

Hautklinik am Klinikum Minden

Leiter: Herr Prof. Dr. med. Rudolf Stadler

**DAS REZIDIVFREIE ÜBERLEBEN VON WÄCHTERLYMPHKNOTEN  
POSITIVEN UND NEGATIVEN MELANOMPATIENTEN IM ZEITRAUM  
VON 1997 – 2002 AN DER HAUTKLINIK AM KLINIKUM MINDEN**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der  
medizinischen Doktorwürde  
der Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von Henrik Mohme  
aus Minden

Referent: Prof. Dr. med. R. Stadler

Korreferent: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Chr. C. Geilen

Gedruckt mit Genehmigung der Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus  
Benjamin Franklin

Promoviert am: 22.05.2007

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>11</b>
<b>4.1</b>	<b>Das maligne Melanom</b> .....	<b>11</b>
4.1.1	Definition.....	11
4.1.2	Epidemiologie und Risikofaktoren.....	11
4.1.3	Klinik und Histologie.....	11
4.1.4	Metastasierungswege und aktuelle Stadieneinteilung.....	12
4.1.5	Operative Therapieleitlinien für die Primärversorgung.....	16
4.1.6	Nicht-operative Therapieleitlinien für die Primärversorgung.....	18
<b>4.2</b>	<b>Problemstellung der vorliegenden Untersuchung</b> .....	<b>19</b>
<b>5</b>	<b>Patienten und Methoden</b> .....	<b>21</b>
<b>5.1</b>	<b>Patienten</b> .....	<b>21</b>
5.1.1	Datenrecherche.....	21
5.1.2	Auswahlkriterien und Anzahl von Sentineloperationen.....	21
<b>5.2</b>	<b>Methoden</b> .....	<b>22</b>
5.2.1	Darstellung des Lymphabflusses und Entfernung von Sentinellymphknoten ..	23
5.2.2	Histomorphologische Parameter positiver Sentinellymphknoten.....	24
5.2.3	Datenauswertung.....	27
<b>6</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>29</b>
<b>6.1</b>	<b>Das Patientenkollektiv</b> .....	<b>29</b>

---

6.1.1	Geschlechtsverteilung, Altersverteilung und Body Mass Index .....	29
6.1.2	Präklinische Selbstbeobachtung und Tumorbehandlung .....	30
6.1.3	Charakterisierung der Primärtumoren .....	31
6.2	Schwerpunkt Sentinelbiopsie .....	35
6.2.1	Szintigraphie, Operation und Mikrometastasierung .....	35
6.2.2	Darstellung von Einflussfaktoren auf den Sentinelstatus .....	37
6.2.3	Einflussfaktoren des Sentinelstatus in der Multivariatenanalyse .....	40
6.2.4	Histomorphologische Ergebnisse der Sentinellymphknoten .....	41
6.2.5	Lymphadenektomie .....	43
6.2.6	Pathologisches Staging .....	44
6.3	Schwerpunkt: rezidivfreies Überleben .....	45
6.3.1	Beobachtungszeitraum und Metastasierungswege .....	45
6.3.2	Metastasenarten und falsch-negative Sentinellymphknoten .....	46
6.3.3	Deskriptive Statistik weiterer Variablen zum Rezidivverhalten .....	47
6.3.4	Rezidivfreiheit nach Kaplan-Meier .....	54
6.3.5	Zusammenfassung der Univariatenanalyse nicht stetiger Parameter .....	58
6.3.6	Einfluss der stetigen Variablen auf die Rezidivfreiheit .....	59
6.3.7	Multivariatenanalyse für das Gesamtkollektiv .....	60
7	Diskussion .....	62
7.1	Merkmale und Besonderheiten des Untersuchungskollektivs .....	62
7.1.1	Geschlecht und Alter .....	62
7.1.2	Body Mass Index .....	62
7.1.3	Präklinische Selbstbeobachtung .....	63
7.1.4	Exzisionart und Exzisionsweise .....	64
7.1.5	Tumortypen .....	65
7.1.6	Tumorlokalisation .....	65
7.1.7	Histologische Eigenschaften .....	66
7.1.8	Tumordicke und Clark-Level .....	67
7.1.9	Präoperative Sonographie .....	67

---

<b>7.2</b>	<b>Ergebnisse der Sentineloperation und ihre Prädiktoren.....</b>	<b>68</b>
7.2.1	Sentinel-Darstellung und Sentinel-Entfernung .....	68
7.2.2	Mikrometastasierung .....	72
7.2.3	Signifikante Einflussfaktoren.....	73
7.2.4	Histomorphologische Untersuchung .....	74
7.2.5	Lymphadenektomie.....	75
<b>7.3</b>	<b>Rezidivfreies Überleben: Resultate und Einflussfaktoren .....</b>	<b>76</b>
7.3.1	Zeitraum und Rezidive .....	76
7.3.2	Falsch-negative Ergebnisse.....	77
7.3.3	Histomorphologische Kriterien.....	79
7.3.4	Prognostische Faktoren Gesamtkollektiv .....	79
7.3.5	Prognostische Faktoren nach SLK-Status .....	81
7.3.6	Sentinelbiopsie und Lymphadenektomie .....	82
<b>7.4</b>	<b>Potentielle Fehlerquellen .....</b>	<b>83</b>
<b>7.5</b>	<b>Schlussfolgerungen.....</b>	<b>84</b>
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>87</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>89</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>98</b>
<b>11</b>	<b>Erklärung .....</b>	<b>99</b>
<b>12</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>100</b>

## 1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung, Abbildungen
ALM	akral-lentiginöses Melanom, akral-lentiginöse Melanome
AJCC	American-Joint Committee on Cancer
BMI	Body Mass Index
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie, Computertomographien
d	Tumoreindringtiefe(n) vom inneren Kapselrand
d.h.	das heißt
evtl.	eventuell
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
ITM	In-Transit-Metastase, In-Transit-Metastasen
kum.	kumuliert, kumulierte
LAD	Lymphadenektomie, Lymphadenektomien
LMM	Lentigo-Maligna-Melanom, Lentigo-Maligna-Melanome
Lk	Lymphknoten
m	männlich
MiM	Mikrometastasen
MiMg	Mikrometastasierung, Mikrometastasierungen
MM	malignes Melanom, maligne Melanome
n	Anzahl
NM	noduläres Melanom, noduläre Melanome
Rf	Risikofaktoren
SLK	Sentinellymphknoten
SM	Satelliten-Metastasen
SSM	superfiziell spreitende Melanome
Tab.	Tabelle, Tabellen
Td	Tumordicke, Tumordicken
Tis	Melanoma in situ, kein Durchbruch der Basalmembran
TNM-Klassifikation	internationale Stadieneinteilung maligner Tumoren
Tx	Tumordicke(n) nicht bestimmbar
UCM	nichtklassifizierbares Melanom, nichtklassifizierbare Melanome

vs.	versus
w	weiblich
WLK	Wächterlymphknoten
WLKB	Wächterlymphknotenbiopsie, Wächterlymphknotenbiopsien
z.B.	zum Beispiel

## 2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Gewebeeindringtiefe des MM in Level nach Clark .....	14
Abb. 2: Anzahl untersuchter Operationen pro Jahr .....	22
Abb. 3: Messung der d, Färbung mit HMB-45 .....	25
Abb. 4: Ausmessung der größten Depotfläche, HE-Färbung.....	25
Abb. 5 und 6: zerstreute Tumorzellen im Lk, Färbungen mit HMB-45-Antikörpern .....	25
Abb. 7 und 8: subkapsuläre MiMg, Färbungen mit HMB-45-Antikörpern .....	26
Abb. 9: subkapsuläre MiMg, HE-Färbung .....	26
Abb. 10: intraparenchymale MiMg, Färbung mit Melan A .....	26
Abb. 11 und 12: intraparenchymale Tumordepots, Zerstreuung von Tumorzellen im LK, Zerstörung der nodalen Architektur, Färbung mit Protein S-100 (Abb. 11) und Melan A (Abb. 12).....	26
Abb. 13: Altersverteilung des Kollektivs .....	29
Abb. 14: Formel zur BMI-Berechnung .....	30
Abb. 15: Verteilung der Tumore nach Region und Geschlecht .....	32
Abb. 16: Boxplot der Td eingeteilt nach Clark-Level und Geschlecht .....	34
Abb. 17: Darstellung Td: histologisch vs. sonografisch .....	35
Abb. 18. BMI und Sentinelstatus .....	37
Abb. 19: Sentinel-Ergebnis im Verhältnis zur Td.....	39
Abb. 20: Histologische Td vs. maximale d im Lk .....	43
Abb. 21: Tumortypen und ihr Rezidivanteil .....	49

Abb. 22: Rezidivverhalten in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	54
Abb. 23: Rezidivverhalten in Abhängigkeit der Tumorlokalisation .....	54
Abb. 24: Rezidivverhalten und Tumorexzision .....	55
Abb. 25: Rezidivverhalten in Abhängigkeit vom Clark-Level .....	55
Abb. 26: Rezidivverhalten und Ulzeration.....	55
Abb. 27: Rezidivverhalten und Naevusassoziation.....	56
Abb. 28: Rezidivverhalten in Abhängigkeit vom Sentinelstatus .....	56
Abb. 29: Rezidivverhalten: LAD vs. keine LAD (nur SLN pos. Patienten).....	57
Abb. 30: Rezidivverhalten und S-Klassifikation.....	58

### 3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klinisch-histologische Subtypen kutaner MM im deutschsprachigen Raum - Ergebnisse des Zentralregisters MM in Tübingen 1983-1995 (n = 30.015) [1].....	12
Tab. 2: T-Klassifikation des Primärtumors beim MM [14] modifiziert durch 10-Jahres-Überlebensraten [15].....	13
Tab. 3: N-Klassifikation der regionären Lk beim MM [14] .....	14
Tab. 4: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim MM [14] .....	15
Tab. 5: Stadieneinteilung des MM [14] .....	15
Tab. 6: Empfehlungen zu Sicherheitsabständen (Evidenzlevel II) [1].....	16
Tab. 7: S-Stadieneinteilung nach Starz .....	18
Tab. 8: Kriterien der histomorphologischen Untersuchung, angelehnt an Scolyer et al. [39].....	24
Tab. 9: Alter und Geschlecht.....	29
Tab. 10: Mittelwerte des BMI .....	30
Tab. 11: Kriterien der präklinischen Selbstbeobachtung .....	30
Tab. 12: Ort und Art der primären Tumorbehandlung.....	31

---

Tab. 13: Tumortypenverteilung.....	32
Tab. 14: Eigenschaften des Primärtumors.....	33
Tab. 15: Durchschnittliche Td nach Tumorlokalisation.....	33
Tab. 16: Verteilung des Clark-Levels .....	34
Tab. 17: Vergleich: Td Histologie vs. Td Sonographie .....	35
Tab. 18: Informationen über die Lk-Entnahme.....	36
Tab. 19: Zusammenhang von beobachteter Größenprogredienz und SLK-Ergebnis .....	38
Tab. 20: Zusammenhang von beobachteten Pigmentverschiebungen und SLK-Ergebnis .....	38
Tab. 21: Zusammenhang von beobachteter Blutung und SLK-Ergebnis.....	38
Tab. 22: SLK-Positivität nach T-Stadium.....	39
Tab. 23: Zusammenhang von Ulzeration und SLK-Ergebnis .....	39
Tab. 24: Einfluss der Vorresektion auf das Sentinelergebnis .....	40
Tab. 25: Einflussfaktoren der Multivariantenanalyse .....	40
Tab. 26: Quantitative histomorphologische Ergebnisse.....	41
Tab. 27: Qualitative histomorphologische Ergebnisse.....	42
Tab. 28: Mittlere Td der S-Stadien.....	43
Tab. 29: Übersicht durchgeführter LAD .....	44
Tab. 30: Eingruppierung des Kollektivs nach der TNM-Klassifikation .....	44
Tab. 31: Metastasierungswege in Beziehung zur Region des Primärtumors.....	45
Tab. 32: Metastasenarten.....	46
Tab. 33: Lymphknotenmetastasen bei SLK negativen Tumoren.....	47
Tab. 34: Rezidive in Abhängigkeit von Geschlecht und Sentinelstatus .....	47
Tab. 35: Vergleich des Durchschnittsalters beim Rezidivverhalten .....	47
Tab. 36: BMI in Abhängigkeit vom Rezidivverhalten.....	48
Tab. 37: Rezidivverhalten nach Exzisionsweise/-art .....	48

---

Tab. 38: Rezidive in Bezug zur Tumorlokalisation .....	49
Tab. 39: Rezidive in Abhängigkeit vom Tumortyp und Sentinelstatus .....	50
Tab. 40: Td und Rezidivverhalten.....	50
Tab. 41: Rezidivrate in Abhängigkeit vom Clark-Level insgesamt.....	51
Tab. 42: Rezidive in Abhängigkeit histologischer Eigenschaften .....	51
Tab. 43: Rezidive in Abhängigkeit der durchschnittlichen SLK-Entnahmequote.....	51
Tab. 44: Rezidivverhalten nach quantitativen Kriterien der Histologie.....	52
Tab. 45: Rezidivverhalten nach qualitativen Kriterien der Histologie.....	53
Tab. 46: Nicht stetige Einflussparameter nach KM mit Log-Rank-Test .....	58
Tab. 47: Signifikante Ergebnisse der Einzeltestung stetiger Parameter in der Cox-Regression...	59
Tab. 48: Multivariantenanalyse über Einflussfaktoren des Rezidivverhaltens .....	60

## 8 Zusammenfassung

Die zunehmende Inzidenz des MM erfordert trotz verbesserter Diagnostik und Therapie eine kontinuierliche Erhebung und Auswertung epidemiologischer Daten. In der vorliegenden Arbeit wurden 225 Patienten der Hautklinik Minden mit einer erfolgreichen Sentinelbiopsie im Zeitraum von 1997-2002 hinsichtlich besonderer Charakteristika des Kollektivs, der Sentinelbiopsie und des rezidivfreien Überlebens untersucht. Neben der Ermittlung von prognostischen Faktoren wurde auch eine Evaluation von histomorphologischen Kriterien in mikrometastasierten SLK durchgeführt.

Insgesamt lag das mediane (57,4 Jahre) und mittlere Alter (55,1 Jahre) des Kollektivs über dem anderer Studien. Bei Frauen (73,3 %) wurde das Melanom signifikant häufiger ambulant entfernt als bei Männern (53,6 %), was auch durch durchschnittlich dünnere Tumore bedingt war.

Die Mikrometastasierungsrate lag mit 12,9 % auf einem unteren Niveau. Im Gegensatz hierzu war die Td mit 2,63 mm vergleichbar hoch und im Zusammenhang mit der Metastasenrate nicht zur Argumentation geeignet. Als Ursache für die geringe Mikrometastasierungsrate kommt vielmehr die niedrige mittlere Lk-Entnahmeerquote von 1,37 SLK pro Patient in Betracht, da nicht entfernte Lk dem histologischen Nachweis einer MiMg entgehen. Erklärungen für eine niedrige Entnahmeerquote sind auf verschiedenen Ebenen, von der szintigraphischen Markierung, über die Operation bis zur histologischen Aufarbeitung und Begutachtung, zu suchen. Als Faktoren mit signifikantem Einfluss auf die MiMg konnten der BMI, eine selbstbeobachtete Pigmentverschiebung und die Td identifiziert werden, wobei die Bedeutung der Td mehrfach in nationalen und internationalen Studien bestätigt wurde.

Der Beobachtungszeitraum betrug für das gesamte Kollektiv durchschnittlich 40,7 Monate. Es wurden 42 Rezidive (18,7 %) festgestellt. Die falsch-negative Rate, definiert durch das Auftreten von regionären Lymphknotenmetastasen nach vorangegangener Extirpation eines negativen SLK, lag mit insgesamt 8,2 % über der anderer Studien, wobei die Rate im Kopf-/Halsbereich mit 31,6 % außerordentlich hoch war. Von prognostischem Wert hinsichtlich der Rezidivfreiheit für das Gesamtkollektiv waren die Parameter Primärtumorlokalisation, Naevusassoziation, Sentinelergebnis, Lebensalter und Td.

Bei Unterteilung des Kollektivs nach Sentinelstatus war die Tumorlokalisation, das Lebensalter und die Td für nicht metastasierte Patienten, die Exzisionart/-weise sowie die LAD für Patienten

mit MiM von prognostischer Relevanz. Auch wenn die Gruppe mikrometastasierter Patienten (n = 8) ohne anschließende LAD klein war, hatte sie dennoch ein signifikant schlechteres rezidivfreies Überleben als die Gruppe mit LAD (n = 21). Um auszuschließen, dass sich dieser Unterschied durch gruppenspezifische Besonderheiten erklärt, wurden bekannte Einflussfaktoren untersucht. Von allen untersuchten Einflüssen konnte nur für die Ulzeration eine marginal signifikante Häufung bei den Tumoren in der Gruppe ohne LAD nachgewiesen werden. Die bekannte Bedeutung einflussreicher Faktoren auf das Rezidivverhalten wie Tumorlokalisation, Sentinelergebnis und Td konnte insgesamt gesichert werden. Zusätzlich wurde die Relevanz einer Naevusassoziation und die des Lebensalters herausgearbeitet. Es zeigte sich, dass jedes Kollektiv und jedes spezifizierte Subkollektiv seine eigenen Einflussfaktoren besitzt, welches bei der Analyse aufgeteilt nach Sentinelstatus offensichtlich wurde.

Im Ganzen konnten sowohl Abweichungen hinsichtlich klassischer Parameter wie z.B. dem durchschnittlichen Patientenalter, als auch relevante Unterschiede in den Ergebnissen der Sentinelbiopsie festgestellt werden. Hiermit einher gingen Besonderheiten bei den Einflussfaktoren des Sentinelstatus, eine hohe Rezidivrate und zusätzlich Eigenheiten bei den prognostischen Faktoren wie dem Einfluss des Lebensalters und der Naevusassoziation.

An der Hautklinik Minden wird die Sentinelbiopsie mit jährlich ansteigender Fallzahl erfolgreich durchgeführt. Dennoch ergibt sich aus den Ergebnissen dieser Untersuchung die Notwendigkeit einer Modifikation der Sentinelentnahme mit interdisziplinärer Optimierung der Darstellung der SLK. Zudem scheint - sofern ökonomisch vertretbar - eine verfeinerte, histologische Aufarbeitung geboten, um potentielle MiMg besser nachweisen zu können. Ob sich daraus Veränderungen des Rezidivverhaltens ergeben, kann nicht vorhergesagt werden. Eine abschließende Beurteilung über die Notwendigkeit einer LAD ist nicht möglich, obgleich sich ein Vorteil hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens zeigte.

## 10 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater und Leiter der Hautklinik Minden, Herrn Prof. Dr. med. Rudolf Stadler, für die Verleihung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung während der Arbeit bedanken. Er war mir stets ein offener Ansprechpartner und hat mir durch sein Wissen und seine Ideen weitergeholfen.

Ein weiteres großes Dankeschön geht an die Oberärztin Frau Dr. med. Almut Kremer, die sich gemeinsam mit mir die Mühe gemacht hat alle positiven SLK sowie die falsch-negativen Lk erneut zu mikroskopieren und auszuwerten.

Einen besonderen Dank richte ich an Herrn Bernhard Vaske, Mitarbeiter der Abteilung Biometrie der Medizinischen Hochschule Hannover, der mir bei der statistischen Auswertung ein kritischer und hilfreicher Begutachter war.

Den Mitarbeiterinnen der Hautklinik Frau Claudia Southwick und Frau Jutta Schneider, die mir bei der Aktenrecherche und anderen Aufgaben der Bürokratie behilflich waren, danke ich sehr. Auch Frau Hildermann, Leiterin des Labors der Hautklinik Minden, bin ich ebenfalls für die Neuanfertigung zahlreicher histologischer Präparate sehr dankbar.

Meiner Frau Sonika gilt ein ganz besonders herzlicher Dank, da sie stets Verständnis für die zeitaufwendigen Recherchen aufgebracht und mir immer wieder Mut und Kraft gegeben hat.

Abschließend möchte ich noch ein großes Dankeschön an meine Eltern, Karin und Heinz Mohme, richten, die mir den Beginn des Medizinstudiums ermöglicht und nie an meinen Möglichkeiten gezweifelt haben.

## **11 Erklärung**

„Ich, Henrik Mohme, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Das rezidivfreie Überleben von Wächterlymphknoten positiven und negativen Melanompatienten im Zeitraum von 1997-2002 an der Hautklinik am Klinikum Minden“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien andere Arbeiten dargestellt habe.“

Minden, den 30.10.2006

Henrik Mohme

## **12 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.