

Bedeutung der kompletten Lymphknotendisektion für das onkologische Outcome des malignen Melanoms im Zeitalter der molekularen Tumorthherapie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Martin Sebastian König

aus Koblenz

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Alexander Semaan
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. Alexander Mustea

Tag der mündlichen Prüfung: 11.05.2026

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	9
1.1 Definition und Epidemiologie des malignen Melanoms	9
1.2 Klinik und Histopathologie des malignen Melanoms	9
1.3 Risikofaktoren für die Entstehung eines malignen Melanoms	11
1.4 Diagnostik des malignen Melanoms	11
1.4.1 Klinische Untersuchung	11
1.4.2 Histopathologische Diagnostik	12
1.4.3 Molekulare Analyse	13
1.4.4 Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB)	14
1.5 Stadieneinteilung des malignen Melanoms	15
1.6 Primärexzision	18
1.7 Komplette Lymphknotendissektion (CLND)	19
1.7.1 Axilläre Lymphknotendissektion (ALND)	22
1.7.2 Inguinale Lymphknotendissektion (ILND)	25
1.7.3 Postoperative Komplikationen	28
1.8 Chemotherapie	29
1.9 Immuntherapie	30
1.10 Molekulare Therapie	32
1.11 Fragestellung	35

2. Material und Methoden	37
2.1 Studiendesign und Patientenauswahl	37
2.2 Erfasste Daten	38
2.3 Methoden	39
2.4 Statistik	41
2.5 Ethikvotum	41
3. Ergebnisse	43
3.1 Operiertes Patientenkollektiv wird älter und morbider	43
3.2 CLND wird radikaler und invasiver	45
3.3 Keine Zunahme von postoperativen Komplikationen und Morbidität	47
3.4 Inguinale CLND bei adipösen Patienten sind mit erhöhten Komplikationsraten verbunden	52
3.5 Onkologischer Wert der CLND	56
3.6 Mikroskopische Metastasen	59
3.6.1 Operierte Patienten mit Mikrometastasen weisen ein signifikant geringeres Durchschnittsalter als die Kontrollgruppe auf	59
3.6.2 Keine Vorteile für mikroskopische Metastasen nach CLND	61
3.7 Makroskopische Metastasen	64
3.7.1 Operierte Patienten mit Makrometastasen zeigen eine signifikant höhere Primärtumorlast als die Kontrollgruppe	64
3.7.2 Verbessertes nodalrezidivfreies Überleben (NRFS) für makroskopische Metastasen nach CLND	66
3.8 Zusammenschau der Ergebnisse	68

4. Diskussion	70
4.1 Diskussion postoperativer Komplikationen und präoperativer Risikofaktoren der CLND	70
4.2 Diskussion des onkologischen Wertes der CLND	76
4.3 Ausblick	83
5. Zusammenfassung	85
6. Abbildungsverzeichnis	86
7. Tabellenverzeichnis	87
8. Literaturverzeichnis	89
9. Erklärung zum Eigenanteil	108
10. Danksagung	109

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Akrolentiginöses Melanom
ALND	Axilläre Lymphknotendissektion
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDC	Clavien-Dindo Klassifikation
CI	Konfidenzintervall
CLND	Komplette Lymphknotendissektion
d	Tag
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-free survival)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELND	Elektive Lymphknotendissektion
ILND	Inguinale Lymphknotendissektion
inkl.	inklusive
LAW	Lymphabflusswege
Lig.	Ligamentum

LDH	Laktatdehydrogenase
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
LD	Musculus latissimus dorsi
LN	Lymphknoten
M.	Musculus
MFS	Metastasenfreies Überleben
MSS	Melanomspezifisches Überleben
MM	Malignes Melanom
N.	Nervus
NMM	Noduläres malignes Melanom
NRFS	Nodalrezidivfreies Überleben
NSLN	Non-Sentinellymphknoten
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
OR	Odds Ratio
OP	Operation
PFS	Progressionsfreies Überleben
Q	Quartil
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
SD	Standardabweichung

SLN	Sentinel-Lymphknoten
SLNB	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
SPM	Spitzoides malignes Melanom
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
Tab.	Tabelle
TD	Tumordicke
TIA	Transitorische ischämische Attacke
UCM	Unklassifiziertes Melanom
UV	Ultraviolett
V.	Vena
v.a.	vor allem
VAC	Vacuum assisted closure
vs.	versus
y	Jahr
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie des malignen Melanoms

Das maligne Melanom (MM), auch bekannt als schwarzer Hautkrebs, ist eine maligne Neoplasie, die aus Melanozyten hervorgeht (Cummins et al., 2006; Garbe et al., 2022; Ugurel und Gutzmer, 2023). Es ist eine der aggressivsten Formen von Hautkrebs, da diese Tumore schnell wachsen und frühzeitig umliegende Gewebe und Organe infiltrieren können (Abbas et al., 2014; Garbe et al., 2020; Leiter und Garbe, 2008).

In den USA entfielen im Jahr 2024 schätzungsweise 186.680 neu diagnostizierte maligne Tumorerkrankungen sowie 7.990 Krebstodesfälle auf das MM (American Cancer Society, 2024; Sung et al., 2021). Die Inzidenz- und Mortalitätsraten variieren je nach Land und Region stark. Im Jahr 2020 betrug die Inzidenz in Europa etwa 20 Fälle pro 100.000 Einwohner jährlich (Huang et al., 2023).

Dabei steigt die Inzidenz von Hauttumoren insgesamt schneller an als jede andere Tumorentität (Dzwierzynski, 2021). Das Melanom stellt zwar nur drei Prozent der insgesamt diagnostizierten Hautkrebsfälle jedes Jahr dar, ist jedoch für eine überwältigende Anzahl (ca. 65 %) von Todesfällen durch Hauttumoren verantwortlich (Dzwierzynski, 2013). Dies verdeutlicht, dass sowohl Prävention und konsequentes Screening sowie eine frühzeitige und adäquate Therapie unentbehrlich sind.

1.2 Klinik und Histopathologie des malignen Melanoms

Melanome zeichnen sich durch eine große morphologische, histologische und biologische Heterogenität aus, ohne ein einheitliches Erscheinungsbild zu zeigen (Volkovova et al., 2012). Unter den klinisch-histologischen Melanomtypen sind die vier häufigsten das superfiziell spreitende Melanom (SSM), das noduläre maligne Melanom (NMM), das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) und das akrolentiginöse Melanom (ALM) (Dessinioti et al., 2018; Garbe et al., 2020; McCourt et al., 2014). Das SSM ist mit etwa 70 % die häufigste Form, gefolgt vom NMM mit 15–30 % sowie dem LMM und ALM, die jeweils weniger als 5 % der Melanomfälle

ausmachen (Cummins et al., 2006; Garbe et al., 2022; Lattanzi et al., 2019). Die verbleibenden Fälle sind entweder als Übergangsformen anzusehen oder lassen sich aufgrund ihrer Eigenschaften nicht eindeutig klassifizieren und werden daher als unklassifizierte Melanome (UCM) bezeichnet. Zudem existieren Sonderformen wie amelanotische Melanome, Schleimhautmelanome und extrakutane Melanome (Haenssle et al., 2015).

Das SSM zeichnet sich durch sein zunächst radiäres und oberflächliches Wachstum aus, bevor es beginnt, in die Tiefe zu wachsen. Dieser Subtyp kommt in der Regel überall am Körper vor, tritt überwiegend an sonnenexponierten Körperstellen auf und entwickelt sich häufig aus bereits bestehenden Nävi (Dzwierzynski, 2013). In seiner initialen Erscheinungsform ist das SSM flach, wobei es aufgrund des Wachstums in eine irreguläre und erhabene Läsion übergehen kann (Forman et al., 2008).

Das NMM tritt bevorzugt in körperstammnahen Arealen auf (Rumpf, Hals, Kopf). Es wächst im Gegensatz zum SSM häufig schon in frühen Phasen in die Tiefe (Dessinioti et al., 2019, 2018; Dzwierzynski, 2013; Smoller, 2006).

Das LMM hat insgesamt ein niedriges malignes Potential. Dieser Subtyp entsteht meistens aus malignen Vorläuferläsionen, welche über mehrere Jahre hinweg bestehen können und dabei zunächst fast ausschließlich oberflächlich wachsen, bevor sie beginnen, in die Tiefe zu wachsen (McGuire et al., 2012). Klinisch präsentieren sich Lentigo-maligna-Melanome (LMM) als großflächige pigmentierte Läsionen im Gesicht sowie in der Kopf-Hals-Region (Dzwierzynski, 2013).

ALM sind bei Menschen kaukasischer Abstammung selten. Bei Menschen mit dunklerer Hautfarbe liegt der Anteil hingegen bei etwa 30-60 % (Dzwierzynski, 2013). Meistens finden sich diese Tumoren an Handflächen, Fußsohlen sowie subungual (Bradford et al., 2009). Das ALM zeichnet sich durch aggressives Wachstum und eine frühe Metastasierung aus (Bradford et al., 2009).

1.3 Risikofaktoren für die Entstehung eines malignen Melanoms

Das MM ist eine Tumorerkrankung multifaktorieller Genese. Das Zusammenspiel genetischer Prädisposition und exogener Risikofaktoren führt zur Entstehung maligner Melanome (McCourt et al., 2014; Rastrelli et al., 2014; Swetter et al., 2019).

Der wichtigste exogene Risikofaktor für die Entstehung von MM der Haut ist die natürliche oder künstliche Exposition durch ultraviolette Strahlung (UV-Strahlung) (Dzwierzynski, 2021). Man geht davon aus, dass 60-70 % der Melanome durch UV-Strahlung verursacht werden (Evans et al., 1988; Sample und He, 2018). Insbesondere Sonnenexposition in Kindheit und Jugend erhöht das Risiko (Volkovova et al., 2012). Zusätzlich steigert der regelmäßige Besuch von Sonnenstudios das Hautkrebsrisiko erheblich (Gachon et al., 2005; Sample und He, 2018).

Die genetische Disposition stellt einen zentralen endogenen Risikofaktor für das maligne Melanom dar. Personen mit hellem Hauttyp, rötlichem oder hellem Haar, Sommersprossen, erhöhter Sonnenbrandanfälligkeit oder einer familiären Vorgeschichte von malignem Melanom weisen ein bis zu 120-fach erhöhtes Hautkrebsrisiko auf (Volkovova et al., 2012). Darüber hinaus erhöhen die Anzahl atypischer Nävi und ein schon bestehendes Melanom das Risiko für ein MM (Volkovova et al., 2012).

1.4 Diagnostik des malignen Melanoms

1.4.1 Klinische Untersuchung

Das klinische Erscheinungsbild des MM variiert je nach Melanom-Subtyp. Die initiale klinische Diagnostik des malignen Melanoms umfasst neben einer ausführlichen Anamnese mit Fokus auf mögliche Risikofaktoren auch die Inspektion der gesamten Haut und angrenzenden Schleimhäute unter Anwendung der ABCDE-Regel. Die in der ABCDE-Regel zusammengefassten typischen Merkmale umfassen mögliche Asymmetrien der Läsion (A), unregelmäßige Ränder (B), eine Variabilität in Farbe und Durchmesser (C) sowie einen Läsionsdurchmesser von über 6 mm (D) (Duarte et al., 2021). Die Regel zur Beurteilung der

malignen Dynamik von Melanomen wurde um das Kriterium „Evolution“ (E) ergänzt, das Veränderungen in Größe, Form, Farbton, Oberflächenbeschaffenheit oder Symptomen erfasst (Abbasi et al., 2004; Duarte et al., 2021). Malignitätsverdacht besteht bei Zutreffen von mehreren Eigenschaften. Die Sensitivität der klinischen Diagnose durch erfahrene Dermatologen, die hier als die Fähigkeit bezeichnet wird, tatsächlich vorliegende Melanome korrekt zu erkennen, ist schwer zu beurteilen, wird aber auf etwa 70 % geschätzt (Gachon et al., 2005; Wells et al., 2012). Da die diagnostische Genauigkeit bei Melanomen sehr von der individuellen Erfahrung des Untersuchers abhängt, kann neuerdings mit Unterstützung von künstlicher Intelligenz ein standardisiertes Niveau in der Diagnostik erreicht werden (Marchetti et al., 2023). Verbesserte diagnostische Präzision führt in der Regel zu früheren Diagnosen, weniger überflüssigen Interventionen und verbesserten Patientenergebnissen bei geringeren Kosten (Mar und Soyer, 2018; R. H. Patel et al., 2023).

Bei Vorliegen einer suspekten Läsion ist eine kurative Resektion unter Berücksichtigung eines ausreichenden Sicherheitsabstands indiziert, um eine anschließende histologische Diagnosesicherung zu ermöglichen (S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020).

1.4.2 Histopathologische Diagnostik

Die histopathologische Untersuchung ist ein wichtiger Schritt in der Diagnosesicherung des MM. Für jede klinisch suspekte Läsion, die chirurgisch mit adäquatem Sicherheitsabstand entfernt wird, ist eine anschließende histopathologische Diagnostik obligatorisch (Garbe et al., 2022; Ugurel und Gutzmer, 2023). Der histopathologische Befund sollte dabei folgende Angaben enthalten: Diagnose, klinisch-histologischen Subtyp (SSM, NMM, LMM, ALM), Tumordicke (TD) in Millimeter (Breslow-Tiefe), Ulzerationsstatus, Anzahl der Mitosen pro mm² und Sicherheitsabstand zu lateralen und tiefen Exzisionsrändern (Ruiter et al., 2002). In einigen Fällen, in denen die Diagnose aufgrund des histologischen Erscheinungsbildes unsicher ist, kann die Anwendung immunhistochemischer Marker eine verlässliche Sicherung des melanozytären Ursprungs der Läsion ermöglichen (Ohsie et al., 2008).

1.4.3 Molekulare Analyse

Das erweiterte Verständnis des Tumorgenoms hat in den letzten Jahren zu bedeutenden Fortschritten in der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten und einer besseren Prognosestellung des Melanoms geführt (Curti und Faries, 2021; Patton et al., 2021). Besonders im Rahmen weiterentwickelter molekularer Therapiemöglichkeiten, sog. „targeted therapies“, hat die molekulare Analyse des Primärtumors und metastatischem Gewebe an Bedeutung gewonnen und wird zunehmend standardmäßig in der Diagnostik des MM durchgeführt (Curti und Faries, 2021). Gene, welche Zellteilung und Zellwachstum kontrollieren, sind häufig an der Entstehung von MM beteiligt. Diese Mutationen können zu ungebremster Proliferation und Schutz vor Apoptose und infolgedessen zu tumorösem Wachstum führen. Die häufigsten mutierten Gene, die mittlerweile auch therapeutisch adressiert werden können, sind *NRAS*, *BRAF* und *c-KIT* und gelten als essenziell für die Entstehung und Progression von Melanomen. Darüber hinaus werden laufend neue Genmutationen bei MM gefunden (Cicenas et al., 2017; Teixeira et al., 2021).

Etwa 50-60 % aller MM weisen *BRAF*-Mutationen auf, wobei die am häufigsten vorkommende die sogenannte *BRAF-V600E*-Mutation ist (Bhatia et al., 2014; Cicenas et al., 2017). Bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom ist es daher unbedingt notwendig, den *BRAF-V600*-Mutationsstatus zu bestimmen, da dies therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen kann (siehe molekulare Therapien) (Cicenas et al., 2017).

NRAS-Mutationen treten bei 15 % bis 20 % der MM auf (Garbe et al., 2022). Obwohl gezielte Therapieansätze für Patienten mit *NRAS*-Mutationen bisher noch nicht verfügbar oder noch nicht die gewünschte Wirkung erzielen, werden derzeit *NRAS*-Inhibitoren und Kombinationsbehandlungen in klinischen Studien untersucht (Dummer et al., 2017; Kirchberger et al., 2018). Melanome, welche eine Mutation im Onkogen *NRAS* aufweisen zeigen gegenüber dem Wildtyp insgesamt eine schlechtere Prognose (Randic et al., 2021).

c-KIT-mutierte Melanome stellen eine sehr kleine Untergruppe (1 % bis 3 %) dar. Die Mutation tritt besonders häufig bei Melanomen der Schleimhäute, akralen Regionen sowie chronisch lichtgeschädigten Hautarealen auf. Da die *c-KIT*-Mutationsrate insgesamt sehr gering ist, sollte bei Melanomen zunächst auf *BRAF*- und *NRAS*-Mutationen getestet werden (Garbe et al., 2022). Falls diese Untersuchungen keine klinisch relevanten Mutationen zeigen, sollte zusätzlich auf *c-KIT*-Mutationen getestet werden. Bei ausgewählten Patienten wurde ein klinischer Nutzen von *c-KIT*-Inhibitoren nachgewiesen (Meng und Carvajal, 2019).

1.4.4 Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB)

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt die Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) für das MM ab einer Tumordicke von 1 mm ohne Anzeichen für lokale oder regionale Metastasen oder Fernmetastasierung (S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020). Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren wie beispielsweise einer Ulzeration des Tumors, einer erhöhten Mitoserate oder einem Alter unter 40 Jahren ist die SLNB auch bei einer geringeren Tumordicke indiziert. Die SLNB dient in der Behandlung des MM hauptsächlich der Stadieneinteilung und ist nach aktuellem Kenntnisstand eine primär diagnostische Maßnahme, welche zur Bestimmung des Stadiums, der Prognose und der weiteren Therapie eingesetzt wird (Carr et al., 2022; Mays et al., 2010).

Definitionsgemäß ist der Sentinel-Lymphknoten (SLN) der erste Lymphknoten (LN) im Lymphabstromgebiet des vom MM betroffenen Hautareals (Carr et al., 2022). Durch den histopathologischen Nachweis wird die lymphogene Metastasierung zweifelsfrei nachgewiesen. Zur Lokalisierung des SLN wird die Lymphabflussbahn mittels Lymphoszintigrafie dargestellt, auf welche die Identifikation und chirurgische Entfernung des Wächterlymphknotens zur histopathologischen Aufarbeitung folgt (Cook et al., 2019; Morrison und Han, 2021; S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020).

Der SLNB-Befund ist heute unumstritten neben der Tumordicke und dem Ulzerationsstatus des Primärtumors einer der wichtigsten prognostischen Faktoren (Carr et al., 2022; Morton

et al., 2014; Swetter et al., 2019; Ulmer und Kofler, 2019). Im Durchschnitt sind 80 % der durchgeführten SLNB negativ, während nur etwa 20 % eine Ausbreitung des MM auf die LN zeigen (Pay, 2016).

Die SLNB ist in der Regel mit geringen allgemeinen Komplikationsraten verbunden, welche in der Literatur mit 1,8 % bis 29,9 % angegeben werden (Hettiaratchy et al., 2000; Moody et al., 2017a; Pavri et al., 2016; Pay, 2016; Read et al., 2015). Die Rate der Wundinfektionen liegt laut Literatur im Bereich von 0,3 % bis 19 % (Ellis und Corless, 2010; Rughani, 2017) und für Serome bei 0 % bis 38 % (Moody et al., 2017a; Torresetti et al., 2022). Für die Rate an Lymphödemen wird ein Bereich von 0 % bis 17 % (Arié und Yamamoto, 2020; Moody et al., 2017a) und für Nervenschädigungen 0 % bis 0,6 % (Moody et al., 2017a; Stetkevich und Simman, 2023) angegeben. Aufgrund der präzisen prognostischen und therapeutischen Aussagekraft hat die SLNB einen hohen klinischen Stellenwert. Das Verfahren findet bei Patienten hohe Akzeptanz, bringt bei negativem Befund allgemein ein Gefühl der Beruhigung und ermöglicht es Patienten, sich aktiv an der weiteren Planung ihrer fortlaufenden Behandlung zu beteiligen (Rayatt, 2000).

Seit einiger Zeit wird diskutiert, ob die SLNB neben rein diagnostischem Nutzen auch einen therapeutischen Stellenwert in der Behandlung des MM hat. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass bei 80 % der Patienten mit positivem SLNB-Befund über Jahre hinweg Tumorfreiheit durch alleinige SLNB im behandelten Lymphabflussgebiet erreicht werden konnte (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials Study Group et al., 2022).

1.5 Stadieneinteilung des malignen Melanoms

Die Stadieneinteilung des MM erfolgt anhand der Klassifikation des Primärtumors, welche Tumordicke, Ulzerationsstatus und Mitoserate umfasst (T-Stadium), des Lymphknotenstatus (N-Stadium) sowie dem Vorliegen von Fernmetastasen (M-Stadium). Das American Joint Committee on Cancer (AJCC) hat im Jahr 2018 eine achte Edition des Klassifizierungssystem des Melanoms veröffentlicht (Garbe et al., 2022; Gershenwald et al.,

2017; Keung und Gershenwald, 2018). Auf Basis des TNM-Stadiums werden vier Stadien (I-IV) unterschieden (Higgins et al., 2015; Keung und Gershenwald, 2018).

Eine detaillierte Darstellung der Stadieneinteilung (TNM und AJCC) kann den Tabellen 1-4 entnommen werden (Keung und Gershenwald, 2018).

Tab. 1: T-Klassifikation des malignen Melanoms (modifiziert nach Keung und Gershenwald, 2018)

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis		Melanoma In-situ, keine Tumordinvasion
Tx	Keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar
T1	$\leq 1,0$ mm	a: ohne Ulzeration, Mitosen $< 1/\text{mm}^2$ b: mit Ulzeration oder Mitoserate/ $\text{mm}^2 \geq 1$
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	$> 4,0$ mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

Tab. 2: N-Klassifikation des malignen Melanoms (modifiziert nach Keung und Gershenwald, 2018)

N-Klassifikation	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LN)	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N1	1 LN	a: nur mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult) b: nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)
N2	2-3 LN	a: nur mikroskopisch nodale Metastase(n) b: nur makroskopische nodale Metastase(n) c: Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) <i>ohne</i> regionäre Lymphknotenmetastasen
N3	> 4 LN, oder verbackene LN oder Satelliten oder In-transit-Metastasen <i>mit</i> regionärer Lymphknotenbeteiligung	

Tab. 3: M-Klassifikation des malignen Melanoms (modifiziert nach Keung und Gershenwald, 2018)

M-Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M1a	Metastasen in Haut, Subkutis oder LN jenseits der regionären LN	Normal
M1b	Lungenmetastase(n)	Normal
M1c	Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der Laktatdehydrogenase (LDH)	Normal Erhöht

Tab. 4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach AJCC (modifiziert nach Keung und Gershenwald, 2018)

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

Für die Prognose sind neben der lymphogenen und hämatogenen Metastasierung auch Primärtumoreigenschaften wie die Tumordicke, der Ulzerationsstatus und die Mitoserate von entscheidender Bedeutung, da sie mit einem ungünstigen Outcome verbunden sind (Bartlett und Karakousis, 2015). Zudem wurden in verschiedenen Publikationen die folgenden Faktoren mit einem ungünstigeren Outcome in Verbindung gebracht: höheres Alter (Balch et al., 2013), männliches Geschlecht (Joosse et al., 2012) und Lymphgefäßinvasion (Bartlett und Karakousis, 2015).

1.6 Primärexzision

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie ist bei Primärexzision ohne primären Tumorverdacht ein Sicherheitsabstand von 2 mm einzuhalten und die Exzision bis ins subkutane Fett in der Tiefe durchzuführen. Unter bestimmten Umständen, beispielsweise bei einer sehr sicheren

klinischen Diagnose, kann der definitive Sicherheitsabstand schon bei Primärexzision gewählt werden. Für die kurative Exzision liegt der Sicherheitsabstand bei den Tumorstadien T1 und T2 bei 1 cm, während er bei den Stadien T3 und T4 2 cm beträgt (S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020).

In speziellen Fällen, insbesondere bei ausgedehnten Tumoren im Gesicht oder an akraler Haut, bei denen eine primäre diagnostische Exzision schwierig ist, kann zunächst auch eine Inzisionsbiopsie oder Teilexzision erfolgen. Mehrere Studien konnten zeigen, dass dieses Vorgehen keine Verschlechterung der Prognose zur Folge hat (Martin et al., 2005; Ng et al., 2010; Pflugfelder et al., 2010).

1.7 Komplette Lymphknotendisektion (CLND)

Sowohl die klinische Untersuchung als auch bildgebende Verfahren bieten wichtige Anhaltspunkte für das Vorliegen nodaler Melanom-Metastasen. Im Gegensatz dazu lässt sich eine lymphogene Metastasierung (N+) bestätigen, wenn eine Melanominvasion in den im Rahmen einer SLNB entnommenen SLN histopathologisch nachgewiesen wird. In kurativer Absicht kann betroffenen Patienten mit klinischem oder radiologischem Verdacht auf LN-Metastasen, als auch Patienten mit positivem SLNB-Befund eine komplette Lymphknotendisektion (CLND) angeboten werden (S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020). Die komplette/systematische Lymphknotendisektion (CLND) bzw. die komplette/systematische Lymphadenektomie ist ein chirurgisches Verfahren, bei dem alle LN im lymphatischen Abflussgebiet entfernt werden (Angeles et al., 2019; Leiter et al., 2016; Lens et al., 2002). Das Ziel einer CLND ist das Vermeiden von regionalen Rezidiven mit potenziell kurativem Ansatz (Macedo et al., 2019). Eine CLND ist indiziert, wenn eine lymphogene Metastasierung klinisch, radiologisch oder histopathologisch nachgewiesen wurde, jedoch keine Hinweise auf das Vorliegen von Fernmetastasen bestehen (S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020).

Das Abflussgebiet wird auch als "lymphatischer Bereich" oder "nodaler Bereich" bezeichnet und kann je nach Lokalisation und Tumorentität variieren. Bei der Behandlung von malignen

Melanomen wird die CLND üblicherweise in der Axilla, Leistengegend oder im Bereich des Kopfes und Halses, im Rahmen einer sog. Neck-Dissection, durchgeführt (Leiter et al., 2016).

Seit vielen Jahren stellt die CLND das Standardverfahren bei nodalen Mikro- und Makrometastasen dar (Wong et al., 2012). Die elektive (prophylaktische) Lymphknotendisektion (ELND), bei der LN ohne Verdacht auf Metastasen reseziert werden, wird gemäß der aktuellen S3-Leitlinie nicht mehr empfohlen (S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020). Dieses Verfahren ist heute aufgrund der hohen Morbidität, potenziellen Ungenauigkeit sowie des Einsatzes der SLNB und Bildgebungsmethoden obsolet (Curti und Faries, 2021; Lens et al., 2002). Dank Lymphoszintigrafie und anschließender SLNB kann der primäre Ort der lymphogenen Metastasierung des MM lokalisiert werden. Somit ist es möglich, eine Ausbreitung in regionale LN frühzeitig zu erkennen (Ulmer und Kofler, 2019). Ein Befall nachgeschalteter LN, sog. Non-Sentinellymphknoten (NSLN), ist bei negativem SLNB-Befund unwahrscheinlich (Reintgen et al., 1994).

Die wissenschaftliche Literatur bietet derzeit keine Belege dafür, dass eine CLND bei Patienten mit Mikro- oder Makrometastasen das langfristige Überleben verbessert. Bis vor wenigen Jahren bestand in der medizinischen Literatur sowie in den vorliegenden Leitlinien Konsens darüber, dass beim Nachweis von LN-Metastasen eine CLND indiziert ist, um regionale Rezidive zu vermeiden und einen kurativen Ansatz zu verfolgen (Morton et al., 1991; S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020). Der Nutzen der CLND hinsichtlich eines Überlebensvorteils wird mittlerweile sowohl bei lymphogenen Mikro- als auch Makrometastasen zunehmend in Frage gestellt. Für den Vergleich der CLND mit einer klinischen Observation hinsichtlich des melanomspezifischen Überlebens (MSS) und des metastasenfreien Überlebens (MFS) liegen insbesondere für mikroskopische Metastasen umfangreiche, prospektive, randomisierte kontrollierte Studien (RCT) vor, welche keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsstrategien aufzeigen konnten. Hinsichtlich Makrometastasen liegen demgegenüber bislang keine entsprechenden Studien vor. Die beiden größten Studien für

Mikrometastasen sind unter dem Namen “Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II (MSLT-II)” und „German Dermatologic Cooperative Oncology Group Trial (DeCOG-SLT)” bekannt (Delgado und Delgado, 2017; Faries et al., 2017; Leiter et al., 2016). Da die Evidenzlage hinsichtlich makroskopischer LN-Metastasen als unzureichend zu bezeichnen ist, wurde diese Studie initiiert, um diesbezüglich neue Erkenntnisse zu gewinnen.

Die Ergebnisse des DeCOG-SLT zeigten, dass eine CLND bei Patienten mit Mikrometastasen hinsichtlich des metastasenfreien Überlebens (MFS), des nodalrezidivfreien Überlebens (NRFS) und des Gesamtüberlebens (OS) der klinischen Nachbeobachtung nicht überlegen ist (Leiter et al., 2019). Die Autoren argumentieren, dass eine CLND bei Patienten mit positivem SLNB-Befund nur dann gerechtfertigt wäre, wenn der Nachweis zusätzlicher Lymphknotenmetastasen zu einer Änderung der adjuvanten systemischen Therapie führen würde. In Anbetracht der Tatsache, dass keine Unterschiede in der adjuvanten systemischen Therapie in Abhängigkeit von der Anzahl der positiven Lymphknoten existieren, kann eine CLND bei Mikrometastasen laut Einschätzung der Autoren als entbehrlich erachtet werden (Giuliano, 2011; Leiter et al., 2019, 2016).

Im Rahmen des MSLT-II konnte gezeigt werden, dass das melanomspezifische Überleben (MSS) in der CLND-Gruppe und der Beobachtungsgruppe bei nodalen mikroskopischen Metastasen bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 43 Monaten ähnlich war ($86\pm 1,3\%$ bzw. $86\pm 1,2\%$; $p=0,42$). Die Daten zeigen, dass das krankheitsfreie Überleben (DFS), definiert als die Zeit bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs, in der CLND-Gruppe etwas länger war als in der Beobachtungsgruppe ($68\pm 1,7\%$ bzw. $63\pm 1,7\%$; $p=0,05$). Die CLND führte daher lediglich zu einer Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle sowie zu einer Erweiterung der prognostischen Informationen, jedoch nicht zu einer Verlängerung des melanomspezifischen Überlebens (MSS) (Faries et al., 2017). Die Autoren führen als mögliche Erklärung für die vorliegenden Resultate die Vermutung an, dass im Rahmen der SLNB in den meisten Fällen bereits alle signifikant tumorbefallenen LN reseziert werden, sodass kein zusätzlicher Nutzen aus einer CLND gezogen werden kann. Infolgedessen

besitzt die SLNB bei Mikrometastasen bereits alleinig einen hohen therapeutischen Stellenwert (Faries et al., 2017).

In der medizinischen Fachliteratur werden die Begriffe „Lymphknotendisektion“ und „Lymphadenektomie“ synonym verwendet. Aufgrund verschiedener in der Literatur für die komplette/systematische Lymphknotendisektion verwendeten Nomenklaturen wird im Rahmen dieser Arbeit der Begriff der kompletten Lymphknotendisektion verwendet, welcher in der Regel mit „CLND“ abgekürzt wird. In der Literatur werden die Begriffe der kompletten Lymphknotendisektion (CLND) und der systematischen Lymphknotendisektion (SLND) synonym verwendet. Um etwaige Begriffsverwechslungen mit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB), die mitunter auch als Sentinel-Lymphknotendisektion bezeichnet wird, zu vermeiden, wird für alle Formen der systematischen bzw. kompletten Lymphknotendisektion die Abkürzung „CLND“ verwendet.

1.7.1 Axilläre Lymphknotendisektion (ALND)

Unter der axillären Lymphknotendisektion (ALND) versteht man das Entfernen von LN aus dem Bereich der Axilla. Die Operation findet in der Regel bei malignen Melanomen oder Mammakarzinomen Anwendung (Cirocchi et al., 2021).

Zur Durchführung einer ALND wird der Arm des Patienten zunächst in Abduktionshaltung positioniert und steril abgedeckt. Für den operativen Zugang wird eine Längsinzision zwischen dem Wulst des M. pectoralis major und dem M. latissimus dorsi (LD) genutzt, wie in Abbildung 1A dargestellt. (Oda et al., 2021; Oertli, 2007). Nach Durchtrennung des subkutanen Fettgewebes wird die Fascia claviculopectoralis inzidiert und der laterale Rand des M. pectoralis major dargestellt. Bei der Präparation der dorsolateralen Fläche des Pektoraliswulstes im Spatium intermusculare in Richtung M. pectoralis minor wird der Verlauf des N. pectoralis lateralis berücksichtigt (Moore, 1867; Oertli, 2007). Eine Schädigung dieses Nervens kann zu einer Atrophie der lateralen Anteile des M. pectoralis major führen und sich auf diese Weise funktionell postoperativ nachteilig auswirken (Oertli, 2007). Die Präparation wird dann an den Unterrand der V. axillaris fortgeführt, wobei die kaudal abgehenden

Venenäste ligiert und abgesetzt werden, wie in Abbildung 1A dargestellt (Oda et al., 2021; Oertli, 2007). Das thorakodorsale Gefäß-Nerven-Bündel, welches dorsal auf dem M. latissimus dorsi in der Axilla verläuft, wird aufgesucht und von dort nach distal freipräpariert (Oertli, 2007). Der medial davon verlaufende N. thoracicus longus wird auf der ventralen Fläche des M. subscapularis zwischen dem M. serratus anterior und M. subscapularis nach kaudal präpariert (Sharp et al., 2021). Die laterale Begrenzung der Präparation wird in der Regel durch den lateralen Rand des M. latissimus dorsi definiert. Durch den Erhalt des interkostobrachialen sensiblen Nervenastes können Sensibilitätsausfälle und langanhaltende unangenehme Hypo- und Hyperästhesien im dorsomedialen Bereich des Oberarms vermieden werden (Sharp et al., 2021; Vecht et al., 1989). Weiterhin wird das Spatium zwischen M. pectoralis minor und major eingesehen, wobei der N. pectoralis lateralis bei anteflektiertem Oberarm geschont wird (Mack und McKinnon, 2004).

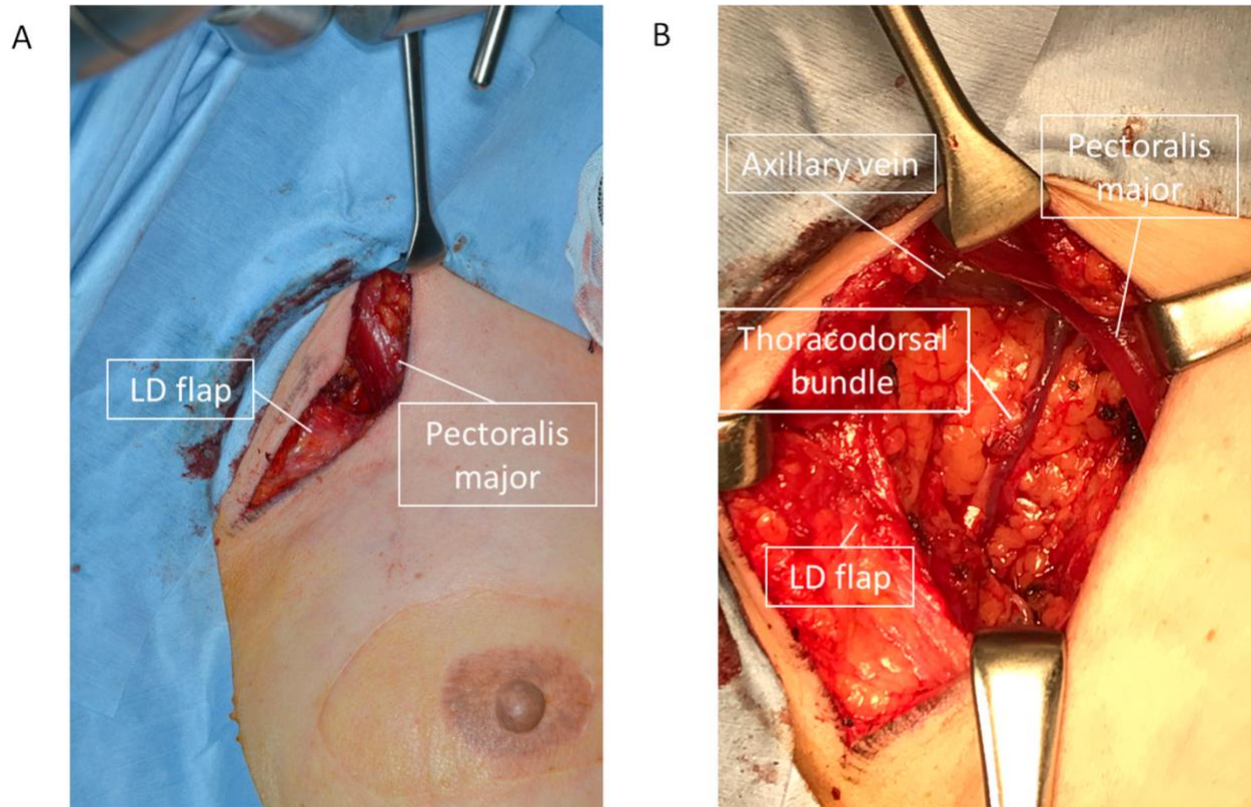


Abb. 1: Fotografische Darstellung anatomischer Strukturen während einer ALND
 Quelle: Oda et al., 2021. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Spandidos Publications.

Die ALND kann mit variierender Radikalität durchgeführt werden, wobei die Unterscheidung anhand der axillären Level erfolgt, aus denen während der Operation LN entfernt werden. Die LN des Level I befinden sich lateral zum Rand des M. pectoralis minor, die LN in Level II liegen unter dem M. pectoralis minor und die LN von Level III sind medial des M. pectoralis minor lokalisiert (siehe Abbildung 2). Die sogenannten Rotter-LN befinden sich zwischen dem M. pectoralis major und dem M. pectoralis minor (Cirocchi et al., 2021; Serpell et al., 2003).

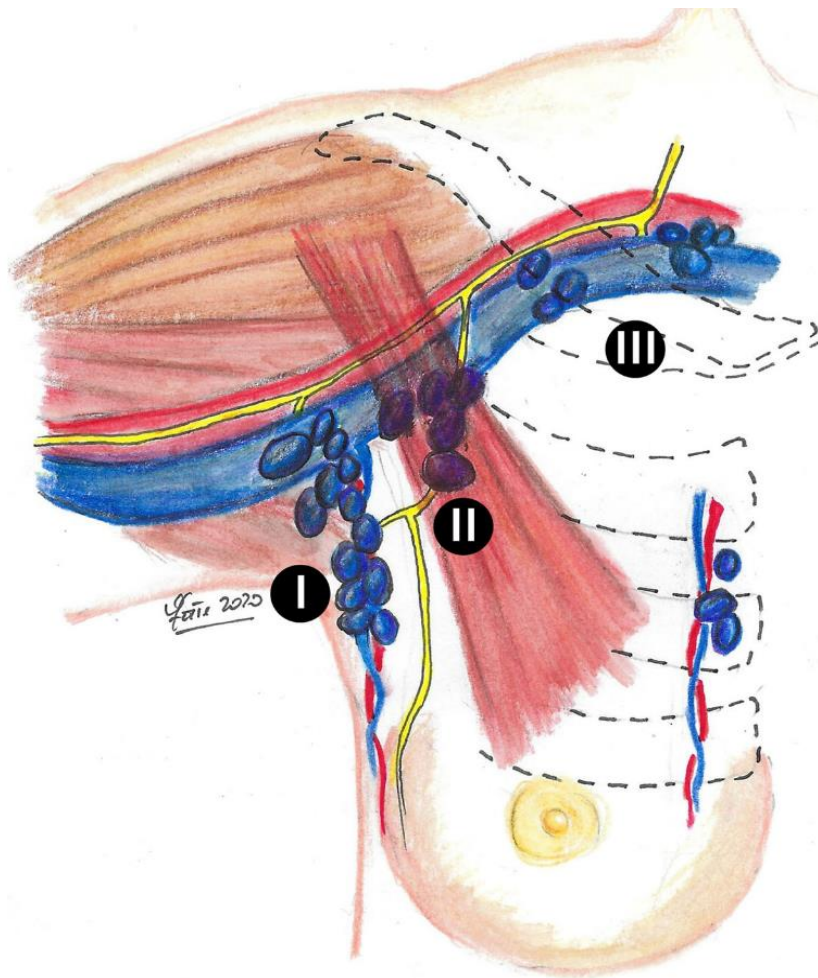


Abb. 2: Anatomie der axillären LN nach der Klassifikation der LN-Level
 Quelle: Cirocchi et al., 2021. Open Access unter der Lizenz CC BY 4.0.

1.7.2 Inguinale Lymphknotendisektion (ILND)

Die inguinale Lymphknotendisektion (ILND) hat zum Ziel die inguinalen LN und Lymphgefäße en-bloc zu resezieren, wobei vornehmlich die LN des femoralen Dreiecks entfernt werden (Spratt, 2000). Das femorale Dreieck wird anatomisch lateral durch den M. sartorius und medial durch den M. adductor longus begrenzt. Diese beiden Muskeln treffen sich kaudal an der Spitze des femoralen Dreiecks. Das Leistenband definiert die kraniale

Begrenzung des femoralen Dreiecks (Delman und Master, 2018). Der operative Zugang erfolgt über eine Inzision, welche knapp unter dem Lig. inguinale durchgeführt wird. Falls bereits eine SLNB durchgeführt wurde, kann entlang der vorbestehenden Narbe eröffnet werden und der Schnitt gegebenenfalls erweitert werden (Selçuk et al., 2021). Eine gründliche Dissektion wird durchgeführt, um die entstehenden Hautlappen zu mobilisieren und das subkutane Gewebe von den darunter liegenden anatomischen Strukturen zu trennen (Pappa et al., 2021). Während der Präparation sollte der N. femoralis und gegebenenfalls auch der N. cutaneus femoris lateralis lateral dargestellt und geschont werden. Eine Schädigung des N. femoralis kann zu motorischen Ausfällen der Oberschenkelmuskulatur sowie zu Sensibilitätsstörungen im Bereich des vorderen Oberschenkels führen, während eine Verletzung des N. cutaneus femoris lateralis typischerweise zu Taubheitsgefühlen oder Schmerzen an der äußeren Oberschenkelseite führen kann (Selçuk et al., 2021). Die Resektion der Lymphgefäße und der LN sollte möglichst en bloc entlang der femoralen Gefäße erfolgen (Swan et al., 2004). Die V. saphena magna kann entweder an der Einmündungsstelle in die V. femoralis abgesetzt und mitreseziert werden, um die mit ihr verlaufenden Lymphbahnen zu erfassen, oder wird erhalten, um die Gefahr eines postoperativen Lymphödems zu verringern (Öztürk et al., 2014; Swan et al., 2004). Abbildung 3 zeigt den Zustand nach der Dissektion im femoralen Dreieck, wobei die anatomischen Begrenzungen sowie die darin verlaufenden Strukturen erkennbar sind. Bei einem präoperativen Verdacht oder Nachweis eines Befalls der iliakalen LN werden diese bis zur Iliakalbifurkation entfernt. Auch die Obturatorius-LN werden entfernt, wobei der N. obturatorius sorgfältig geschont wird. Neben dem N. obturatorius sind auch der gleichseitige Ureter sowie A., V. und der N. femoralis gefährdet (Chang et al., 2010).



Abb. 3: Anatomische Darstellung des femoralen Dreiecks nach der Resektion der inguinalen LN im Verlauf einer ILND

Der Eingriff wird abgeschlossen, indem Redon-Saugdrainagen eingelegt werden (Sharma et al., 2016). Zur Prävention eines Lymphödems erfolgt die adäquate Kompression des Beins und der Leistengegend mittels eines Kompressionsverbandes. Die Mobilisation des betroffenen Beines sollte idealerweise so früh wie möglich erfolgen, wobei anfänglich eine längere Belastung des Beines vermieden werden sollte (Sharma et al., 2016).

1.7.3 Postoperative Komplikationen

Sowohl die ALND als auch die ILND sind mit nicht unerheblichen postoperativen Komplikationen und postoperativer Morbidität verbunden. Trotz eines verbesserten peri- und postoperativen Managements, z.B. im Bereich der chirurgischen Operationstechnik und im postoperativen Komplikationsmanagement kam es in den letzten Jahren nicht zu einer deutlichen Reduktion der postoperativen Morbidität. Die Komplikationen resultieren in einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts der Patienten, einer Erhöhung der Behandlungskosten sowie einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten (Ludbrook, 2022).

Die in der Literatur für die CLND genannten Morbiditätsraten variieren sehr stark. Nach einer CLND leiden zwischen 21,4 % und 50,9 % der Patienten postoperativ an Komplikationen (Moody et al., 2017b; Namm et al., 2012; Ul-Mulk und Hölmich, 2012).

Ein Lymphödem ist eine häufige und potenziell langfristige Komplikation nach einer CLND. Es tritt auf, wenn der normale Fluss der Lymphflüssigkeit gestört ist. Lymphflüssigkeit kann sich dann im umliegenden Gewebe ansammeln, was zu Schwellungen, Druckgefühl, Spannungen und manchmal auch Schmerzen führt (Rockson, 2001). Meist betrifft es den Bereich des Körpers, in dessen Abflussbereich Lymphknoten entfernt wurden, wie beispielsweise Arm bei axillären Dissektionen oder Bein bei inguinalen Dissektionen. Das Risiko eines Lymphödems kann durch bessere chirurgische Technik und chirurgische Instrumente, spezielle postoperative Übungen, physikalische Therapie und die Vermeidung von Verletzungen im betroffenen Bereich verringert werden. Ein Lymphödem tritt postoperativ nach CLND in der Literatur bei zwischen 9,8 % und 36,7 % der operierten Patienten auf (Kretschmer et al., 2008; Leiter et al., 2016; Moody et al., 2017b).

Nach einer Operation besteht immer das Risiko von Infektionen. Wundinfektionen nach einer CLND können auftreten, insbesondere wenn die Wunde nicht angemessen gepflegt wird oder wenn eine Kontamination auftritt. Jedoch führt auch die erhöhte Schweißneigung in den inguinalen und axillären Arealen per se zu einem höheren Risiko für einen Infekt. Ähnlich der

sehr divergierenden Raten an Lymphabflussstörungen zeigt auch die Literatur eine hohe Varianz in den postoperativen Wundinfektionsraten, die von 3,9 % bis 80,8 % reichen (Egberts et al., 2011; Leiter et al., 2016; Moody et al., 2017b).

Postoperative Serome sind Ansammlungen von Flüssigkeit an der Stelle der Lymphadenektomie, die sich nach der Operation bilden können (UI-Mulk und Hölmich, 2012). Diese Flüssigkeitsansammlungen können Schwellung und Schmerzen verursachen. In einigen Fällen kann es notwendig sein, diese Serome durch Aspiration zu entleeren oder eine Drainage einzulegen, um Beschwerden zu lindern und die Heilung zu fördern. Serome treten postoperativ bei 2,2 % bis 41,7 % der operierten Patienten auf (Jørgensen et al., 2019; Moody et al., 2017b; Namm et al., 2012; UI-Mulk und Hölmich, 2012).

Im Rahmen einer CLND können zusätzliche Komplikationen auftreten, darunter sensorische und motorische Nervenschädigungen sowie systemische Komplikationen, die mehrere Organsysteme betreffen, wie beispielsweise Venenthrombosen oder Nierenversagen. Außerdem können Komplikationen dazu führen, dass die Wunde operativ revidiert werden muss (Moody et al., 2017b).

1.8 Chemotherapie

Bis zur Zulassung der ersten Immuntherapien war die systemische Chemotherapie die einzige medikamentöse Behandlungsoption für das MM. In unserer Kohorte wurde lediglich Dacarbazin, ein alkylierendes Zytostatikum, angewandt (Teimouri et al., 2013). Dacarbazin ist ein Chemotherapeutikum, das hauptsächlich bei metastasierten Melanomen eingesetzt wird. Unter Therapie mit Dacarbazin liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 2 % bis 6 % und bei weniger als 5 % der Patienten kann eine vollständige Remission erzielt werden (Kim et al., 2010). Dazu treten unter Therapie mit Dacarbazin sehr häufig Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit bis hin zu schweren hämatologischen Nebenwirkungen auf (Teimouri et al., 2013).

1.9 Immuntherapie

Die Immuntherapie und darunter vor allem die sog. Immuncheckpoint-Inhibitoren haben sich als eine wegweisende Behandlungsform beim MM etabliert. Sie beruhen auf dem grundlegenden Verständnis des Immunsystems und dessen gezielter Aktivierung zur Bekämpfung maligner Tumore. Diese Wirkstoffe zielen darauf ab, tumorinfiltrierende Lymphozyten zu stärken oder Tumor-Escape-Mechanismen zu blockieren, was zu einer verbesserten anti-tumorösen Immunantwort führt (Curti und Faries, 2021; Knight et al., 2023).

Interferon alpha (IFN- α) ist seit den 1990ern der erste für die adjuvante Therapie fortgeschrittener maligner Melanome zugelassene Immunmodulator (Herndon et al., 2012). Die Behandlung mit IFN- α führt zu einer Verschiebung der Immunantwort, einer Verstärkung der zellvermittelten Zytotoxizität sowie einer Lenkung von TH1-Lymphozyten auf Tumorzellen (Tarhini et al., 2012). Allerdings wird die Therapie oft durch erhebliche Nebenwirkungen erschwert, die häufig zum Abbruch der Behandlung führen. Bei über neunzig Prozent der mit IFN- α Behandelten tritt mindestens eine Nebenwirkung wie grippeartige Symptome, Kopfschmerzen, Depressionen oder Übelkeit und Erbrechen auf (Grob et al., 1998). In zehn Prozent der Fälle manifestieren sich schwere Unverträglichkeitsreaktionen (Grob et al., 1998).

Ipilimumab ist seit 2011 der erste zugelassene CTLA-4-Inhibitor in der Therapie fortgeschrittener Melanome (Dhanyamraju und Patel, 2022; Lamos und Hunger, 2020; Sankawa, 2016). Seine Wirkung besteht in der Modulation der immunologischen Toleranz durch die Blockade von CTLA-4 – einem Protein, das physiologisch die T-Zell-Aktivierung inhibiert – wie in Abbildung 4 dargestellt (Zaremba et al., 2020). Die Monotherapie mit Ipilimumab bei vorbehandelten Patienten (z.B. IFN- α) mit metastasiertem malignem Melanom verbesserte signifikant das Gesamtüberleben (Hodi et al., 2010; Wolchok et al., 2013).

Pembrolizumab und Nivolumab sind PD-1-Inhibitoren, die durch die Blockade der Interaktion von PD-1 mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 den inhibitorischen Signalweg der T-Zell-

Aktivierung unterbrechen (siehe Abbildung 4). Der inhibitorische Signalweg hemmt die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen sowie die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine. Diese Inhibition führt zu einer Reaktivierung der T-Zellen, einer verbesserten Erkennung von Tumorzellen und Aufhebung der tumorinduzierten Immunsuppression (Zaremba et al., 2020).

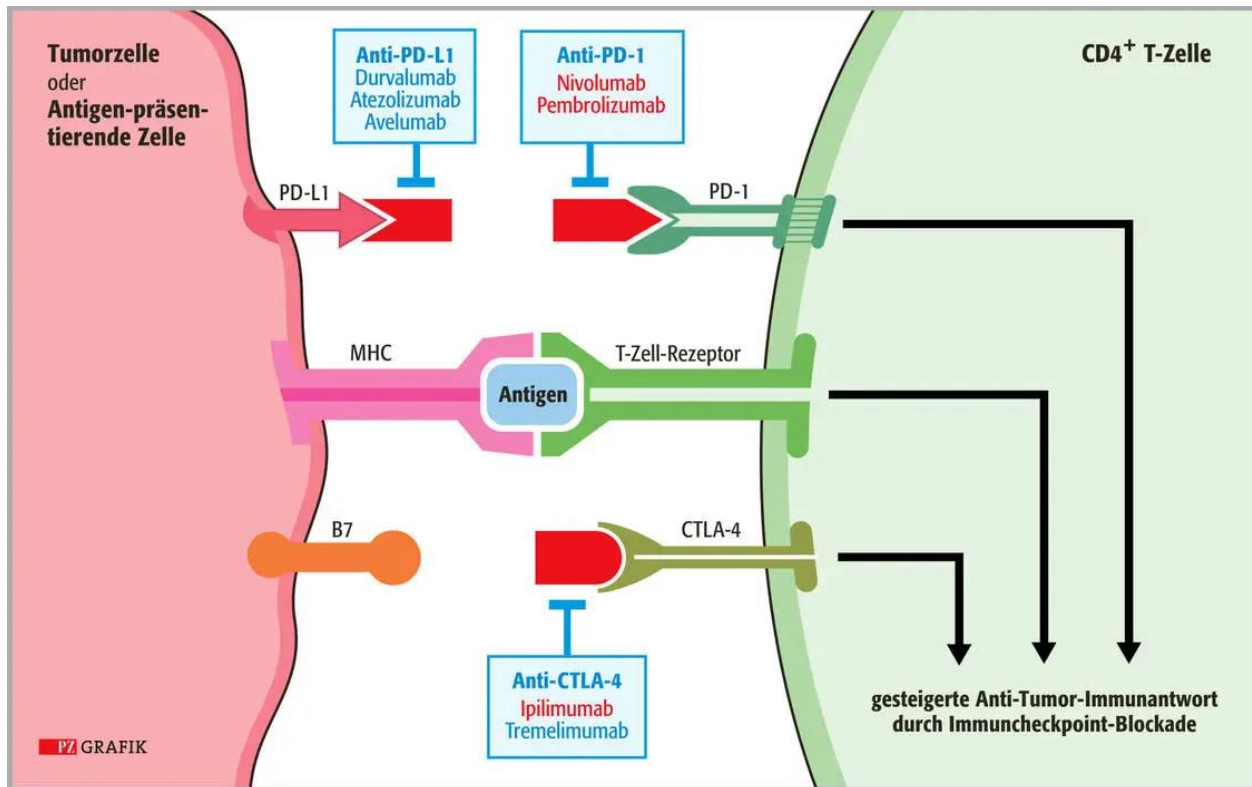


Abb. 4: Molekulare Angriffspunkte von Checkpoint-Inhibitoren
Illustration: Stephan Spitzer, zuerst veröffentlicht in der Pharmazeutischen Zeitung. Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Urhebers.

Die kombinierte Anwendung verschiedener Checkpoint-Inhibitoren, wie Ipilimumab und Nivolumab, führte zu einer signifikanten Erhöhung der therapeutischen Effektivität. Diese Kombinationstherapien zielen darauf ab, synergistische Effekte zu erzielen, indem sie unterschiedliche Aspekte des Immunsystems gleichzeitig ansprechen. In Phase-III-Studien zeigte die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab bei fortgeschrittenen Melanomen,

dass durch diese Therapieform das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zur Monotherapie signifikant verlängert wird (Knight et al., 2023; Ralli et al., 2020; Sankawa, 2016). Die Zulassung der ersten Kombinationstherapie erfolgte europaweit im Mai 2016 (Sankawa, 2016).

Die enthemmende Wirkung von Immuncheckpointinhibitoren auf das Immunsystem kann unter Therapie mit diesen Medikamenten zu einer Vielzahl von Nebenwirkungen führen, die sich in ihrer Symptomatik häufig ähnlich zu Autoimmunerkrankungen präsentieren. Als potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen sind die immunvermittelte Kolitis, welche sich durch ausgeprägte und anhaltende Diarrhoen manifestiert, sowie Pneumonitis zu nennen, welche bei ca. 3 % der Patienten auftritt (Kähler et al., 2016; Koelzer et al., 2017). Weitere immunvermittelte Erkrankungen umfassen dermatologische Nebenwirkungen, beispielsweise Hautausschläge und Vitiligo, endokrine Dysfunktionen wie Hypophysitis und Thyreoiditis, Autoimmunhepatitis sowie seltenere autoimmune Phänomene. Eine frühzeitige Erkennung und Intervention kann das Risiko schwerwiegender Verläufe und langfristiger Komplikationen für die Patienten reduzieren (Cronin et al., 2025; Fujiwara et al., 2024; Kähler et al., 2016; Livingstone et al., 2020).

1.10 Molekulare Therapie

Die molekularen Therapien haben sich neben den Immuntherapien als ein vielversprechender Ansatz in der Behandlung des MM etabliert. Dieser therapeutische Ansatz konzentriert sich darauf, spezifische genetische Mutationen oder molekulare Veränderungen, die das Tumorwachstum antreiben, gezielt zu modulieren. Die Entwicklung einer Vielzahl von Wirkstoffen, darunter BRAF-Inhibitoren wie Vemurafenib und Dabrafenib sowie MEK-Inhibitoren wie Trametinib, stellt einen bedeutenden Fortschritt in der gezielten Therapie des malignen Melanoms dar (Tétu et al., 2020; Zaremba et al., 2020).

Bei ca. 50-60 % der MM ist die Proteinkinase B-Raf aufgrund von Mutationen, wie beispielsweise der am häufigsten auftretenden V600-Mutation, dauerhaft aktiviert (Flaherty et al., 2010). Dies führt dazu, dass der MAPK/ERK-Signalweg dauerhaft stimuliert wird und

die Proliferation der Tumorzellen gefördert wird (siehe Abbildung 5). Durch die Inhibition von BRAF wird dieser Signalweg blockiert, was wiederum die Apoptose der Tumorzellen induziert (Bhatia et al., 2014). Dabrafenib blockiert gezielt diese überaktive BRAF-Kinase und hemmt so das Tumorwachstum. MEK ist eine Kinase innerhalb desselben Signalwegs wie BRAF und übernimmt eine Schlüsselrolle in der Signaltransduktion. Die Hemmung von MEK führt zu einer Verlangsamung der Zellteilung und des Wachstums von Tumorzellen. Trametinib ist ein MEK-Inhibitor, der in Kombination mit BRAF-Inhibitoren eingesetzt wird, um synergistische Effekte zu erzielen (Kirchberger et al., 2018).

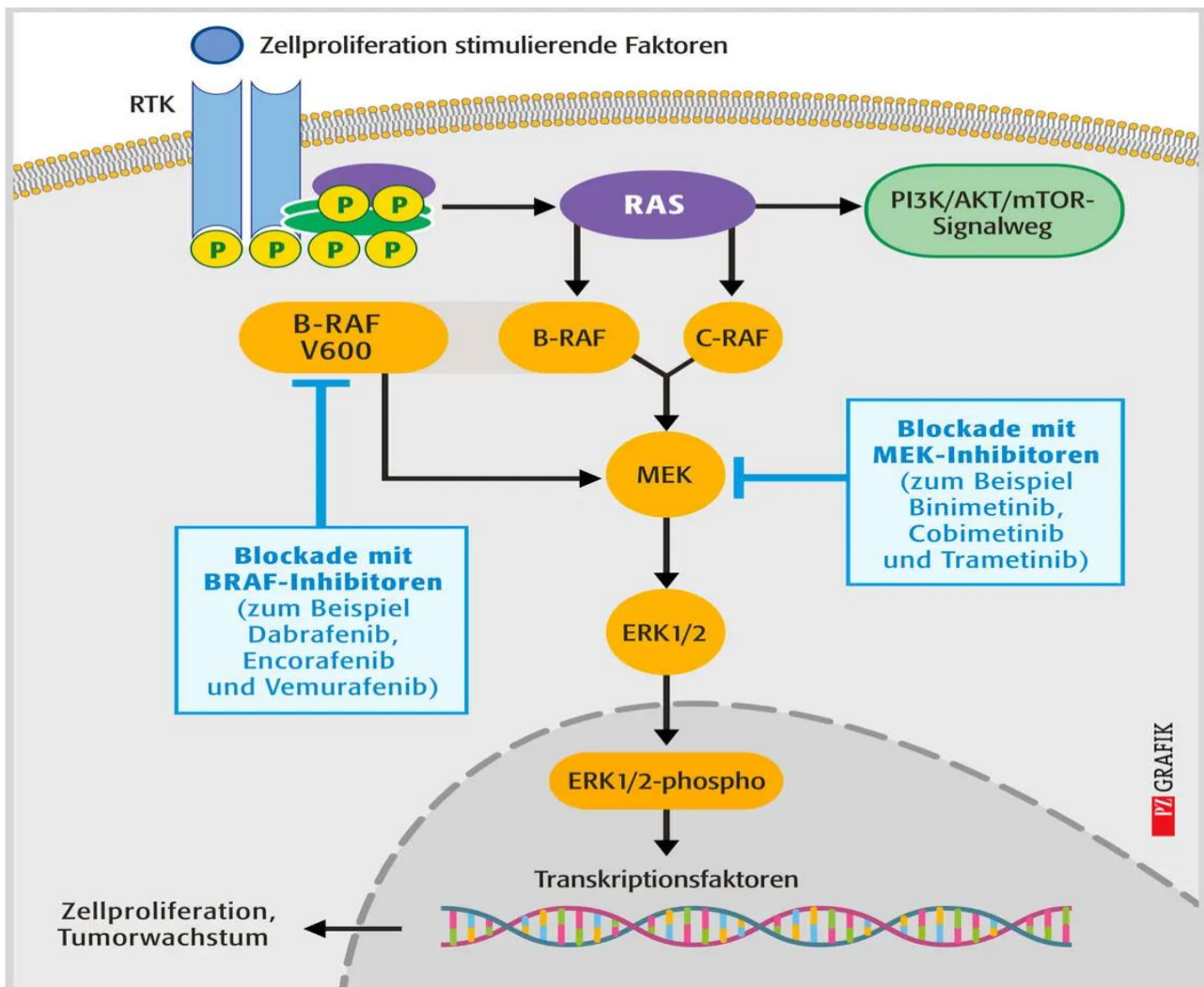


Abb. 5: Intrazelluläre Signaltransduktionswege, ausgehend von membranständigen Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) an der Tumorzelle
Illustration: Stephan Spitzer, zuerst veröffentlicht in der Pharmazeutischen Zeitung. Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Urhebers.

In Phase-III-Studien zeigte sich, dass bei *BRAF-V600E*-mutierten Melanomen die Monotherapie mit Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin sowohl signifikant das progressionsfreie Überleben (PFS) als auch das Gesamtüberleben (OS) verlängert (Chapman et al., 2011). Der BRAF-Inhibitor Vemurafenib wurde im Februar 2012 zur

Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einer BRAF-V600E-Mutation zugelassen (Brzozowska et al., 2018).

Die Zulassung für die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib erfolgte im September 2015 zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom mit *BRAF-V600*-Mutation. In Phase-III-Studien zeigte sich unter der Kombinationstherapie ein verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zur Monotherapie mit BRAF-Inhibitor, welche bis dato den Therapiestandard bei dieser Indikation darstellte (Grob et al., 2015; Kirchberger et al., 2018; Long et al., 2015; Robert et al., 2015).

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen unter Vemurafenib sind Arthralgien, Müdigkeit, Hautausschlag und Photosensibilität der Haut. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen von Dabrafenib äußern sich in überwiegend unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen und Übelkeit. Demgegenüber sind unter Trametinib vor allem Hautausschläge, Diarrhö, Fatigue, periphere Ödeme sowie Übelkeit zu beobachten (Rissmann et al., 2015; Spain et al., 2016). Die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ist zwischen Kombinationstherapie und Monotherapie vergleichbar (Robert et al., 2015).

1.11 Fragestellung

Die vorliegende Studie ist mit dem Ziel konzipiert worden, herauszufinden, welchen onkologischen Stellenwert die CLND (v.a. bei lymphogenen Makrometastasen) noch in der Gesamttherapie maligner Melanome im Hinblick auf die deutlich verbesserten systemischen Therapieansätze besitzt. Die chirurgischen Therapiemöglichkeiten waren vor der Entwicklung und Etablierung neuer medikamentöser Therapiemethoden (Immuntherapie und molekulare Therapie) neben ineffektiven und nebenwirkungsreichen Chemotherapeutika häufig die einzige Möglichkeit, Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zu therapieren. Die Therapieerfolge moderner Präparate, insbesondere Immun- und molekulare Therapien, lassen die Frage aufkommen, ob eine CLND, die mit einer nicht unerheblichen Morbidität assoziiert werden kann, noch onkologisch relevant ist, insbesondere bei fortgeschrittenen

Melanomstadien. Dennoch ist die CLND derzeit ein leitliniengerechtes Verfahren bei lymphogen metastasiertem MM. Wir untersuchten daher in einer retrospektiven Kohortenstudie am Universitätsklinikum Bonn die Entwicklung der Komplikationsraten und des onkologischen Outcomes nach CLND der letzten 17 Jahre in der aufkommenden Ära der Immuntherapien und molekularen zielgerichteten Therapien.

Dabei konzentrierten wir uns auf die folgenden Fragestellungen:

1. Entwicklung der Operationstechniken, Indikationsstellungen und der perioperativen Morbidität bei der kompletten Lymphknotendisektion (CLND):
 - a. Wie haben sich spezifische Kennzahlen der CLND über die letzten 17 Jahre hinweg entwickelt?
 - b. Hat sich die Rate oder das Management perioperativer Komplikationen über die Jahre geändert?
 - c. Gibt es präoperativ zu evaluierende Risikofaktoren, die als prädiktive Faktoren für Komplikationen herangezogen werden können?
2. Identifikation von Patientengruppen, welche onkologisch noch von einer CLND profitieren:
 - a. Wie unterscheiden sich bei mikroskopischen Metastasen nodalrezidivfreies Überleben (NRFS), metastasenfreies Überleben (MFS) und Gesamtüberleben (OS) nach CLND im Vergleich zur Kontrollgruppe (klinische Observation)?
 - b. Wie unterscheiden sich bei makroskopischen Metastasen nodalrezidivfreies Überleben (NRFS), metastasenfreies Überleben (MFS) und Gesamtüberleben (OS) nach CLND im Vergleich zur Kontrollgruppe (klinische Observation)?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenauswahl

Die Grundlage der vorliegenden Analysen war eine retrospektive Auswertung der klinisch-pathologischen Patientendaten zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2021 an der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Universität Bonn. Der Nachbeobachtungszeitraum endete am 31.12.2022. Grundlage der Datenanalyse waren die routinemäßigen ärztlichen, laborchemischen, radiologischen und pflegerischen Einträge in das Krankenhausarbeitsplatzsystem „Orbis“.

In die retrospektive Analyse eingeschlossen wurden Patienten, die in oben genanntem Zeitraum an einem malignen Melanom im Stadium III (AJCC) erkrankt waren und im Verlauf der Erkrankung am Universitätsklinikum Bonn aufgrund ihres Melanoms eine onkologische CLND erhielten.

Ein Vergleichskollektiv wurde mit Hilfe von Patienten gebildet, welche in dem gleichen Zeitraum an der Universitätsklinik Bonn aufgrund eines MM im Stadium III (AJCC) behandelt wurden, dabei jedoch im Rahmen ihrer Therapie keiner onkologischen CLND unterzogen wurden.

Folgende Ausschlusskriterien galten für die Gesamtkohorte:

1. Patienten mit malignem Melanom im AJCC-Stadium I, II oder IV
2. CLND mit histologischem Nachweis einer vom MM divergierenden Primariushistologie (z.B. Merkmallkarzinom)
3. Unzureichende oder lückenhafte klinische Dokumentation
4. Melanoma of unknown primary (MUP)
5. Alter <18 Jahre

6. Andere histologisch gesicherte maligne Tumorerkrankungen innerhalb der letzten 5 Jahre

7. Unzureichendes Follow-up definiert als fehlende postoperative oder onkologische Dokumentation <14 Tagen

2.2 Erfasste Daten

Die in den folgenden Themenblöcken erfassten biometrischen, diagnostischen und therapeutischen Daten wurden dokumentiert und nachstehend in einer Übersicht dargestellt:

Biometrische Daten: Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose des MM, Alter bei Operation

Charakterisierung des Primarius: Datum der Erstdiagnose, Lokalisation, histologischer Subtyp, Tumordicke nach Breslow, Ulzerationsstatus, TNM-Klassifikation, AJCC-Stadium

Mögliche Risikofaktoren und Komorbiditäten: BMI, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Einnahme oraler Antikoagulation, Raucherstatus, bekannte periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder Durchflussstörungen, maligne Vorerkrankungen, präoperativer ASA- und Karnofsky/ECOG-Score

Daten zur Primärtherapie: Ort der Primärexzision (in domo oder ex domo), Resektionsstatus der Primärresektion, Datum der Nachresektion, Resektionsstatus der Nachresektion, Status der SLNB (positiv/negativ)

Intra- und perioperative Daten zur onkologischen Lymphknotendisektion: OP-Datum, Lokalisation (axillär vs. inguinal), resezierte LN-Level während der CLND (Level I-III), OP-Dauer, Anzahl entfernter LN im histopathologischen Befundbericht und die Anzahl davon histologisch positiver LN, Anzahl intraoperativer Drainagen

Postoperativer Verlauf: Liegedauer der Drainagen, Anlage eines VAC-Verbandes (Vacuum Assisted Closure-Therapy) und Dauer der Anwendung, postoperative Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation (CDC), Auftreten OP-spezifischer Komplikationen

(Wundinfektion, Lymphödem, Lymphfistel, Lymphserom/Lymphozele, Wundheilungsstörung), Aufenthaltsdauer im Krankenhaus

Onkologische Daten: Onkologische Therapie und Verlauf inklusive Chemotherapie oder Immuntherapie etc., Auftreten und Datum eines nodalen Rezidivs oder einer Fernmetastase, Todesdatum und -ursache

2.3 Methoden

Auf Grundlage der in 1.11 ausgeführten Hypothese ist die Gesamtanalyse in zwei Teile gegliedert.

(1)

Diese Analysen befassen sich mit der intra- und perioperativen Evaluation der onkologischen CLND und die Entwicklung postoperativer Komplikationen über einen Zeitraum von knapp 17 Jahren.

Um die Entwicklung der chirurgischen Parameter und die mit der Operation einhergehenden Komplikationen im Zeitverlauf hinweg beurteilen zu können, wurde die Gruppe der Patienten, welche eine CLND erhielten, in drei zeitliche Phasen unterteilt, wodurch sich abschnittsspezifische Komplikationsraten und operationsspezifische Kennzahlen vergleichen lassen. Die Zeitabschnitte wurden wie folgt definiert: a) 01.01.2005 bis 31.12.2010, b) vom 01.01.2011 bis 31.12.2015 und c) vom 01.01.2016 bis 31.12.2021.

Diese Zeiträume basieren auf der Zulassungshistorie der neueren Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des malignen Melanoms, wobei dies hauptsächlich Immuntherapien und molekulare Inhibitoren umfasst. Die Zulassungen läuten in gewissem Maße neue therapeutische Phasen in der Therapie des Melanoms ein und berücksichtigen chronologisch die unter Abschnitt 1.9 und 1.10 genannten zugelassenen Präparate.

1. Zum Zeitpunkt unserer ersten Kohorte (01.01.2005 bis 31.12.2010) standen für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms wie in den Abschnitten 1.8 und 1.9 erläutert lediglich klassische Zytostatika wie Dacarbazin oder immunmodulierende Therapien

mit IFN- α zur Verfügung. Dieser Abschnitt wird daher im Folgenden daher einfachheitshalber „Chemotherapie-Kohorte“, kurz „Chemo-Kohorte“, genannt.

2. Im Jahr 2011 wurde Ipilimumab in der Monotherapie und Anfang des Jahres 2012 Vemurafenib in der Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen malignen Melanoms zugelassen. Die zweite Kohorte, die den Zeitraum vom 01.01.2011 bis 31.12.2015 umfasst, wird im Folgenden als „Monotherapie-Kohorte“, kurz „Mono-Kohorte“, bezeichnet.
3. Ende des Jahres 2015 wurde, wie schon in Abschnitt 1.10 erwähnt, die Kombinationstherapie bestehend aus Dabrafenib und Trametinib für *BRAF*-V600-mutierte Melanome und Anfang des Jahres 2016 die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab für fortgeschrittene Melanome zugelassen. Der Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2021 wird daher im Folgenden der Einfachheit halber als „Kombinationstherapie-Kohorte“, kurz „Kombi-Kohorte“, bezeichnet.

(2)

Im zweiten Teil der vorliegenden Analyse erfolgt eine Evaluierung des Stellenwerts der CLND in der onkologischen Therapie des malignen Melanoms. Dazu werden unsere primären Endpunkte (NRFS, MFS und OS) zwischen operierten und klinisch observierten Patienten verglichen.

Im Rahmen unserer Analyse erfolgt eine Unterteilung in Subgruppen nach präoperativ diagnostizierter LN-Metastasengröße. Hierbei wird zwischen Makrometastasen und Mikrometastasen unterschieden. In der Terminologie der aktuellen S3-Leitlinie werden Melanom-Lymphknotenmetastasen entweder als "mikroskopisch" oder "makroskopisch" klassifiziert (S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020). Mikroskopische Metastasen umfassen Metastasen mit einer Größe von bis zu 2 mm. Ab einer Metastasengröße über 2 mm wird von einer Makrometastase gesprochen (Carlson et al., 2003; Rhodin et al., 2022). Die Unterscheidung zwischen Mikro- und Makrometastasen kann von der AJCC-Stadieneinteilung abweichen, da präoperative klinische und radiologische

Befunde nicht immer mit der postoperativen histopathologischen Graduierung übereinstimmen.

2.4 Statistik

Für die umfassende statistische Analyse der erhobenen Parameter kamen die Softwareplattform SPSS (Version 29.0.0.1) von IBM sowie die Programmiersprache R (Version 4.4.1) zum Einsatz. Die Auswertung wurde in der Entwicklungsumgebung RStudio (Version 2024.04.2) durchgeführt.

Die statistische Analyse stellt ein zentrales Element in der Auswertung der Studienergebnisse dar. Sie ermöglicht eine strukturierte und aussagekräftige Interpretation der gewonnenen Daten. Zu Beginn der Analyse wurde eine umfassende demografische Übersicht der Studienpopulation erstellt, welche sowohl absolute als auch relative Häufigkeiten der relevanten Merkmale umfasst. Mithilfe statistischer Tests wurden statistisch signifikante Unterschiede untersucht. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet und an entsprechender Stelle mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet.

Zur statistischen Auswertung wurden verschiedene Verfahren eingesetzt: ANOVA und t-Tests für normalverteilte metrische Daten, Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Tests für nicht normalverteilte und ordinalskalierte Daten sowie Chi-Quadrat- und Fisher's Exact Tests für kategoriale Variablen. Für binäre Zielvariablen kamen multivariate logistische Regressionsanalysen zum Einsatz. Überlebensdaten wurden mittels Kaplan-Meier-Analyse, Log-Rank-Test und Cox-Regression ausgewertet, um Überlebensraten zu vergleichen und Einflussfaktoren auf das Überleben zu bestimmen.

2.5 Ethikvotum

Für die durchgeführte Studie liegt ein positives Ethikvotum vom 01.07.2022 (Aktenzeichen: 275/22) vor. Aufgrund der retrospektiven Datenauswertung war formal durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Bonn kein gesonderter Ethikantrag notwendig, da keine

berufsrechtlichen sowie berufsethischen Bedenken vorlagen. Ein studienspezifische Einverständniserklärung war daher nicht notwendig.

3. Ergebnisse

3.1 Operiertes Patientenkollektiv wird älter und morbider

Die Kohorte umfasste insgesamt 340 Patienten, welche im oben angegebenen Zeitraum eine CLND erhielten. Einhundertdreizehn Patienten (n=113, 33,2 %) wurden dabei in der Chemo-Kohorte, neunundneunzig (n=99, 29,1 %) in der Mono-Kohorte und einhundertachtundzwanzig Patienten (n=128, 37,6 %) in der Kombi-Kohorte operiert.

Demografische Basisdaten zu Patienten- und Tumorcharakteristika lassen sich Tabelle 5, aufgeteilt nach den einzelnen Zeiträumen, entnehmen.

Tab. 5: Basisdaten zu Demografie und Tumorcharakteristika der CLND-Kohorte

	Gesamte Kohorte n=340	Chemo-Kohorte (2005-2010) n=113	Mono-Kohorte (2011-2015) n=99	Kombi-Kohorte (2016-2021) n=128	p-Wert
Geschlecht					0,015*
Männlich	187 (55%)	61 (54%)	45 (45,5%)	82 (64,1%)	
Weiblich	152 (45%)	52 (46%)	54 (54,5%)	46 (35,9%)	
Alter bei Erstdiagnose (y)					
MW±SD	57,9±14	54,5±13	58,8±13	60,3±14,9	0,004*
Median [Q1; Q3]	58 [48; 70]	54 [45; 64]	60 [51; 71]	60 [49; 73,5]	0,004*
Primariushistologie					0,304
ALM	24 (7,1%)	10 (8,8%)	6 (6,1%)	8 (6,3%)	
AMM	10 (2,9%)	5 (4,4%)	1 (1%)	4 (3,1%)	
LMM	2 (0,6%)	1 (0,9%)	1 (1%)	0	
NMM	172 (50,6%)	55 (48,7%)	47 (47,5%)	70 (54,7%)	
SPM	3 (0,9%)	0	1 (1%)	2 (1,6%)	
SSM	75 (22,1%)	31 (27,4%)	22 (22,2%)	22 (17,2%)	
UCM	54 (15,9%)	11 (9,7%)	21 (21,2%)	22 (17,2%)	
TD [mm], MW±SD	3,8±3,5	3,6±3,9	3,6±2,9	3,4±3,5	0,271
Ulzeration					0,031*
Ja	167 (49,1%)	49 (43,4%)	45 (45,5%)	73 (57%)	
Nein	157 (46,2%)	62 (54,9%)	48 (48,5%)	47 (36,7%)	
Keine Angabe	16 (4,7%)	2 (1,8%)	6 (6,1%)	8 (6,3%)	
Tumorstadium (AJCC)					0,255
IIIA	38 (11,2%)	16 (14,2%)	5 (10,1%)	12 (9,4%)	
IIIB	110 (32,4%)	40 (35,4%)	16 (31,3%)	39 (30,5%)	
IIIC	179 (52,6%)	53 (46,9%)	29 (55,6%)	71 (55,5%)	
IIID	12 (3,5%)	4 (3,5%)	2 (2%)	6 (4,7%)	
unbekannt	1 (0,3%)	0	1 (1%)	0	
Diabetes Mellitus					0,069
Ja	51 (15%)	11 (9,7%)	14 (14,1%)	26 (20,3%)	
Nein	289 (85%)	192 (90,3%)	85 (85,9%)	102 (79,7%)	
Antikoagulation					0,002*
Ja	62 (18,2%)	12 (10,6%)	15 (15,2%)	35 (27,3%)	
Nein	278 (81,8%)	101 (89,4%)	84 (84,8%)	93 (72,7%)	
Adipositas					0,65
BMI <30	260 (76,5%)	83 (73,5%)	77 (77,8%)	100 (78,1%)	
BMI >30	80 (23,5%)	30 (26,5%)	22 (22,5%)	28 (21,9%)	
Raucherstatus					0,059
Aktiv	62 (18,2%)	25 (22,1%)	17 (17,2%)	20 (15,6%)	
Abstinrent	29 (8,5%)	7 (6,2%)	1 (1%)	21 (16,4%)	
Nie	249 (73,2%)	81 (71,7%)	81 (81,8%)	87 (68%)	
ASA					0,211
I	76 (22,4%)	32 (28,3%)	23 (23,2%)	21 (16,4%)	
II	194 (57,1%)	57 (50,4%)	59 (59,6%)	78 (60,9%)	
III	70 (20,6%)	24 (21,2%)	17 (17,2%)	29 (22,7%)	

Im Laufe der Untersuchungsperiode kam es zu einem signifikanten Anstieg des Patientenalters sowohl bei Erstdiagnose ($p=0,004$) als auch bei Lymphknotendissektion ($p=0,001$). Es bestanden über den gesamten Zeitraum keine Unterschiede im Tumorstadium zwischen den Gruppen ($p=0,255$). Dahingegen wiesen spätere Kohorten signifikant häufiger Patienten mit exulzeriertem Primärtumor auf ($p=0,031$). Neben einer Zunahme des Alters ließ sich auch ein Anstieg derjenigen Patienten beobachten, welche präoperativ eine orale Antikoagulation erhielten ($p=0,002$). In Bezug auf die präoperative Risikosteigerung kann dieser Anstieg als ein Faktor unter anderen, insbesondere im Kontext von Komplikationen (Adipositas, Diabetes mellitus), betrachtet werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich andere Faktoren wie Adipositas, Diabetes mellitus, Raucherstatus und ASA-Klassifikation nicht signifikant zwischen den Kohorten unterschieden.

3.2 CLND wird radikaler und invasiver

Basisdaten zu OP-Charakteristika können Tabelle 6 entnommen werden.

Tab. 6: Basisdaten zu OP-Charakteristika

	Gesamte Kohorte n=340	Chemo-Kohorte (2005-2010) n=113	Mono-Kohorte (2011-2015) n=99	Kombi-Kohorte (2016-2021) n=128	p-Wert
Alter bei CLND (y) MW±SD Median [Q1; Q3]	59,3±13 59 [49; 71]	55,5±13 56 [45; 66]	59,8±13 61 [52; 71]	62,2±14,7 62 [51; 76]	0,001* 0,001*
CLND-Lokalisation Axilla Leiste Axilla & Leiste	184 (54,1%) 155 (45,6%) 1 (0,3%)	62 (54,9%) 50 (44,2%) 1 (0,9%)	46 (46,5%) 53 (53,5%) 0	76 (59,4%) 52 (40,6%)	0,21
Level bei ALND I II III	185 170 21	63 56 (88,9%) 1 (1,6%)	46 45 (97,8%) 4 (8,7%)	76 69 (90,8%) 16 (21,1%)	0,216 <0,001*
Level bei ILND Inguinal Zusätzlich iliakal	156 8 (5,1%)	51 1 (2%)	53 4 (7,5%)	52 3 (5,8%)	0,42
OP-Zeit (min) MW±SD	127±49	110±33	133±44	143±58	<0,001*
Resezierte LN (n) Median [Q1; Q3]	9 [6; 14]	8 [6; 12]	9 [6; 16]	10 [7,5; 14]	0,022*
Positive LN (n) MW±SD	1,3±2,1	0,7±1,4	1,6±2,6	1,7±2,2	<0,001*
Anzahl Drainagen (n) MW±SD	1,6±0,54	1,7±0,55	1,6±0,49	1,4±0,52	<0,001*
Drainagedauer (d) MW±SD	14±14,7	10,7±11,6	13,7±12	17,3±18	<0,001*
Stat. Aufenthalt (d) Median [Q1; Q3]	11 [7; 16]	9 [7; 16]	11 [8; 15]	11 [8; 16]	0,598

Wir beobachten, dass die durchgeführten CLND-Operationen über die Jahre hinweg invasiver und radikaler wurden. Dies spiegelt sich in der Änderung verschiedenster Parameter (LN-Level, Anzahl entfernter LN, OP-Zeit, Liegedauer der Drainagen) wider. Auf

der anderen Seite zeigt sich jedoch auch, dass auch die Zahl der positiven LN über die Jahre signifikant gestiegen ist.

Patienten, die eine ALND erhielten, wurden in späteren Kohorten signifikant häufiger LN des Level III reseziert ($p < 0,001$). In der histopathologischen Analyse der in späteren CLND entfernten LN wurden signifikant häufiger tumorinvasive LN identifiziert, wohingegen in früheren Jahren nicht so häufig zusätzlich zur SLNB positive LN gefunden und im Rahmen der Dissektion entfernt wurden ($p < 0,001$). Dies korreliert vermutlich auch damit, dass in späteren Operationen im Durchschnitt auch signifikant mehr LN entfernt wurden ($p = 0,022$). Die Zunahme invasiverer bzw. ausgedehnterer Operationen manifestiert sich zudem in einer Zunahme der Operationszeiten, welche von zunächst im Median 110 Minuten in unserer ersten Analysephase auf 143 Minuten in unserer letzten Analyseeinheit angewachsen sind ($p < 0,001$). Obgleich die Eingriffe zunehmend invasiver und ausgedehnter werden, zeigte sich, dass sich die Dauer des stationären Aufenthalts der Patienten nicht verändert hat. Die Dauer des stationären Aufenthalts der operierten Patienten betrug median 11 Tage und änderte sich über die Analysezeiträume hinweg nicht signifikant ($p = 0,598$). Im Kontext der Anpassungen im Drainagemanagement ließ sich eine signifikante Verlängerung der Liegedauer der Drainagen über die Jahre hinweg beobachten ($p < 0,001$).

3.3 Keine Zunahme von postoperativen Komplikationen und Morbidität

Wie bereits in publizierten Daten dargelegt, stellt eine CLND ein operatives Verfahren dar, welches mit signifikanten postoperativen Komplikationsraten und Risiken für postoperative Morbidität assoziiert ist.

Innerhalb unserer Kohorte manifestierten sich insbesondere Wundheilungsstörungen, Lymphödeme, Wundinfektionen und Serome. Postoperative Komplikationen wurden im Allgemeinen gemäß der Einteilung nach Clavien-Dindo klassifiziert, wobei sich dieses Klassifikationssystem auf die Therapieform konzentriert, die zur Behandlung der Komplikation zum Einsatz kam (Dindo et al., 2004). Im internationalen Sprachgebrauch findet sich für die Clavien-Dindo-Klassifikation häufig die Abkürzung „CDC (Clavien-Dindo

Classification)“ (Dindo et al., 2004; Miyamoto et al., 2019). Tabelle 7 zeigt eine Übersicht dieses Klassifikationssystems auf.

Tab. 7: Klassifikation chirurgischer Komplikationen nach Clavien-Dindo (modifiziert nach Dindo et al., 2004)

Grad	Definition
Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie
Grad II	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inkl. parenterale Ernährung und Bluttransfusionen
Grad III	Komplikationen mit chirurgischen, endoskopischen oder radiologischem Interventionsbedarf
Grad IIIa	Ohne Vollnarkose
Grad IIIb	Mit Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung jedoch exklusive TIA), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
Grad IVa	Dysfunktion eines Organs (inkl. Dialyse)
Grad IVb	Dysfunktion multipler Organe
Grad V	Tod des Patienten

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden diejenigen Eingriffe, bei denen Komplikationen des CDC-Grads II oder höher auftraten, als komplikationsbehaftet eingestuft. Diese Definition basiert auf der Annahme, dass Komplikationen ab Grad II eine intensivere medizinische Intervention erfordern, beispielsweise in Form der Verabreichung von Antibiotika, parenteraler Ernährung oder Bluttransfusionen. Im Gegensatz zu Grad I, der lediglich Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf ohne spezialisierte Behandlung umfasst, haben Komplikationen ab Grad II einen erheblichen Einfluss auf die Genesung und die Ressourcenbelastung im Gesundheitswesen. Die Entscheidung, Komplikationen erst ab Grad II zu berücksichtigen, gewährleistet eine Fokussierung auf klinisch relevante Ereignisse.

In unserer Kohorte betrug die Gesamtkomplikationsrate nach 30 Tagen 31,8 %. Somit verliefen 68,2 % der Eingriffe komplikationslos. Diese Rate blieb über die Analysezeiträume hinweg statistisch unverändert ($p=0,274$).

Im Laufe der Zeit konnte nach CLND eine signifikante Abnahme der Komplikationen ab Grad IIIb (CDC) beobachtet werden ($p=0,003$). Dies findet auch Ausdruck in der beobachteten Abnahme der Revisionsoperationen. Komplikationen ab Grad IIIb, die einen chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Eingriff unter Vollnarkose erforderlich machen, stellen für die Patienten eine erhebliche Belastung dar, da sie sowohl die Rekonvaleszenz verlängern als auch die Lebensqualität beeinträchtigen. Ihre zeitliche Reduktion trägt darüber hinaus zu einer effizienteren Ressourcennutzung im Gesundheitswesen bei.

Eine detaillierte Aufschlüsselung weiterer Komplikationen findet sich in den Tabellen 8 und 9.

Tab. 8: Komplikationen nach CLND aufgeschlüsselt nach Clavien-Dindo Klassifikation (CDC)

	Gesamte Kohorte n=340	Chemo-Kohorte (2005-2010) n=113	Mono-Kohorte (2011-2015) n=99	Kombi-Kohorte (2016-2021) n=128	p-Wert
CDC-Grad					0,078
0	119 (35%)	55 (48,7%)	31 (31,3%)	33 (25,8%)	
I	113 (33,2%)	22 (19,5%)	31 (31,3%)	60 (46,9%)	
II	25 (7,4%)	8 (7,1%)	7 (7,1%)	10 (7,8%)	
III	81 (23,8%)	28 (24,8%)	29 (29,3%)	24 (18,7%)	
IIIa	34 (10%)	2 (1,8%)	17 (17,2%)	15 (11,7%)	
IIIb	47 (13,8%)	26 (23%)	12 (12,1%)	9 (7%)	
IV	2 (0,6%)	0	1 (1%)	1 (0,8%)	
CDC-Grad ≤ I	232 (68,2%)	77 (68,1%)	62 (62,6%)	93 (72,7%)	0,274
≥ II	108 (31,8%)	36 (31,9%)	37 (37,4%)	35 (27,3%)	
CDC-Grad ≤ II	257 (75,6%)	85 (75,2%)	69 (69,7%)	103 (80,5%)	0,172
≥ III	83 (24,4%)	28 (24,8%)	30 (30,3%)	25 (19,5%)	
CDC-Grad ≤ IIIa	291 (85,6%)	87 (77%)	86 (86,9%)	118 (92,2%)	0,003*
≥ IIIb	49 (14,4%)	26 (23%)	13 (13,1%)	10 (7,8%)	

Tab. 9: Postoperative Komplikationen nach CLND

	Gesamte Kohorte n=340	Chemo- Kohorte (2005-2010) n=113	Mono- Kohorte (2011-2015) n=99	Kombi- Kohorte (2016-2021) n=128	p-Wert
Serom					0,052
Ja	172 (50,6%)	47 (41,6%)	52 (52,5%)	73 (57%)	
Nein	168 (49,9%)	66 (58,4%)	47 (47,5%)	55 (43%)	
Punktion					0,118
Ja	62 (18,2%)	15 (13,3%)	24 (24,2%)	23 (18%)	
Nein	278 (81,8%)	98 (86,7%)	75 (75,8%)	105 (82%)	
Lymphödem					0,908
Kein	270 (79,4%)	92 (81,4%)	79 (79,8%)	99 (77,3%)	
OP-bedingt	67 (19,7%)	21 (18,6%)	29 (20,2%)	26 (20,3%)	
Schon präoperativ	3 (0,9%)	0	0	3 (2,3%)	
Revisions-OP					0,003*
Ja	49 (14,4%)	26 (23%)	13 (13,1%)	10 (7,8%)	
Nein	291 (85,6%)	87 (77%)	86 (86,9%)	118 (92,2%)	
WHST					0,573
Ja	60 (17,6%)	22 (19,5%)	19 (19,2%)	19 (14,8%)	
Nein	280 (82,4%)	91 (80,5%)	80 (80,8%)	109 (85,2%)	
Wundinfektion					0,218
Ja	41 (12,1%)	18 (15,9%)	12 (12,1%)	11 (8,6%)	
Nein	299 (87,9%)	95 (84,1%)	87 (87,9%)	117 (91,4%)	
Radiotherapie					<0,001*
Keine	263 (77,4%)	112 (99,1%)	67 (67,7%)	84 (65,6%)	
Wegen Lymphfistel	39 (11,5%)	1 (0,9%)	18 (18,2%)	20 (15,6%)	
Onkologisch adjuvant	38 (11,2%)	0	14 (14,1%)	24 (18,8%)	

Die häufigste Komplikation in unserem Patientenkollektiv war das postoperative Serom, welches bei rund der Hälfte der Patienten auftrat. Über die Zeit hinweg ist ein Anstieg an postoperativen Seromen von anfangs 41,6 % auf 52,5 % und 57 % zu beobachten, welcher jedoch statistisch nicht signifikant ist ($p=0,052$). In etwa einem Drittel der Fälle wurde eine Punktion zur Entlastung von Seromen durchgeführt. Es konnte kein signifikanter Anstieg der Punktionszahlen im zeitlichen Verlauf der Kohorten beobachtet werden.

Die zweithäufigste postoperative Komplikation ist das Lymphödem, welches bei rund jedem fünften Patienten nach der Operation auftritt. Der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen postoperativ ein Lymphödem an der betroffenen Extremität auftrat, blieb über die Zeit hinweg konstant und wies keine statistisch signifikante Änderung auf ($p=0,908$).

Unmittelbar nach der Operation auftretende Komplikationen wie Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen (WHST) scheinen trotz invasiverer Operationen nicht signifikant häufiger aufzutreten. Unter einer Wundinfektion wird das Vorhandensein von sich replizierenden Mikroorganismen in einer Wunde, die zu einer Schädigung des Wirtsgewebes führen, verstanden (Bruce et al., 2001). Als Wundheilungsstörung bezeichnet man einen verzögerten, bzw. atypischen Verlauf der Wundheilung, wobei dies in der Regel auf Wunden zutrifft, welche nach 12 Wochen noch nicht abgeheilt sind (Regus, 2023). Weder die Häufigkeit von Wundheilungsstörungen ($p=0,573$) noch die Häufigkeit von Wundinfektionen ($p=0,218$) änderte sich über die Zeit hinweg signifikant.

Die genannten Komplikationen können eine chirurgische Revision des Operationsgebietes erforderlich machen, etwa zur Anlage eines Vakuumverbands (Ahmed et al., 2019) oder eines Wunddebridements bei ausgeprägten Wundheilungsstörungen (Jones et al., 2004). Die Häufigkeit von Revisionsoperationen verringerte sich im Verlauf der Kohorten signifikant von anfänglich 23 % auf 7,8 % ($p=0,003$).

Die postoperative Radiatio der betroffenen Lymphknotenregion spielte in unserem Patientenkollektiv eine wichtige Rolle und erfolgte aus verschiedenen klinischen Indikationen. Insgesamt erhielten 77,4 % der Patienten im zeitlichen Verlauf eine Radiatio. Die Indikationen gliederten sich in persistierende Lymphfisteln (11,5 %) sowie eine onkologisch adjuvante Bestrahlung (11,2 %). In den einzelnen Kohorten zeigte sich eine signifikante Änderung in der Häufigkeit der durchgeführten Radiatio ($p<0,001$). Die Bestrahlung bei persistierenden Lymphfisteln wird angewandt, wenn konservative Maßnahmen wie Kompressions- oder Punktionstherapien nicht ausreichend sind, um die Fistelbildung zu kontrollieren. Ziel ist hierbei die Reduktion der Lymphproduktion durch Fibrosierung der betroffenen Lymphknotenregion, um eine kontinuierliche Sekretion zu minimieren (Jazmati et al., 2023).

Die Durchführung einer onkologisch adjuvanten Radiatio erfolgt mit dem Ziel, das Risiko eines lokalen Rezidivs in der Lymphabflussregion nach Resektion von Lymphknotenmetastasen zu senken. Die Leitlinie empfiehlt zur Verbesserung der Tumorkontrolle in der Lymphknotenstation die Durchführung einer postoperativen adjuvanten Radiotherapie bei Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien: 3 oder mehr befallene LN, Kapseldurchbruch, LN-Metastase > 3 cm oder lymphogenes Rezidiv. Ein positiver Einfluss einer postoperativen adjuvanten Radiotherapie des regionalen Lymphabflussgebietes auf die Überlebenszeit konnte bisher jedoch nicht nachgewiesen werden (Danish et al., 2016; S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020).

3.4 Inguinale CLND bei adipösen Patienten sind mit erhöhten Komplikationsraten verbunden

Ein Ziel dieser Arbeit war es zudem durch den longitudinalen Verlauf der Komplikationen Parameter zu identifizieren, welche schon präoperativ auf ein erhöhtes postoperatives Risiko hinweisen. Hierbei zeigte sich, dass Komplikationen nicht über alle Patientensubgruppen hinweg gleichermaßen auftraten und dass bestimmte Komplikationen signifikant häufiger mit gewissen Risikofaktoren assoziiert waren. Dabei handelt es sich um allgemeine Komplikationen (CDC-Grad), Lymphödeme, Wundheilungsstörungen und Serome. Die ausgewählten Risikofaktoren basieren auf den Erkenntnissen aus der aktuellen Literatur (Chang et al., 2010; Lee et al., 2020; Moody et al., 2017b; Sars et al., 2020). Im Rahmen der finalen logistischen Regressionsanalyse wurden folgende Parameter berücksichtigt: Alter bei CLND, männliches Geschlecht, Raucherstatus, Diabetes mellitus, präoperative Antikoagulation, inguinale Lokalisation sowie Adipositas.

Die Ergebnisse der logistischen Regressionsmodelle werden im Folgenden in Tabellen mit Regressionskoeffizienten mit p-Werten, Odds Ratio (OR) und 95% Konfidenzintervallen (CI) präsentiert, welche in den Tabellen 10-14 dargestellt sind.

Tab. 10: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse für die Entstehung von postoperativen Komplikationen (ab Clavien-Dindo II) unter Verwendung aller getesteten Einflussfaktoren

Allgemeine Komplikationen (ab II)	Regressionsko effizient	p-Wert	OR	95%-CI	
Alter bei CLND	,025	,011*	1,026	1,006	1,046
Männlich	,255	,335	1,291	,768	2,167
Raucherstatus	,082	,772	1,085	,624	1,887
Diabetes mellitus	,204	,560	1,226	,618	2,434
antikoaguliert	,238	,490	1,268	,646	2,491
Inguinale CLND	,793	,002*	2,209	1,350	3,616
Adipositas	,479	,094	1,615	,922	2,830

Tab. 11: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse für die Entstehung von postoperativen Komplikationen (ab Clavien-Dindo III) unter Verwendung aller getesteten Einflussfaktoren

Allgemeine Komplikationen (ab III)	Regressionsko effizient	p-Wert	OR	95%-CI	
Alter bei CLND	,038	<0,001*	1,039	1,017	1,063
Männlich	,075	,794	1,078	,615	1,901
Raucherstatus	,128	,674	1,137	,618	2,052
Diabetes mellitus	,193	,602	1,213	,577	2,480
antikoaguliert	,085	,814	1,089	,529	2,211
Inguinale CLND	,845	,002*	2,329	1,370	4,016
Adipositas	,188	,550	1,206	,644	2,212

Tab. 12: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse für die Entstehung eines Lymphödems unter Verwendung aller getesteten Einflussfaktoren

Lymphödem	Regressions koeffizient	p-Wert	OR	95%-CI	
Alter bei CLND	,005	,642	1,005	,983	1,028
Männlich	-,040	,897	,961	,527	1,753
Raucherstatus	-,037	,913	,964	,498	1,865
Diabetes mellitus	,042	,924	1,043	,438	2,484
antikoaguliert	-,192	,666	,825	,345	1,972
Inguinale CLND	1,401	<0,001*	4,058	2,221	7,413
Adipositas	,504	,130	1,655	,862	3,176

Tab. 13: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse für Wundheilungsstörungen (WHST) unter Verwendung aller getesteten Einflussfaktoren

WHST	Regressions koeffizient	p-Wert	OR	95%-CI	
Alter bei CLND	,006	,623	1,006	,982	1,031
Männlich	,163	,631	1,177	,606	2,287
Raucherstatus	,315	,373	1,371	,685	2,743
Diabetes mellitus	,239	,580	1,270	,544	2,965
antikoaguliert	,678	,116	1,970	,846	4,585
Inguinale CLND	1,656	<0,001*	5,238	2,680	10,237
Adipositas	1,218	<0,001*	3,381	1,735	6,589

Tab. 14: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse für Serome unter Verwendung aller getesteten Einflussfaktoren

Serom	Regressions koeffizient	p-Wert	OR	95%-CI	
Alter bei CLND	,0351	<0,001*	1,04	1,02	1,06
Männlich	,617	,012*	1,85	1,15	3,01
Raucherstatus	,088	,741	1,09	,649	1,84
Diabetes mellitus	,108	,753	1,11	,569	2,20
antikoaguliert	-,276	,418	,759	,388	1,48
Inguinale CLND	,596	,012*	1,81	1,15	2,9
Adipositas	,09	,743	1,1	0,636	1,89

Im Modell mit abhängiger Variable allgemeine Komplikationen (ab Clavien-Dindo II) sind das Alter bei Operation ($p=0,002$) und die inguinale CLND ($p=0,004$) signifikant mit dem Auftreten von Komplikationen assoziiert. Die Odds Ratio (OR) liegt für das Alter bei OP bei 1,026 und für inguinale CLND verglichen mit axillärer CLND bei 2,209.

Die Ergebnisse legen nahe, dass allgemeine Komplikationen (ab Clavien-Dindo III) in signifikantem Zusammenhang mit dem Alter bei CLND ($p<0,001$) und der inguinalen Lokalisation ($p=0,002$) stehen, wobei die Odds für das Auftreten von Komplikationen bei inguinaler im Vergleich zur axillären Lokalisation um den Faktor 2,33 erhöht sind ($OR=2,33$).

Die Ergebnisse für das Lymphödem zeigen, dass die einzige signifikante unabhängige Variable die inguinale CLND ($p<0,001$) ist. Für inguinale CLND im Vergleich zu axillärer CLND liegt die OR bei 4,058.

Für die abhängige Variable Wundheilungsstörungen zeigen Adipositas ($p<0,001$) und inguinale Lokalisation ($p<0,001$) eine signifikante Assoziation mit Wundheilungsstörungen. Die OR für eine Wundheilungsstörungen liegt bei Vorliegen von Adipositas bei 3,381 und für inguinale Lokalisation verglichen mit axillärer Operation 5,238-mal so hoch.

Basierend auf den Ergebnissen der logistischen Regression zeigten die Variablen Alter bei CLND ($p < 0,001$), männliches Geschlecht ($p = 0,012$) und inguinale Lokalisation ($p = 0,012$) eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten von Seromen. Pro Anstieg des Alters um ein Jahr erhöht sich die Odds für die Entwicklung eines Seroms um den Faktor 1,04 ($OR = 1,04$). Bei männlichen Patienten sind die Odds für ein Serom 1,85-mal so hoch wie bei weiblichen ($OR = 1,85$). Die inguinale Lokalisation war ebenfalls signifikant assoziiert, mit einer 1,81-fach erhöhten Odds für Serome im Vergleich zur axillären Lokalisation ($OR = 1,81$).

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass die inguinale CLND, das Alter und in einigen Fällen auch Adipositas als unabhängige Risikofaktoren für verschiedene Komplikationen identifiziert wurden. Diese Faktoren, die nicht chirurgisch oder therapeutisch modifizierbar sind, spielen eine signifikante Rolle bei der Entstehung von Komplikationen und sind auch in der bestehenden Literatur gut dokumentiert. Insbesondere die inguinale CLND scheint ein signifikanter Risikofaktor zu sein, der mit einem erhöhten Risiko für Wundheilungsstörungen, Lymphödeme und Serome assoziiert ist.

3.5 Onkologischer Wert der CLND

Im zweiten Teil unserer Analyse untersuchen wir den onkologischen Stellenwert der CLND in der Gesamttherapie des lokal fortgeschrittenen malignen Melanoms. Lokal fortgeschritten bedeutet, dass sich der Tumor bereits auf lokale LN ausgebreitet hat. In großen prospektiven multizentrischen Studien konnte kein Vorteil der operierten Patienten hinsichtlich OS, MFS bei mikroskopischen Metastasen (Faries et al., 2017; Leiter et al., 2016) gefunden werden. Das MSLT-II zeigte lediglich eine Verbesserung der lokalen bzw. nodalen Kontrolle nach CLND. Unsere Analyse konzentriert sich daher darauf, Patientengruppen zu identifizieren, welche möglicherweise noch von einer Operation in Bezug auf unsere primären Endpunkte Gesamtüberleben (OS), metastasenfreies Überleben (MFS) oder nodalrezidivfreies Überlebens (NRFS) profitieren.

Im Rahmen einer differenzierten Auswertung erfolgt eine Einteilung der präoperativ diagnostizierten Metastasengröße in Mikro- und Makrometastasen mit einem Cut-off von

einer Metastasengröße von 2 mm. Im ersten Teil der Analyse erfolgt ein Vergleich von Patienten, bei denen eine CLND aufgrund einer mikroskopischen Metastase durchgeführt wurde, mit Patienten, bei denen lediglich eine klinische Beobachtung erfolgte. Im zweiten Teil erfolgt eine Gegenüberstellung von Patienten mit makroskopischer Metastase, welche aufgrund dieser einer CLND unterzogen wurden, mit einer Gruppe von Patienten, bei denen eine klinische Beobachtung erfolgte.

Abbildung 6 präsentiert ein Flussdiagramm, welches die Methodik der Patientenauswahl veranschaulicht.

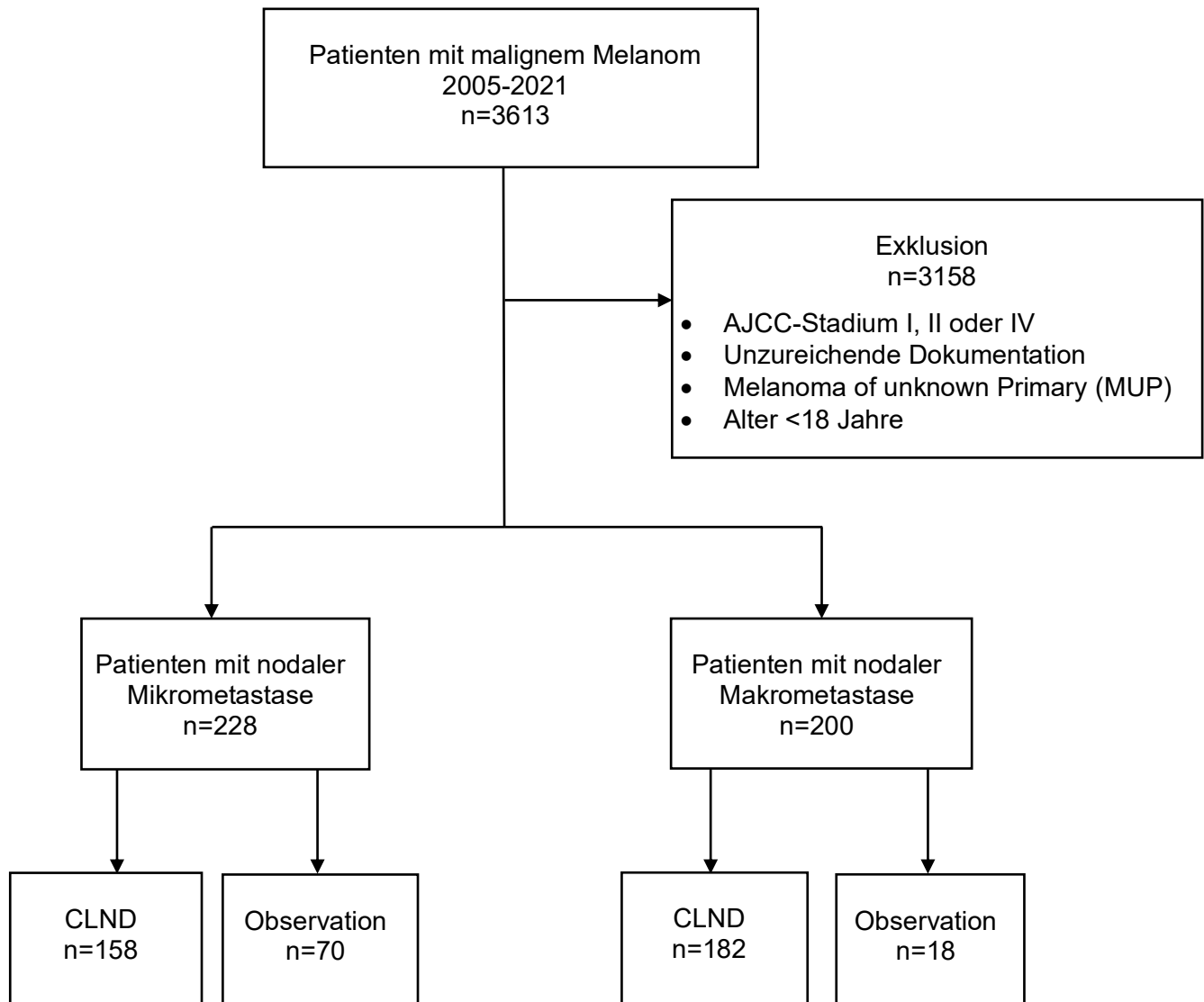


Abb. 6: Flussdiagramm zur Patientenselektion

3.6 Mikroskopische Metastasen

3.6.1 Operierte Patienten mit Mikrometastasen weisen ein signifikant geringeres Durchschnittsalter als die Kontrollgruppe auf

Die Basisdaten der Patienten, als auch die Tumorcharakteristika, welche aufgrund einer mikroskopischen LN-Metastase operiert bzw. beobachtet wurden, sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tab. 15: Demografische Basisdaten und Tumorcharakteristika der Patienten mit mikroskopischer Metastase

	CLND n=158	Klinische Observation n=70	p-Wert
Geschlecht			0,234
M	75 (47,5 %)	39 (55,7 %)	
F	83 (52,5 %)	31 (44,3 %)	
Alter bei Diagnose (y)			
Median [Q1; Q3]	54 [45; 63]	56 [49; 68]	0,024*
MW±SD	53,3±12,9	57,7±12,7	0,018*
Primariushistologie			0,957
ALM	8 (5,1 %)	4 (5,7 %)	
AMM	2 (1,3 %)	1 (1,4 %)	
LMM	0	0	
NMM	87 (55,1 %)	40 (57,1 %)	
SPM	2 (1,3 %)	0	
SSM	37 (23,4 %)	15 (21,4 %)	
UCM	22 (13,9 %)	10 (14,3 %)	
Tumorstadium AJCC			0,245
IIIA	33 (20,9 %)	23 (32,9 %)	
IIIB	40 (25,3 %)	17 (24,3 %)	
IIIC	82 (51,9 %)	30 (42,9 %)	
IIID	3 (1,9 %)	0	
TD (mm)			
Median [Q1; Q3]	3 [1,9; 4,2]	2,45 [1,6; 4,05]	0,212
MW±SD	3,6±3,25	3,4±2,9	0,663
Ulzeration			0,062
Ja	77 (48,7 %)	25 (35,7 %)	
Nein	81 (51,3 %)	45 (64,3 %)	
ASA-Score			0,104
1	45 (28,5 %)	34 (48,6 %)	
2	93 (58,9 %)	22 (31,4 %)	
3	20 (12,7 %)	14 (20 %)	
Adipositas			0,135
Ja	33 (20,9 %)	21 (30 %)	
Nein	125 (79,1 %)	49 (70 %)	
ECOG-Score			0,345
0	156 (98,7 %)	70(100 %)	
1	2 (1,3 %)	0	
Karnofsky-Index			0,890
100	153 (96,8 %)	69 (97,1 %)	
90	3 (1,9 %)	2 (2,9 %)	
80	2 (1,3 %)	0	

Die Gruppe der klinisch beobachteten Patienten ist im Durchschnitt signifikant älter als die Gruppe der operierten Patienten ($p=0,024$). Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung und der Morbidität (Performance Status (ECOG-Score und Karnofsky-Index), ASA-Score) gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, so dass beide Gruppen hinsichtlich der Gesamtmorbidität und Tumorlast (Tumordicke, Ulzerationsstatus) vergleichbar sind.

3.6.2 Keine Vorteile für mikroskopische Metastasen nach CLND

Von den insgesamt 228 Patienten, bei denen präoperativ eine mikroskopische Metastase diagnostiziert wurde, erhielten 158 (69,3 %) eine CLND und 70 (30,7 %) wurden klinisch beobachtet.

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS), metastasenfreien Überlebens (MFS) oder nodalrezidivfreien Überlebens (NRFS) beobachtet werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven für OS, MFS und NRFS sind in den Abbildungen 7-9 dargestellt.

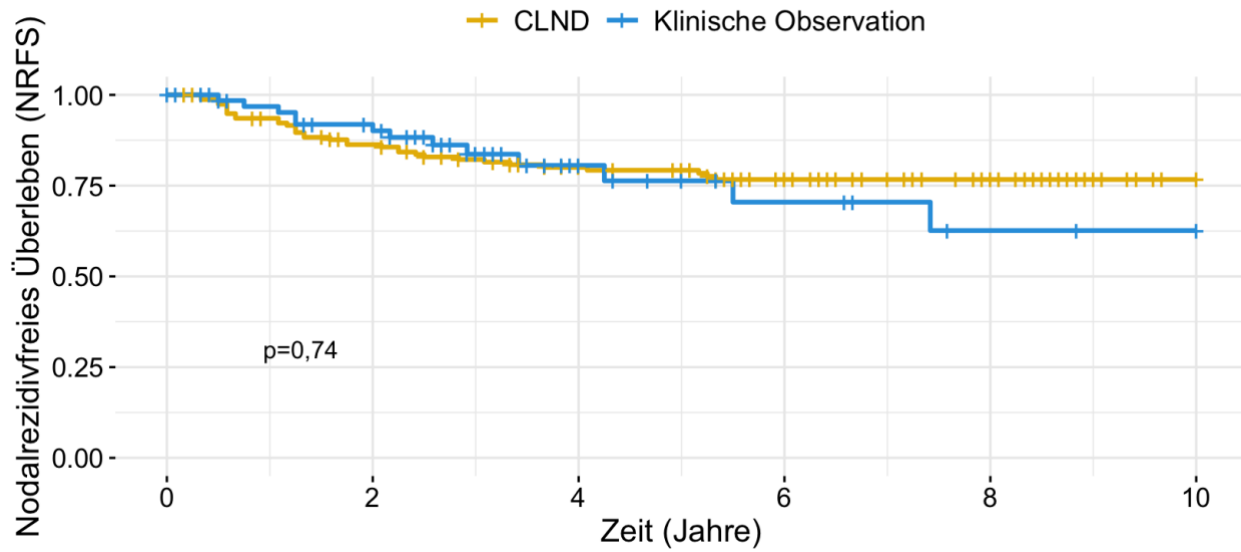


Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurven für NRFS von Patienten mit mikroskopischer Metastase

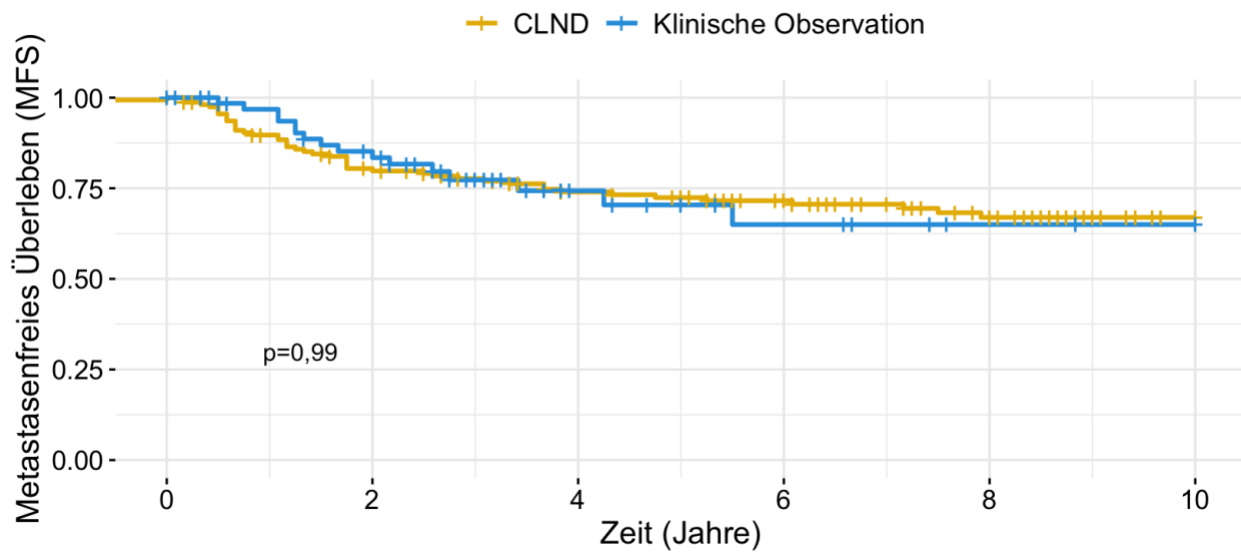


Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurven für MFS von Patienten mit mikroskopischer Metastase

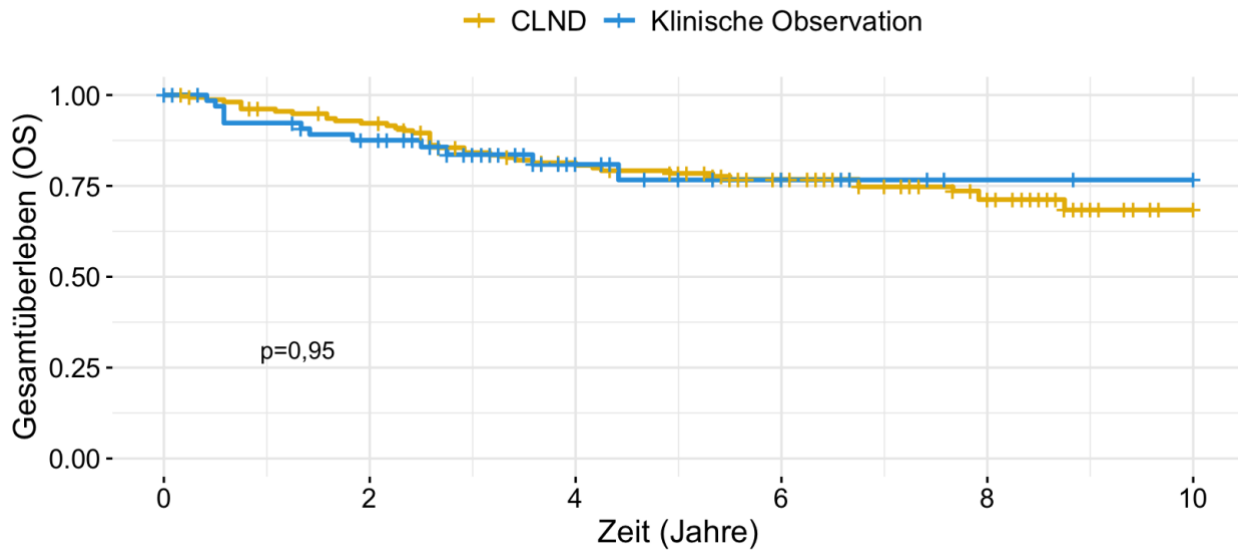


Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurven für OS von Patienten mit mikroskopischer Metastase

In der vergleichenden Analyse zwischen CLND und klinischer Beobachtung zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das nodalrezidivfreie Überleben (NRFS), metastasenfreie Überleben (MFS) und Gesamtüberleben (OS).

Vor diesem Hintergrund untersuchten wir, welche klinischen Faktoren die Prognose der Patienten maßgeblich beeinflussen. Unsere Analyse umfasste eine detaillierte statistische Auswertung verschiedener Parameter, die potenziell mit der Überlebenszeit assoziiert sind. Die Ergebnisse zeigten, dass insbesondere ein höheres Alter ($p < 0,001$), eine Ulzeration des Primärtumors ($p < 0,001$) sowie eine erhöhte Tumordicke ($p = 0,003$) signifikant mit einer verkürzten Überlebenszeit assoziiert waren. Diese Faktoren wirkten sich sowohl auf das Gesamtüberleben (OS) als auch auf das metastasenfreie Überleben (MFS) negativ aus.

3.7 Makroskopische Metastasen

3.7.1 Operierte Patienten mit Makrometastasen zeigen eine signifikant höhere Primärtumorlast als die Kontrollgruppe

Die Basisdaten der Patienten, welche aufgrund einer nodalen makroskopischen Metastase operiert wurden, als auch die Tumorcharakteristika sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tab. 16: Demografische Basisdaten und Tumorcharakteristika der Patienten mit makroskopischer Metastase

	CLND n=182	Klinische Observation n=18	p-Wert
Geschlecht			0,144
M	113 (62,1 %)	8 (44,4 %)	
F	69 (37,9 %)	10 (55,6 %)	
Alter bei Diagnose (y)			0,073
Median [Q1; Q3]	62,5 [51; 74]	69,5 [56; 82]	
MW±SD	62 ± 13,7	67,9 ± 16,2	0,15
Primariushistologie			0,531
ALM	16 (8,8 %)	1 (5,6%)	
AMM	8 (4,4 %)	1 (5,6%)	
LMM	2 (1,1 %)	0	
NMM	85 (46,7 %)	13 (72,2%)	
SPM	1 (0,5 %)	0	
SSM	38 (20,9 %)	1 (5,6%)	
UCM	32 (17,4 %)	2 (11,1%)	
Tumorstadium AJCC			0,892
IIIA	5 (2,7 %)	1 (5,6 %)	
IIIB	70 (38,5 %)	6 (33,3 %)	
IIIC	98 (53,9 %)	11 (61,1 %)	
IIID	9 (4,9 %)	0	
TD (mm)			0,003*
Median [Q1; Q3]	3 [1,5; 5,08]	4,3 [3,22; 9,5]	
MW±SD	4,1 ± 3,8	7 ± 5,3	0,04*
Ulzeration			0,024*
Ja	90 (49,5 %)	14 (77,8 %)	
Nein	77 (42,3 %)	3 (16,7 %)	
Keine Angabe	15 (8,2 %)	1 (5,6 %)	
ASA-Score			0,623
I	31 (17,0 %)	7 (38,9%)	
II	101 (55,5 %)	4 (22,2%)	
III	50 (27,5 %)	7 (38,9%)	
Adipositas			0,738
Ja	47 (25,8 %)	4 (22,2 %)	
Nein	135 (74,2 %)	14 (77,8 %)	
ECOG-Score			0,184
0	168 (92,3 %)	15 (83,3 %)	
1	11 (6 %)	2 (11,1 %)	
2	2 (1,1 %)	0	
3	1 (0,5 %)	1 (5,6 %)	
Karnofsky-Index			0,608
100	157 (86,4 %)	15 (83,3 %)	
90	11 (6 %)	0	
80	10 (5,5 %)	1 (5,6 %)	
70	1 (0,5 %)	1 (5,6 %)	
60	0	0	
50	2 (1,1 %)	0	
40	1 (0,5%)	1 (5,6 %)	

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung konnten keine Unterschiede zwischen der operierten Gruppe und den klinisch nachbeobachteten Patienten festgestellt werden. Allerdings wies die Gruppe der klinisch nachbeobachteten Patienten im Durchschnitt eine größere Tumordicke ($p=0,04$) sowie einen höheren Anteil an ulzerierten Primärtumoren ($p=0,024$) im Vergleich zur Gruppe der CLND-Patienten auf. Bezüglich der präoperativen Morbidität, gemessen anhand des ECOG-Scores, des Karnofsky-Index und des ASA-Scores, konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

3.7.2 Verbessertes nodalrezidivfreies Überleben (NRFS) für makroskopische Metastasen nach CLND

Von insgesamt 200 Patienten mit der präoperativen Indikation einer makroskopischen Metastase erhielten 182 (91 %) Patienten eine CLND und 18 (9 %) Patienten wurden klinisch observiert.

Die durchgeführte statistische Analyse konnte keine statistisch signifikanten Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) oder des metastasenfreien Überlebens (MFS) nach einer CLND nachweisen. Die durchgeführte statistische Analyse ergab, dass eine CLND zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des NRFS führte ($p<0,001$). Es sei darauf hingewiesen, dass das Vergleichskollektiv der nicht operierten Makrometastasen mit 18 Patienten eine geringe Größe aufweist, sodass die Ergebnisse mit Vorbehalt zu interpretieren sind.

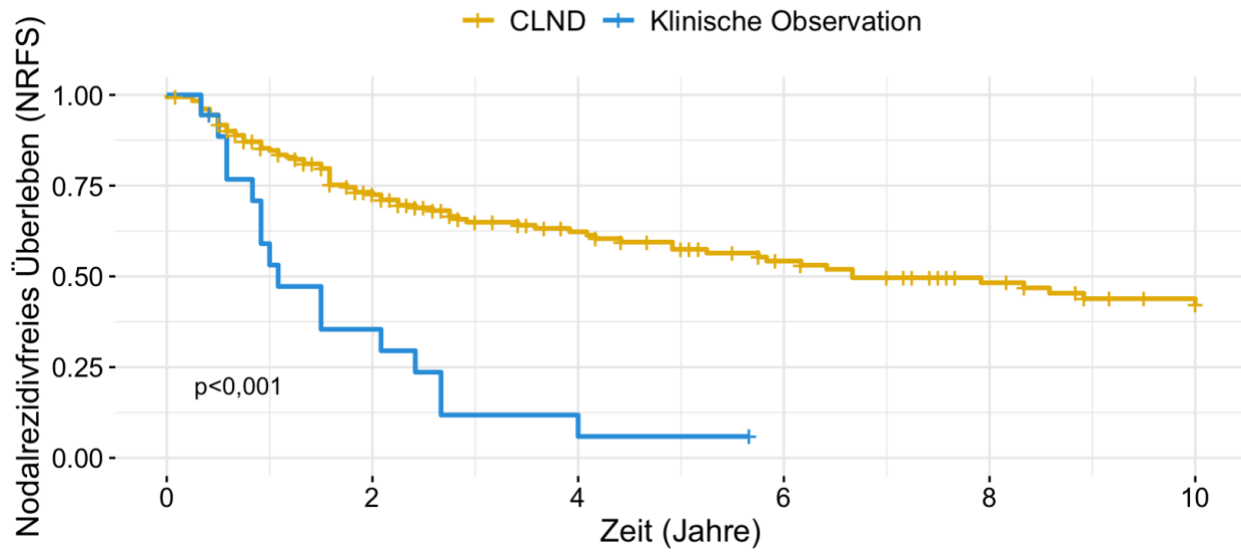


Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurven für NRFS von Patienten mit makroskopischer Metastase

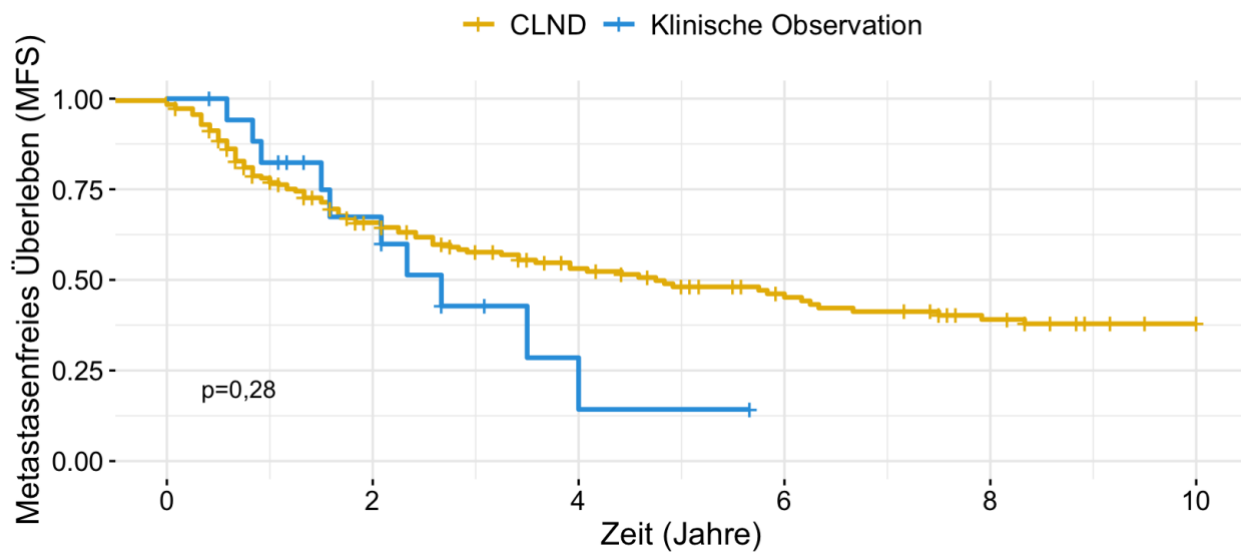


Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurven für MFS von Patienten mit makroskopischer Metastase

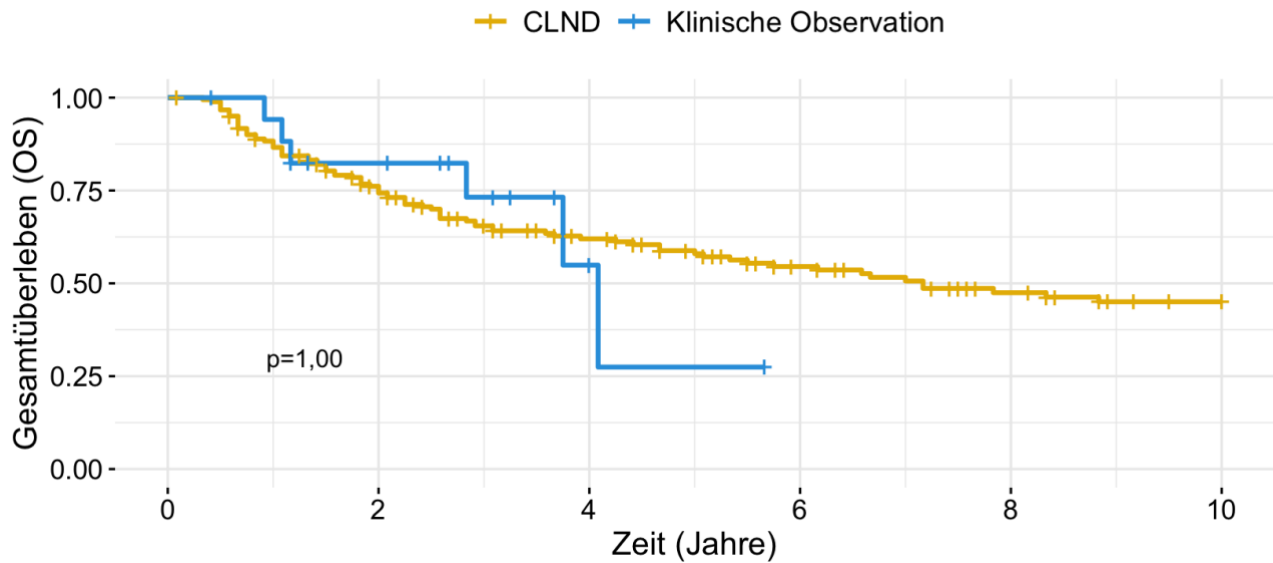


Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurven für OS von Patienten mit makroskopischer Metastase

3.8 Zusammenschau der Ergebnisse

Die vorliegende medizinische Doktorarbeit untersucht die langfristigen Veränderungen im Kontext der kompletten Lymphknotendisektion (CLND). Die Studie untersucht verschiedene Aspekte, darunter demografische Charakteristika, Veränderungen in der Durchführung der CLND sowie postoperative Komplikationen.

Eine interessante Beobachtung war, dass die durchgeführten CLND im Verlauf der letzten Jahre zunehmend invasiver und radikaler wurden. Dies äußerte sich unter anderem in einer höheren Anzahl entfernter Lymphknoten, sowie durchschnittlich längeren Operationsdauern. Trotz dieser umfangreicheren Eingriffe, die auch mit einer höheren Anzahl positiver Lymphknoten einhergingen, blieb die Verweildauer der Patienten im Krankenhaus unverändert. Im Gegensatz zu dem invasiveren Vorgehen zeigten sich im Untersuchungszeitraum keine Zunahme von postoperativen Komplikationen. Auch in Hinblick auf die häufigsten Komplikationen (Serom, Lymphödem, Wundheilungsstörungen) zeigte sich keine Zunahme über den Untersuchungszeitraum. Dabei sind inguinale CLND, höheres Alter und teils Adipositas unabhängige, nicht modifizierbare Risikofaktoren für

Komplikationen wie Wundheilungsstörungen, Lymphödeme und Serome, was auch in der Literatur bestätigt wird. Die Anzahl an Revisionsoperationen nahm im Untersuchungszeitraum sogar signifikant ab. Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse dieser Studie eine Entwicklung hin zu invasiveren CLND-Eingriffen über die Jahre, ohne dass dies zu einer signifikanten Zunahme postoperativer Komplikationen führte.

Die Analyse des onkologischen Stellenwerts der kompletten Lymphknotendisektion (CLND) im Kontext der Gesamttherapie des lokal fortgeschrittenen malignen Melanoms ist von großer Bedeutung, da die Behandlung dieses fortgeschrittenen Stadiums eine Herausforderung darstellt und die Entscheidungen für oder gegen bestimmte therapeutische Maßnahmen erhebliche Auswirkungen auf das Patientenüberleben haben können. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass alleinige CLND bei Patienten mit mikroskopischen Metastasen keinen Überlebensvorteil (OS) und kein Vorteil hinsichtlich Krankheitskontrolle (NRFS, MFS) bietet. Diese Erkenntnis steht im Einklang mit früheren Studien und unterstreicht die Notwendigkeit einer differenzierten Betrachtung der Behandlungsoptionen für diese Patientengruppe. Vor diesem Hintergrund untersuchten wir, welche klinischen Faktoren die Prognose maßgeblich beeinflussen, und identifizierten höheres Alter, Ulzeration des Primärtumors sowie erhöhte Tumordicke als signifikante Prädiktoren für eine verkürzte Überlebenszeit (OS, MFS). Demgegenüber lässt sich bei Patienten mit makroskopischen Metastasen eine signifikante Verbesserung des nodalrezidivfreien Überlebens (NRFS) nach der Operation beobachten. Dies weist auf eine verbesserte lokale Tumorkontrolle hin. Dies legt außerdem nahe, dass die CLND in dieser Patientenpopulation einen positiven Einfluss auf das Krankheitsmanagement haben kann, insbesondere bei der Kontrolle lokaler Rezidive.

4. Diskussion

4.1 Diskussion postoperativer Komplikationen und präoperativer Risikofaktoren der CLND

Unsere Arbeit analysiert langfristige Veränderungen der kompletten Lymphknotendissektion (CLND), mit einem besonderen Fokus auf demografische Veränderungen, postoperative Komplikationen und präoperativen Risikofaktoren der Operation. Es konnte eine zunehmende Invasivität bei älter werdendem operiertem Patientenkollektiv über den Untersuchungszeitraum beobachtet werden. Dies äußerte sich in einer signifikant höheren Anzahl entfernter Lymphknoten sowie verlängerten Operationsdauern. Interessanterweise zeigte sich trotz dieser radikaleren Vorgehensweise und älter werdendem Patientenkollektiv keine Veränderung der postoperativen Krankenhausverweildauer. Bemerkenswert ist zudem, dass die Häufigkeit typischer postoperativer Komplikationen wie Serom, Lymphödem und Wundheilungsstörungen stabil blieb. Auffällig war eine signifikante Abnahme der Revisionsoperationen. Zusätzlich konnten Adipositas, höheres Alter und inguinale Eingriffe als präoperative Risikofaktoren für Komplikationen identifiziert werden.

Die Gesamtkomplikationsrate nach CLND ist ein wesentlicher Indikator für die Bewertung der postoperativen Ergebnisqualität. In der Publikation von Shaw und Korea (1992), einer der ersten Studien zu Komplikationen nach CLND, wurde eine Komplikationsrate von 30 % berichtet (Shaw und Koea, 1992). Spätere Untersuchungen zeigten jedoch teils deutlich höhere Raten: Egberts et al. (2011) berichteten 28 %, die systematische Übersichtsarbeit von Moody et al. (2017b) 37,2 %, während Kretschmer et al. (2008) 65,5 %, Sars et al. (2020) 68,8 % und Chang et al. (2010) sogar 77,4 % dokumentierten (Chang et al., 2010; Egberts et al., 2011; Kretschmer et al., 2008; Moody et al., 2017b; Sars et al., 2020). In der von Söderman et al. (2016) durchgeführten Metaanalyse wurde eine Komplikationsrate von 52 % ermittelt (Söderman et al., 2016). Die Gesamtkomplikationsrate innerhalb unserer Kohorte belief sich auf 31,2 % und liegt damit im Bereich der in der Literatur berichteten Werte, die jedoch eine erhebliche Streuung aufweisen. Diese Streuung lässt sich zum einen durch unterschiedliche Definitionen und Klassifikationen von Komplikationen in den einzelnen Studien erklären. Zum anderen variieren die Nachbeobachtungszeiträume und die

Einschlusskriterien der Patienten, was zu einer unterschiedlichen Erfassung und Quantifizierung von Komplikationen führen kann. Diese methodischen Unterschiede tragen wesentlich zur großen Schwankungsbreite der berichteten Komplikationsraten bei.

Innerhalb unserer Kohorte zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen höherem Alter sowie inguinaler CLND und einer erhöhten Komplikationsinzidenz. In der Studie von Sars et al. (2020) wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus und ILND im Vergleich zur Kontrollgruppe ein um den Faktor 9 bzw. 10 erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen beobachtet (Sars et al., 2020). Ergänzend dazu berichteten Chang et al. (2010) über einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und dem Auftreten von Komplikationen (Chang et al., 2010). Die divergierenden Komplikationsraten in den Studien lassen sich wie oben schon erwähnt unter anderem auf differierende Einschlusskriterien und selektierte Patientenkollektive zurückführen. Des Weiteren könnten unterschiedliche Definitionen von Komplikationen, wie beispielsweise das Einbeziehen bzw. der Ausschluss leichter Komplikationen in einigen Studien, die Gesamtkomplikationsrate beeinflussen. In den Ergebnissen von Chang et al. (2010) und Söderman et al. (2016) wurden beispielsweise ausschließlich ILND eingeschlossen, wobei sowohl unsere als auch andere Studien aufzeigen konnten, dass ILND im Vergleich zu ALND mit einer höheren Anzahl an allgemeinen Komplikationen assoziiert sind, wodurch sich die hohen Komplikationsraten erklären lassen (Chang et al., 2010; Söderman et al., 2016). Analog dazu zeigen bereits publizierte Daten, dass beispielsweise inguinal platzierte zentrale Venenkatheter (ZVK) im Vergleich zu zervikal gelegten Kathetern mit einem signifikant höheren Infektionsrisiko assoziiert sind. Dies kann auf die erhöhte bakterielle Besiedlung und die spezifische Standortflora in der Leiste sowie auf die anatomische Lokalisation zurückgeführt werden (Hafeez et al., 2022). Die Leiste bietet durch ihre höhere Feuchtigkeit und die Nähe zu potenziellen Infektionsquellen ein günstigeres Umfeld für die Besiedlung von Keimen. Somit ist sie von Natur aus mit einem erhöhten Risiko für Infektionen verbunden (Hafeez et al., 2022). Ein weiterer Grund könnte in Unterschieden in der postoperativen Betreuung und Überwachung liegen, welche dazu führen, dass Komplikationen in manchen Studien häufiger erkannt oder gemeldet werden. Beispielsweise könnte eine intensivere Nachsorge in

spezialisierten Zentren zu einer höheren Detektionsrate führen. Zudem können Unterschiede in Gesundheitssystemen oder institutionellen Standards dazu beitragen, dass die Behandlung und damit die Komplikationsraten zwischen verschiedenen Ländern oder Kliniken variieren.

Die Seromrate in unserer Kohorte von 50,6 % übersteigt die in mehreren Vergleichsstudien dokumentierten Werte. In der wissenschaftlichen Literatur finden sich Seromraten im Bereich von etwa 17,9 % bis 31,3 % (Moody et al., 2017b; Sars et al., 2020; Shaw und Koea, 1992). In unserer Kohorte konnte darüber hinaus eine signifikante Assoziation zwischen einem Serom und einem höheren Alter bei einer CLND sowie männlichem Geschlecht beobachtet werden. Sars et al. (2020) identifizierten Risikofaktoren wie Diabetes mellitus und ILND als präoperative Risikofaktoren für ein postoperatives Serom (Sars et al., 2020). Die im Vergleich zur Literatur erhöhten Werte in unserer Kohorte könnten durch unsererseits strengere Erfassungskriterien für Serome auftreten, da auch hier keine eindeutig festgelegten Kriterien gelten und sich die Definition eines postoperativen Seroms zwischen den Arbeiten deutlich unterscheidet. Einige Studien erfassen nur klinisch relevante oder behandlungsbedürftige Serome. Unterschiede in den chirurgischen Techniken oder der Nachsorge, wie etwa die Art der Lymphknotendisektion, der Einsatz von Drainagen oder die Dauer der postoperativen Überwachung, könnten ebenfalls zur erhöhten Rate beitragen. Ein längeres Monitoring erhöht die Wahrscheinlichkeit, auch transiente Serome zu dokumentieren.

In unserer Kohorte traten Lymphödeme bei 19,7 % der Patienten auf. Dieser Wert liegt in einem vergleichbaren Bereich wie die von Moody et al. (2017) berichteten 18 %, bleibt jedoch unter den Angaben von Faries et al. (2017) mit 24,1 % sowie den deutlich höheren 41,0 % bei Sars et al. (2020) (Faries et al., 2017; Moody et al., 2017b; Sars et al., 2020). Diese Diskrepanz könnte auf verschiedene Faktoren zurückzuführen sein, einschließlich unterschiedlicher Einschlusskriterien und Erfassungsmethoden. Postlewait et al. (2018) berichteten von einer Lymphödemrate von 5 %, wobei in dieser Analyse ausschließlich axilläre Eingriffe eingeschlossen wurden (Postlewait et al., 2018). Die Lymphödemrate fällt bei ALND im Allgemeinen niedriger aus als bei inguinalen Eingriffen, was wir auch im

Rahmen einer logistischen Regressionsanalyse in unserem Kollektiv bestätigen konnten. Die Definition von Lymphödemen sowie die Methoden zur Diagnosestellung (z. B. klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren oder Patientenselbstauskunft) können erheblich variieren. Eine systematische und umfassende Erfassung in unserer Kohorte könnte eine höhere Sensitivität für das Erkennen von Lymphödemen bewirken.

Der Anteil an Revisionsoperationen in unserer Studie betrug 14,4 % und liegt damit im Bereich der in der Literatur berichteten Raten. Baur et al. (2017) berichteten von einer Reoperationsrate von 18,9 %, während Postlewait et al. (2018) eine deutlich niedrigere Rate von nur 2 % feststellten, die ausschließlich auf Hämatome nach axillären Dissektionen zurückzuführen war (Baur et al., 2017; Postlewait et al., 2018). Es kann angenommen werden, dass Fortschritte in der operativen Technik zu einer Reduktion postoperativer Komplikationen geführt haben, die eine Revision erforderlich machen. Im Kontext der zunehmenden Zentralisierung derartiger Eingriffe in größere, spezialisierte Zentren ist zudem davon auszugehen, dass ein strukturiertes Komplikations- und perioperatives Management sowie standardisierte Behandlungsabläufe implementiert wurden. Diese organisatorischen und prozessualen Optimierungen könnten zur Minimierung potenzieller Fehlerquellen und damit zu einer Reduktion der Revisionsoperationen beigetragen haben. Ebenso kann auch eine selektivere Auswahl geeigneter Patienten durch eine optimierte präoperative Diagnostik und eine verbesserte Risikostratifizierung die Reoperationsrate positiv beeinflussen. Insbesondere beim Management postoperativer Serome lässt sich im Laufe der Zeit eine Veränderung beobachten, die sich vor allem in den deutlich erweiterten Indikationen für transkutane Drainagen, der konsequenten Kompressionstherapie, dem Einsatz interventioneller Radiologie sowie der Radiotherapie zeigt. Auch der Einsatz moderner Technologien, wie intraoperative Bildgebung oder chirurgische Sealing Devices, wie das LigaSure, könnten dazu beigetragen haben, intraoperative Blutungen und postoperative Wundkomplikationen zu minimieren (Pouwer et al., 2020).

Die Rate der Wundheilungsstörungen in unserer Kohorte betrug 17,6 %, was im Vergleich zur von Moody et al. (2017) berichteten Wundkomplikationen nach CLND von 21,2 % etwas

niedriger ausfällt. Im Gegensatz dazu berichten Postlewait et al. (2018) von einer Wundkomplikationsrate von lediglich 1 %, was darauf zurückzuführen ist, dass in ihrer Analyse ausschließlich ALND eingeschlossen wurden und möglicherweise nicht alle Wundheilungsstörungen berücksichtigt wurden, da lediglich von Wunddehiszenzen berichtet wird (Postlewait et al., 2018). In der wissenschaftlichen Literatur ist beschrieben, dass die Raten von Wundkomplikationen bei inguinalen Lymphknotendissektionen deutlich höher sind (Sars et al., 2020). Dies könnte die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen von Postlewait et al., deren Analyse ausschließlich ALND umfasste, und den Resultaten unserer Kohorte zumindest teilweise erklären (Postlewait et al., 2018). Zudem betrug die Wundinfektionsrate in unserer Kohorte 12,1 %, die unter der von Sars et al. (2020) beobachteten Rate von 37,5 % liegt, aber ähnlichen Ergebnissen von Moody et al. (2017) (21,6 %) entspricht (Moody et al., 2017b; Sars et al., 2020). In unserer Kohorte konnten wir eine signifikante Assoziation zwischen Wundheilungsstörungen, ILND und Adipositas feststellen. Unsere niedrigere Infektionsrate könnte auf effektive intraoperative und postoperative Standards sowie ein gezieltes Antibiotikamanagement zurückzuführen sein. Insgesamt deutet die höhere Rate von Wundheilungsstörungen in unserer Kohorte auf die Komplexität der durchgeführten Verfahren hin und unterstreicht die Relevanz der Berücksichtigung anatomischer Gegebenheiten und patientenindividueller Faktoren. Kürzere Verweildauern von Drainagen können das Risiko für bakterielle Kontaminationen minimiert haben, wodurch die Rate an Wundinfektionen gesenkt wurde.

Im Vergleich zu den bisher diskutierten Studien umfasst unsere Kohorte mit 340 Patienten eine deutlich größere Stichprobe als die verwandte Literatur. Während Studien wie Shaw und Koea (1992) mit 101 Patienten, Sars et al. (2020) mit 144 Patienten, Chang et al. (2010) mit 53 Patienten und Postlewait et al. (2018) mit 254 Patienten kleinere Kollektive analysierten, erlaubt die größere Anzahl an Patienten in unserer Kohorte eine differenziertere Analyse der postoperativen Ergebnisse. Die höhere Fallzahl führt zu einer Verstärkung der statistischen Aussagekraft, sodass auch seltenere Komplikationen und ihre Risikofaktoren präziser identifiziert werden können. Darüber hinaus erlaubt die Größe unserer Kohorte eine realistischere Abbildung der klinischen Praxis, da vermutlich eine größere Heterogenität

hinsichtlich Patienteneigenschaften, Operationslokalisationen und präoperativer Risikofaktoren erfasst werden konnte. Diesbezüglich sei exemplarisch auf die beobachtete Stabilität der Krankenhausverweildauer trotz zunehmender Invasivität oder die spezifischen Risikofaktoren für Komplikationen wie Adipositas oder inguinale Eingriffe verwiesen, deren Bewertung mit größerer Sicherheit als robust erfolgen könnte. In kleineren Kohorten besteht die Möglichkeit, dass Unterschiede in den berichteten Komplikationsraten, beispielsweise bei Seromen oder Wundheilungsstörungen, durch Zufall oder selektive Einschlusskriterien stärker verzerrt sind. Jedoch wird die Aussagekraft der Auswertung unserer Daten durch den retrospektiven Charakter und die monozentrische Datenerhebung eingeschränkt (Chang et al., 2010; Postlewait et al., 2018; Sars et al., 2020; Shaw und Koea, 1992).

Obwohl differenzierte Indikationsstellungen zur CLND, verfeinerte operative Techniken sowie ein optimiertes Drainagemanagement auf eine Reduktion der Gewebe-Traumatisierung und postoperativer Komplikationen abzielen, bleibt die CLND über die Zeit hinweg mit einer persistierend hohen postoperativen Morbidität assoziiert. Als Gründe hierfür können die anatomische Komplexität sowie die onkologisch notwendige systematische Radikalität der Dissektion angeführt werden, welche ein signifikantes Risiko für typische Komplikationen wie Lymphödeme und Serome bergen. Das Risiko für Komplikationen wird durch Komorbiditäten wie ILND, Adipositas und Diabetes mellitus zusätzlich erhöht. Trotz Fortschritten, wie z. B. die Verwendung des Skalpells anstelle von Kauterisation (Gonzalez et al., 2003) oder die postoperative Verwendung von Vakuumverbänden (VAC) (Huang et al., 2014), ist nach wie vor ein radikaler onkologischer Ansatz erforderlich, was die Verringerung der Komplikationsraten begrenzt.

In unserer Auswertung präsentieren wir zusätzlich zu Gesamtraten in einem großen Kollektiv als erste eine longitudinale Aufschlüsselung der Komplikationen nach CLND bei malignem Melanom und stellen die Entwicklung chirurgischer Komplikationen über mehr als eine Dekade dar. Die Analyse unserer Daten weist darauf hin, dass die Inzidenz der häufigsten postoperativen Komplikationen nach CLND über den Beobachtungszeitraum hinweg keine wesentliche Veränderung erfahren hat. Insbesondere ist bemerkenswert, dass die

Notwendigkeit für Revisionseingriffe über die Zeit hinweg abgenommen hat, was auf eine potenzielle Verbesserung insbesondere postoperativer Managementstrategien hindeutet. Mit einer Gruppengröße von 340 Patienten gehört unsere Studie zu den größten retrospektiven Kohortenstudien in der bestehenden Literatur. Darüber hinaus legen die abnehmenden Raten der Revisionsoperationen nahe, dass durch gezielte präventive Maßnahmen und das perioperative Management sowie neue Therapieansätze zumindest die Rate an Re-Operationen signifikant reduziert werden konnte. Es ist auch zu berücksichtigen, dass sich das Klientel der operativ behandelten Patienten erheblich verändert hat. In der jüngeren Vergangenheit wurde eine Zunahme der Anzahl radikalerer Operationen bei älteren Patienten beobachtet. Dabei konnten wir zeigen, dass eine erhöhte chirurgische Radikalität nicht zwangsläufig zu erhöhten Komplikationsraten führt. Diese Entwicklung deutet darauf hin, dass interdisziplinäre Teams in der Lage sind, komplexe und auch komorbide Patienten optimaler zu behandeln, ohne dabei die Patientensicherheit zu vernachlässigen. Darüber hinaus ist anzumerken, dass unsere Ergebnisse im Einklang mit aktuellen Trends in der Chirurgie stehen, die eine zunehmend differenzierte Indikationsstellung sowie peri- und postoperative Betreuung betonen.

4.2 Diskussion des onkologischen Wertes der CLND

Unsere Evaluation des onkologischen Nutzens der CLND zeigt, dass Patienten mit Makrometastasen von einem Vorteil in Bezug auf das NRFS und somit die regionale Krankheitskontrolle profitieren können. Hinsichtlich des OS und MFS ließ sich jedoch kein Vorteil für operierte Patienten mit makroskopischen Metastasen nachweisen, wobei betont werden muss, dass durch die kleine Observationskohorte die Ergebnisse nur eingeschränkt beurteilbar sind. Im Gegensatz dazu profitieren Patienten mit Mikrometastasen weder hinsichtlich OS, MFS noch NRFS von einer CLND. Darüber hinaus war für Mikrometastasen ein höheres Alter, eine Ulzeration des Primärtumors und eine erhöhte Tumordicke signifikant mit verkürztem MFS und OS assoziiert.

Bis etwa Anfang bis Mitte der 2010er Jahre standen beim lokal fortgeschrittenen Melanom keine wirksamen systemischen Therapien zur Verfügung, sodass chirurgische Ansätze

neben ineffektiven und nebenwirkungsreichen Chemotherapien vor allem bei makroskopischen Metastasen die einzige Behandlungsoption darstellten. Dies hat bislang dazu geführt, dass in diesem Bereich nur wenige, zudem nicht kontrollierte Studien durchgeführt wurden. Unsere Studie gehört daher zu den wenigen, die das onkologische Outcome zwischen CLND und einer Kontrollgruppe bei Patienten mit Makrometastasen vergleicht. In einer kürzlich publizierten retrospektiven Kohortenstudie von Wilson et al. (2024) wurden Patienten mit nodalen Makrometastasen, analog zu unserem Studiendesign, entweder einer CLND (n=132) oder einer Nachsorge ohne operative Intervention (n=14) unterzogen (Wilson et al., 2024). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied sowohl im metastasenfreien Überleben (MFS) als auch im melanomspezifischen Überleben (MSS). Diese Ergebnisse lassen sich auch in unserem Kollektiv bestätigen, da weder das MFS noch das OS durch eine CLND bei Makrometastasen signifikant verlängert wurde. Jedoch beobachten wir zusätzlich eine signifikant bessere lokoregionäre Krankheitskontrolle bei Durchführung einer CLND. Die Kontrollgruppe, die in der Studie von Wilson et al. sowie in unserer Untersuchung lediglich eine geringe Größe aufweist, könnte zukünftig erweitert werden, um den therapeutischen Nutzen einer CLND bei Makrometastasen in umfassenderen, groß angelegten Studien genauer zu evaluieren. Ideal wäre in diesem Zusammenhang ein prospektiv randomisiertes Studiendesign. Vor dem Hintergrund der aufstrebenden Ära hochwirksamer Immun- und molekularer Therapien gewinnt dies besondere Bedeutung, da mittlerweile angenommen wird, dass Patientinnen und Patienten mit Makrometastasen hinsichtlich des Überlebens nicht in dem erwarteten Ausmaß von einer CLND profitieren. Angesichts der Tatsache, dass die CLND bei makroskopischem Befund derzeit als leitliniengerechte Therapie gilt, war die Einleitung einer Observanz oftmals auch eine Entscheidung im Konsens mit den Patienten, wobei zu betonen ist, dass sich unsere Kontrollgruppe weder vom Alter noch der Komorbiditäten signifikant von der CLND-Gruppe unterscheidet.

Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass unsere Ergebnisse möglicherweise teilweise durch Unterschiede in den Ausgangsmerkmalen beeinflusst werden, da die Kontrollgruppe im Vergleich zur Interventionsgruppe eine höhere Tumordicke (4,3 mm vs. 3 mm, $p=0,003$)

sowie eine höhere Ulzerationsrate (77,8 % vs. 49,5 %, $p=0,024$) aufweist. Diese Faktoren gelten als etablierte prognostische Marker für ein schlechteres onkologisches Outcome, sodass eine Beeinflussung der Ergebnisse der Nachsorgegruppe durch diese Faktoren nicht ausgeschlossen werden kann (Bartlett und Karakousis, 2015).

Für nodale Mikrometastasen konnten wir keine Unterschiede hinsichtlich NRFS, MFS und OS feststellen, was im Einklang mit den Ergebnissen zweier randomisiert, kontrollierter prospektiven Studien (DeCOG-SLT- und MSLT-II) steht. Diese zeigen, dass eine CLND bei Patienten mit nodalen Mikrometastasen im SLNB-Befund im Vergleich zu einem konservativen Vorgehen keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich MFS und OS bietet. Die Befunde, dass eine CLND bei Mikrometastasen keine Vorteile bezüglich NRFS/DFS und MSS/OS bietet, wurden zudem in zahlreichen retrospektiven Kohortenstudien repliziert (Baecher et al., 2024; Bamboat et al., 2014; Kingham et al., 2010; Lee et al., 2016; Melstrom et al., 2014; Mosquera et al., 2017; Satzger et al., 2014; Van Der Ploeg et al., 2012, 2009; Wong et al., 2006). Im MSLT-II wies die Gruppe, welche einer CLND unterzogen wurde, eine minimal höhere Rate an nodaler Rezidivfreiheit auf als die Gruppe der konservativ behandelten Patienten. Dieser Effekt zeigte sich in unserem Kollektiv jedoch lediglich bei Makrometastasen. Im Rahmen einer Metaanalyse von Delgado und Delgado aus dem Jahr 2017 konnten die Ergebnisse hinsichtlich des OS und MSS in einer Subgruppenanalyse um den Aspekt erweitert werden, dass das MSS nach sofortiger CLND im Vergleich zu verzögerter CLND bei Patienten mit LN-Mikrometastasen höher war (Delgado und Delgado, 2017). Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass eine frühzeitige chirurgische Entfernung der LN im Vergleich zu einer verzögerten Entfernung einen zeitabhängigen Nutzen bietet. In einer 2019 von Macedo et al. durchgeführten Metaanalyse konnte im Rahmen der Auswertung eine Verlängerung des 3-Jahres- und 5-Jahres-DFS durch CLND beobachtet werden. Diese führte jedoch nicht zu einer Verlängerung des MSS oder OS durch CLND (Macedo et al., 2019).

Bei der Interpretation der genannten Studienergebnisse sind jedoch mehrere Limitationen zu berücksichtigen. Die statistische Aussagekraft des DeCOG-SLT war aufgrund der unerwartet

langen Überlebenszeit der Patienten sowie einer unzureichenden Patientenrekrutierung eingeschränkt (Leiter et al., 2019). Dies könnte die Fähigkeit der Studie beeinträchtigt haben, einen klinisch signifikanten Nutzen mit hinreichender Sicherheit auszuschließen. Des Weiteren basierte die Berechnung der Kohortengrößen auf spezifischen Überlebensdaten für Patienten mit SLN-Mikrometastasen, welche sich jedoch im Verlauf der Studie als inexakt erwiesen. Dies resultierte in einer unzureichenden statistischen Aussagekraft. Die MSLT-II-Studie wies ähnliche Einschränkungen auf, da die Mehrzahl der Patienten nur eine geringe Tumorlast aufwies (Metastasendurchmesser <1 mm) (Faries et al., 2017). Somit ist die Aussagekraft der Ergebnisse der MSLT-II-Studie für Hochrisikopatienten mit mehreren positiven Lymphknoten oder hoher Tumorlast nur eingeschränkt gegeben.

Einige Studien, darunter die MSLT-II-Studie sowie die Metaanalyse von Macedo et al. (2019), berichteten im Gegensatz zu unseren Ergebnissen von einem signifikanten Vorteil einer CLND hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (DFS) bei nodalen Mikrometastasen (Faries et al., 2017; Macedo et al., 2019). Dies könnte auf Unterschiede in der Patientenzusammensetzung zurückzuführen sein. In unserem Kollektiv wiesen Patienten mit mikroskopischen Metastasen, die konservativ beobachtet wurden, ein signifikant höheres Alter auf als die operierten Patienten. Dadurch könnten mögliche Unterschiede in der Rezidivfreiheit abgeschwächt worden sein. Des Weiteren wies die Mehrzahl der Patienten des MSLT-II eine niedrige Metastasenlast auf (im Durchschnitt <1 mm). In der Literatur wird die maximale Metastasengröße im SLN als verlässlicher prognostischer Parameter beschrieben, der mit einer kürzeren krankheitsfreien Überlebenszeit (DFS) und einer schlechteren mittleren Überlebenszeit (MSS) assoziiert ist (Van Der Ploeg et al., 2014). Diese Unterschiede in der Metastasengröße könnten erklären, warum in unserem Kollektiv kein Vorteil der Interventionsgruppe hinsichtlich des DFS bzw. NRFS festgestellt werden konnte. Ein weiterer Grund könnte zudem das Timing der CLND sein. Wie bereits dargelegt, scheint eine zeitnahe CLND mit einer besseren regionalen Prognose assoziiert zu sein (Delgado und Delgado, 2017). Eine verzögerte CLND bei einigen Patienten unseres Kollektivs könnte daher den positiven Effekt der CLND selbst bei Mikrometastasen teilweise maskiert haben.

Die Assoziation eines höheren Alters, einer Ulzeration des Primärtumors und einer erhöhten Tumordicke mit verkürztem MFS und OS bei Patienten mit Mikrometastasen ist ein weiteres wichtiges Ergebnis unserer Analyse. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass diese Faktoren allgemein mit einem schlechteren klinischen Verlauf assoziiert sind (Abbas et al., 2014; Balch et al., 2013; Bartlett und Karakousis, 2015; Dessinioti et al., 2019; Faries et al., 2017; Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials Study Group et al., 2022). Konkret zeigen wir in unserer Kohorte, dass diese Faktoren signifikant mit einem schlechteren Überleben assoziiert sind, was die Bedeutung dieser klinischen Merkmale als prognostische Marker unterstreicht. Problematisch ist, dass diese Marker therapeutisch nicht modifizierbar sind. Während ihre Assoziation mit einem schlechteren Verlauf ein klarer Hinweis auf die Notwendigkeit einer engmaschigeren Überwachung und möglicherweise einer aggressiveren Therapie ist, bieten sie keine direkten Ansatzpunkte für eine therapeutische Intervention. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass sie als Hilfsmittel zur Prognoseabschätzung wertvoll sind, aber nicht direkt in individuelle Behandlungsempfehlungen umgesetzt werden können.

In Anbetracht der zuvor dargestellten Publikationen sowie der Infragestellung der CLND nach positivem SLN-Befund führten die Autoren des MSLT eine Analyse durch, um die Häufigkeit regionaler Rezidive nach positiver SLNB ohne anschließende CLND zu ermitteln und somit den therapeutischen Nutzen einer alleinigen SLNB zu quantifizieren. Dazu wurden Patienten analysiert, die im Rahmen der Randomisierung des MSLT-2 der klinischen Nachbeobachtung randomisiert zugeordnet wurden (n=823). Nach einer Beobachtungszeit von zehn Jahren blieben 80,2 % der untersuchten Lymphknotenstationen (95 %-CI [0,77; 0,83]) frei von nodalem Rezidiv (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials Study Group et al., 2022). Als Risikofaktoren für nodale Rezidive konnten ein höheres Alter, eine höhere Tumordicke nach Breslow, eine Ulzeration sowie eine höhere Tumorlast im SLN identifiziert werden. Die SLNB ohne nachfolgende CLND führte bei den meisten Patienten, auch bei solchen mit mehreren Risikofaktoren, zu einer längerfristigen nodalen Rezidivfreiheit. Über ihre gesicherte Funktion im Staging des malignen Melanoms hinaus könnte die SLNB in Zukunft als therapeutische Maßnahme bei Patienten an Bedeutung gewinnen (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials Study Group et al., 2022). Einen vergleichbaren Anteil an

Patienten, die in dieser Studie zehn Jahre nach SLNB nodal rezidivfrei blieben, konnten wir auch in unserem Kollektiv beobachten. Im Rahmen unserer Untersuchung wurden diejenigen Patienten analysiert, bei denen eine klinische Beobachtung von Mikrometastasen erfolgte. Der Anteil derjenigen Patienten, bei denen nach zehn Jahren keine Rezidive in lokalen LN nachweisbar waren, belief sich auf 61,5 % (95%-CI [0,45; 0,87]). Zudem konnte in der Publikation eine Plateaubildung um das Jahr 5 herum beobachtet werden, die sich auch in unserem Kollektiv nachvollziehen ließ (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials Study Group et al., 2022). Damit lassen sich die Befunde dieser Publikation durch unsere Ergebnisse stützen. Nicht zuletzt spielen (molekulare) Prädiktoren eine entscheidende Rolle, um den Erfolg einer SLNB für das NRFS sowie mögliche weitere Parameter wie MFS und OS zuverlässig prognostizieren zu können.

Neben chirurgischen Ansätzen haben Fortschritte in der stadiengerechten Anpassung der medikamentösen Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zu einer signifikanten Verbesserung der Ansprechraten und des Überlebens geführt. Die neoadjuvante Therapie bei regionalen Metastasen könnte die Operabilität und die klinischen Ergebnisse verbessern, insbesondere im Vergleich zur sofortigen Operation und anschließenden adjuvanten Therapie. Dieses Vorgehen hat sich insbesondere bei lokal fortgeschrittenen Mammakarzinomen sowie bei Malignomen des Gastrointestinaltraktes als wirksam etabliert (Amaria et al., 2019). Bis dato war es unklar, welchen Effekt eine neoadjuvante Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren oder molekularen Therapien auf die Gesamttherapie maligner Melanome hat. Die neoadjuvante Therapie beim malignen Melanom gewinnt jedoch zunehmend an Bedeutung, insbesondere bei resezierbaren Melanomen im Stadium III oder IV (AJCC). Studien der Phase I und II, wie die von Patel et al. (2023), zeigen, dass die neoadjuvante Gabe von Immuncheckpointinhibitoren wie Pembrolizumab zu einem signifikant längeren ereignisfreien Überleben (EFS) führen kann, verglichen mit einer alleinigen adjuvanten Therapie (S. P. Patel et al., 2023). Weitere Phase-III-Studien, darunter Untersuchungen zur Kombination von Ipilimumab und Nivolumab, bestätigen diese Ergebnisse und belegen ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) durch neoadjuvante Ansätze. Die Studienergebnisse unterstreichen das Potenzial der

neoadjuvanten Therapie, die Behandlungsergebnisse bei malignen Melanomen signifikant zu verbessern. Parallel dazu erforschen Studien wie das OpACIN-, PRADO- und NeoCombi-Trial die Optimierung neoadjuvanter Therapieschemata (Amaria et al., 2019, 2019; Hieken et al., 2024; S. P. Patel et al., 2023).

Die potenzielle Änderung der Therapiealgorithmen bedingt eine Neubewertung der Rolle und Abfolge der CLND in der Behandlung, insbesondere im Hinblick auf die SLNB und die Integration der Neoadjuvanz. Neben therapeutischen Fortschritten stellt die Identifizierung prädiktiver und prognostischer Biomarker einen weiteren zukünftigen Forschungsschwerpunkt zur Weiterentwicklung der Therapie dar. Marker wie zirkulierende Tumorzellen (CTC), mikro-RNAs und Methylierungsprofile könnten zukünftig eine entscheidende Rolle bei der Therapieauswahl spielen, wobei jedoch weitere prospektive Validierungen erforderlich sind (Blank et al., 2024; Curti und Faries, 2021; Hieken et al., 2024; S. P. Patel et al., 2023; Tonella et al., 2021; Witt et al., 2022).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen, dass eine komplette Lymphknotendissektion (CLND) bei Patienten mit Mikrometastasen keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS), des metastasenfreien Überlebens (MFS) und des nodalrezidivfreien Überlebens (NRFS) bietet. Dies steht im Einklang mit der aktuellen Literatur, insbesondere randomisierter Studien. Unsere Studie hingegen zeigt, dass Patienten mit Makrometastasen von einer CLND hinsichtlich der regionalen Krankheitskontrolle und des NRFS profitieren können, was durch bestehende Forschungsergebnisse bestätigt wird. Insbesondere bei Patienten, die durch eine CLND potenziell lebensqualitätseinschränkende Komplikationen erleiden könnten, sollte die mögliche Gleichwertigkeit verschiedener therapeutischer Ziele offen im Sinne eines „Shared Decision-Making“ diskutiert werden. Unsere Studie erlaubt keine abschließend eindeutige Aussage darüber, ob eine CLND das MFS signifikant verlängert. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die erforderliche Gruppengröße der Kontrollgruppe nicht erreicht werden konnte. Ein wesentlicher Aspekt zukünftiger Forschung ist die Identifikation und Validierung prognostischer Marker, die eine präzisere Einschätzung des Krankheitsverlaufs

und eine personalisierte Therapie ermöglichen. Darüber hinaus wird die Bedeutung neoadjuvanter Therapieansätze zunehmend deutlich. Die neoadjuvante Immuntherapie, insbesondere in Kombination mit chirurgischen Maßnahmen, führt bei Patienten mit resezierbarem, Stadium-III-Melanom zu besseren klinischen Ergebnissen als die alleinige adjuvante Therapie. In Anbetracht dieser Erkenntnisse sowie unserer eigenen Forschungsergebnisse ist es unerlässlich, neoadjuvante Immun- und molekulare Therapien in Kombination mit chirurgischen Eingriffen in die Behandlungskonzepte für das maligne Melanom zu integrieren und weiter zu erforschen. Die gewonnenen Daten unterstützen eine zunehmende Individualisierung der Therapie und eröffnen neue Perspektiven für die Behandlung von Melanompatienten.

4.3 Ausblick

Die vorliegende Studie liefert wertvolle Erkenntnisse über den Langzeitverlauf und den onkologischen Stellenwert der kompletten Lymphknotendisektion (CLND) beim lokal fortgeschrittenen malignen Melanom. Aus den Ergebnissen und Diskussionen dieser Arbeit ergeben sich zahlreiche vielversprechende Ansätze für zukünftige Forschungsprojekte.

Eine vielversprechende Richtung für zukünftige Arbeiten ist die genauere Identifizierung von prädiktiven Faktoren für den Therapieerfolg. Durch die Integration klinischer, molekularer und bildgebender Parameter könnte die präoperative Indikationsstellung zur CLND optimiert werden, um eine personalisierte Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem malignem Melanom zu ermöglichen.

Es besteht Bedarf an Studien, die die Rolle von adjuvanten Therapien wie Immuntherapie oder molekularer Therapie in Kombination mit CLND untersuchen. Durch die Integration dieser Therapien in das Behandlungsschema könnte die Wirksamkeit der CLND weiter verbessert werden.

Insgesamt bietet die Erforschung des onkologischen Stellenwertes der CLND beim lokal fortgeschrittenen malignen Melanom ein reichhaltiges Forschungsfeld mit direkten Implikationen für die klinische Praxis und die Patientenversorgung. Durch die Fortführung

dieser Arbeiten und die Integration neuer Erkenntnisse aus verschiedenen Bereichen der Medizin können wir dazu beitragen, die Behandlung und das Management dieser komplexen Erkrankung weiter zu verbessern und letztendlich die Ergebnisse für die Patienten zu optimieren.

Es ist wichtig zu betonen, dass die Entscheidung für oder gegen eine CLND im Rahmen einer umfassenden Behandlungsstrategie des malignen Melanoms getroffen werden sollte. Dazu gehören neben der chirurgischen Therapie auch adjuvante Maßnahmen wie Immuntherapien oder molekulare Therapien sowie eine engmaschige Nachsorge zur Früherkennung von Rezidiven und Metastasen.

5. Zusammenfassung

Unsere Studie ist die erste, welche die komplette Lymphknotendisektion (CLND) über die letzten 16 Jahre im Kontext von Melanomen betrachtet. Der Fokus dieser Arbeit lag darauf, nicht nur die Entwicklung der chirurgischen Praxis zu dokumentieren, sondern auch die sich verändernden Komplikationsraten zu erfassen und den Stellenwert der Operation in der onkologischen Gesamttherapie des malignen Melanoms zu evaluieren.

Interessanterweise zeigt unsere Analyse, dass im Verlauf der Jahre die CLND-Verfahren zunehmend radikaler und invasiver wurden. Trotz der Intensivierung der Eingriffe ließ sich keine signifikante Zunahme der postoperativen Komplikationen feststellen, was auf ein optimiertes perioperatives sowie komplikationsbezogenes Management hindeutet. Die identifizierten patienteneigenen Risikofaktoren wie Alter und anatomische Lokalisation der CLND sind jedoch präoperativ nicht modifizierbar und erlauben daher lediglich eine Abschätzung der individuellen Komplikationswahrscheinlichkeit.

Die onkologische Bewertung der CLND zeigt, dass Patienten mit Makrometastasen von einer verbesserten regionalen Krankheitskontrolle (NRFS) profitieren, während für Gesamtüberleben (OS) und metastasenfreies Überleben (MFS) kein Vorteil nachgewiesen werden konnte. Bei Patienten mit Mikrometastasen konnte kein Unterschied im onkologischen Outcome durch die CLND festgestellt werden. Höheres Alter, Tumordicke und Ulzeration des Primärtumors wurden als prognostisch ungünstige Faktoren für OS und MFS bei Mikrometastasen bestätigt.

Vor dem Hintergrund der dynamischen Weiterentwicklung immuntherapeutischer und molekularer Therapien bedarf es einer fortlaufenden, kritischen Reevaluation chirurgischer Strategien in der Behandlung des malignen Melanoms. Die integrative Verzahnung moderner systemischer Therapiekonzepte mit differenzierten operativen Verfahren bildet dabei die Grundlage für eine nachhaltige Optimierung der Behandlungsergebnisse – mit dem Ziel, die Prognose betroffener Patientinnen und Patienten langfristig zu verbessern.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Fotografische Darstellung anatomischer Strukturen während einer ALND Quelle: Oda et al., 2021. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Spandidos Publications.	24
Abb. 2: Anatomie der axillären LN nach der Klassifikation der LN-Level Quelle: Cirocchi et al., 2021. Open Access unter der Lizenz CC BY 4.0.	25
Abb. 3: Anatomische Darstellung des femoralen Dreiecks nach der Resektion der inguinalen LN im Verlauf einer ILND	27
Abb. 4: Molekulare Angriffspunkte von Checkpoint-Inhibitoren Illustration: Stephan Spitzer, zuerst veröffentlicht in der Pharmazeutischen Zeitung. Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Urhebers.	31
Abb. 5: Intrazelluläre Signaltransduktionswege, ausgehend von membranständigen Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) an der Tumorzelle Illustration: Stephan Spitzer, zuerst veröffentlicht in der Pharmazeutischen Zeitung. Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Urhebers.	34
Abb. 6: Flussdiagramm zur Patientenselektion	58
Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurven für NRFS von Patienten mit mikroskopischer Metastase	62
Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurven für MFS von Patienten mit mikroskopischer Metastase	62
Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurven für OS von Patienten mit mikroskopischer Metastase	63
Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurven für NRFS von Patienten mit makroskopischer Metastase	67
Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurven für MFS von Patienten mit makroskopischer Metastase	67
Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurven für OS von Patienten mit makroskopischer Metastase	68

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: T-Klassifikation des malignen Melanoms (modifiziert nach Keung und Gershenwald, 2018)	16
Tab. 2: N-Klassifikation des malignen Melanoms (modifiziert nach Keung und Gershenwald, 2018)	17
Tab. 3: M-Klassifikation des malignen Melanoms (modifiziert nach Keung und Gershenwald, 2018)	17
Tab. 4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach AJCC (modifiziert nach Keung und Gershenwald, 2018)	18
Tab. 5: Basisdaten zu Demografie und Tumorcharakteristika der CLND-Kohorte	44
Tab. 6: Basisdaten zu OP-Charakteristika	46
Tab. 7: Klassifikation chirurgischer Komplikationen nach Clavien-Dindo (modifiziert nach Dindo et al., 2004)	48
Tab. 8: Komplikationen nach CLND aufgeschlüsselt nach Clavien-Dindo Klassifikation (CDC)	49
Tab. 9: Postoperative Komplikationen nach CLND	50
Tab. 10: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse für die Entstehung von postoperativen Komplikationen (ab Clavien-Dindo II) unter Verwendung aller getesteten Einflussfaktoren	53
Tab. 11: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse für die Entstehung von postoperativen Komplikationen (ab Clavien-Dindo III) unter Verwendung aller getesteten Einflussfaktoren	53

Tab. 12: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse für die Entstehung eines Lymphödems unter Verwendung aller getesteten Einflussfaktoren	54
Tab. 13: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse für Wundheilungsstörungen (WHST) unter Verwendung aller getesteten Einflussfaktoren	54
Tab. 14: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse für Serome unter Verwendung aller getesteten Einflussfaktoren	55
Tab. 15: Demografische Basisdaten und Tumorcharakteristika der Patienten mit mikroskopischer Metastase	60
Tab. 16: Demografische Basisdaten und Tumorcharakteristika der Patienten mit makroskopischer Metastase	65

8. Literaturverzeichnis

Abbas O, Miller DD, Bhawan J. Cutaneous Malignant Melanoma: Update on Diagnostic and Prognostic Biomarkers. *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 363–79

Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early Diagnosis of Cutaneous Melanoma: Revisiting the ABCD Criteria. *JAMA* 2004; 292: 2771

Ahmed Z, Husain N, Nour S, Yee SH. Efficacy of Vacuum-Assisted Closure (VAC) in Wound Healing. *SS* 2019; 10: 173–215

Amaria RN, Menzies AM, Burton EM, Scolyer RA, Tetzlaff MT, Antdbacka R, et al. Neoadjuvant systemic therapy in melanoma: recommendations of the International Neoadjuvant Melanoma Consortium. *Lancet Oncol* 2019; 20: e378–89

American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2024* 2024

Angeles CV, Kang R, Shirai K, Wong SL. Meta-analysis of completion lymph node dissection in sentinel lymph node-positive melanoma. *Br J Surg* 2019; 106: 672–81

Arié A, Yamamoto T. Lymphedema secondary to melanoma treatments: diagnosis, evaluation, and treatments. *GHM* 2020; 2: 227–34

Baecher H, Gerken M, Knoedler L, Knoedler S, Alfertshofer M, Klinkhammer-Schalke M, et al. Complete lymph node dissection in cutaneous melanoma patients with positive sentinel lymph node: Outcome and predictors in a retrospective cohort study over 16 years. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2024; 92: 33–47

Balch CM, Soong S, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, et al. Age as a Prognostic Factor in Patients with Localized Melanoma and Regional Metastases. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3961–8

Bamboat ZM, Konstantinidis IT, Kuk D, Ariyan CE, Brady MS, Coit DG. Observation After a Positive Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3117–23

Bartlett EK, Karakousis GC. Current Staging and Prognostic Factors in Melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2015; 24: 215–27

Baur J, Mathe K, Gesierich A, Weyandt G, Wiegering A, Germer C-T, et al. Morbidity and oncologic outcome after saphenous vein-sparing inguinal lymphadenectomy in melanoma patients. *World J Surg Oncol* 2017; 15: 99

Bhatia P, Friedlander P, Zakaria EA, Kandil E. Impact of BRAF mutation status in the prognosis of cutaneous melanoma: an area of ongoing research. *Ann Transl Med* 2015; 3: 2

Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA, Van De Wiel BA, Menzies AM, Lopez-Yurda M, et al. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2024: NEJMoa2402604

Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral Lentiginous Melanoma: Incidence and Survival Patterns in the United States, 1986-2005. *Arch Dermatol* 2009; 145: 427–34

Bruce J, Russell EM, Mollison J, Krukowski ZH. The quality of measurement of surgical wound infection as the basis for monitoring: a systematic review. *J Hosp Infect* 2001; 49: 99–108

Brzozowska M, Wierzba W, Śliwczyński A, Świerkowski M, Potemski P, Marczak M. Analysis of survival of patients treated with vemurafenib, ipilimumab and dabrafenib for advanced skin melanoma in daily clinical practice (Real-World Data): retrospective analysis of patients treated under drug/reimbursement programmes in Poland in 2013–2016. *Melanoma Res* 2018; 28: 52–5

Carlson GW, Murray DR, Lyles RH, Staley CA, Hestley A, Cohen C. The Amount of Metastatic Melanoma in a Sentinel Lymph Node: Does It Have Prognostic Significance? *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 575–81

Carr MJ, Monzon FA, Zager JS. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: beyond histologic factors. *Clin Exp Metastasis* 2022; 39: 29–38

Chang SB, Askew RL, Xing Y, Weaver S, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Prospective Assessment of Postoperative Complications and Associated Costs Following Inguinal Lymph Node Dissection (ILND) in Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2764–72

Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507–16

Cicenas J, Tamosaitis L, Kvederaviciute K, Tarvydas R, Staniute G, Kalyan K, et al. KRAS, NRAS and BRAF mutations in colorectal cancer and melanoma. *Med Oncol* 2017; 34: 26

Cirocchi R, Amabile MI, De Luca A, Frusone F, Tripodi D, Gentile P, et al. New classifications of axillary lymph nodes and their anatomical-clinical correlations in breast surgery. *World J Surg Oncol* 2021; 19: 93

Cook MG, Massi D, Szumera-Ciećkiewicz A, Van Den Oord J, Blokx W, Van Kempen LC, et al. An updated European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) protocol for pathological evaluation of sentinel lymph nodes for melanoma. *Eur J Cancer* 2019; 114: 1–7

Cronin C, O'Sullivan A, Naidoo J. Long-Term Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors—Time to Widen the Lens. *JAMA Oncol* 2025

Cummins DL, Cummins JM, Pantle H, Silverman MA, Leonard AL, Chanmugam A. Cutaneous Malignant Melanoma. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 500–7

Curti BD, Faries MB. Recent Advances in the Treatment of Melanoma. *N Engl J Med* 2021; 384: 2229–40

Danish HH, Patel KR, Switchenko JM, Gillespie TW, Jhaveri J, Chowdhary M, et al. The influence of postoperative lymph node radiation therapy on overall survival of patients with stage III melanoma, a National Cancer Database analysis. *Melanoma Res* 2016; 26: 595–603

Delgado Alberto Falk, Delgado Anna Falk. Complete Lymph Node Dissection in Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AR* 2017; 37

Delman KA, Master VA, Herausgeber. *Malignancies of the Groin*. Cham: Springer International Publishing, 2018

Dessinioti C, Dimou N, Geller AC, Stergiopoulou A, Lo S, Keim U, et al. Distinct Clinicopathological and Prognostic Features of Thin Nodular Primary Melanomas: An International Study from 17 Centers. *JNCI Cancer Spectr* 2019; 111: 1314–22

Dessinioti C, Geller AC, Stergiopoulou A, Swetter SM, Baltas E, Mayer JE, et al. Association of Skin Examination Behaviors and Thinner Nodular vs Superficial Spreading Melanoma at Diagnosis. *JAMA Dermatol* 2018; 154: 544

Dhanyamraju PK, Patel TN. Melanoma therapeutics: a literature review. *J Biomed Res* 2022; 36: 77

Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205–13

Duarte AF, Sousa-Pinto B, Azevedo LF, Barros AM, Puig S, Malvehy J, et al. Clinical ABCDE rule for early melanoma detection. *Eur J Dermatol* 2021; 31: 771–8

Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, Arance A, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 435–45

Dzwierzynski WW. Melanoma Risk Factors and Prevention. *Clin Plast Surg* 2021; 48: 543–50

Dzwierzynski WW. Managing Malignant Melanoma: Plastic and Reconstructive Surgery 2013; 132: 446e–60e

Egberts F, Hartje C, Schafmayer C, Kaehler K, Von Schönfels W, Hauschild A, et al. Risk evaluation in cutaneous melanoma patients undergoing lymph node dissection: impact of POSSUM. *annals* 2011; 93: 514–22

Ellis MC, Corless CL. Sentinel lymph node staging of cutaneous melanoma: predictors and outcomes. *Am J Surg* 2010; 199

Evans RD, Kopf AW, Lew RA, Rigel DS, Bart RS, Friedman RJ, et al. Risk Factors for the Development of Malignant Melanoma-I: Review of Case-Control Studies. *J Dermatol Surg Oncol* 1988; 14: 393–408

Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2211–22

Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 809–19

Forman SB, Ferringer TC, Peckham SJ, Dalton SR, Sasaki GT, Libow LF, et al. Is superficial spreading melanoma still the most common form of malignant melanoma? *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 1013–20

Fujiwara Y, Horita N, Adib E, Zhou S, Nassar AH, Asad ZUA, et al. Treatment-related adverse events, including fatal toxicities, in patients with solid tumours receiving neoadjuvant and adjuvant immune checkpoint blockade: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2024; 25: 62–75

Gachon J, Beaulieu P, Sei JF, Gouvernet J, Claudel JP, Lemaitre M, et al. First Prospective Study of the Recognition Process of Melanoma in Dermatological Practice. *Arch Dermatol* 2005; 141

Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguin N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur J Cancer* 2022; 170: 236–55

Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2019. *Eur J Cancer* 2020; 126: 159–77

Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual: Melanoma Staging: AJCC 8 thEdition. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 472–92

Giuliano AE. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2011; 305: 569

Gonzalez EA, Saltzstein EC, Riedner CS, Nelson BK. Seroma Formation Following Breast Cancer Surgery. *Breast J* 2003; 9: 385–8

Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1389–98

Grob JJ, Dreno B, Souteyrand P, Sassolas B, Cesarini J-P, Lionnet S, et al. Randomised trial of interferon α -2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *Lancet* 1998; 351

Haenssle HA, Hoffmann S, Buhl T, Emmert S, Schön MP, Bertsch HP, et al. Assessment of melanoma histotypes and associated patient related factors: Basis for a predictive statistical model. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 37–44

Hafeez SB, Ahmed A, Akhtar A, Ishtiaq W, Javed NUS, Abbas K, et al. Catheter-Related Bloodstream Infection With Femoral Central Access Versus Internal Jugular Access in Patients Admitting to Medical Intensive Care Unit. *Cureus* 2022

Herndon TM, Demko SG, Jiang X, He K, Gootenberg JE, Cohen MH, et al. U.S. Food and Drug Administration Approval: Peginterferon-alfa-2b for the Adjuvant Treatment of Patients with Melanoma. *Oncologist* 2012; 17: 1323–8

Hettiaratchy SR, Kang N, O'Toole G, Allan R, Cook MG. Sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma: a series of 100 consecutive patients. *Br J Plast Surg* 2000

Hieken TJ, Nelson GD, Flotte TJ, Grewal EP, Chen J, McWilliams RR, et al. Neoadjuvant cobimetinib and atezolizumab with or without vemurafenib for high-risk operable Stage III melanoma: the Phase II NeoACTIVATE trial. *Nat Commun* 2024; 15: 1430

Higgins HW, Lee KC, Galan A, Leffell DJ. Melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 193–203

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711–23

Huang C, Leavitt T, Bayer LR, Orgill DP. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Curr Probl Surg* 2014; 51: 301–31

Huang J, Chan SC, Ko S, Lok V, Zhang L, Lin X, et al. Global Incidence, Mortality, Risk Factors and Trends of Melanoma: A Systematic Analysis of Registries. *Am J Clin Dermatol* 2023; 24: 965–75

Jazmati D, Tamaskovics B, Hoff N-P, Homey B, Bölke E, Boyomo B, et al. Percutaneous fractionated radiotherapy of the groin to eliminate lymphatic fistulas after vascular surgery. *Eur J Med Res* 2023; 28: 70

Jones MA, Song B, Thomas DM. Controlling wound healing through debridement. *Math Comput Model* 2004; 40: 1057–64

Joosse A, Collette S, Suci S, Nijsten T, Lejeune F, Kleeberg UR, et al. Superior outcome of women with stage I/II cutaneous melanoma: pooled analysis of four European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trials. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2240–7

Jørgensen MG, Toyserkani NM, Thomsen JB, Sørensen JA. Prophylactic incisional negative pressure wound therapy shows promising results in prevention of wound complications following inguinal lymph node dissection for Melanoma: A retrospective case-control series. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2019; 72: 1178–83

Kähler KC, Hassel JC, Heinzerling L, Loquai C, Mössner R, Ugurel S, et al. Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: 662–81

Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018; 18: 775–84

Kim C, Lee CW, Kovacic L, Shah A, Klasa R, Savage KJ. Long-Term Survival in Patients with Metastatic Melanoma Treated with DTIC or Temozolomide. *Oncologist* 2010; 15: 765–71

Kingham TP, Panageas KS, Ariyan CE, Busam KJ, Brady MS, Coit DG. Outcome of Patients with a Positive Sentinel Lymph Node who do not Undergo Completion Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 514–20

Kirchberger MC, Ugurel S, Mangana J, Heppt MV, Eigentler TK, Berking C, et al. MEK inhibition may increase survival of NRAS-mutated melanoma patients treated with checkpoint blockade: Results of a retrospective multicentre analysis of 364 patients. *Eur J Cancer* 2018; 98: 10–6

Knight A, Karapetyan L, Kirkwood JM. Immunotherapy in Melanoma: Recent Advances and Future Directions. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 1106

Koelzer VH, Glatz K, Bubendorf L, Weber A, Gaspert A, Cathomas G, et al. Pathologie der Nebenwirkungen von Immune-Checkpoint-Inhibitoren. *Pathologe* 2017; 38: 197–208

Kretschmer L, Thoms K-M, Peeters S, Haenssle H, Bertsch H-P, Emmert S. Postoperative morbidity of lymph node excision for cutaneous melanoma-sentinel lymphonodectomy versus complete regional lymph node dissection. *Melanoma Res* 2008; 18: 16–21

Lamos C, Hunger RE. Checkpoint-Inhibitoren – Indikation und Verwendung bei Melanompatienten. *Z Rheumatol* 2020; 79: 818–25

Lattanzi M, Lee Y, Simpson D, Moran U, Darvishian F, Kim RH, et al. Primary Melanoma Histologic Subtype: Impact on Survival and Response to Therapy. *JNCI Cancer Spectr* 2019; 111: 180–8

Lee DY, Lau BJ, Huynh KT, Flaherty DC, Lee J-H, Stern SL, et al. Impact of Completion Lymph Node Dissection on Patients with Positive Sentinel Lymph Node Biopsy in Melanoma. *J Am Coll Surg* 2016; 223: 9–18

Lee IA, Kim HJ, Kim E, Lee JY, Lee J, Lee JG, et al. Complications and outcomes following inguinal lymphadenectomy for malignant melanoma in an Asian population. *Korean J Clin Oncol* 2020; 16: 71–8

Leiter U, Garbe C. Epidemiology of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer—The Role of Sunlight. In: Reichrath J, Herausgeber. Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer, vol. 624, New York, NY: Springer New York, 2008, 89–103

Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 757–67

Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer NH, Berking C, et al. Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3000–8

Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton-Bishop JA. Elective Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Surg* 2002; 137

Livingstone A, Agarwal A, Stockler MR, Menzies AM, Howard K, Morton RL. Preferences for Immunotherapy in Melanoma: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 571–84

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, De Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 444–51

Ludbrook GL. The Hidden Pandemic: the Cost of Postoperative Complications. *Curr Anesthesiol Rep* 2022; 12: 1–9

Macedo FI, Fayne RA, Azab B, Yakoub D, Möller MG. The Role of Completion Lymphadenectomy in Positive Regional Lymph Nodes in Melanoma: A Meta-analysis. *J Surg Res* 2019; 236: 83–91

Mack LA, McKinnon JG. Controversies in the management of metastatic melanoma to regional lymphatic basins. *J Surg Oncol* 2004; 86: 189–99

Mar VJ, Soyer HP. Artificial intelligence for melanoma diagnosis: how can we deliver on the promise? *Ann Oncol* 2018; 29: 1625–8

Marchetti MA, Cowen EA, Kurtansky NR, Weber J, Dauscher M, DeFazio J, et al. Prospective validation of dermoscopy-based open-source artificial intelligence for melanoma diagnosis (PROVE-AI study). *npj Digit Med* 2023; 6: 127

Martin RCG, Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Edwards MJ, et al. Is incisional biopsy of melanoma harmful? *Am J Surg* 2005; 190: 927–32

Mays MP, Martin RCG, Burton A, Ginter B, Edwards MJ, Reintgen DS, et al. Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel lymph node biopsy? *Cancer* 2010; 116: 1535–44

McCourt C, Dolan O, Gormley G. Malignant Melanoma: A Pictorial Review. *Ulster Med J* 2014

McGuire LK, Disa JJ, Lee EH, Busam KJ, Nehal KS. Melanoma of the Lentigo Maligna Subtype: Diagnostic Challenges and Current Treatment Paradigms. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129: 288e–99e

Melstrom LG, Taylor E, Kuk D, Frankel TL, Panageas K, Haydu L, et al. International Multi-institutional Management and Outcome of Melanoma Patients with Positive Sentinel Lymph Nodes in More than One Nodal Basin. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 4324–9

Meng D, Carvajal RD. KIT as an Oncogenic Driver in Melanoma: An Update on Clinical Development. *Am J Clin Dermatol* 2019; 20: 315–23

Miyamoto S, Nakao J, Higashino T, Yoshimoto S, Hayashi R, Sakuraba M. Clavien–Dindo classification for grading complications after total pharyngolaryngectomy and free jejunum transfer. *PLoS One* 2019; 14: e0222570

Moody JA, Ali RF, Carbone AC, Singh S, Hardwicke JT. Complications of sentinel lymph node biopsy for melanoma – A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2017a; 43: 270–7

Moody JA, Botham SJ, Dahill KE, Wallace DL, Hardwicke JT. Complications following completion lymphadenectomy versus therapeutic lymphadenectomy for melanoma – A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2017b; 43: 1760–7

Moore CH. On the Influence of Inadequate Operations on the Theory of Cancer. *Med Chir Trans* 1867; 50: 245–80

Morrison S, Han D. Re-evaluation of Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma. *Curr Treat Options Oncol* 2021; 22: 22

Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 599–609

Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH. Improved Long-term Survival After Lymphadenectomy of Melanoma Metastatic to Regional Nodes: *Ann Surg* 1991; 214: 491–501

Mosquera C, Vora HS, Vohra N, Fitzgerald TL. Population-Based Analysis of Completion Lymphadenectomy in Intermediate-Thickness Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 127–34

Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials Study Group, Crystal JS, Thompson JF, Hyngstrom J, Caracò C, Zager JS, et al. Therapeutic Value of Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Melanoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2022

Namm JP, Chang AE, Cimmino VM, Rees RS, Johnson TM, Sabel MS. Is a level III dissection necessary for a positive sentinel lymph node in melanoma? *J Surg Oncol* 2012; 105: 225–8

Ng JC, Swain S, Dowling JP, Wolfe R, Simpson P, Kelly JW. The Impact of Partial Biopsy on Histopathologic Diagnosis of Cutaneous Melanoma. *Arch Dermatol* 2010; 146

Oda G, Nakagawa T, Uemura N, Mori H, Mori M, Fujioka T, et al. Axillary lymph node recurrence in patients with breast cancer who underwent breast reconstruction using a latissimus dorsi flap after mastectomy. *Mol Clin Oncol* 2021; 14: 49

Oertli D. Lymphadenektomie der Axilla. *Chirurg* 2007; 78: 194–202

Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, Binder SW. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 433–44

Öztürk MB, Akan A, Özkaya Ö, Egemen O, Öreroğlu AR, Kayadibi T, et al. Saphenous Vein Sparing Superficial Inguinal Dissection in Lower Extremity Melanoma. *J Skin Cancer* 2014; 2014: 1–5

Pappa C, Smith S, Jiang H, Alazzam M. 1115 Inguinofemoral lymph node dissection technique. *Vaginal and vulvar cancer*, BMJ Publishing Group Ltd, 2021, A362.1-A362

Patel RH, Foltz EA, Witkowski A, Ludzik J. Analysis of Artificial Intelligence-Based Approaches Applied to Non-Invasive Imaging for Early Detection of Melanoma: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 4694

Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright GP, Yost KJ, Hyngstrom JR, et al. Neoadjuvant–Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2023; 388: 813–23

Patton EE, Mueller KL, Adams DJ, Anandasabapathy N, Aplin AE, Bertolotto C, et al. Melanoma models for the next generation of therapies. *Cancer Cell* 2021; 39: 610–31

Pavri SN, Clune J, Ariyan S, Narayan D. Malignant Melanoma: Beyond the Basics. *Plast Reconstr Surg* 2016; 138: 330e–40e

Pay A. Malignant melanoma (non-metastatic): sentinel lymph node biopsy. *Clinical Evidence* 2016

Pflugfelder A, Weide B, Eigentler TK, Forschner A, Leiter U, Held L, et al. Incisional biopsy and melanoma prognosis: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 316–8

Postlewait LM, Farley CR, Seamens AM, Le N, Rizzo M, Russell MC, et al. Morbidity and Outcomes Following Axillary Lymphadenectomy for Melanoma: Weighing the Risk of Surgery in the Era of MSLT-II. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 465–70

Pouwer A-FW, Arts HJ, Koopmans CM, IntHout J, Pijnenborg JMA, De Hullu JA. Reduced morbidity by using LigaSure compared to conventional inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer patients: A randomized controlled trial. *Surg Oncol* 2020; 35: 149–55

Ralli M, Botticelli A, Visconti IC, Angeletti D, Fiore M, Marchetti P, et al. Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. *J Immunol Res* 2020; 2020: 1–12

Randic T, Kozar I, Margue C, Utikal J, Kreis S. NRAS mutant melanoma: Towards better therapies. *Cancer Treat Rev* 2021; 99: 102238

Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. *In Vivo* 2014

Rayatt SS. Sentinel node biopsy for malignant melanoma. *BMJ* 2000; 321: 1285–1285

Read RL, Pasquali S, Haydu L, Thompson JF, Stretch JR, Saw RPM, et al. Quality assurance in melanoma surgery: The evolving experience at a large tertiary referral centre. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 830–6

Regus S. Wundheilungsstörungen | Fachärzte und Informationen. *leadingmedicine guide* 2023

Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994; 220: 759–67

Rhodin KE, Fimbres DP, Burner DN, Hollander S, O'Connor MH, Beasley GM. Melanoma lymph node metastases – moving beyond quantity in clinical trial design and contemporary practice. *Front Oncol* 2022; 12: 1021057

Rissmann R, Hessel MHM, Cohen AF. Vemurafenib/dabrafenib and trametinib. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 765–7

Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372: 30–9

Rockson SG. Lymphedema. *Am J Med* 2001; 110: 288–95

Rughani MG. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: The Oxford ten year clinical experience 2017; *J Plast Reconstr Aesthet Surg*

Ruiter DJ, Spatz A, Van Den Oord JJ, Cook MG. Pathologic staging of melanoma. *Semin Oncol* 2002; 29: 370–81

S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18: ddg.14307_g

Sample A, He Y-Y. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2018; 34: 13–24

Sankawa Y. Galenus-Preis: Pembrolizumab mit attestiertem Zusatznutzen bei fortgeschrittenem Melanom. *hautnah dermatologie* 2016; 32: 66–66

Sars C, Gillgren P, Schultz I, Lindqvist EK. Risk Factors for Complications and Long-Term Outcomes Following Completion Lymph Node Dissection for Cutaneous Melanoma: A Retrospective Cohort Study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2020; 73: 1540–6

Satzger I, Meier A, Zapf A, Niebuhr M, Kapp A, Gutzmer R. Is there a therapeutic benefit of complete lymph node dissection in melanoma patients with low tumor burden in the sentinel node? *Melanoma Res* 2014; 24: 454–61

Selçuk İ, Aktaş Akdemir H, Ersak B, Tatar İ, Sargon MF, Güngör T. Inguinofemoral lymphadenectomy and femoral dissection: cadaveric educational video. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2021; 22: 155–7

Serpell JW, Carne PWG, Bailey M. Radical lymph node dissection for melanoma: Radical lymph node dissection for melanoma. *ANZ J Surg* 2003; 73: 294–9

Sharma P, Zargar H, Spiess PE. Surgical Advances in Inguinal Lymph Node Dissection. *Urol Clin North Am* 2016; 43: 457–68

Sharp E, Roberts M, Żurada-Zielińska A, Zurada A, Gielecki J, Tubbs RS, et al. The most commonly injured nerves at surgery: A comprehensive review. *Clin Anat* 2021; 34: 244–62

Shaw JHF, Koea J. Morbidity of Lymphadenectomy for Melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1992; 1: 195–203

Smoller BR. Histologic criteria for diagnosing primary cutaneous malignant melanoma. *Mod Pathol* 2006; 19: S34–40

Söderman M, Thomsen JB, Sørensen JA. Complications following inguinal and ilioinguinal lymphadenectomies: a meta-analysis. *J Plast Surg Hand Surg* 2016; 50: 315–20

Spain L, Julve M, Larkin J. Combination dabrafenib and trametinib in the management of advanced melanoma with BRAFV600 mutations. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 1031–8

Spratt J. Groin dissection. *J Surg Oncol* 2000; 73: 243–62

Stetkevich SA, Simman R. Redesigning Sentinel Lymph Node Biopsy Guidelines in Melanoma Cases 2023

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209–49

Swan MC, Furniss D, Cassell OCS. Surgical management of metastatic inguinal lymphadenopathy. *BMJ* 2004; 329: 1272–6

Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 208–50

Tarhini AA, Gogas H, Kirkwood JM. IFN- α in the Treatment of Melanoma. *J Immunol* 2012; 189: 3789–93

Teimouri F, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and side effects of dacarbazine in comparison with temozolomide in the treatment of malignant melanoma: a meta-analysis consisting of 1314 patients. *Melanoma Res* 2013; 23: 381–9

Teixido C, Castillo P, Martinez-Vila C, Arance A, Alos L. Molecular Markers and Targets in Melanoma. *Cells* 2021; 10: 2320

Tétu P, Baroudjian B, Lebbe C. Targeting BRAF and MEK inhibitors in melanoma in the metastatic, neoadjuvant and adjuvant setting. *Curr Opin Oncol* 2020; 32: 85–90

Tonella L, Pala V, Ponti R, Rubatto M, Gallo G, Mastorino L, et al. Prognostic and Predictive Biomarkers in Stage III Melanoma: Current Insights and Clinical Implications. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 4561

Torresetti M, Scalise A, Pelliccioni M, Taddei FMJ, Di Benedetto G. The Role of Surgical Drainage on Complications after Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2022; 10: e4642

Ugurel S, Gutzmer R. Melanom. *J Dtsch Dermatol Ges* 2023; 21: 343–7

Ulmer A, Kofler L. Sentinel-node-Biopsie und Lymphknotendisektion im Zeitalter neuer Systemtherapien des malignen Melanoms. *Hautarzt* 2019; 70: 864–9

Ul-Mulk J, Hölmich LR. Lymph node dissection in patients with malignant melanoma is associated with high risk of morbidity 2012

Van Der Ploeg APT, Van Akkooi ACJ, Rutkowski P, Cook M, Nieweg OE, Rossi CR, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma without immediate completion lymph node dissection. *Br J Surg* 2012; 99: 1396–405

Van Der Ploeg IMC, Kroon BBR, Antonini N, Valdés Olmos RA, Nieweg OE. Is Completion Lymph Node Dissection Needed in Case of Minimal Melanoma Metastasis in the Sentinel Node? *Ann Surg* 2009; 249: 1003–7

Vecht CJ, Van de Brand HJ, Wajer OJ. Post-axillary dissection pain in breast cancer due to a lesion of the intercostobrachial nerve. *Pain* 1989; 38: 171–6

Volkovova K, Bilanicova D, Bartonova A, Letašiová S, Dusinska M. Associations between environmental factors and incidence of cutaneous melanoma. Review. *Environ Health* 2012; 11: S12

Wells R, Gutkowitz-Krusin D, Veledar E, Toledano A, Chen SC. Comparison of Diagnostic and Management Sensitivity to Melanoma Between Dermatologists and MelaFind: A Pilot Study. *Arch Dermatol* 2012; 148: 1083

Wilson AK, Lourdault K, Ostad T, Stern S, Essner R. Is therapeutic lymph node dissection of value for lymph node recurrence in melanoma? *Am J Surg* 2024; 228: 258–63

Witt RG, Erstad DJ, Wargo JA. Neoadjuvant therapy for melanoma: rationale for neoadjuvant therapy and pivotal clinical trials. *Ther Adv Med Oncol* 2022; 14: 175883592210830

Wolchok JD, Hodi FS, Weber JS, Allison JP, Urban WJ, Robert C, et al. Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1291: 1–13

Wong SL, Balch CM, Hurley P, Agarwala SS, Akhurst TJ, Cochran A, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2912–8

Wong SL, Morton DL, Thompson JF, Gershenwald JE, Leong SPL, Reintgen DS, et al. Melanoma Patients with Positive Sentinel Nodes Who Did Not Undergo Completion Lymphadenectomy: A Multi-Institutional Study. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 809–16

Zaremba A, Zimmer L, Griewank KG, Ugurel S, Roesch A, Schadendorf D, et al. Immuntherapie beim malignen Melanom. *Internist* 2020; 61: 669–75

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Dissertation wurde an der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Bonn unter der Betreuung von Herrn PD Dr. med. Semaan angefertigt.

Die inhaltliche Planung und thematische Schwerpunktsetzung der Arbeit erfolgten in enger Abstimmung mit Herrn PD Dr. med. Semaan. Die Datengrundlage wurde von mir in Zusammenarbeit mit Frau Steffi Marx (Assistenzärztin der Klinik) aus dem klinikinternen Informationssystem ORBIS extrahiert. Die Auswahl relevanter Variablen sowie die strukturierte Aufbereitung des Datensatzes erfolgten anschließend in enger Abstimmung mit meinem Doktorvater. Auf Basis dieser Vorarbeiten führte ich sämtliche statistischen Auswertungen eigenständig durch.

Die Interpretation der Ergebnisse, deren kritische Einordnung in den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Literatur sowie die Gesamtdarstellung der Arbeit wurden selbstständig durch mich erarbeitet.

Zur stilistischen und sprachlichen Überarbeitung einzelner Abschnitte nutzte ich ChatGPT (GPT-4, OpenAI) als unterstützendes Werkzeug, insbesondere zur Verbesserung der Lesbarkeit. Alle generierten Textvorschläge wurden von mir gründlich überprüft, inhaltlich angepasst und eigenständig in die Dissertation eingefügt, um die wissenschaftliche Integrität und Authentizität der Arbeit zu gewährleisten.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen herzlich danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation und den damit verbundenen Forschungsarbeiten unterstützt haben.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn PD Dr. med. Alexander Semaan, meinem Betreuer und Doktorvater, für seine außergewöhnliche Unterstützung. Ich bin ihm zutiefst dankbar, dass er mir nicht nur dieses spannende Thema anvertraut hat, sondern mir auch die Möglichkeit gab, meine Ergebnisse auf dem Kongress *Viszeralmedizin 2023* in Hamburg zu präsentieren. Sein konstruktives Feedback hat diese Dissertation maßgeblich geprägt. Besonders schätze ich seine engagierte Betreuung und die kontinuierliche Unterstützung, die mir stets als verlässliche Orientierung in allen Phasen meiner Arbeit dienten.

Bei Frau Steffi Marx bedanke ich mich herzlich für ihre großartige Unterstützung, mit der sie mich mit großer Geduld und Sorgfalt in die relevanten Systeme eingeführt hat.

Meinen besonderen Dank möchte ich Prof. Dr. med. Jörg Kalff und dem gesamten Team der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Bonn aussprechen. Ihre freundliche und professionelle Unterstützung, die hervorragende Organisation sowie die Bereitstellung der Räumlichkeiten haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein tief empfundener Dank gilt auch meinen Eltern, die mich während meines gesamten Studiums und besonders bei der Erstellung dieser Arbeit mit unerschütterlicher Geduld und liebevoller Unterstützung begleitet haben. Eure Hilfe war mir stets eine wertvolle Stütze.