenbefundes verglichen mit Patienten ohne stattgefundene Biopsie oder mit negativem Biopsieergebnis.

Zudem war hier auch der Unterschied der Anteile einer adjuvanten Therapie höchst signifikant ($p < 0,001$).

Auch das Vorhandensein von Begleiterkrankungen ($p = 0,045$) sowie das Geschlecht ($p = 0,005$) zeigten signifikanten Einfluss auf das Vorliegen einer Lymphknotenmetastase in der Biopsie (SLN-positiv) (Tab. 18).

Tabelle 17: Patientencharakteristik - Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Sentinellymphknotenbiopsie

		Sentinellymphknotenbiopsie						p-Wert
		nein		ja		Gesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Geschlecht	männlich	170	52,6%	57	72,2%	227	56,5%	0,002
	weiblich	153	47,4%	22	27,8%	175	43,5%	
Diagnosealter	< 50	51	15,8%	21	26,6%	72	17,9%	0,006
	50 - 59	47	14,6%	12	15,2%	59	14,7%	
	60 - 69	68	21,1%	12	15,2%	80	19,9%	
	70 - 79	95	29,4%	30	38,0%	125	31,1%	
	80 +	62	19,2%	4	5,1%	66	16,4%	
Charlson-Comorbidity-Index	0	239	74,0%	57	72,2%	296	73,6%	0,530
	1	57	17,6%	16	20,3%	73	18,2%	
	2	19	5,9%	3	3,8%	22	5,5%	
	3	4	1,2%	3	3,8%	7	1,7%	
	4	3	0,9%	0	0,0%	3	0,7%	
	5	1	0,3%	0	0,0%	1	0,2%	
CCI gruppiert	0	239	74,0%	57	72,2%	296	73,6%	0,739
	1+	84	26,0%	22	27,8%	106	26,4%	
Lokalisation ICDO-3	C44.0 Lippenhaut	2	0,6%	0	0,0%	2	0,5%	0,062
	C44.1 Augenlid	16	5,0%	2	2,5%	18	4,5%	
	C44.2 Äußeres Ohr	44	13,6%	17	21,5%	61	15,2%	
	C44.3 Andere Teile der Gesichtshaut	163	50,5%	28	35,4%	191	47,5%	
	C44.4 behaarter Kopf und Hals	98	30,3%	32	40,5%	130	32,3%	
Lokalisation Gesichtshaut	behaarte Kopfhaut & Haut am Hals	98	30,3%	32	40,5%	130	32,3%	0,083
	Gesichtshaut	225	69,7%	47	59,5%	272	67,7%	
Stadium UICC	IA	214	66,3%	5	6,3%	219	54,5%	< 0,001
	IB	51	15,8%	21	26,6%	72	17,9%	
	II	48	14,9%	43	54,4%	91	22,6%	
	III	10	3,1%	10	12,7%	20	5,0%	
Tumordicke (mm)	< 1	232	71,8%	11	13,9%	243	60,4%	< 0,001
	1-2	39	12,1%	26	32,9%	65	16,2%	
	2-4	28	8,7%	16	20,3%	44	10,9%	
	> 4	24	7,4%	26	32,9%	50	12,4%	
Resektionsabstand (mm)	< 5	83	25,7%	12	15,2%	95	23,6%	< 0,001
	5 - 9	137	42,4%	18	22,8%	155	38,6%	
	10 +	103	31,9%	49	62,0%	152	37,8%	
Histologische Subgruppe	LMM	156	48,3%	10	12,7%	166	41,3%	< 0,001
	NM	34	10,5%	27	34,2%	61	15,2%	
	SSM	104	32,2%	22	27,8%	126	31,3%	
	Melanom o. n. A.	22	6,8%	11	13,9%	33	8,2%	
	Sonstige	7	2,2%	9	11,4%	16	4,0%	
Adjuvante Chemo/Immuntherapie	ja	12	3,7%	6	7,6%	18	4,5%	0,135
	nein	311	96,3%	73	92,4%	384	95,5%	
	Gesamt	323	100,0%	79	100,0%	402	100,0%	

Tabelle 18: Patientencharakteristik - Vergleich der Patientengruppen je nach Befund der SLNB

		Ergebnis der Sentinellymphknotenbiopsie								p-Wert
		Positiver SLN		Negativer SLN		Keine Biopsie		Gesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Geschlecht	Männlich	6	60,0%	51	73,9%	170	52,6%	227	56,5%	0,005
	Weiblich	4	40,0%	18	26,1%	153	47,4%	175	43,5%	
Diagnosealter	< 50	2	20,0%	19	27,5%	51	15,8%	72	17,9%	0,054
	50 - 59	2	20,0%	10	14,5%	47	14,6%	59	14,7%	
	60 - 69	1	10,0%	11	15,9%	68	21,1%	80	19,9%	
	70 - 79	4	40,0%	26	37,7%	95	29,4%	125	31,1%	
	80 +	1	10,0%	3	4,3%	62	19,2%	66	16,4%	
Charlson-Comorbidity-Index	0	4	40,0%	53	76,8%	239	74,0%	296	73,6%	0,219
	1	5	50,0%	11	15,9%	57	17,6%	73	18,2%	
	2	1	10,0%	2	2,9%	19	5,9%	22	5,5%	
	3			3	4,3%	4	1,2%	7	1,7%	
	4					3	0,9%	3	0,7%	
	5					1	0,3%	1	0,2%	
CCI gruppiert	0	4	40,0%	53	76,8%	239	74,0%	296	73,6%	0,045
	1+	6	60,0%	16	23,2%	84	26,0%	106	26,4%	
Lokalisation ICDO-3	C44.0					2	0,6%	2	0,5%	0,172
	C44.1			2	2,9%	16	5,0%	18	4,5%	
	C44.2	1	10,0%	16	23,2%	44	13,6%	61	15,2%	
	C44.3	3	30,0%	25	36,2%	163	50,5%	191	47,5%	
	C44.4	6	60,0%	26	37,7%	98	30,3%	130	32,3%	
Lokalisation Gesichtshaut	Kopfhaut & Hals	6	60,0%	26	37,7%	98	30,3%	130	32,3%	0,083
	Gesicht	4	40,0%	43	62,3%	225	69,7%	272	67,7%	
UICC Stadium	IA			5	7,2%	214	66,3%	219	54,5%	< 0,001
	IB			21	30,4%	51	15,8%	72	17,9%	
	II			43	62,3%	48	14,9%	91	22,6%	
	III	10	100,0%			10	3,1%	20	5,0%	
Tumordicke (mm)	< 1			11	15,9%	232	71,8%	243	60,4%	< 0,001
	1-2	1	10,0%	25	36,2%	39	12,1%	65	16,2%	
	2-4	2	20,0%	14	20,3%	28	8,7%	44	10,9%	
	> 4	7	70,0%	19	27,5%	24	7,4%	50	12,4%	
Resektionsabstand (mm)	< 5	1	10,0%	11	15,9%	83	25,7%	95	23,6%	< 0,001
	5 - 9	1	10,0%	17	24,6%	137	42,4%	155	38,6%	
	10 +	8	80,0%	41	59,4%	103	31,9%	152	37,8%	
Histologische Subgruppen	LMM			10	14,5%	156	48,3%	166	41,3%	< 0,001
	NM	6	60,0%	21	30,4%	34	10,5%	61	15,2%	
	SSM	1	10,0%	21	30,4%	104	32,2%	126	31,3%	
	Melanom o. n. A.	1	10,0%	10	14,5%	22	6,8%	33	8,2%	
	Sonstige	2	20,0%	7	10,1%	7	2,2%	16	4,0%	
Adjuvante Chemo/Immuntherapie	Ja	3	30,0%	3	4,3%	12	3,7%	18	4,5%	< 0,001
	Nein	7	70,0%	66	95,7%	311	96,3%	384	95,5%	
	Gesamt	10	100,0%	69	100,0%	323	100,0%	402	100,0%	

3.4 Überlebensanalysen und Rezidivraten

3.4.1 Überleben und Rezidivrate im Gesamtkollektiv

Die mittlere Follow-up Zeit betrug 4,5 Jahre bei einer medianen Follow-up Zeit von 4,7 Jahren. Während der Beobachtungszeit sind 77 Patienten verstorben.

Das 3-Jahres-Gesamtüberleben der Patienten im Indikationskollektiv belief sich auf 89,2%, das 5-Jahres-Überleben auf 79,6%. (Abb. 6)

Im Vergleich dazu lag das rezidivfreie Überleben nach drei Jahren bei 80,5% und nach fünf Jahren bei 73,0%. (Abb. 7)

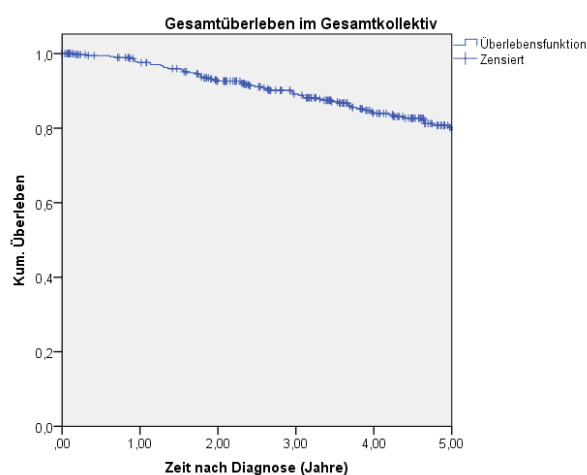


Abbildung 6: Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv

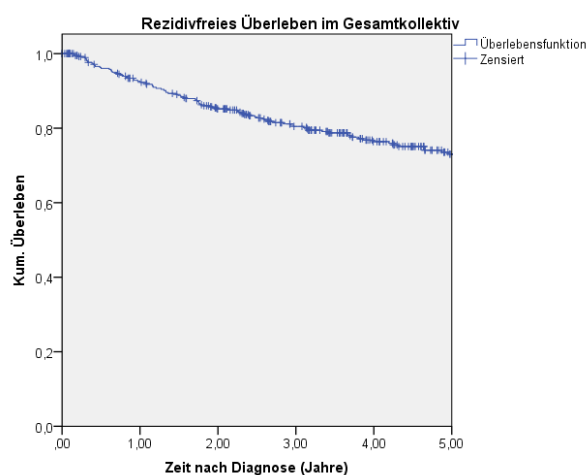


Abbildung 7: Rezidivfreies Überleben im Gesamtkollektiv

Das Überleben war stark abhängig vom vorliegenden Tumorstadium.

So betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben im Stadium IA 89,2%, im Stadium IB 79,1%, das Stadium II wies eine Rate von 66,3% auf und bei Patienten im Stadium III zeigte sich eine Überlebensrate von 34,4%. (Abb. 8)

Der Verlauf von Patienten in höheren Stadien (II + III) war signifikant verschlechtert gegenüber dem Stadium IA. (Stadium IB: $p = 0,132$, Stadium II: $p < 0,001$, Stadium III: $p < 0,001$).

Abbildung 9 zeigt korrespondierende Ergebnisse für das rezidivfreie Überleben.

Die Unterschiede zum Stadium IA sind jeweils signifikant (Stadium IB: $p = 0,008$, Stadium II: $p < 0,001$, Stadium III: $p < 0,001$).

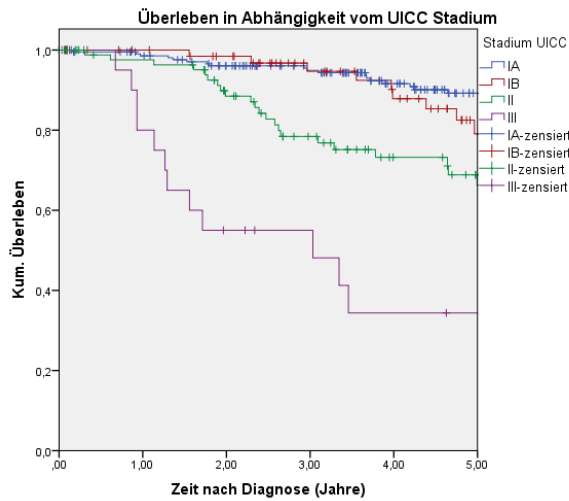


Abbildung 8: Gesamtüberleben nach UICC Stadium

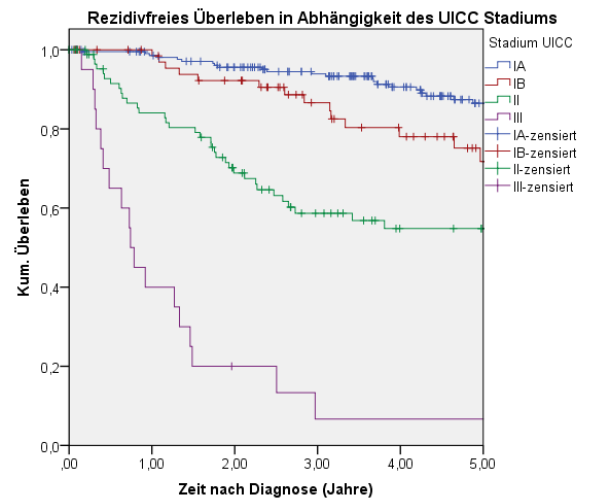


Abbildung 9: Rezidivfreies Überleben nach UICC Stadium

Abbildung 10 zeigt die geschätzten kumulativen Rezidivraten des Gesamtkollektivs. 15,5% der Patienten haben nach drei Jahren und 19,0% nach fünf Jahren ein Rezidiv entwickelt. Dabei handelte es sich vermehrt um Fernmetastasen.

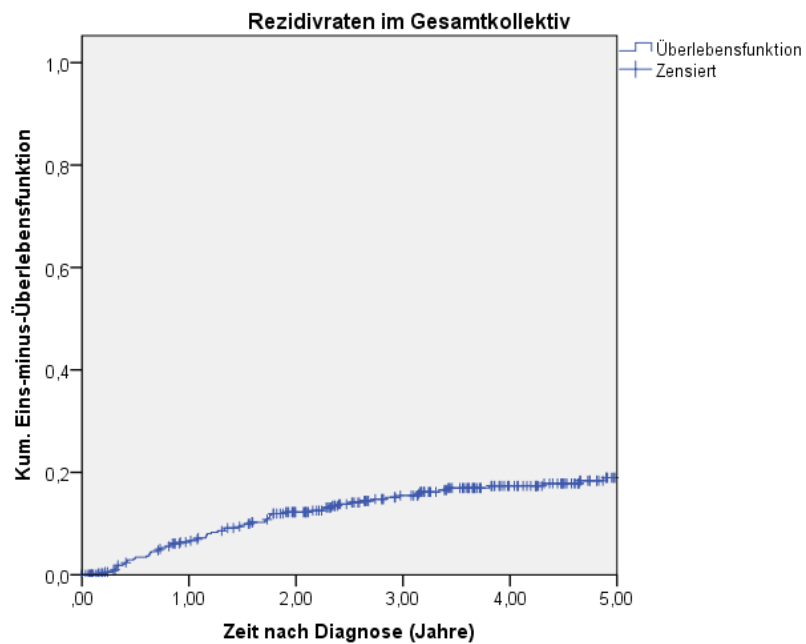


Abbildung 10: Kumulative Rezidivraten im Gesamtkollektiv

3.4.2 Risikofaktoren

Tabelle 19 veranschaulicht die Werte der univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen für das Gesamtüberleben der Patienten unterteilt nach verschiedenen Risikofaktoren.

Hierbei zeigte das Diagnosealter sowohl in der univariablen als auch in der multivariablen Analyse signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten.

Vor allem Patienten ab 70 Jahren weisen hoch signifikant schlechtere Überlebensprognosen auf, verglichen mit Patienten deren Diagnosealter < 50 Jahre war (multivariabel: 70 - 79: HR = 11,375, 95% KI = 2,602 – 49,725, $p = 0,001$; 80+: HR = 24,215, 95% KI = 5,386 – 108,874, $p < 0,001$).

Die univariable Analyse ließ zunächst vermuten, dass weibliche Patienten eine signifikant bessere Prognose aufweisen, dies konnte allerdings in der multivariablen Auswertung nicht bestätigt werden (multivariabel: HR = 0,748, 95% KI = 0,446 – 1,256, $p = 0,273$).

Wiederum höchst signifikant waren die Überlebensunterschiede je nach vorliegendem Tumorstadium. Patienten im höheren Tumorstadium (Stadium II + III) zeigten ein höchst signifikant verschlechtertes Gesamtüberleben verglichen mit Patienten im Stadium I (multivariabel: HR = 2,919, 95% KI = 1,619 – 5,263, $p < 0,001$).

Ebenfalls signifikant war der Einfluss des Resektionsabstandes auf den Verlauf der Erkrankung. Resektionsabstände größer 10 mm zeigten in der multivariablen Analyse ein hoch signifikant verbessertes Gesamtüberleben der Patienten, verglichen mit Sicherheitsabständen kleiner 5 mm (HR = 0,323, 95% KI = 0,165 – 0,629, $p = 0,001$). Auch der jeweilige histologische Subtyp des Melanoms hatte Einfluss auf die Überlebensprognose der Patienten. Vor allem das noduläre Melanom war im Vergleich zum Lentigo-Maligna-Melanom mit einem signifikant schlechteren Verlauf assoziiert (HR = 2,641, 95% KI = 1,305 – 5,345, $p = 0,007$).

Somit sind ein Diagnosealter ≥ 70 Jahre, höheres Tumorstadium (Stadium \geq II), geringer Resektionsabstand < 5 mm sowie das Vorliegen eines nodulären Melanoms als Risikofaktoren für einen erschwerten Krankheitsverlauf der Patienten anzusehen.

Der Stellenwert der Sentinellymphknotenbiopsie und deren Ergebnis sowie der Einfluss der Tumorlokalisation und der Komorbiditäten wird im Folgenden noch genauer beleuchtet.

Tabelle 19: Univariable und multivariable Cox-Regressionsanalysen für das Gesamtüberleben der Patienten

Variable	Kategorie	Univariable Cox-Regression				Multivariable ^a Cox-Regression			
		p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
SLNB Outcome	Keine Biopsie		1,000				1,000		
	Positiver SLN	< 0,001	6,386	2,727	14,956	0,342	1,612	0,602	4,314
	Negativer SLN	0,370	0,681	0,293	1,580	0,131	0,495	0,199	1,233
Diagnosealter	< 50		1,000				1,000		
	50 - 59	0,037	5,239	1,108	24,776	0,027	5,987	1,232	29,096
	60 - 69	0,155	3,131	0,649	15,097	0,080	4,148	0,843	20,412
	70 - 79	< 0,001	12,754	3,051	53,309	0,001	11,375	2,602	49,725
	80 +	< 0,001	24,494	5,796	103,515	< 0,001	24,215	5,386	108,874
Geschlecht	Männlich		1,000				1,000		
	Weiblich	0,040	0,609	0,380	0,978	0,273	0,748	0,446	1,256
UICC Stadium	I		1,000				1,000		
	II + III	< 0,001	4,131	2,632	6,482	< 0,001	2,919	1,619	5,263
Lokalisation	Behaarte Kopfhaut + Hals		1,000				1,000		
	Gesichtshaut	0,392	0,813	0,506	1,306	0,173	0,671	0,378	1,191
CCI	0		1,000				1,000		
	1+	< 0,001	3,275	2,080	5,156	0,232	1,375	0,816	2,320
Resektionsabstand	< 5 mm		1,000				1,000		
	5 - 9 mm	0,168	0,677	0,389	1,179	0,084	0,591	0,326	1,073
	10 + mm	0,294	0,740	0,421	1,299	0,001	0,323	0,165	0,629
Histologische Subgruppen	LMM		1,000				1,000		
	NM	< 0,001	3,528	2,012	6,188	0,007	2,641	1,305	5,345
	SSP	0,608	0,847	0,450	1,596	0,607	1,204	0,593	2,444
	Keine Angabe + Sonstige	0,027	2,188	1,091	4,385	0,003	3,909	1,583	9,653

Tabelle 20 verdeutlicht, korrespondierend zu Tabelle 19, die jeweiligen Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalyse für das rezidivfreie Überleben.

Hierbei zeigen ebenfalls höheres Diagnosealter, höheres Tumorstadium und das Vorliegen eines nodulären Melanoms ein signifikante Verschlechterung des rezidivfreien Überlebens.

Resektionsabstände > 5 mm (5 – 9 mm: HR = 0,532, 95% KI = 0,317 – 0,893, p = 0,017; 10 + mm: HR = 0,255, 95% KI = 0,145 – 0,450, p < 0,001) sowie die Lokalisation des Tumors im Gesicht (HR = 0,498, 95% KI = 0,309 – 0,801, p = 0,004) verbessern die Prognose der Patienten hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens hingegen signifikant.

Verglichen mit den Ergebnissen des Gesamtüberlebens wurden bei der Untersuchung des rezidivfreien Überlebens in der multivariablen Analyse die jeweiligen Einflussfaktoren nochmals deutlicher.

Der Einfluss der Sentinellymphknotenbiopsie, der Tumorlokalisierung und der Begleiterkrankungen auf das rezidivfreie Überleben werden ebenfalls in den folgenden Kapiteln noch genauer erörtert.

Tabelle 20: Univariable und multivariable Cox-Regressionsanalysen für das rezidivfreie Überleben der Patienten

Variable	Kategorie	Univariable Cox-Regression				Multivariable ^a Cox-Regression			
		p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
SLNB Outcome	Keine Biopsie		1,000				1,000		
	Positiver SLN	< 0,001	14,442	6,974	29,906	0,001	4,046	1,779	9,200
	Negativer SLN	0,312	1,333	0,763	2,328	0,311	0,717	0,377	1,365
Diagnosealter	< 50		1,000				1,000		
	50 - 59	0,040	2,794	1,047	7,453	0,002	5,007	1,814	13,882
	60 - 69	0,021	2,971	1,178	7,493	0,001	5,090	1,963	13,196
	70 - 79	< 0,001	4,838	2,043	11,460	< 0,001	5,774	2,325	14,336
	80 +	< 0,001	7,343	3,030	17,794	< 0,001	8,875	3,447	22,853
Geschlecht	Männlich		1,000				1,000		
	Weiblich	0,136	0,738	0,495	1,101	0,770	1,066	0,694	1,637
UICC Stadium	I		1,000				1,000		
	II + III	< 0,001	5,501	3,710	8,157	< 0,001	3,752	2,222	6,338
Lokalisation	Behaarte Kopfhaut + Hals		1,000				1,000		
	Gesichtshaut	0,021	0,625	0,419	0,931	0,004	0,498	0,309	0,801
CCI	0		1,000				1,000		
	1+	< 0,001	2,505	1,685	3,725	0,269	1,291	0,821	2,030
Resektionsabstand	< 5 mm		1,000				1,000		
	5 - 9 mm	0,048	0,611	0,375	0,995	0,017	0,532	0,317	0,893
	10 + mm	0,437	0,826	0,511	1,336	< 0,001	0,255	0,145	0,450
Histologische Subgruppen	LMM		1,000				1,000		
	NM	< 0,001	5,443	3,339	8,872	< 0,001	4,181	2,220	7,876
	SSP	0,426	0,792	0,445	1,407	0,885	1,047	0,559	1,964
	Keine Angabe + Sonstige	< 0,001	3,063	1,703	5,512	< 0,001	4,929	2,360	10,293

3.4.3 Stellenwert der Sentinellymphknotenbiopsie

Als einer der Hauptbestandteile dieser Studie wurde der Stellenwert der Sentinellymphknotenbiopsie in Bezug auf das Überleben und die Rezidivraten der Patienten beurteilt.

Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede je nach vorliegendem Tumorstadium.

Es stellte sich heraus, dass Patienten im Tumorstadium II bereits durch die alleinige Durchführung einer Sentinellymphknotenbiopsie profitierten.

Das Gesamtüberleben der Patienten mit Sentinellymphknotenbiopsie war im Stadium II im Vergleich zu den Patienten ohne Sentinellymphknotenbiopsie signifikant verbessert (Abb. 11; HR = 0,360, 95% KI = 0,134 – 0,962, $p = 0,042$).

Probanden im Stadium I hingegen wiesen keinen signifikanten Vorteil aufgrund der Durchführung der Sentinellymphknotenbiopsie auf (HR 0,487, 95%-KI 0,066 - 3,577, $p = 0,480$).

Das Stadium III war aufgrund der geringen Fallzahl (5,0%) nicht zur statistischen Auswertung geeignet.

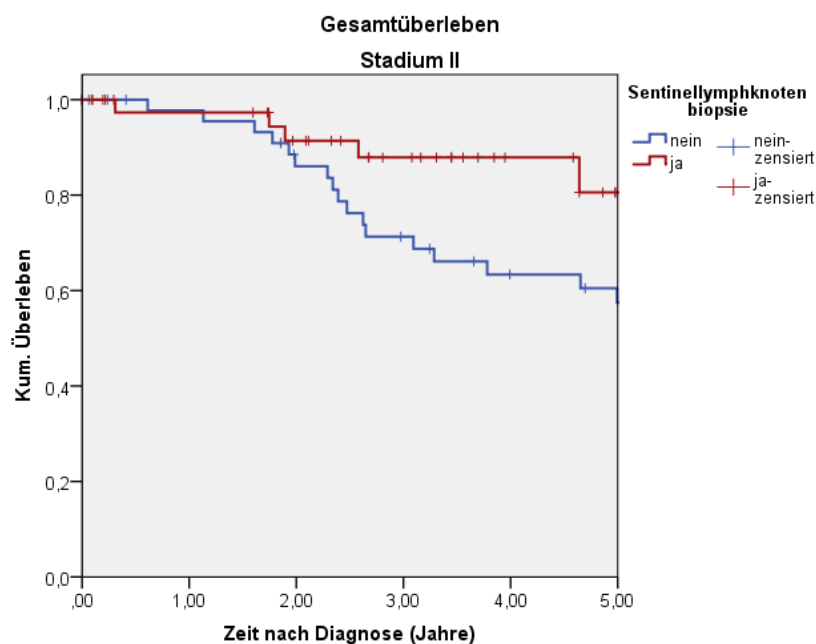


Abbildung 11: Stadium II - Unterschiede im Gesamtüberleben der Patientengruppen mit und ohne SLNB

3.4.3.1 Einfluss des Biopsieergebnisses

Da die Sentinellymphknotenbiopsie grundsätzlich keinem kurativem Ansatz folgt, ist vor allem das jeweilige Biopsieergebnis und dessen Einfluss auf das Überleben und die Rezidiventwicklung von Bedeutung.

Bei Vorliegen eines positiven Befundes in der Sentinellymphknotenbiopsie stellte sich das Gesamtüberleben (OAS) der Patienten in der univariablen Analyse, im Gegensatz zu den Patienten mit negativem SLN-Befund beziehungsweise den Patienten ohne Biopsie, signifikant verschlechtert dar (Tab. 19, HR = 6,386, 95% KI = 2,727 – 14,956, $p < 0,001$). Dieser Effekt konnte in der multivariablen Analyse nicht bestätigt werden.

Bei Betrachtung des rezidivfreien Überlebens (RFS) wurde diese Tendenz sowohl in univariablen als auch in multivariablen Analysen bestätigt (Tab. 20, univariabel: HR = 14,442, 95% KI = 6,974 – 29,906, $p < 0,001$; multivariabel: HR = 4,046, 95% KI = 1,779 – 9,200, $p = 0,001$).

Abbildung 12 und 13 veranschaulichen die jeweilige Hazard Ratio je nach vorliegendem Biopsiebefund.

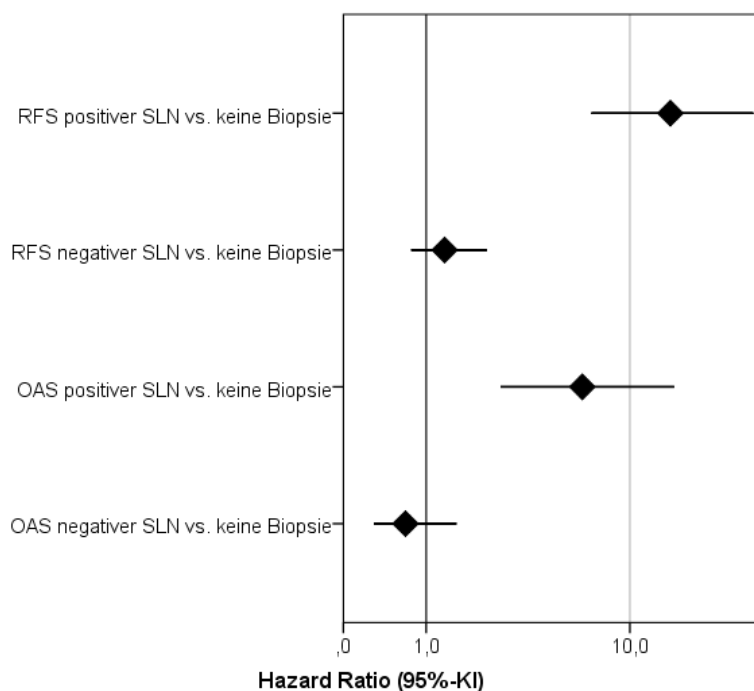


Abbildung 12: Forest Plot – Hazard Ratio für das Gesamtüberleben (OAS) und das rezidivfreie Überleben (RFS) geschätzt aus univariabler Cox-Regression. Referenzgruppe: Patienten ohne Sentinellymphknotenbiopsie

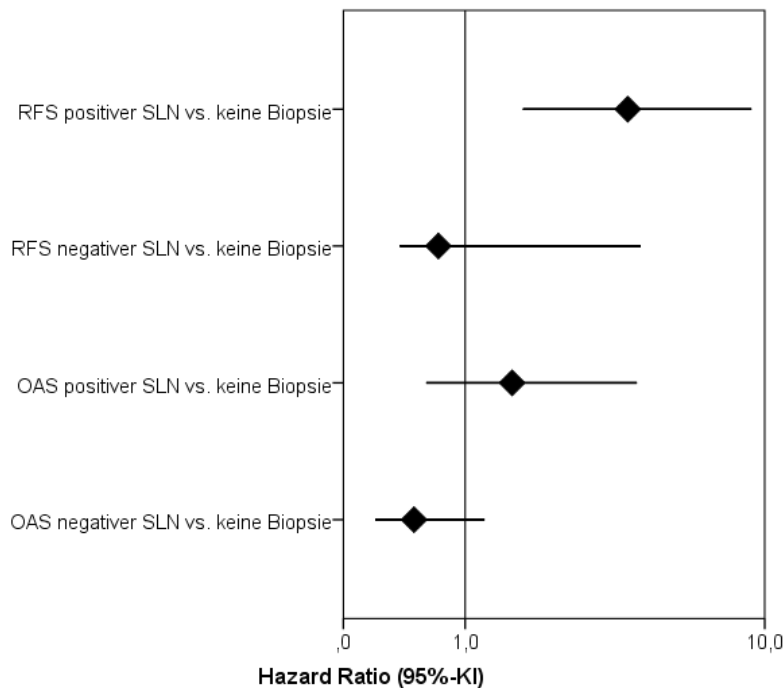


Abbildung 13: Forest Plot – Hazard Ratio für das Gesamtüberleben (OAS) und das rezidivfreie Überleben (RFS) geschätzt aus multivariabler Cox-Regression. Referenzgruppe: Patienten ohne Sentinellymphknotenbiopsie

Tabelle 21 verdeutlicht die Ergebnisse aus univariabler und multivariabler Cox-Regression für die Rezidiventwicklung des Gesamtkollektivs je nach vorliegendem Ergebnis der Sentinellymphknotenbiopsie.

Patienten mit einem positiv getesteten Sentinellymphknoten zeigen sowohl in der univariablen Analyse als auch in der multivariablen Auswertung eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit in ihrem Verlauf ein Rezidiv zu entwickeln (univariabel: HR = 19,232, 95% KI = 9,064 – 40,806, $p < 0,001$; multivariabel: HR = 3,686, 95% KI = 1,512 – 8,988, $p = 0,004$).

Durch einen positiven Sentinellymphknoten stieg die Wahrscheinlichkeit der Patienten ein Lokalrezidiv zu entwickeln im Vergleich zu den Probanden ohne Biopsie signifikant an (HR = 8,902, 95% KI = 1,609 – 49,254, $p = 0,012$), wohingegen bei einem vorliegenden negativen Befund der Biopsie die Wahrscheinlichkeit hierfür signifikant verringert war (HR = 0,131, 95% KI = 0,020 – 0,855, $p = 0,034$).

Vor allem die Entstehung von Fernmetastasen korrelierte deutlich mit dem Biopsieergebnis. Patienten mit tumorzellinfiltrierten Sentinellymphknoten hatten daher eine hoch signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit postoperativ Fernmetastasen zu entwickeln, verglichen mit der Patientengruppe ohne SLNB (Abb. 14, Tab. 21; multivariabel: HR = 5,401, 95% KI = 1,958 – 14,898, $p = 0,001$).

In der vorliegenden Arbeit lag die falsch negative Rate der Biopsien bei 4,3%. Hierbei wiesen drei der 69 Patienten, welche ein negatives Biopsieergebnis erhalten hatten, innerhalb eines Jahres eine Metastasenentwicklung auf.

Tabelle 21: Ergebnisse aus univariabler und multivariabler Cox-Regression zur Rezidiventwicklung je nach Biopsieergebnis

Variable	Kategorie	Univariable Cox-Regression				Multivariable ^a Cox-Regression			
		p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Gesamtrezidive	Keine Biopsie		1,000				1,000		
	Positiver SLN	< 0,001	19,232	9,064	40,806	0,004	3,686	1,512	8,988
	Negativer SLN	0,056	1,837	0,984	3,429	0,086	0,532	0,258	1,094
Lokalrezidive	Keine Biopsie		1,000				1,000		
	Positiver SLN	< 0,001	14,773	4,740	46,043	0,012	8,902	1,609	49,254
	Negativer SLN	0,840	0,858	0,193	3,811	0,034	0,131	0,020	0,855
Lymphknotenrezidive	Keine Biopsie		1,000				1,000		
	Positiver SLN	< 0,001	12,234	4,572	32,740	0,139	2,464	0,745	8,148
	Negativer SLN	0,029	2,379	1,090	5,192	0,848	0,916	0,372	2,255
Fernmetastasen	Keine Biopsie		1,000				1,000		
	Positiver SLN	< 0,001	28,458	12,463	64,978	0,001	5,401	1,958	14,898
	Negativer SLN	0,038	2,149	1,041	4,433	0,225	0,598	0,261	1,371

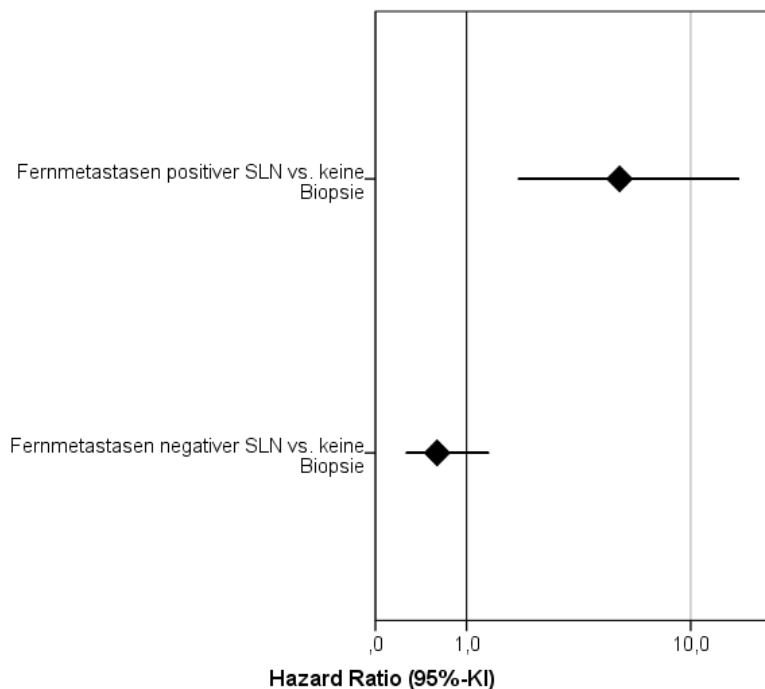


Abbildung 14: Forest Plot – Hazard Ratio für Fernmetastasenrezidive geschätzt aus multivariabler Cox-Regression. Referenzgruppe: Patienten ohne Sentinellymphknotenbiopsie

3.4.4 Einfluss der Komorbiditäten

Der Einfluss der Begleiterkrankungen auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben wurde überprüft und durch uni- als auch in multivariable Analysen geschätzt (Tab. 19, 20).

In der Kaplan-Meier-Kurve zeigte sich ein signifikant reduziertes 5-Jahres-Überleben der Patienten mit Kopf-Hals-Melanomen, welche zusätzlich durch relevante Erkrankungen nach dem Charlson-Comorbidity-Index belastet waren (Abb. 15)

Das 5-Jahres-Überleben der Patienten ohne schwerwiegende Begleiterkrankungen (CCI = 0) lag bei 84,6%, wohingegen Patienten mit entsprechenden Komorbiditäten (CCI \geq 1) ein signifikant verschlechtertes 5-Jahres-Überleben von 65,1% aufwiesen (univariabel: HR = 3,275, 95% KI = 2,080 – 5,156, $p < 0,001$).

Bei Betrachtung des rezidivfreien Überlebens konnte diese Beobachtung in der univariablen Analyse, mit einem 5-Jahres-Überleben von 78,2% (CCI = 0) und 58,1% (CCI \geq 1), nochmals verstärkt werden (Abb. 16; univariabel: HR = 2,505, 95% KI = 1,685 – 3,725, $p < 0,001$).

In der multivariablen Analyse wurden sowohl bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens, als auch beim rezidivfreien Überleben (HR = 1,291, 95% KI = 0,821 – 2,030, $p = 0,269$) keine signifikanten Ergebnisse erzielt. (Tab. 19, Tab. 20).

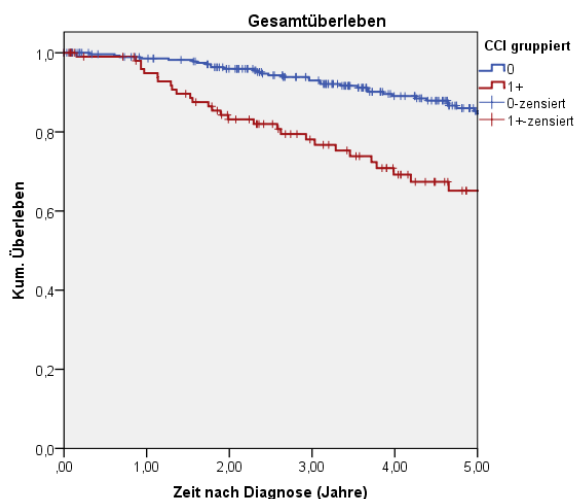


Abbildung 15: Gesamtüberleben nach CCI

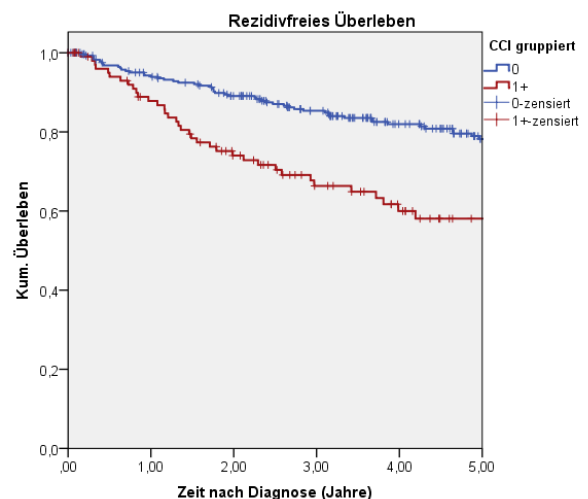


Abbildung 16 Rezidivfreies Überleben nach CCI

3.4.5 Einfluss der Tumorlokalisierung

Bei Betrachtung der Korrelation zwischen der Tumorlokalisierung und dem Überleben beziehungsweise der kumulativen Rezidivraten konnte gezeigt werden, dass Melanome der Gesichtshaut in der univariablen Analyse ein signifikant verbessertes rezidivfreies Überleben aufwiesen, verglichen mit Tumoren an der behaarten Kopfhaut und am Hals (HR = 0,625, 95% KI = 0,419 – 0,931, $p = 0,021$). Dieser Effekt wurde in der multivariablen Analyse nochmals verstärkt (HR = 0,498, 95% KI = 0,309 – 0,801, $p = 0,004$) (Abb. 17, Abb. 19).

Korrespondierend dazu zeigte sich eine höchst signifikant gesteigerte kumulative Rezidivrate der Melanome des Halses und der behaarten Kopfhaut (Abb. 18; HR = 2,482, 95% KI = 1,524 – 4,042, $p < 0,001$).

Das Gesamtüberleben der Patienten wurde in der vorliegenden Studie durch die Tumorlokalisierung jedoch nicht signifikant beeinflusst (Tab. 19; HR = 0,671, 95% KI = 0,378 – 1,191, $p = 0,173$).

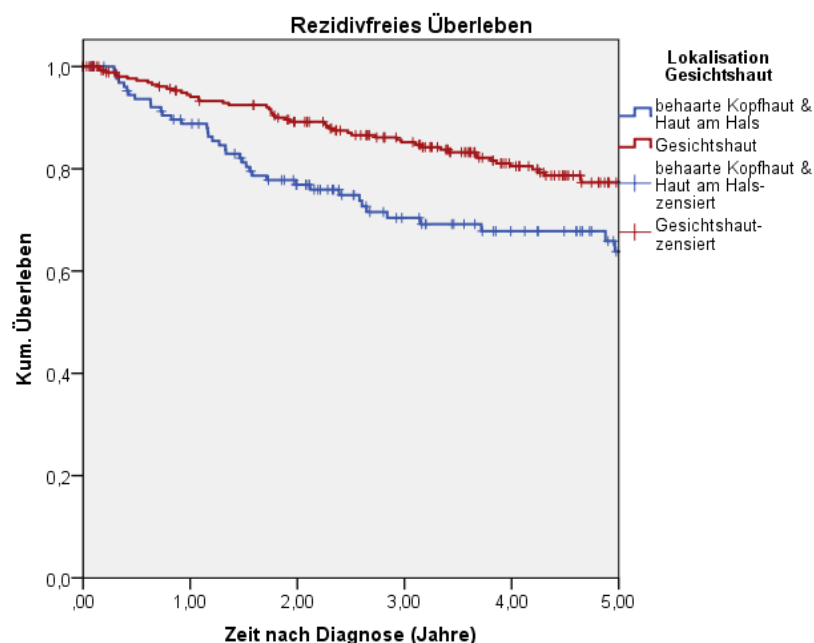


Abbildung 17: Rezidivfreies Überleben nach Tumorlokalisierung

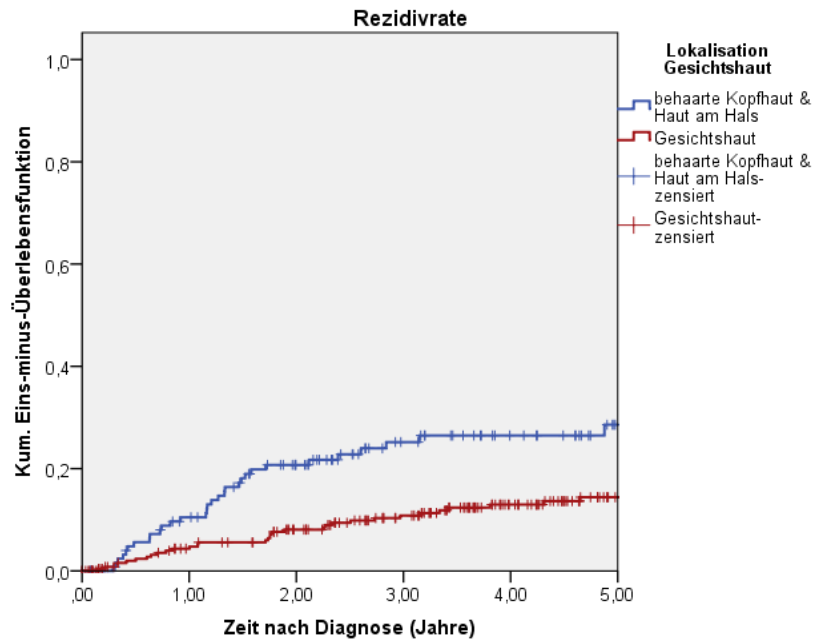


Abbildung 18: Geschätzte kumulative Rezidivraten nach Tumorlokalisierung

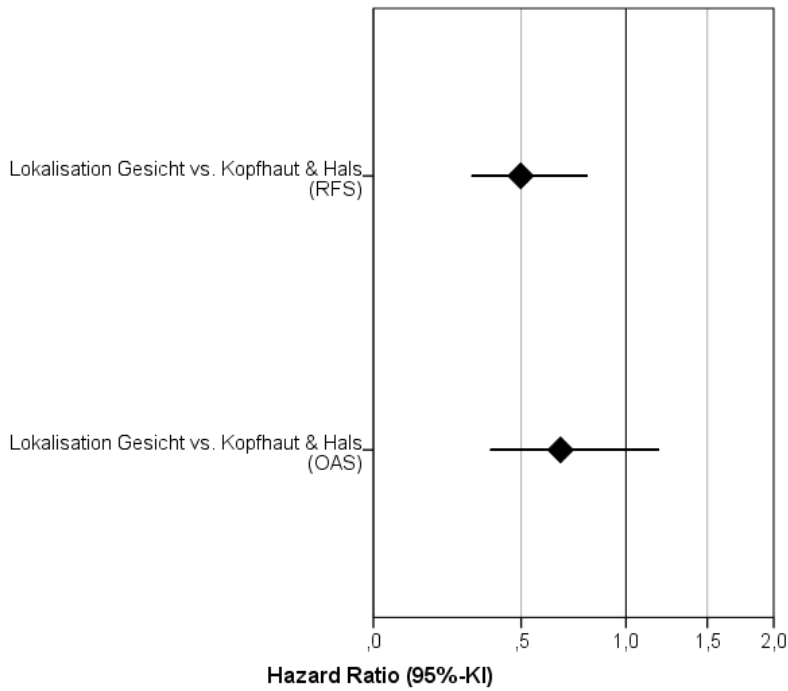


Abbildung 19: Forest Plot - Einfluss der Tumorlokalisierung auf das Gesamtüberleben (OAS) und das rezidivfreie Überleben (RFS) geschätzt aus multivariabler Cox-Regression; Referenzgruppe: Tumore der Kopfhaut und des Halses

4 DISKUSSION

4.1 Methodik und Fragestellung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine populationsbasierte, retrospektive Kohortenstudie.

Basis für diese Studie ist eine Datenbank, welche vom Tumorzentrum Regensburg zur Verfügung gestellt wurde. Anhand dieser wurde durch Eigenrecherche der vorliegenden schriftlichen Befunde und Dokumentationen eine möglichst vollständige und einheitliche Datengrundlage für die Auswertungen erstellt.

In die Datenbank aufgenommen wurden alle Patienten mit einem malignen Melanom im Kopf-Hals-Bereich, welche im Zeitraum zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2017 diagnostiziert wurden und in Niederbayern oder der Oberpfalz wohnhaft sind.

Daraufhin wurden die Ein- und Ausschlusskriterien, angepasst an die Fragestellung der Studie, bestimmt und das Gesamtkollektiv von 708 Patienten auf ein Indikationskollektiv mit 402 Patienten reduziert.

Fragestellung der Studie ist die Ergebnisqualität nach Therapie von malignen Melanomen im Kopf-Hals-Bereich und die Auswirkung diverser Risikofaktoren auf den Krankheitsverlauf der Patienten, wobei das Hauptaugenmerk auf den Stellenwert der Sentinellymphknotenbiopsie, sowie dem Einfluss von Begleiterkrankungen und der Tumorlokalisierung gerichtet ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, durch die Beurteilung von individuellen Einflussfaktoren Risikogruppen für das Kopf-Hals-Melanom zu definieren.

Hierdurch können besonders gefährdete Patienten frühzeitig erkannt werden. Dadurch erhält diese Risikogruppe schneller adäquate Therapieoptionen, wodurch die Prognose der Erkrankten deutlich verbessert werden kann.

.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Für die Überlebensanalysen wurden sowohl das Gesamtüberleben als auch das rezidivfreie Überleben für verschiedene Tumorstadien berechnet (vgl. Kap. 3.4.1, Abb. 8, 9). Hierbei zeigen sich deutliche Variationen, je nach vorliegendem Stadium. Die Unterschiede im Gesamtüberleben als auch im rezidivfreien Überleben sind bei höheren Tumorstadien (II + III), verglichen mit dem Überleben der Patienten im Stadium IA, höchst signifikant verschlechtert ($p < 0,001$).

Im Stadium II zeigte sich in dieser Studie ein 5-Jahres Überleben mit 66,3% und ein rezidivfreies Überleben nach fünf Jahren von 54,8%.

Ähnliche Werte konnten auch in einem umfassenden Review über maligne Melanome mit Patienten eines europäischen Kollektivs ermittelt werden. Dort wiesen Probanden im Tumorstadium II ein 5-Jahres-Überleben von 41 – 71% bei einem rezidivfreien Überleben von 56% auf. (82)

Vergleicht man die Überlebensraten der vorliegenden Studie der Stadien IA und IB, so zeigen sich im 5-Jahres-Überleben merkliche Unterschiede. Bei Werten von 89,2% im Stadium IA und 79,1% im Stadium IB schwankt die Überlebensrate um mehr als 10%. Bei Betrachtung des rezidivfreien Überlebens wird diese Tendenz nochmals deutlich verstärkt (5-Jahres-RFS IA: 86,5%, 5-Jahres-RFS IB 71,1%).

Das Stadium IB stellt daher bei den Kopf-Hals-Melanomen eine oftmals unterschätzte Risikogruppe dar, welche teilweise nach einer umfassenderen Therapie verlangen würde. (56)

Somit dürfen Patienten im Stadium IB nicht in ihrer Tumorlast unterschätzt und deshalb in der Nachsorge vernachlässigt werden. Vor allem in den ersten Jahren wird daher auch von der aktuellen Leitlinie ab dem Stadium IB ein vierteljährlicher Recall empfohlen. (12)

4.2.1 Die Sentinellymphknotenbiopsie

Wie bereits erwähnt gilt die elektive Neck Dissection mittlerweile als überholt und wird leitliniengemäß nicht mehr empfohlen. (56)

Die von Morton et al. publizierte Sentinellymphknotenbiopsie, welche als minimalinvasiver Eingriff den ersten Lymphknoten nach dem Tumor markiert und diesen histologisch auf Tumorzellen untersucht, ist derzeit als State of the Art für Patienten mit mittleren und großen Tumordicken anzusehen. (70)

Dabei ist das jeweilige Biopsieergebnis ein wichtiger Prognosefaktoren für den zu erwartenden Krankheitsverlauf. (71)

Vor allem Patienten mit höheren Tumorstadien scheinen von der Sentinellymphknotenbiopsie zu profitieren.

In vorliegender Studie haben die Probanden im Stadium I, im Vergleich zu den Patienten ohne durchgeführte Biopsie, zunächst keinen signifikanten Vorteil aufgrund der Durchführung der Sentinellymphknotenbiopsie (HR 0,487, 95% KI 0,066 - 3,577, $p = 0,480$), wohingegen im Stadium II die alleinige Durchführung der Sentinellymphknotenbiopsie zu einem signifikanten Überlebensvorteil der Patienten führt (Abb. 11; HR = 0,360, 95% KI = 0,134 – 0,962, $p = 0,042$).

Das Stadium III kann aufgrund der geringen Fallzahl (5,0%) hier nicht als statistisch signifikante Gruppe angesehen werden. (vgl. Kap. 3.4.3)

Allerdings folgt das Prinzip der Sentinellymphknotenbiopsie grundsätzlich keinem kurativem Ansatz, sondern dient vor allem der Tumorausbreitungsdiagnostik. (68)

Somit ist das jeweilige Ergebnis der Untersuchung von elementarer Bedeutung.

In der vorliegenden Arbeit wurden bei 12,7% der biopsierten Patienten Tumorzellen in einem der entnommenen Lymphknoten nachgewiesen. Ähnliche Werte sind auch in einer groß angelegten Studie, der MSLT-1, erfasst worden. (71, 72)

Diese Studie zeigt, dass eine histopathologisch gesicherte Metastase mit einem signifikant verschlechtertem Überleben der Patienten einher geht. Sowohl das Gesamtüberleben (univariabel: HR = 6,386, 95% KI = 2,727 – 14,956, $p < 0,001$; multivariabel: HR = 1,612, 95% KI = 0,602 – 4,314, $p = 0,342$), aber vor allem das rezidivfreie Überleben (univariabel: HR = 14,442, 95% KI = 6,974 – 29,906, $p < 0,001$; multivariabel: HR = 4,046, 95% KI = 1,779 – 9,200, $p = 0,001$) wird durch diese Diagnose immens beeinflusst (Tab. 19, 20).

Patienten mit negativem Befund hingegen zeigen, wie auch in anderen Studien bereits erwähnt, einen verbesserten Verlauf. (79, 83)

Bei Betrachtung der Rezidive konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Tumorzellen im Sentinellymphknoten eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit aufweisen, in ihrem Verlauf ein Rezidiv zu entwickeln (Tab. 21; univariabel: HR = 19,232, 95% KI = 9,064 – 40,806, $p < 0,001$; multivariabel: HR = 3,686, 95% KI = 1,512 – 8,988, $p = 0,004$). Vor allem die Entstehung von Fernmetastasen korreliert deutlich mit einem positiven Befund in der Sentinellymphknotenbiopsie (Tab. 21, Abb. 14; multivariabel: HR = 5,401, 95% KI = 1,958 – 14,898, $p = 0,001$).

Liegt also eine histopathologisch gesicherte Metastasierung des Primärtumors im Befund der Sentinellymphknotenbiopsie vor, müssen weitere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden, um das Überleben der Patienten zu optimieren.

Die Komplettierung der Neck Dissection bei positivem Biopsiefund ist naheliegend, wird jedoch seit längerem kontrovers diskutiert.

Eine groß angelegte Studie der Deutschen DeCOG (Dermatologic Cooperative Oncology Group) hat hierfür Patienten mit positivem Sentinellymphknoten in zwei Gruppen unterteilt. Bei den Patienten der einen Gruppe ist eine Komplettierung der Neck Dissection erfolgt, wohingegen die andere Gruppe lediglich regelmäßig kontrolliert wurde. Schlussendlich ließen sich beim Vergleich des 5-Jahres-Überlebens und der Rezidiventwicklung keinerlei Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen diagnostizieren. (84)

Aufgrund dieser Feststellung raten aktuelle Empfehlungen von dem weiteren operativen Eingriff der Neck Dissection ab und verweisen auf eine engmaschige, ultraschallgestützte Kontrolle der Lymphknoten als Therapie der ersten Wahl. (72, 85)

Durch die Komplettierung der Neck Dissection können zwar die regionären Lymphknoten entfernt und eine weitere Tumorausbreitung in diesem Bereich vermieden werden, jedoch wird die Entstehung von Fernmetastasen nicht sicher verhindert, da der Tumor zu diesem Zeitpunkt bereits hämatogen gestreut haben kann. (65)

Die Tatsache, dass das Überleben bei einem positiven Sentinellymphknoten scheinbar unabhängig von der regionalen Therapie beeinflusst wird, lässt vermuten, dass sobald Tumorzellen in die Umgebung gestreut haben, die Erkrankung als systemisch angesehen werden sollte. Diesem systemischen Charakter des Melanoms kann dann

nur noch mit adjuvanter Therapie entgegengewirkt werden, welche glücklicherweise vielversprechende Erfolge zeigt. (56, 86)

Je früher erkannt wird, dass bereits Tumorzellen in die Peripherie gestreut wurden, desto eher können adjuvante Immuntherapien eingeleitet werden und umso besser zeigt sich letztlich die Prognose für die Patienten. Daher ist es von elementarer Bedeutung, Risikopatienten, welche auch in frühen Tumorstadien zu finden sind, schnell zu identifizieren.

Obwohl die Sentinellymphknotenbiopsie bereits von der AJCC in das Stagingssystem für Melanome aufgenommen wurde und derzeit leitliniengemäß ab Tumordicken von 0,75 mm – 1 mm als Standardtherapie empfohlen wird, gibt es, vor allem bei den Melanomen des Kopf-Hals-Bereichs, immer noch kontroverse Diskussionen über erhöhte Morbiditäten aufgrund der komplexen Anatomie in diesem Bereich. (22, 79)

In vorliegender Studie haben 79 der 402 Patienten (19,7%) eine Sentinellymphknotenbiopsie erhalten, wobei postoperativ keine Gesichtslähmungen oder Komplikationen verzeichnet werden mussten. Die Sentinellymphknotenbiopsie stellt daher ein sicheres, minimalinvasives Verfahren ohne dauerhafte Schädigungen dar und ist somit auch im Kopf-Hals-Bereich zu befürworten. (79)

Allerdings sollte eine interdisziplinäre Behandlung in größeren Zentren angestrebt werden, da zum einen die Erfahrung des Behandlers enormen Einfluss auf den Erfolg der Biopsie nimmt, zum anderen in kleineren Zentren nur limitierte Ressourcen vorliegen, wodurch gerade Patienten in frühen Tumorstadien (z. B. Stadium IB) teilweise keine Sentinellymphknotenbiopsie erhalten können. (83)

Der jeweilige Nutzen einer Sentinellymphknotenbiopsie ist abhängig vom vorliegenden Tumorstadium beziehungsweise der Tumordicke.

Morton et al. konnten in einer groß angelegten Studie, namentlich „Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial“ (MSLT-1), belegen, dass vor allem mittlere Tumordicken von 1,2 – 3,5 mm von der Sentinellymphknotenbiopsie profitieren. (72)

Nur durch die Sentinellymphknotenbiopsie kann der Nodalstatus definitiv ermittelt und eine adäquate Therapie bei vorliegender Metastasierung frühzeitig eingeleitet werden. (72)

Durch die Markierung des Lymphknotens kann die individuelle Position des Sentinellymphknotens, welcher aufgrund der enormen Variabilität und Komplexität der

Drainagewege im Kopf-Hals-Bereich verschieden lokalisiert sein kann, zuverlässig ermittelt werden. Dadurch werden, im Gegensatz zur elektiven Neck Dissection, auch Lokalisationen außerhalb des Halses berücksichtigt. (67–69)

Diese Variabilität konnte auch in der vorliegenden Arbeit belegt werden. So zeigt sich eine weit gefächerte Verteilung der jeweiligen SLN-Lokalisationen, wobei nur 45,5% (Lokalisation nuchal & zervikal) in die Ausräumungsgebiete der elektiven Neck Dissection fallen würden (Tab. 14).

Zudem konnte in 6,3% der Fälle beidseitig ein Sentinellymphknoten markiert und entfernt werden, wohingegen die elektive Neck Dissection meist nur ipsilateral zu Tumorseite, also einseitig, erfolgt.

Allerdings muss auch bei negativem Ergebnis in der Sentinellymphknotenbiopsie eine engmaschige Kontrolle der regionären Lymphknoten erfolgen, da aufgrund der komplexen Drainagemuster im Kopf-Hals-Bereich auch bei der verbesserten Methodik der Sentinellymphknotenbiopsie immer von falsch-negativen Befunden ausgegangen werden muss. (68, 80)

4.2.2 Einfluss der Komorbiditäten

Zu den Vorteilen dieser Studie zählt unter anderem, dass Begleiterkrankungen aus den Dokumentationen erfasst und anhand des Charlson-Comorbidity-Index ausgewertet wurden. In den meisten der bereits existierenden Studien werden diese Informationen nicht weiter beachtet, obwohl es sich hierbei um wichtige Confounder für die Überlebensanalysen handelt. Durch Adjustierung wurde der Einfluss dieser Störgröße auf das Überleben der Patienten in vorliegender Studie explizit berücksichtigt und konnte durch weiterführende Auswertungen nochmals detailliert dargestellt werden.

Der Charlson-Comorbidity-Index, welcher im Jahr 1987 von Charlson et al. puliziert wurde, wertet relevante Erkrankungen nach Anzahl und Schwere, wodurch ein individueller Score berechnet wird. Die Haupterkrankung, hier also das maligne Melanom, geht dabei nicht in die Bewertung mit ein. (81)

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass schwerwiegende Komorbiditäten mit einem verschlechterten Verlauf der Patienten assoziiert sind.

Sowohl das rezidivfreie Überleben (HR = 2,505, 95% KI = 1,685 – 3,725, $p < 0,001$), als auch das Gesamtüberleben (HR = 3,275, 95% KI = 2,080 – 5,156, $p < 0,001$) waren in der univariablen Analyse signifikant verringert, wenn zusätzlich zur Melanomerkrankung mindestens eine Begleiterkrankung nach dem Charlson-Index vorlag (Abb. 15, 16).

77,4% aller Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen waren zum Zeitpunkt der Diagnose älter als 70 Jahre, was auch in vorhergehenden Studien bereits in ähnlicher Weise berichtet wurde (Abb. 3). (87, 88)

In der multivariablen Analyse konnte jedoch kein signifikanter Einfluss auf das Gesamt- und das rezidivfreie Überleben verzeichnet werden (OAS: HR = 1,375, 95% KI = 0,816 – 2,320, $p = 0,232$; RFS: HR = 1,291, 95% KI = 0,821 – 2,030, $p = 0,269$; Tab. 19, 20). Da in der multivariablen Analyse unter anderem auch nach dem Patientenalter adjustiert wurde liegt somit die Vermutung nahe, dass der signifikante Überlebensunterschied in der univariablen Analyse durchaus auch vom erhöhten Patientenalter in der Gruppe CCI 1+ abhängt und sich somit der negative Effekt in der multivariablen Analyse weniger deutlich darstellt.

Vergleicht man die Durchführungshäufigkeit der Sentinellymphknotenbiopsie, so lassen sich hinsichtlich der Begleiterkrankungen keine signifikanten Unterschiede in der Therapiewahl feststellen (Tab. 17). Somit kann zunächst davon ausgegangen werden, dass auch relevante Komorbiditäten keinen Einfluss auf die leitliniengerechte Therapie nehmen.

Auffällig ist jedoch, dass das Ergebnis der Sentinellymphknotenbiopsie durchaus von den Begleiterkrankungen abhängig zu sein scheint, da Patienten mit positivem Tumorzellbefund in der Biopsie signifikant häufiger Begleiterkrankungen aufweisen. (Tab. 18).

Dies korreliert vermutlich mit der These, dass die Tumorerkrankung bei multimorbiden Patienten oftmals später diagnostiziert wird und deshalb bereits Metastasierungen stattgefunden haben. (89)

Begleiterkrankungen koexistieren neben der jeweils betrachteten Haupterkrankung und können zu verspäteten Diagnosen führen, als Störfaktoren in klinischen Analysen wirken und zu erhöhter Morbidität und Mortalität beitragen. Daher gibt es diverse Indices, welche versuchen den Einfluss der Komorbiditäten zu erfassen.

Der Charlson-Comorbidity-Index (CCI) und der Elixhauser et al. comorbidity measure (ECM) werden in Studien am häufigsten angewendet, wobei dem CCI aufgrund der einfacheren Anwendung meistens der Vorzug gegeben wird. (90)

Die Beziehung zwischen dem vermehrten Vorliegen von Begleiterkrankungen und einer verschlechterten Prognose wurde allgemein bei Krebspatienten bereits mehrfach untersucht, wobei belegt werden konnte, dass Patienten mit Komorbiditäten schlechtere Verläufe der jeweiligen Tumorerkrankung aufweisen. (87, 88)

Eine bedeutende Studie aus Australien hat die absolute und relative Mortalität der Patienten mit und ohne relevante Begleiterkrankungen bei vorliegendem Kolorektalkarzinom untersucht und ein signifikant schlechteres Überleben der Patienten mit Komorbiditäten festgestellt. (88)

Gleiches gilt für Patienten mit Magenkarzinomen, welche in einer ähnlichen Arbeit hinsichtlich des Einflusses von Begleiterkrankungen auf das Überleben und den Verlauf untersucht wurden. Diese Studie konnte ebenso signifikant erhöhte Raten postoperativer Komplikationen und ein reduziertes Gesamtüberleben der Patienten mit Komorbiditäten nachweisen. (87)

Vor allem nach operativer Therapie kommt es bei Patienten mit Begleiterkrankungen vermehrt zu postoperativen Komplikationen. Zudem sind adjuvante Therapieansätze aufgrund der multimorbiden Vorbelastung oftmals limitiert.

Diese Gründe könnten unter anderem die reduzierten Überlebensraten erklären. (89, 91)

Auch für das kutane maligne Melanom existieren vergleichbare Forschungen bezüglich der Auswirkungen von Komorbiditäten auf den Krankheitsverlauf der Patienten.

In einer populationsbasierten Studie der dänischen Bevölkerung konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass multimorbide Patienten unter anderem höhere Tumorstadien und vermehrt Fernmetastasen bei der Erstdiagnose aufweisen. (89)

Für die Entität des Kopf-Hals-Melanoms liegt allerdings, zum aktuellen Zeitpunkt, noch keine vergleichbare Arbeit vor, wodurch sich die vorliegende Studie von anderen veröffentlichten Forschungen abhebt.

4.2.3 Einfluss der Tumorlokalisierung

Mehrere Studien konnten bereits belegen, dass die Tumorlokalisierung Einfluss auf die Überlebensprognosen der Patienten hat, wobei den Melanomen des Kopf-Hals-Bereichs signifikant schlechtere Verläufe, im Vergleich zu Melanomen anderer Lokalisationen, nachgesagt werden. (59)

Stellt man die Überlebensanalysen der vorliegenden Studie, welche strikt auf die Entität der Kopf-Hals-Melanome beschränkt ist, dem Jahresbericht 2017 des Tumorzentrums Regensburg, welcher Melanompatienten aller Lokalisationen erfasst, gegenüber, so zeigen sich leichte Differenzen. (92)

Im Stadium I und II sind die Überlebensraten der Kopf-Hals-Melanom-Patienten dieser Studie im Vergleich nur marginal verschlechtert, wohingegen das Stadium III, mit einem 5-Jahres-Überleben von 34,4%, gegenüber Melanomen anderer Lokalisationen deutlich reduzierte Prognosen aufweist. Allerdings stellt das vorliegende Kollektiv mit lediglich 5% der Patienten im Stadium III hier keine ideale Referenzgruppe dar.

Somit konnte in der vorliegenden Arbeit kein signifikant schlechteres Outcome der Patienten mit Kopf-Hals-Melanomen registriert werden.

Selbst innerhalb der Entität der Kopf-Hals-Melanome existieren unterschiedliche Verläufe je nach Lokalisation. Melanomen der Gesichtshaut wird eine bessere Prognose nachgesagt, wohingegen die Tumore der behaarten Kopfhaut und der Haut am Hals signifikant schlechter verlaufen sollen. Die jeweilige Tumorposition ist dabei entscheidend für spätere Metastasierungstendenzen und nimmt, unter anderem deswegen, Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten. (93)

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Melanome außerhalb der Gesichtshaut eine schlechtere Prognose aufweisen.

Gesamtüberleben (OAS), als auch rezidivfreies Überleben (RFS) zeigen sich in univariabler und multivariabler Analyse bei dieser Patientengruppe verschlechtert (Tab. 19, 20).

Vor allem das rezidivfreie Überleben wird signifikant durch die Tumorlokalisierung beeinflusst (Abb. 17, Abb. 19; univariabel: HR = 0,625, 95% KI = 0,419 – 0,931, p = 0,021; multivariabel: HR = 0,498, 95% KI = 0,309 – 0,801, p = 0,004).

Dies unterstreicht den vermuteten Einfluss der Tumorlokalisierung auf eine spätere Metastasierung, welche sich auch in der signifikant erhöhten kumulativen Rezidivrate

der Melanome außerhalb der Gesichtshaut widerspiegelt (Abb. 18; HR = 2,482, 95% KI = 1,524 – 4,042, $p < 0,001$).

Mögliche Gründe für diese Beobachtungen könnten sein, dass Melanome des Gesichts an sich weniger häufig regionale Metastasen entwickeln und zusätzlich bereits in kleineren Tumorgrößen exzidiert werden, da sie aufgrund der besseren Sichtbarkeit eher diagnostiziert werden. (93)

Allerdings sind die genauen Umstände dieser Beobachtungen trotz multipler Studien noch nicht hinreichend geklärt und bedürfen daher weiterer Abklärung.

4.3 Limitationen und Vorteile der Studie

Diese Studie weist, trotz intensiver Recherche und präziser Datenerhebung, einige Limitationen auf.

Zum einen kommt es durch das retrospektive Studiendesign zu Verzerrungen in der Datenanalyse. Durch den retrospektiven Aufbau waren nicht alle Patientengruppen gleich verteilt, wodurch die Überlebensanalysen durch mehrere Störgrößen beeinflusst werden konnten. Um dieser Einschränkung bestmöglich entgegen zu wirken, wurden Überlebens- und Rezidivanalysen in Form von multivariabler Cox-Regression, welche nach mehreren Confoundern adjustiert wurde, berechnet.

Zum anderen konnten nur Daten aus vorliegenden Befunden oder Dokumentationen zur Analyse herangezogen werden. Waren die hinterlegten Informationen nicht vollständig und konnten auch durch weiterführende Recherche nicht ausfindig gemacht werden, so mussten diese fehlenden Werte durch den Vermerk „keine Angabe“ in die Datenbank übernommen werden.

Außerdem wurde nur bei 79 Patienten (19,7%) eine Sentinellymphknotenbiopsie durchgeführt, wodurch die Referenzgruppe im Verhältnis relativ groß ist.

Bei der Betrachtung der Begleiterkrankungen wurde der ermittelte Score des Charlson-Index zur Auswertung herangezogen. Zur statistischen Analyse wurden hierfür Patienten mit Begleiterkrankungen zu einer Gruppe (CCI 1+) zusammengefasst, um durch größere Fallzahlen robustere Ergebnisse zu erhalten. Die Anzahl der Komorbiditäten wurde somit nicht explizit betrachtet und der tatsächliche Schweregrad beziehungsweise die effektive Beeinträchtigung der Patienten aufgrund ihrer Erkrankungen kann nicht in Gänze erfasst werden.

Hier sollten noch detailliertere Studien folgen, um den Stellenwert der Komorbiditäten in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung noch genauer zu ermitteln.

Ein deutlicher Vorteil dieser Arbeit ist die große Fallzahl des Einschlusskollektivs mit 402 Patienten.

Auch wenn sich bereits zahlreiche Autoren mit den Charakteristiken, der Behandlung und der Prognose von Kopf-Hals-Melanomen beschäftigt haben, so handelt es sich hierbei meistens um retrospektive Studien einzelner Zentren mit stark limitierten Fallzahlen. In der vorliegenden Studie wurden Charakteristiken, Überlebensraten und Prognosefaktoren bei Patienten mit Kopf-Hals-Melanomen in einer populationsbasierten Kohortenstudie analysiert, welche ein Einzugsgebiet von mehr als zwei Millionen Einwohner Bayerns umfasst. Durch die Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum Regensburg konnten auch sämtliche diagnostizierte Fälle ermittelt werden, welche nicht am Universitätsklinikum Regensburg behandelt wurden.

Im Gegensatz zu randomisierten klinischen Studien stellt diese Arbeit somit eine „real-life“ Situation dar, welche das Erkrankungsgeschehen einer Region widerspiegelt und daher wichtige Aussagen für die Versorgungsforschung dieses Gebiets enthält.

Daher ist die vorliegende Arbeit über die kutanen Melanome des Kopf-Hals-Bereichs durchaus von bereits existierenden Einzelzentrenstudien abzugrenzen.

4.4 Schlussfolgerung

Der vorliegenden Studie war es, trotz einiger Limitationen, möglich Risikogruppen der Kopf-Hals-Melanome zu definieren, welche vor allem in ihrer Nachsorge explizite Beachtung erfahren sollten, um Tumorprogressionen frühzeitig zu erkennen.

Dadurch können adäquate Therapieoptionen schnellstmöglich angeboten werden, wodurch die Prognose der Betroffenen verbessert werden soll.

Es konnte gezeigt werden, dass Faktoren wie ein Diagnosealter von mehr als 70 Jahren, fortgeschrittenes Tumorstadium (UICC II + III), knappe Resektionsabstände unter 5mm als auch das Vorliegen von bestimmten histologischen Subgruppen (z.B. Noduläres Melanom) die Prognose der Patienten negativ beeinflussen.

Zudem konnte, durch Auswertung und Berechnung des Charlson-Comorbidity-Index, der Einfluss von Begleiterkrankungen auf das Überleben der Patienten dargestellt werden. Hier zeigte sich in der univariablen Analyse sowohl im Gesamtüberleben als auch im rezidivfreien Überleben eine signifikant verschlechterte Prognose ($p < 0,001$) der Patienten mit mindestens einer Begleiterkrankung (CCI 1+).

Daher sind multimorbide Patienten als Risikogruppe anzusehen.

Allerdings war der Effekt in der multivariablen Analyse deutlich verringert, was vermutlich auf die Altersadjustierung zurückzuführen ist.

Auch Patienten mit Melanomen außerhalb der Gesichtshaut sind grundsätzlich als Risikopatienten zu betrachten. Hier war die kumulative Rezidivrate im Vergleich zu den Läsionen der Gesichtshaut signifikant erhöht (HR = 2,482, 95% KI = 1,524 – 4,042, $p < 0,001$). Patienten mit Läsionen auf der Gesichtshaut zeigten hingegen ein signifikant verbessertes rezidivfreies Überleben (HR = 0,498, 95% KI = 0,309 – 0,801, $p = 0,004$).

Einer der Hauptaspekte dieser umfangreichen, populationsbasierten, multizentrischen Kohortenstudie war die Beurteilung des Stellenwerts der Sentinellymphknotenbiopsie hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft.

Hierbei zeigten sich signifikant verschlechterte Prognosen bei Vorliegen eines positiven Tumorzellbefundes in der Biopsie. Das Gesamtüberleben sowie vor allem das rezidivfreie Überleben (HR = 4,046, 95% KI = 1,779 – 9,200, $p = 0,001$) waren signifikant verschlechtert.

Auch die Tendenz zur Metastasierung war bei Patienten mit positivem SLN-Befund im Vergleich zu Patienten mit negativem SLN beziehungsweise ohne durchgeführte Biopsie signifikant erhöht (HR = 3,686, 95% KI = 1,512 – 8,988, p = 0,004).

Dieser deutlich schlechtere Verlauf fordert additive Therapien.

Daher ist die Sentinellymphknotenbiopsie, als wichtiges, minimalinvasives und komplikationsarmes Mittel für die Tumorausbreitungsdiagnostik für Kopf-Hals-Melanome ab mittleren Tumordicken auch weiterhin stark zu empfehlen.

Außerdem sollte Melanomen außerhalb der Gesichtshaut explizite Aufmerksamkeit in der Nachsorge gegeben werden, da diese vermehrt zu Rezidiven und schlechteren Verläufen neigen.

Auch weitere Faktoren wie Alter, Stadium, Resektionsabstand und histologische Subgruppe müssen vom medizinischen Personal kritisch beurteilt werden, um Risikopatienten zu erkennen und engmaschig zu kontrollieren.

Durch frühzeitige adäquate Therapieoptionen soll die Prognose der Patienten optimiert werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Studie war es klinische und pathologische Charakteristiken für die Entität der Kopf-Hals-Melanome zu bestimmen, welche Aussagen bezüglich der Prognose und dem zu erwartenden Krankheitsverlauf der Patienten zulassen.

Unter besonderer Berücksichtigung des Stellenwertes der Sentinellymphknotenbiopsie, der Komorbiditäten und der Tumorlokalisation sollten Risikogruppen der Kopf-Hals-Melanome definiert werden.

Hierfür wurde ein populationsbasiertes, multizentrisches, retrospektives Studiendesign gewählt. Im Einschlusskollektiv waren 402 Patienten mit Erstdiagnose eines malignen Melanoms im Kopf-Hals-Bereich vom 01.01.2010 bis 31.12.2017, welche wohnhaft in Niederbayern oder der Oberpfalz waren. Davon wurde bei 79 Patienten (19,7%) eine Sentinellymphknotenbiopsie durchgeführt. Das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben sowie die kumulativen Rezidivraten wurden durch univariable als auch multivariable Analysen berechnet.

Durch die vorliegende Studie konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Charlson-Comorbidity-Index und dem Überleben der Patienten festgestellt werden.

Liegen bei Patienten, zusätzlich zum malignen Melanom, weitere relevante Begleiterkrankungen vor, so waren sowohl das Gesamtüberleben als auch das rezidivfreie Überleben in der univariablen Analyse signifikant verringert ($p < 0,001$).

Daher sind multimorbide Patienten grundsätzlich als Risikogruppe zu betrachten.

Allerdings zeigte sich der negative Effekt in der multivariablen Analyse deutlich verringert. Aufgrund der Tatsache, dass 77,4% der Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen älter als 70 Jahre waren, liegt die Vermutung nahe, dass diese Beobachtung daher auf die Altersadjustierung in der multivariablen Analyse zurückzuführen ist.

Außerdem konnte in vorliegender Arbeit die Bedeutung der unterschiedlichen Tumorlokalisationen hervorgehoben werden.

Tumore der Gesichtshaut zeigen im Vergleich zu anderen Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich ein signifikant verbessertes rezidivfreies Überleben (HR = 0,498, 95% KI = 0,309 – 0,801, $p = 0,004$).

Dementsprechend war die kumulative Rezidivrate bei Tumorlokalisationen außerhalb des Gesichts signifikant erhöht (HR = 2,482, 95% KI = 1,524 – 4,042, $p < 0,001$).

Diese Erkenntnis muss vor allem in der postoperativen Nachsorge explizit beachtet werden.

Als weitere Risikofaktoren sind ein Diagnosealter ≥ 70 Jahre, höhere Tumorstadien (\geq UICC II), knappe Resektionsabstände < 5 mm sowie manche histologischen Subgruppen, wie das Noduläre Melanom, anzusehen.

Zudem konnte, als einer der Hauptaspekte dieser Studie, die prognostische Aussagekraft der Sentinellymphknotenbiopsie herausgestellt werden.

Bereits die alleinige Durchführung der Sentinellymphknotenbiopsie hatte in mittleren Tumorstadien (Stadium II) signifikant positive Einflüsse auf das Überleben der Patienten verglichen mit den Probanden, welche keine SLNB erhalten haben (HR = 0,360, 95% KI = 0,134 – 0,962, $p = 0,042$).

Das Vorliegen eines positiven Tumorzellbefundes im Sentinellymphknoten zeigte negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben und vor allem auf das rezidivfreie Überleben im Vergleich zu Patienten ohne Biopsie oder mit negativem Befund (HR = 4,046, 95% KI = 1,779 – 9,200, $p = 0,001$).

Zudem war die kumulative Rezidivrate für diese Patienten signifikant erhöht (HR = 3,686, 95% KI = 1,512 – 8,988, $p = 0,004$).

Dieser deutlich verschlechterte Verlauf der Patienten bei Vorliegen einer Lymphknotenmetastase fordert intensivere Therapieoptionen, welche frühzeitig appliziert werden sollten, um die Prognose der Betroffenen zu verbessern.

Zusammenfassend wird daher weiterhin die Durchführung einer Sentinellymphknotenbiopsie bei mittleren und großen Tumordicken empfohlen, da hierdurch die beste Tumorausbreitungsdiagnostik hinsichtlich der regionären Lymphgefäße gegeben ist. Außerdem sollten Melanome, welche außerhalb der Gesichtshaut lokalisiert sind, explizite Beachtung erfahren, da diese einen potenziell schlechteren Verlauf aufweisen.

Durch die Beachtung der in dieser Studie herausgestellten Risikogruppen können Patienten frühzeitig adäquat therapiert werden, wodurch sich eine Verbesserung ihrer Prognose erhofft wird.

6 SUMMARY

Objective: The aim of this study was to evaluate clinical and pathological characteristics of the head and neck melanoma entity, which would allow predictions about the prognosis and the expected outcome of the patients.

With specially emphasising the importance of sentinel lymph node biopsy, comorbidities and tumour localisation, risk groups of head and neck melanomas should be defined.

Therefore, a population-based, multicentre, retrospective study design was chosen, including 402 patients with the diagnosis of head and neck melanoma between 2010 and 2017, whereby in 79 cases a sentinellymphnodebiopsy was performed.

Overall survival, recurrence-free survival and cumulative recurrence rates were calculated using both univariable and multivariable analyses.

A significant correlation was found between the Charlson-Comorbidity-Index and the survival of the patients.

Patients suffering from relevant comorbidities in addition to the malignant melanoma showed reduced rates of overall survival and recurrence-free survival ($p < 0,001$).

Therefore, multimorbid patients should always be considered a risk group.

Furthermore, the present study was able to emphasize the importance of different tumour localizations. Facial skin lesions reveal a significantly improved recurrence-free survival rate compared to other localisations in the head and neck area (HR = 2,482, 95% KI = 1,524 – 4,042, $p < 0,001$).

In addition, the cumulative recurrence rate of melanomas located outside the face was significantly increased (HR = 2,482, 95% KI = 1,524 – 4,042, $p < 0,001$).

This finding must be considered, especially in postoperative follow-up care.

As one of the main aspects of this study the prognostic effect of sentinellymphnodebiopsy was examined.

Hereby the solely implementation of sentinellymphnodebiopsy in higher tumour stages (stage II) improved the overall survival of the patients (HR = 0,360, 95% KI = 0,134 – 0,962, $p = 0,042$).

The presence of a lymph node metastasis according to the sentinel lymph node biopsy showed negative effects on overall survival and especially on recurrence-free survival (HR = 4,046, 95% KI = 1,779 – 9,200, p = 0,001).

In addition, the probability of recurrence was significantly increased for these patients (HR = 3,686, 95% KI = 1,512 – 8,988, p = 0,004).

This significantly impaired prognosis in patients with lymph node metastasis calls for intensified therapy options, which should be applied as early as possible to improve patients' outcome.

In summary, the performance of a sentinel lymph node biopsy is still recommended for medium and large tumour thicknesses, as this provides the best diagnosis about the regional lymphatic system.

In addition, risk groups should receive special attention in order to recognize early tumour progression and treat it adequately.

LITERATUR

1. Plewig. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
2. Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics, 1994. CA Cancer J Clin 1994; 44(1):7–26. doi: 10.3322/canjclin.44.1.7.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int. J. Cancer 2019; 144(8):1941–53. doi: 10.1002/ijc.31937.
4. Fritsch P, Schwarz T. Dermatologie Venerologie: Grundlagen, Klinik, Atlas. 3. vollständig überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
5. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2001; 14(5):280–90. doi: 10.1159/000056358.
6. Koch-Institut R. Krebs - Malignes Melanom der Haut; 2019 [Stand: 28.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_no_de.html.
7. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. Clin Dermatol 2009; 27(1):3–9. doi: 10.1016/j.clindermatol.2008.09.001.
8. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland | 2015/2016.
9. Dimitriou F, Krattinger R, Ramelyte E, Barysch MJ, Micaletto S, Dummer R et al. The World of Melanoma: Epidemiologic, Genetic, and Anatomic Differences of Melanoma Across the Globe. Curr Oncol Rep 2018; 20(11):87. doi: 10.1007/s11912-018-0732-8.
10. Onkologie L. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs, Langversion 1.1, AWMF Registriernummer: 032/052OL [<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>]; 2014.

11. Swerdlow AJ, English J, MacKie RM, O'Doherty CJ, Hunter JA, Clark J et al. Benign melanocytic naevi as a risk factor for malignant melanoma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292(6535):1555–9. doi: 10.1136/bmj.292.6535.1555.
12. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms: Langversion 2.0, AWMF Registernummer: 032/0240L [<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Melanom.65.0.html>] 2016.
13. Armstrong BK, Cust AE. Sun exposure and skin cancer, and the puzzle of cutaneous melanoma: A perspective on Fears et al. Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. *American Journal of Epidemiology* 1977; 105: 420-427. *Cancer Epidemiol* 2017; 48:147–56. doi: 10.1016/j.canep.2017.04.004.
14. Chang Y-m, Barrett JH, Bishop DT, Armstrong BK, Bataille V, Bergman W et al. Sun exposure and melanoma risk at different latitudes: a pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls. *Int J Epidemiol* 2009; 38(3):814–30. doi: 10.1093/ije/dyp166.
15. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: An overview of published studies. *Int. J. Cancer* 1997; 73(2):198–203. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19971009)73:2<198::AID-IJC6>3.0.CO;2-R.
16. Gandini S, Montella M, Ayala F, Benedetto L, Rossi CR, Vecchiato A et al. Sun exposure and melanoma prognostic factors. *Oncol Lett* 2016; 11(4):2706–14. doi: 10.3892/ol.2016.4292.
17. Nelemans PJ, Groenendal H, Kiemeny LA, Rampen FH, Ruiten DJ, Verbeek AL. Effect of intermittent exposure to sunlight on melanoma risk among indoor workers and sun-sensitive individuals. *Environ Health Perspect* 1993; 101(3):252–5. doi: 10.1289/ehp.93101252.
18. Gruis NA, van Doorn R. Melanocortin 1 receptor function: shifting gears from determining skin and nevus phenotype to fetal growth. *J Invest Dermatol* 2012; 132(8):1953–5. doi: 10.1038/jid.2012.216.
19. Wendt J, Mueller C, Rauscher S, Fae I, Fischer G, Okamoto I. Contributions by MC1R Variants to Melanoma Risk in Males and Females. *JAMA Dermatol* 2018; 154(7):789–95. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.1252.

20. Robinson S, Dixon S, August S, Diffey B, Wakamatsu K, Ito S et al. Protection against UVR involves MC1R-mediated non-pigmentary and pigmentary mechanisms in vivo. *J Invest Dermatol* 2010; 130(7):1904–13. doi: 10.1038/jid.2010.48.
21. Wittekind C, Hrsg. *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. Achte Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2017. Verfügbar unter: <http://www.wiley-vch.de/publish/dt/books/ISBN978-3-527-34280-8/>.
22. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36):6199–206. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799.
23. LeBoit PE, Hrsg. *Pathology and genetics of skin tumours: ... editorial and consensus conference in Lyon, France, September 22 - 25, 2003*. Lyon: IARC Press; 2006. (World Health Organization Classification of tumours; Bd. 10).
24. Thomas NE, Kricker A, Waxweiler WT, Dillon PM, Busman KJ, From L et al. Comparison of clinicopathologic features and survival of histopathologically amelanotic and pigmented melanomas: a population-based study. *JAMA Dermatol* 2014; 150(12):1306–14. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.1348.
25. McKenna JK, Florell SR, Goldman GD, Bowen GM. Lentigo maligna/lentigo maligna melanoma: current state of diagnosis and treatment. *Dermatol Surg* 2006; 32(4):493–504. doi: 10.1111/j.1524-4725.2006.32102.x.
26. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172(5):902–8. doi: 10.1097/00000658-197011000-00017.
27. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann Surg* 1978; 188(6):732–42. doi: 10.1097/00000658-197812000-00004.
28. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19(16):3622–34. doi: 10.1200/JCO.2001.19.16.3622.

29. Balch CM, Soong SJ, Milton GW, Shaw HM, McGovern VJ, Murad TM et al. A comparison of prognostic factors and surgical results in 1,786 patients with localized (stage I) melanoma treated in Alabama, USA, and New South Wales, Australia. *Ann Surg* 1982; 196(6):677–84.
30. McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW, Farago GA. Prognostic significance of the histological features of malignant melanoma. *Histopathology* 1979; 3(5):385–93. doi: 10.1111/j.1365-2559.1979.tb03020.x.
31. Wick MM, Sober AJ, Fitzpatrick TB, Mihm MC, Kopf AW, Clark WH et al. Clinical characteristics of early cutaneous melanoma. *Cancer* 1980; 45(10):2684–6. doi: 10.1002/1097-0142(19800515)45:10<2684::AID-CNCR2820451033>3.0.CO;2-2.
32. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin* 1985; 35(3):130–51. doi: 10.3322/canjclin.35.3.130.
33. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 2004; 292(22):2771–6. doi: 10.1001/jama.292.22.2771.
34. Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, Di Ferrante Ruffano L, Matin RN, Thomson DR et al. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12:CD011902. doi: 10.1002/14651858.CD011902.pub2.
35. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *The Lancet Oncology* 2002; 3(3):159–65. doi: 10.1016/S1470-2045(02)00679-4.
36. Schultz S, Mastrangelo MJ. The pathophysiology and staging of cutaneous malignant melanoma. *Semin Oncol* 1989; 16(1 Suppl 1):27–33.
37. Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ. Biopsy of the pigmented lesion--when and how. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008; 59(5):852–71. doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.027.
38. Martin RCG, Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Edwards MJ et al. Is incisional biopsy of melanoma harmful? *Am J Surg* 2005; 190(6):913–7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.08.020.

39. Ng JC, Swain S, Dowling JP, Wolfe R, Simpson P, Kelly JW. The impact of partial biopsy on histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma: experience of an Australian tertiary referral service. *Arch Dermatol* 2010; 146(3):234–9. doi: 10.1001/archdermatol.2010.14.
40. Pflugfelder A, Weide B, Eigentler TK, Forschner A, Leiter U, Held L et al. Incisional biopsy and melanoma prognosis: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28(3):316–8. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.06.013.
41. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handiside T et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4):CD004835. doi: 10.1002/14651858.CD004835.pub2.
42. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Bröcker EB, Voit C, Gollnick H et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012; 66(1):37–45. doi: 10.1016/j.jaad.2010.09.772.
43. Rutkowski P, Lugowska I. Follow-up in melanoma patients. *Memo* 2014; 7(2):83–6. doi: 10.1007/s12254-014-0151-y.
44. Hohnheiser AM, Gefeller O, Göhl J, Schuler G, Hohenberger W, Merkel S. Malignant melanoma of the skin: long-term follow-up and time to first recurrence. *World J Surg* 2011; 35(3):580–9. doi: 10.1007/s00268-010-0859-8.
45. Garbe C, Paul A, Kohler-Späth H, Ellwanger U, Stroebe W, Schwarz M et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol* 2003; 21(3):520–9. doi: 10.1200/JCO.2003.01.091.
46. Bafounta M-L, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *The Lancet Oncology* 2004; 5(11):673–80. doi: 10.1016/S1470-2045(04)01609-2.
47. Voit C, Mayer T, Kron M, Schoengen A, Sterry W, Weber L et al. Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. *Cancer* 2001; 91(12):2409–16.
48. Hausmann D, Jochum S, Utikal J, Hoffmann RC, Zechmann C, Neff KW et al. Comparison of the diagnostic accuracy of whole-body MRI and whole-body CT in

- stage III/IV malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9(3):212–22. doi: 10.1111/j.1610-0387.2011.07614.x.
49. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Kirwan J, Shaw C, Dziegielewski PT. Adjuvant postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma. *Acta Oncol* 2017; 56(3):495–6. doi: 10.1080/0284186X.2017.1295168.
50. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(7):493–501. doi: 10.1093/jnci/djq009.
51. Agha A, Tarhini AA. Adjuvant Therapy for Melanoma. *Curr Oncol Rep* 2017; 19(5):36. doi: 10.1007/s11912-017-0594-5.
52. Agarwala SS. Novel immunotherapies as potential therapeutic partners for traditional or targeted agents: cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 blockade in advanced melanoma. *Melanoma Res* 2010; 20(1):1–10. doi: 10.1097/CMR.0b013e328333bbc8.
53. Wolchok JD, Hodi FS, Weber JS, Allison JP, Urba WJ, Robert C et al. Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1291:1–13. doi: 10.1111/nyas.12180.
54. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369(2):122–33. doi: 10.1056/NEJMoa1302369.
55. Samuel E, Moore M, Voskoboynik M, Shackleton M, Haydon A. An update on adjuvant systemic therapies in melanoma. *Melanoma Manag* 2019; 6(3):MMT28. doi: 10.2217/mmt-2019-0009.
56. Ahmed OA, Kelly C. Head and neck melanoma (excluding ocular melanoma): United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016; 130(S2):S133-S141. doi: 10.1017/S0022215116000852.
57. Mackiewicz J, Mackiewicz A. BRAF and MEK inhibitors in the era of immunotherapy in melanoma patients. *Contemp Oncol (Pozn)* 2018; 22(1A):68–72. doi: 10.5114/wo.2018.73890.
58. Stanienda-Sokół K, Salwowska N, Sławińska M, Wicherska-Pawłowska K, Lorenc A, Wcisło-Dziadecka D et al. Primary Locations of Malignant Melanoma

- Lesions Depending on Patients' Gender and Age. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18(11):3081–6. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.11.3081.
59. Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Arch Dermatol* 2008; 144(4):515–21. doi: 10.1001/archderm.144.4.515.
 60. Tseng WH, Martinez SR. Tumor location predicts survival in cutaneous head and neck melanoma. *J Surg Res* 2011; 167(2):192–8. doi: 10.1016/j.jss.2010.10.008.
 61. Ozao-Choy J, Nelson DW, Hiles J, Stern S, Yoon JL, Sim MS et al. The prognostic importance of scalp location in primary head and neck melanoma. *J Surg Oncol* 2017; 116(3):337–43. doi: 10.1002/jso.24679.
 62. Lin D, Franc BL, Kashani-Sabet M, Singer MI. Lymphatic drainage patterns of head and neck cutaneous melanoma observed on lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy. *Head Neck* 2006; 28(3):249–55. doi: 10.1002/hed.20328.
 63. Al-Qurayshi Z, Hassan M, Srivastav S, Sperry S, Pagedar N, Hamner J et al. Risk and Survival of Patients with Head and Neck Cutaneous Melanoma: National Perspective. *Oncology* 2017; 93(1):18–28. doi: 10.1159/000458530.
 64. Giorgi V de, Rossari S, Gori A, Grazzini M, Savarese I, Crocetti E et al. The prognostic impact of the anatomical sites in the 'head and neck melanoma': scalp versus face and neck. *Melanoma Res* 2012; 22(5):402–5. doi: 10.1097/CMR.0b013e3283577b96.
 65. Leiter U, Meier F, Schitteck B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol* 2004; 86(4):172–8. doi: 10.1002/jso.20079.
 66. Block GE, Hartwell SW. Malignant Melanoma: A Study of 217 Cases: Part I: Epidemiology. *Ann Surg* 1961; 154(Suppl 6):74–87. doi: 10.1097/00000658-196112000-00010.
 67. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton-Bishop JA. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. United States; 2002 Apr.

68. Rahimi-Nedjat RK, Al-Nawas B, Tuettenberg A, Sagheb K, Grabbe S, Walter C. Sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma of the head and neck. *J Craniomaxillofac Surg* 2018; 46(6):1027–31. doi: 10.1016/j.jcms.2018.04.011.
69. Dwojak S, Emerick KS. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous head and neck malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15(3):305–15. doi: 10.1586/14737140.2015.990441.
70. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127(4):392–9. doi: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005.
71. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355(13):1307–17. doi: 10.1056/NEJMoa060992.
72. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370(7):599–609. doi: 10.1056/NEJMoa1310460.
73. Uren RF, Howman-Giles RB, Shaw HM, Thompson JF, McCarthy WH. Lymphoscintigraphy in high-risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. *J Nucl Med* 1993; 34(9):1435–40.
74. O'Brien CJ, Uren RF, Thompson JF, Howman-Giles RB, Petersen-Schaefer K, Shaw HM et al. Prediction of potential metastatic sites in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy. *The American Journal of Surgery* 1995; 170(5):461–6. doi: 10.1016/S0002-9610(99)80330-4.
75. Prieto VG, Clark SH. Processing of sentinel lymph nodes for detection of metastatic melanoma. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6(4):257–64. doi: 10.1053/adpa.2002.35400.
76. van Diest PJ. Histopathological workup of sentinel lymph nodes: how much is enough? *J Clin Pathol* 1999; 52(12):871–3. doi: 10.1136/jcp.52.12.871.
77. Abrahamsen HN, Hamilton-Dutoit SJ, Larsen J, Steiniche T. Sentinel lymph nodes in malignant melanoma: extended histopathologic evaluation improves diagnostic precision. *Cancer* 2004; 100(8):1683–91. doi: 10.1002/cncr.20179.

78. Baisden BL, Askin FB, Lange JR, Westra WH. HMB-45 immunohistochemical staining of sentinel lymph nodes: a specific method for enhancing detection of micrometastases in patients with melanoma. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(8):1140–6. doi: 10.1097/00000478-200008000-00012.
79. Evrard D, Routier E, Mateus C, Tomasic G, Lombroso J, Kolb F et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous head and neck melanoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275(5):1271–9. doi: 10.1007/s00405-018-4934-3.
80. Passmore-Webb B, Gurney B, Yuen HM, Sloane J, Lee J, Proctor M et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma of the head and neck: a multicentre study to examine safety, efficacy, and prognostic value. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2019; 57(9):891–7. doi: 10.1016/j.bjoms.2019.07.022.
81. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases* 1987; 40(5):373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
82. Svedman FC, Pillas D, Taylor A, Kaur M, Linder R, Hansson J. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic review of the literature. *Clin Epidemiol* 2016; 8:109–22. doi: 10.2147/CLEP.S99021.
83. Hafström A, Romell A, Ingvar C, Wahlberg P, Greiff L. Sentinel lymph node biopsy staging for cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *Acta Otolaryngol* 2016; 136(3):312–8. doi: 10.3109/00016489.2015.1113559.
84. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer NH, Berking C et al. Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. *J Clin Oncol* 2019; 37(32):3000–8. doi: 10.1200/JCO.18.02306.
85. Wright FC, Souter LH, Kellett S, Easson A, Murray C, Toye J et al. Primary excision margins, sentinel lymph node biopsy, and completion lymph node dissection in cutaneous melanoma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2019; 26(4):e541-50. doi: 10.3747/co.26.4885.

86. Ascierto PA, Borgognoni L, Botti G, Guida M, Marchetti P, Mocellin S et al. New paradigm for stage III melanoma: from surgery to adjuvant treatment. *J Transl Med* 2019; 17(1):266. doi: 10.1186/s12967-019-2012-2.
87. Maezawa Y, Aoyama T, Kano K, Tamagawa H, Numata M, Hara K et al. Impact of the Age-adjusted Charlson comorbidity index on the short- and long-term outcomes of patients undergoing curative gastrectomy for gastric cancer. *J Cancer* 2019; 10(22):5527–35. doi: 10.7150/jca.35465.
88. Maleshwane Lettie Pule, Elizabeth Buckley, Theophile Niyonsenga, David Roder. The effects of comorbidity on colorectal cancer mortality in an Australian cancer population. *Sci Rep* 2019; 9(1):1–10. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-44969-8.pdf>.
89. A F Grann, T Frøslev, A B Olesen, H Schmidt, T L Lash. The impact of comorbidity and stage on prognosis of Danish melanoma patients, 1987–2009: a registry-based cohort study. *Br J Cancer* 2013; 109(1):265–71. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/bjc2013246.pdf>.
90. Moltó A, Dougados M. Comorbidity indices. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(5 Suppl 85):S-131-4.
91. Chou W-C, Chang P-H, Lu C-H, Liu K-H, Hung Y-S, Hung C-Y et al. Effect of Comorbidity on Postoperative Survival Outcomes in Patients with Solid Cancers: A 6-Year Multicenter Study in Taiwan. *J Cancer* 2016; 7(7):854–61. doi: 10.7150/jca.14777.
92. Tumorzentrum Regensburg - Institut für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg. Jahresbericht 2017 2017:120–1.
93. Ettl T, Irga S, Müller S, Rohrmeier C, Reichert TE, Schreml S et al. Value of anatomic site, histology and clinicopathological parameters for prediction of lymph node metastasis and overall survival in head and neck melanomas. *J Craniomaxillofac Surg* 2014; 42(5):e252-8. doi: 10.1016/j.jcms.2013.09.007.

ANHANG

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Flowchart mit Darstellung der Ein- & Ausschlusskriterien	21
Abbildung 2: Altersverteilung des Einschlusskollektivs bei Erstdiagnose	22
Abbildung 3: Häufigkeit von Begleiterkrankungen nach Patientenalter	23
Abbildung 4: Häufigkeit von Begleiterkrankungen nach Geschlecht	23
Abbildung 5: Verteilung der Tumorlokalisation	25
Abbildung 6 Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv	35
Abbildung 7 Rezidivfreies Überleben im Gesamtkollektiv	35
Abbildung 8 Gesamtüberleben nach UICC Stadium	36
Abbildung 9 Rezidivfreies Überleben nach UICC Stadium	36
Abbildung 10: Kumulative Rezidivraten im Gesamtkollektiv	36
Abbildung 11: Stadium II - Unterschiede im Gesamtüberleben der Patientengruppen mit und ohne SLNB	40
Abbildung 12: Forest Plot – Hazard Ratio für das Gesamtüberleben (OAS) und das rezidivfreie Überleben (RFS) geschätzt aus univariabler Cox-Regression. Referenzgruppe: Patienten ohne Sentinellymphknotenbiopsie	41
Abbildung 13: Forest Plot – Hazard Ratio für das Gesamtüberleben (OAS) und das rezidivfreie Überleben (RFS) geschätzt aus multivariabler Cox-Regression. Referenzgruppe: Patienten ohne Sentinellymphknotenbiopsie	42
Abbildung 14: Forest Plot – Hazard Ratio für Fernmetastasenrezidive geschätzt aus multivariabler Cox-Regression. Referenzgruppe: Patienten ohne Sentinellymphknotenbiopsie.....	43
Abbildung 15: Gesamtüberleben nach CCI	44
Abbildung 16 Rezidivfreies Überleben nach CCI.....	44
Abbildung 17: Rezidivfreies Überleben nach Tumorlokalisation.....	45
Abbildung 18: Geschätzte kumulative Rezidivraten nach Tumorlokalisation.....	46
Abbildung 19: Forest Plot - Einfluss der Tumorlokalisation auf das Gesamtüberleben (OAS) und das rezidivfreie Überleben (RFS) geschätzt aus multivariabler Cox-Regression; Referenzgruppe: Tumore der Kopfhaut und des Halses	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation des Primärtumors nach TNM Klassifikation (21)	7
Tabelle 2: Klassifikation der regionären Lymphknoten nach TNM-Klassifikation (21) .	8
Tabelle 3: Stadieneinteilung (21)	8
Tabelle 4: ABCDE-Regel (32, 33)	9
Tabelle 5: risikoadaptierte Nachsorgeintervalle nach S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (2016) (12)	11
Tabelle 6: Risikofaktor UV-Strahlung	24
Tabelle 7: Familiär erhöhte Tumorlast.....	24
Tabelle 8: Übersicht Patienten- und Tumoreigenschaften.....	26
Tabelle 9: Verteilung der histologischen Subgruppen	27
Tabelle 10: Verteilung der jeweils angewendeten diagnostischen Maßnahmen	27
Tabelle 11: Nachresektionen.....	28
Tabelle 12: Durchführung einer Neck Dissection in Abhängigkeit vom Biopsieergebnis der SLNB.....	28
Tabelle 13: Adjuvante Therapie.....	29
Tabelle 14: Übersicht Sentinellymphknotenbiopsie	30
Tabelle 15: Lokalisation der Sentinellymphknoten in Bezug auf die Tumorlokalisierung	31
Tabelle 16: Stattgefundene Szintigraphie vor Sentinellymphknotenbiopsie	31
Tabelle 17: Patientencharakteristik - Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Sentinellymphknotenbiopsie.....	33
Tabelle 18: Patientencharakteristik - Vergleich der Patientengruppen je nach Befund der SLNB.....	34
Tabelle 19: Univariable und multivariable Cox-Regressionsanalysen für das Gesamtüberleben der Patienten.....	38
Tabelle 20: Univariable und multivariable Cox-Regressionsanalysen für das rezidivfreie Überleben der Patienten	39
Tabelle 21: Ergebnisse aus univariabler und multivariabler Cox-Regression zur Rezidiventwicklung je nach Biopsieergebnis	43

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei den nachfolgenden Personen bedanken, welche mich im Rahmen meiner Dissertation unterstützt haben und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke und Herrn Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert für die Bereitstellung dieser Arbeit und die zuvorkommende und stets kompetente Betreuung und Hilfestellung.

Zudem möchte ich mich ganz besonders herzlich bei Herrn Dr. Michael Gerken für die immer freundliche und geduldige Unterstützung bei der statistischen Auswertung und die intensive Betreuung bei jeglichen Anliegen bedanken.

Mein Dank gilt zudem Herrn Armin Pauer für die Unterstützung bei der Erstellung der Ausgangsdatenbank und dem gesamten Team des Tumorzentrums Regensburg für die freundliche Aufnahme und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes zur Datenauswertung.

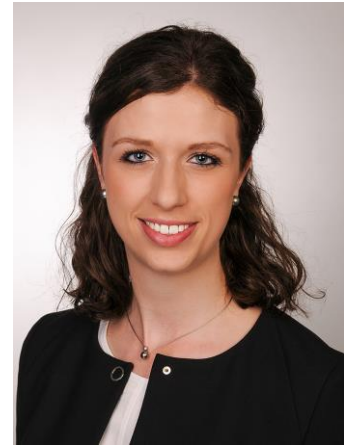
Ferner möchte ich mich bei Herrn Dr. Dr. Gerrit Spanier und Herrn Dr. Steffen Spörl für die Hilfestellung bei allen klinischen Fragen und die stetige Unterstützung bedanken.

Auch hier gilt mein Dank dem gesamten Team der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes für die weiterführende Recherche.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mich während der Dissertation und während meines gesamten Studiums immer unterstützt und ermutigt haben.

Dabei gilt der größte Dank meiner Mutter, denn ohne ihre immerwährende Hilfe und Unterstützung wäre das niemals möglich gewesen.

LEBENS LAUF



Persönliche Daten:

Name: Elena Walburga Marie Reiter
Geburtsdatum: 04.08.1994
Geburtsort: Tirschenreuth
Familienstand: ledig

Schulbildung und Studium:

2001 – 2004	Mariengrundschule Tirschenreuth
2005 – 2013	Stiftlandgymnasium Tirschenreuth
28. Juni .2013	Allgemeine Hochschulreife
WS 2013/14	Studium im Fach Chemie (Universität Regensburg)
SS 2014	Studienbeginn im Fach Zahnmedizin (Universität Regensburg)
13. April 2015	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
12. Oktober 2016	Zahnärztliche Vorprüfung
Oktober 2017 – September 2018	Tutorin in den vorklinischen Kursen der zahnärztlichen Prothetik und studentische Hilfskraft im zahnärztlichen Notdienst
12. Juni 2019	Zahnärztliche Prüfung (Gesamtergebnis „sehr gut“)
26. Juli 2019	Approbation als Zahnärztin
Seit Dezember 2019	Vorbereitungsassistentin in der Zahnarztpraxis Dr. Meike Baumgärtel-Rothammer (Wiesau)
September 2017 –	Dissertation am Universitätsklinikum Regensburg
November 2020:	<i>„Ergebnisqualität nach Therapie von malignen Melanomen des Kopf-Hals-Bereichs – Stellenwert der Sentinellymphknotenbiopsie und Beurteilung weiterer Einflussfaktoren“</i>
