

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Prof. Dr. Stefan W. Schneider

Die Schildwächterlymphknoten-Biopsie beim Malignen Melanom der Haut: Prognostisch wichtig oder ersetzbar?

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Lea Victoria Goerd

aus Münster

Hamburg, 2022

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 11.04.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Judith Dierlamm

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Christoffer Gebhardt

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
1 Fragestellung	8
2 Einleitung	9
2.1 Definition des malignen Melanoms	9
2.2 Kutanes malignes Melanom	9
2.2.1 Epidemiologie und Ätiopathogenese	9
2.2.2 Klinisches Bild und Histologie des kutanen malignen Melanoms	12
2.3 Tumorbilogie und molekulare Eigenschaften	14
2.4 Metastasierung	16
2.5 Stadieneinteilung	17
2.6 Diagnostik des Primärtumors	20
2.6.1 Dermatoskopie	20
2.6.2 Apparative Diagnostik	20
2.6.3 Histopathologie	21
2.6.4 Tumordicke nach Breslow	22
2.6.5 Clark-Level	22
2.7 Schildwächter-Lymphknoten-Biopsie (WLKB)	22
2.8 Staging	24
2.9 Therapieoptionen	24
2.9.1 Chirurgie	24
2.9.2 Strahlentherapie	26
2.9.3 Zielgerichtete Therapien und Immuncheckpoint-Blockade	26
2.9.4 Nachsorge	27
3 Material und Methode	28
3.1 Patient:innenspezifische Daten	28
3.2 Tumorspezifische Daten	28
3.3 Statistische Auswertung	29
4 Ergebnisse	30
4.1 Klinische Charakteristika	30

Inhaltsverzeichnis

4.2	Lokalisation	32
4.3	Charakteristika des Tumors	33
4.4	Kapselbeteiligung, MTD und TPD des WLK	38
5	Diskussion	42
5.1	Die prognostische Bedeutung der Gesamttumordicke beim malignen Melanom (Breslow-Index)	43
5.1.1	Alexander Breslow und sein Index	43
5.1.2	Studien zur Korrelation des Breslow-Index und der Ergebnisse der Wächterlymphknotenbiopsie	44
5.2	Die prognostische Bedeutung der Ulzeration beim malignen Melanom	45
5.2.1	Prognostische Bedeutung der Ulzeration beim malignen Melanom	45
5.2.2	Studien zur Korrelation der Ulzeration und der Ergebnisse der Wächterlymphknotenbiopsie	46
5.3	Adjuvante Therapie	47
5.3.1	Frühadjuvant oder spätadjuvant?	47
5.3.2	Spätadjuvante Therapien	49
6	Zusammenfassung	55
	Abstract	56
	Literaturverzeichnis	57
	Danksagung	74
	Lebenslauf	75
	Eidesstattliche Erklärung	76

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALM	<i>Akrolentiginöses Melanom</i>
bzgl.	<i>bezüglich</i>
CDKN2A	<i>Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor 2A</i>
CMMR	<i>The Central Malignant Melanoma Registry</i>
CT	<i>Computer-Tomographie</i>
CTLA-4	<i>zytotoxische T-Lymphozyten assoziierte Antigen-4</i>
Diesbzgl.	<i>diesbezüglich</i>
DMFS	<i>fernmetastasierungsfreies Überleben</i>
DNA	<i>Desoxyribonukleinsäure</i>
ggf.	<i>gegebenenfalls</i>
GTD	<i>Gesamtumordicke</i>
ICB	<i>Immuncheckpoint-Blockaden</i>
IFN	<i>Interferon alpha</i>
IPI	<i>Ipilimumab</i>
irAE	<i>immunvermittelte Nebenwirkung</i>
LMM	<i>Lentigo-maligna-Melanom</i>
MAPK	<i>Mitogen-aktivierende-Protein-Kinase</i>
MCS	<i>mikrographisch kontrollierte Chirurgie</i>
MRT	<i>Magnet-Resonanz-Tomographie</i>
MTD	<i>maximaler Tumordurchmesser</i>
NER	<i>Nukleotid-Exzisionsreparaturweg</i>
Nivo	<i>Nivolumab</i>
NMM	<i>Knotiges (noduläres) malignes Melanom</i>
OP	<i>Operation</i>
OS	<i>Overall Survivals</i>
PD-1	<i>programmierte Zelltod Protein 1</i>
Pembro	<i>Pembrolizumab</i>
RFS	<i>Recurrence Free Survival</i>
SLN	<i>Sentinel-Lymphknoten</i>
SLNB	<i>Sentinel-Lymphknoten-Biopsie</i>
SSM	<i>Superfiziell spreitendes Melanom</i>
Tc-99	<i>Technetium-99</i>
TPD	<i>maximale Eindringtiefe</i>
T-VEC	<i>Talimogen laharparepvec</i>
UAW	<i>unerwünschten Arzneimittel-Nebenwirkungen</i>
UKE	<i>Universitätsklinik Eppendorf</i>
UV	<i>ultraviolett</i>
WLK	<i>Schildwächterlymphknoten</i>
WLKB	<i>Schildwächterlymphknotenbiopsie</i>
XP	<i>Xeroderma pigmentosum</i>
z.B.	<i>zum Beispiel</i>
ZNS	<i>Zentral-Nerven-System</i>

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren des malignen Melanoms.....	10
Tabelle 2: Einteilung der Hauttypen nach Fitzpatrick	11
Tabelle 3: T-Klassifikation des Primärtumors beim Melanom in Anlehnung an AJCC (2016).....	18
Tabelle 4: N-Klassifikation der regionäre Lymphknoten beim Melanom in Anlehnung an das AJCC (2016).....	19
Tabelle 5: M-Klassifikation der Fernmetastasierung beim Melanom in Anlehnung an das AJCC (2016)	19
Tabelle 6: klinische Stadieneinteilung des Melanoms in Anlehnung an AJCC (2016)..	19
Tabelle 7: Nachsorgeschema von Melanompatient:innen in Anlehnung an die S3-Leitlinie.	27
Tabelle 8: deskriptive Statistik der Patient:innen bezüglich: Geschlecht, Alter und Positivität des Wächterlymphknoten.....	30
Tabelle 9: deskriptive Statistik bezüglich der Verteilung von Alter und Geschlecht für die gesamte Patient:innen-Kohorte, die Patient:innen-Kohorte mit positivem oder negativem WLK.....	31
Tabelle 10: deskriptive Statistik zur Verteilung der einzelnen Lokalisationen des Melanoms bei der untersuchten Patient:innen-Kohorte.....	32
Tabelle 11: deskriptive Statistik zur Verteilung der Lokalisationen des Melanoms bei der gesamten Patient:innen-Kohorte mit WLKB, der Patient:innen mit positivem WLK oder negativem WLK.....	33
Tabelle 12: deskriptive Statistik zur Verteilung der histologischen Subtypen des Melanoms in der gesamten Patient:innen-Kohorte	37
Tabelle 13: deskriptive Statistik zur Verteilung der Mutationen des Primärtumors in der gesamten Patient:innen-Kohorte	37

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ANOVA-Varianzanalyse zur Abhängigkeit von Patient:innen mit positivem WLK und Ihrem Alter	31
Abbildung 2: Pearson Chi Quadrat und Fishers exact Test für die Abhängigkeit vom Geschlecht der Patient:innen bezogen auf die Positivität des WLK.....	32
Abbildung 3: ANOVA-Varianzanalyse zwischen der Tumordicke des Melanoms und der Positivität des WLK. Mit Signifikantem Ergebnis.....	34
Abbildung 4: Pearson Chi Quadrat Test und Fishers exact Test zur Abhängigkeit von Ulzeration des Primärtumors und der Positivität des WLK, Mit signifikantem Ergebnis	35
Abbildung 5: Pearsons Chi Quadrat Test und Fishers exact Test zur Abhängigkeit zwischen der angiolymphatischen Invasion im Primärtumor und der Positivität des WLK. Mit signifikantem Ergebnis.....	35
Abbildung 6: Pearson Chi Quadrat Test und Fishers exact Test zur Abhängigkeit von infiltrierenden Lymphozyten des Primärtumors und der Positivität des WLK. Ohne signifikantes Ergebnis	36
Abbildung 7: Pearson Chi Quadrat Test und Fishers exact Test zur Abhängigkeit zwischen Regression des Primärtumors und der Positivität des WLK. Ohne signifikantes Ergebnis.....	36
Abbildung 8: ANOVA-Varianzanalyse zur Abhängigkeit zwischen der Kapselbeteiligung und des Alters der Patient:innen. Ohne signifikantes Ergebnis	38
Abbildung 9: ANOVA-Varianzanalyse zur Abhängigkeit zwischen der Kapselbeteiligung und der Tumordicke des Primärtumors. Ohne signifikantes Ergebnis	39
Abbildung 10: ANOVA-Varianzanalyse zur Abhängigkeit zwischen der Kapselbeteiligung und der MTD des WLK. Mit signifikantem Ergebnis	39
Abbildung 11: ANOVA-Varianzanalyse zur Abhängigkeit zwischen der Kapselbeteiligung und der TPD des WLK. Mit signifikantem Ergebnis.....	40
Abbildung 12: graphische Darstellung des Korrelationstest kendall zwischen der Tumordicke des Primärtumors und der TPD des WLK. Ohne signifikante Korrelation	40
Abbildung 13: graphische Darstellung des Korrelationstest kendall zwischen der Tumordicke des Primärtumors und der MTD des WLK. Ohne signifikante Korrelation	41

1 Fragestellung

Ist die Schildwächterlymphknotenbiopsie beim Malignen Melanom zur Einschätzung der Prognose der Patient:innen und zur Indikationsstellung für eine adjuvante Therapie erforderlich oder ist sie durch die Bestimmung bekannter Charakteristika des Primärtumors in Verbindung mit Patient:innencharakteristika ersetzbar?

2 Einleitung

2.1 Definition des malignen Melanoms

Das maligne Melanom entsteht auf dem Boden mutierter Melanozyten. Melanozyten produzieren Pigment und stammen von pluripotenten Stammzellen der Neuralleiste ab. Während der fötalen Entwicklung wandern die Zellen nicht ausschließlich in die Epidermis, sondern auch in extrakutane Gewebe, wie zum Beispiel (z.B.) die Augen, die Meningen, den Ösophagus und die Mukosa ein. Dementsprechend lässt sich das Melanom in drei Untergruppen einteilen: das kutane Melanom, das von den Melanozyten der Epidermis abstammt, das mukosale Melanom, das sich von den Melanozyten der Mukosa ableitet und das uveale Melanom, das aus den Melanozyten des okulären Stromas entsteht (Ali et al., 2013).

2.2 Kutanes malignes Melanom

2.2.1 Epidemiologie und Ätiopathogenese

Das kutane Melanom ist die am häufigsten vorkommende Entität des Melanoms und macht ungefähr 90% aller Melanome aus (Chang et al., 1998). Die Inzidenz liegt bei 2,8-3,1 pro 100.000, wobei es deutliche geographische Unterschiede gibt (Ferlay et al., 2010). Demnach findet sich die höchste Inzidenz mit 37 pro 100.000 in Australien und die niedrigste mit 0,2 pro 100.000 in Südzentral-Asien. Diese Abweichung lässt sich durch die unterschiedlichen Phänotypen der Haut und die uneinheitliche Sonnenexposition erklären (Ali et al., 2013). Des Weiteren steigt die Inzidenz des kutanen Melanoms jährlich an (Ali et al., 2013). Im Durchschnitt liegt das Alter bei der Diagnose eines malignen Melanoms bei 57 Jahren, bei vielen anderen malignen Entitäten liegt das Diagnosealter bei über 65 Jahren. In jüngeren Altersgruppen sind Frauen häufiger betroffen als Männer, während in den höheren Altersgruppen Männer häufiger betroffen sind (Ali et al., 2013). Die Prädilektionsstellen des kutanen malignen Melanoms, sind bei Frauen die unteren Extremitäten und bei Männern der Rumpf (Friedrich and Kraywinkel, 2018).

Es wurden eine Vielzahl von Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Melanomentstehung identifiziert, die meisten davon lassen sich in erbliche und umweltbedingte Faktoren einteilen (MacKie, 1998; Rastrelli et al., 2014) (Tabelle 1).

Obwohl eine multifaktorielle Genese am wahrscheinlichsten ist, gilt eine erhöhte Exposition gegenüber ultraviolettem (UV-) Licht, als der wichtigste Risikofaktor für die Ausbreitung des kutanen Melanoms (Garland et al., 1993). In den letzten Jahrzehnten war das Freizeitverhalten im Hinblick auf die Sonnenexposition extensiv. Damit einhergehend steigt die Zahl der diagnostizierten Melanome (Armstrong and Kricger, 1993; Chang et al., 2014; Erdei and Torres, 2010). Durch die erhöhte UV-Lichtexposition werden in Melanozyten Mutationen induziert und in der Folge entstehen melanozytäre Dysplasien, die mit einer Veränderung der Differenzierung und Proliferation der Melanozyten einhergehen. Schlussendlich entstehen neoplastische Melanozyten (Bandarchi et al., 2010; Shain and Bastian, 2016). Gleichzeitig ist jedoch die UV-Lichtexposition der am Stärksten beeinflussbare Risikofaktor, so dass beim malignen Melanom Aufklärung und Kommunikation zur Prävention beitragen können.

Tabelle 1: Risikofaktoren des malignen Melanoms

Risikofaktoren (Mensch)	Risikofaktoren (Umwelt)
Hauttyp	UV-Strahlung
Anzahl dysplastischer bzw. atypischer Nävuszellnävi	Sonnenexposition/ Sonnenbrände
Genetische Faktoren	Geographischer Standort
Immunsuppression	Pestizidexposition

Ein weiterer nicht modifizierbarer Risikofaktor, der die Wahrscheinlichkeit einer kutanen malignen Transformation beeinflusst, ist die Hautfarbe bzw. Pigmentierung (Lin and Fisher, 2007). Ein hellerer Hauttyp geht mit einem erhöhten Hautkrebsrisiko einher. Als Maß für die Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht wurden von Fitzpatrick sechs Hauttypen definiert, die mit dem Risiko der Entwicklung von Hautkrebs korrelieren (Tabelle 2) (Fitzpatrick, 1988).

Tabelle 2: Einteilung der Hauttypen nach Fitzpatrick

Hauttyp nach Fitzpatrick (I-VI)	Beschreibung
I	Keltischer Typ, besonders sonnenempfindliche, sehr helle Haut, blonde oder rötliche Haare, Sommersprossen
II	Nordischer Typ, sonnenempfindliche, helle Haut, blonde oder hellbraune Haare, Sommersprossen
III	Europäischer Typ, mäßig sonnenempfindliche Haut, keine Sommersprossen, dunkelblonde bis braune Haare
IV	Mediterran-heller Typ, sonnenunempfindliche, hell- bis olivbraune Haut, dunkelbraune oder schwarze Haare
V	Mediterran-dunkler oder asiatischer Typ, sonnenunempfindliche, braune Haut, dunkelbraune bis schwarze Haare
VI	Schwarzafrikanischer Typ, sonnenunempfindliche, sehr dunkle Haut, schwarzes Kraushaar

Darüber hinaus wurden chemische Schädigungen und Verbrennungen der Haut mit einer erhöhten Inzidenz der Melanomentstehung in Verbindung gebracht, auch wenn hierbei der Zusammenhang zur Entwicklung von Basalzell- und Plattenepithelzell-Karzinomen statistisch besser belegt ist (Kowal-Vern and Criswell, 2005).

Bei immungeschwächten Patient:innen ist die Wahrscheinlichkeit, an Krebs zu erkranken, wesentlich höher als bei Patient:innen mit intakter Immunabwehr. Melanome und andere Hautkrebsarten treten in immundefizienten Patient:innenkollektiven häufiger auf, weshalb die Immunschwäche zu den bedeutenden Risikofaktoren der Tumorentstehung zählt (Schulz, 2009). Patient:innen mit Xeroderma pigmentosum neigen dazu, kutane und konjunktivale Melanome zu entwickeln (Kraemer et al., 1994); dies ist auf einen genetischen Defekt in der Fähigkeit zur Reparatur von UV-Licht-induzierten Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Schäden zurückzuführen. Kraemer et al.

stellten fest, dass über 20 % der Patient:innen mit Xeroderma pigmentosum in der Folge ein kutanes Melanom entwickeln (Kraemer et al., 1994).

2.2.2 Klinisches Bild und Histologie des kutanen malignen Melanoms

Kutane Melanome präsentieren sich häufig als asymmetrische, unregelmäßig begrenzte, mehrfarbige (schwarz, braun, blau, rötlich) Tumore¹. Die morphologische Vielfalt des Melanoms zeigt sich an Unterschieden in der Größe bzw. dem Durchmesser und der Erhabenheit der Läsion, der Farbe, sowie an Ulzerationen, Krusten oder Erosionen. Dies macht es auch für erfahrene Dermatolog:innen schwierig, ein Melanom von anderen, teilweise benignen Läsionen abzugrenzen und die richtige Diagnose zu stellen. In der Vergangenheit wurden Melanome aufgrund ihrer unterschiedlichen Pathogenese und des Entstehungsorts wie folgt in klinische Subtypen unterteilt:

- Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)
- Knotiges (noduläres) malignes Melanom (NMM)
- Lentigo-maligna-Melanom (LMM)
- Akrolentiginöses Melanom (ALM)

Diese Klassifikation basiert auf der von Clark et al. 1969 vorgeschlagenen Einteilung, die anhand morphologischer Charakteristika der frühen Wachstumsphase entwickelt wurde (Clark et al., 1969). Jedoch lässt sich nicht jedes Melanom eindeutig einem dieser Subtypen zuordnen und die eigenständige prognostische Relevanz dieser Klassifikation ist fraglich (Scolyer et al., 2011). Daher ist damit zu rechnen, dass in Zukunft eine neue Klassifikation des malignen Melanoms entwickelt wird, die sich vermehrt auf die molekulare Pathogenese stützen wird.

Superfiziell spreitendes malignes Melanom: Das SSM ist mit 60-70 % der häufigste Subtyp des malignen Melanoms. Bei etwa 30% der Patient:innen entwickelt sich das SSM aus einem zuvor bestehenden pigmentierten Naevus (Leberfleck, Muttermal). Charakterisiert wird das klinische Erscheinungsbild durch eine unregelmäßig begrenzte, asymmetrische, rundlich-ovale Makula oder Plaque. Die Koloration kann hellbraune, bräunlich-schwarze, graue, sowie bläuliche Farbtöne aufweisen. Regressionszonen erkennt man an der Depigmentierung (weißlicher Farbumschlag), und durch die

¹ Die Darstellung der klinischen Subtypen und der Histologie des Malignen Melanoms lehnt sich eng an die Darstellung dieser Sachverhalte in „Dermatologie, Venerologie und Allergologie“, herausgegeben von Braun-Falco und anderen, 07.Auflage, Springer Verlag 2018 an.

entzündliche Stromareaktion können auch rötliche Anteile hervortreten. *Histologisch* imponiert das SSM in seiner Frühphase als Melanoma-in-situ. Es zeigen sich große, rundliche atypische Melanozyten mit hellem Zytoplasma, die die basale Epidermis durchsetzen und gelegentlich aufsteigen. Diese histologischen Veränderungen ähneln den Zellen des Morbus Paget, weshalb das SSM auch pagetoides Melanom genannt wird. Wird im Zuge des vertikalen Wachstums die Basalmembran in Richtung Korium durchbrochen, spricht man von einem invasiven Melanom.

Knotiges (noduläres) malignes Melanom: Das NMM macht 15-30 % der malignen Melanome aus. Durch die kürzere horizontale Wachstumsphase bilden sich bei der anschließenden vertikalen Wachstumsphase schneller knotige Bestandteile aus. Ebenso wie beim SSM entstehen NMM entweder auf dem Boden pigmentierter Naevuszellnaevi oder auf zuvor unauffälliger Haut. Klinisch imponiert ein bläulich-schwarzes bzw. braunschwarzes Knötchen mit glatter Oberfläche. *Histologisch* ist das NMM charakterisiert durch eine Infiltration der Epidermis, des Korioms und ggf. der Subkutis durch Melanomzellen.

Lentigo maligna Melanom: Das LMM stellt ca. 5-15 % der malignen Melanome und entwickelt sich auf dem Boden einer Lentigo maligna. Klinisch präsentiert sich das LMM als bräunlich-schwarze unregelmäßige, asymmetrische Makula. Prädilektionsstellen sind die unbehaarte Kopfhaut, das Gesicht und die Ohren. *Histologisch* imponiert das LMM mit einzelligen und nestförmigen Ansammlungen atypischer Melanozyten in der Epidermis besonders an der Junktionszone sowie im Korium. Eine Beteiligung der Haarfollikel ist nicht selten.

Akrolentiginöses Melanom: Das ALM macht ca. 5-15 % der malignen Melanome aus und es entwickelt sich aus einer akralen lentigoartigen Läsion. Das ALM tritt vornehmlich an den Fußsohlen, Handinnenflächen und den Phalangen auf. Im Bereich der Finger und Zehen zeigen sich die Veränderungen vor allem peri- und subungal. Klinisch präsentiert sich das ALM mit unscharf begrenzten, unregelmäßigen makulösen Veränderungen mit einer fleckigen braun-schwarzen Farbschattierung. Nach der zu Beginn vorhandenen radialen Wachstumsphase führt das invasive vertikale Wachstum zur Tumorbildung. *Histologisch* zeigt sich zunächst in der Basalschicht eine Proliferation von dendritischen oder spindelförmigen atypischen Melanozyten, die in der Epidermis aufsteigen und ins Korium eindringen. Des Weiteren finden sich in der Nagelplatte eingeschlossene

nekrotische Melanozyten, eine Durchsetzung des Matrixepithels mit atypischen Melanozyten und eine Spaltbildung zwischen Matrix und Tumor.

2.3 Tumorbiologie und molekulare Eigenschaften

Das kutane Melanom entsteht – wie oben erwähnt – durch maligne Transformation pigmentproduzierender Melanozyten, die von der Neuralleiste abstammen und in der Epidermis, den Haarfollikeln, der Magenschleimhaut, an den Meningen und am Auge vorkommen (Rebecca et al., 2012). Früher wurde das Melanom nach seinem Entstehungsort klassifiziert, danach wurden die histologischen Merkmale als Kriterien zur Diagnosestellung herangezogen. Die Histologie hat nach wie vor einen hohen Stellenwert für die Diagnose eines malignen Melanoms, jedoch hat ein Paradigmenwechsel stattgefunden, nach dem erkannt wurde, dass Tumore durch die Akkumulation genetischer Mutationen entstehen, die zu einer Fehlregulierung zellulärer Signalwege führen (Rebecca et al., 2012). Seither gibt es konzertierte Bemühungen, relevante Mutationen zu identifizieren, um gezielte Therapien zu entwickeln. Etwa 5-12% der Melanome sind erblich bedingt und weisen andere Mutationsprofile auf als nicht erbliche Melanome (Rebecca et al., 2012). Der Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor 2A (CDKN2A) ist eine häufig vorkommende Mutation bei familiären Melanomen, auch wenn somatische CDKN2A-Mutationen bei sporadischen Melanomen auftreten können (Mehnert and Kluger, 2012). Die Familienanamnese ist häufig positiv auf Melanome und die Patient:innen haben in der Regel eine hohe Anzahl klinisch atypischer Nävi (Rebecca et al., 2012). Bis zu 40 % der hereditären Melanome besitzen eine CDKN2A-Mutation, die zu Defekten in den Proteinen p14ARF und p16INK4A führen. Sie sind wichtige Tumorsuppressorgene, regulieren den G1-Kontrollpunkt im Zellzyklus und stabilisieren die Expression des Tumorsuppressorgen p53 (Rebecca et al., 2012). Bislang haben jedoch beide Proteine noch keinen therapeutischen Stellenwert in der Behandlung des Melanoms gefunden.

Eine seltenere Gruppe von Keimbahnmutationen, die das Risiko zur Entstehung eines Melanoms begünstigen, sind Mutationen im Nukleotid-Exzisionsreparaturweg (NER). Durch UV-Strahlung entstehen Schäden an der DNA, die durch Reparaturvorgänge entfernt werden müssen. Sind diese Mechanismen gestört, entstehen vermehrt Mutationen. Xeroderma pigmentosum (XP) ist eine Erbkrankheit, die durch Mutationen

in einem der acht NER-Gene verursacht wird. Am häufigsten sind die Nukleasen XPA und XPC betroffen, die etwa 50 % der XP-Fälle ausmachen (Li et al., 2006). UV- oder chemische induzierte Mutationen akkumulieren bei gestörter NER und erhöhen das Hautkrebsrisiko. Die Empfindlichkeit gegenüber UV-Strahlung ist bei Patient:innen mit XP deutlich erhöht und nicht selten erkranken sie schon früh an Hautkrebs, insbesondere entwickeln sich epitheliale Hauttumoren. Auch das Risiko, an sonnenexponierter Haut ein kutanes malignes Melanom zu entwickeln, ist bei XP Patient:innen im Gegensatz zur Gesamtbevölkerung deutlich erhöht (Li et al., 2006).

Die Rate an lichtinduzierten Mutationen (tumor mutational burden) ist beim malignen Melanom hoch. Daher zeigt sich bei den Mutationen beim malignen Melanom eine große Heterogenität, die auch die Immunantwort beeinträchtigen kann (Wolf et al., 2019). Häufig auftretende Mutationen betreffen vor allem die Signalwege, die das Zellwachstum und die Zellzykluskontrolle regulieren, aber auch solche, die den Zellmetabolismus, die Resistenz gegen Apoptose und die zelluläre Differenzierung steuern (Fattore et al., 2020).

Die meisten Melanome sind nicht erblich bedingt, sondern entstehen auf dem Boden somatischer Mutationen, die sich im Laufe der Zeit entwickeln (Ali et al., 2013). Einer der am häufigsten mutierten Signalwege bei Melanomen ist der Mitogen-aktivierende-Protein-Kinase (MAPK) Signalweg. Nahezu 80 % der gutartigen Nävi weisen eine BRAF-Mutation auf, was vermuten lässt, dass eine einzelne BRAF-Mutation für die Melanomentstehung nicht ausreicht und eine Vielzahl von Mutationen erforderlich sind (Scolyer et al., 2011). Ungefähr 70 % der Melanome haben Mutationen im MAPK-Signalweg, davon sind circa 50 % aktivierende BRAF-Mutationen, von diesen BRAF-Mutationen ist wiederum die V600E Mutation, bei der die Aminosäure Valin gegen Glutaminsäure ausgetauscht wird, am häufigsten. Sie tritt häufiger verursacht durch intermittierende UV-Exposition und vor allem im Zusammenhang mit dem Subtyp des SSM auf (Rebecca et al., 2012; Scolyer et al., 2011). Des Weiteren treten bei 15-20 % der Melanome NRAS-Mutationen auf, 2 % haben CKIT-Mutationen (v.a. Schleimhautmelanome) und circa 50% der Uveamelanome weisen eine GNAQ-Mutation auf (Rebecca et al., 2012; Scolyer et al., 2011).

Die bekannten Mutationen des MAPK- Signalwegs (BRAF, NRAS, CKIT, GNAQ) werden als therapeutische Ansatzpunkte genutzt. Vor allem das BRAF-Protein ist ein attraktiver Angriffspunkt für systemische Therapeutika, da Mutationen von BRAF beim

Melanom häufig vorkommen und es sich um eine Serin/ Threonin-Kinase handelt, die sich gut für eine Therapie mit spezifischen Inhibitoren eignet (Scolyer et al., 2011).

Durch systematische Analysen und im Rahmen der Aktivitäten der neu entstandenen molekularen Tumorboards im Rahmen der personalisierten Onkologie werden zusätzliche Mutationen untersucht, die für eine gezielte Therapie in Frage kommen. Kürzlich wurde zum Beispiel bei etwa 19 % der Melanome eine Mutation in der Tyrosinrezeptor-Kinase ERBB4 gefunden (Scolyer et al., 2011).

2.4 Metastasierung

Eine der Haupttodesursachen bei Melanompatient:innen ist die ausgedehnte Metastasierung. Das Melanom kann auf hämatogenem (Brodt, 2016; Tan et al., 2022) und lymphatischem Wege (Pereira et al., 2018) metastasieren. Die drei Hauptmetastasierungswege des Melanoms sind Satellitenmetastasen oder In-Transit-Metastasen (Hautmetastasierung), regionäre Lymphknotenmetastasen (Lymphknotenmetastasierung), oder Fernmetastasen (hämatogene Fernmetastasierung). Satellitenmetastasen sind Hautmetastasen in unmittelbarer Umgebung des Primärtumors (< als 2 cm Entfernung). In-Transit-Metastasen manifestieren sich entlang der Lymphabflusswege zwischen dem Primärtumor und den regionären Lymphknoten.

Bei einer Progression des Melanoms entwickeln sich bei ca. 70 % aller Patient:innen zuerst regionäre Lymphknotenmetastasen (Zapas et al., 2003). Die Ursachen hierfür sind noch unklar, nach neueren Untersuchungen spielen dabei neben altersabhängigen Veränderungen der extrazellulären Matrix in den lymphatischen Gefäßen (Ecker et al., 2019) auch protektive Effekte der Lymphflüssigkeit gegenüber den Melanomzellen (Ubellacker et al., 2020) sowie die Induktion der Lymphknotenlymphangiogenese durch das Primärmelanom (Hirakawa et al., 2005) eine beträchtliche Rolle. Die Lymphangiogenese kann dabei von Melanomzellen abgegebenen extrazellulären Vesikeln induziert werden (Leary et al., 2022) und lymphatische Endothelzellen können durch PDL1-Expression die Tumorabwehr im Lymphknoten reduzieren (Cousin et al., 2021). Das maligne Melanom metastasiert primär lymphogen (Leong et al., 2011; Ubellacker et al., 2020). Daher nehmen die Lymphknoten nicht nur bei der Nachsorge, sondern auch in der Diagnostik des Melanoms im Rahmen einer Schildwächter-Lymphknotenbiopsie (WLKB) eine wichtige Stellung ein. Die Diagnostik des

Schildwächter-Lymphknotens (WLK) hat entscheidenden Einfluss nicht nur auf die Prognose des Melanoms, sondern auch für die Indikationsstellung zur weiterführenden Diagnostik und ggf. zur Einleitung einer adjuvanten Therapie (Morrison and Han, 2021). Die Fernmetastasierung erfolgt beim malignen Melanom hämatogen in verschiedene Organe, wobei Leber, Lunge, Gehirn und Knochen häufig betroffen sind. Dabei ist eine Fernmetastasierung des malignen Melanoms ins Gehirn oder die Leber auch unter Therapie mit einer sehr schlechten Prognose vergesellschaftet (Lee et al., 2022; Tumei et al., 2017). Eine disseminierte hämatogene Metastasierung in die Haut tritt nur selten im Stadium der Fernmetastasierung auf.

2.5 Stadieneinteilung

Das American Joint Committee on Cancer (AJCC) war maßgeblich an der Entwicklung des TNM-Staging-Systems beteiligt. Viele große Tumorarten werden nach dem TNM-System klassifiziert, so auch das maligne Melanom. Die TNM-Klassifikation verwendet generell die histologischen Merkmale des Primärtumors (T), das Ausmaß des regionären Lymphknotenbefalls (N) sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen (M). Durch dieses System können Ärzte ihre Patient:innen in ein Stadium einteilen, welches in Relation zur Prognose und dem Überleben steht. Außerdem ist so die Erstellung eines stadien-adaptierten Therapieplans möglich. Für das maligne Melanom wird derzeit die 8. Version der TNM-Klassifikation des AJCC aus dem Jahr 2016, publiziert 2017, verwendet (Mahul B. et al., 2017).

T (Tumor): T beschreibt die Größe des Primärtumors. Für das maligne Melanom wird hier die Gesamttumordicke (GTD) nach Breslow herangezogen (siehe unten). Bei T1 beträgt die GTD < 1 mm, bei T2 1,0-2,0 mm, bei T3 2,0-4,0 mm und bei T4 >4mm. Der Zusatz „a“ (T1a, T2a, T3a, T4a) gibt an, dass der Tumor nicht ulzeriert ist, während der Zusatz „b“ (T1b, T2b, T3b, T4b) angibt, dass der Tumor ulzeriert ist (Tabelle 3).

N (Lymphknoten): N zeigt eine Ausbreitung des Tumors in regionäre Lymphknoten an. N0 bedeutet, dass der Tumor sich nicht in die regionären Lymphknoten ausgebreitet hat. N1 beschreibt die Beteiligung eines Lymphknotens oder das Vorliegen von Satelliten-, In-Transit, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen ohne einen metastatisch befallenen Lymphknoten, N2 die Beteiligung von 2-3 Lymphknoten oder das Vorliegen von Satelliten-, In-Transit, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit einen metastatisch

befallenen Lymphknoten und N3 die Beteiligung von ≥ 4 Lymphknoten oder Satelliten-, In-Transit, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit zwei oder mehr metastatisch befallenen Lymphknoten oder ein Lymphknotenkonglomerat ohne In-Transit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen. Die Zusätze „a“, „b“, oder „c“ beschreiben das Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung. Dabei steht „a“ für klinisch „okkulte“ metastatisch befallene Lymphknoten, „b“ für metastatisch befallene Lymphknoten, bei denen mindestens einer klinisch diagnostiziert wurde und „c“ für eine In-Transit oder Satelliten-Metastasierung (Tabelle 4).

M (Metastasen): M verweist darauf, ob der Tumor Fernmetastasen ausgebildet hat. M0 zeigt an, dass es zu keiner Fernmetastasierung gekommen ist, wohingegen M1 anzeigt, dass Fernmetastasen vorhanden sind. Die Zusätze „a“, „b“, „c“ oder „d“ beschreiben die Art der Fernmetastasierung. Dabei steht „a“ für eine Metastasierung in die Haut, in das subkutane Fettgewebe oder die Lymphknoten, „b“ für eine Metastasierung in die Lunge, „c“ für eine Metastasierung in alle anderen Organsysteme ohne Beteiligung des Zentral-Nerven-Systems (ZNS) und „d“ steht für Fernmetastasen mit ZNS-Beteiligung (Tabelle 5).

Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der TNM-Klassifikation und ist für die Prognose, die Erstellung eines stadien-adaptierten Therapieplans und die individuelle Betreuung der Patient:innen von besonderer Bedeutung (Tabelle 6).

Tabelle 3: T-Klassifikation des Primärtumors beim Melanom in Anlehnung an AJCC (2016)

T-Klassifikation	Tumordicke	Ulzeration
Tis		Melanoma in situ, keine Tumorerinvasion
Tx	n.a.	n.a.
T1	< 1,0 mm	nicht spezifiziert, oder unbekannt
T1a	< 0,8 mm	ohne Ulzeration
T1b	< 0,8 mm 0,8 mm – 1,0mm	mit Ulzeration mit/ohne Ulzeration
T2	1,0 – 2,0 mm	nicht spezifiziert, oder unbekannt
T2a	1,0 – 2,0 mm	ohne Ulzeration
T2b	1,0 – 2,0 mm	mit Ulzeration
T3	2,0 – 4,0 mm	nicht spezifiziert, oder unbekannt
T3a	2,0 – 4,0 mm	ohne Ulzeration
T3b	2,0 – 4,0 mm	mit Ulzeration
T4	> 4 mm	nicht spezifiziert, oder unbekannt
T4a	> 4 mm	ohne Ulzeration
T4b	> 4 mm	mit Ulzeration

Tabelle 4: N-Klassifikation der regionäre Lymphknoten beim Melanom in Anlehnung an das AJCC (2016)

N-Klassifikation	Anzahl metastatische befallener Lymphknoten (LK)	Vorhandensein von Satelliten-, Intransit-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
N0	0 LK	Nein
N1	1 LK oder Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen ohne einen befallenen LK	
N1a	1 klinisch „okkult“ LK	Nein
N1b	1 klinisch befallener LK	Nein
N1c	kein befallener LK	Ja
N2	2-3 LK oder Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit einem befallenen LK	
N2a	2-3 „okkulte“ LK	Nein
N2b	2-3 LK, mit mind. einem klinisch diagnostiziertem LK	Nein
N2c	1 LK („okkult“ oder klinisch)	Ja
N3	≥ 4 LK oder Satelliten- Intransit-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit ≥ 2 LK oder LK-Konglomerat ohne Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen	
N3a	≥ 4 „okkulte“ LK	Nein
N3b	≥ 4 LK, mit mind. einem klinisch diagnostizierten LK	Nein
N3c	≥ 2 „okkulte“ oder klinisch befallene LK und/oder LK-Konglomerat	Ja

Tabelle 5: M-Klassifikation der Fernmetastasierung beim Melanom in Anlehnung an das AJCC (2016)

M-Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen vorhanden	
M1a	Haut, Subkutis, Muskel, nicht regionäre LK	nicht dokumentiert/bestimmt
M1a (0)		Normal
M1a (1)		Erhöht
M1b	Lunge, mit/ohne Beteiligung von als M1a klassifizierte Metastasen	nicht dokumentiert/bestimmt
M1b (0)		Normal
M1b (1)		Erhöht
M1c	Viszeral ohne ZNs-Beteiligung, mit/ohne Beteiligung als M1a, M1b klassifizierter Metastasen	nicht dokumentiert/bestimmt
M1c (0)		Normal
M1c (1)		Erhöht
M1d	ZNS-Beteiligung, mit/ohne Beteiligung als M1a, M1b, M1c klassifizierter Metastasen	nicht dokumentiert/bestimmt
M1d (0)		Normal
M1d (1)		Erhöht

Tabelle 6: klinische Stadieneinteilung des Melanoms in Anlehnung an AJCC (2016)

T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation	Stadium
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a			
T2b	N0	M0	IIA
T3a			
T3b	N0	M0	IIB
T4a			
T4b	N0	M0	IIC

T0	N1b, N1c	M0	IIIB
Jedes T, Tis	≥N1	M0	III
Jedes T	Jedes N	M1	IV

2.6 Diagnostik des Primärtumors

Eine gründliche erkrankungsspezifische Anamnese, körperliche Untersuchung und Befundbeschreibung, bildet wie bei jeder Krankheit die Grundlage der Diagnostik. Für ein systematisches Vorgehen und die Dokumentation bei der Befundung wird die ABCDE-Regel empfohlen. Hierbei steht A für Asymmetrie (asymmetry), B für Begrenzung (borders), C für die Farbigkeit (color), D für den Durchmesser (diameter) (>5 mm) und E für Erhabenheit (elevation) der Hautveränderung. Es sollte außerdem immer eine Ganzkörperuntersuchung erfolgen unter Einbeziehung der hautnahen Schleimhäute und des Kapillitiums. Auf der Basis des „ugly-duckling“ („hässliches Entlein“) - Zeichens sollte jeder morphologisch auffällige Nävus als potenziell maligne eingestuft werden (Gaudy-Marqueste et al., 2017). Die klinisch-makroskopische Diagnosestellung ist aufgrund der vielfältigen Differenzialdiagnosen bei unregelmäßigen, pigmentierten Hautveränderungen nicht immer einfach. Zu den Differentialdiagnosen des malignen Melanoms zählen klinisch vor allem der melanozytäre Nävus, die pigmentierte Verruca seborrhoeica, das pigmentierte Basalzellkarzinom, das Hämangiom und die pigmentierte aktinische Keratose (Matz et al., 2002).

2.6.1 Dermatoskopie

Eine sichere Abgrenzung zwischen einem dysplastischen Nävus und einem malignen Melanom stellt eine ärztlich-dermatologische Herausforderung dar. In den letzten Jahrzehnten wurde daher die Dermatoskopie (Auflichtmikroskopie) intensiv weiterentwickelt. Die Dermatoskopie ermöglicht eine 10-20-fache Vergrößerung oberflächlicher Hautstrukturen. Des Weiteren kann die Dermatoskopie durch computergestützte Systeme zur Bildanalyse zur Langzeitdokumentation und zur Nachverfolgung pigmentierter Läsionen und Beurteilung durch künstliche Intelligenz herangezogen werden, um so die Anzahl nicht erforderlicher Exzisionen von pigmentierten Läsionen zu reduzieren (Rinner et al., 2017).

2.6.2 Apparative Diagnostik

Sonographie. Unterschieden werden die hochfrequente 20MHz Sonographie und die mittelfrequente 7,5MHz Sonographie. Durch die hochfrequente Sonographie kann die

präoperative Tumordicke bzw. Tumorausdehnung bestimmt werden. Auch die umgebende Haut kann auf Satelliten- und In-Transit-Metastasen, sowie weitere auffällige Pigmentmale untersucht werden. Die präoperative Tumordicke hat sich jedoch bei der Planung der Exzision, insbesondere im Hinblick auf den Sicherheitsabstand und eine eventuell folgende Wächter-Lymphknotenexstirpation nicht bewährt, sodass eine Exzision im Gesunden gefolgt von der Entnahme eines Sicherheitsabstandes Goldstandard der Therapie sind.

Konfokale Lasermikroskopie. Die konfokale Lasermikroskopie dient vor allem zur Unterscheidung zwischen Zellen des malignen Melanoms und benignen melanozytären Proliferationen. Mittels konfokaler Lasermikroskopie lassen sich melanozytäre Läsionen aufgrund des ausgeprägten endogenen Kontrastes des Melanins ausgesprochen gut darstellen.

2.6.3 Histopathologie

Die definitive Diagnose des kutanen malignen Melanoms wird routinemäßig durch die histopathologische Untersuchung gestellt. Wie schon erwähnt, lässt sich das kutane maligne Melanom klinisch wie auch histologisch in vier Haupttypen unterscheiden (SSM, NMM, LMM, ALM), hinzu kommen seltenere Varianten wie das spitzoide, nävoide, amelanotische und desmoplastische Melanom. In der AJCC-Klassifikation von 2016 werden die Bestimmung der Gesamttumordicke nach Breslow und die Ulzeration des Tumors zur Klassifikation des Primärtumors herangezogen. Die Bestimmung der Mitoserate ist seit der 8. Überarbeitung der AJCC Klassifikation von 2016 nicht mehr erforderlich. Des Weiteren sollten histologische Merkmale wie eine Regressionszone, die Assoziation zu einem melanozytären Nävus oder Gefäßeinbrüche miterfasst werden. Teilweise werden auch Angaben zu tumorinfiltrierenden Lymphozyten, Mikrosatelliten und Erosionen gemacht. Die Regressionszone definiert sich als dermale Fibrose mit lentiginöser einzelliger Proliferation atypischer Melanozyten in der dermo-epidermalen Junctionszone (Guitart et al., 2002). Das Vorhandensein einer histologischen Regressionszone korreliert jedoch weder mit dem Befall des Schildwächter-Lymphknotens oder der GTD nach Breslow noch mit dem Rezidivrisiko, scheint aber dennoch bei ausgedehntem Befund mit einer Prognoseverschlechterung einherzugehen (Morris et al., 2008). Zur Sicherung der Diagnose des Melanoms können Färbungen mit Antikörpern gegen S100, MART-1, PRAME oder mit HMB45 herangezogen werden (Torres-Cabala et al., 2020).

2.6.4 Tumordicke nach Breslow

Einer der wichtigsten prognostischen Parameter im Primärstadium des Melanoms stellt die Gesamttumordicke nach Breslow dar. Zur Bestimmung der GTD wird die absolute Ausdehnung des Tumors ausgehend vom Stratum granulosum der Epidermis bis zum unteren Rand des Tumors im Korium oder in der Subkutis in Millimetern gemessen. Die gemessenen Werte fließen direkt in die TNM-Klassifikation des malignen Melanoms ein (siehe Tabelle 3) und sind damit unmittelbar relevant für die Stadieneinteilung.

2.6.5 Clark-Level

Der Clark-Level beschreibt die Eindringtiefe von Melanomzellen in die Schichten der Dermis und des subkutanen Fettgewebes. Dazu teilten Clark et al. die Haut in einzelne „Level“ ein, wobei davon ausgegangen wurde, dass die Eindringtiefe mit dem Risiko einer Fernmetastasierung korreliert (Clark et al., 1969).

Clark-Level:

Level I: Tumorzellen nur in der Epidermis

Level II: Invasion der Tumorzellen bis zum Stratum papillare

Level III: Tumorzellen durchsetzen das gesamte Stratum papillare

Level IV: Invasion der Tumorzellen bis ins Stratum reticulare

Level V: Invasion der Tumorzellen bis ins subkutane Fettgewebe

Die Bestimmung des Clark-Levels bzw. der Eindringtiefe des Melanoms ist aufgrund der schlechten Reproduzierbarkeit und der gesicherten prognostischen Bedeutung der Gesamttumordicke nach Breslow weitestgehend verlassen.

2.7 Schildwächter-Lymphknoten-Biopsie (WLKB)

Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor für das kutane maligne Melanom ist der Status der regionären Lymphknoten. Die Lymphknoten der ersten regionären Lymphknotenstation, in die eine Metastasierung erfolgen könnte, werden als Schildwächterlymphknoten (WLK) bzw. Sentinel-Lymphknoten (sentinel lymph nodes / SLN) bezeichnet. Aufgrund der in einem frühen Stadium häufig klinisch nicht zu detektierenden Metastasierung in den WLK ist die Schildwächterlymphknotenbiopsie (WLKB) bzw. Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) zum Standard in der Diagnostik

des malignen Melanoms geworden. Zur Prognoseabschätzung sollte eine WLKB in Anlehnung an die S3-Leitlinie für das maligne Melanom ab einer Tumordicke von 1,0 mm und ohne Hinweis auf eine lokoregionäre oder Fernmetastasierung durchgeführt werden (“S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms,” 2020). Das Vorliegen einer lokoregionären oder sonstigen Metastasierung in die Lymphknoten wird vor Indikationsstellung zur WLKB sonographisch abgeklärt. Sollten weitere Risikofaktoren gegeben sein, ist die WLKB ab einer Tumordicke von 0,75-1 mm empfohlen. Zu diesen Risikofaktoren gehören Ulzeration, erhöhte Mitoserate und ein junges Patient:innenalter (< 40 Jahre). Bei der WLKB handelt es sich um ein diagnostisches Mittel zur Abschätzung der Prognose und zur Stadieneinteilung. Durch den prognose-beeinflussenden Faktor der WLKB hat das Ergebnis unmittelbaren Einfluss sowohl auf die Nachsorge, als auch auf die Therapieentscheidungen.

Um die Lymphknoten während der Operation (OP) ausfindig machen zu können, wird eine nuklearmedizinische Markierung durchgeführt, hierzu können zwei unterschiedliche Tracer verwendet werden. Die Lymphabstrom-Szintigraphie verwendet als Radioisotop Technetium-99 (Tc-99), das innerhalb von 24h vor der Operation, oder am Tag der Operation, in die Umgebung des Tumors gespritzt wird. Das Radioisotop wird über die Lymphbahnen der Tumorumgebung in den regionären WLK transportiert und die Radioaktivität des WLK kann intraoperativ mit einer Gammasonde detektiert werden. Der zweite Tracer ist ein Vitalfarbstoff, üblicherweise wird hier Lymphazirium oder Methylenblau verwendet, welches während der OP intradermal in die Peripherie des vorexidierten Tumors injiziert wird. Der Vitalfarbstoff, wird ebenfalls über die Lymphgefäße zum WLK transportiert, färbt diesen blau und macht ihn so visuell detektierbar. Operateur:innen verwenden einen oder beide Tracer, um die Lymphknoten für die Exzision zu markieren. Ein strikt einzuhaltendes, histopathologisches Vorgehen mit immunhistochemischen Färbungen ist zur sicheren Beurteilung des Befalls des WLK dringend erforderlich (Murali et al., 2008). Eine Klassifikation kann nach den Rotterdam Kriterien, der S-Klassifikation oder dem Hannover-System vorgenommen werden (Meier et al., 2010). Ob die Tumorlast des WLK einen wichtigen prognostischen Faktor darstellt ist nicht endgültig geklärt (van Akkooi et al., 2008); weitere prognostische Faktoren wie die Mitoserate des metastatischen Tumordinfiltrats im WLK könnten ebenfalls relevant sein (Baum et al., 2017). Die WLKB insgesamt hat einen klaren prognostischen Wert und

erlaubt es, das Melanomstadium festzulegen, ohne die Patient:innen den Risiken einer elektiven Lymphknotendissektion aussetzen zu müssen (Moody et al., 2017a, 2017b).

2.8 Staging

Das Staging des kutanen malignen Melanoms im Stadium des Primärtumors entspricht den unter 1.6 aufgeführten Parametern (Dermatoskopie, Sonographie der umgebenden Haut und der regionären Lymphknoten, Tumordicke nach Breslow). Ab Stadium IB-IIB wird die Diagnostik um die WLKB und die laborchemische Untersuchung des Proteins S100B vor einem bildgebenden Verfahren erweitert. S100B ist bei höheren Tumorstadien häufig erhöht nachweisbar, jedoch ist es als Marker zur Früherkennung einer Metastasierung nicht ausreichend, auch wenn es im Verlauf bei Anstieg eine mögliche Metastasierung anzeigen kann. Ab dem Stadium IIC wird das Staging nach einer WLKB gegebenenfalls durch eine Computer-Tomographie (CT) Hals bis Becken sowie eine Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) des Gehirns und ggf. individuell anzuordnende Staging-Untersuchungen erweitert.

2.9 Therapieoptionen

2.9.1 Chirurgie

Exzision des Primärtumors. Die radikale Exzision des Primärtumors mit entsprechendem Sicherheitsabstand ist das primäre Ziel in der Behandlung des kutanen malignen Melanoms. Es wird eine vollständige Resektion ohne verbleibenden Residualtumor angestrebt (R0). Die Sicherheitsabstände unterscheiden sich anhand der Tumordicke nach Breslow. Bei einer Tumordicke von < 1-2 mm beträgt der Sicherheitsabstand 1 cm, bei einer Tumordicke von 2,01 bis > 4,0 mm beträgt der Sicherheitsabstand 2 cm. Die endgültige Entscheidung über die Größe des Sicherheitsabstandes obliegt dem Operateur, im Einverständnis mit dem Patient:innen. Aufgrund der Lokalisation des Tumors oder aufgrund der Ergebnisse und der Interpretation der Ausbreitungsdiagnostik kann von den standardmäßig vorgesehenen Sicherheitsabständen abgewichen werden und eine anatomisch angepasste Exzision des Sicherheitsabstandes erfolgen (“S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms,” 2020, p. 3) .

Da kleinere Sicherheitsabstände zu einer geringeren chirurgischen Morbidität führen können, werden weiterhin Studien zur Bestimmung der Sicherheitsabstände beim malignen Melanom durchgeführt, vor allem bei Tumoren mit einer GTD von > 2 mm oder von 1-2 mm mit Ulzeration (NCT03860883). Dabei ist sicherzustellen, dass die Rezidivrate mindestens gleich und die lokoregionäre Krankheitskontrolle erhalten bleibt. Diesbezüglich wird kontrovers diskutiert ob ein geringerer Sicherheitsabstand ausreichend ist oder ein größerer Sicherheitsabstand sinnvoll ist. Es gibt zahlreiche Artikel für beide Vorgehensweisen. Wichtig ist hierbei zum Beispiel die Meta-Analyse von Wheatley et al. aus dem Jahr 2016, aber auch überraschend; sie konnten anhand einer Auswertung von 4233 Patient:innendaten zeigen, dass die Patient:innengruppe mit einem Sicherheitsabstand von 1-2 cm verglichen mit einer Patient:innengruppe mit einem Sicherheitsabstand von 3-5 cm ein vermindertes Melanom-spezifisches Überleben aufwies (Wheatley et al., 2016). Vermutlich aufgrund der chirurgischen Herausforderungen für einen befriedigenden Verschluss ist diese Untersuchung bisher ohne Auswirkungen auf das praktische Vorgehen bei der chirurgischen Therapie des Melanoms geblieben, zumal es auch Untersuchungen gibt, die im Nachgang zu einem gegensätzlichen Ergebnis geführt haben (Utjés et al., 2019). Zur Tiefe sollte die Exzision im Gesunden erfolgen und bis ins subkutane Fettgewebe reichen; eine Mitnahme der Faszie ist nicht notwendig und hat keinen Einfluss auf das Überleben oder die Rezidivrate (Hunger et al., 2014).

Bei anatomisch schwer zugänglichen Lokalisationen oder wenig verschieblicher Haut wie an Fingern, Zehen oder im Gesicht können geringere anatomisch angepasste Sicherheitsabstände verwendet werden, wobei zur Sicherstellung der vollständigen Exzision eine mikrographisch kontrollierte Exzision durchgeführt werden sollte (Felton et al., 2016). Das Verfahren der mikrographisch kontrollierten Chirurgie (Micrographically Controlled Surgery / MCS) wird in Verbindung mit unterschiedlichen histologischen Aufbereitungsmethoden durchgeführt, um eine vollständige Exzision des Tumors zu erzielen. Bei allen Methoden wird das entfernte Gewebe zur topographischen Orientierung markiert. Die verwendeten Methoden unterscheiden sich in Bezug auf die chirurgische Vorgehensweise und die Art der histologischen Aufarbeitung. Anders als bei epithelialen Hauttumoren wurde die Vergleichbarkeit der MCS mit den standardisierten Sicherheitsabständen jedoch noch nicht hinreichend durch prospektive randomisierte Studien belegt.

Komplette Lymphknotendissektion. Um die Jahrtausendwende konnte in zwei großen Studien gezeigt werden, dass die unmittelbare komplette Lymphknotendissektion der regionären Lymphknoten keine Vorteile für die betroffenen Patient:innen hinsichtlich des Langzeitüberlebens erbrachte (Cascinelli et al., 1998; Cm et al., 2000). Die unmittelbare komplette Lymphknotendissektion wurde in der Folge durch die WLKB mit nachfolgender kompletter Lymphadenektomie ersetzt (Morton et al., 2014). Inzwischen ist dieses Vorgehen durch die Indikation zu einer adjuvanten Therapie bei positivem WLK abgelöst worden (siehe auch Pkt. 5.3).

2.9.2 Strahlentherapie

Strahlentherapie des Primärtumors. Die Strahlentherapie des Primärtumors wird hauptsächlich bei Lentigo-Maligna Melanomen, die aufgrund von Patient:innenalter, Tumorausdehnung oder -Lage inoperabel sind, und bei inoperablen, R1- bzw. R2-vorexidierten Tumoren zur lokalen Tumorkontrolle angewandt.

Strahlentherapie nach Lymphadenektomie. Die Strahlentherapie wird nach Lymphadenektomie bzw. Lymphknotenbiopsie bei mindestens drei befallenen Lymphknoten, Kapseldurchbruch, einer Lymphknotenmetastase > 3 cm oder einem lymphogenem Rezidiv empfohlen. Henderson et al. zeigten in ihrer prospektiven, multizentrischen Phase III Studie, dass eine adjuvante regionäre Strahlentherapie bei Patient:innen nach Lymphadenektomie das Risiko eines lokalen Lymphknotenrezidivs im Vergleich zur Kontrollgruppe mit ausschließlicher Beobachtung und Nachsorge der Lymphknotenregion deutlich verringerte. Jedoch erhöhte sich das Risiko, ein Lymphödem zu entwickeln, und die adjuvante Strahlentherapie hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (Henderson et al., 2015). In Anbetracht der unzureichenden Datenlage bleibt die Rolle der adjuvanten Strahlentherapie vorerst begrenzt, sollte aber bei Patient:innen nach Lymphadenektomie und erhöhtem Rezidiv-Risiko multidisziplinär in Erwägung gezogen werden.

2.9.3 Zielgerichtete Therapien und Immuncheckpoint-Blockade

Die Therapieoptionen für das nicht-resektable oder metastasierte kutane Melanom haben sich in den letzten Jahren stark zum Guten verändert. Früher war die Standardtherapie eine Chemotherapie mit Dacarbazin und eine Immuntherapie mit Interferon alpha. In den letzten Jahren wurden diese Therapien durch die Entwicklung sehr effektiver

zielgerichteten Therapien und der Immuncheckpoint-Blockade (ICB) abgelöst. Bei der sogenannten zielgerichteten Therapie werden BRAF-Inhibitoren in Kombination mit MEK-Inhibitoren eingesetzt. Immuntherapeutische Antikörper gegen Immuncheckpoint-Proteine wie das zytotoxische T-Lymphozyten assoziierte Antigen-4 (CTLA-4) und das programmierte Zelltod Protein 1 (PD-1) werden im Rahmen der ICB zur Behandlung des Melanoms eingesetzt. Lokal wird das modifizierte onkolytische Herpes Virus Talimogen laherparepvec (T-VEC) eingesetzt. Die adjuvante Therapie des Melanoms mit diesen Substanzen wird im Hinblick auf die WLKB ausführlich im letzten Teil dieser Dissertation diskutiert (siehe Pkt. 5.3).

2.9.4 Nachsorge

Die Nachsorge sollte anhand des Schemas der S3 Leitlinie erfolgen (Tabelle 7). Die Nachsorgeuntersuchungen beinhalten in regelmäßigen Abständen die körperliche Untersuchung, Lymphknoten-Sonographie, die Bestimmung des Tumormarkers S100B und bildgebende Verfahren.

Tabelle 7: Nachsorgeschema von Melanompatient:innen in Anlehnung an die S3-Leitlinie.

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

3 Material und Methode

3.1 Patient:innenspezifische Daten

Grundlage der vorliegenden Datenanalyse bildete die retrospektive Erhebung der Daten von Patient:innen, die zwischen dem 01.01.2018 und dem 01.10.2021 an der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf eine WLKB erhalten haben.

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte anhand der digitalen Patient:innenakten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE); einige Informationen konnten durch niedergelassene ärztliche Kollegen ergänzt werden. Eingeschlossen wurden Patient:innen, die in oben genanntem Zeitraum an einem Melanom erkrankt waren und eine WLKB an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie des UKE erhalten hatten. Meist erfolgte die regelmäßige Nachsorge der Patient:innen am UKE. Alle histopathologischen Untersuchungen des Wächterlymphknotens erfolgten im pathologischen Institut des UKE. Eine Vielzahl der histopathologischen Untersuchungen des Primarius erfolgten ebenfalls durch die Pathologie des UKE oder wurden durch die Daten externer histopathologischer Institute ergänzt.

3.2 Tumorspezifische Daten

Folgende Tumoreigenschaften wurden berücksichtigt und in der vorliegenden Studie erhoben: die Tumordicke nach Breslow, die Lokalisation des Primarius, der histologische Melanom Subtyp, das Vorhandensein einer Ulzeration, angiolymphatischen Invasion, Regression, tumorinfiltrierende Lymphozyten oder Mikrosatelliten, das primäre Tumorstadium durch Einordnung in die TNM-Klassifikation, Mutationstyp (BRAF, NRAS, PD-1), ob eine Wächterlymphknotenbiopsie erfolgt ist, sowie die Anzahl der entnommenen Lymphknoten und ihre Beurteilung (maximaler Tumordurchmesser, maximale Eindringtiefe, Kapselbeteiligung) und Einschätzung hinsichtlich einer Metastasierung. Die Lokalisation des Primarius wurde in untere Extremität, obere Extremität, akral, Kopf/Nacken, Torso/Inguinal und Sonstige eingeteilt. Des Weiteren wurde das Vorliegen von Fernmetastasen und deren Lokalisation erfasst.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit GraphPad PRISM (Version 9) und R (Version 4.1.1). Ergebnisse ab einem p-Wert $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant definiert.

Um die Mittelwerte zweier oder mehr Gruppen auf Signifikanz zu überprüfen wurde die einseitige Varianzanalyse (one-way ANOVA) durchgeführt. Hierbei ließ sich der p-Wert mittels Kruskal-Wallis-Test ermitteln. Als unabhängige Variablen diente Metastasierung, Kapselbeteiligung und die Positivität des WLK. Die abhängige Variable wurde beschrieben durch die Tumordicke, der maximale Tumordurchmesser (MTD) des WLK oder die maximale Eindringtiefe (TPD) des Tumors des WLK. Falls das Ergebnis des Kruskal-Wallis-Tests signifikant war, erfolgte auf Basis der Gruppeneinteilung eine Gegenüberstellung jeweils zweier Gruppen statt. Als Post-hoc Test kam hier der der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Anwendung.

Die Korrelationen zwischen der Tumordicke, dem maximalen Tumordurchmesser des WLK und der maximalen Eindringtiefe des Tumors im WLK wurden durch den Rangkorrelationskoeffizienten (Kendall-Tau) bestimmt. Dieser Test ist eine lineare Korrelationsbestimmung, die im Vergleich zur Spearman Korrelation robuster gegenüber Ausreißern ist. Ein Kendall-Tau-Korrelationskoeffizient (R) von $< 0,3$ definiert eine schwache, $0,3 < R < 0,5$ eine moderate und $R > 0,5$ eine starke Korrelation. Die graphisch dargestellten Graubereiche beschreiben die Abweichung der Zahlenwerte von der Regressionsgeraden, sie entsprechen also den Konfidenzintervallen.

Um die statistische Unabhängigkeit zwischen zwei Variablen überprüfen zu können, wurden der Chi-Quadrat-Test und der Fisher's exact Test angewandt. Der Chi-Quadrat-Test gibt an, ob sich die Verteilung der kategorialen Variablen in den verschiedenen Gruppen signifikant unterscheiden oder unabhängig voneinander ist. Der Fisher's exact-Test wird zumeist in der Analyse von kleineren Gruppen angewendet. Im Gegensatz zum Chi-Quadrat-Test, welcher auf einer Näherungsmethode beruht, basiert der Fisher's exact-Test auf der Überprüfung der Unabhängigkeit der Nullhypothese. Ein Beispiel für die Gruppenverteilung ist die Unabhängigkeitsüberprüfung des Geschlechts bezogen auf die Positivität des WLK. Die statistische Auswertung erfolgte anhand der von mir vorgegebenen Fragestellungen durch Christian Meß, Statistiker an der Klinik für Dermatologie und Venerologie am UKE.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Charakteristika

Die untersuchte Kohorte besteht aus Patient:innen, die zwischen dem 01.01.2018 und dem 01.10.2021 an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf eine WLKB erhalten haben. Insgesamt wurden die Daten von 404 Patient:innen erfasst. Die Kohorte wurde dann bezüglich der Positivität des WLK in Subkohorten unterteilt. Von den 404 Patient:innen hatten 79 einen positiven WLK, 311 Patient:innen hatten einen negativen WLK und bei 14 Patient:innen konnte während der Operation kein WLK detektiert werden. Sodass sich hier schon zeigt, dass nur 17,56% der Patient:innen einen positiven WLK hatten.

In der Gesamtkohorte zeigte sich mit 53,7 % ein leichtes Überwiegen von männlichen Patient:innen im Gegensatz zu den weiblichen Patient:innen mit 46,3 %. Patient:innen mit positivem WLK waren zu 48,1 % weiblich und zu 51,9 % männlich. Patient:innen mit negativem WLK waren zu 46 % weiblich und zu 54 % männlich. Das durchschnittliche Alter von Patient:innen mit malignem Melanom lag in unserer Kohorte bei 60,9 Jahren, wobei das durchschnittliche Alter bei Patient:innen mit positivem WLK bei 62,0 Jahren und bei negativem WLK bei 60,6 Jahren (Tabelle 8&9). In der ANOVA-Varianzanalyse zeigte sich keine signifikante Abhängigkeit zwischen positivem WLK und dem Alter ($p=0,569$)(Abbildung 1). In der Unabhängigkeitsanalyse mittels Chi-Quadrat-Test und Fisher's exact Test zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Positivität des WLK ($p = 0,113$ bzw. $0,800$)(Abbildung 2). Insgesamt fand sich also kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters oder der Geschlechterverteilung zwischen den Patient:innen mit positivem oder negativem WLK.

Tabelle 8: deskriptive Statistik der Patient:innen bezüglich: Geschlecht, Alter und Positivität des Wächterlymphknoten

	Overall (N=404)
Geschlecht	
f	187 (46.3%)
m	217 (53.7%)
Alter	
Mean (SD)	60.9 (15.7)
Positiver WLK	

Ergebnisse

ja	79 (20.3%)
nein	311 (79.7%)

Tabelle 9: deskriptive Statistik bezüglich der Verteilung von Alter und Geschlecht für die gesamte Patient:innen-Kohorte, die Patient:innen-Kohorte mit positivem oder negativem WLK.

WLK positiv	ja (N=79)	nein (N=311)	Total (N=390)
Alter			
Mean (SD)	62.0 (15.0)	60.6 (15.9)	60.8 (15.7)
Geschlecht			
f	38 (48.1%)	143 (46.0%)	181 (46.4%)
m	41 (51.9%)	168 (54.0%)	209 (53.6%)

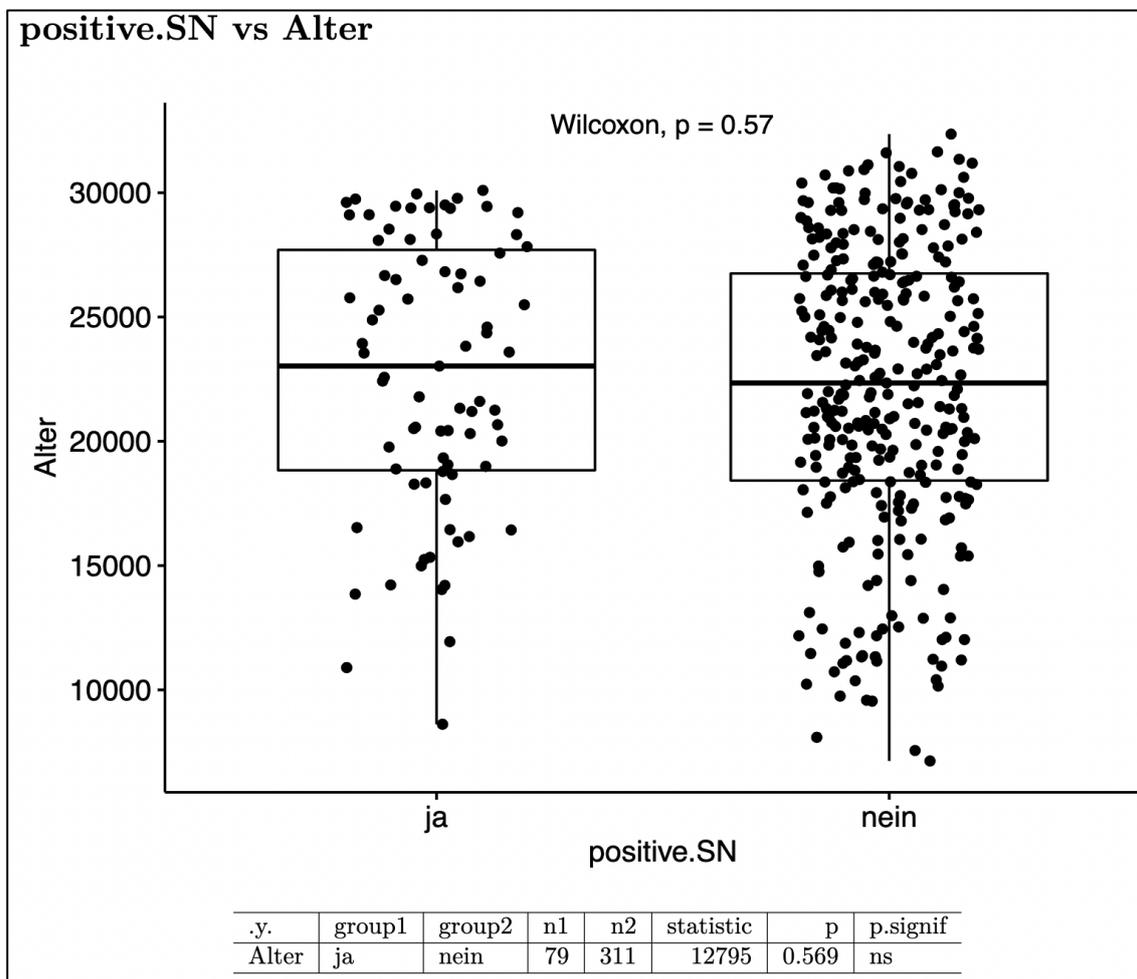


Abbildung 1: ANOVA-Varianzanalyse zur Abhängigkeit von Patient:innen mit positivem WLK und Ihrem Alter

Geschlecht vs. positive.SN

	ja	nein
f	38	143
m	41	168

Pearson's Chi-squared test with simulated p-value (based on 5000 replicates) X-squared = 0.113901 , p-value = 0.8024395

Fisher's Exact Test for Count Data 95 percent confidence interval: 0.6431577 1.839638 , p-value = 0.8008052

Abbildung 2: Pearson Chi Quadrat und Fishers exact Test für die Abhängigkeit vom Geschlecht der Patient:innen bezogen auf die Positivität des WLK

4.2 Lokalisation

Die Lokalisationen für das Auftreten des Malignen Melanoms wurden eingeteilt in akral, Kopf/Nacken, obere Extremität, Torso/inguinal, untere Extremität und sonstige. Hier zeigte sich, dass die Prädilektionsstellen des Melanoms am Torso/Inguinal (40,9%), sowie an den Extremitäten (untere Extremität 22,5% und obere Extremität 17,6%) liegen (Tabelle 10).

Die Tumore traten bei Patient:innen mit positivem WLK am häufigstem am Torso/Inguinal auf (41%); dies traf ebenso auf die Patient:innen mit negativem WLK zu (Torso/inguinal 40,8%). An zweiter und dritter Stelle stand die untere Extremität (19,2%; 23,5%) und obere Extremität (16,7%; 18%). Es gab jedoch einen Unterschied bei den Lokalisationen akral und im Kopf/Halsbereich. Bei Patient:innen mit positivem WLK waren 15,4% der Melanome akral lokalisiert und 6,4% im Kopf/Halsbereich. Bei Patient:innen mit negativem WLK waren 6,4% akral und 10,9% im Kopf/Halsbereich lokalisiert (Tabelle 11).

Tabelle 10: deskriptive Statistik zur Verteilung der einzelnen Lokalisationen des Melanoms bei der untersuchten Patient:innen-Kohorte

	Overall (N=404)
Lokalisation	
akral	32 (8.2%)
Kopf/Nacken	40 (10.2%)
obere Extremität	69 (17.6%)
sonstige	2 (0.5%)
Torso/Inguinal	160 (40.9%)
untere Extremität	88 (22.5%)

Tabelle 11: deskriptive Statistik zur Verteilung der Lokalisationen des Melanoms bei der gesamten Patient:innen-Kohorte mit WLKB, der Patient:innen mit positivem WLK oder negativem WLK

WLK positiv	ja (N=79)	nein (N=311)	Total (N=390)
Lokalisation			
akral	12 (15.4%)	20 (6.4%)	32 (8.2%)
Kopf/Nacken	5 (6.4%)	34 (10.9%)	39 (10.0%)
obere Extremität	13 (16.7%)	56 (18.0%)	69 (17.7%)
sonstige	1 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
Torso/Inguinal	32 (41.0%)	127 (40.8%)	159 (40.9%)
untere Extremität	15 (19.2%)	73 (23.5%)	88 (22.6%)

4.3 Charakteristika des Tumors

Tumorspezifische Charakteristika wie Tumordicke, Ulzeration, angiolymphatische Invasion, Regression, infiltrierende Lymphozyten und Mikrosatelliten wurden ebenfalls untersucht.

Tumordicke. Die durchschnittliche Tumordicke lag bei positivem WLK bei 3,3 mm, bei negativem WLK bei 2,0 mm. In der ANOVA Varianzanalyse zeigte sich bezüglich der Mittelwerte mit dem positiven WLK als unabhängiger Variable und der Tumordicke als abhängiger Variable eine Signifikanz von $p < 0,001$ (Abbildung 3).

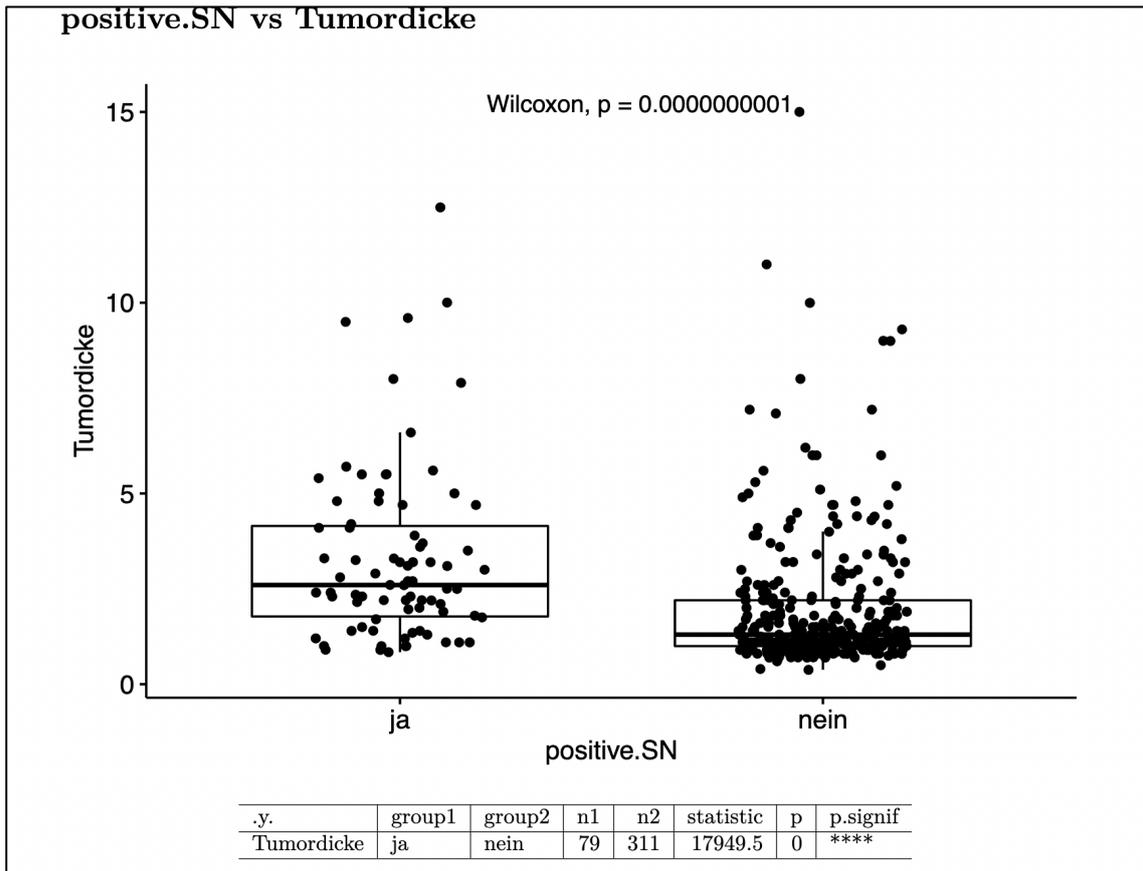


Abbildung 3: ANOVA-Varianzanalyse zwischen der Tumordicke des Melanoms und der Positivität des WLK. Mit Signifikantem Ergebnis

Ulzeration. Bei insgesamt 350 Patient:innen wurden Aussagen über die Ulzeration des Tumors gemacht. Eine Ulzeration wurde bei 28,3 % (99/350) der Tumore nachgewiesen, während 71,7 % nicht ulzeriert waren. Bei positivem WLK wiesen 54,9 % (39/71) eine Ulzeration auf, während 45,1 % (32/71) nicht ulzeriert waren. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei negativem WLK, dass bei 21,5 % (60/279) eine Ulzeration vorhanden war und bei 78,5 % (219/279) keine Ulzeration nachgewiesen werden konnte. In der Unabhängigkeitsanalyse mittels Chi-Quadrat-Test und Fisher's exact Test zeigte sich eine hohe Signifikanz mit $p < 0,001$ zwischen der Ulzeration und der Positivität des WLK (Abbildung 4).

Ulzeration vs. positive.SN		
	ja	nein
ja	39	60
nein	32	219

Pearson's Chi-squared test with simulated p-value (based on 5000 replicates) X-squared = 31.1705 , p-value = 0.00019996

Fisher's Exact Test for Count Data 95 percent confidence interval: 2.476002 7.978604 , p-value = 0.0000001046304

Abbildung 4: Pearson Chi Quadrat Test und Fishers exact Test zur Abhängigkeit von Ulzeration des Primärtumors und der Positivität des WLK, Mit signifikantem Ergebnis

Angiolymphatische Invasion. Bei insgesamt 106 Patient:innen wurden Aussagen über die angiolymphatische Invasion gemacht. Eine angiolymphatische Invasion wurde bei 13,2 % (14/106) der Tumore nachgewiesen. Bei positivem WLK wiesen 31,03 % (9/29) eine angiolymphatische Invasion auf, während 68,97 % (20/29) keine angiolymphatische Invasion zeigten. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei negativem WLK, dass bei 6,49 % (5/77) eine angiolymphatische Invasion vorhanden war, während das bei 93,50 % (72/77) nicht der Fall war. In der Unabhängigkeitsanalyse mittels Chi-Quadrat-Test und Fisher's exact Test zeigte sich der Zusammenhang zwischen der Angioinvasion und der Positivität des WLK als hochsignifikant ($p < 0,0022$) (Abbildung 5).

angiolymphatische.Invasion vs. positive.SN		
	ja	nein
ja	9	5
nein	20	72

Pearson's Chi-squared test with simulated p-value (based on 5000 replicates) X-squared = 11.06783 , p-value = 0.0019996

Fisher's Exact Test for Count Data 95 percent confidence interval: 1.686912 26.96296 , p-value = 0.002153702

Abbildung 5: Pearsons Chi Quadrat Test und Fishers exact Test zur Abhängigkeit zwischen der angiolymphatischen Invasion im Primärtumor und der Positivität des WLK. Mit signifikantem Ergebnis

Infiltrierende Lymphozyten. Bei insgesamt 70 Patient:innen wurden Aussagen über die infiltrierenden Lymphozyten gemacht, von denen zwei jedoch keinen detektierbaren WLK hatten. Hier zeigten sich bei 8,8 % (6/68) keine infiltrierenden Lymphozyten, bei 17,65 % (12/68) viele infiltrierende Lymphozyten und bei der Mehrzahl 73,53% (50/68) zeigten sich wenige infiltrierende Lymphozyten. In der Unabhängigkeitsanalyse mittels

Chi-Quadrat-Test und Fisher's exact Test zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen infiltrierenden Lymphozyten und der Positivität des WLK ($p = 0,94$ bzw. $0,609$) (Abbildung 6).

infiltrierende.Lymphozyten vs. positive.SN		
	ja	nein
nein	2	4
viele	3	9
wenige	9	41

Pearson's Chi-squared test with simulated p-value (based on 5000 replicates) X-squared = 0.9438448 , p-value = 0.6886623

Fisher's Exact Test for Count Data with simulated p-value (based on 5000 replicates) 95 percent confidence interval: , p-value = 0.6090782

Abbildung 6: Pearson Chi Quadrat Test und Fishers exact Test zur Abhängigkeit von infiltrierenden Lymphozyten des Primärtumors und der Positivität des WLK. Ohne signifikantes Ergebnis

Regression. Bei insgesamt 162 Patient:innen wurden Aussagen über eine Regression gemacht, von denen zwei jedoch keinen detektierbaren WLK hatten. Eine Regression wurde bei 24,1 % (39/162) der Tumore nachgewiesen. Bei positivem WLK wiesen 21,88 % (7/32) eine Regression auf, während 78,13 % (25/32) keine Regression zeigten. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei negativem WLK, dass bei 24,62 % (32/130) eine Regression vorhanden war, während das bei 75,38 % (98/130) nicht der Fall war. In der Unabhängigkeitsanalyse mittels Chi-Quadrat-Test und Fisher's exact Test zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Regression und der Positivität des WLK ($p = 0,105$ bzw. $0,821$) (Abbildung 7).

Regression vs. positive.SN		
	ja	nein
ja	7	32
nein	25	98

Pearson's Chi-squared test with simulated p-value (based on 5000 replicates) X-squared = 0.1055022 , p-value = 0.8122376

Fisher's Exact Test for Count Data 95 percent confidence interval: 0.2858687 2.296102 , p-value = 0.8214148

Abbildung 7: Pearson Chi Quadrat Test und Fishers exact Test zur Abhängigkeit zwischen Regression des Primärtumors und der Positivität des WLK. Ohne signifikantes Ergebnis

Subtypen des Melanoms. Die häufigsten beiden Subtypen des malignen Melanoms waren das SSM mit 51,7% (n=181) und das NMM mit 20,6% (n=72) (Tabelle 12).

Tabelle 12: deskriptive Statistik zur Verteilung der histologischen Subtypen des Melanoms in der gesamten Patient:innen-Kohorte

Subtyp	
ALM	17 (4.9%)
amelanotisch	10 (2.9%)
CUP	1 (0.3%)
desmoplastisch	3 (0.9%)
diverse	46 (13.1%)
LMM	15 (4.3%)
mucosal	1 (0.3%)
NMM	72 (20.6%)
spindelzellig	4 (1.1%)
SSM	181 (51.7%)

Mutationen. Des Weiteren wurden Daten über die Mutationen des malignen Melanoms gesammelt. Bei 134 Patient:innen konnten Aussagen zum BRAF-Mutationsstatus getroffen werden, bei 123 Patient:innen über den NRAS-Status und bei 120 Patient:innen über den PD1-Status. Hieraus ergab sich bei 47 % eine BRAF-Mutation und bei 53 % keine BRAF-Mutation. Bezüglich der NRAS-Mutation waren 23,6 % mutiert und 76,4 % nicht mutiert. Eine PD1-Mutation war bei 85 % positiv und bei 11,7 % negativ, bei 3,3 % konnte keine eindeutige Aussage getroffen werden. In der Unabhängigkeitsanalyse mittels Chi-Quadrat-Test und Fisher's exact Test zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen BRAF Mutation und Positivität des WLK ($p = 0,748$ bzw. $0,759$) sowie zwischen NRAS Mutation und Positivität des WLK ($p = 0,566$ bzw. $0,569$) (Tabelle 13).

Tabelle 13: deskriptive Statistik zur Verteilung der Mutationen des Primärtumors in der gesamten Patient:innen-Kohorte

BRAF	
ja	63 (47.0%)
nein	50 (53.0%)
NRAS	
ja	29 (23.6%)
nein	69 (76.4%)
PD.1 positiv	
0	4 (3.3%)
negativ	14 (11.7%)
positiv	102 (85.0%)

4.4 Kapselbeteiligung, MTD und TPD des WLK

Zur weiteren histologischen Beurteilung des WLK wurden die Kriterien der Kapselbeteiligung, des maximalen Tumor Diameters (maximum tumor diameter, (MTD)) und die Tumordinfiltrationstiefe (tumor penetrative depth, TPD) im WLK herangezogen. Es zeigte sich zwischen Kapselbeteiligung im WLK und Tumordicke des Primärtumors (Breslow Index), sowie zwischen Kapselbeteiligung und Alter keine signifikante Korrelation (Abbildung 8&9). Es zeigten sich jedoch signifikante Zusammenhänge zwischen Kapselbeteiligung und MTD und Kapselbeteiligung und TPD (Abbildung 10&11). Des Weiteren zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Tumordicke und TPD, sowie zwischen Tumordicke und MTD (Abbildung 12&13).

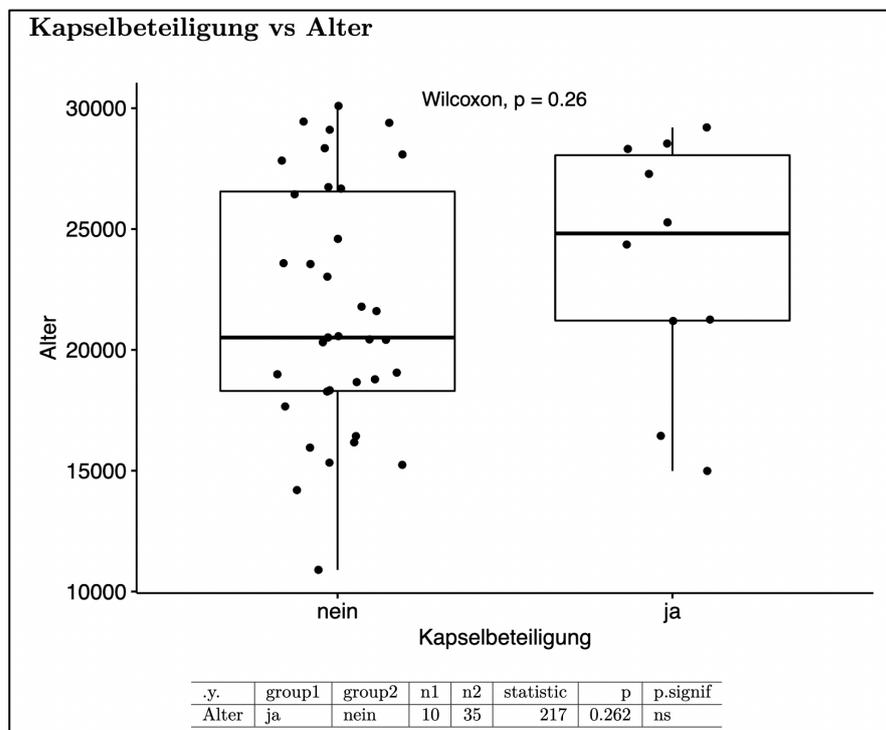


Abbildung 8: ANOVA-Varianzanalyse zur Abhängigkeit zwischen der Kapselbeteiligung und des Alters der Patient:innen. Ohne signifikantes Ergebnis

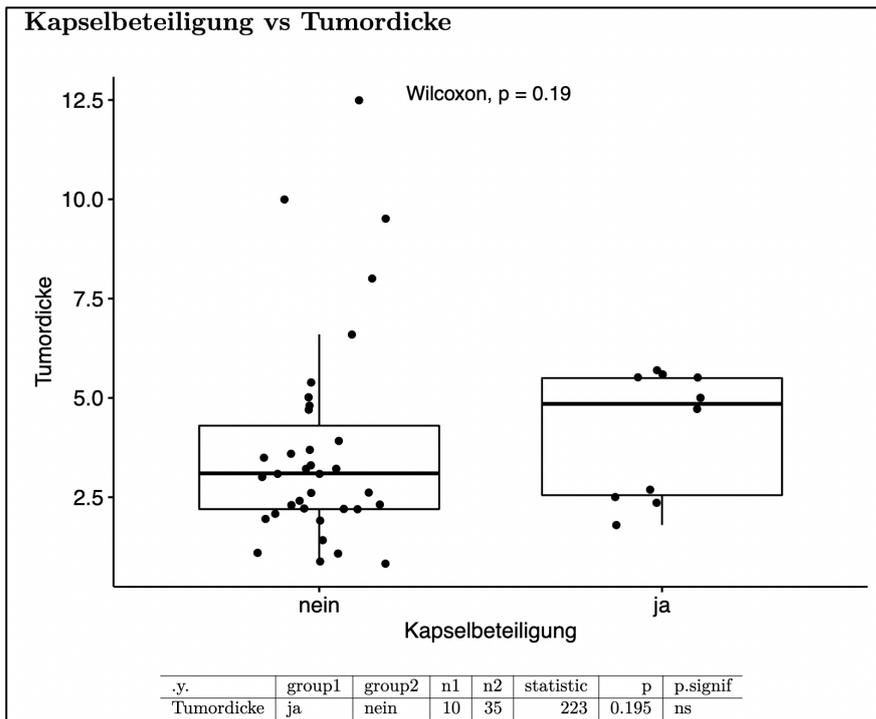


Abbildung 9: ANOVA-Varianzanalyse zur Abhängigkeit zwischen der Kapselbeteiligung und der Tumordicke des Primärtumors. Ohne signifikantes Ergebnis

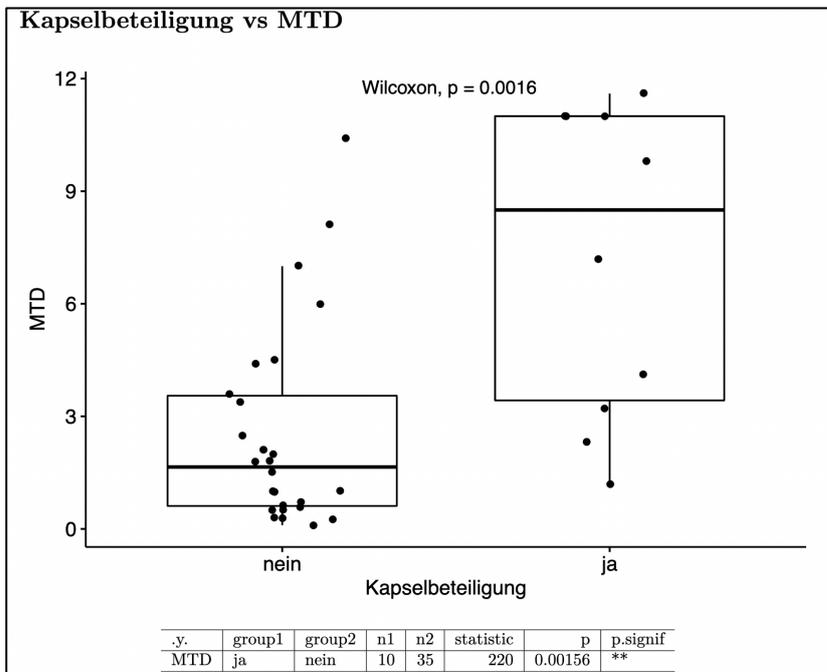


Abbildung 10: ANOVA-Varianzanalyse zur Abhängigkeit zwischen der Kapselbeteiligung und der MTD des WLK. Mit signifikantem Ergebnis

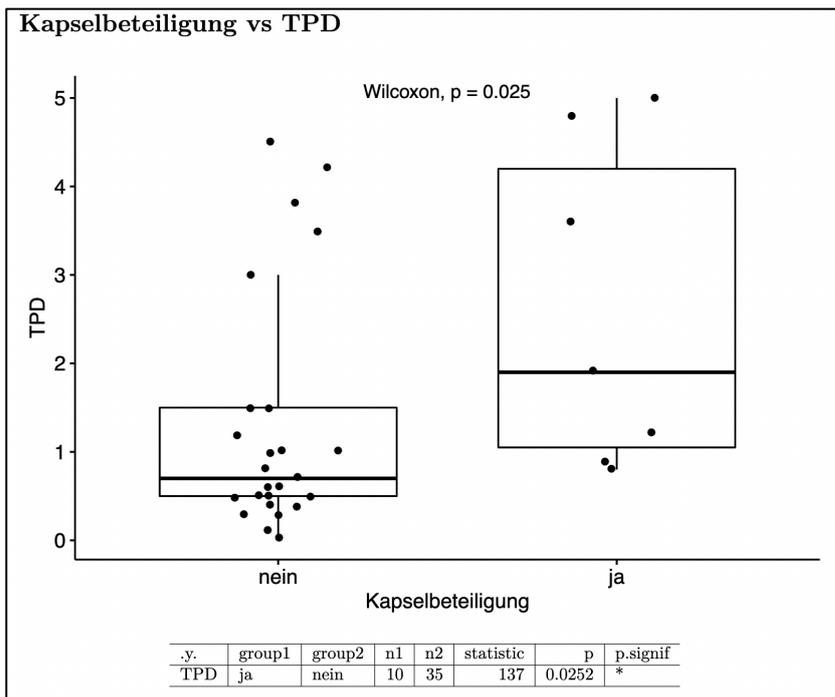


Abbildung 11: ANOVA-Varianzanalyse zur Abhängigkeit zwischen der Kapselbeteiligung und der TPD des WLK. Mit signifikantem Ergebnis

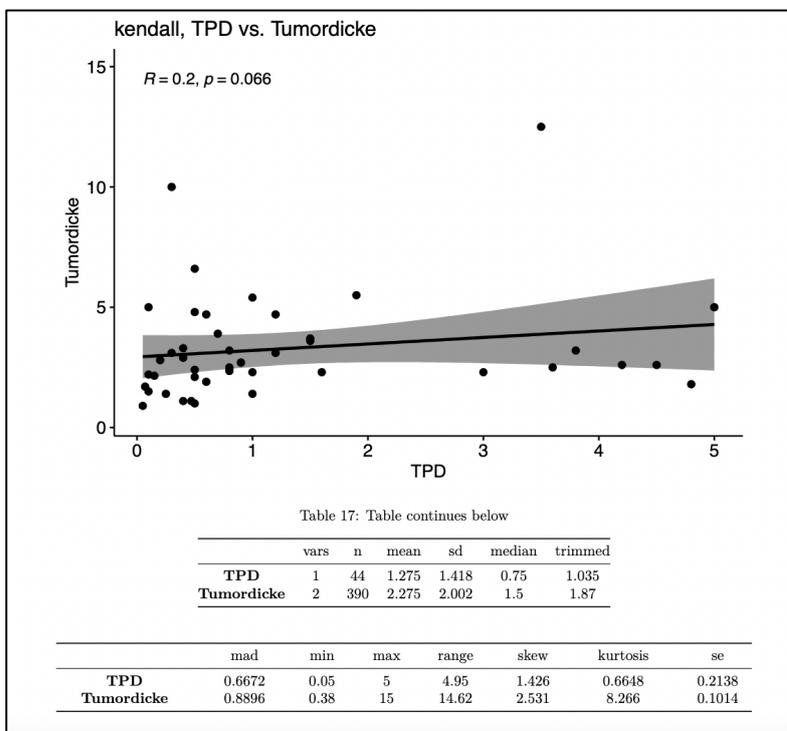


Abbildung 12: graphische Darstellung des Korrelationstest kendall zwischen der Tumordicke des Primärtumors und der TPD des WLK. Ohne signifikante Korrelation

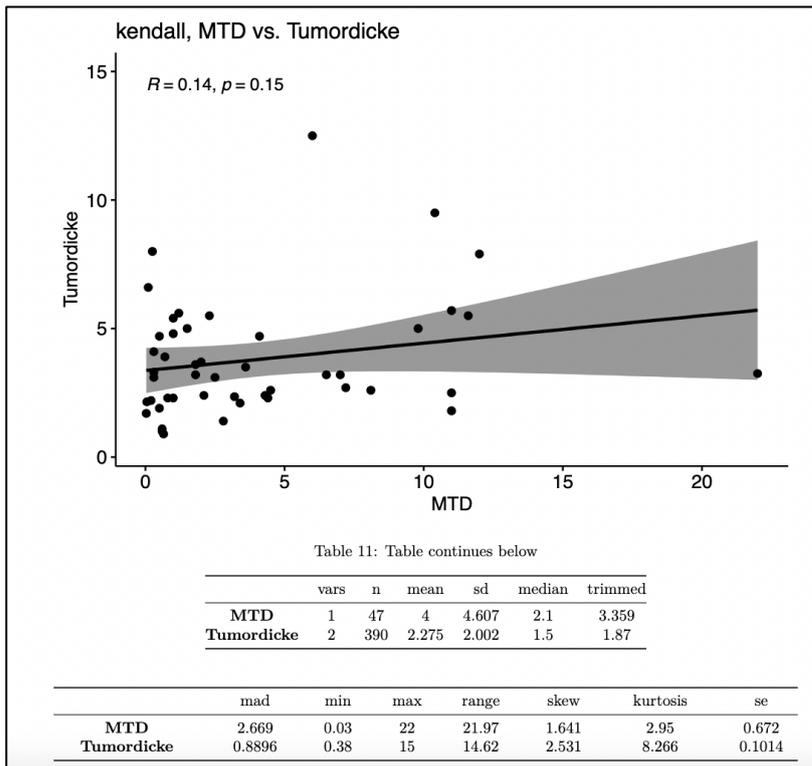


Abbildung 13: graphische Darstellung des Korrelationstest kendall zwischen der Tumordicke des Primärtumors und der MTD des WLK. Ohne signifikante Korrelation

5 Diskussion

Ausgangspunkt der vorliegenden Dissertation war die Fragestellung, ob Parameter des Primärtumors und Patient:innencharakteristika die Ergebnisse der Sentinel-Lymphknotenbiopsie ersetzen können. Hierzu wurden die Daten aller Patientinnen und Patient:innen, die an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf eine Wächter-Lymphknotenbiopsie (WLKB) bei malignem Melanom erhalten hatten, erhoben und mit statistischen Methoden ausgewertet. Von insgesamt 404 Patient:innen mit WLKB wiesen 79 Patient:innen einen positiven und 311 Patient:innen einen negative WLK auf, bei 14 Patient:innen konnte während der OP kein WLK detektiert werden. Zahlreiche klinische und histologische Parameter des Primärtumors wurden daraufhin untersucht, ob eine relevante Korrelation zur Positivität oder Negativität bzgl. des später erhobenen Ergebnisses der WLKB bestand. Für die Gesamttumordicke des malignen Melanoms und die Ulzeration des Primärtumors zeigte sich eine statistisch hochsignifikante Korrelation. Dies ist kein überraschender Befund, da die überragende prognostische Bedeutung der Gesamttumordicke und der Ulzeration beim malignen Melanom beide Parameter in der AJCC/TNM-Klassifikation enthalten sind (Mahul B. et al., 2017). Im Licht der Entwicklungen der letzten Jahre in der Therapie des malignen Melanoms gewinnt dieser Befund jedoch erneut an Bedeutung. Radikale Lymphadenektomien sind generell nicht therapeutisch effektiv und auch die radikale Lymphadenektomie bei positivem WLK scheint bzgl. des Überlebens keine Vorteile zu bieten, so dass dieses Verfahren weitgehend verlassen ist (Cascinelli et al., 1998; Cm et al., 2000; Morton et al., 2014). Andererseits hat die Therapie des malignen Melanoms durch immunologische und zielgerichtete Therapien so entscheidende Fortschritte gemacht, dass es in greifbare Nähe gerückt ist, Hochrisikomelanome adjuvant so effektiv und nebenwirkungskontrolliert zu therapieren, dass eine Unterscheidung in WLK-positive und WLK-negative Patientinnen und Patient:innen nicht mehr erforderlich sein könnte (Nakamura, 2019). Insoweit erhärten die Ergebnisse dieser Dissertation die ursprüngliche Annahme, dass die WLKB in Zukunft weniger häufig durchgeführt werden und durch adjuvante Therapien für Hochrisikomelanome ersetzt werden könnte. Bestätigt wird dies vor allem dadurch, dass in dieser Arbeit lediglich bei 17,56 % der Patient:innen mit WLKB ein positiver WLK detektiert wurde. Des Weiteren wird die Annahme dadurch bekräftigt, dass die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab nun auch für Melanome im Stadium II durch die

europäische Arzneimittel Agentur (EMA) zugelassen worden ist. Darüber hinaus wird zurzeit eine klinische Studie durchgeführt um die Wirksamkeit von Nivolumab bei Melanomen im Stadium II aufzuzeigen. Hier wird erwartet das die adjuvante Therapie mit Nivolumab nach Risikoanalyse des Primärtumorgewebes mittels Genexpressionsanalyse vielversprechende Ergebnisse zeigt (NCT04309409)(Schadendorf, 2022).

5.1 Die prognostische Bedeutung der Gesamttumordicke beim malignen Melanom (Breslow-Index)

5.1.1 Alexander Breslow² und sein Index

Alexander Breslow wurde im Jahr 1928 in New York City geboren. Er absolvierte ein Studium der Humanmedizin an der University of Chicago (“Dr. Alexander Breslow, Pathology Chief at GWU,” n.d.; “In praise of Alexander Breslow,” 1984). Erste Schritte seiner ärztlichen Weiterbildung führten ihn an das U.S. Public Health Service in Baltimore und an das National Cancer Institute in Bethesda. Darauf folgte eine Facharztweiterbildung in Pathologie am Massachusetts General Hospital in Boston. Von 1959-1961 war Breslow „Instructor“ für Pathologie an der University of Washington in Seattle. Von 1961 bis zu seinem Tod am 20.07.1980 war er in unterschiedlichen Positionen an der George Washington University und am George Washington Medical Center in Washington, D.C., tätig, zuletzt als „Chief of Surgical Pathology and Director of the Division of Anatomic Pathology“. Zentrales Forschungsthema seiner wissenschaftlichen Arbeiten war die Histopathologie und Klassifikation des malignen Melanoms, die in seiner Hauptarbeit “Thickness, cross-sectional areas, and invasion depth in the prognosis of cutaneous melanoma“ kulminierte (Breslow, 1979). In dieser Arbeit schrieb er als Resumee: „Prognosis of cutaneous melanoma appears in part to be a function of both tumor size and stage of invasion with tumor thickness the most significant measure of size. Stage II lesions and lesions less than 0.76 mm in maximal thickness are associated with a favorable prognosis and each identified 38 of 71 patients who remained free of disease for 5 or more years. Only 1 stage II lesion, 1.00 mm thick, subsequently metastasized. [...] These criteria are, of course, not absolute and one can expect on occasion to find a lesion less than 0.76 mm in maximal thickness which will recur or metastasize. [...] Thirty-five of our 98 patients underwent prophylactic node

² Zur Beschreibung der Biographie von Alexander Breslow wurden der Artikel „In praise of Alexander Breslow“ und der Artikel „Dr. Alexander Breslow, Pathology Chief at GWU“ vom 23.07.1980 in der Washington Post herangezogen.

dissection. All 12 who were in this favorable group (<0.76 mm, Anmerkung L.V. Goerdts) had negative nodes [...]”. An dieser schon vor über 50 Jahren getroffenen Aussage hat sich nichts Wesentliches geändert, einschließlich der Beurteilung, dass die Gesamttumordicke aufs engste mit einer negativen „prophylaktischen“ Lymphknotendisektion einhergeht. Damit bestätigt unsere Erhebung erneut diese prognostische Aussagefähigkeit der Tumordicke nach Breslow beim Melanom.

5.1.2 Studien zur Korrelation des Breslow-Index und der Ergebnisse der Wächterlymphknotenbiopsie

Im Rahmen einer systematischen Pubmed-Recherche mit den Suchbegriffen „Breslow [TI] OR tumor thickness [TI] OR tumor depth [TI] AND melanoma [TI]“ wurden am 04.06.2022 182 Publikationen gefunden. Diese Publikationen beleuchten alle relevanten Fragen zum Breslow-Index bis hin zur Frage seiner Ersetzbarkeit durch dermatoskopische Kriterien (Rodríguez-Lomba et al., 2021), Computer-gestützte Imaging-Verfahren (Papadakis et al., 2021) oder den vielfältigen Auswirkungen der Covid19-Pandemie auf die Tumordicke des malignen Melanoms und die entsprechenden medizinischen und medizinsoziologischen Folgerungen, die daraus abzuleiten sind (Kostner et al., 2022). Erweitert man die Suche in Pubmed um den Suchbegriff „AND sentinel [TI]“ findet man 23 Publikationen (Blaheta et al., 2001, 1999; Bogenrieder et al., 2011; Caracò et al., 2004; Doumas et al., 2010; Esmaeli et al., 2019, 2006; Greenwald et al., 2018; Hayashi et al., 2009; Jf and Hm, 2004; Lo et al., 2019; Mays et al., 2010; Munsch et al., 2014; Nowecki et al., 2008; Paek et al., 2007; Quarto et al., 2013; Schmidt et al., 2009; Sr et al., 2013; Stadius Muller et al., 2001; Stiegel et al., 2018; Stiegel and Vij, 2018; Stitzenberg et al., 2004; Willi et al., 2007). Im Rahmen dieser Publikationen findet eine intensive Diskussion darüber statt, ob der Breslow-Index, ggf. ergänzt um andere Parameter, dieselbe prognostische Aussagekraft hat wie die WLKB oder ihr sogar überlegen ist. Insbesondere Stiegel E et al (Stiegel et al., 2018), Freeman SR et al (Sr et al., 2013) und Walker RJB et al (Walker et al., 2022) zeigen, dass der Breslow-Index die WLKB ersetzen kann. Greenwald E et al (Greenwald et al., 2018) widersprechen, insbesondere mit dem Argument, dass Patient:innen mit positivem WLK adjuvante Therapien zur Verfügung standen und stehen, während dies für Hochrisikomelanom-Patient:innen nicht der Fall sei, was die Studienergebnisse verzerre. Zudem würde bei Ersetzen der WLKB durch den Breslow-Index aufgrund der fehlenden Studienlage Patient:innen, lebensrettende Therapien aufgrund der nicht durchgeführten WLKB vorenthalten werden müssen. Dies gilt jedoch lediglich für Patient:innen, deren

Überlebenschancen aufgrund eines positiven WLKB-Befundes eigentlich durch eine adjuvante Therapie verbessert werden könnte. Die Diskussion wird nun durch die Zulassung der PD-1 Antikörpertherapie in Stadium II neu entfacht. Von ideologischem Ballast befreit, scheint es jedoch so zu sein, dass die Studienlage zeigt, dass Parameter des Primärtumors die WLKB als prognostischen Parameter ersetzen können. Auch die Befunde in dieser Dissertation legen dies nahe, obwohl auch hier aufgrund des Patient:innenkollektivs und der Methodik ein Bias durch adjuvante Therapien nicht ausgeschlossen werden kann. Das Argument der adjuvanten Therapierbarkeit von Patient:innen mit Hochrisikomelanomen wird dabei in Zukunft durch die Ergebnisse der adjuvanten Studien bei Patient:innen mit Hochrisikomelanomen geklärt werden (siehe unten).

5.2 Die prognostische Bedeutung der Ulzeration beim malignen Melanom

5.2.1 Prognostische Bedeutung der Ulzeration beim malignen Melanom

Im Rahmen einer systematischen Pubmed-Recherche mit den Suchbegriffen „ulceration [TI] AND melanoma [TI]“ findet man am 04.06.2022 63 Publikationen. Interessanterweise datiert die erste Arbeit aus dem Jahr 1953, also weit vor den Arbeiten von Breslow (Tompkins, 1953). Tompkins stellt die hohe Bedeutung der Ulzeration heraus und schreibt: „In a highly selected series of forty-six cases of primary melanoma, the grave prognostic significance of ulceration was shown. As a single prognostic sign, ulceration was found to apply regardless of site of origin or sex of the patient but it was related to the size of the tumor.“ Tompkins³ war wie später Breslow Pathologe mit Interesse am Melanom. Tompkins wurde am 30.05.1913 in Millbrook, N.Y. geboren und verstarb am 22.08.2008 in Albany, N.Y. Er studierte an der Cornell University und am Albany Medical College. Seine Weiterbildungszeit in Pathologie absolvierte er am New England Deaconess Hospital in Boston und am Albany Medical Center. Im 2. Weltkrieg war er als Armee-Pathologie in Italien stationiert. Von 1946-1968 war er in unterschiedlichen Positionen, zuletzt als Direktor, in der Division of Laboratories and Research am New York State Department of Health tätig. Danach und bis zum Ende seiner Karriere war Tompkins Professor of Pathology am Albany Medical College und

³ Zur Beschreibung der Biographie von Victor N. Tompkins der Artikel „Victor Tompkins Orbitalary“, veröffentlicht von der Albany Times Union am 04.09.2008, herangezogen.

Chefarzt für Clinical Pathology am Veteran's Administration Hospital in Albany (“Dr. Victor N. Tompkins Obituary (2008) Albany Times Union,” n.d.). Im Gegensatz zu Breslow geriet seine bahnbrechende Arbeit von 1953 jedoch schnell in Vergessenheit.

Erst in den Jahren 1978 und 1979 erschienen wieder zwei Arbeiten von Larsen und Grude, die die Ulzeration als prognostischen Parameter in ihre Auswertungen mit einbezogen (Larsen and Grude, 1979, 1978). Auch C. M. Balch griff das Thema dann auf (Balch et al., 1980) und schrieb: „Since ulceration appears to have such an important influence on survival rates, this parameter should be considered as a stratification criterion in clinical trials and accounted for when analyzing results of melanoma treatment“. Ende des zwanzigsten Jahrhunderts wurde die Datenlage bzgl. der Ulzeration umfangreicher, so dass sich das AJCC 2001 entschloss, die Ulzeration in die Klassifikation des malignen Melanoms aufzunehmen. Auf dieser Basis wurden zahlreiche Studien zur Ulzeration als prognostischem Parameter möglich, zuerst von Eigentler (Eigentler, Tk et al., 2004)(Eigentler, Tk et al., 2004) mit Daten aus dem Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Seither hat eine Flut von Arbeiten die Ulzeration als prognostischen Marker etabliert und inzwischen werden auch Arbeiten publiziert, die einen biologischen Zusammenhang zwischen der Differenzierung des Melanoms und seine parakrinen Faktoren (TGF- β), der epidermalen Differenzierung (Verlust von AMBRA1) und dem Entstehen der Ulzeration aufdecken (Cosgarea et al., 2022). Insofern war Tompkins seiner Zeit weit voraus. Die Ulzeration hat sich als wesentlicher und leicht zu erhebender prognostischer Parameter des Primärtumors beim malignen Melanom dauerhaft etabliert.

5.2.2 Studien zur Korrelation der Ulzeration und der Ergebnisse der Wächterlymphknotenbiopsie

Erweitert man die oben angeführte Pubmed-Suche mit den Suchbegriffen „ulceration [TI] AND melanoma [TI]“ um „AND sentinel [TI]“ findet man am 04.06.2022 nur 7 Publikationen (de Vries et al., 2011; Esmaeli et al., 2019; Fa et al., 2004; Faut et al., 2017; Munsch et al., 2014; Namikawa et al., 2018; Niakosari et al., 2008). Drei von diesen Studien kommen zu der Feststellung, dass die Ulzeration ein prädiktiver Faktor für die Positivität des WLK ist (Fa et al., 2004; Munsch et al., 2014; Niakosari et al., 2008). Unsere Ergebnisse im Rahmen der Dissertation bestätigen diese Befunde erneut an einem großen Patient:innenkollektiv. Von besonderem Interesse ist dabei jedoch, dass darüber hinaus gezeigt werden konnte, dass die Ulzeration auch ein prognostischer Parameter für

das Wiederauftreten der Erkrankung bei negativem WLK-Status ist (Faut et al., 2017). In dieser Arbeit zeigte sich zudem, dass auch die Subtypisierung, in diesem Fall der Subtyp Noduläres Melanom, nicht ohne prognostische Bedeutung bei negativem WLK-Status ist, so dass sich auch hier eine genauere Analyse aufdrängt, um mehr Parameter als Ersatz für die WLKB heranziehen zu können.

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass mit der Analyse von Parametern des Primärtumors, die eine Korrelation mit dem Ergebnis der WLKB aufweisen und weiteren Parametern des Primärtumors, die prädiktiv für die Prognose auch der Patient:innen mit negativem WLK sind, ein Ersatz des WLKB in greifbare Nähe rückt, vorausgesetzt, die therapeutischen Studien zeigen eine Gleichwertigkeit der adjuvanten Therapie bei Hochrisikomelanomen im Vergleich zu Melanomen mit positivem WLK. Darüber hinaus würde es durch einen Ersatz der WLKB zu einer Einsparung nicht nur der Operation an sich kommen, was allein schon einen volkswirtschaftlichen Vorteil hätte, sondern auch die damit verbundenen Nebenwirkungen für die Patient:innen und ebenso die psychische Belastung reduzieren.

5.3 Adjuvante Therapie

5.3.1 Frühadjuvant oder spätadjuvant?

Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen wie oben ausgeführt, dass Gesamttumordicke und Ulzeration mit einem positiven Befund der WLKB signifikant korrelieren, so dass die WLKB in Zukunft verzichtbar erscheinen könnte. Hinzu kommt, dass Melanome im Stadium IIIA in Abhängigkeit von der Größe des Tumorinfiltrats im WLK eine unterschiedliche Prognose aufweisen und zahlreiche Melanome im Stadium II trotz negativen WLK-Ergebnisses metastasieren.

Wenn aber die WLKB kein ausreichendes Kriterium ist, um eine therapeutische Entscheidung für eine adjuvante Therapie zu treffen, stellt sich die Frage der Indikation zur adjuvanten Therapie im Stadium II des Malignen Melanoms. Hierzu haben Grob JJ et al. (Grob et al., 2018) wichtige Überlegungen angestellt. In der genannten Arbeit wird vorgeschlagen, zwischen früher adjuvanter und später adjuvanter Therapie zu unterscheiden. Als frühadjuvant wird eine adjuvante Therapie beim Melanom bezeichnet, bei der Primärmelanome mit im Stadium IV als effektiv erwiesenen Behandlungsschemata therapiert werden, die weder klinisch noch radiologisch

nachweisbare Metastasen zeigen. Als spätadjuvant werden Therapien bezeichnet, die bei Patient:innen durchgeführt werden, die klinisch oder radiologisch erkennbare Metastasen aufweisen, die chirurgisch entfernt werden konnten. Nach der derzeit geltenden AJCC Klassifikation wären Patient:innen im Stadium I und II bzgl. einer adjuvanten Therapie als frühadjuvant zu bezeichnen, ab Stadium III als spätadjuvant. Unklar bleibt dabei bisher, wie das Stadium IIIA zu werten wäre, das insgesamt eine bessere Prognose aufweist als das Stadium IIC (Mahul B. et al., 2017).

Hinsichtlich der frühadjuvanten Therapie des Melanoms liegen die Vorteile eines solchen Vorgehens im besseren Ansprechen des Tumors auf die adjuvante Therapie in einem frühen, nicht offen metastatischen Stadium der Erkrankung. Zudem treten entgegen der allgemeinen Erwartung aufgrund der insgesamt hohen Anzahl der betroffenen Patient:innen absolut die meisten Todesfälle beim Malignen Melanom bei Patient:innen im Stadium I und II der Erkrankung auf, obwohl die prozentuale Mortalität (2-10 %) vergleichsweise klein ist. Insofern müsste eine hohe Zahl von Patient:innen im Stadium I und II behandelt werden, die keinen Progress entwickeln würden und bei denen dennoch zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten könnten. Dieses letztere Problem könnte durch eine Reduktion der Dosis der Medikamente oder der Dauer der frühadjuvanten Therapie verbessert werden. Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie können komplexe immunvermittelte Krankheitsbilder sein. Diese sogenannten immunvermittelten Nebenwirkungen (irAE, aus dem engl.: immune-related adverse events) können das gesamte Organsystem betreffen. Letztlich entscheidend ist jedoch, dass Gesamttumordicke und Ulzeration als Marker für Patient:innen mit einem hohen Risiko für das Auftreten einer offen metastatischen Erkrankung nicht ausreichen, obwohl sie - wie hier gezeigt - mit dem Ergebnis des WLKB hoch korreliert sind. Für die Indikationsstellung zu einer frühadjuvanten Therapie beim Hochrisikomelanom bedürfte es also jenseits der derzeitigen AJCC Klassifikation neuer Biomarker wie z.B. einer molekularen oder immunologischen Klassifikation (Walker et al., 2022). Derzeit erfolgt eine klinische Phase 3 Studie (NivoMela, NCT04309409) welche untersucht, ob eine adjuvante Behandlung mit Nivolumab das rezidiv-freie Überleben (RFS) bei Patient:innen mit Hochrisiko-Melanom im Stadium II im Vergleich zu einer reinen Beobachtung verbessert. Um Patient:innen mit Hochrisiko-Melanomen detektieren zu können wird zusätzlich zum AJCC-Staging und vor Randomisierung in Behandlungs-

oder Beobachtungsarme eine Risikoanalyse des Primärtumors mittels Genexpressionsanalyse durchgeführt (Schadendorf, 2022).

Obwohl vielen Patient:innen damit eine Heilung von ihrem malignen Tumorleiden ermöglicht werden könnte, gibt es bisher kaum Studien zur frühadjuvanten Therapie des Malignen Melanoms. Bei einer Pubmed Recherche am 11.06.2022 mit den Suchbegriffen „melanoma [TI] AND adjuvant [TI]“ erhält man 1.020 Resultate und grenzt man diese weiter auf „AND stage III“ ein, bleiben immer noch 98 Publikationen, was die hohe Wichtigkeit des Themas anzeigt. Führt man die Pubmed Recherche jedoch mit den Suchbegriffen „melanoma [TI] AND adjuvant [TI] AND stage II“ durch, findet man nur 31 Publikationen. Nur eine Publikation hat dabei eine frühadjuvante Therapie mit einem modernen Checkpoint-Inhibitor zum Inhalt; es handelt sich dabei um die Beschreibung der Methodik der Keynote-716 Studie (Luke et al., 2020). Die Ergebnisse der Keynote-716-Studie sind gerade erschienen und zeigen – wie erwartet - eine beträchtliche Reduktion der Mortalität bei handhabbarem Nebenwirkungsprofil (Luke et al., 2020). Da die Publikation dieser Studie zur frühadjuvanten Therapie einen Boom an weiteren Studien auslösen dürfte, deren Ergebnisse zusammen erst zu einer ausgewogenen Beurteilung der frühadjuvanten Therapie des Melanoms führen werden, sollen im Folgenden die herausragenden Arbeiten zur spätadjuvanten Therapie des Malignen Melanoms im Stadium III/IV mit modernen Checkpoint-Inhibitoren oder einer kombinierten zielgerichteten Therapie besprochen werden (Eggermont et al., 2018; Long et al., 2017; Maio et al., 2018; Weber et al., 2017).

5.3.2 Spätadjuvante Therapien

Spätadjuvante Therapien haben Verbesserungen beim rezidivfreien Überleben und beim Überleben ohne Fernmetastasen gezeigt, nicht aber beim Gesamtüberleben. Auch dieser Befund unterstreicht erneut, dass frühadjuvante Therapien gerade beim Gesamtüberleben ein großes Potential besitzen könnten (Stegh et al., 2021).

5.3.2.1 Immuncheckpoint-Inhibitoren⁴

Führende Vertreter der Immuncheckpoint-Inhibitoren sind der CTLA-4 Antikörper Ipilimumab (IPI), und die beiden PD-1 Antikörper Nivolumab (Nivo) und Pembrolizumab (Pembro).

⁴ Die Darstellung der spätadjuvanten Therapieoptionen lehnt sich eng an die Empfehlungen der gültigen S3-Leitlinie an.

Ipilimumab. Ipilimumab (IPI) ist ein monoklonaler Antikörper, der das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen (CTLA-4) blockiert. Diese Blockade führt zu einer verstärkten Aktivierung und Proliferation von T-Zellen. In der Phase III Studie von Eggermont et al. wurden Patient:innen mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium III mit IPI (10mg/kg KG) oder Placebo behandelt (Eggermont et al., 2016). Die Studie zeigte eine signifikante Verlängerung des Rezidiv-freien Überlebens, des Gesamtüberlebens und des Fernmetastasen freien Überlebens für die IPI-Kohorte im Gegensatz zu der Placebo-Kohorte. Jedoch führte die Therapie mit IPI bei 41,6% der Patient:innen zu schweren (CTCAE Version 5 Grad 3 oder 4) immunvermittelten Nebenwirkungen, im Gegensatz zu der Placebo-Kohorte mit nur 2,7% der Patient:innen. In Bezug auf die unerwünschten Arzneimittel-Nebenwirkungen (UAW) zeigte die North American Intergroup E1609 Studie, dass IPI in einer Konzentration von 3 mg/kg weniger toxisch war und weniger UAWs auftraten, als bei einer Dosis von 10 mg/kg (36% vs. 58%) (Tarhini et al., 2020). Des Weiteren zeigte die Studie, dass eine Therapie mit 3 mg/kg IPI im Vergleich zu einer Interferon alpha (IFN)-Behandlung zu einer signifikanten Verbesserung des Overall Survivals (OS) sowie zu einem positiven, aber nicht signifikanten, Trend in Richtung eines besseren Relapse/ Recurrence Free Survival (RFS) führt. Hinzu kommt, dass die Therapie mit IPI 10 mg/kg toxischer war, aber keine verbesserte Wirksamkeit aufwies, als die Therapie mit IFN.

Nivolumab. Die randomisierte Doppelblindstudie CheckMate 238 untersuchte die Wirksamkeit des Anti-PD-1Antikörpers Nivolumab für die systemische Therapie des Melanoms in Patient:innen mit Stadium IIIB/ C und IV. Weber J. et al. zeigten in dieser Studie die Überlegenheit der Therapie mit Nivolumab im Vergleich zur Behandlung mit IPI. Neben dem primären Endpunkt des RFS wurden außerdem das OS und das Auftreten von UAWs als sekundäre Endpunkte festgelegt. Es wurden insgesamt 906 Patient:innen in die Studie aufgenommen und über 12 Monate entweder mit Nivo 3 mg/kg oder IPI 10 mg/kg behandelt. Dabei zeigte sich, dass die adjuvante Therapie mit Nivolumab zu einem signifikant besseren RFS führte als die Therapie mit IPI (RFS nach 12 Monaten: 70 % vs. 60 %; 24 Monate: 63 % vs. 50 %). Des Weiteren konnte eine bessere Verträglichkeit mit weniger schweren Nebenwirkungen (14,4 % vs. 45,9 %) und einer geringeren Anzahl von Behandlungsabbrüchen aufgrund von UAWs festgestellt werden (9,72 % vs. 42,6 %) (Ascierto et al., 2020; Weber et al., 2017, 2019). Das darauffolgende 4-Jahres-Follow-up der Checkmate 238-Studie zeigte ein anhaltendes RFS mit weniger UAWs in der

Nivolumab-Gruppe im Gegensatz zur IPI-Gruppe (RFS 51,7 % vs. 41,2 %; HR: 0,71; $p = 0,0003$; OS 77,9 % vs. 76,6 %; HR: 0,87; $p = 0,31$) (Ascierto et al., 2020). Dennoch wurden keine signifikanten Unterschiede im OS zwischen IPI und Nivolumab beobachtet, was an unterschiedlichen Folgetherapien und der Tumorprogression liegen könnte (Ascierto et al., 2020).

Pembrolizumab. Eggermont et al. untersuchten in der KEYNOTE-054 Studie die Wirksamkeit der adjuvanten Pembrolizumab-Therapie bei Patient:innen mit Melanom im klinischen Stadium IIIA-IIIC und WLK-Metastasen > 1 mm. Die Patient:innen wurden randomisiert in zwei Kohorten eingeteilt, wobei eine Gruppe Pembrolizumab 200 mg und die andere Gruppe ein Placebo jeweils alle 3 Wochen über 12 Monate mit insgesamt 18 Zyklen erhielt. Dabei führte die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab zu einer signifikanten Verlängerung des RFS im Vergleich zur Placebo-Gruppe. In der anschließend veröffentlichten 3,5-Jahres-Nachbeobachtung der klinischen Studie KEYNOTE-054 zeigte sich eine signifikante Verbesserung des RFS und des Fernmetastasen-freien Überlebens (engl. distant-metastasis-free survival, DMFS) bei der Pembrolizumab-Kohorte im Vergleich zur Placebo-Kohorte (RFS 59,8 % vs. 41,4 %; DMFS, (65,3 % vs. 49,4 %)) (Eggermont et al., 2021). Interessanterweise zeigten sich in Bezug auf das RFS keine signifikanten Unterschiede in den vordefinierten Untergruppen: Alter (> 65 Jahre), Tumorstadium (IIIA-C), PD-L1-Expression (PD-L1-positiv 65,3 % vs. PD-L1-negativ 56,9 %) oder BRAF-Mutationsstatus (BRAF-V600E/K-positiv 62,0 % vs. BRAF-Wildtyp 61,8 %) (Eggermont et al., 2020). Jedoch traten UAWs wie Müdigkeit (37,1 %), Hautreaktionen (28,3 %), Durchfall (19,1 %), sowie Behandlungsabbrüche in der Pembrolizumab-Kohorte häufiger auf (Eggermont et al., 2018). Garbe et al. werteten in ihrer Studie zwei unabhängige Datensätze von Patient:innen mit primärem Melanom im Stadium I und II im Hinblick auf ihre Überlebenswahrscheinlichkeit aus (Garbe et al., 2022). Dafür stellten sie die Kohorten des deutschen zentralen Melanomregisters (The Central Malignant Melanoma Registry – CMMR) der Kohorte des AJCCv8 gegenüber. Es zeigte sich, dass die melanomspezifischen Überlebensraten in den beiden CMMR-Kohorten in den Stadien I und II ungünstiger sind als die in der AJCCv8 veröffentlichten Daten. Es lässt sich demnach zusammenfassend sagen, dass es für Patient:innen mit Melanomen im Stadium IIB/C, für die ja jetzt die erste neue Immuntherapie in der adjuvanten Behandlung zugelassen wurde, nun auch bereits zusätzliche Daten zu den Überlebensraten für

Melanome im Stadium IIB/IIC gibt. Diese neuen Daten erlauben es nun die Diskussion über die Verwendung von Pembrolizumab für die adjuvante Behandlung zu vertiefen und zu verfeinern. Des Weiteren zeigt die Studie, dass auch Patient:innen mit einem Melanom Stadium IB/IIA ein erhebliches Rezidivrisiko aufweisen und hier weitere klinische Studien zur Frage einer etwaigen adjuvanten Therapie angeschlossen werden sollten (Garbe et al., 2022).

Kombinierte Checkpoint-Inhibitor Therapie: In der randomisierten, doppelblind, placebo-kontrollierten, Phase II Studie von Zimmer L. et al. wurden insgesamt 167 Patient:innen eingeschlossen, die ein Melanom im Stadium IV und keine Krankheitszeichen nach chirurgischer Exzision oder Radiotherapie hatten (Zimmer et al., 2020). Die Patient:innen wurden in drei unterschiedliche Behandlungsgruppen eingeteilt. Gruppe 1 Nivo plus IPI, Gruppe 2 Nivo allein und Gruppe 3 erhielt ein Placebo. In der Nivolumab-plus-Ipilimumab-Gruppe betrug das RFS nach 1 Jahr 75 % und nach 2 Jahren 70 %; in der Nivolumab-Gruppe betrug das RFS nach 1 Jahr 52 % und nach 2 Jahren 42 %; in der Placebo-Gruppe betrug das RFS 32 % (19-8-45-3) nach 1 Jahr und 14 % (5-9-25-7) nach 2 Jahren. UAWs Grad 3-4 wurden bei 71 % der Patient:innen in der Nivolumab-plus-Ipilimumab-Gruppe und bei 27 % der Patient:innen in der Nivolumab-Gruppe gemeldet. Die Studie zeigt damit, dass die adjuvante Therapie mit Nivolumab allein oder in Kombination mit Ipilimumab das rezidivfreie Überleben im Vergleich zu Placebo bei Patient:innen mit Melanom im Stadium IV ohne Krankheitszeichen signifikant verlängert (Zimmer et al., 2020).

5.3.2.2 Zielgerichtete BRAF/MEK-Inhibitoren

In den letzten Jahren hat die klinische Anwendung von BRAF-/MEK-Inhibitoren zu einer weitreichenden Verbesserung der therapeutischen Optionen für Patient:innen mit metastasiertem Melanom geführt. Etwa 40-60% aller Melanompatient:innen weisen eine BRAF-Mutation auf, dabei betrifft diese am häufigsten das Codon 600 (BRAF V600E oder V600K) (Davies et al., 2002). Durch diese Mutation wird der RAF-MEK-ERK-Signalweg aktiviert, der eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung und der Progression des Melanoms spielt (Schadendorf et al., 2018). 2011 wurden die BRAF/MEK-Inhibitortherapie mit Dabrafenib (Dab) und Trametinib (Tram) für das metastasierte Melanom zugelassen, 2018 folgte die Erweiterung der Indikation für die adjuvante Behandlung von Patient:innen mit einem Melanom im Stadium III. In der doppel-blinden, placebo-kontrollierten Phase III Studie von Long G. et al. zeigte sich eine

signifikante Verbesserung für die 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben (RFS) und fernmetastasierungsfreies Überleben (DMFS) im Vergleich zur Placebogruppe (58 % zu 38 %; HR: 0,47) nach einer Nachbeobachtungszeit von 2,8 Jahren (Long et al., 2017). In einer weiteren doppel-blinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Phase III Studie untersuchten Maio M. et al. (Maio et al., 2018) die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Vemurafenib 960 mg in der adjuvanten Behandlung von BRAF-positivem Melanom im Stadium IIC und III. In die Studie wurden 498 Patient:innen eingeschlossen und in zwei Kohorten randomisiert. Der primäre Endpunkt wurde als RFS definiert, sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS), DMFS, Verträglichkeit und Lebensqualität. Obwohl beide Kohorten positive Ergebnisse für Vemurafenib ergaben, wurde die Studie insgesamt als negativ bewertet, da in Kohorte 2 der zuvor festgelegte Endpunkt nicht erreicht worden war. Daraufhin wurde kein Antrag auf Zulassung von Vemurafenib für die adjuvante Therapie des Melanoms in Stadium III eingereicht.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass kutane Melanome mit einem Sicherheitsabstand von 1 bis 2 cm exzidiert werden. Die WLKB wird als Staging-Verfahren bei Patient:innen mit einer Tumordicke $\geq 1,0$ mm oder $\geq 0,8$ mm mit zusätzlichen histologischen Risikofaktoren durchgeführt, obwohl es bisher keinen eindeutigen Überlebensvorteil für dieses Vorgehen gibt. Therapeutische Entscheidungen bei Patient:innen im Stadium III/IV sollten in erster Linie von einem interdisziplinären onkologischen Team getroffen werden. Frühadjuvante Therapien werden sich vermutlich jetzt nach der Veröffentlichung der positiven Ergebnisse der Keynote-716-Studie rasch weiterentwickeln und den Patient:innen mit Hochrisikomelanomen im Stadium II zur Verfügung stehen (Eggermont et al., 2021; Luke et al., 2020; “S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms,” 2020). Spätadjuvante Therapien können bei Patient:innen im komplett residierten Stadium III und IV empfohlen werden und sind in erster Linie Anti-PD-1, unabhängig vom Mutationsstatus, oder alternativ Dabrafenib plus Trametinib für BRAF-mutierte Patient:innen. Bei Fernmetastasen (Stadium IV), ob reseziert oder nicht, ist immer eine systemische Behandlung angezeigt. Für die Erstlinienbehandlung, insbesondere bei Patient:innen mit BRAF-Wildtyp, ist eine Immuntherapie mit PD-1-Antikörpern allein oder bei nicht reduzierbaren Fernmetastasen in Kombination mit CTLA-4-Antikörpern in Betracht zu ziehen. Bei Melanomen im Stadium IV mit einer BRAF-V600 E/K-Mutation kann die Erstlinientherapie mit

BRAF/MEK-Inhibitoren als Alternative zur ICB angeboten werden. Bei Patient:innen mit primärer Resistenz gegen die ICB und mit einer BRAF-V600 E/K-Mutation soll diese Therapie als Zweitlinientherapie angeboten werden (“S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms,” 2020).

Um eine abschließende Aussage über die Ersetzbarkeit der WLKB durch Parameter des Primärtumors treffen zu können, fehlt es an therapeutischen Studien die zu mindestens eine Gleichwertigkeit der adjuvanten Therapie bei Hochrisikomelanomen im Vergleich zu Melanomen mit positivem WLK zeigen.

6 Zusammenfassung

Das kutane maligne Melanom ist ein hochmaligner von den Melanozyten ausgehender Hauttumor. Die möglichen Metastasierungswege sind lymphatisch und hämatogen. Bei einer Progression des Melanoms entwickeln sich bei ca. 70 % aller Patient:innen zuerst regionäre Lymphknotenmetastasen (Zapas et al., 2003). Der WLK ist der Ort der ersten Lymphknotenmetastasierung. Bei der WLKB handelt es sich um ein diagnostisches Mittel zur Abschätzung der Prognose und zur Stadieneinteilung mit unmittelbarem Einfluss auf die Nachsorge und Therapieentscheidungen. Zur adjuvanten Therapie sind seit kurzem auch das Stadium IIB und IIC, ohne Lymphknotenbeteiligung zugelassen. Hier stellt sich die Frage, ob die WLKB weiterhin erforderlich ist oder die Bestimmung bestimmter Charakteristika des Primärtumors zur Indikationsstellung einer adjuvanten Therapie hierfür ausreicht. Um diese Frage zu klären wurde eine retrospektive Datenerhebung mit anschließender statistischer Auswertung durchgeführt. Grundlage der vorliegenden Datenanalyse bildete die retrospektive Erhebung der Daten von Patient:innen die zwischen dem 01.01.2018 und dem 01.10.2021 an der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf eine WLKB erhalten haben. Die statistische Auswertung erfolgte mittels GraphPad PRISM und R.

Vor allem die Tumordicke und Ulzeration des Primärtumors sind als prognostische Parameter signifikant und weisen auf einen positiven WLK hin. Des Weiteren legte die Datenanalyse dar, dass lediglich 17,56 % der 404 Patient:innen mit WLKB einen positiven WLK hatten. Das durchschnittliche Alter der Patient:innen lag bei 60,9 Jahren. Männer (53,7 %) sind etwas häufiger betroffen als Frauen (46,3 %). Die durchschnittliche Tumordicke lag bei positivem WLK bei 3,3 mm, bei negativem WLK bei 2,0 mm. Die häufigste Lokalisation des malignen Melanoms zeigte sich am Torso/inguinal.

Eine Abschätzung mittels weiterer Risikofaktoren im Primärtumorgewebe kann künftig bei Hochrisikomelanomen zur Empfehlung einer adjuvanten Therapie führen, sodass eine Unterscheidung in WLK-positive und WLK-negative Melanompatient:innen nicht mehr erforderlich ist. Die Ergebnisse dieser Dissertation deuten darauf hin, dass die WLKB in naher Zukunft durch eine adjuvante Therapie für Hochrisikomelanome unabhängig vom WLK Status ersetzt werden könnte.

Abstract

Cutaneous malignant melanoma is a highly malignant skin tumor arising from melanocytes. The possible metastatic routes are lymphatic and hematogenous. Upon melanoma progression, approximately 70% of all patients primarily develop regional lymph node metastases. The sentinel lymph node (SLN) is the site of initial lymph node metastasis. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) therefore is a standard diagnostic tool for staging and for estimating prognosis in primary melanoma whose results directly impact on follow-up and treatment decisions, especially regarding adjuvant therapy. Recently, however, adjuvant therapy regimens have been approved already for stage IIB and IIC melanoma patients without lymph node involvement. Thus, the question arises whether SLNB is still necessary or whether the determination of certain characteristics of the primary tumor is sufficient for the indication of adjuvant therapy for this group of patients. To clarify this question, a retrospective data collection with subsequent statistical analysis was performed. Data were collected from patients who received SLNB at the Department of Dermatology and Venereology of the University Medical Center Hamburg Eppendorf between 01/01/2018 and 01/10/2021. Statistical analysis was performed using GraphPad PRISM and R.

In particular, tumor thickness and ulceration of the primary tumor turned out to be statistically significant as prognostic parameters, highly correlated with a positive SLN. Furthermore, the data analysis showed that only 17.56% of the 404 patients with SLNB had a positive SLN. The mean age of the patients was 60.9 years. Men (53.7%) were slightly more frequently affected than women (46.3%). The average tumor thickness was 3.3 mm for patients with a positive SLN and 2.0 mm for patients with negative SLN. The most frequent localization of cutaneous malignant melanoma was on the torso/inguinal.

Assessment of further risk factors in the primary tumor tissue of patients with primary cutaneous melanoma may in the future lead to the recommendation of adjuvant therapy for high-risk melanomas, so that a distinction between SLN-positive and SLN-negative melanoma patients may no longer be necessary. The results of this thesis suggest that SLNB may be replaced in the near future by adjuvant therapy for high-risk melanomas regardless of SLN status.

Literaturverzeichnis

Ali, Z., Yousaf, N., Larkin, J., 2013. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *EJC Suppl* 11, 81–91. <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2013.07.012>

Armstrong, B.K., Kricger, A., 1993. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res* 3, 395–401. <https://doi.org/10.1097/00008390-199311000-00002>

Ascierto, P.A., Del Vecchio, M., Mandalá, M., Gogas, H., Arance, A.M., Dalle, S., Cowey, C.L., Schenker, M., Grob, J.-J., Chiarion-Sileni, V., Márquez-Rodas, I., Butler, M.O., Maio, M., Middleton, M.R., de la Cruz-Merino, L., Arenberger, P., Atkinson, V., Hill, A., Fecher, L.A., Millward, M., Khushalani, N.I., Queirolo, P., Lobo, M., de Pril, V., Loffredo, J., Larkin, J., Weber, J., 2020. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21, 1465–1477. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30494-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30494-0)

Balch, C.M., Wilkerson, J.A., Murad, T.M., Soong, S.J., Ingalls, A.L., Maddox, W.A., 1980. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 45, 3012–3017. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800615\)45:12<3012::aid-cncr2820451223>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800615)45:12<3012::aid-cncr2820451223>3.0.co;2-o)

Bandarchi, B., Ma, L., Navab, R., Seth, A., Rasty, G., 2010. From melanocyte to metastatic malignant melanoma. *Dermatol Res Pract* 2010, 583748. <https://doi.org/10.1155/2010/583748>

Baum, C., Weiss, C., Gebhardt, C., Utikal, J., Marx, A., Koenen, W., Géraud, C., 2017. Sentinel node metastasis mitotic rate (SN-MMR) as a prognostic indicator of rapidly progressing disease in patients with sentinel node-positive melanomas. *Int J Cancer* 140, 1907–1917. <https://doi.org/10.1002/ijc.30563>

Blaheta, H.J., Paul, T., Sotlar, K., Maczey, E., Schitteck, B., Paul, A., Moehrl, M., Breuninger, H., Bueltmann, B., Rassner, G., Garbe, C., 2001. Detection of melanoma cells in sentinel lymph nodes, bone marrow and peripheral blood by a reverse transcription-polymerase chain reaction assay in patients with primary cutaneous melanoma: association with Breslow's tumour thickness. *Br J Dermatol* 145, 195–202.

<https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04334.x>

Blaheta, H.J., Schitteck, B., Breuninger, H., Sotlar, K., Ellwanger, U., Thelen, M.H., Maczey, E., Rassner, G., Bueltmann, B., Garbe, C., 1999. Detection of melanoma micrometastasis in sentinel nodes by reverse transcription-polymerase chain reaction correlates with tumor thickness and is predictive of micrometastatic disease in the lymph node basin. *Am J Surg Pathol* 23, 822–828. <https://doi.org/10.1097/00000478-199907000-00011>

Bogenrieder, T., van Dijk, M.R., Blokk, W.A.M., Ramrath, K., Seldenrijk, K., Stolz, W., van Diest, P.J., 2011. No non-sentinel node involvement in melanoma patients with limited Breslow thickness and low sentinel node tumour load. *Histopathology* 59, 318–326. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.03931.x>

Breslow, A., 1979. Surgical pros and cons. The debate over immediate lymph node dissection in melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 149, 731–732.

Brodts, P., 2016. Role of the Microenvironment in Liver Metastasis: From Pre- to Prometastatic Niches. *Clin Cancer Res* 22, 5971–5982. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0460>

Caracò, C., Celentano, E., Lastoria, S., Botti, G., Ascierio, P.A., Mozzillo, N., 2004. Sentinel lymph node biopsy does not change melanoma-specific survival among patients with Breslow thickness greater than four millimeters. *Ann Surg Oncol* 11, 198S-202S. <https://doi.org/10.1007/BF02523628>

Cascinelli, N., Morabito, A., Santinami, M., MacKie, R.M., Belli, F., 1998. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet* 351, 793–796. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)08260-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)08260-3)

Chang, A.E., Karnell, L.H., Menck, H.R., 1998. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 83, 1664–1678. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981015\)83:8<1664::aid-cnrcr23>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-cnrcr23>3.0.co;2-g)

Chang, C., Murzaku, E.C., Penn, L., Abbasi, N.R., Davis, P.D., Berwick, M., Polsky, D., 2014. More skin, more sun, more tan, more melanoma. *Am J Public Health* 104, e92-99.

<https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302185>

Clark, W.H., From, L., Bernardino, E.A., Mihm, M.C., 1969. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 29, 705–727.

Cm, B., S, S., Mi, R., Mm, U., Cp, K., Wj, T., Mc, M., Rl, B., Wr, J., Hj, W., R, H., 2000. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. *Annals of surgical oncology* 7. <https://doi.org/10.1007/s10434-000-0087-9>

Cosgarea, I., McConnell, A.T., Ewen, T., Tang, D., Hill, D.S., Anagnostou, M., Elias, M., Ellis, R.A., Murray, A., Spender, L.C., Giglio, P., Gagliardi, M., Greenwood, A., Piacentini, M., Inman, G.J., Fimia, G.M., Corazzari, M., Armstrong, J.L., Lovat, P.E., 2022. Melanoma secretion of transforming growth factor- β 2 leads to loss of epidermal AMBRA1 threatening epidermal integrity and facilitating tumour ulceration. *Br J Dermatol* 186, 694–704. <https://doi.org/10.1111/bjd.20889>

Cousin, N., Cap, S., Dühr, M., Tacconi, C., Detmar, M., Dieterich, L.C., 2021. Lymphatic PD-L1 Expression Restricts Tumor-Specific CD8⁺ T-cell Responses. *Cancer Res* 81, 4133–4144. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-0633>

Davies, H., Bignell, G.R., Cox, C., Stephens, P., Edkins, S., Clegg, S., Teague, J., Woffendin, H., Garnett, M.J., Bottomley, W., Davis, N., Dicks, E., Ewing, R., Floyd, Y., Gray, K., Hall, S., Hawes, R., Hughes, J., Kosmidou, V., Menzies, A., Mould, C., Parker, A., Stevens, C., Watt, S., Hooper, S., Wilson, R., Jayatilake, H., Gusterson, B.A., Cooper, C., Shipley, J., Hargrave, D., Pritchard-Jones, K., Maitland, N., Chenevix-Trench, G., Riggins, G.J., Bigner, D.D., Palmieri, G., Cossu, A., Flanagan, A., Nicholson, A., Ho, J.W.C., Leung, S.Y., Yuen, S.T., Weber, B.L., Seigler, H.F., Darrow, T.L., Paterson, H., Marais, R., Marshall, C.J., Wooster, R., Stratton, M.R., Futreal, P.A., 2002. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417, 949–954. <https://doi.org/10.1038/nature00766>

de Vries, M., Speijers, M.J., Bastiaannet, E., Plukker, J.T.M., Brouwers, A.H., van Ginkel, R.J., Suurmeijer, A.J.H., Hoekstra, H.J., 2011. Long-term follow-up reveals that ulceration and sentinel lymph node status are the strongest predictors for survival in patients with primary cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 37, 681–687.

<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2011.05.003>

Doumas, A., Dionyssopoulos, A., Christoforidis, T., Papaconstantinou, A., Efstratiou, I., Iakovou, I., Lo-Presti, D., Georga, S., Nikos, V., Karatzas, N., 2010. Is 0.75 mm Breslow thickness the correct cut-off point for performing sentinel node biopsy in patients with melanoma? *Hell J Nucl Med* 13, 253–256.

Dr. Alexander Breslow, Pathology Chief at GWU, n.d. . Washington Post.

Dr. Victor N. Tompkins Obituary (2008) Albany Times Union [WWW Document], n.d. . Legacy.com. URL <https://www.legacy.com/us/obituaries/timesunion-albany/name/victor-tompkins-obituary?id=4943269> (accessed 7.8.22).

Ecker, B.L., Kaur, A., Douglass, S.M., Webster, M.R., Almeida, F.V., Marino, G.E., Sinnamon, A.J., Neuwirth, M.G., Alicea, G.M., Ndoye, A., Fane, M., Xu, X., Sim, M.S., Deutsch, G.B., Faries, M.B., Karakousis, G.C., Weeraratna, A.T., 2019. Age-Related Changes in HAPLN1 Increase Lymphatic Permeability and Affect Routes of Melanoma Metastasis. *Cancer Discov* 9, 82–95. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0168>

Eggermont, A.M.M., Blank, C.U., Mandala, M., Long, G.V., Atkinson, V., Dalle, S., Haydon, A., Lichinitser, M., Khattak, A., Carlino, M.S., Sandhu, S., Larkin, J., Puig, S., Ascierto, P.A., Rutkowski, P., Schadendorf, D., Koornstra, R., Hernandez-Aya, L., Maio, M., van den Eertwegh, A.J.M., Grob, J.-J., Gutzmer, R., Jamal, R., Lorigan, P., Ibrahim, N., Marreaud, S., van Akkooi, A.C.J., Suci, S., Robert, C., 2018. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 378, 1789–1801. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357>

Eggermont, A.M.M., Blank, C.U., Mandala, M., Long, G.V., Atkinson, V.G., Dalle, S., Haydon, A.M., Meshcheryakov, A., Khattak, A., Carlino, M.S., Sandhu, S., Larkin, J., Puig, S., Ascierto, P.A., Rutkowski, P., Schadendorf, D., Koornstra, R., Hernandez-Aya, L., Di Giacomo, A.M., van den Eertwegh, A.J.M., Grob, J.-J., Gutzmer, R., Jamal, R., Lorigan, P.C., van Akkooi, A.C.J., Krepler, C., Ibrahim, N., Marreaud, S., Kicinski, M., Suci, S., Robert, C., 2020. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol* 38, 3925–3936. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02110>

Eggermont, A.M.M., Blank, C.U., Mandalà, M., Long, G.V., Atkinson, V.G., Dalle, S., Haydon, A.M., Meshcheryakov, A., Khattak, A., Carlino, M.S., Sandhu, S., Larkin, J.,

Literaturverzeichnis

Puig, S., Ascierto, P.A., Rutkowski, P., Schadendorf, D., Koornstra, R., Hernandez-Aya, L., Di Giacomo, A.M., van den Eertwegh, A.J.M., Grob, J.-J., Gutzmer, R., Jamal, R., Lorigan, P.C., van Akkooi, A.C.J., Krepler, C., Ibrahim, N., Marreaud, S., Kicinski, M., Suci, S., Robert, C., EORTC Melanoma Group, 2021. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22, 643–654. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00065-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00065-6)

Eggermont, A.M.M., Chiaro-Sileni, V., Grob, J.-J., Dummer, R., Wolchok, J.D., Schmidt, H., Hamid, O., Robert, C., Ascierto, P.A., Richards, J.M., Lebbé, C., Ferraresi, V., Smylie, M., Weber, J.S., Maio, M., Bastholt, L., Mortier, L., Thomas, L., Tahir, S., Hauschild, A., Hassel, J.C., Hodi, F.S., Taitt, C., de Pril, V., de Schaetzen, G., Suci, S., Testori, A., 2016. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 375, 1845–1855. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611299>

Eigentler, Tk, E., Pg, B., U, L., C, G., 2004. Impact of ulceration in stages I to III cutaneous melanoma as staged by the American Joint Committee on Cancer Staging System: an analysis of the German Central Malignant Melanoma Registry. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.03.075>

Erdei, E., Torres, S.M., 2010. A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 10, 1811–1823. <https://doi.org/10.1586/era.10.170>

Esmali, B., De Martelaere, S., Ozkan, Y., Prager, T., Prieto, V., Diwan, A.H., 2006. Surgical specimen handling for conjunctival melanoma: implications for tumor thickness determination and sentinel lymph node biopsy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 22, 238–239. <https://doi.org/10.1097/01.iop.0000217704.62929.9b>

Esmali, B., Rubin, M.L., Xu, S., Goepfert, R.P., Curry, J.L., Prieto, V.G., Ning, J., Tetzlaff, M.T., 2019. Greater Tumor Thickness, Ulceration, and Positive Sentinel Lymph Node Are Associated With Worse Prognosis in Patients With Conjunctival Melanoma: Implications for Future AJCC Classifications. *Am J Surg Pathol* 43, 1701–1710. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001344>

Fa, C., A, V., R, R., S, V.-S., J, P., Pj, V., E, P., L, Q., J, M., R, M., S, P., R, V., J, S., D, B., E, Y., M, L., F, P., C, C., J, V., T, C., undefined, 2004. Small cell melanoma and ulceration as predictors of positive sentinel lymph node in malignant melanoma patients.

Literaturverzeichnis

Melanoma Res 14, 277–282. <https://doi.org/10.1097/01.cmr.0000136712.82910.a1>

Fattore, L., Malpicci, D., Milite, C., Castellano, S., Sbardella, G., Botti, G., Ascierto, P.A., Mancini, R., Ciliberto, G., 2020. Reverse transcriptase inhibition potentiates target therapy in BRAF-mutant melanomas: effects on cell proliferation, apoptosis, DNA-damage, ROS induction and mitochondrial membrane depolarization. *Cell Commun Signal* 18, 150. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00633-7>

Faut, M., Wevers, K.P., van Ginkel, R.J., Diercks, G.F.H., Hoekstra, H.J., Kruijff, S., Been, L.B., van Leeuwen, B.L., 2017. Nodular Histologic Subtype and Ulceration are Tumor Factors Associated with High Risk of Recurrence in Sentinel Node-Negative Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol* 24, 142–149. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5566-8>

Felton, S., Rs, T., D, S., 2016. Excision Margins for Melanoma In Situ on the Head and Neck. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]* 42. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000648>

Ferlay, J., Shin, H.-R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., Parkin, D.M., 2010. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 127, 2893–2917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>

Fitzpatrick, T.B., 1988. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 124, 869–871. <https://doi.org/10.1001/archderm.124.6.869>

Friedrich, S., Kraywinkel, K., 2018. Faktenblatt: Epidemiologie des malignen Melanoms in Deutschland. *Onkologe* 24, 447–452. <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0384-1>

Garbe, C., Keim, U., Amaral, T., Berking, C., Eigentler, T.K., Flatz, L., Gesierich, A., Leiter, U., Stadler, R., Sunderkötter, C., Tüting, T., Utikal, J., Wollina, U., Zimmer, L., Zouboulis, C.C., Ascierto, P.A., Eggermont, A.M.M., Grob, J.-J., Hauschild, A., Sekulovic, L.K., Long, G.V., Luke, J.J., Michielin, O., Peris, K., Schadendorf, D., Kirkwood, J.M., Lorigan, P.C., 2022. Prognosis of Patients With Primary Melanoma Stage I and II According to American Joint Committee on Cancer Version 8 Validated in Two Independent Cohorts: Implications for Adjuvant Treatment. *J Clin Oncol* JCO2200202. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00202>

Garland, C.F., Garland, F.C., Gorham, E.D., 1993. Rising trends in melanoma. An hypothesis concerning sunscreen effectiveness. *Ann Epidemiol* 3, 103–110.

[https://doi.org/10.1016/1047-2797\(93\)90017-x](https://doi.org/10.1016/1047-2797(93)90017-x)

Gaudy-Marqueste, C., Wazaefi, Y., Bruneu, Y., Triller, R., Thomas, L., Pellacani, G., Malvehy, J., Avril, M.-F., Monestier, S., Richard, M.-A., Fertil, B., Grob, J.-J., 2017. Ugly Duckling Sign as a Major Factor of Efficiency in Melanoma Detection. *JAMA Dermatol* 153, 279–284. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5500>

Greenwald, E., Liebman, T.N., Polsky, D., Stein, J.A., 2018. Comment on “Prognostic value of sentinel lymph node biopsy according to Breslow thickness for cutaneous melanoma.” *J Am Acad Dermatol* 79, e53–e54. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.04.056>

Grob, J.J., Garbe, C., Ascierto, P., Larkin, J., Dummer, R., Schadendorf, D., 2018. Adjuvant melanoma therapy with new drugs: should physicians continue to focus on metastatic disease or use it earlier in primary melanoma? *The Lancet Oncology* 19, e720–e725. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30596-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30596-5)

Guitart, J., Lowe, L., Piepkorn, M., Prieto, V.G., Rabkin, M.S., Ronan, S.G., Shea, C.R., Tron, V.A., White, W., Barnhill, R.L., 2002. Histological characteristics of metastasizing thin melanomas: a case-control study of 43 cases. *Arch Dermatol* 138, 603–608. <https://doi.org/10.1001/archderm.138.5.603>

Hayashi, K., Koga, H., Uhara, H., Saida, T., 2009. High-frequency 30-MHz sonography in preoperative assessment of tumor thickness of primary melanoma: usefulness in determination of surgical margin and indication for sentinel lymph node biopsy. *Int J Clin Oncol* 14, 426–430. <https://doi.org/10.1007/s10147-009-0894-3>

Henderson, M.A., Burmeister, B.H., Ainslie, J., Fisher, R., Di Iulio, J., Smithers, B.M., Hong, A., Shannon, K., Scolyer, R.A., Carruthers, S., Coventry, B.J., Babington, S., Duprat, J., Hoekstra, H.J., Thompson, J.F., 2015. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16, 1049–1060. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00187-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00187-4)

Hirakawa, S., Kodama, S., Kunstfeld, R., Kajiya, K., Brown, L.F., Detmar, M., 2005. VEGF-A induces tumor and sentinel lymph node lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis. *J Exp Med* 201, 1089–1099. <https://doi.org/10.1084/jem.20041896>

Literaturverzeichnis

Hunger, R.E., Seyed Jafari, S.M., Angermeier, S., Shafiqhi, M., 2014. Excision of fascia in melanoma thicker than 2 mm: no evidence for improved clinical outcome. *Br J Dermatol* 171, 1391–1396. <https://doi.org/10.1111/bjd.13478>

In praise of Alexander Breslow, 1984. *Am J Dermatopathol* 6 Suppl, 151–157.

Jf, T., Hm, S., 2004. Should tumor mitotic rate and patient age, as well as tumor thickness, be used to select melanoma patients for sentinel node biopsy? *Annals of surgical oncology* 11. <https://doi.org/10.1245/aso.2004.01.912>

Kostner, L., Cerminara, S.E., Pamplona, G.S.P., Maul, J.-T., Dummer, R., Ramelyte, E., Mangana, J., Wagner, N.B., Cozzio, A., Kreiter, S., Kogler, A., Streit, M., Wysocki, A., Zippelius, A., Läubli, H., Navarini, A.A., Maul, L.V., 2022. Effects of COVID-19 Lockdown on Melanoma Diagnosis in Switzerland: Increased Tumor Thickness in Elderly Females and Shift towards Stage IV Melanoma during Lockdown. *Cancers (Basel)* 14, 2360. <https://doi.org/10.3390/cancers14102360>

Kowal-Vern, A., Criswell, B.K., 2005. Burn scar neoplasms: a literature review and statistical analysis. *Burns* 31, 403–413. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2005.02.015>

Kraemer, K.H., Lee, M.M., Andrews, A.D., Lambert, W.C., 1994. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Dermatol* 130, 1018–1021.

Larsen, T.E., Grude, T.H., 1979. A retrospective histological study of 669 cases of primary cutaneous malignant melanoma in clinical stage I. 4. The relation of cross-sectional profile, level of invasion, ulceration and vascular invasion to tumour type and prognosis. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 87A, 131–138.

Larsen, T.E., Grude, T.H., 1978. A retrospective histological study of 669 cases of primary cutaneous malignant melanoma in clinical stage I. 3. The relation between the tumour-associated lymphocyte infiltration and age and sex, tumour cell type, pigmentation, cellular atypia, mitotic count, depth of invasion, ulceration, tumour type and prognosis. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 86A, 523–530.

Leary, N., Walser, S., He, Y., Cousin, N., Pereira, P., Gallo, A., Collado-Diaz, V., Halin, C., Garcia-Silva, S., Peinado, H., Dieterich, L.C., 2022. Melanoma-derived extracellular vesicles mediate lymphatic remodelling and impair tumour immunity in draining lymph nodes. *J Extracell Vesicles* 11, e12197. <https://doi.org/10.1002/jev2.12197>

Literaturverzeichnis

Lee, J.C., Green, M.D., Huppert, L.A., Chow, C., Pierce, R.H., Daud, A.I., 2022. The Liver-Immunity Nexus and Cancer Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 28, 5–12. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1193>

Leong, S.P.L., Gershenwald, J.E., Soong, S.-J., Schadendorf, D., Tarhini, A.A., Agarwala, S., Hauschild, A., Soon, C.W.M., Daud, A., Kashani-Sabet, M., 2011. Cutaneous melanoma: a model to study cancer metastasis. *J Surg Oncol* 103, 538–549. <https://doi.org/10.1002/jso.21816>

Li, C., Hu, Z., Liu, Z., Wang, L.-E., Strom, S.S., Gershenwald, J.E., Lee, J.E., Ross, M.I., Mansfield, P.F., Cormier, J.N., Prieto, V.G., Duvic, M., Grimm, E.A., Wei, Q., 2006. Polymorphisms in the DNA repair genes XPC, XPD, and XPG and risk of cutaneous melanoma: a case-control analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15, 2526–2532. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0672>

Lin, J.Y., Fisher, D.E., 2007. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature* 445, 843–850. <https://doi.org/10.1038/nature05660>

Lo, S.N., Stodell, M.D., Scolyer, R.A., Thompson, J.F., 2019. Comment on “Prognostic value of sentinel lymph node biopsy according to Breslow thickness for cutaneous melanoma.” *J Am Acad Dermatol* 80, e21–e22. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.068>

Long, G.V., Hauschild, A., Santinami, M., Atkinson, V., Mandalà, M., Chiarion-Sileni, V., Larkin, J., Nyakas, M., Dutriaux, C., Haydon, A., Robert, C., Mortier, L., Schachter, J., Schadendorf, D., Lesimple, T., Plummer, R., Ji, R., Zhang, P., Mookerjee, B., Legos, J., Kefford, R., Dummer, R., Kirkwood, J.M., 2017. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 377, 1813–1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal708539>

Luke, J.J., Ascierto, P.A., Carlino, M.S., Gershenwald, J.E., Grob, J.-J., Hauschild, A., Kirkwood, J.M., Long, G.V., Mohr, P., Robert, C., Ross, M., Scolyer, R.A., Yoon, C.H., Poklepovic, A., Rutkowski, P., Anderson, J.R., Ahsan, S., Ibrahim, N., M Eggermont, A.M., 2020. KEYNOTE-716: Phase III study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma. *Future Oncol* 16, 4429–4438. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0666>

MacKie, R.M., 1998. Incidence, risk factors and prevention of melanoma. *Eur J Cancer* 34 Suppl 3, S3-6. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(98\)00003-3](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(98)00003-3)

Literaturverzeichnis

Mahul B., A., Edge, S.B., Greene, F.L., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, J.E., Compton, C.C., Kenneth R. Hess, Daniel C. Sullivan, J. Milburn Jessup, James D. Brierley, Lauri E. Gaspar, Richard L. Schilsky, Charles M. Balch, David P. Winchester, Elliot A. Asare, Martin Madera, Donna M. Gress, Laura R. Meyer, 2017. AJCC Cancer Staging Manual. Springer International Publishing.

Maio, M., Lewis, K., Demidov, L., Mandalà, M., Bondarenko, I., Ascierto, P.A., Herbert, C., Mackiewicz, A., Rutkowski, P., Guminski, A., Goodman, G.R., Simmons, B., Ye, C., Yan, Y., Schadendorf, D., BRIM8 Investigators, 2018. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19, 510–520. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30106-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30106-2)

Matz, H., Orion, E., Ruocco, V., Wolf, R., 2002. Clinical simulators of melanoma. *Clin Dermatol* 20, 212–221. [https://doi.org/10.1016/s0738-081x\(02\)00232-8](https://doi.org/10.1016/s0738-081x(02)00232-8)

Mays, M.P., Martin, R.C.G., Burton, A., Ginter, B., Edwards, M.J., Reintgen, D.S., Ross, M.I., Urist, M.M., Stromberg, A.J., McMasters, K.M., Scoggins, C.R., 2010. Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel lymph node biopsy? *Cancer* 116, 1535–1544. <https://doi.org/10.1002/cncr.24895>

Mehnert, J.M., Kluger, H.M., 2012. Driver mutations in melanoma: lessons learned from bench-to-bedside studies. *Curr Oncol Rep* 14, 449–457. <https://doi.org/10.1007/s11912-012-0249-5>

Meier, A., Satzger, I., Völker, B., Kapp, A., Gutzmer, R., 2010. Comparison of classification systems in melanoma sentinel lymph nodes--an analysis of 697 patients from a single center. *Cancer* 116, 3178–3188. <https://doi.org/10.1002/cncr.25074>

Moody, J.A., Ali, R.F., Carbone, A.C., Singh, S., Hardwicke, J.T., 2017a. Complications of sentinel lymph node biopsy for melanoma - A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 43, 270–277. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.06.407>

Moody, J.A., Botham, S.J., Dahill, K.E., Wallace, D.L., Hardwicke, J.T., 2017b. Complications following completion lymphadenectomy versus therapeutic lymphadenectomy for melanoma - A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 43, 1760–1767. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.07.003>

Morris, K.T., Busam, K.J., Bero, S., Patel, A., Brady, M.S., 2008. Primary cutaneous

melanoma with regression does not require a lower threshold for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 15, 316–322. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9675-2>

Morrison, S., Han, D., 2021. Re-evaluation of Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma. *Curr. Treat. Options in Oncol.* 22, 22. <https://doi.org/10.1007/s11864-021-00819-2>

Morton, D.L., Thompson, J.F., Cochran, A.J., Mozzillo, N., Nieweg, O.E., Roses, D.F., Hoekstra, H.J., Karakousis, C.P., Puleo, C.A., Coventry, B.J., Kashani-Sabet, M., Smithers, B.M., Paul, E., Kraybill, W.G., McKinnon, J.G., Wang, H.-J., Elashoff, R., Faries, M.B., MSLT Group, 2014. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 370, 599–609. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310460>

Munsch, C., Lauwers-Cances, V., Lamant, L., Gentil, C., Rochaix, P., Garrido, I., Lopez, R., Chevreau, C., Paul, C., Meyer, N., 2014. Breslow thickness, clark index and ulceration are associated with sentinel lymph node metastasis in melanoma patients: a cohort analysis of 612 patients. *Dermatology* 229, 183–189. <https://doi.org/10.1159/000362902>

Murali, R., Thompson, J.F., Scolyer, R.A., 2008. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: aspects of pathologic assessment. *Future Oncol* 4, 535–551. <https://doi.org/10.2217/14796694.4.4.535>

Nakamura, Y., 2019. The Role and Necessity of Sentinel Lymph Node Biopsy for Invasive Melanoma. *Frontiers in Medicine* 6.

Namikawa, K., Aung, P.P., Gershenwald, J.E., Milton, D.R., Prieto, V.G., 2018. Clinical impact of ulceration width, lymphovascular invasion, microscopic satellitosis, perineural invasion, and mitotic rate in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a retrospective observational study at a comprehensive cancer center. *Cancer Med* 7, 583–593. <https://doi.org/10.1002/cam4.1320>

Niakosari, F., Kahn, H.J., McCready, D., Ghazarian, D., Rotstein, L.E., Marks, A., Kiss, A., From, L., 2008. Lymphatic invasion identified by monoclonal antibody D2-40, younger age, and ulceration: predictors of sentinel lymph node involvement in primary cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 144, 462–467. <https://doi.org/10.1001/archderm.144.4.462>

Nowecki, Z.I., Rutkowski, P., Michej, W., 2008. The survival benefit to patients with

Literaturverzeichnis

positive sentinel node melanoma after completion lymph node dissection may be limited to the subgroup with a primary lesion Breslow thickness greater than 1.0 and less than or equal to 4 mm (pT2-pT3). *Ann Surg Oncol* 15, 2223–2234. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-9965-3>

Paek, S.C., Griffith, K.A., Johnson, T.M., Sondak, V.K., Wong, S.L., Chang, A.E., Cimmino, V.M., Lowe, L., Bradford, C.R., Rees, R.S., Sabel, M.S., 2007. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer* 109, 100–108. <https://doi.org/10.1002/cncr.22382>

Papadakis, M., Paschos, A., Manios, A., Lehmann, P., Manios, G., Zirngibl, H., 2021. Computer-aided clinical image analysis for non-invasive assessment of tumor thickness in cutaneous melanoma. *BMC Res Notes* 14, 232. <https://doi.org/10.1186/s13104-021-05650-4>

Pereira, E.R., Kedrin, D., Seano, G., Gautier, O., Meijer, E.F.J., Jones, D., Chin, S.-M., Kitahara, S., Bouta, E.M., Chang, J., Beech, E., Jeong, H.-S., Carroll, M.C., Taghian, A.G., Padera, T.P., 2018. Lymph node metastases can invade local blood vessels, exit the node and colonize distant organs in mice. *Science* 359, 1403–1407. <https://doi.org/10.1126/science.aal3622>

Quarto, G., Sivero, L., Benassai, Giacomo, Bucci, L., Desiato, V., Perrotta, S., Benassai, Gianluca, Massa, S., 2013. Is 1 mm thickness sec. Breslow the correct cut-off for sentinel node biopsy in melanoma? Report of six cases of metastasis by thin melanoma. *Ann Ital Chir* 84, 575–578.

Rastrelli, M., Tropea, S., Rossi, C.R., Alaibac, M., 2014. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo* 28, 1005–1011.

Rebecca, V.W., Sondak, V.K., Smalley, K.S.M., 2012. A Brief History of Melanoma: From Mummies to Mutations. *Melanoma Res* 22, 114–122. <https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e328351fa4d>

Rinner, C., Tschandl, P., Sinz, C., Kittler, H., 2017. Langzeitauswertung des Nutzens der digitalen Dermatoskopie an einem Referenzzentrum. *J Dtsch Dermatol Ges* 15, 517–523. https://doi.org/10.1111/ddg.13237_g

Rodríguez-Lomba, E., Lozano-Masdemont, B., Nieto-Benito, L.M., Hernández de la Torre, E., Suárez-Fernández, R., Avilés-Izquierdo, J.A., 2021. Dermoscopic Predictors of

Literaturverzeichnis

Tumor Thickness in Cutaneous Melanoma: A Retrospective Analysis of 245 Melanomas. *Dermatol Pract Concept* 11, e2021059. <https://doi.org/10.5826/dpc.1103a59>

S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020. . *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 18, ddg.14307_g. https://doi.org/10.1111/ddg.14307_g

Schadendorf, D., van Akkooi, A.C.J., Berking, C., Griewank, K.G., Gutzmer, R., Hauschild, A., Stang, A., Roesch, A., Ugurel, S., 2018. Melanoma. *Lancet* 392, 971–984. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31559-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31559-9)

Schadendorf, P.D. med D., 2022. Adjuvant Nivolumab Treatment in Stage II High-risk Melanoma - A Randomized, Controlled, Phase III Trial With Biomarker-based Risk Stratification (Clinical trial registration No. NCT04309409). clinicaltrials.gov.

Schmidt, C.R., Panageas, K.S., Coit, D.G., Patel, A., Brady, M.S., 2009. An increased number of sentinel lymph nodes is associated with advanced Breslow depth and lymphovascular invasion in patients with primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 16, 948–952. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0331-x>

Schulz, T.F., 2009. Cancer and viral infections in immunocompromised individuals. *Int J Cancer* 125, 1755–1763. <https://doi.org/10.1002/ijc.24741>

Scolyer, R.A., Long, G.V., Thompson, J.F., 2011. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. *Mol Oncol* 5, 124–136. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2011.03.002>

Shain, A.H., Bastian, B.C., 2016. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer* 16, 345–358. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.37>

Sr, F., Bb, G., Dg, B., Ja, Z., 2013. Prognostic value of sentinel lymph node biopsy compared with that of Breslow thickness: implications for informed consent in patients with invasive melanoma. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]* 39. <https://doi.org/10.1111/dsu.12351>

Staius Muller, M.G., van Leeuwen, P.A., van Diest, P.J., Vuylsteke, R.J., Pijpers, R., Meijer, S., 2001. No indication for performing sentinel node biopsy in melanoma patients with a Breslow thickness of less than 0.9 mm. *Melanoma Res* 11, 303–307. <https://doi.org/10.1097/00008390-200106000-00013>

Stege, H., Haist, M., Nikfarjam, U., Schultheis, M., Heinz, J., Pemler, S., Loquai, C.,

Literaturverzeichnis

Grabbe, S., 2021. The Status of Adjuvant and Neoadjuvant Melanoma Therapy, New Developments and Upcoming Challenges. *Target Oncol* 16, 537–552. <https://doi.org/10.1007/s11523-021-00840-3>

Stiegel, E., Vij, A., 2018. Reply to: “Comment on ‘Prognostic value of sentinel lymph node biopsy according to Breslow thickness for cutaneous melanoma.’” *Journal of the American Academy of Dermatology* 79, e55–e56. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.018>

Stiegel, E., Xiong, D., Ya, J., Funchain, P., Isakov, R., Gastman, B., Vij, A., 2018. Prognostic value of sentinel lymph node biopsy according to Breslow thickness for cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 78, 942–948. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.01.030>

Stitzenberg, K.B., Groben, P.A., Stern, S.L., Thomas, N.E., Hensing, T.A., Sansbury, L.B., Ollila, D.W., 2004. Indications for lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in patients with thin melanoma (Breslow thickness < or =1.0 mm). *Ann Surg Oncol* 11, 900–906. <https://doi.org/10.1245/ASO.2004.10.002>

Tan, X.-L., Le, A., Lam, F.C., Scherrer, E., Kerr, R.G., Lau, A.C., Han, J., Jiang, R., Diede, S.J., Shui, I.M., 2022. Current Treatment Approaches and Global Consensus Guidelines for Brain Metastases in Melanoma. *Front Oncol* 12, 885472. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.885472>

Tarhini, A.A., Lee, S.J., Hodi, F.S., Rao, U.N.M., Cohen, G.I., Hamid, O., Hutchins, L.F., Sosman, J.A., Kluger, H.M., Eroglu, Z., Koon, H.B., Lawrence, D.P., Kendra, K.L., Minor, D.R., Lee, C.B., Albertini, M.R., Flaherty, L.E., Petrella, T.M., Streicher, H., Sondak, V.K., Kirkwood, J.M., 2020. Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609. *J Clin Oncol* 38, 567–575. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01381>

Tompkins, V., 1953. Cutaneous melanoma: ulceration as a prognostic sign. *Cancer* 6. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195311\)6:6<1215::aid-cncr2820060615>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195311)6:6<1215::aid-cncr2820060615>3.0.co;2-q)

Torres-Cabala, C., Li-Ning-Tapia, E., Hwu, W.-J., 2020. Pathology-based Biomarkers Useful for Clinical Decisions in Melanoma. *Arch Med Res* 51, 827–838. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.09.008>

Literaturverzeichnis

Tumeh, P.C., Hellmann, M.D., Hamid, O., Tsai, K.K., Loo, K.L., Gubens, M.A., Rosenblum, M., Harview, C.L., Taube, J.M., Handley, N., Khurana, N., Nosrati, A., Krummel, M.F., Tucker, A., Sosa, E.V., Sanchez, P.J., Banayan, N., Osorio, J.C., Nguyen-Kim, D.L., Chang, J., Shintaku, I.P., Boasberg, P.D., Taylor, E.J., Munster, P.N., Algazi, A.P., Chmielowski, B., Dummer, R., Grogan, T.R., Elashoff, D., Hwang, J., Goldinger, S.M., Garon, E.B., Pierce, R.H., Daud, A., 2017. Liver Metastasis and Treatment Outcome with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients with Melanoma and NSCLC. *Cancer Immunol Res* 5, 417–424. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0325>

Ubellacker, J.M., Tasdogan, A., Ramesh, V., Shen, B., Mitchell, E.C., Martin-Sandoval, M.S., Gu, Z., McCormick, M.L., Durham, A.B., Spitz, D.R., Zhao, Z., Mathews, T.P., Morrison, S.J., 2020. Lymph protects metastasizing melanoma cells from ferroptosis. *Nature* 585, 113–118. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2623-z>

Utjés, D., Malmstedt, J., Teras, J., Drzewiecki, K., Gullestad, H.P., Ingvar, C., Eriksson, H., Gillgren, P., 2019. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: long-term follow-up of a multicentre, randomised trial. *Lancet* 394, 471–477. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31132-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31132-8)

van Akkooi, A.C.J., de Wilt, J.H.W., Verhoef, C., Eggermont, A.M.M., 2008. Cutaneous Melanoma and Sentinel Lymph Node Biopsy. *Ann Surg Oncol* 15, 1808–1809. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-9824-2>

Walker, R.J.B., Look Hong, N.J., Moncrieff, M., van Akkooi, A.C.J., Jost, E., Nessim, C., van Houdt, W.J., Stahlie, E.H.A., Seo, C., Quan, M.L., McKinnon, J.G., Wright, F.C., Mavros, M.N., 2022. Predictors of Sentinel Lymph Node Metastasis in Patients with Thin Melanoma: An International Multi-institutional Collaboration. *Ann Surg Oncol*. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-11936-z>

Weber, J., Mandala, M., Del Vecchio, M., Gogas, H.J., Arance, A.M., Cowey, C.L., Dalle, S., Schenker, M., Chiarion-Sileni, V., Marquez-Rodas, I., Grob, J.-J., Butler, M.O., Middleton, M.R., Maio, M., Atkinson, V., Queirolo, P., Gonzalez, R., Kudchadkar, R.R., Smylie, M., Meyer, N., Mortier, L., Atkins, M.B., Long, G.V., Bhatia, S., Lebbé, C., Rutkowski, P., Yokota, K., Yamazaki, N., Kim, T.M., de Pril, V., Sabater, J., Qureshi, A., Larkin, J., Ascierto, P.A., CheckMate 238 Collaborators, 2017. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 377, 1824–1835.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030>

Weber, J.S., Del Vecchio, M., Mandala, M., Gogas, H., Arance, A.M., Dalle, S., Cowey, C.L., Schenker, M., Grob, J.J., Chiarion-Sileni, V., Marquez-Rodas, I., Butler, M.O., Maio, M., Middleton, M.R., Tang, T., Saci, A., De Pril, V., Lobo, M., Larkin, J.M.G., Ascierto, P.A., 2019. Adjuvant nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) in resected stage III/IV melanoma: 3-year efficacy and biomarker results from the phase III CheckMate 238 trial. *Annals of Oncology* 30, v533–v534. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz255>

Wheatley, K., Wilson, J.S., Gaunt, P., Marsden, J.R., 2016. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation. *Cancer Treat Rev* 42, 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.10.013>

Willi, J.-P., Matter, M., Buchegger, F., Antonescu, C., Guggisberg, D., Cerottini, J.-P., Krischer, J., Braun, R., Marie Kurt, A., Roche, B., Lemoine, R., Rimoldi, D., Lejeune, F.J., Liénard, D., Bischof Delaloye, A., 2007. Sentinel lymph node involvement and a high Breslow index are independent factors of risk for early relapse of melanoma. *Nuklearmedizin* 46, 244–251.

Wolf, Y., Bartok, O., Patkar, S., Eli, G.B., Cohen, S., Litchfield, K., Levy, R., Jiménez-Sánchez, A., Trabish, S., Lee, J.S., Karathia, H., Barnea, E., Day, C.-P., Cinnamon, E., Stein, I., Solomon, A., Bitton, L., Pérez-Guijarro, E., Dubovik, T., Shen-Orr, S.S., Miller, M.L., Merlino, G., Levin, Y., Pikarsky, E., Eisenbach, L., Admon, A., Swanton, C., Ruppin, E., Samuels, Y., 2019. UVB-Induced Tumor Heterogeneity Diminishes Immune Response in Melanoma. *Cell* 179, 219-235.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.032>

Zapas, J.L., Coley, H.C., Beam, S.L., Brown, S.D., Jablonski, K.A., Elias, E.G., 2003. The risk of regional lymph node metastases in patients with melanoma less than 1.0 mm thick: recommendations for sentinel lymph node biopsy. *J Am Coll Surg* 197, 403–407. [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(03\)00432-0](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(03)00432-0)

Zimmer, L., Livingstone, E., Hassel, J.C., Fluck, M., Eigentler, T., Loquai, C., Haferkamp, S., Gutzmer, R., Meier, F., Mohr, P., Hauschild, A., Schilling, B., Menzer, C., Kieker, F., Dippel, E., Rösch, A., Simon, J.-C., Conrad, B., Körner, S., Windemuth-Kieselbach, C., Schwarz, L., Garbe, C., Becker, J.C., Schadendorf, D., Dermatologic Cooperative Oncology Group, 2020. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab

Literaturverzeichnis

monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 395, 1558–1568. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30417-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30417-7)

Danksagung

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Christoffer Gebhardt und meinem Betreuer Julian Kött für die Überlassung des Themas, die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Dank an das Team der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Klinikdirektor Prof. Dr. Stefan W. Schneider, an der diese Arbeit durchgeführt wurde.

Außerdem möchte ich mich bei Christian Meß bedanken, der mich bei der Auswertung der Statistik unterstützt hat und immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Meinen Eltern und Geschwistern danke ich für ihre nie nachlassende Geduld, die stets ermutigenden Zusprüche und Nachsicht während der Arbeit an dieser Dissertation.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Lea Victoria Goerdt
Geburtstag 01.05.1993
Geburtsort Münster/Westf.
Staatsangehörigkeit deutsch



Arbeit

15.01.2022 – heute Assistenzärztin an der Universitätsmedizin Göttingen, an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Studium

16.07.2021 Diplomverleihung Berufsdoktorat: dr. med. (Simmelweis Universität), Note: *summa cum laude*
03.06.2021 bestandene Abschlussprüfung
WS2017 – SS2021 Studium der Humanmedizin (klinischer Abschnitt) an der Asklepios Medical School Hamburg (AMS), Fakultät der Semmelweis Universität Budapest
23.06.2017 Physikum mit der Note 4.8 (entspricht der Note 1.2 nach deutschem System)
WS2015 – SS2017 Studium der Humanmedizin (Vorklinik) an der Universität Szeged
SS2014 – WS2014/15 Lehramtsstudium (Anglistik und Germanistik) an der Universität Heidelberg (2 Semester)
WS2012 – WS2013/14 BWL-Studium (B.Sc.) an der Universität Hamburg (3 Semester)

Wissenschaftliche Arbeiten

2020 L.V. Goerd, Diplomarbeit „Therapieoptionen des Angiosarkoms im Wandel der Zeit“, Note: 5,0 (entspricht der Note 1,0 nach deutschem System)

Publikation


2022 L.V. Goerd, S.W. Schneider, N. Booken. Cutaneous Angiosarcomas: Molecular Pathogenesis Guides Novel Therapeutic Approaches. Review Article, Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (JDDG)

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'E', a horizontal line, and a 'J'.

Datum, Unterschrift