

## **4 Einleitung**

### **4.1 Das maligne Melanom**

#### **4.1.1 Definition**

Das MM ist ein bösartiger Tumor, der vom melanozytären Zellsystem ausgeht und sich überwiegend an der Haut manifestiert. Dieser ist häufig stark pigmentiert, wobei aber auch amelanotische Formen auftreten. Im Verhältnis zur Tumormasse besteht eine frühe Tendenz zur Metastasierung und mit dieser einhergehend eine schlechte Prognose. Das MM hat mit 90 % den größten Anteil an der Hautkrebsmortalität [1].

#### **4.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren**

Es wird eine Zunahme der Inzidenz des MM in der weißen Bevölkerungsgruppe weltweit angenommen. Dabei sind stark sonnenexponierte hellhäutige Populationen besonders betroffen [2, 3].

Das Robert Koch-Institut geht derzeit für Deutschland von einer Inzidenz bei den Frauen von 14,1 und bei den Männern von 12,6 aus [4]. Es sind jedoch regionale Gegebenheiten zu berücksichtigen. Beispielsweise errechnete das Krebsregister des Saarlandes einen Wert (m/w) gemittelt für den Zeitraum 1993-1995 von 8,5/8,0 (m/w) je 100.000 Einwohner. Das Tumorzentrum München kam 1996 für dessen Einzugsgebiet auf höhere Werte von 13,3/13,4 [5].

Für Mitteleuropa wird die Inzidenz mit 10-12 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr im Verhältnis zu den Vereinigten Staaten von Amerika (10-25 Fälle) oder Australien (50-60 Fälle) als niedrig bewertet. Besonders gefährdet sind Personen mit einer hohen Nävus-Anzahl und Träger von Melanomvorläufern (sogenannte dysplastische Nävi und kongenitale Nävi) [6-8]. Ein genetischer Einfluss durch polygene Erbfaktoren kann zur familiären Häufung führen, denn insgesamt 5-10 % der MM treten in genetisch belasteten Familien auf [9]. Unter den exogenen Einflussgrößen spielt auch die UV-Belastung eine zentrale Rolle [10]. Ebenso haben immunologische Faktoren Einfluss auf den Tumor (Immunsupprimierte und Spontanremissionen) [1].

#### **4.1.3 Klinik und Histologie**

Sowohl klinisch als auch histologisch werden verschiedene Melanomtypen voneinander unterschieden (Tab. 1). Einige Melanome sind jedoch nicht klassifizierbar oder repräsentieren Misch-

formen. Daneben gibt es klinische Sonderformen wie amelanotische Melanome, Schleimhautmelanome, Melanome vom Spitzoidtyp oder extrakutane Melanome die in der heterogenen Kategorie „Sonstige“ subsummiert werden können.

**Tab. 1: Klinisch-histologische Subtypen kutaner MM im deutschsprachigen Raum - Ergebnisse des Zentralregisters MM in Tübingen 1983-1995 (n = 30.015) [1]**

Typ	Anteil	Medianes Alter
SSM	57,4 %	51 Jahre
NM	21,4 %	56 Jahre
LMM	8,8 %	68 Jahre
ALM	4,0 %	63 Jahre
UCM	3,5 %	54 Jahre
Sonstige	4,9 %	54 Jahre

#### 4.1.4 Metastasierungswege und aktuelle Stadieneinteilung

Etwa 90 % aller MM werden derzeit als Primärtumore ohne erkennbare weitere Metastasierung diagnostiziert [3]. Die Mortalitätsrate aller Melanompatienten betrug in den 1960er Jahren 60 %, heute liegt sie bei knapp 11 % [11]. Als wichtigste prognostische Faktoren gelten nach neueren Studien die Folgenden [1]:

- Vertikale Td nach Breslow [12], gemessen am histologischen Präparat
- Vorhandensein einer histologisch verifizierten Ulzeration
- Invasionslevel nach Clark [13]
- Nachweis einer MiMg in den regionären Lk der Tumorregion durch WLKB
- Geschlecht
- Tumorlokalisation

Die Metastasierung erfolgt sowohl primär lymphogen als auch primär hämatogen, wobei etwa zwei Drittel aller Erstmetastasen zunächst im regionären Lymphabflussgebiet auftreten. Bei der regionären Metastasierung wird unterschieden in:

- SM (bis 2 cm um den Primärtumor herum) sowie lokale Rezidive nach Exzision des Primärtumors mit ungenügendem Sicherheitsabstand
- ITM (im Lymphgebiet der Haut bis zur ersten Lymphknotenstation)

- Regionäre Lymphknotenmetastasen

Ist bereits eine regionäre Metastasierung aufgetreten, so reduziert sich die 10-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit SM und ITM auf 30-50 % und solchen mit klinisch manifesten regionären Lymphknotenmetastasen auf 20-40 %.

Eine Fernmetastasierung besitzt eine infauste Prognose, da sich die mediane Überlebenszeit auf ca. 6-9 Monate mit jedoch erheblicher Variationsbreite je nach Organbefall beschränkt.

Seit 2002 gilt die neue TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für das MM. Die Tabellen 2-5 fassen die neue Einteilung zusammen.

Die Einteilung der T-Klassifikation erfolgt an Hand der Td.

**Tab. 2: T-Klassifikation des Primärtumors beim MM [14] modifiziert durch 10-Jahres-Überlebensraten [15]**

T-Klassifikation	Td	Weitere prognostische Parameter
Tis Tx	Keine Angabe	keine Tumorinvasion Stadium nicht bestimmbar*
T1	≤ 1,00 mm	a: ohne Ulzeration, Clark-Level II-III (96,4 %) b: mit Ulzeration oder Clark-Level IV oder V (96,6 %)
T2	1,01-2,00 mm	a: ohne Ulzeration (87,6 %) b: mit Ulzeration (81,3 %)
T3	2,01-4,00 mm	a: ohne Ulzeration (77,1 %) b: mit Ulzeration (66,9 %)
T4	≥ 4,01 mm	a: ohne Ulzeration (65,8 %) b: mit Ulzeration (62,1 %)

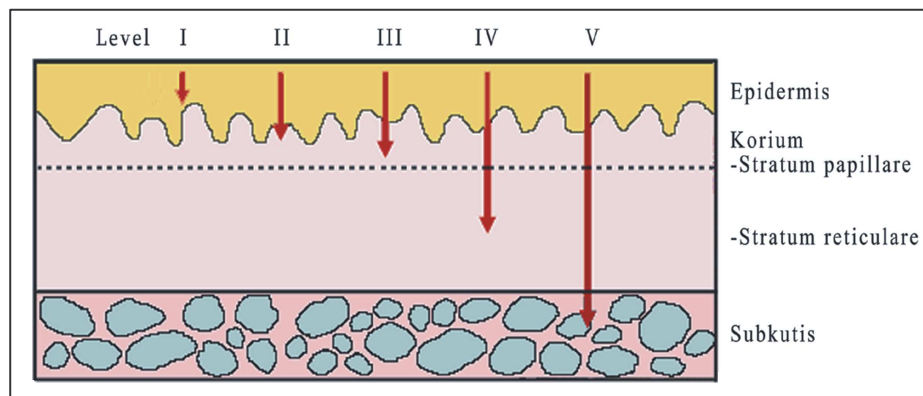
\* Fehlen einer Bestimmung der Td und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor

Zur weiteren Differenzierung (a/b) werden Informationen über das Vorliegen einer Ulzeration benötigt.

Um für die Tumore des Stadiums T1 eine solche Differenzierung zu erreichen, ist zusätzlich die Bewertung der Eindringtiefe des Melanoms nach Clark (1969) von entscheidender Bedeutung [13]. Diese wird in 5 Level unterteilt: (Abb. 1):

**Level I:** Die Tumorzellen sind, einem Tis entsprechend, auf die Epidermis beschränkt

- Level II:** Die Tumorzellen durchbrechen die Basalmembran, dringen in die papilläre Dermis ein, füllen diese jedoch nicht vollständig aus
- Level III:** Die Tumorzellen füllen die papilläre Dermis vollständig aus, die retikuläre Dermis bleibt unversehrt
- Level IV:** Die Tumorzellen dringen in die retikuläre Dermis ein
- Level V:** Die Tumorzellen brechen in die Subkutis ein



**Abb. 1: Gewebeeindringtiefe des MM in Level nach Clark**

(angelehnt an Checkliste Dermatologie 5. Auflage, Abb. 117, Thieme Verlag)

Von prognostischem Wert ist auch die Klassifikation der Lk, die ebenfalls durch die histopathologischen Erkenntnisse eingeteilt wird. Die neue AJCC-Klassifikation berücksichtigt im besonderen Maße das Ergebnis der Lymphknotenhistologie [1].

**Tab. 3: N-Klassifikation der regionären Lk beim MM [14]**

N-Klassifikation	Zahl metastatisch befallener Lk	Ausmaß der Lk-Metastasierung
N0	Keine	-
N1	1	a: MiMg b: Makrometastasierung
N2	2-3	a: MiMg b: Makrometastasierung c: SM oder ITM
N3	≥ 4, SM oder ITM plus Lymphknotenbeteiligung	

Die M-Klassifikation beruht auf den Ergebnissen der Staging-Untersuchungen (Pathologie, Sonographie, CT, Magnetresonanztomographie).

**Tab. 4: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim MM [14]**

M-Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	Laktatdehydrogenase
M1a	Haut, subkutan oder Lk	normal
M1b	Lunge	normal
M1c	alle anderen Organmetastasen	normal
	jede Art von Fernmetastasen	erhöht

Die Stadieneinteilung folgt der gebräuchlichen TNM-Klassifikation und fasst Gruppen gleichen Risikos zusammen.

**Tab. 5: Stadieneinteilung des MM [14]**

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In-Situ-Tumoren	Keine	Keine
IA	≤ 1,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IB	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder Clark-Level IV/V	Keine	Keine
	1,01-2,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIA	1,01-2,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	2,01-4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIB	2,01-4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
IIIA	Jede Td, keine Ulzeration	MiM	Keine
IIIB	Jede Td mit Ulzeration	MiM	Keine
	Jede Td, keine Ulzeration	Bis zu 3 Makrometastasen	Keine
	Jede Td ± Ulzeration	Keine, aber SM und/oder ITM	Keine
IIIC	Jede Td mit Ulzeration	Bis zu 3 Makrometastasen	Keine
	Jede Td ± Ulzeration	4 oder mehr MaM oder kapselüberschreitender Lymphknotenbefall oder SM und/oder ITM mit Lymphknotenbefall	Keine
IV			Fernmetastasen

#### 4.1.5 Operative Therapieleitlinien für die Primärversorgung

##### Tumorexzision

Bei klinisch hochgradigem Verdacht oder der gesicherten Diagnose eines MM stellt die operative Behandlung durch Exzision des Primärtumors den Gold-Standard dar. Bei noch nicht histologisch verifizierten Melanomen ist demnach eine vollständige Exzision indiziert. Inzisionsbiopsien sind nur zulässig, wenn eine Exzisionsbiopsie technisch nicht möglich ist, wenn bei einem LMM im Gesichtsbereich ein begründeter Verdacht besteht, wenn Schleimhautveränderungen ersichtlich sind oder auch bei einem ALM [1].

Die Wahl des primären Sicherheitsabstandes beträgt bei eindeutigem Verdacht ohne Tumordickenmessung auf ein invasives Melanom in der Regel 10 mm. Ein größerer Abstand sollte aufgrund der noch durchzuführenden Schildwächterlymphknotenbiopsie vermieden werden. Der Sicherheitsabstand ist bei Kenntnis der Td (Tab. 6) und den damit verbundenen Metastasierungsrisiken anzupassen [16-18].

**Tab. 6: Empfehlungen zu Sicherheitsabständen (Evidenzlevel II) [1]**

Td nach Breslow	Sicherheitsabstand
In situ	0,5 cm
≤ 2 mm	1 cm
> 2 mm	2 cm

Bei Tumoren bis zu 2 mm Td und zusätzlichen Rf (z.B. Ulzeration, Regressionszeichen des Tumors) ist ein Sicherheitsabstand von 2 cm in Erwägung zu ziehen [1]. Aufgrund der derzeitigen Studienlage ist davon auszugehen, dass die Wahl des Sicherheitsabstandes auf das Risiko der Fernmetastasierung und damit auch auf das Gesamtüberleben jedoch keinen entscheidenden Einfluss hat [19].

In der Regel kann ein Großteil der Eingriffe am Primärtumor ein- oder zweizeitig in Lokalanästhesie durchgeführt werden und der Defekt in den meisten Fällen durch Lappenplastiken verschlossen werden [20]. Nur in besonderen Lokalisationen kommt eine Spalthaut- oder Vollhauttransplantation zum Einsatz; bei großen Defekten können auch mikrochirurgische Lappenplastiken notwendig sein [21].

## **Wächterlymphknotenbiopsie**

Es existieren verschiedene Hypothesen über die Metastasierungswege beim Melanom: die Stadienhypothese und die Markerhypothese. Bei der Stadienhypothese wird davon ausgegangen, dass fast die gesamte Tumorstreuung über den Lymphweg via Lk verläuft und mehrheitlich danach erst die hämatogene Filialisierung einsetzt. Die Stadienhypothese suggeriert, dass durch frühzeitige operative Entfernung von subklinischen Lymphknotenmetastasen die Prognose verbessert werden kann. Die Markerhypothese geht dagegen von einer simultanen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung aus [22].

Früher wurde der operativen Entfernung des Primärtumors die elektive Lymphknotendisektion im jeweiligen Lymphabstromgebiet angeschlossen. Dadurch sollten potentielle Lymphknotenmetastasen, der Stadienhypothese folgend, radikal beseitigt werden. Bei bis zu 30 % der Patienten wurde im Rahmen dieser Operation jedoch das falsche Lymphknotengebiet ausgeräumt [23]. Aus diesem Grund hat man seit der Einführung der sogenannten WLKB durch Morton im Jahr 1992 von dieser Methode Abstand genommen [24].

Die Wertigkeit einer elektive Lymphknotendisektion ist im Kopf-Hals-Bereich, zum einen aufgrund der Nähe von Primärtumor und Lymphabstromgebiet, zum anderen bedingt durch die kreuzenden Lymphabstromwege, bis heute nicht eindeutig geklärt und kann demzufolge weiterhin in Erwägung gezogen werden [1].

Bei der WLKB wird selektiv der erste drainierende Lk der regionären Lymphabstromstation dargestellt. Geeignet ist dieses Verfahren insbesondere für Patienten mit klinisch unauffälligen Lk unter Verwendung der üblichen Diagnoseverfahren (Lymphknotenpalpation und Lymphknoten-sonographie) [1]. In weniger als 5 % der Fälle wird der WLK übersprungen [24]. Aus Multicenterstudien ist jedoch bekannt, dass die rezidivfreie Überlebenszeit eindeutig mit dem Status des WLK korreliert [25].

Um eine Metastasierung histologisch nachzuweisen, werden konventionelle HE-Färbungen ergänzt um immunhistologische Färbungen mit S-100-Protein, HMB-45 und Melan-A [26].

Die bisher nicht in die AJCC-Klassifikation eingegangene mikromorphometrische S-Klassifikation nach Starz stellt einen „Prognostikator sowohl für das Risiko noch nachgeschalteter Lymphknotenmetastasen in der jeweiligen Region als auch für die Manifestationswahrscheinlichkeit von Fernmetastasen und damit für das Gesamtüberleben dar“ [26]. Diese Klassifikation

wurde in 2 Versionen definiert, wobei hier eine Darstellung der vereinfachten modifizierten Variante folgt.

**Tab. 7: S-Stadieneinteilung nach Starz**

S-Stadium	Kriterien
S0	Fehlen (immun-)histologisch nachgewiesener Tumorzellen
SI	Äußerst peripherer Befall $d: \leq 0,3$ mm
SII	Mittlerer Befall $d: 0,3$ mm bis $\leq 1$ mm
SIII	Tiefer Befall $d: > 1$ mm

Erfolgt ein Metastasennachweis im WLK, so wird eine komplette Entfernung aller Lk dieser Region, eine sogenannte LAD (Evidenzlevel III) empfohlen [27, 28]. Es ist bisher allerdings nicht gesichert, dass eine radikale LAD einen prognostischen Vorteil bringt.

#### 4.1.6 Nicht-operative Therapieleitlinien für die Primärversorgung

Neben den operativen Therapieoptionen gibt es noch weitere erprobte, aber weniger sicher wirksame Behandlungsmöglichkeiten. Als nicht-operative Optionen stehen die Strahlentherapie und adjuvante Immuntherapie sowie in wenigen Fällen die palliative Chemo- oder Immuntherapie zur Verfügung.

Die primäre Strahlentherapie ist nur in Einzelfällen gerechtfertigt, bei denen eine Operation unmöglich oder nicht sinnvoll erscheint, da sie der chirurgischen Vorgehensweise unterlegen ist [29]. Ebenfalls erfolversprechend kann die Bestrahlung bei einer Hochrisikokonstellation sein [30, 31]. Insbesondere bei älteren Patienten mit einem LMM kann der Tumor lokal kontrolliert und zudem ein funktionell und kosmetisch gutes Ergebnis erzielt werden [32, 33]. Des Weiteren können Lk-, In-Transit-, Knochen- sowie Hirnmetastasen bestrahlt werden, was zu einer zeitlich begrenzten Besserung führt.

Als adjuvantes Therapieverfahren, zur Ergänzung einer primär operativen oder strahlentherapeutischen Intervention, steht die Therapie mit Interferon-Alpha in verschiedenen Schemata zur Verfügung. Diese hat in prospektiv-randomisierten Studien zu einem signifikanten Vorteil besonders hinsichtlich der rezidivfreien Zeit für Patienten ohne Metastasen, sowie auch solchen mit Lymphknoten-Filiae, geführt [34-38]. Die Interferontherapie ist indiziert bei allen Patienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko, wenn keine Kontraindikationen vorliegen.



Die Chemotherapie ist prinzipiell indiziert, wenn inoperable Rezidivtumore, inoperable regionäre Metastasen sowie Fernmetastasen vorliegen. Dabei wird als Ziel sowohl eine Verlängerung des Überlebens als auch eine Linderung der Beschwerdesymptomatik durch eine Tumorrückbildung verfolgt. Es stehen diverse Chemotherapeutika zur Auswahl, die nur in wenigen Fällen zu dauerhafter Heilung und oftmals nur zu kurzen Remissionen (3-5 Monate) führen.

In der Entwicklung und klinischen Prüfung befinden sich zur Zeit insbesondere verschiedene immunologische Therapieverfahren, deren Wirksamkeit noch nicht in prospektiv-kontrollierten, randomisierten Studien überprüft wurde [1].

## **4.2 Problemstellung der vorliegenden Untersuchung**

Gerade weil die Inzidenz des MM ansteigt, ist eine optimale Therapie der unterschiedlichen Stadien essentiell. Das Vorgehen in der operativen Versorgung ist in Bereichen der Primärtumorexzision und Sentinelbiopsie, durch große Studien gesichert, konsensfähig.

In Abhängigkeit von Region und Einzugsgebiet des jeweiligen Fachzentrums sowie von der Erfahrung der Abteilung, ergeben sich jedoch gewisse Besonderheiten in den Patientenkollektiven der Kliniken. Bisher gab es noch keine Untersuchung mit schwerpunktmäßiger Betrachtung des Rezidivverhaltens bei MM mit WLKB an der Hautklinik Minden. Das Wissen über das spezielle Kollektiv der Klinik und der Vergleich mit anderen hilft, den Stand der Dinge zu beurteilen, mögliche Schwierigkeiten zu erkennen und daraus nötige Veränderungen abzuleiten. Um etwaige Übereinstimmungen und bestehende Unterschiede speziell für die Hautklinik Minden zu erforschen, wurden im Rahmen dieser Dissertation ausschließlich MM, die im Zeitraum von 1997-2002 in der Klinik behandelt wurden, berücksichtigt. Hierbei wurden sowohl allgemein anerkannte Kriterien wie Tumortyp oder Td als auch weniger verwendete Charakteristika wie z.B. die histologischen Merkmale von Lymphknotenmetastasen ermittelt. Mit dieser Arbeit soll versucht werden das bestehende Wissensdefizit zumindest ansatzweise zu beheben.

Die Ausarbeitung basiert dabei auf 3 Säulen. Im ersten Teil wird das untersuchte Kollektiv dargestellt und mit denen anderer Kliniken und Studien verglichen. Der zweite Teil beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit der WLKB, deren Ergebnis und den Einflussfaktoren. Im dritten und letzten Teil steht die Rezidivfreiheit als der zentrale Parameter der Ausführungen im Mittelpunkt, da die Vermeidung oder das spätmöglichste Auftreten eines Rezidivs aufgrund der progressiven Malignität der Erkrankung höchste Priorität besitzt.

Eine abschließende Bewertung und Empfehlung in der Handhabung von Patienten mit positivem SLK fehlt bisher. Ob tatsächlich eine LAD therapeutisch sinnvoll ist oder mit welchen Ausnahmen sie indiziert ist, steht nach wie vor zur Diskussion. Passend hierzu werden im dritten Teil mikrometastasierte Patienten mit und ohne LAD hinsichtlich ihres Rezidivverhaltens verglichen und Unterschiede herausgearbeitet. Ein Einblick über die Einflussfaktoren hinsichtlich der Rezidivfreiheit nach Sentinelstatus rundet die Darstellungen ab.

In Concreto wurden folgende Fragestellungen untersucht, mit der aktuellen Literatur abgeglichen und beantwortet:

1. *Welche Besonderheiten zeigte das selektionierte Patientenkollektiv der Hautklinik Minden im Zeitraum von 1997 bis 2002?*
2. *Welche Auffälligkeiten ergaben die Ergebnisse der WLKB und welche Faktoren hatten Einfluss auf die MiMg?*
3. *Wie stellte sich das Rezidivverhalten dar und welche Faktoren bestimmten die Rezidivfreiheit?*
4. *Welche Unterschiede im rezidivfreien Überleben gab es zwischen Patienten mit und ohne MiM im Operationsgut der Hautklinik Minden? Insbesondere welche Faktoren spielten hierbei eine entscheidende Rolle?*
5. *Bestand ein Unterschied im rezidivfreien Verhalten zwischen Patienten mit positivem SLK und der Durchführung einer LAD?*
6. *Welche Erkenntnisse lassen sich aus den Ergebnissen für die zukünftige Behandlung des MM an der Hautklinik Minden ableiten?*