

7 Diskussion

Die Diskussion wird, wie bereits auch die Darstellung der Ergebnisse, einer Chronologie folgend in 3 Abschnitte untergliedert. Begonnen wird mit einer Erörterung der Besonderheiten des untersuchten Kollektivs. Hieran schließt sich die Sentinelbiopsie und das rezidivfreie Verhalten an.

7.1 Merkmale und Besonderheiten des Untersuchungskollektivs

Da die untersuchten Patienten nur nach definierten Kriterien (Kap. 5.1.2) in die Untersuchung aufgenommen wurden, handelte es sich um ein selektioniertes Kollektiv mit besonderen Abweichungen, die im Folgenden dargestellt werden.

7.1.1 Geschlecht und Alter

Die Frauen überwogen mit 51,6 % im Untersuchungskollektiv und waren mit 52,1 Jahren signifikant jünger als die Männer mit 58,3 Jahren. Die Geschlechterverteilung war in vergleichbaren Studien ähnlich ausgeglichen [44, 45].

Das mediane Alter lag mit 57,4 Jahren über dem anderer Studien (49-51 Jahre) [46, 47]. Auch für das mittlere Alter (55,1 Jahre) fanden sich in vielen Studien niedrigere Werte (47-52,4 Jahre) [47-49]. Gründe für das höhere mittlere Lebensalter des Kollektivs können aus den erhobenen Daten nicht abgeleitet werden, scheinen aber kollektivspezifisch und durch regionale Gegebenheiten (ländliches Einzugsgebiet, Nationalität u.v.m.) beeinflusst zu sein. Das die Frauen signifikant jünger als die Männer waren, spiegelt den Trend des Auftretens von Melanomen bei Frauen in einem durchschnittlich jüngeren Lebensalter wider.

7.1.2 Body Mass Index

Der BMI lag bei beiden Geschlechtern im Bereich der Präadipositas (25-30), wobei die Männer (BMI von 27,0) im Mittel schwerer waren als die Frauen (BMI von 25,9).

Der durchschnittliche BMI des Gesamtkollektivs (26,5) lag nach der aktuellsten Mikrozensusstudie des Bundes vom April 2004 über dem der deutschen Gesamtbevölkerung (BMI von 25,4), wobei die altersadaptierten Werte für Frauen (50-55jährige; BMI: 25,5) und Männer (55-60jährige; BMI von 27,1) jedoch etwa auf einer Höhe mit der Durchschnittsbevölkerung lagen

[50]. Dass ein erhöhter BMI und Fettleibigkeit insbesondere für Männer mit einem erhöhten Risiko für ein MM einhergehen, konnte in Studien nachgewiesen werden [51, 52].

Es gibt mehrere Hypothesen um die Beziehung zwischen Übergewichtigkeit und Krebs zu erklären. Dazu gehört die Annahme einer direkten Korrelation zwischen ansteigenden Messwerten und Anzahl der Zellen, die einer malignen Transformation unterlaufen können. Weiterhin konnte eine Inzidenzabnahme von Tumoren bei einer geringen Kalorienaufnahme in der Entwicklung sowohl beim Tier als auch beim Menschen beobachtet werden [52, 53].

Es konnte keine Sentinel-Studie mit Berechnung des BMI auffindig gemacht werden, so dass dieser Arbeit keine unmittelbaren Vergleichsdaten zu Grunde gelegt werden konnten. Im altersadaptierten Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung wurden jedoch nur geringe Abweichungen verzeichnet.

7.1.3 Präklinische Selbstbeobachtung

Bei 188 Patienten (83,2 %) konnten dem Aufnahmebogen, die im Gespräch genannten Veränderungen des Primärtumors, entnommen werden. Da es sich um vom Arzt nicht überprüfbare Informationen von Seiten des Patienten handelte, wurden diese unter dem Begriff der „präklinischen Selbstbeobachtungen“ subsummiert.

Die gewonnenen Informationen bzgl. des präklinischen Verlaufes sind aus folgenden Gründen mit Vorsicht zu interpretieren: Die Durchführung einer Anamnese ist abhängig von Erfahrung, Zeit, Motivation etc. des Untersuchers. Somit kann von einer standardisierten Erfassung nicht ausgegangen werden. Die vom Patienten in das Gespräch eingebrachten Informationen bzgl. des Melanoms hängen auch von den Möglichkeiten der Selbstbeobachtung ab. Beispielsweise lassen sich Veränderungen eines Tumors im Rückenbereich weniger gut feststellen als Veränderungen im Gesicht. Auch kann die Gedächtnisfunktion Einfluss auf die gegebenen Informationen haben. Unter Umständen lässt sich ausschließlich eine Fremdanamnese (z.B. durch Angehörige) erheben.

Grundsätzlich spielt die Anamnese in der Diagnostik von Melanomen eine zentrale Rolle, denn bei einer Beschränkung auf klinische und dermatoskopische Untersuchungen besteht die Gefahr, dass Melanome nicht exzidiert werden [54].

Auffallend war, dass in den Aufnahmebögen der Frauen prozentual mehr Angaben (85,3 %) ausgewertet werden konnten als bei den Männern (80,9 %). Zudem berichteten signifikant mehr

Frauen über eine festgestellte Dickenzunahme des Melanoms. Insgesamt stand jedoch die Größenprogredienz bei beiden Geschlechtern als wesentliches Beobachtungsmerkmal im Vordergrund.

Vergleichbare Untersuchungen standen in der aktuellen Literatur nicht zur Verfügung. Trotz eingeschränkter Verlässlichkeit der Daten aufgrund der vorgenannten Unsicherheiten sind die Auffälligkeiten zu hinterfragen. Die vermehrte Dickenzunahme bei den Frauen erscheint zuerst unverständlich, da die Td bei den Männern durchschnittlich höher und der Anteil NM vergleichbar war. Es ist daher anzunehmen, dass die Männer in ähnlicher oder höherer Anzahl eine Dickenzunahme hätten bemerken können. Das dem nicht so war, kann an der Tatsache, dass die Männer vorzugsweise Tumore mit eingeschränkten Palpationsmöglichkeiten im Bereich des Rückens entwickelten, oder an einer intensiveren Beobachtung der Frauen gelegen haben. Dies könnte auch eine Erklärung für die insgesamt häufigeren Angaben sein. Letztendlich zeigte die Auflistung der notierten Kriterien die Vielfalt dessen, was Patienten mit einem bösartigen Tumor an sich selber bemerkten. Es ist anzunehmen, dass auch viele dieser Beobachtungen den Patienten letztendlich zu einem Arztbesuch bewegten.

7.1.4 Exzisionart und Exzisionsweise

Im ambulanten Sektor wurden 144 der 226 Melanome (63,7 %) operativ entfernt. In 11 Fällen (4,9 %) wurde eine Inzisionsbiopsie durchgeführt. Bei 71 Tumoren (31,4 %) fand eine Primärexzision in der Hautklinik Minden statt. Hierbei zeigten sich statistisch relevante geschlechterspezifische Unterschiede. So wurde bei 73,3 % der Frauen, aber nur bei 53,6 % der Männer, eine komplette Exzision des MM ambulant durchgeführt. Bei den Exzisionen in der Klinik verhielt es sich umgekehrt. Hier dominierten die Männer (41,8 %) vor den Frauen (21,5 %). Im Falle der Biopsien war der Unterschied grenzwertig mit leichtem Überwiegen der Frauen (5,2 %) vor den Männern (4,6 %).

Aufgrund der heute empfohlenen geringen Sicherheitsabstände bei der Exzision (siehe Kap. 1.1.5) ist eine ambulante Durchführung in der Regel möglich und wird nicht wie früher durch sekundäre operative Eingriffe verkompliziert. So wird eine ambulante Exzision heute wesentlich durch die Erfahrungen und Kompetenzen des Operateurs bestimmt. Auch konnte eine Studie mit 2.164 Patienten keinen negativen Einfluss einer inkompletten Exzision auf das Sentinelergebnis, das Rezidivverhalten oder auf das Gesamtüberleben nachweisen [55].

Eine deutsche Untersuchung hat diverse Krebsregister für das Melanom im Bundesgebiet analysiert und festgestellt, dass mehrheitlich dünne Tumore im ambulanten Sektor behandelt werden [4]. Die zu erwartende geringere Td bei den Frauen kann als ein Grund für eine häufigere ambulante Exzision gewertet werden. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den auch in dieser Arbeit nachgewiesenen dünneren Tumoren der Frauen.

7.1.5 Tumortypen

Die Melanome des untersuchten Kollektivs wurden histologisch in 5 Gruppen eingeteilt. Die SSM stellten mit 38,9 % den größten Anteil bei den Tumortypen dar, gefolgt von der Entität der NM (33,2 %). In 30 Fällen (13,3 %) konnten die Melanome keinem Typ zugeordnet werden und wurden als Gruppe der UCM zusammengefasst.

Wie bereits in der Einleitung (siehe Tab. 1) beschrieben, kommen die SSM als Tumortyp in mehr als der Hälfte (57,1 %) aller Melanome am häufigsten vor. Die zweitgrößte Entität stellen die NM (21,4 %) dar. Die UCM machen gewöhnlich nur einen geringen Anteil (3,5 %) aus. Es gibt aber auch Studien mit bis zu 15 % UCM [44]. Letztendlich spielt die Tumortypenklassifikation nach den heutigen Erfahrungen eine untergeordnete Rolle, da sie willkürlich ist und die Haupttypen mehr einem kontinuierlichen Spektrum angehören als deutlich abgrenzbaren Entitäten [56].

Die Diskrepanz in der Verteilung der Tumortypen dieser Untersuchung und den allgemeinen Beobachtungen (Kap. 1.1.3) wird bedingt durch die Auswahlkriterien. Allein die allgemeinen Indikationskriterien einer Sentinelbiopsie (wie $Td \geq 1$ mm oder das Vorhandensein einer Ulzeration) führen zu einem Ausschluss vieler SSM, da bei diesen die Td häufig unterhalb der genannten Grenze liegt oder eine Ulzeration fehlt. Hierdurch ist ein relativer Mangel an SSM erklärbar. Andererseits kommt es zu einem Anstieg der NM, da bei diesen die Td in der Regel vergleichsweise höher und das Kriterium der Ulzerationen häufiger anzutreffen ist. Ein deutlich erhöhtes Vorkommen der UCM ist ebenfalls durch eine höhere Td dieser Gruppe begründet.

7.1.6 Tumorlokalisation

Bei der Tumorlokalisation wurden 5 Regionen unterschieden, wobei die untere Extremität ($n = 89/39,38$ %) vor der Region Rücken mit 49 Melanomen (21,68 %) dominierte. Mit absteigender

Häufigkeit folgten die obere Extremität (n = 36/15,9 %), die Brust-/Bauchregion (n = 31/13,7 %) und der Kopf-/Halsbereich (n = 21/9,3 %).

Zwischen den Geschlechtern ergab sich ein signifikanter Unterschied bzgl. der Tumorlokalisation. Bei den Frauen fand sich ein wesentlich größerer Anteil (w: 2,6 %; m: 25,5 %) von Tumoren an den unteren Extremitäten, bei den Männern hingegen insbesondere im Bereich des Rückens (m: 31,8 %; w: 12,1 %). Die Tumorverteilung stimmte mit denen einer vergleichbaren Untersuchung bzgl. der führenden Lokalisationen überein [49]. Trotz der Einschlusskriterien der Arbeit fand sich zumindest ansatzweise die allgemein bekannte Verteilung der Tumore (Kap. 4.1.3) mit Überwiegen an den unteren Extremitäten wieder. Auch die geschlechtsspezifischen Unterschiede können bestätigt werden, mit einem hauptsächlichen Vorkommen von Tumoren an den unteren Extremitäten bei den Frauen und im Rückenbereich bei den Männern.

7.1.7 Histologische Eigenschaften

In der retrospektiven Auswertung der histopathologischen Befunde wurden 3 Eigenschaften des Primärtumors registriert: Ulzeration, Regression und Naevusassoziation. Eine Ulzeration wurde bei 19,5 % der Tumore gesehen. Zeichen einer Regression wurden in 4,9 % der Fälle dokumentiert. Eine Naevusassoziation wurde in mehr als jedem zehnten Fall (11,5 %) registriert. Die Analyse zeigte, dass von den aufgeführten Kriterien die Ulzeration von der Häufigkeit her mit einem Vorkommen in etwa jedem fünften Melanom am bedeutensten war. Hinzuweisen ist an dieser Stelle darauf, dass die registrierten Merkmale nur einen Teil der tatsächlich vorkommenden Eigenschaften darstellen. Dies liegt in erster Linie daran, dass die Befunde von unterschiedlichen Begutachtern mit jeweils anderen persönlichen Dokumentationsstilen angefertigt wurden, so dass evtl. einige Kriterien nicht beurteilt und/oder dokumentiert wurden und somit für die Erhebung nicht zur Verfügung standen. Bei einer retrospektiven Betrachtung von 135 histopathologischen Berichten konnte nur in 28 % der Fälle ein Kommentar zum Vorhandensein oder Fehlen einer Ulzeration gefunden werden. In 50 % der Fälle, bei denen in der erneuten Begutachtung eine Ulzeration gefunden wurde, hatte der Untersucher diese zwar gesehen, aber vergessen, diese zu dokumentieren [57]. Vergleichbare Sentinelstudien kamen auf ähnlich hohe, zum Teil auch höhere, Ulzerationsraten (14,3-33 %) [28, 48, 58, 59]. Die Ulzerationsraten sind dabei abhängig von der Td und reichen von 6-12,5 % bei dünnen Melanomen bis 63-72,5 % bei Tumoren mit einer Td > 4 mm [60].

Stewart beobachtete in einer prospektiven Studie bei 7,8 % aller MM Zeichen einer Regression und bei 7,3 % Naevuszellen [48]. In anderen Arbeiten wurden Regressionsraten von 7-12 % dokumentiert [46, 58, 59]. Eine Naevusassoziation wird allgemein bei ungefähr 20-30 % der Patienten ermittelt [61, 62].

Die Ulzerationsrate lag zwar im Bereich anderer Studien, bei überdurchschnittlicher Td (siehe 7.1.8) hätte sie jedoch auch höher ausfallen können. Erklärungen für die insgesamt niedrige Anzahl der 3 histologischen Merkmale können somit auf das beschriebene Problem der Begutachtung zurückzuführen sein, aber auch auf die im Vergleich zu vielen zitierten Studien geringere Fallzahl.

7.1.8 Tumordicke und Clark-Level

Die Td des Gesamtkollektivs betrug $2,63 \text{ mm} \pm 2,35$ mit einem Intervall von 0,7 bis 17,0 mm. Die durchschnittliche Td bei den Frauen ($2,48 \text{ mm} \pm 2,31$) war zwar niedriger als bei den Männern ($2,79 \text{ mm} \pm 2,39$), was jedoch nicht statistisch relevant war. Die ermittelte Td lag vorwiegend über der vergleichbarer Studien (2,10-2,35 mm) [28, 46, 48, 49], wobei sie bei Roka et al. mit 2,7 mm höher lag [63].

Bei 97,3 % (220 Patienten) konnten getroffene Angaben zum Clark-Level in die vorliegende Untersuchung einbezogen werden. Dabei fiel auf, dass das Clark-Level IV mit 79,2 % den größten Anteil im Gegensatz zu Level V, welches mit 4,4 % den geringsten Anteil ausmachte, besaß. Lediglich 13,7 % der Fälle wurden in das Level III eingestuft. Mit aufsteigendem Clark-Level nahm insgesamt und auch bei beiden Geschlechtern getrennt die mittlere Td zu. Ein dominierender Anteil des Clark-Level IV bei allen Tumoren in Studien zu Sentinelbiopsien ist die Regel, wobei der prozentuale Anteil des Levels III teilweise höher und der des Levels IV oftmals niedriger liegt [63-65]. Die überdurchschnittliche Td des Kollektivs kann die leicht abweichende Verteilung des Clark-Levels unterstützen, da mit zunehmender Td auch das Clark-Level ansteigt.

7.1.9 Präoperative Sonographie

Bei einem Großteil der in der Klinik entfernten MM ($n = 62$) wurde primär eine 20-MHZ-Sonographie durchgeführt, um das weitere Vorgehen abzustimmen. Die in der Sonographie gemessene mittlere Td lag signifikant unter der histopathologisch ermittelten, wobei die gemessenen Td hoch signifikant miteinander korrelierten.

Das Fazit der meisten Studien ist, dass die gemessene Td gewöhnlich mit der histopathologisch ermittelten Dicke übereinstimmt [66-68]. Solivetti et al. kamen hingegen zu dem Ergebnis, dass häufig die Td im Ultraschall im Verhältnis zur Histologie unterschätzt wird, wobei die Übereinstimmung der Melanome mit einer geringeren Td als 1 mm am größten ist [69]. Insbesondere mit 20-MHZ-Sonden ist es möglich, die Invasion von Melanomen festzustellen [66, 67].

Die ermittelte Korrelation wird in der Fachliteratur bestätigt, wobei auch Messungen geringerer Td im Ultraschall als in der Histologie beschrieben worden sind. Aus Autorensicht waren für die geringeren Td im Ultraschall rein mechanische Gründe ursächlich, weil der Schallkopf bei der Messung auf den Tumor gepresst werden muss, um das Auftreten von Luftblasen zwischen Schallkopf und Hautoberfläche zu vermeiden. Hierdurch sind Verdrängungsphänomene und Reduktion der Td vorstellbar. Letztendlich kann der Wert der 20-MHZ Sonographie als ein geeignetes, nicht invasives Diagnostikum in der präoperativen Tumorbehandlung, insbesondere zur Indikationsstellung einer Sentineloperation, bestätigt werden.

7.2 Ergebnisse der Sentineloperation und ihre Prädiktoren

7.2.1 Sentinel-Darstellung und Sentinel-Entfernung

Insgesamt wurden 310 Lk als SLK entfernt, wobei 283 (97,6 %) primär durch die Szintigraphie und 27 als akzessorische Lk (8,7 %) mit Hilfe des Farbeinsatzes von Patentblau[®] identifiziert wurden. Es konnten 7 szintigraphisch markierte Lk nicht entfernt werden. Die beiden nicht entfernten SLK im Kopf-/Halsbereich lagen in der Glandula Parotis. Es ergab sich eine durchschnittliche Entnahmekquote von 1,37 SLK pro Patient. Die Quoten waren im Untersuchungskollektiv zum einen von der Körperregion abhängig und zum anderen führte ein Einsatz von Patentblau[®] zu unterschiedlichen prozentualen Steigerungen. Die errechnete Entnahmekquote der szintigraphisch markierten SLK für dieses selektionierte Kollektiv lag mit 97,6 % verglichen mit anderen Studien auf einem normalen Niveau [70, 71]. Hierbei unberücksichtigt blieben aufgrund der Auswahlkriterien zum einen die 12 Fälle, in denen der Sentinel zwar dargestellt, jedoch nicht entfernt wurde, und zum anderen die 7 Fälle, bei denen Fernmetastasen vorlagen oder der Primarius fehlte. Die Rate entfernter SLK ist aus diesen Gründen bei Überwiegen der missglückten, aber nicht einbezogenen Operationen, für die Hautklinik Minden im Untersuchungszeitraum insgesamt niedriger als berechnet anzusetzen.

Albertini et al. haben die Verfahren Szintigraphie und Farbstoffeinsatz getrennt und als Kombination untersucht. In der Szintigraphie wurden nur die strahlenintensivsten Lk detektiert, woraus sich eine SLK-Rate von 83,5 % ergab. Im Gegensatz dazu färbten sich bei alleinigem Farbstoffeinsatz 69,5 % der SLK blau. Mit einer Kombination der beiden Techniken wurde eine Entnahmekquote von 96 % erreicht [72]. Daraus errechnet sich eine Steigerung der Rate durch den Farbstoffeinsatz von 12,5 %. Die beobachtete Steigerungsrate lag bei dieser Untersuchung etwas darunter (8,7 %). In einer Multicenterstudie wurde eine Übereinstimmung von szintigraphischer und Farbstoffmarkierung in nur 36 % der Fälle beschrieben [73].

Die mittlere Anzahl entnommener Lk mit 1,37 SLK pro Patient lag im Vergleich zum mittleren Durchschnitt von 2,16 aus 37 Studien auf unterdurchschnittlichem Niveau [48]. Ursachen für diese Diskrepanz sind auf verschiedenen Ebenen zu suchen. Einen Einfluss auf die Quote könnte die Exzisionsweise gehabt haben, da der Abfluss vom Ort des Primärtumors nach dessen Entfernung durch die Narbenbildung theoretisch hätte verändert sein können. Diese Annahme wurde unterstützt durch eine niedrigere SLK-Quote der Patienten mit ambulanter Exzision (Kap. 3.2.2; 1,36 SLK pro Patient) wobei dieser Unterschied nicht signifikant war. Auch konnten Martin et al. keinen Nachteil jeglicher ambulanter Maßnahmen auf das Sentinelergebnis nachweisen [55]. Zudem kommen sowohl die Erfahrungen und Vorgehensweisen des Nuklearmediziners und der Chirurgen als Einflusskriterien in Betracht. Morton konnte zeigen, dass mit zunehmender Erfahrung des Operateurs die Rate der erfolgreichen Sentinelidentifikationen ansteigt [24]. Die Hautklinik Minden bildet als Lehrkrankenhaus fortwährend ärztlichen Nachwuchs aus, so dass auch immer wieder weniger erfahrenes Personal die Lernphasen unter Aufsicht durchlaufen muss. Obgleich stets ein erfahrener Facharzt involviert ist, kann eine hierdurch verminderte SLK-Quote nicht ausgeschlossen werden. Gegen diese chirurgische Begründung spricht allerdings die zufriedenstellende Sentinelidentifikationsrate von 97,6 % in diesem selektionierten Kollektiv. Der Erfolg bei Entnahme angefärbter Lk ist hingegen schwer zu messen und ist variabel am ehesten abhängig von der chirurgischen Erfahrung.

Besonders die Tumore im Kopf-/Halsbereich zeigten bei einer Entnahmekquote von 1,19 Lk pro Patient nur einen Abfluss in eine Lymphregion. Diese Fälle (14,8 %) profitierten am meisten vom Einsatz von Patentblau[®].

Maccauro et al. konnten bei 61 Patienten mit Melanomen im Kopf-/Halsbereich in 45 Fällen (74 %) einen Abfluss in mehr als ein Gebiet feststellen [74]. Eine internationale Multicenterstudie berichtete von Sentinelidentifikationsraten im Kopf-/Halsbereich von 84,5 % [71]. Bei den zervi-

kalen Lymphabstromgebieten ist zudem die Wahrscheinlichkeit hoch, dass der positive SLK nicht dem radioaktivsten Lk entspricht [75].

Carlson und Mitarbeiter entnahmen bei Tumoren im Kopf-/Halsbereich durchschnittlich 2,1 SLK aus im Mittel 1,5 Abflussregionen, wobei die Mikrometasierungsrate bei 17,6 % lag [76]. Ferner konnte retrospektiv gezeigt werden, dass bei 97 Patienten mit Kopf-/Halstumoren in 34 % das klinisch favorisierte Abflussgebiet nicht mit der szintigraphischen Darstellung übereinstimmte [77].

Stanley et al. arbeiteten 7 verschiedene Lymphabflussmuster heraus, die je nach Region unterschiedlich waren. Für den Kopf-/Halsbereich wurden 5 verschiedene Muster und in 24 % ein Abfluss in verschiedene Bereiche eruiert [78].

Eine australische Studie, bestehend aus 362 Patienten mit ausschließlich Kopf-/Halsmelanomen, identifizierte durchschnittlich 2,5 Lk pro Patient und demonstrierte, dass 114 Patienten (31,5 %) einen oder mehr Lk in nicht vorhersagbaren Gebieten besaßen [79].

Die Resultate der zitierten Studien bzgl. der SLK-Quote und der Variabilität im Abflussverhalten von Melanomen im Kopf-/Halsbereich weichen von den gefundenen Ergebnissen ab. Hierfür sind neben den bereits oben diskutierten Ursachen weitere bedeutend. Eine Grundvoraussetzung für das intraoperative Auffinden unterschiedlicher Lymphknotengebiete im Kopf-/Halsbereich ist eine detaillierte szintigraphische Darstellung und Kennzeichnung.

Die Bedeutung des sorgfältigen kombinierten Einsatzes von Patentblau[®] und dem der Gamma-kamera bei MM in diesem Bereich findet sich wieder in der ermittelten höchsten Rate akzessorischer SLK durch den Einsatz des Farbstoffes. Sie nimmt zu durch die Tatsache, dass in dieser Region häufig der SLK nicht der radioaktivste Lk ist.

Problematisch ist die Sentinel-Darstellung und -Entnahme in dieser Region zudem aufgrund des diversen Lymphknotenreichtums, des komplizierten Abstromverhaltens und der oftmals geringen Lymphknotengröße [71]. Hierdurch ist sowohl die Lokalisation schwieriger, als auch die Gefahr der Gewebequetschung durch chirurgisches Gerät erhöht, so dass die histologische Begutachtung erschwert und MiM, besonders Einzelzellen, leicht übersehen werden können. Das Problem von SLK in der Glandula Parotis, die nicht ohne eingreifende operative Maßnahmen entfernbar sind, konnte durch entsprechende Literaturrecherchen bestätigt werden [76].

Die Tumore des Rückens hatten mit 1,74 SLK je Melanom eine verglichen mit anderen Studien unterdurchschnittliche, aber dennoch die höchste Entnahmekote dieser Arbeit. Dazu war die

Variabilität der Abflussregion im Verhältnis zu anderen am stärksten ausgeprägt. Bei mehr als 40 % aller Melanome konnte mehr als eine Abflussregion dargestellt werden. Aufgrund fehlender Angaben in der Dokumentation konnte nicht, wie in manchen Arbeiten üblich, eine Differenzierung dieser Tumore in mittelliniennahe und -ferne erfolgen. Die beobachtete Variabilität der Abflussregionen im Bereich des Rückens konnte durch eine Arbeit, insbesondere für Tumore der Mittellinie, welche in 84 % in mehr als eine Region drainierten, im Vergleich zu solchen fern der Mittellinie mit 82 % monoregionärem Abfluss bestätigt werden [80].

Die Spannweite entfernter Lk lag zwischen einem und 6 pro Patient. Bei der Entfernung von mehr als 2 Lk, besonders wenn 5 oder 6 Lk entfernt wurden, stellte sich allerdings die Frage, ob es sich dabei nicht schon um eine „kleine“ LAD handelte und das Ziel verfehlt wurde. Eine prospektive Multicenterstudie aus den Vereinigten Staaten von Amerika und Kanada schlug nach einer Zwischenauswertung eine „10 %-Regel“ vor, um das Ausmaß der Lk-Entnahme sinnvoll zu begrenzen. Hiernach sollen alle mit Farbstoff markierten Lk, alle Lk mit ≥ 10 % Radioaktivität gemessen am radioaktivsten Lk sowie zusätzlich alle bei der Palpation suspekten Lk entfernt werden [70]. Unabhängig davon, wie die intraoperative Definition des SLK festgelegt wird, sollte die wahre Definition des Sentinels eine Biologische sein, d.h. es handelt sich um den oder die regionalen Lk in den oder die das Melanom zuerst metastasiert [81].

In einer italienischen Multicenterstudie wurde ein Zusammenhang zwischen der Anzahl an peritumoralen intradermalen Injektionen und der Anzahl der entnommenen SLK bemerkt, wobei die Anzahl der Injektionen der einzige Parameter mit einem unabhängigen Einfluss auf den Sentinelstatus war. Wenn diese Erkenntnisse in weiteren Studien bestätigt werden können, dann sind mindestens 3 Injektionen empfehlenswert [82].

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die Rate entnommener SLK in der Hautklinik Minden weit unter denen vergleichbarer Studien lag, wobei die präoperative szintigraphische Darstellung und in Einzelfällen auch die chirurgische Erfahrung als ursächlich anzusehen sind. Welche Verbesserungen in der Nuklearmedizin getroffen werden müssen, um die Identifikation der LK zu steigern und die Variabilität des Abflusses besser zu demonstrieren, kann an dieser Stelle nicht beantwortet werden. Deutlicher Verbesserungsbedarf besteht jedoch bei den Regionen Kopf/Hals und im Bereich der Extremitäten mit den niedrigsten Entnahmekoten. Der Einsatz des Farbstoffes Patentblau[®] führt unabhängig von der Lymphknotenregion zur Entfernung weiterer SLK, die ohne diesen nicht detektiert und enthaltene MiMg nicht entdeckt würden und ist daher essentiell.

7.2.2 Mikrometastasierung

Es konnte bei 29 Patienten eine MiMg festgestellt werden, was einer Rate von 12,9 % entspricht. Von den 30 mikrometastasierten Lk (eine Patientin hatte 2 positive Lk) wurden mit Hilfe der HE-Färbung 23 (76,7 %) als positiv identifiziert. In den übrigen 7 Fällen (23,3 %) führten die S-100- und/oder HMB-45-Färbungen zum Nachweis von MiM. In der LAD wies nur ein Patient (4,8 %) eine weitere lymphogene Metastasierung auf. Die Rate der MiMg lag durchschnittlich weit unter denen anderer Studien, wo sie zwischen 13-29,4 % rangiert [44, 49, 70, 80, 83].

In einer Studie der Fachklinik Hornheide konnte ohne den Einsatz eines Farbstoffes sogar in 25 % der Fälle eine MiMg nachgewiesen werden [80].

Ursächlich für die geringe Rate der Hautklinik Minden kann zum einen die oben bereits diskutierte geringe SLK-Quote sein. Dies begründet sich durch die szintigraphische Darstellung und intraoperative Definition: Nicht entnommenes und untersuchtes Gewebe kann demnach nicht positiv befundet werden. Zum anderen spielt bei der Detektion auch die Technik der histologischen Aufarbeitung eine wichtige Rolle.

Eine niederländische Arbeitsgruppe fand in einem Patientenkollektiv mit Tumoren ≥ 1 mm Td einen Anteil von 29,4 % positiven SLK. Die Autoren führten diese hohe Rate auf das verwendete EORTC MG-Protokoll zurück. Nach der Teilung des Lk durch das Hilum und den größten Durchmesser in 2 Hälften, erfolgten an jedem Teilstück 5 Serienschnitte im Intervall von 50 μ m mit je 4 μ m Dicke sowie anschließend die HE-, S-100-Protein- und HMB-45-Färbungen [44].

Diese Vorgehensweise wich von der hiesigen ab, da in der Hautklinik Minden Schnitte in Abständen von 1-2 mm angefertigt wurden. Je nach Größe des Lk expandiert bei beiden Vorgehensweisen die Anzahl der Schnitte, wobei der Aufwand nach dem EORTC MG-Protokoll bei einem 3-5 mm großen Lk um ungefähr den Faktor 3-4 höher ist. Das Verhältnis von konventioneller HE-Färbung zu spezifischen immunhistologischen Färbungen bei Nachweis von MiM betrug in der vorliegenden Arbeit ungefähr 3:1. Morton beschrieb in seiner Arbeit über die Sentinelbiopsie im Jahr 1992 einen Nachweis von 21 % MiM, wovon der Nachweis in 12 % der Fälle durch eine HE-Färbung und in 9 % durch eine immunhistologische Färbung erbracht wurde [24]. Dies entsprach einem Verhältnis bzgl. des Mikrometastasenachweises von konventioneller Färbung zu immunhistologischer Aufarbeitung von 1,3:1 und stellt eine Abweichung zu den gefundenen Ergebnissen dar. In der immunhistologischen Färbung wurde neben dem S-100 Protein allerdings ein Melanom reaktiver Antikörper NKI/C3 verwendet, der in der vorliegenden Unter-

suchung nicht zum Einsatz kam [24]. Es ist daher zu erwarten, dass zukünftig mit Hilfe der Immunhistologie eine Steigerung der Mikrometastasierungsrate erreicht werden kann. Ursächlich für die beschriebene Diskrepanz könnte der nicht verwendete Antikörper NKI/C3 sein. Dies ist aber aufgrund ähnlich hoher Nachweisraten in anderen Studien mit den hier verwendeten Antikörpern S-100 Protein, HMB 45 und Melan A, die sich mehrfach bewährt haben, unwahrscheinlich [26]. Vielmehr muss der dargestellte Unterschied der Verhältnisse durch die histologische Aufarbeitung, die Güte der Färbung und/oder durch die Gründlichkeit der histologischen Begutachtung begründet werden. Letzteres wird gestützt durch die Tatsache, dass 2 Patienten erst im Nachhinein beim erneuten Mikroskopieren aller falsch-negativen Lk als mikrometastasiert gewertet wurden, da einzelne verstreute Tumorzellen ursprünglich übersehen wurden. Eine Beschränkung der histologischen Untersuchung auf den Einsatz der HE-Färbung ist nicht möglich, da eine solche zu einem falsch-negativen Untersuchungsergebnis von 10-16 % führt [23]. In diesem Zusammenhang problematisch sind auch Lk mit Naevuszellen, da sie eine mögliche Quelle falsch-positiver Befunde bei SLK-negativen Patienten darstellen [84].

Insgesamt zeigte sich, dass unterschiedliche Einflussfaktoren sowohl nuklearmedizinischer, chirurgischer als auch histologischer Natur die geringe Mikrometastasierungsrate der Hautklinik Minden erklären.

7.2.3 Signifikante Einflussfaktoren

Für das untersuchte Patientenkollektiv kristallisierte sich in der logistischen Regression ein höherer BMI, das Fehlen einer beobachteten Pigmentverschiebung sowie eine höhere Td als die unabhängigen Faktoren heraus, die signifikant häufiger mit einer MiMg in den WLK einhergingen. In der SLK positiven Gruppe lag der mittlere BMI bei 28,71, in der SLK negativen Gruppe bei 26,15. Eine dokumentierte Pigmentverschiebung war bei 53 Patienten nicht mit einer MiMg assoziiert, nur in einem Fall war sie mit einem positiven WLK verbunden. Die mittlere Td lag bei den SLK positiven Fällen mit $4,06 \text{ mm} \pm 3,32$ hoch signifikant ($p = 0,015$) über den SLK-negativen Patienten ($2,43 \text{ mm} \pm 2,10$). Der AJCC-Klassifikation folgend ergab sich ein kontinuierlicher Anstieg der Mikrometastasierungsrate bei höherem T-Stadium bis zu 32,3 % im Stadium T4. Somit war eine größere Td mit einer höheren Rate an MiM verbunden. Die in der Univarianteanalyse als signifikant ermittelten Ergebnisse der Parameter Ulzeration, Größenprogredienz und Blutung konnten bei der Prüfung in der logistischen Regression nicht bestätigt werden. Dies kann sowohl auf Einflüsse der Parameter untereinander und mit den 3 anderen Faktoren

zurückgeführt werden, als auch auf eine nicht repräsentative Erfassung z.B. der Ulzeration oder letztendlich auf eine geringe Bedeutung als Einflussfaktor (siehe Kap. 4.1).

McMasters et al. untersuchten 961 Patienten auf Faktoren, um Sentinelmetastasen hervorsagen zu können. Sie eruierten, dass eine ansteigende Td nach Breslow, ein Clark-Level > III, Ulzeration und ein Patientenalter von ≤ 60 Jahren die wichtigsten unabhängigen Prognosefaktoren darstellten, die mit einem positiven SLK assoziiert waren [46].

Da eine willkürliche Unterteilung der Clark-Level sowie des Lebensalters nicht vorgenommen wurde, kann für die vorliegende Untersuchung keine Bewertung hinsichtlich dieser Aussagen getroffen werden. Die Bedeutung der Td und der Ulzeration, zumindest in der Univariantenanalyse, werden bestätigt. Um den nicht signifikanten Einfluss der Ulzeration zu untermauern, sollen jedoch Unterschiede zu der zitierten Studie angeführt werden. Einerseits wurden nur Tumore ≥ 1 mm einbezogen und die Ulzerationsrate lag mit 25 % höher, andererseits war auch die Kollektivgröße mehr als viermal so groß. In anderen Studien konnte der Einfluss von Td und Ulzeration bestätigt werden [28]. Daneben hatten aber auch Patienten mit einem hohen Mitoseindex [28] und einem Clark-Level > III [46] signifikant mehr positive SLK.

Im Rahmen des Sunbelt Melanoma Trials in den Vereinigten Staaten von Amerika wurden nur Alter, Td, Clark-Level und Ulzeration als unabhängige Faktoren ermittelt, die mit einem positiven Sentinel verbunden waren [70]. Ob die Ulzeration einen bedeutenden Einflussfaktor darstellt, wird bei der histologischen Beurteilung bestimmt, weil die Ulzeration eine Definitionssache ist. Die aktuelle AJCC-Klassifikation definiert die Ulzeration als „histologisch gesichertes Nicht-Vorhandensein einer intakten Epidermis über einem Hauptanteil des Primarius“ [85]. Eine fehlende Epidermis kann aber auch artifiziell durch Kratzartefakte oder chirurgische Intervention bedingt sein [15]. Die benutzte Definition scheint nicht präzise genug zu sein, um eine übereinstimmende Bewertung zwischen verschiedenen Begutachtern zu gewährleisten [86]. In Übereinstimmung mit anderen Studien gilt eine höhere Td als ein bedeutender Risikofaktor für eine MiMg. Ohne Vergleich in der Literatur konnte auch ein Einfluss des BMI und der selbstbeobachteten Pigmentverschiebung aufgezeigt werden.

7.2.4 Histomorphologische Untersuchung

In der überwiegenden Mehrheit der Fälle (86,7 %) lag die d im SLK bei < 2 mm. In mehr als zwei Drittel der Fälle wurden weniger als 5 Tumordepots im Lk registriert. In allen Präparaten

betrug sowohl der größte Depot-Durchmesser ≤ 4 mm als auch die Depotfläche ≤ 10 mm². Ein aggressiveres Wachstum mit Zerstörung der Lk-Architektur wurde nur in 4 Präparaten (13,3 %) gesehen. Verstreute Tumorzellen kamen nur in 6,7 % der Fälle vor. Sowohl eine perinodale Involvierung als auch eine extrakapsuläre Streuung wurde nur einmal erfasst. Aufgrund eines einzigen Falles mit weiterer Metastasierung eines Nicht-SLK, konnten keine prädiktiven Ableitungen der Parameter hinsichtlich des Vorliegens weiterer positiver Nicht-SLK gemacht werden

Scolyer et al. untersuchten die gleichen Parameter und wiesen eine signifikante Korrelation mit dem Vorhandensein von Nicht-SLK Metastasen für eine $d > 2$ mm, Depotgröße > 10 mm², Melanomzellen in perinodalen Lymphgefäßen sowie einer Zerstörung der Lymphknotenarchitektur nach [87]. Cochran et al. konnten in einer weiteren Arbeit zeigen, dass die Td des Primärtumors, die mikrometastasierte Fläche des Sentinel-Lk und die Dichte von dendritischen Zellen im Parakortex des SLK weitere Metastasen in Nicht-SLK vorhersagen können [88].

Nur bei Patienten im Stadium SIII ($d > 1$ mm) nach Starz wurden weitere Metastasen in Nicht-SLK gefunden [89]. Bei geringer Fallzahl konnten die Erkenntnisse von Scolyer und Cochran nicht bestätigt werden, was aber bei einer mehrheitlichen d von < 2 mm und einer Infiltration des Lk von weniger als 10 mm² in allen Fällen nicht verwundert. Der einzige Patient mit weiteren MiM in der LAD befand sich übereinstimmend mit der zitierten Studie von Fink im Stadium SIII.

7.2.5 Lymphadenektomie

In 21 Fällen (72,4 %) wurde nach der Sentinelentnahme eine LAD durchgeführt. Infolge des hohen Patientenalters mit einhergehender erhöhter Morbidität und/oder fehlender Compliance wurde in 6 Fällen (20,7 %) auf eine LAD verzichtet. In 2 weiteren Fällen (6,9 %) wurde die Diagnose eines positiven SLK erst im Nachhinein bei der erneuten Aufarbeitung und Mikroskopie aller falsch negativen Lk gestellt und somit der Zeitpunkt für eine LAD verfehlt. Bei der LAD wurden im Durchschnitt 8,9 Lk entfernt. Ein Patient (4,8 %) wies in 7 von 12 Lk inguinal links eine über die SLK hinausgehende MiMg auf.

Bei einer relativ geringen Fallzahl von 21 LAD führten kleine Veränderungen zu großen Abweichungen: Einerseits lag eine Quote von knapp 5 % mit weiteren involvierten Lk unterhalb dessen, was von der Fachliteratur publiziert wurde. Hier schwankt die Rate nicht Sentinel positiver Lk zwischen 13-33 % [45, 49, 88, 89], wobei mehrheitlich ungefähr in einem Drittel der Fälle

weitere Lk metastasiert waren [90]. Andererseits übertrafen die 7 positiven Lk die ermittelten Durchschnittswerte, welche ungefähr zwischen 2,2-2,7 Lk pro LAD liegen bei weitem [49, 88].

Lee et al. untersuchten prädiktive Faktoren um bei positiven SLK die weitere Metastasierung vorhersagen zu können. Sie eruierten, dass je größer die Td und die Tumorgröße im SLK war, desto eher lag eine Nicht-Sentinel-Metastasierung vor, wobei sie aber mit keinem Faktor absolut vorhersagbar war [45]. Ein zweizeitiges operatives Vorgehen mit durchgeführter Sentinelbiopsie und anschließender LAD bei lymphogenen Metastasen könnte in manchen Fällen einzeitig mit Hilfe von präoperativem Ultraschall und Feinnadelbiopsie durchgeführt werden. Allerdings weist diese Prozedur eine niedrige Sensitivität und einen geringen positiven prädiktiven Vorhersagewert auf [91].

Es muss offen bleiben, ob die gefundenen Abweichungen bei der LAD nur auf die geringen Fallzahlen oder auch auf andere Ursachen wie die Operation oder die histologische Aufarbeitung zurückzuführen sind.

7.3 Rezidivfreies Überleben: Resultate und Einflussfaktoren

7.3.1 Zeitraum und Rezidive

Der Beobachtungszeitraum betrug für das gesamte Kollektiv 40,7 Monate. Insgesamt wurden 42 Rezidive (18,7 %) erfasst. Davon waren 28 vom lymphogenen (66,7 %), 10 vom hämatogenen (23,8 %) und 4 (9,5 %) sowohl vom hämatogenen als auch vom lymphogenen Typ. Besonders rezidivfreudig waren die Tumore der Kopf-/Halsregion, bei denen es in 9 Fällen (42,9 %), davon 7 vom rein lymphogenen Typ (77,8 %), zu Metastasen kam.

Für die Metastasierung des MM wird im allgemeinen angenommen, dass zwei Drittel der Patienten regionäre Metastasen und ein Drittel Fernmetastasen entwickeln [92]. Dies kann in etwa bestätigt werden, wenn sowohl die hämatogenen Metastasen als auch der gemischte Typus zu den Fernmetastasen gezählt wird. Eine deutsche Studie untersuchte 3.001 Patienten ohne Sentineloperation auf die Metastasierungswege und kam zu dem Ergebnis, dass in 50,2 % der Fälle Rezidive in den regionären Lk, in 21,7 % Absiedlungen vor den Lk und in 28,1 % Fernmetastasen auftraten. Alle Patienten mit Fernmetastasen erreichten das Stadium in etwa 25 Monaten zur gleichen Zeit, unabhängig von ihrem vorherigen metastatischen Verhalten. Daraus wurde abgeleitet, dass eine hämatogene Streuung bereits eingesetzt hatte bevor eine Intervention an den

Lymphwegen durchgeführt wurde. Dieses würde auch erklären, warum der diagnostische Wert der Sentinelbiopsie und das therapeutische Benefit einer elektiven LAD begrenzt sind [92].

Insgesamt stellten in der Mindener Untersuchung die Lymphknotenmetastasen einen Anteil von 35 % dar, welcher somit mehr als 15 % unter der Quote von Meier et al. lag. Setzt man dieser Differenz die Rate von SLK-positiven Patienten (12,9 %) gegenüber, die bei nicht entfernten Lk möglicherweise im Beobachtungszeitraum klinisch auffällig geworden wären, so nähern sich diese Werte an. Die Rate an Lymphknotenmetastasen lag somit im untersuchten Kollektiv im Vergleich zur zitierten deutschen Studie etwas niedriger. Dafür wurde zusammengefasst ein leichtes Überwiegen von 16 Rezidiven (26,7 %) für die Haut-, ITM und Weichteil-Metastasen registriert, wobei die Rate von ITM im Beobachtungszeitraum mit 1,8 % niedriger lag als im Vergleich zur Literatur mit 5-10 %. ITM wurden nach Sentinelbiopsien und konsequenten LAD häufiger beobachtet. Dieser Anstieg ist jedoch nicht auf die veränderten Lymphabflussverhältnisse sondern vielmehr auf die ungünstige Tumorbilogie dieser Stadien zurückzuführen [93]. Die minimale Rate an ITM kann im Zusammenhang mit der geringen Rate an mikrometastasierten SLK mit konsekutiver LAD und des hierdurch nur in wenigen Fällen veränderten Lymphabstroms gesehen werden.

Fincher et al. registrierten bei einer mittleren Beobachtungszeit von 38 Monaten bei 160 Patienten mit negativem SLK 16 Rezidive (10,0 %) und bei 38 mikrometastasierten Patienten nach Sentinelbiopsie und LAD 10 Rezidive (26,3 %) [94]. Von den Patienten ohne MiM bekamen 31 ein Rezidiv (15,8 %). Bei den mikrometastasierten Fällen wurden 11 Rezidive (37,9 %) beobachtet.

Die Rezidivraten lagen für beide Gruppen somit deutlich unterhalb der für das Untersuchungskollektiv ermittelten Werte. Übereinstimmend war der Trend, dass die SLK-negativen Patienten weniger Rezidive als die SLK-positiven Patienten erlitten. Erklärt werden kann die insgesamt geringere Rezidivrate mit einer weitaus geringeren mittleren Td von 1,9 mm [94], denn eine höhere Td ging mit häufigeren Rezidiven einher (Kap. 6.3.3), und auch einen um mehr als 2 Monate kürzeren Beobachtungszeitraum.

7.3.2 Falsch-negative Ergebnisse

In der Literatur wird die falsch-negative Rate unterschiedlich definiert. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde die Rate der falsch-negativen Ergebnisse definiert durch das Auftreten von regi-

onären Metastasen in den Lk, nach vorangegangener Extirpation eines negativen-SLK. Sie lag bei 16 von 196 Patienten mit negativem SLK (8,2 %). Hierbei stach die Kopf-/Halsregion mit 6 lymphogenen Metastasen bei 19 SLK negativen Tumoren hervor und lag mit einer falsch-negativen Rate von 31,6 % mit weitem Abstand an erster Stelle. Alternativ wird die Rate ermittelt, in dem der Zähler die im Verlauf mikrometastasierten Lk (falsch-negative) und der Nenner die im Verlauf mikrometastasierten Lk (falsch-negative) zuzüglich die primär mikrometastasierten Lk enthält. Die in dieser Arbeit gebrauchte Definition, wird in den Arbeiten mit der Alternativauslegung nicht als falsch-negative Rate, sondern als Fehlerrate bezeichnet. [95]

Die falsch-negative Rate/Fehlerrate liegt in der Literatur im Bereich von wenigen Prozent (1,3 %-4,5 %) [95-98] und damit deutlich unterhalb der für die Hautklinik Minden ermittelten.

Die Rate falsch negativer SLK steht im Zusammenhang mit der Erfahrung der Operateure. Morton et al. konnten zeigen, dass sie für einen Chirurgen mit einer Erfahrung für die ersten 25 solcher Eingriffe bei 10,3 % liegt und danach auf 5,1 % abnimmt [71].

Im Kopf-/Halsbereich gibt es je nach Studie unterschiedliche Resultate. So registrierte eine Arbeitsgruppe, die sich ausschließlich mit der Problematik von Melanomen im Kopf- und Halsbereich beschäftigte, bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 22,4 Monaten bei 34 negativen Patienten (83 %) kein Rezidiv. Dies ergab eine Rate von 0 % bei 100 % Sensitivität und prädiktivem Vorhersagewert [47]. McMaster nahm für die genannte Region eine falsch negative Rate von 0-25 % an [70]. Von 103 Patienten erlitten in einer Studie mit ausschließlich Kopf-/Halsmelanomen 7 (6,8 %) ein Rezidiv in einem vorher bereits operierten Lk-Bereich [76].

Die zum Teil halb so langen Beobachtungszeiten einiger Studien können eine Diskrepanz der Rate von mehr als 30 % für die Mindener Klinik nur ansatzweise rechtfertigen. Vielmehr scheint hier ebenfalls die im Vergleich geringe Quote entnommener SLK und die beobachtete Einseitigkeit des Lymphabflusses eine Bedeutung zu spielen (siehe Kap. 4.2). Letztendlich geht von nicht entnommenen SLK mit MiM die Gefahr aus, dass sie sich im Verlauf als Rezidiv manifestieren. Diese Annahme passt zu einer besonders im Kopf-/Halsbereich sehr niedrigen Mikrometastasierungsrate der Hautklinik Minden von 9,5 %.

Es bleibt festzuhalten, dass sich die falsch-negative Rate dieser Arbeit mit insgesamt 8,2 % über der anderer Studien befindet, wozu die im Vergleich niedrige Rate der MiMg (12,9 %) passt, denn diese beiden Raten addiert, ergeben in etwa die primäre Mikrometastasierungsrate anderer Studien. Die Rate für den Kopf-/Halsbereich ist dabei als außerordentlich hoch zu bewerten.

Dies ging in dieser Region einher mit wenigen MiMg, einer geringen Quote an SLK und einem monoregionären Abfluss in der Szintigraphie, was insbesondere Defizite in der radiologischen Darstellung offenbart.

7.3.3 Histomorphologische Kriterien

Statistisch gesicherte Erkenntnisse sind aus den Ergebnissen der histomorphologischen Untersuchung aufgrund der geringeren Fallzahlen, ähnlich wie in Kap. 6.2.4 nicht möglich. Aus diesem Grund wird die Diskussion auf die S-Klassifikation nach Starz beschränkt. Hier ergab sich insgesamt ein signifikanter Unterschied ($p = 0,013$), wobei dieser insbesondere zwischen den Stadien S0 und SII/III bestand. Das Überleben von Patienten in SI- und SII-Stadien ist deutlich besser als das für SIII und ähnlich dem von Patienten ohne Metastasen im Stadium S0 [99]. Auch in dieser Arbeit konnte der unterschiedliche Verlauf der S-Stadien demonstriert werden, wobei das Stadium SIII übereinstimmend mit der Literatur den schlechtesten Verlauf jedoch hinsichtlich der Rezidivfreiheit besaß.

7.3.4 Prognostische Faktoren Gesamtkollektiv

In der Cox-Regression als Multivariantenanalyse für das Gesamtkollektiv ließ sich ein Einfluss der Variablen Primärtumorlokalisation, Naevusassoziation, Sentinelergebnis sowie Lebensalter und Td auf das rezidivfreie Verhalten nachweisen. Insbesondere bei Tumoren im Kopf-/Halsbereich kam es wesentlich häufiger zu Rezidiven als bei anderen Lokalisationen. Patienten mit einem histologischen Nachweis einer Naevusassoziation hatten im Beobachtungszeitraum einen signifikant besseren Verlauf. Ein negativer Sentinelstatus hatte eine wesentlich bessere Prognose als ein positiver Status. Das durchschnittliche Lebensalter von Patienten mit Rezidiv lag höher, ebenso war die Td bei Rezidiv mächtiger als ohne. Die in der Einzeltestung im Kaplan-Meier-Verfahren und Log-Rank-Test als einflussreich ermittelten Parameter Geschlecht, Art der Tumorexzision, Clark-Level und Ulzeration konnten in der Multivariantenanalyse jedoch nicht bestätigt werden.

Die Arbeitsgruppe um van Akkooi führte eine Untersuchung mit ähnlichen Auswahlkriterien bis auf 2 Abweichungen durch: kein Einschluss von Tumoren mit Regression und zusätzliche Aufnahme solcher des Clark-Levels IV. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Parameter Sentinelergebnis, Ulzeration und Tumorlokalisation in der Multivariantenanalyse signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Überlebenszeit hatten. In der Univariantenanalyse konnte auch ein Unter-

schied zwischen Clark-Level III-IV gegenüber V und der Relevanz der Td nachgewiesen werden [44].

Fincher et al. identifizierten für ein Gesamtkollektiv von 198 Patienten mit Sentinelbiopsie bei einer Beobachtungszeit von 45 Monaten die Td und den Sentinelstatus als signifikante Vorhersagewerte eines Rezidivs [94].

In einer Multicenterstudie mit 580 Patienten konnten die Faktoren Clark-Level > III, Ulzeration, positiver SLK und Td als signifikant einflussreiche Faktoren hinsichtlich der rezidivfreien Zeit ermittelt werden, wobei dem Sentinelstatus die größte Bedeutung zukam [25].

In der Literatur konnten die ermittelten Faktoren Tumorlokalisation, Td und Sentinelstatus bestätigt werden. Die Faktoren Naevusassoziation und Lebensalter konnten hingegen in Sentinelstudien nicht verifiziert werden. Das Lebensalter hat nach der AJCC unabhängig vom Sentinelstatus einen signifikanten Einfluss, wobei ein höheres Alter mit einer schlechteren Prognose einhergeht [85]. Die Bedeutung bei dieser Sentinelstudie ist auf das durchschnittlich höhere Lebensalter dieses Kollektiv zurückzuführen. Der Einfluss der Naevusassoziation wurde im Rahmen von Sentineluntersuchungen bisher nicht beschrieben und stellt somit ein Novum dar. Eine Naevusassoziation (n = 25) ging nur in einem Fall (4 %) mit einem Rezidiv einher.

Der fehlende Nachweis eines Einflusses der Ulzeration ist im Zusammenhang mit den bereits im Kap. 7.1 diskutierten potentiellen Schwächen in der Dokumentation dieses histologischen Kriteriums und der damit verbundenen niedrigen Rate (19,5 %) zu sehen. Die prognostischen Faktoren des Melanoms haben sich in den letzten 25 Jahren, vermutlich auch bedingt durch ein verändertes Gesundheitsverhalten in Folge intensiver Aufklärung, gewandelt. So werden heute vermehrt dünne und weniger Tumore mit Ulzeration entdeckt. Auch haben die Männer bessere Überlebensraten als früher [100]. Ein zusätzlicher Einfluss des beschriebenen Wandels kann für das Kollektiv nicht ausgeschlossen werden.

In der Cox-Regression konnte kein Zusammenhang zwischen den entfernten Lk pro Patienten und dem rezidivfreien Überleben nachgewiesen werden. Demgegenüber zeigten Stewart et al., dass Patienten mit mehr als 2 entnommenen negativen SLK eine bessere Prognose hinsichtlich der rezidivfreien Zeit hatten [48]. Dieser hier nicht nachweisbare Zusammenhang ist insbesondere zurückzuführen auf die unterdurchschnittliche Anzahl entnommener Lk pro Patient (siehe Kap. 6.2.1).

7.3.5 Prognostische Faktoren nach SLK-Status

Der Sentinelstatus gilt als der bedeutendste prognostische Faktor für Rezidiv und Tod [101]. Aus diesem Grund wurden das Patientengut nach Sentinelstatus in 2 Gruppen aufgeteilt und analog dem Gesamtkollektiv in Univarianten- und Multivariantenanalysen hinsichtlich prognostischer Faktoren untersucht.

Für die Patienten ohne MiM ergaben sich als negative Faktoren: Tumorlokalisation im Kopf-/Halsbereich, Ulzeration, höheres Lebensalter und erhöhte Td. In der Multivariantenanalyse konnten, im Zusammenhang getestet, nur der Einfluss der Tumorlokalisation, des Lebensalters und der Td bestätigt werden. Ein signifikant prognostischer Einfluss der Ulzeration konnte auch hier wie für das Gesamtkollektiv nicht bestätigt werden.

Bei den SLK-positiven Patienten stellten in der Univariantenanalyse die Tumorlokalisation, die Exzisionart/-weise, die Pigmentierung (histologisch) und die LAD wichtige Parameter dar. In der Multivariantenanalyse konnte die Bedeutung der Exzisionart/-weise sowie der LAD bestätigt werden. Eine Inzisionsbiopsie war ein negativer Faktor, da sie in allen Fällen mit einem Rezidiv verbunden war. Die 21 Patienten mit einer LAD hatten einen signifikant besseren rezidivfreien Verlauf als die 8 Patienten ohne LAD, bei denen in 6 Fällen ein Rezidiv auftrat. Bei 3 von 6 Patienten zeigte sich eine weitere lymphogene Metastasierung im Abflussgebiet des SLK. Bei der Suche nach potentiellen Unterschieden in beiden Gruppen mit der Indikation zur LAD wurde lediglich ein marginal signifikantes Überwiegen der Ulzeration in der Gruppe ohne LAD gefunden ($p = 0,05$). Da die Ulzeration sowohl hinsichtlich des Sentinelstatus als auch des Rezidivverhaltens nicht als eigenständiger unabhängiger Einflussfaktor ermittelt wurde, scheint dieser Unterschied unwesentlich zu sein. Dem Ergebnis kann aufgrund der Fallzahl ($n = 8$) der Gruppe ohne LAD zwangsläufig keine große Bedeutung beigemessen werden. Dennoch kann darüber spekuliert werden, ob mit einer LAD möglicherweise die weitere Metastasierung in der Hälfte der Fälle hätte verhindert oder verzögert werden können. Die therapeutische Relevanz einer LAD ist nicht abzuweisen, auch wenn eventuell nur die rezidivfreie Zeit verlängert wird. Es bleibt offen, ob sich dieser Vorteil der LAD auch günstig auf die Mortalität auswirkt.

Es konnte gezeigt werden, dass je nach Sentinelstatus unterschiedliche Faktoren an Gewicht gewinnen und verlieren, was den starken Einfluss des Sentinelstatus auf das rezidivfreie Überleben demonstriert.

7.3.6 Sentinelbiopsie und Lymphadenektomie

Die Bedeutung des Ergebnisses der Sentinelbiopsie konnte anhand der Untersuchung herausgearbeitet werden. Ob die Sentinelbiopsie - bezogen auf das Kollektiv gesehen - an sich einen therapeutischen Nutzen hatte, kann aufgrund des Studienaufbaus nicht beurteilt werden.

Im allgemeinen führt die Sentinelbiopsie allein jedoch zu keinem Ansteigen der Überlebensrate, sondern lediglich zu einer Verringerung von Rezidiven in regionären Lk [65, 102]. Die Sentinelbiopsie kann daher nicht als Therapie betrachtet werden. Eine Indikation zur Sentinelbiopsie wird heute anhand der histologischen Td oder der präklinischen Sonographie der Td gestellt.

Dem gegenüber stehen mögliche Kontraindikation. Beispiele hierfür sind die vorhergehende Manipulation an den Lymphwegen und ein damit veränderter Lymphabfluss sowie eine psychische Instabilität der Patienten. Darüber hinaus kann dies auch für Tumore im Kopf/-Halsbereich gelten, da hier die Erfolgsrate der SLK-Biopsie zwischen 80 und 95 % schwankt [103].

Wenn auch die Prognose durch eine Sentineloperation nicht verbessert wird, so bewahrt diese zum Zeitpunkt der Diagnose eines Melanoms möglicherweise jene Patienten, die eventuell Lymphknotenmetastasen entwickeln würden vor den Komplikationen einer vollständigen radikalen LAD bei klinisch palpablen Lk im Verlauf. Aus diesem Grund erscheint die Sentinelbiopsie sinnvoll. Zudem ist die Rate positiver SLK ähnlich hoch wie die Rate der Lymphknotenmetastasen, falls die Lymphknotenregionen nur beobachtet werden [71].

Neben der Mehrheit der Befürworter gibt es auch Kritiker der Sentinelbiopsie. Diese argumentieren, dass eine Biopsie nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt und dass bei positivem Sentinelstatus keine adjuvante Therapiemöglichkeiten bestehen, die nachhaltig die Überlebenszeit verlängern könnten. Es ist zwar ein schlechtes Zeichen, wenn der Sentinel positiv ist, trotzdem kann nicht vorhergesagt werden, ob und wann weitere Metastasen auftreten. Aus diesen Gründen sollte die Sentinelbiopsie unterlassen werden [104].

Eine deutsche retrospektive Multicenterstudie konnte zeigen, dass Patienten mit Sentinelbiopsie und LAD eine signifikant bessere Überlebenschance hatten als Patienten, die erst im Verlauf bei klinisch diagnostizierbaren Makro-Metastasen eine Lymphknotendissektionen erhielten [105]. Weitere Studien belegen, dass für bestimmte Subgruppen, der Stadienhypothese (siehe Kap. 4.1.5) folgend, eine frühzeitige elektive Lymphknotendissektionen einen Benefit bringt [106, 107].

Vor dem Hintergrund, dass eine Sentinelbiopsie nicht nachweislich das Überleben verlängert und mit dem Wissen über einige Kontraindikationen, stellt sie doch ein zuverlässiges chirurgisches Vorgehen dar mit unbestreitbarem prognostischen Wert. Somit sind Sentineloperationen sowohl patientenschonender, ökonomisch vertretbarer und stellen gleichzeitig ein akkurates Staginginstrument dar, was Studien weltweit vergleichbar macht [23]. Für welche Subgruppen eine anschließende LAD die Prognose verbessert, werden laufende prospektive Studien zeigen.

7.4 Potentielle Fehlerquellen

Eine retrospektive Studie erreicht nicht die Güte einer prospektiven Studie, da die verwertbaren Informationen bereits dokumentiert sind, eine nachträgliche Ergänzung der Daten zumeist unmöglich und die Qualität der Daten geringer ist.

Auch bei der vorliegenden Untersuchung konnten fehlende Angaben in den Akten nur schwer ergänzt, mühsam bei den niedergelassenen Ärzten erfragt oder aber beispielsweise bei fehlender Protokollierung der Größe und des Gewichtes der Patienten nicht mehr recherchiert werden.

Zudem konnte der therapeutische Einsatz einer Interferontherapie, der bei 101 Patienten (44,9 %) erfolgte, nicht berücksichtigt werden. Zum einen, weil hier verschiedene Therapieschemata, hervorgerufen durch diverse Studien, eingesetzt wurden, zum anderen weil es mit 51 Therapieabbrüchen (50,5 %) zu unterschiedlichen Zeitpunkten eine starke Aufspaltung des Gesamtkollektivs gegeben hätte. Eine Beeinflussung der vorhandenen Ergebnisse durch eine Interferonbehandlung, die nicht berücksichtigt wurde, ist daher nicht auszuschließen.

In der Hautklinik Minden wurden zum Diagnosezeitpunkt routinemäßig eine Röntgen-Thorax-Aufnahme und ein Ultraschall vom Abdomen sowie bei Tumoren mit einer Td über 1,5 mm eine Magnetresonanztomographie vom Kopf und ein CT von Hals, Thorax, Abdomen und Becken durchgeführt. Trotzdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten in diese Arbeit aufgenommen wurden, die bereits primär metastasiert waren, aber mit den durchgeführten Methoden nicht erfasst wurden. Eine Züricher Studie untersuchte den Erfolg von Thorax-Röntgen-, Abdomen-Ultraschall- und Positronenemissionstomographie-Untersuchungen zum Zeitpunkt der Tumordiagnose und kam zu dem Ergebnis, dass sich alle suspekten Befunde im Verlauf nicht als Metastasen bestätigen ließen und der Aufwand zu einem solchen Zeitpunkt fragwürdig sei, da Fernmetastasen schwer zu erfassen wären [108].

Auch kann nicht ausgeschlossen werden, dass kleinste Metastasierungen bei Patienten nicht erfasst wurden und diese am Endpunkt der Beobachtung fälschlicherweise als rezidivfrei deklariert wurden. Allerdings konnte hier eine Tübinger Verlaufsstudie zeigen, dass die meisten Rezidive durch die körperliche Untersuchung aufgespürt werden und dass die Lymphknotenultraschalluntersuchung ein sensitives Verfahren darstellt, um lokoregionäre Rezidive frühzeitig zu erkennen bevor sie tastbar werden. Auf weitere bildgebende Verfahren kann bei Primärtumoren ohne MiMg verzichtet werden, besonders bei MM mit weniger als 1 mm Td [109]. Als generelles Problem jeglicher Studien bleibt festzuhalten, dass nicht alle potentiellen Faktoren berücksichtigt werden, da ein Einfluss auf das Sentinelergebnis oder das Rezidivverhalten nicht zwangsläufig erwartet werden kann.

Unabhängig von den Untersuchungsmethoden oder der gemeinsamen Tumorentität besitzt jedes Kollektiv - abhängig von seinen Auswahlkriterien - seine eigenen prognostischen Faktoren für das rezidivfreie Überleben, die je nach Unterteilung des Untersuchungsgutes weiter divergieren. So haben beispielsweise Tumore im Stadium T4 [110] andere prognostische Faktoren für das rezidivfreie Überleben als Melanome des Ohres [111] oder Melanome bis 1 mm Td [112, 113]. Die in dieser Arbeit ermittelten unabhängigen Faktoren bzgl. des rezidivfreien Verhaltens sind vor dem Hintergrund einer Berechnung für das Gesamtkollektiv sowie nach dem Sentinelstatus zu verwerfen, wobei die Auswahlkriterien zu berücksichtigen sind.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass diese Arbeit nur einen Eindruck in das Spektrum des speziellen Patientenkollektivs der Hautklinik Minden und seiner Einflussfaktoren bieten kann. Eine Verallgemeinerung der Aussagen für andere Kollektive der Klinik sowie auf anderes Patientengut ist nicht uneingeschränkt möglich.

7.5 Schlussfolgerungen

Die in der Einleitung gestellten Fragen werden wie folgt beantwortet:

1. Welche Besonderheiten zeigte das selektionierte Patientenkollektiv der Hautklinik Minden im Zeitraum von 1997 bis 2002?

Das mediane und mittlere Alter lag über dem anderer Studien. Eine Untersuchung der Anamnesebögen über die Selbstbeobachtung der Melanome im Zeitraum vor der Exzision ergab, dass eine beobachtete Größenprogredienz von knapp der Hälfte aller Patienten beobachtet und eine Dickenzunahme bei den Frauen wesentlich häufiger registriert wurde als bei den Männern. Bei

den Frauen (73,3 %) wurde das Melanom signifikant häufiger ambulant entfernt als bei den Männern (53,6 %). Die ermittelte Td lag mit 2,63 mm über einem Großteil anderer nationaler wie internationaler Studien.

2. Welche Auffälligkeiten ergaben die Ergebnisse der WLKB und was hatte Einfluss auf die MiMg?

Die Mikrometastasierungsrate lag mit 12,9 % im unteren Bereich. Ebenso unterdurchschnittlich war die mittlere Entnahmekote von 1,37 SLK pro Patient. Nur ein Patient (4,8 %) wies in 7 von 12 Lk eine weitere MiMg in der LAD auf. Signifikanten Einfluss auf die MiMg hatten der BMI, eine selbstbeobachtete Pigmentverschiebung und die Td.

3. Wie stellte sich das Rezidivverhalten dar und welche Faktoren bestimmten die Rezidivfreiheit?

Im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 40,7 Monaten wurden 42 Rezidive (18,7 %) registriert. Die falsch negative Rate, hier definiert durch das Auftreten von regionären Lymphknotenmetastasen nach vorangegangener Extirpation eines negativen SLK, lag mit insgesamt 8,2 % über der anderer Studien. Die Rate für den Kopf-/Halsbereich war mit 31,6 % außerordentlich hoch. Prognostischen Wert hinsichtlich der Rezidivfreiheit für das Gesamtkollektiv hatten die Parameter Primärtumorlokalisierung, Naevusassoziation, Sentinelergebnis, Lebensalter und Td. Eine Naevusassoziation hatte einen positiven Einfluss auf das Rezidivverhalten, was bisher nicht beschrieben wurde.

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?

Patienten ohne MiM hatten einen signifikant besseren rezidivfreien Verlauf als solche mit MiM. In der nicht mikrometastasierten Gruppe (87,1 %) hatten die Tumorlokalisierung, das Lebensalter und die Td einen signifikanten Einfluss auf das Rezidivverhalten. In der Gruppe mit MiM (12,9 %) ergab sich ein relevanter negativer Einfluss von Inzisionsbiopsien und die Unterlassung der LAD auf das Rezidivverhalten.

5. Bestand ein Unterschied im rezidivfreien Verhalten zwischen Patienten mit positivem SLK und der Durchführung einer LAD?

Die Rezidivfreiheit bei mikrometastasierten Patienten war in der Gruppe ohne LAD signifikant verkürzt. Beim Vergleich der Eigenschaften der beiden Gruppen fiel auf, dass in der Gruppe ohne LAD signifikant mehr Tumore eine Ulzeration aufwiesen. Darüber hinaus wurden keine weiteren bedeutenden Differenzen ermittelt.

6. Welche Erkenntnisse lassen sich aus den Ergebnissen für die zukünftige Behandlung des MM an der Hautklinik Minden ableiten?

Die Sentinelbiopsie wird an der Hautklinik Minden routiniert mit jährlich ansteigender Operationsanzahl durchgeführt. Hieraus resultiert ein stetig steigender chirurgischer Erfahrungsschatz, der für den Erfolg der Eingriffe von entscheidender Bedeutung ist. Nichtsdestotrotz sollte die interdisziplinäre Abstimmung mit der Nuklearmedizin und deren Methoden verbessert werden, um die Entnahmerate von SLK zu steigern. In Abwägung zu ökonomischen Zwängen könnte die histologische Aufarbeitung der SLK durch eine größere Anzahl feinerer Untersuchungsschnitte verbessert werden. Insgesamt könnten diese Maßnahmen zum Nachweis einer höheren Mikrometastasierungsrate führen. Ob sich hierdurch das Rezidivverhalten nachhaltig ändert, kann an dieser Stelle nicht abschließend beurteilt werden.